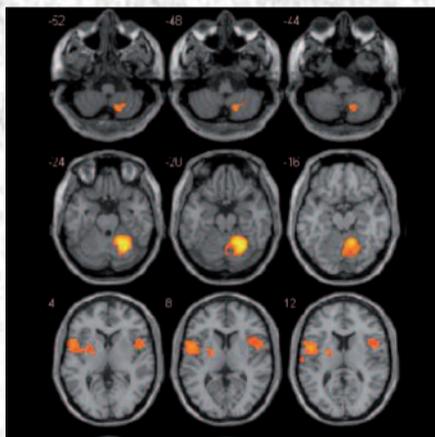
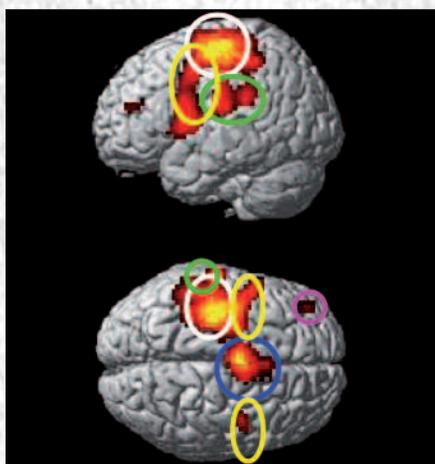


Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

3



Оригинальные статьи

Клиническая неврология

Нейроспецифические пептиды при атеротромботическом инсульте
 фМРТ в оценке сенсомоторной системы
 Система «Lokomat» в реабилитации больных после инсульта
 Дежа вю при опухолях головного мозга
 Оптическая биопсия мозга

Клинический разбор

Системная неходжкинская лимфома у больного с туберкулезом
 и СПИДом

Технологии

Интерфейс мозг-компьютер как новая технология нейрореабилитации

Научный обзор

Нейровизуализация восстановления двигательных функций
 после инсульта

Кафедра

История самарской неврологической школы

Информация

Об учреждении премии имени профессора П.Я. Гапонюка
 в области сосудистой патологии мозга

МЕКСИДОЛ®

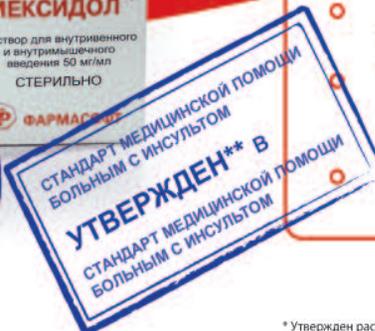
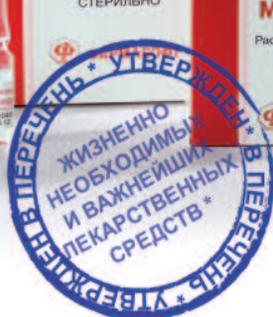
Возрождает энергию жизни!



Оригинальный российский антиоксидант и антигипоксанта прямого действия

Применение Мексидола в неврологии:

- Острые нарушения мозгового кровообращения
- Хроническая церебральная ишемия
- Дисциркуляторная, дисметаболическая, посттравматическая, токсическая, смешанная энцефалопатии
- Вертебро-базиллярная недостаточность
- Черепно-мозговая травма
- Вегето-сосудистая дистония, астении
- Легкие когнитивные расстройства атеросклеротического генеза
- Тревожные расстройства при невротических и неврозоподобных состояниях
- Полиневропатии различного генеза



Журнал Научного совета по неврологии Российской Федерации
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. Танашян
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 5. № 3 2011

УЧРЕДИТЕЛИ: НЦН 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, редактор: М.И. Лаптева, технический редактор: А.В. Калгушкина. Россия, 119435 Москва, Б. Пироговская, д. 2/6. Телефон-факс: +7 (499) 159-98-47, 159-94-77, 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: фрагменты рис. 2 из статьи Л.А. Добрыниной, Е.И. Кремневой, Р.Н. Коновалова, А.С. Кадыкова (с. 13).

В номере:

Оригинальные статьи

4

Клиническая неврология

Нейроспецифические белки в оценке состояния ткани мозга при атеротромботическом инсульте (клинико-биохимическое исследование)

М.Ю. Максимова, В.Г. Ионова, Е.Н. Сыскина, А.А. Шабалина, М.В. Костырева, О.А. Сенектутова – Научный центр неврологии РАМН; Московский государственный медико-стоматологический университет (Москва)

Использование пассивной двигательной парадигмы в оценке сенсомоторной системы методом функциональной МРТ

11

Л.А. Добрынина, Е.И. Кремнева, Р.Н. Коновалов, А.С. Кадыков – Научный центр неврологии РАМН (Москва)

Влияние тренировок на системе «Lokomat» на выраженность двигательных нарушений у пациентов, перенесших инсульт

20

А.С. Ключков, А.А. Теленков, Л.А. Черникова – Научный центр неврологии РАМН (Москва)

Диагностическое значение феномена дежа вю в клинике опухолей головного мозга

26

П.Н. Власов, А.В. Червяков, С.В. Ураков, А.А. Лукина – Московский государственный медико-стоматологический университет; Научный центр неврологии РАМН; НИИ Нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко РАМН (Москва)

Лазер-индуцированная аутофлуоресценция для оценки метаболизма и гемодинамики головного мозга

32

А.Б. Салмина, В.В. Салмин, О.В. Фролова, Д.И. Лалетин, М.А. Фурсов, Д.П. Скомороха, А.А. Фурсов, М.А. Кондрашов, Н.Н. Медведева, Н.А. Малиновская, Н.С. Манторова – НИИ молекулярной медицины и патобиохимии; ГОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; ИИФиРЭ ФГАОУ СФУ (Красноярск)

Клинический разбор 40

Системная неходжкинская лимфома у больного, страдающего туберкулезом и СПИДом, клинически протекающая с синдромом острой полирадикулоневропатии

А.А. Савин, Ф.А. Батыров, Ю.Г. Пархоменко, О.А. Тишкевич, И.М. Тишкевич, Н.В. Мозгалева, Р.В. Мальцев, М.С. Скопин, Л.А. Савин, Ю.К. Хохлов – Московский государственный медико-стоматологический университет; Туберкулезная клиническая больница № 7 г. Москвы; Инфекционная клиническая больница № 2 г. Москвы

Технологии 46

Интерфейс мозг-компьютер как новая технология нейрореабилитации

О.А. Мокиенко, Л.А. Черникова, А.А. Фролов – Научный центр неврологии РАМН; Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН (Москва)

Научный обзор 53

Возможности функциональной и структурной нейровизуализации в изучении восстановления двигательных функций после ишемического инсульта

Л.А. Добрынина – Научный центр неврологии РАМН (Москва)

Кафедра 62

История самарской неврологической школы

И.Е. Повереннова – Самарский государственный медицинский университет

Информация 66

Об учреждении премии имени профессора П.Я. Гапонюка в области сосудистой патологии мозга

Нейроспецифические белки в оценке состояния ткани мозга при атеротромботическом инсульте (клинико-биохимическое исследование)

М.Ю. Максимова, В.Г. Ионова, Е.Н. Сыскина, А.А. Шабалина, М.В. Костырева, О.А. Сенектутова

Научный центр неврологии РАМН;

Московский государственный медико-стоматологический университет (Москва)

Исследование содержания нейроспецифических белков позволяет оценить тяжесть изменения ткани мозга. Было обследовано 26 больных с атеротромботическим подтипом ишемического инсульта. Контрольную группу составили 15 здоровых лиц. Всем больным проводилось неврологическое обследование, КТ или МРТ головного мозга. Пациенты с опухолями мозга, инфарктами мозга, интрацеребральными гематомами, черепно-мозговыми травмами, инфекционными заболеваниями центральной нервной системы в последние три месяца до поступления в стационар были исключены из исследования. Тяжесть неврологических нарушений оценивалась с помощью шкалы инсульта Национального института здоровья. Содержание белка S100 и нейроспецифической енолазы (NSE) в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости определялось иммуноферментным методом. Высокое содержание белка S100 и NSE в цереброспинальной жидкости и сыворотке крови у больных с атеротромботическим инсультом обусловлено как разрушением клеток ткани мозга, так и нарушением целостности гематоэнцефалического барьера, и указывает на тяжелую степень структурных изменений мозга.

Ключевые слова: нейроспецифические пептиды, атеротромботический инсульт, биохимические маркеры острого инсульта

Одним из наиболее перспективных направлений ангионеврологии стала нейрохимия, в сферу которой вошли исследования спектра нейроспецифических белков. Именно этому классу биологически активных молекул, характеризующихся высокой специфичностью для клеток нервной ткани, отводится значительная роль в оценке состояния ткани мозга при нарушениях мозгового кровообращения.

Развитие концепции, базирующейся на предположении о том, что специфические свойства той или иной ткани определяются, в конечном счете, первичной структурой специфичных для нее белков, привело к открытию нейроспецифических белков [25].

Безусловно, термин «нейроспецифичность» уже давно стал весьма относительным, причем степень этой относительности продолжает увеличиваться параллельно росту чувствительности и специфичности способов качественного и количественного определения белков.

Гипотеза о присутствии в мозге некоторых биологических видов уникальных белков, сохранившихся в процессе эволюции и выполняющих функции, специфические для нервной системы и общие для всех видов, побудила В.В. Мооге и соавт. провести сравнительный физико-химический анализ белкового спектра экстрактов из мозга [25]. Сопоставление белковых карт, полученных методом двумерного электрофореза в крахмальном геле, для фракций, приготовленных из мозга при ионообменной хроматографии и гель-фильтрации, позволило обнаружить два нейроспецифических белка [25, 29]. Впоследствии один из них был идентифицирован как белок S100 [25].

Белок S100 был выделен из мозга быка в лаборатории В.В. Мооге в 1965 г. [25]. Общий химический анализ белка S100 не выявил в его составе углеводов, липидов и нуклеиновых кислот. При исследовании аминокислотного состава отмечено высокое содержание глутаминовой и аспарагиновой кислот, фенилаланина и относительно небольшое количество триптофана, тирозина и пролина [25].

Несмотря на чрезвычайную разнородность данных, полученных на ранних этапах исследований молекулярной структуры белка S100, к настоящему времени сформировалось общепринятое мнение о количестве и размерах субъединиц, образующих его нативную форму. Считается, что в своем большинстве естественные разновидности белка S100 являются димерами, построенными из субъединиц двух типов – α и β , близких по размеру и сходных по аминокислотному составу и первичным структурам [16].

Анализ гена белка S100P (ген расположен на 21-й хромосоме в локусе 21q22.3 [5]) показал, что он имеет структуру интронов и экзонов, аналогичную той, что наблюдается и у других представителей семейства белков S100: ген этой субъединицы содержит 3 экзона, при этом в третьем экзоне находится участок, кодирующий Ca^{2+} -связывающий центр. Промоторный регион гена белка S100P содержит регуляторный элемент, чувствительный к воздействию cAMP, в ответ на которое происходит усиление биосинтеза этого белка [13].

История идентификации нейроспецифической енолазы (NSE), или антигена 14-3-2, тесно связана с открытием первого нейроспецифического белка S100. С середины 60-х годов В.В. Мооге и его сотрудники вели систематический поиск неизвестных цитоплазматических нейроспецифических белков в экстрактах из мозга [7, 29].

В 1977 г. А. Grasso в сотрудничестве с В.В. Moore и соавт. опубликовали детальное описание способа получения гомогенных препаратов белка NSE [10].

Выделение двух первых нейроспецифических белков, а также приготовление специфических антисывороток уже на начальных этапах исследований позволили получить сначала косвенные, а затем и непосредственные свидетельства того, что один из них является специфически нейрональным (NSE), а второй — глиальным (S100) белком [8]. Однако причины специализированного появления нейроспецифической енолазы именно в нейронах остаются пока невыясненными.

Аминокислотный состав NSE характеризуется большим количеством моноаминодикарбоновых кислот (аспарагиновой и глутаминовой), а также глицина, аланина и лейцина [10].

Первичные структуры определяются последовательностями нуклеотидов в соответствующих генах, различных для всех видов субъединиц (в частности, ген NSE — EN02 находится в локусе 12p13) [6]. Структуры всех этих генов (и соответствующих полипептидных белковых цепей) были расшифрованы на рубеже 80–90-х годов [23].

Биологическая функция нейроспецифических белков

В 1966 г. Н. Hyden и Н. McEwen впервые сообщили об иммунофлюоресцентном исследовании распределения белка S100 на срезах ткани мозга [15]. Авторы обнаружили специфическую локализацию белка преимущественно в клетках нейроглии, а также небольшие его количества в ядрах нейронов. Вопрос о синтезе антигена S100 в нейронах остается открытым: имеются как позитивные результаты [11, 12], демонстрирующие наличие этого антигена в мембранах нейронов и синаптических окончаниях, так и негативные данные [8], свидетельствующие об его отсутствии в нейронах на уровне как световой, так и электронной микроскопии.

Различия в содержании этого белка в мозге и в тканях ненейроэктодермального происхождения таковы, что к настоящему времени сложилось общее мнение о том, что в пределах нервной системы антиген S100 локализуется преимущественно в глиальных элементах — астроцитах, шванновских клетках и олигодендроглиоцитах (при этом остаются дискуссионными вопросы о возможной локализации небольшого количества антигена S100 вне нейроглии).

В связи с глиальной локализацией белков этой группы основная масса исследований была посвящена изучению их распределения в ткани опухолей головного мозга [9]. Несмотря на некоторые различия в концентрациях, характерных для той или иной гистологической группы опухолей, практически все публикации отражают их тенденцию к упрощению в отношении белка S100, т.е. к значительному уменьшению концентраций белков этой группы в ткани опухоли [1].

Так как концентрации нейроспецифических белков в биологических жидкостях низки, то разработка поиска белка S100 в этих системах стала возможной с созданием радиоиммунного и иммуноферментного методов его детекции [18].

F. Michetti и соавт. показали возможность выделения белка S100 в цереброспинальной жидкости при периферических невропатиях, в 60% случаев — при боковом амиотрофическом склерозе, в 70% — при рассеянном склерозе в фазе обострения, в 100% — при остром энцефаломиелите, а также при травматическом и опухолевом повреждении нервной ткани. Эти исследователи проанализировали образцы цереброспинальной жидкости 397 больных. Белок S100 был обнаружен у пациентов с опухолевой компрессией спинного мозга (в 75% случаев), инфарктами мозга (52%), субарахноидальными кровоизлияниями и гематомами мозга (47%), деменцией (27%), рассеянным склерозом (6%), воспалительными заболеваниями нервов (30%), а также с вирусной (36%) и бактериальной (15%) инфекциями центральной нервной системы. В этом исследовании впервые на основании исходных концентраций антигена S100 была сделана попытка прогнозирования исхода заболевания при тех или иных критических состояниях, обусловленных патологией нервной системы [25].

Разработка высокоспецифичных и чувствительных методов определения всех форм енолазы позволила исследовать их качественное и количественное распределение в различных тканях и клетках. Концентрации около 15–20 мкг/мг растворимого белка установлены для NSE в экстрактах из мозга крысы и человека [22].

На высоком техническом уровне проведено исследование К. Мокуро и соавт. [27], которые иммуноферментным методом определяли белок S100 в цереброспинальной жидкости больных с неврологическими заболеваниями. Также авторами было впервые проведено определение уровня S100 в цереброспинальной жидкости здоровых доноров (0,33 нг/мл). Статистически значимое увеличение концентрации белка S100 было выявлено при энцефалитах — более чем в 6 раз по сравнению с нормой, при инфарктах мозга — в 4, при рассеянном склерозе — в 3, при хроническом полирадикулоневрите — в 5, а также при опухолях мозга — в 80 раз. Отмечая высокое техническое качество этой работы, нельзя не обратить внимание на недостаточную репрезентативность обследованных групп: так, в группах больных с менингитами или болезнью Паркинсона было проанализировано от 18 до 24 образцов цереброспинальной жидкости, а в группах больных с рассеянным склерозом и опухолями мозга — лишь по два.

Другим клиническим направлением, которое позволяет не только косвенно оценивать проницаемость гематоэнцефалического барьера для антигена S100, но и определять непосредственно степень возможной аутоагрессии, является иммунохимическое определение аутоантител к этому антигену в сыворотке крови [2, 17, 24].

Клеточная локализация церебральных форм енолазы исследовалась иммуногистохимическими методами. Обнаруживаясь практически во всех нейронах, NSE распределяется по цитоплазме этих клеток.

Имуноферментный анализ NSE впервые был разработан группой исследователей под руководством К. Kato и соавт. и применен для определения уровней данного антигена в сыворотке крови больных с нейроblastомами. Они определили, что нормальные концентрации NSE в сыворотке взрослых людей (2,87 нг/мл) несколько ниже, чем у детей. У обследованных пациентов с нейроblastомами содержания NSE в сыворотке составляло 13,6–330 нг/мл [19].

Весьма интересно сообщение R. Dauberschmidt и соавт. о применении радиоиммунного метода анализа NSE для выявления степени изменения ткани мозга и для контроля стабильности гематоэнцефалического барьера при травмах головного мозга. Уровень этого белка определялся в сыворотке крови и в цереброспинальной жидкости больных с травмами различной степени тяжести. Было показано увеличение концентрации NSE в сыворотке от 7 до 64 нг/мл и в цереброспинальной жидкости от 2 до 9 нг/мл. При этом более тяжелой клинической картине соответствовала более высокая концентрация NSE. На основании анализа кривых изменения концентрации белка в динамике патологического процесса авторы предлагают использовать количественное определение NSE для прогнозирования возможных исходов заболевания (чем выше концентрация NSE в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости, тем выше вероятность смерти больного).

В общем плане исследования астроцитарно-нейрональных взаимодействий весьма интересна работа V. Bonhomme и соавт., экспериментально доказавших, что при усилении защитной реакции астроцитов на введение токсических веществ происходит снижение концентрации NSE в крови. На этом основании авторы предполагают, что астроциты могут до определенной степени «экранировать» нейроны, защищая их от действия некоторых эндо- и экзотоксинов; при этом NSE является надежным маркером степени изменения нейронов. Таким образом, в данной работе еще раз была показана уникальная специфичность NSE для нейронов и продемонстрирована целесообразность выявления NSE для оценки их функционального состояния на различных стадиях заболевания [4].

Характеристика больных и методов исследования

В исследование были включены 26 больных с атеротромботическим инсультом в возрасте от 50 до 82 лет. Все больные были доставлены в стационар службой скорой медицинской помощи в первые сутки заболевания.

Пациенты с инфарктами мозга, интрацеребральными гематомами, черепно-мозговыми травмами, инфекционными заболеваниями центральной нервной системы, перенесенными в последние три месяца до поступления в стационар, и опухолями мозга были исключены из исследования.

Диагностика острого нарушения мозгового кровообращения (НМК) и основного сосудистого заболевания проводилась с использованием общеклинических методов, неврологического осмотра, ультразвукового исследования магистральных артерий головы, рентгеновской компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии головного мозга, офтальмологического исследования, ЭКГ, исследования гемореологических показателей (фибриноген, МНО, АЧТВ) и биохимических показателей крови (глюкоза, мочевины, креатинин, холестерин, билирубин).

Для объективизации степени выраженности имеющихся клинических симптомов и оценки тяжести неврологических нарушений при поступлении больных в стационар и в динамике острого периода инсульта нами применялись следующие международные шкалы:

1. Шкала инсульта Национального института здоровья (NIHSS – с диапазоном значений от 0 до 36 баллов (норма – 0 баллов));
2. Индекс Бартел – с диапазоном значений от 0 до 100 баллов (норма 100 баллов) – дающий представление о повседневной функциональной активности.

Биохимические маркеры состояния ткани мозга

Определение белка S100 (S100 IB и S100 BB формы) в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости проводилось иммуноферментным методом с использованием реактивов CanAg Diagnostics. Метод определения белка S100 является твердофазным неконкурентным методом, основанным на прямой «сэндвич-технологии».

Образцы пациентов инкубируются вместе с биотинилированными анти S100 моноклональными мышинными антителами в покрытых стрептовидином ячеек микропланшета. В процессе инкубации белок, содержащийся в образцах, адсорбируется на покрытых стрептовидином ячеек с анти S100 антителами. Стрипы затем промываются и инкубируются с анти S100 антителами, меченными пероксидазой хрена. Далее добавляется хромогенный субстрат и происходит ферментативная реакция, в процессе которой появляется окраска. Интенсивность окраски зависит от содержания антигена в образце.

Определение нейроспецифической енолазы (NSE) в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости также было основано на количественном иммуноферментном анализе прямого «сэндвичного» типа.

Результаты и обсуждение

Острое развитие инсульта отмечено в 70%, подострое – в 8%, апоплектиформное – в 12% случаев.

Общемозговые симптомы. Головная боль встречалась у больных с тромбозом внутренней сонной артерии (ВСА) довольно часто. Тошнота и рвота – в единичных случаях. Они сочетались с головной болью и выраженными неврологическими нарушениями; редко возникали в начальном периоде инсульта, чаще развивались при ухудшении состояния больного.

Менингеальный синдром в острой стадии НМК был выявлен в 40%. Как правило, он был выражен умеренно и сочетался с другими общемозговыми симптомами и очаговыми нарушениями, указывающими на обширную область изменения мозга.

Оглушение и психомоторное возбуждение встречались чаще (50%) и наряду с очаговыми симптомами нередко являлись начальными признаками инфаркта мозга.

Сопор (у 6 больных), как правило, отмечался при апоплектиформном и остром течении инсульта.

У 8 больных (30%) изменения сознания не было.

Очаговые неврологические симптомы. Частым симптомом в острой стадии инфаркта был полушарный парез зрачка, он выявлен в 9 случаях из 26. В 2 наблюдениях парез зрачка был наиболее выражен – глазные яблоки повернуты «в сторону

очага». В 4 случаях парез зрака был выражен умеренно – глазные яблоки повернуты в сторону, однако больной по инструкции или спонтанно доводит глазные яблоки до средней линии. Легкая степень пареза зрака отмечена у 3 больных, когда больной лишь «хуже смотрит в противоположную от очага сторону».

Во всех наблюдениях отмечался парез лицевой мускулатуры. В большинстве из них нарушалась иннервация нижнего отдела лицевой мускулатуры, и лишь изредка проявлялся периферический парез лицевой мускулатуры (3 больных). Изолированного нарушения функции подъязычного нерва мы не отмечали. Нарушение функции подъязычного нерва всегда сочеталось с нарушением иннервации лицевого нерва.

Бульбарные нарушения наблюдались у 16 больных. Ядра языкоглоточного и блуждающего нервов не являлись зоной кровоснабжения артерий каротидной системы, и поэтому нарушения их функций в острой стадии инфаркта должны рассматриваться как вторичные стволовые симптомы или как проявление ранее перенесенных НМК в вертебрально-базиллярной системе. Умеренно выраженные нарушения глотания, парез мягкого неба со снижением рефлекса с мягкого неба, особенно на стороне полушарного очага – наиболее часто встречающийся симптомокомплекс, возникающий как результат вторичного стволового синдрома.

Двигательные нарушения оказались наиболее частыми и постоянными симптомами при закупорке ВСА. В острой стадии инфаркта чаще они наблюдались в виде гемиплегии или грубых гемипарезов. Таких случаев было 22. В остальных 4 случаях имели место разнообразные, так называемые диссоциированные «корковые» двигательные расстройства.

В 8 случаях в остром периоде отмечалась выраженная гипотония мышц у больных с обширными инфарктами головного мозга. В 4 случаях гипотония была двусторонней и в 4 случаях – односторонней. Двусторонняя мышечная гипотония встречалась наряду с грубыми двигательными нарушениями у больных с измененным сознанием и всегда являлась плохим прогностическим признаком. Раннее и устойчивое повышение мышечного тонуса в острой стадии инфаркта мозга наблюдалось у большинства больных. Мышечная гипертония распределялась избирательно: в руке – чаще всего в пронаторах предплечья, в сгибателях предплечья и в меньшей степени в аддукторах плеча и мышцах кисти, в ноге – в разгибателях голени и бедра.

Нарушения речи наблюдались у 18 больных: в 6 случаях имела место тотальная афазия, в 4 – смешанная, в одном случае – сенсорная афазия, в 3 – моторная афазия и в остальных 5 – корковая дизартрия.

При поступлении больных тяжесть неврологической симптоматики в среднем по группе составила 14 [10; 16] баллов по шкале NIHSS.

В острейшем периоде атеротромботического инсульта 9 из 26 больных (35%) умерли. В группе больных с летальным исходом тяжесть неврологических нарушений в первые сутки инсульта в среднем по группе составила 17 [15; 20] баллов по шкале NIHSS. Во всех случаях причиной смерти

таблица 1: Величина и количество инфарктов при атеротромбозе внутренней сонной артерии.

Величина инфарктов и их количество				Всего случаев
обширные	большие	средние	малые глубинные инфаркты	
8-8*	11-11*	7-10*	13**	26

Примечание: * первое число – количество случаев, второе – суммарное количество инфарктов; ** число случаев, в которых обширные, большие и средние инфаркты сочетались с множественными малыми глубинными инфарктами.

был обширный инфаркт мозга вследствие продолженного из ВСА в интрацеребральные сосуды тромба. Наиболее четко отрицательная динамика очаговой и общемозговой симптоматики была сопряжена с апоплектиформным развитием инсульта. Сопор, выраженная степень полушарного пареза зрака, двусторонняя мышечная гипотония также оказались наиболее отрицательными прогностическими признаками.

У 13 больных имелась тенденция к регрессу двигательных нарушений.

В группе выживших пациентов тяжесть неврологических нарушений на 7 сутки заболевания составила 9 [7; 13] баллов, на 21 день – 9 [7; 11] баллов; уровень социальной адаптации по шкале Бартел на 7 сутки – 34 [15; 50] баллов, на 21 сутки – 37 [25; 50] баллов.

Анализ данных томографического исследования. Из 26 случаев с атеротромбозом ВСА в 8 случаях были обнаружены 8 обширных инфарктов мозга, в 11 случаях – 11 больших инфарктов, в 7 случаях – 12 средних инфарктов (у 5 из этих пациентов таких инфарктов в каждом случае было больше 1). Кроме того, в 17 уже указанных случаях с обширными, большими и средними инфарктами были выявлены малые глубинные инфаркты большого мозга (табл. 1).

Обширные инфаркты в 8 случаях локализовались в бассейнах средней и передней мозговых артерий. В 3 случаях они были одиночными, в 5 – сочетанными, т.е. в этих случаях были выявлены малые глубинные инфаркты в базальных ядрах полушарий большого мозга.

Большие инфаркты во всех 11 случаях локализовались в бассейне средней мозговой артерии. В 5 – случаях эти инфаркты были одиночными, в 6 – они сочетались с инфарктами меньшей величины, локализовавшимися как в том же, так и в противоположном полушарии большого мозга.

Изолированные средние инфаркты наблюдались только в 2 случаях. В остальных 5 они сочетались с другими инфарктами: с другими средними – в 2 случаях, со средним инфарктом и малыми глубинными инфарктами – в 2 случаях, с множественными малыми глубинными инфарктами – в 1 случае.

Исследование биохимических маркеров состояния ткани мозга

Исследование экспрессии нейроспецифических белков в качестве маркеров состояния ткани мозга у больных с ише-

таблица 2: Маркеры состояния ткани мозга в цереброспинальной жидкости при атеротромботическом инсульте (первые сутки заболевания).

Показатели, среднее значение	Группы больных	Контроль (n=15)
	Атеротромботический инсульт (n=26)	
Белок S100, мкг/л	6,4±1,5*	3,7±0,6
Нейроспецифическая енолаза (NSE), мкг/л	6,3±1,1*	5,2±1,1

Примечание: * различие между группой АТИ и контролем со степенью статистической значимости $p < 0,05$.

таблица 3: Маркеры состояния ткани мозга в сыворотке крови при атеротромботическом инсульте (первые сутки заболевания).

Показатели, среднее значение	Группы больных	Контроль (n=15)
	Атеротромботический инсульт (n=26)	
Белок S100, мкг/л	0,2±0,1*	0,1±0,04
Нейроспецифическая енолаза (NSE), мкг/л	51,5±13,7*	21,2±7,3

Примечание: * различие между группой АТИ и контролем со степенью статистической значимости $p < 0,05$.

мическим инсультом наряду с методами нейровизуализации – одно из перспективных направлений в ангионеврологии [14, 20, 21, 28].

У больных с атеротромботическим подтипом ишемического инсульта выявлено статистически значимое повышение содержания белка S100 и NSE в цереброспинальной жидкости и сыворотке крови (табл. 2, 3), что обусловлено изменением ткани мозга, разрушением нейрональных мембран и активацией нейроглии [30, 32, 33].

Высокий уровень содержания белка S100 и NSE отражает большой объем структурных изменений мозга [26, 31]. При объеме инфаркта мозга более 5 см³ содержание белка

S100 и NSE в сыворотке крови значительно выше, чем при объеме инфаркта мозга менее 5 см³, причем концентрация белков коррелирует с тяжестью неврологических нарушений [34].

Высокое содержание нейроспецифических белков как в сыворотке крови, так и в цереброспинальной жидкости выявлено при корково-подкорковых инфарктах мозга, в то время как у больных с малыми глубинными инфарктами мозга отмечено незначительное повышение белка S100 и NSE [34].

F.C. Varone и соавт. (1993) показали возможность использования NSE как клинико-диагностического критерия для оценки степени изменения нейронов головного мозга при ишемическом и геморрагическом инсульте. Эти исследователи обнаружили повышение концентрации NSE в сыворотке крови больных с ишемическим инсультом, причем концентрация белка коррелировала с тяжестью заболевания [3].

Уровень экспрессии белка S100 зависит от механизма развития ишемического инсульта: у пациентов с кардиогенной эмболией содержание белка S100 выше, чем у пациентов с лакунарным инсультом. В ряде клинических исследований у пациентов с инсультом установлена связь между ранним увеличением концентрации S100 в сыворотке крови и исходом заболевания [34].

Сопоставляя количественные данные содержания белка S100 и NSE в цереброспинальной жидкости и сыворотке крови, можно сделать вывод о том, что прорыв гематоэнцефалического барьера приходится на 1 сутки атеротромботического инсульта.

Высокое содержание белка S100 и NSE в цереброспинальной жидкости было выявлено у 80% (21 из 26) пациентов с атеротромботическим инсультом; 9 из них (35%) впоследствии умерли при явлениях отека мозга. Таким образом, иммуноферментный скрининг белка S100 и NSE в цереброспинальной жидкости и сыворотке крови позволяет объективизировать степень изменения состояния ткани мозга. Количественное определение белка S100 и NSE может быть рекомендовано в качестве дополнительного теста при определении тяжести течения атеротромботического инсульта, а также для контроля эффективности проводимой терапии.

Список литературы

1. Березин В.А., Велик Я.В. Специфические белки нервной ткани. Киев: Наукова думка, 1990: 264.
2. Крыжановский Г.Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы. М.: Медицина, 1980: 360.
3. Barone F.C., Clerk R.K., Price W.J. et al. Neuron-specific enolase increases in cerebral and systemic circulation following focal ischemia. Brain Res. 1993; 1: 71–72.
4. Bonhomme V., Hans P. et al. Neuron-specific enolase as a marker of in vitro neuronal damage Part III. Investigation of the astrocyte protective effect against kainate-induced neurotoxicity. J. Neurosurg. Anesthesiol. 1993; 2: 9–22.
5. Burmeister M., Kim S. et al. A map of the distal region of the long arm of human chromosome 21 constructed by radiation hybrid mapping and pulsed-field gel electrophoresis. Genomics 1991; 9: 19–30.
6. Chen S.-H., Giblett E.R. Enolase: human tissue distribution and evidence for three different loci. Am. hum. Genet. 1976; 39: 277–280.
7. Cicero T.J., Cowan W.M. et al. The cellular localization of the two brain specific proteins, S100 and 14-3-2. Brain Res. 1970; 18: 25–34.
8. Cocchia D. Immunocytochemical localization of the S100 protein in the central nervous system of adult rat. Neurosci. Lett. 1979; 13 (suppl. 3): 158.

9. Eng L.F., Ghirmikar R.S., Lee Y.L. Glial fibrillary acidic protein: GFAP-thirty-one years (1969–2000). *Neurochem. Res.* 2000; 25 (9–10): 1439–1451.
10. Grasso A., Roda G. et al. Preparation and properties of the brain specific protein 14-3-2. *Brain Res.* 1977; 124: 497–507.
11. Haglid K.G., Hamberger A. et al. Cellular and subcellular distribution of the S100 in rabbit and rat central nervous system. *J. Neurosci. Res.* 1976; 2: 175.
12. Hansson H.A., Hyden H., Ronnback L. Localization of S100 protein in isolated nerve cells by immunoelectron microscopy. *Brain Res.* 1975; 93: 123.
13. Higashida H., Sano M., Kato K. Forskolin induction of S100 protein in glioma and hybrid cells. *J. cell. Physiol.* 1985; 122: 39–44.
14. Hill M.D., Jackowski G., Bayer N., Lawrence M., Jaeschke R. Biochemical markers in acute ischemic stroke. *CMAJ Can. Med. Assoc. J.* 2000; 162: 1139–1140.
15. Hyden H., McEwen H. A glial protein specific for the nervous system. *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 1966; 55: 354–358.
16. Isobe T., Okuyama T. The amino acid sequence of S100 protein (PAP-IB protein) and its relation to calcium-binding proteins. *Europ. J. Biochem.* 1978; 89: 379–388.
17. Jankovic B.D. Neural tissue hypersensitivity in psychiatric disorders with immunologic features. *J. Immunol.* 1985; 135 (2): 8536–8575.
18. Kato K., Nakajima T., Ishiguro Y. Sensitive enzyme immunoassay for S100 protein: determination in human cerebrospinal fluid. *Biomed. Res.* 1982; 3: 24–28.
19. Kato K., Umeda Y. et al. Use of antibody Fab-fragments to remove interference by rheumatoid factors with the enzyme-linked sandwich immunoassay. *FEBS Lett.* 1979; 102: 253–256.
20. Laskowitz D.T., Blessing R., Floyd J. et al. Panel of biomarkers predicts stroke. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2005; 1053: 30.
21. Lynch J.R., Blessing R., White W.D. et al. Novel diagnostic test for acute stroke. *Stroke* 2004; 35: 57–63.
22. Marangos P.J., Schmechel D. et al. Measurement of neuronal and non-neuronal enolase of rat, monkey and human tissues. *J. Neurochem.* 1979; 33: 319–329.
23. Martin B.M., Marangos P.J. et al. Structural studies of human neuron-specific enolase. *Fed. Proc. ASBC Abstr.* 1986; 45: 2146.
24. Mecocci P., Parnetti L. et al. Serum anti-GFAP and anti-S100 autoantibodies in brain aging, Alzheimer's disease and vascular dementia. *J. Neuroimmunol.* 1995; 57: 165–170.
25. Michetti F., Massaro A., Russo G. The S100 antigen in cerebrospinal fluid as a possible index of cell injury in the nervous system. *J. Neurol. Sci.* 1980; 44: 259–263.
26. Marcovina S.M., Crea F., Davignon J. et al. Biochemical and bioimaging markers for risk assessment and diagnosis in major cardiovascular diseases: a road to integration of complementary diagnostic tools. *J. Int. Med.* 2007; 261: 214–234.
27. Mokuno K., Kato K. et al. Neuron-specific enolase and S100 protein levels in cerebrospinal fluid of patients with various neurological disorders. *J. Neurol. Sci.* 1983; 60: 434–454.
28. Montaner J., Delgado P., Purroy F. et al. Biochemical diagnosis of acute stroke using a panel of plasma biomarkers. *Cerebrovasc. Dis.* 2005; 19: 47.
29. Moore B.W., McGregor D. Chromatographic and electrophoretic fractionation of soluble proteins of brain and liver. *J. Biol. Chem.* 1965; 133: 1647–1653.
30. Reynolds M.A., Kirchick H.J., Dahlen J.R. et al. Early biomarkers of stroke. *Clin Chem.* 2003; 49: 1733–1739.
31. Ridker P.M., Brown N.J., Vaughan D.E. et al. Established and emerging plasma biomarkers in the prediction of first atherothrombotic events. *Circulation* 2004; 109: IV–6.
32. Takahashi M., Chameczuk A., Hong Y., Jackowski G. Rapid and sensitive immunoassay for the measurement of serum S100B using isoform-specific monoclonal antibody. *Clin Chem.* 1999; 45: 1307–1311.
33. Vasan R.S. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation* 2006; 113: 2335–2362.
34. Wunderlich M.T., Ebert A.D., Kratz T. et al. The early neurobehavioral outcome after stroke is related to the release of neurobiochemical markers of brain damage. *Stroke* 1999; 30: 1190–1195.

Neurospecific peptides in the assessment of brain damage in patients with atherothrombotic stroke

M.Ju. Maximova, V.G. Ionova, E.N. Syskina, A.A. Shabalina, M.V. Kostyreva, O.A. Sinektutova

*Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences;
Moscow State Medical-Stomatologic University (Moscow)*

Key words: neurospecific peptides, atherothrombotic stroke, biochemical markers of acute stroke

Assessment of neurospecific peptides provide quantitative information about the severity of ischemic cell damage. We studied 26 patients with atherothrombotic stroke. Control group comprised 15 healthy volunteers. Each patient underwent neurological examination and CT or MRI of the brain on admission. Patients with documented or clinical evidence of nervous system tumor, brain infarction, hemorrhage, head trauma, or central nervous system infection within 3 months before admission were excluded from this study. Stroke severity was rated using the National

Institutes of Health Stroke Scale. S100 and NSE assays were performed using a radioimmunoassay technique. S100 and NSE levels were measured in cerebrospinal fluid (CSF) and serum. CSF and serum S100 and NSE levels were elevated in patients with atherothrombotic stroke compared with the control group. Elevation of S100 and NSE levels in CSF and serum after ischemic stroke may be a result of combined leakage out of necrotic cells and passage through an impaired brain-blood barrier, indicating severe ischemic cell injury.

Контактный адрес: Максимова Марина Юрьевна – докт. мед. наук, главн. науч. сотр. 2-го неврологического отделения Научного центра неврологии РАМН. 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. Тел.: +7 (495) 490-25-05.

Ионова В.Г. – докт. мед. наук, проф., руководитель лаб. гемореологии и гемостаза НЦН РАМН;

Сыскина Е.Н. – асп. кафедры неврологии стоматологического факультета МГМСУ;

Шабалина А.А. – канд. мед. наук, старш. науч. сотр. лаб. гемореологии и гемостаза НЦН РАМН;

Костырева М.В. – врач-лаборант лаб. гемореологии и гемостаза НЦН РАМН;

Сенектутова О.А. – асп. кафедры неврологии стоматологического факультета МГМСУ (Москва).

Использование пассивной двигательной парадигмы в оценке сенсомоторной системы методом функциональной МРТ

Л.А. Добрынина, Е.И. Кремнева, Р.Н. Коновалов, А.С. Кадыков

Научный центр неврологии РАМН (Москва)

Было проведено исследование нейронных сетей сенсомоторной системы семи здоровых добровольцев при выполнении активных и пассивных движений правым и левым указательным пальцем в заданном темпе методом функциональной МРТ (фМРТ). При обработке полученных данных для обеих парадигм было выявлено доминирование активации первичной сенсомоторной, премоторной, дополнительной моторной коры, вторичных сенсорных зон на стороне, противоположной движению, а также активации в полушарии мозжечка, соответствующем стороне движения. Было показано совпадение зон региональной активации, а также объема активации, амплитуды и координат вокселей с максимальными значениями в первичной моторной и сенсорной коре. Полученные данные позволяют использовать пассивные движения наряду с активными для исследования сенсомоторной коры и рекомендовать парадигму пассивных движений указательным пальцем в заданном темпе для исследования сенсомоторной системы больных с двигательными нарушениями.

Ключевые слова: фМРТ, сенсомоторная кора, двигательное восстановление, пассивные движения, активные движения

Изучение движений в норме и патологии неразрывно связано с исследованием анатомо-физиологических особенностей и функции сенсомоторной системы. Появление метода функциональной МРТ, позволяющего неинвазивно картировать нейронные сети двигательного системного модуля и оценивать внутрисетевое взаимодействие, значительно улучшило понимание нейронных механизмов движения и приблизило возможность управления ими для оптимизации восстановления движений при патологии. В большинстве исследований используется фМРТ, основанная на измерении уровня оксигенации крови (Blood Oxygenation Level Dependent – BOLD). Выполнение определенного задания приводит к повышению активности задействованных пулов нейронов (нейронная сеть), что сопряжено с увеличением локального мозгового кровотока, повышением концентрации оксигемоглобина в ткани и выведением дезоксигемоглобина в локальную капиллярную сеть. Выраженность выявляемой при этом активации на фМРТ имеет обратно пропорциональную зависимость от концентрации дезоксигемоглобина, обладающего парамагнитными свойствами [1].

В последнее десятилетие отмечается возрастающий интерес к изучению изменений, происходящих в коре головного мозга больных с инсультом. Исследования фМРТ сенсомоторной системы здоровых добровольцев и пациентов с двигательными нарушениями после инсульта позволили установить, что восстановление движений происходит вследствие функциональной реорганизации мозговых нейронных сетей в структурно и функционально неповрежденных областях головного мозга, что приводит к замещению поврежденных областей или тех областей, с которыми нарушено сообщение [3, 10, 19, 29, 30]. Идентификация нейронных сетей у больных с разной степенью двигательного дефицита на разных стадиях восстановления после инсульта позволит уточнить оптимальную модель восстановления и роль каждого компонента нейрональной сети в восстановлении. Дальнейшее изучение и совершен-

ствование методик локального воздействия на пластическую адаптацию коры (различные виды транскраниальной магнитной стимуляции) в будущем позволит использовать их для ремоделирования нейронных сетей путем снижения активации в мозге, приводящей к неблагоприятному эффекту, и усиления активации, сопряженной с улучшением двигательной функции, с целью оптимизации процесса восстановления. Одним из ведущих ограничений в использовании фМРТ для данной категории больных является отсутствие адекватной и воспроизводимой парадигмы при двигательных расстройствах с невозможностью самостоятельного выполнения тестов или патологическими синкинезиями. Абсолютное большинство проведенных к настоящему времени исследований по оценке двигательного восстановления методом фМРТ основано на использовании активных движений (активная двигательная парадигма), что предполагает наличие у больного легкого двигательного дефицита или отсутствие такового [4, 9, 23, 29, 30]. Изучение данного ограниченного контингента больных затрудняет экстраполирование получаемых данных на больных с более выраженным двигательным дефицитом, и воспроизводимость результатов.

Оригинальным подходом, способным в полной мере реализовать клинический потенциал фМРТ для больных с двигательными нарушениями разной степени тяжести, может стать исследование активации сенсомоторной коры при пассивных движениях [15]. Результаты фМРТ-исследований по сопоставлению региональной активации мозга при пассивных и активных движениях в разных суставах конечностей сильно варьируют при разных условиях эксперимента. М. Косак и соавт. (2010) при картировании двигательного гомункулоза во время активных и пассивных движений во всех крупных суставах не получили различия в объеме активации в зонах интереса [15]. В отличие от этого С. Sahyoun и соавт. (2004) при движениях в голеностопном суставе выявили большую активацию при активных движениях [25]. Исследования Н. Reddy и соавт. (2001), использовавших парадигму движения в лучезапяст-

ном суставе в условиях периферической денервации, показали, что пассивное движение, по сравнению с активным, вызывает сдвиг зоны активации к соматосенсорной коре [21]. Противоречивость литературных данных, с одной стороны, и необходимость получения парадигмы для изучения процессов реорганизации коры и особенностей восстановления у больных с выраженным двигательным дефицитом, с другой стороны, определили цель настоящего исследования.

Цель исследования: уточнить возможность использования пассивных движений для оценки нейрональных сенсомоторных сетей методом фМРТ, основанном на BOLD-сигнале (фМРТ-BOLD).

Материалы и методы

Участники исследования

Было обследовано 7 здоровых добровольцев (4 мужчины и 3 женщины; средний возраст – 25,5 лет). Все испытуемые были правшами.

Протокол МРТ-исследования

Все результаты МРТ были получены на МР-сканере Siemens Magnetom Avanto 1,5 T со стандартной катушкой для головы одномоментно.

Стандартный протокол исследования включал следующие режимы:

- 1) T2 в аксиальной проекции – оценка патологических изменений вещества головного мозга.
- 2) 3D-T1-градиентное эхо в сагиттальной проекции – получение анатомических данных. Для каждого исследуемого получено 176 срезов, покрывающих весь объем вещества мозга (TR – 1940 мс, TE – 3,1 мс, угол наклона – 15 град, матрица – 256×256 мм, толщина среза – 1,0 мм, размер воксела – 1×1×1 мм).
- 3) T2*-градиентное эхо в аксиальной проекции – получение функциональных данных (4 набора для каждой из парадигм). Каждый T2*-градиентное эхо режим включал 64 измерения всего объема вещества мозга (TR – 3750 мс, TE – 47 мс, угол наклона – 90 град, матрица – 64×64 мм, толщина среза – 3,0 мм, размер воксела – 3×3×3 мм, 36 срезов в слабё).

Парадигма

Добровольцы помещались в аппарат МРТ в положении лежа на спине с закрытыми глазами. Голова, предплечья и кисти удерживались с помощью иммобилизационных устройств. Исследуемых просили расслабиться и не совершать движений кроме тех, о которых оговорено дополнительно. Движения осуществлялись в запястно-фаланговом суставе указательного пальца в виде разгибания до 45° с последующим возвращением до горизонтального уровня с постоянной частотой 1 Гц. Парадигма состояла из 3 последовательных блоков: движения 30 сек и отдых 30 сек. В первой сессии выполнялись самостоятельные движения (активная двигательная парадигма) последовательно правым и левым указательным пальцем, во второй сессии –

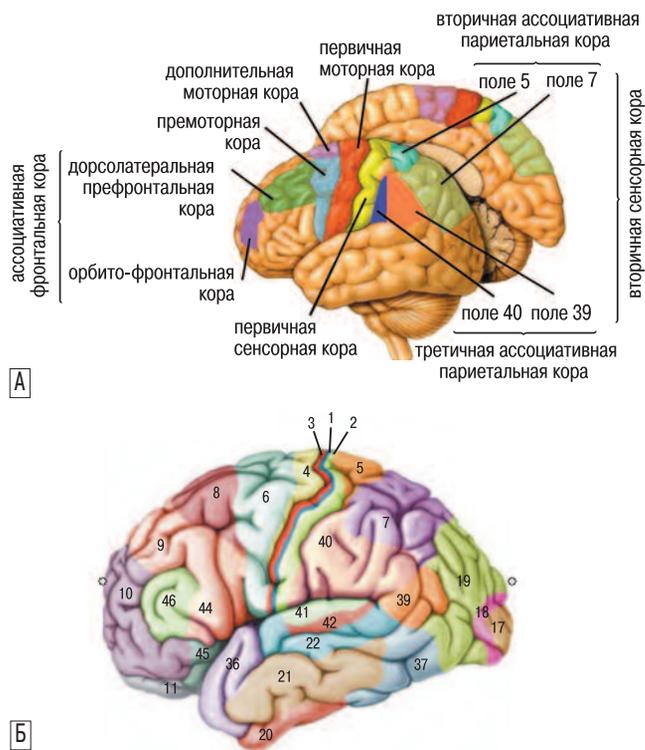


рис. 1: Схематическое расположение основных областей сенсорной коры головного мозга (А), полей Бродмана (Б).

пассивные движения (пассивная двигательная парадигма) в той же последовательности. Пассивные движения осуществлялись одним исследователем.

Анализ результатов фМРТ

Применялся стандартный протокол обработки с применением программы SPM5 (статистического параметрического картирования) отдельно для каждой парадигмы на этапе предварительной обработки (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). Все объемы функциональных данных были выровнены относительно первого для коррекции движения испытуемого. Далее средний функциональный файл линейно сопоставлялся с соответствующим анатомическим файлом с последующей пространственной нормализацией первого (3×3×3мм) и второго (1×1×1мм) относительно стандартного пространства координат MNI (модель Montreal Neurological Institute основана на обшчете изображений в режиме T1 головного мозга 152-х канадцев в стереотаксической системе координат Talairach). Непосредственно перед статистическим анализом преобразованные функциональные данные размывались при помощи гауссовой функции с размером ядра 10×10×10 мм для увеличения соотношения сигнал-шум и компенсации вариабельности строения извилин между субъектами.

Статистические параметрические карты были сформированы на основании повоксельного сравнения при помощи общей линейной модели [11]. Для снижения артефактов от движения пациента параметры ригидной трансформации при выравнивании вводились в качестве регрессоров при статистической обработке первого уровня (для каждого испытуемого). При групповом анализе применялась модель с фиксированными уровнями факторов (fixed effects model). Полученные результаты t-статистики

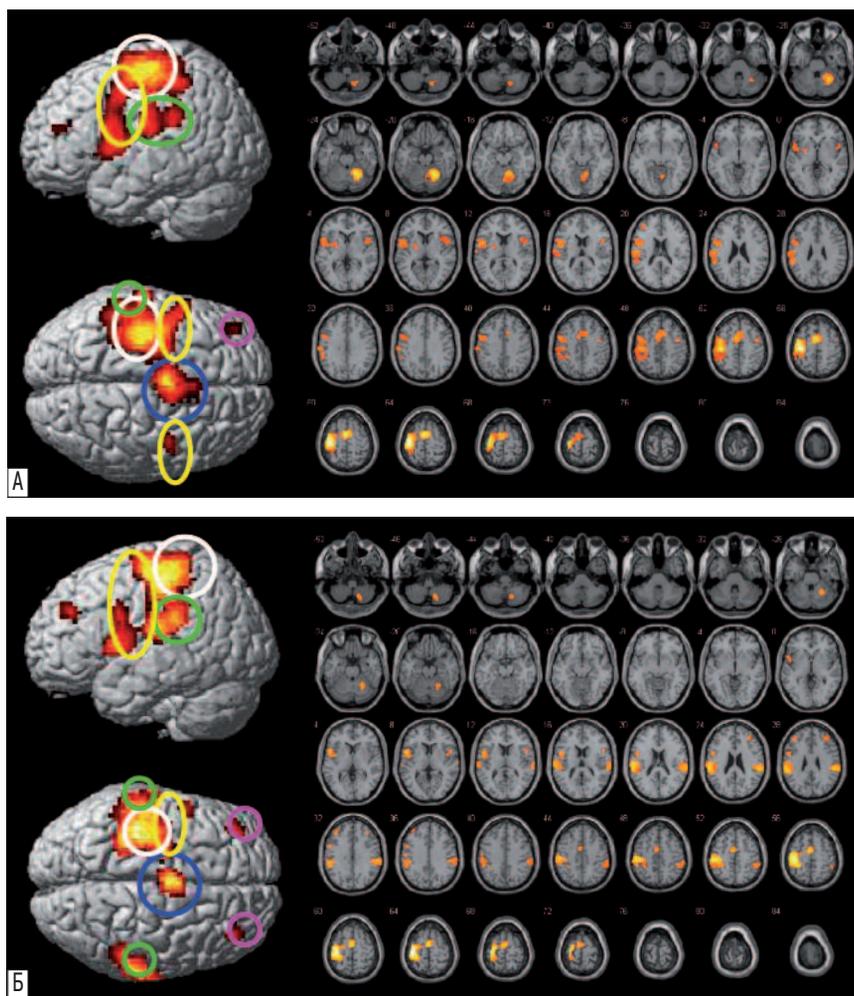


рис. 2: фМРТ-BOLD карты активации группового анализа семи здоровых исследуемых при активном (А) и пассивном (Б) движении правым указательным пальцем, наложенные на 3D изображения мозга (вид со стороны полушария противоположного движению и сверху) и аксиальные срезы мозга. Обозначения: белым цветом обведена сенсомоторная кора, желтым – премоторная кора, синим – дополнительная моторная кора, зеленым – вторичная сенсорная кора, сиреневым – орбитофронтальная кора. Цифры на аксиальных срезах соответствуют их расположению по оси z (расстояние в мм до среза относительно референтной плоскости (0) на уровне передней спайки мозга).

(SPM{t}) были трансформированы в нормальное стандартное распределение (SPM{z}). Воксельный порог активации соответствовал $pFWE_{corr} < 0,05$ с поправкой на множественные сравнения, $z > 3,09$. Кластерный порог активации определялся при нескорректированном для множественного сравнения уровне $p_{uncorr} < 0,05$.

Были проанализированы области региональной активации при выполнении активных и пассивных движений. Двусторонними областями интереса являлись первичная сенсомоторная кора (СМК) (поля по Бродману 4, 3, 2, 1), премоторная кора (ПМК) (поле 6), дополнительная моторная кора (ДМК) (поле 6), вторичная сенсорная кора (ВСК), включающая вторичную (поля 5, 7) и третичную (поля 40, 39) ассоциативную теменную кору, префронтальная ассоциативная кора и мозжечок (рис. 1). Локализация активированных зон коры уточнялась по координатам активированных кластеров в программе MNI152 с последующим наложением на функциональные данные маркированных шаблонов полей Бродмана и извилин с помощью приложения Wake Forest University (WFU) Pickatlas tool [<http://www.fmri.wfubmc.edu/>; 16, 17].

Проводилось сопоставление объема активации в ответ на пассивные и активные движения в прецентральной и постцентральной извилинах, позволяющие судить о первичной моторной и первичной сенсорной коре соответственно (статистический тест Wilcoxon, SPSS, версия 2.0; $p < 0,05$).

Проводилось сопоставление амплитуды центра кластера, его y-координат и распространенности y-координат = y-макс-у-мин при пассивных и активных движениях (статистический тест Wilcoxon, SPSS, версия 2.0; $p < 0,05$). Y-координаты, соответствующие расстоянию в мм до референтной фронтальной плоскости, проведенной через переднюю спайку мозга (передняя спайка $y=0$; -y – смещение кпереди, +y – смещение кзади) использовались в работе для оценки возможного сдвига активации в сторону прецентральной извилины при активных и в сторону постцентральной извилины при пассивных движениях.

Результаты

Результаты группового анализа семи здоровых исследуемых фМРТ-BOLD активации при активном и пассивном движении указательным пальцем правой и левой кистей представлены в табл. 1, 2 и на рис. 2, 3.

В ответ на активные и пассивные движения, как при движении правым, так и левым указательным пальцем, были выделены сети кластеров нейрональной активации в аналогичных зонах сенсомоторной системы головного мозга.

Активация доминировала в противоположном к движению полушарии головного мозга и включала первичную моторную и сенсорную кору (первичная СМК), дополнительные моторные области – ПМК, ДМК, а также в полушарии

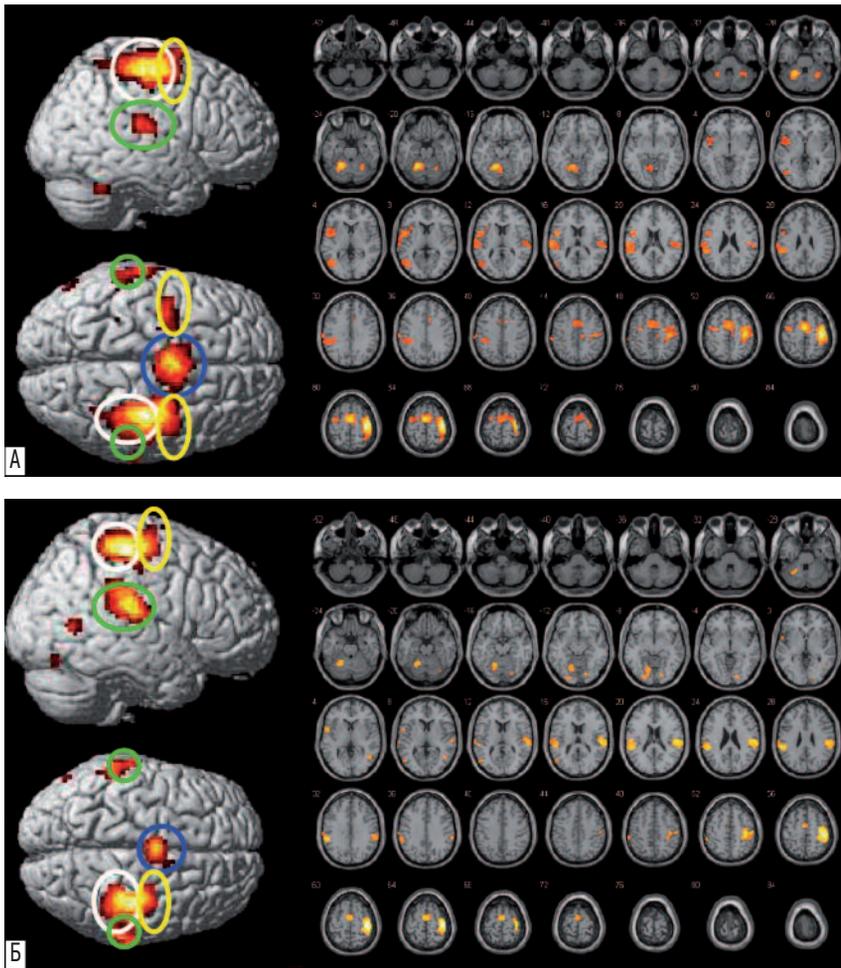


рис. 3: фМРТ-BOLD карты активации группового анализа семи здоровых исследуемых при активном (А) и пассивном (Б) движении левым указательным пальцем, наложенные на 3D изображения мозга (вид со стороны полушария противоположного движению и сверху) и аксиальные срезы мозга. Обозначения соответствуют таковым на рис.2.

мозжечка, соответствующем стороне движения. Активация СМК отмечена только на стороне, противоположной движению. При активных движениях правым указательным пальцем активация СМК, ПМК, ДМК, ВСК выделялась единым кластером, который распространялся от премоторной коры (поле 6) через СМК (поле 4, 3, 2, 1) к нижней теменной коре (поле 40). При пассивных движениях правым и активных движениях левым указательными пальцами отдельным от основных зон активации кластером выделялась ВСК, а при пассивных движениях левым указательным пальцем – ДМК (табл. 1, 2; рис. 2, 3).

При выполнении активных движений, в отличие от пассивных, отмечалась одновременная активация ПМК на стороне движения.

При активных движениях левым и пассивных движениях правым и левым указательными пальцами активация происходила и во ВСК на стороне движения.

Орбитофронтальная кора активировалась при всех видах движений на стороне, противоположной движению, а при пассивных движениях правым указательным пальцем и на стороне движения.

Мозжечок активировался только на стороне движения, а при активных движениях левым указательным пальцем – и на противоположной движению.

Рассчитанные объемы выделенных кластеров имели порог статистической значимости $p_{\text{uncorr}} < 0,002$, а значения вокселей с максимальными значениями в выделенных кластерах сенсомоторной коры на противоположной движению стороне $p_{\text{corr}} < 0,000$ при $Z > 4,64$ (табл. 1, 2).

Вариабельность объединения в кластеры активированных сенсомоторных зон явились препятствием для прямого количественного сопоставления полученных данных. Выявленная с использованием приложения Wake Forest University (WFU) Pickatlas tool [16, 17] активация в прецентральной и постцентральной извилинах противоположного к движению полушария головного мозга была наложена на маркированные шаблоны аналогичных извилин. При сопоставлении с помощью статистического теста Wilcoxon (SPSS, версия 2.0) объема активации и амплитуды вокселей с максимальными значениями в прецентральной и постцентральной извилинах при пассивных и активных движениях не получено достоверных различий между данными показателями в зависимости от качества движений ни в прецентральной, ни в постцентральной извилинах (рис. 4).

Проведенное сопоставление с использованием статистического теста Wilcoxon (SPSS, версия 2.0) амплитуды центра кластера, его у-координат, а также распространенности у-координат в прецентральной и постцентральной извилинах при пассивных и активных движениях также не выявило достоверных различий между данными показателями (рис. 5, 6).

таблица 1: фМРТ-BOLD данные группового анализа семи здоровых исследуемых: выполнение активных и пассивных движений правым указательным пальцем по сравнению с режимом покоя.

Активируемые области мозга (поля Бродманна), (n=7)	сторона	Кластерный анализ		Воксельный анализ				
		объем кластера	p _{uncorr}	Talairach -координаты (MNI) вокселей с максимальными значениями			Z-критерий	p _{FWE corr}
				x	y	z		
<i>Активные движения:</i>								
СМК (4, 3, 1, 2), ДМК* (6), ПМК (6), ВСК (40, 7, 39)	Л	4182	0,000	-36 -3 -48	-18 -3 3	63 63 15	Inf Inf 7,01	0.000 0.000 0.000
орбитофронтальная кора (10)	Л	167	0,000	-39	39	21	4,86	0.000
ПМК (6), островок (13)	П	545	0,000	48 42 42	6 -3 12	6 48 12	5,55 5,35 4,85	0.001 0.002 0.002
мозжечок	П	893	0,000	24 15 15	-57 -54 -63	-21 -18 -48	Inf Inf 6,18	0.000 0.000 0.000
<i>Пассивные движения:</i>								
СМК (4, 3, 1, 2), ДМК* (6), ПМК (6)	Л	3163	0,000	-36 -36 -51	-18 -27 -21	66 66 51	Inf Inf Inf	0.000 0.000 0.000
ВСК (40, 7, 39)	Л	922	0,000	54 66 63	-30 -27 -30	30 18 27	7,17 6,73 6,49	0.000 0.000 0.000
орбитофронтальная кора (10)	Л	170	0,000	-36	42	33	5,33	0,000
орбитофронтальная кора (10)	П	170	0,000	36	39	27	5,10	0,014
ПМК (6), островок (13)	П	224	0,000	42 51	0 9	6 12	4,83 4,79	0,027 0,032
мозжечок	П	182 120	0,000 0,000	24 15	-54 -63	-24 -48	6,36 5,86	0,000 0,000

Обсуждение

Абсолютное большинство проведенных на настоящий момент фМРТ-BOLD-исследований по изучению реорганизации коры у больных с двигательными нарушениями выполнено с использованием активных движений [4, 5, 6, 9, 14, 22, 30]. Однако подобно тому, как различия в активационном паттерне мозга у больных с полным восстановлением движений и здоровых людей не могли показать, каким образом поврежденный мозг адаптировался к изменениям [5], так и модели фМРТ-активации больных с полным восстановлением двигательной функции не могут быть использованы для прогнозирования и объяснения динамических изменений в мозге, разработки подходов управляемой реорганизации коры у больных с тяжелыми двигательными нарушениями.

При планировании данного исследования мы исходили из необходимости получения парадигмы для изучения адаптационных изменений в коре головного мозга больных, неспособных выполнять движения в заданном

таблица 2: фМРТ-BOLD данные группового анализа семи здоровых исследуемых: выполнение активных и пассивных движений левым указательным пальцем по сравнению с режимом покоя.

Активируемые области мозга (поля Бродманна) (n=7)	сторона	Кластерный анализ		Воксельный анализ				
		объем кластера	p _{uncorr}	Talairach -координаты (MNI) вокселей с максимальными значениями			Z-критерий	p _{FWE corr}
				x	y	z		
<i>Активные движения:</i>								
СМК (4, 3, 1, 2), ПМК (6), ДМК* (6)	П	1866	0,000	39 -3 -39	-21 -6 -6	60 60 60	Inf Inf 5,60	0,000 0,000 0,000
ВСК (40, 7, 39)	П	221	0,000	57 48	-24 -21	18 18	5,19 5,00	0,000 0,000
орбитофронтальная кора (10)	П	72	0,002	33	39	24	4,64	0,000
ВСК (40, 7, 39)	Л	1162	0,000	-54 -60	-39 -24	27 18	6,36 6,09	0,000 0,000
мозжечок	Л	437 88	0,000 0,001	-18 -24	-54 -57	-21 -51	Inf 3,52	0,000 0,004
мозжечок	П	141	0,000	30	-43	-27	5,88	0,000
<i>Пассивные движения:</i>								
СМК (4, 3, 1, 2), ПМК (6), ВСК (40, 7, 39)	П	1162	0,000	42 57 33	-24 -24 -15	60 18 69	Inf 7,03 5,99	0,000 0,000 0,000
ДМК* (6)	П	332	0,000	0	-9	66	6,60	0,000
ВСК (40, 7, 39)	Л	555	0,000	-51	-36	24	6,73	0,000
орбитофронтальная кора (10)	Л	81	0,001	-54	6	3	5,54	0,001
мозжечок	Л	444	0,000	-21 -15	-54 -63	-21 -12	6,03 5,09	0,000 0,009

темпе, что является обязательным условием при проведении фМРТ. Анатомо-физиологическая общность сенсорной и моторной коры человека, обусловленная наличием афферентного входа не только в первичную сенсорную кору в постцентральной извилине, но первичную моторную кору в прецентральной извилине [12], является основанием для ее обозначения как СМК и предполагает возможность использования сенсорного входа для изучения состояния моторной коры. Первые исследования с парадигмой сенсорной стимуляции в виде электрической и вибрационной стимуляции, тактильного воздействия для оценки СМК были сделаны с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) [7, 13, 26], затем – фМРТ [20, 32]. Несколько позднее в качестве сенсорной парадигмы были использованы пассивные движения сначала при ПЭТ [18, 31], далее при фМРТ [15, 21, 25]. Остановив свой выбор на парадигме пассивных движений в заданном темпе, мы принимали во внимание ее простоту, отсутствие ограничений для использования, возможность выполнения при любой степени двигательных расстройств. В отличие от предшествующих работ, где рассматривались движения в крупных суставах для

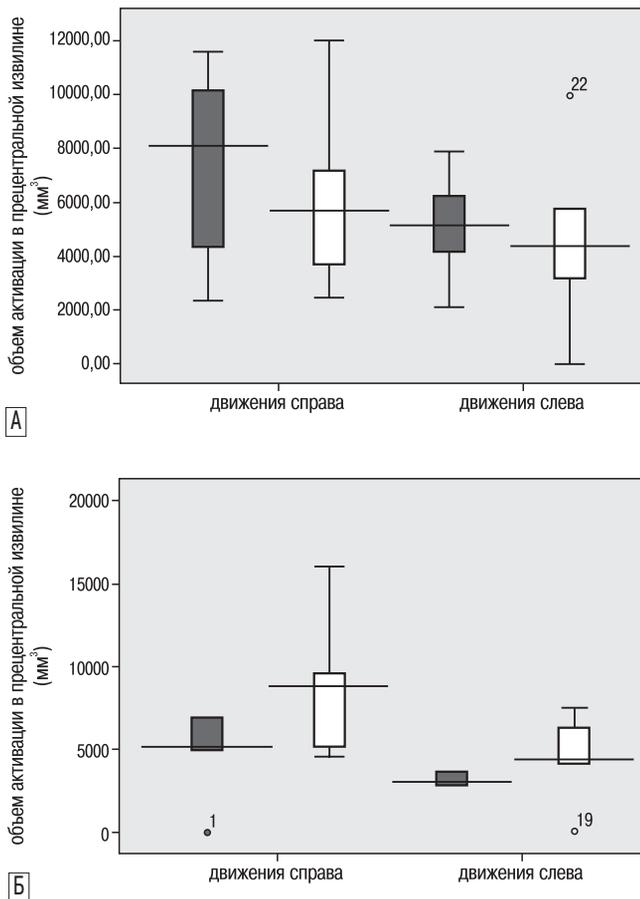


рис. 4: Сопоставление медианных значений объема активации (мм³) в прецентральной извилине (А) и постцентральной извилине (Б) при активных (темные столбики) и пассивных (светлые столбики) движениях правым и левым указательным пальцем (Wilcoxon тест, $p < 0,05$). Достоверных различий не получено.

сопоставления активации в первичной СМК при активных и пассивных движениях [15, 21, 25], мы использовали движения указательным пальцем, ориентируясь на знания о необходимости значительной интеграции структур и связей сенсомоторной системы в обеспечении его движений [5], что позволяло нам рассчитывать на получение информации об обширной нейрональной сети сенсомоторного модуля.

Проведенное нами исследование по уточнению возможности использования пассивной двигательной парадигмы в виде движения указательного пальца в заданном темпе для оценки СМК методом фМРТ-BOLD показало совпадение зон активации мозга при активных и пассивных движениях, как правого, так и левого указательного пальца. Доминировала активация первичной СМК, ПМК, ДМК, ВСК на стороне, противоположной движению, и полушария мозжечка, соответствующего стороне движения. При этом вовлечение СМК было отмечено только на стороне, противоположной движению. Полученные результаты совпадают с представлениями классической анатомии о полушарных и мозжечковых проекциях и соответствуют данным предыдущих исследований о модели активации при активных движениях [9, 24, 27, 28]. Следует особо

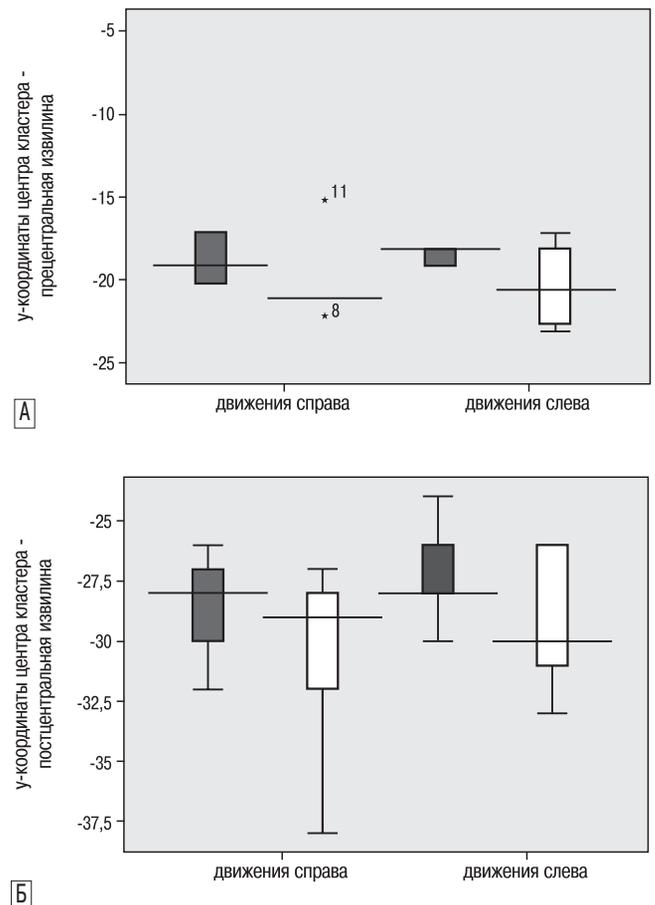


рис. 5: Сопоставление медианных значений у-координат центра кластера в прецентральной извилине (А) и постцентральной извилине (Б) при активных (темные столбики) и пассивных (светлые столбики) движениях правым и левым указательным пальцем (Wilcoxon тест, $p < 0,05$). Достоверных различий не получено.

отметить, что активация при пассивных движениях, опосредованная, главным образом, проприоцептивным и тактильным сенсорным входом, также как и при активных движениях, выделялась большим кластером. Она включала в себя СМК, ПМК, ДМК при движениях правым пальцем и СМК, ПМК, ВСК при движениях левым указательным пальцем. Полученные данные свидетельствуют о сходной функциональной интеграции при двух видах движений и являются подтверждением известного факта «перекрытия» сенсорной и моторной коры, обеспечиваемого окончанием части чувствительных афферентных волокон в прецентральной извилине и началом более чем половины пирамидного пути в других областях коры лобной доли (вне прецентральной извилины 4 поля), полях 3, 2, 1 соматосенсорной коры теменной доли и других областей теменной доли [2].

Другим проявлением эквивалентной функциональной интеграции являлось вовлечение в активацию лобных и теменных ассоциативных полей на противоположной движению стороне при обоих видах движений и дополнительным включением в работу сенсомоторной сети нейрональных кластеров в полушарии на стороне движения: при активных движениях правым и левым пальцем – ПМК,

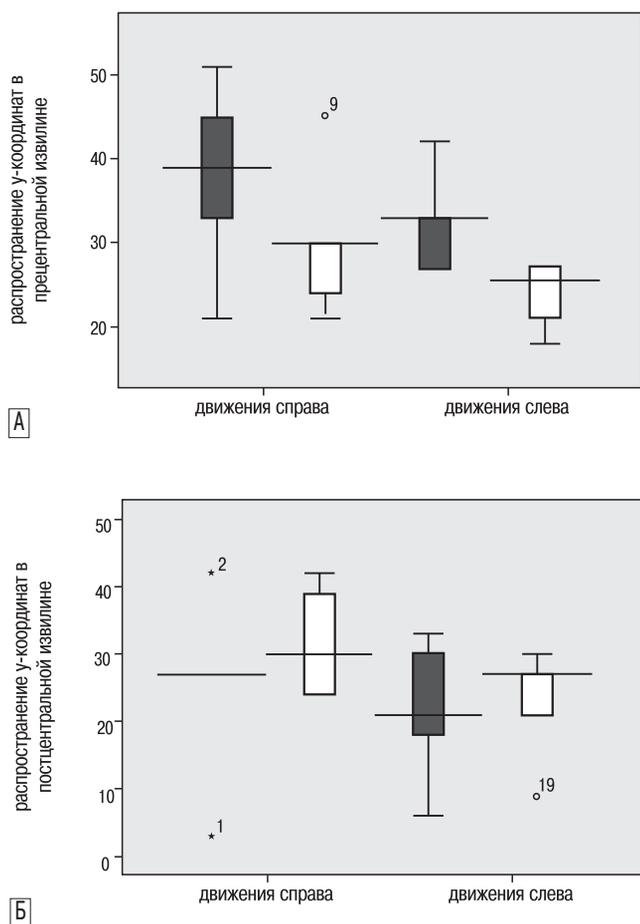


рис. 6: Сопоставление распространенности у-координат в прецентральной извилине (А) и постцентральной извилине (Б) при активных (фиолетовые столбики) и пассивных (бежевые столбики) движениях правым и левым указательным пальцем (Wilcoxon тест, $p < 0,05$). Достоверных различий не получено.

при пассивных движениях правым и левым пальцем и активном движении левым пальцем – ВСК, при пассивном движении правым пальцем – орбитофронтальной коры. Заслуживает внимание факт, что только при пассивных движениях отмечалась дополнительная активация на стороне движения ассоциативной нижней теменной коры. По всей вероятности, пассивные движения требуют большей интеграции в работе сенсомоторного модуля с включением межполушарных транскаллозальных связей для анализа сенсорной информации и ее сопоставления с предшествующими знаниями. Полученные данные также согласуются с представлениями о том, что ранее сомато-сенсорное представительство характеризуется латерализацией, в то время как позднее – двусторонностью [28]. С другой стороны, двусторонняя активация ПМК отмечена только при активных движениях, что, вероятно, обусловлено включением межполушарных транскортикальных связей для оптимизации планирования и контроля произвольных движений. Эти данные также согласуются с устоявшимися представлениями о том, что первичная моторная кора и ПМК составляют единую функциональную систему, обеспечивающую планирование и контроль движений и что при выполнении задания одной рукой активируется ПМК обоих полушарий [2]. Одновременная активация

ПМК и ассоциативных теменных полей (вторичных и третичных) является подтверждением другого установленного в эксперименте факта – о направленности связей ассоциативных путей от вторичных ассоциативных теменных зон (поля 5, 7) к третичной ассоциативной зоне (поля 39, 40), и от них – к премоторным корковым полям, обеспечивающим речевую функцию и иннервацию лица и кисти [2].

Возможность использования пассивных движений наряду с активными для исследования сенсомоторной коры была подтверждена нами не только совпадением зон активации и особенностью их выделения при двух видах движений, но и отсутствием различий в объеме активации, амплитуде вокселей с максимальными значениями в прецентральной и постцентральной извилинах противоположного движению полушария мозга, позволяющим судить об активации в первичной моторной и соматосенсорной областях коры соответственно (статистический тест Wilcoxon, $p < 0,05$). Поскольку важной характеристикой активации при активных и пассивных движениях служил ее возможный сдвиг к прецентральной извилине при активных движениях и к постцентральной извилине – при пассивных, мы использовали координаты оси «у», соответствующие расстоянию в мм до референтной фронтальной плоскости, проведенной через переднюю спайку мозга ($y=0$, $-y$ – смещение кпереди, $+y$ – смещение кзади) для характеристики возможного «передне-заднего» сдвига. Проведенное сопоставление с использованием статистического теста Вилкоксона (SPSS, версия 2.0), не выявило различий в у-координатах центра кластера и их распространенности (y -max- y -min) при активных и пассивных движениях для прецентральной и постцентральной извилин, что свидетельствует об отсутствии смещения в сторону первичной моторной коры при активных движениях и первичной сенсорной – при пассивных.

Полученные нами результаты по активации в первичной СМК в целом совпадают с таковыми М. Косак и соавт. (2010) [15]. Исследователи на основании совпадения данных сопоставительного картирования двигательного гомункулуса при пассивных и активных движениях во всех крупных суставах предположили возможность использования пассивных движений для исследования СМК, когда активные не могут быть выполнены. Результаты нашего исследования не могут быть напрямую сопоставлены с таковыми двух других доступных работ по использованию пассивных движений в оценке СМК в силу существенных различий эксперимента. С. Sahuou и соавт. (2004) использовали движения в голеностопном суставе, в то время как Н. Reddy и соавт. (2001) – движения в лучезапястном суставе в условиях периферической денервации [21, 25].

Заключение

Таким образом, проведенное нами сопоставление данных регионального картирования нейронных сетей сенсомоторной системы при активных и пассивных движениях показало полное совпадение по зонам активации и особенностям их выделения, отсутствие статистических различий в объеме активации, ее амплитуде и локализации в первичной СМК. Это позволяет рассматривать парадигму пассивных движений указательным пальцем в заданном темпе как альтернативную активным движениям для изучения реорганизации сенсомоторной системы больных с выраженными двигательными нарушениями. Выявляемая при использовании данной парадигмы обширная сеть активации нейронных кластеров структур сенсомоторной

системы свидетельствует о значительной интеграции мозга в обеспечении данного вида движений и позволяет предполагать возможность использования ее не только для картографического отображения региональной активации, но и в оценке межрегиональных связей, характеризующих динамическую организацию мозга. Последнее открывает

возможности поиска областей-мишеней для проведения ремоделирования нейрональных сетей методами модуляции возбуждения и торможения в нейрональных сетях (различные модификации транскраниальной магнитной стимуляции и другие) для оптимизации восстановления.

Список литературы

1. *Arthurs O., Boniface S.* How well do we understand the neural origins of the fMRI BOLD signal? *Trends Neurosci.* 2002; 25: 27–31.
2. *Baehr M., Frotscher M.* Duus' topical diagnosis in neurology: anatomy, physiology, signs, symptoms. Thieme, 4th 2005.
3. *Baron J.C., Cohen L.G., Cramer S.C. et al.* Neuroimaging in stroke recovery: a position paper from the First International Workshop on Neuroimaging and Stroke Recovery. *Cerebrovasc. Dis.* 2004; 18: 260–267.
4. *Butefisch C.M., Kleiser R., Korber B. et al.* Recruitment of contralateral motor cortex in stroke patients with recovery of hand function. *Neurology* 2005; 64: 1067–1069.
5. *Calautti C. and Baron J.-K.* Functional neuroimaging studies of motor recovery after stroke in adults. *Stroke* 2003; 34: 1553–1566.
6. *Carey L.M., Abbot D.F., Egan G.F. et al.* Evolution of brain activation with good and poor motor recovery after stroke. *Neurorehabil. Neural. Repair.* 2006; 20: 24–41.
7. *Casey K.L., Minoshima S., Morrow T.J., Koeppe R.A.* Comparison of human cerebral activation pattern during cutaneous warmth, heat pain, and deep cold pain. *J. Neurophysiol.* 1996; 76: 571–581.
8. *Colebatch J.G., Deiber M.P., Passingham R.E. et al.* Regional cerebral blood flow during voluntary arm and hand movements in human subjects. *J. Neurophysiol.* 1991; 65: 1392–1401.
9. *Cramer S.C., Nelles G., Benson R.R. et al.* A functional MRI study of subjects recovered from hemiparetic stroke. *Stroke* 1997; 28: 2518–2527.
10. *Cramer S.C., Nelles G., Schaechter J.D. et al.* A functional MRI study of three motor tasks in the evaluation of stroke recovery. *Neurorehabil. Neural. Repair* 2001; 15: 1–8.
11. *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.
12. *Goldring S., Ratcheson R.* Human motor cortex: sensory input data from single neuron recordings. *Science* 1972; 175: 1493–1495.
13. *Ibanez V., Deiber M.P., Sadato N. et al.* Effects of stimulus rate on regional cerebral blood flow after median nerve stimulation. *Brain* 1995; 118: 1339–1351.
14. *Kim Y.H., You S.H., Kwon Y.H. et al.* Longitudinal fMRI study for locomotor recovery in patients with stroke. *Neurology* 2006; 67: 330–333.
15. *Kocak M., Ulmer J.L., Ugurel M.S. et al.* Motor Homunculus: Passive mapping in healthy volunteers by using functional MR Imaging – initial results. *Radiology* 2009; 251: 485–492.
16. *Lancaster J.L., Woldorff M.G., Parsons L.M. et al.* Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. *Hum. Brain Mapp.* 2000; 10: 120–131.
17. *Maldjian J.A., Laurienti P.J., Kraft R.A., Burdette J.H.* An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *Neuroimage* 2003; 19: 1233–1239.
18. *Mima T., Sadato N., Yazawa S. et al.* Brain structures related to active and passive finger movements in man. *Brain* 1999; 122: 1989–1997.
19. *Nudo R.J.* Functional and structural plasticity in motor cortex: implications for stroke recovery. *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* 2003; 14: S57–76.
20. *Puce A., Constable R.T., Luby M.L. et al.* Functional magnetic resonance imaging of sensory and motor cortex: comparison with electrophysiological localization. *J. Neurosurg.* 1995; 83: 262–270.
21. *Reddy H., Floyer A., Donaghy M. and Matthews P.M.* Altered cortical activation with finger movement after peripheral denervation: comparison of active and passive tasks. *Exp. Brain Res.* 2001; 138: 484–491.
22. *Rossini P.M., Caltagirone C., Castriota-Scanderberg A. et al.* Hand motor cortical area reorganization in stroke: a study with fMRI, MEG and TMS maps. *NeuroReport* 1998; 9: 2141–2146.
23. *Rossini P.M., Altamura C., Ferreri F. et al.* Neuroimaging experimental studies on brain plasticity in recovery from stroke. *Eura. medicophys.* 2007; 43: 241–254.
24. *Sabatini U., Cholet F., Rascol O. et al.* Effect of side and rate of stimulation on cerebral blood flow changes in motor areas during finger movements in humans. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1993; 13: 639–645.
25. *Sahyoun C., Floyer-Lea A., Johansen-Berg H. and Matthews P.M.* Towards an understanding of gait control: brain activation during the anticipation, preparation and execution of foot movements. *Neuroimage* 2004; 21: 568–575.
26. *Seitz R.J., Roland P.E.* Vibratory stimulation increases and decreases the regional cerebral blood flow and oxidative metabolism: a positron emission tomography (PET) study. *Acta. Neurol. Scand.* 1992; 86: 60–67.
27. *Shibasaki H., Sadato N., Lyshkow H. et al.* Both primary motor cortex and supplementary motor area play an important role in complex finger movement. *Brain* 1993; 116: 1387–1398.
28. *Simoes C. and Hari R.* Relationship between responses to contra- and ipsilateral stimuli in the human second somatosensory cortex SII. *Neuroimage* 1999; 10: 408–416.
29. *Ward N.S.* Future perspectives in functional neuroimaging in stroke recovery. *Eura. medicophys* 2007; 43: 285–294.
30. *Ward N.S., Brown M.M., Thompson A.J., Frackowiak R.S.* Neural correlates of outcome after stroke: a cross-sectional fMRI study. *Brain* 2003; 126: 1430–1448.
31. *Weiller C., Juptner M., Fellows S. and al.* Brain representation of active and passive movements. *Neuroimage* 1996; 4: 105–110.
32. *Yetkin F.Z., Mueller W.M., Hammeke T.A. et al.* Functional magnetic resonance imaging mapping of the sensorimotor cortex with tactile stimulation. *Neurosurg.* 1995; 36: 921–925.

Functional MRI study: passive motor paradigm in the assessment of sensorimotor system

L.A. Dobrynina, R.N. Konovalov, E.I. Kremneva, A.S. Kadykov

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

Key words: fMRI, sensorimotor cortex, motor recovery, passive movements, active movements

The fMRI study of 7 healthy volunteers was performed to evaluate the neuron networks of sensorimotor system during active and passive movements of the left and right index fingers. While performing all the tasks, the predominant activation of primary sensorimotor, premotor, supplementary motor areas, secondary sensory zones were shown on the contralateral side, as well as ipsilateral cerebellar activation. It was demonstrated that brain

activation areas in both types of paradigm were corresponding, as well as the activation clusters size, amplitude and voxel coordinates, with the maximum values in the primary motor and sensory cortex. These results allow recommending the paradigm of passive index finger movements in given rate for the evaluation of sensorimotor system in patients with movement disorders.

Контактный адрес: Добрынина Лариса Анатольевна – канд. мед. наук, науч. сотр. 3-го неврологического отделения (ранняя реабилитация для больных с инсультом и другими заболеваниями нервной системы) НЦН РАМН. 123367, Москва, Волоколамское ш., д. 80.
Тел.: +7 (495) 490-24-17; e-mail: in-3so@yandex.ru; dobrla@mail.ru

Кремнева Е.И. – асп. отделения лучевой диагностики НЦН РАМН;

Коновалов Р.Н. – канд. мед. наук, старш. науч. сотр. отделения лучевой диагностики НЦН РАМН;

Кадыков А.С. – докт. мед. наук, проф., зав. 3-им неврологическим отделением НЦН РАМН (Москва).

Влияние тренировок на системе «Lokomat» на выраженность двигательных нарушений у пациентов, перенесших инсульт

А.С. Клочков, А.А. Теленков, Л.А. Черникова

Научный центр неврологии РАМН (Москва)

Острое нарушение мозгового кровообращения — одно из основных заболеваний, приводящих к длительной потере трудоспособности и инвалидизации пациентов. Более чем у 50% больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, имеются двигательные расстройства различной степени тяжести. В остром и подостром периоде инсульта при наличии двигательных нарушений быстро развиваются патологические синергии, также известные как поза Вернике-Мана, значительно снижающие качество ходьбы. В статье описывается эффективность влияния роботизированной терапии на системе обучения ходьбе «Lokomat» на выраженность патологической синергии у 125 пациентов, перенесших инсульт. С помощью формализованных шкал и комплексного видеонализа движений оценивались клинические и биомеханические параметры ходьбы.

Ключевые слова: роботизированная терапия, реабилитация, инсульт, патологическая синергия

Острое нарушение мозгового кровообращения — одно из основных заболеваний, приводящих к длительной потере трудоспособности и довольно часто — к инвалидизации пациентов. По данным ВОЗ за 2007 год, 15 миллионов человек переносят инсульт каждый год, 5 миллионов из них — умирают, а еще 5 — остаются навсегда нетрудоспособными [17]. Согласно результатам исследования статистического комитета Американской ассоциации сердечно-сосудистых заболеваний 2007 года [6], более чем 50% больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, имеют двигательные расстройства различной степени тяжести, а 30% не могут передвигаться без посторонней помощи.

Поэтому одна из основных задач реабилитации заключается в восстановлении навыка ходьбы и тесно связанной с ним мобильностью, которая определяется как способность самостоятельно и безопасно перемещать себя из одного места в другое. Мобильность включает в себя множество типов задач, в том числе возможность встать с кровати или стула, ходить или бегать, а также способность перемещаться в условиях сложной окружающей среды [15].

На ранних стадиях инсульта типичными являются слабость, уменьшение активных движений, наряду с возникновением патологических синергий, известных также как поза Вернике-Мана. С течением процесса восстановления двигательные синергии проявляются более комплексно и становятся тесно связанными со спастичностью и содружественными реакциями, в результате чего пациент не может совершать движения в изолированном сегменте конечности без совершения движений в остальных ее сегментах. Сгибательные синергии нижних конечностей проявляются в фазе переноса (период от толчка до контакта пятки с опорой). К компонентам сгибательной синергии относят следующие: одновременное сгибание, отведение и ротация кнаружи бедра, сгибание колена, тыльное сгибание лодыжки и пальцев нижней конечности [15].

Традиционные способы кинезотерапии оказываются малоэффективны в обучении больных произвольному преодолению данных синкинезий [10].

Современная теория двигательного обучения построена на системной модели двигательного контроля. На ее базе были предложены новые подходы в кинезотерапии, которые, в отличие от традиционных подходов, направленных на восстановление отдельных движений и функций, ориентированы на тренировку и восстановление определенной двигательной задачи путем интенсификации процесса обучения с использованием многократных повторений целенаправленных двигательных задач. Последнее положение является решающим фактором в процессе обучения; об этом свидетельствует ряд экспериментальных работ, в которых показано, что изменения плотности синапсов в первичной двигательной коре отмечаются только после 400 целенаправленных повторных движений, в то время как после 60 подобных движений положительных перемен еще не наступает [5].

В настоящее время самой эффективной для восстановления ходьбы у пациентов, перенесших инсульт, признана технология, связанная с тренировкой ходьбы на беговых дорожках с системой, облегчающей вес тела.

Результатом эволюции данной технологии стала разработанная в 2000 г. система для тренировки ходьбы у больных с травмой спинного мозга, названная «Lokomat», состоящая из роботизированных ортезов ходьбы и системы поддержки массы тела, комбинированных с беговой дорожкой. Управляемые компьютером роботы-ортезы «Lokomat» точно синхронизированы со скоростью беговой дорожки. Они задают ногам пациента траекторию движения, которая формирует паттерн ходьбы, а связь с компьютером позволяет терапевту управлять системой «Lokomat» и регулировать параметры тренировки согласно потребностям каждого пациента. К настоящему времени закончено несколько рандомизированных контролируемых исследований [8,

9, 10, 14], в которых изучалась эффективность применения роботизированной системы «Lokomat» у больных с постинсультными гемипарезами. Вместе с тем многие вопросы применения данной системы в реабилитации перенесших инсульт остаются недостаточно изученными, в частности, влияние тренировок на системе «Lokomat» на выраженность сгибательной патологической синергии.

В настоящее время наиболее эффективным инструментом для объективного анализа кинематики, как нормальной, так и патологической ходьбы человека, служат оптоэлектронные системы регистрации локомоций [2, 4]. Они позволяют исследовать ходьбу бесконтактно, т. е. без использования кабельной связи регистрирующего устройства с испытуемым. Бесконтактный способ регистрации локомоций исключает искажение двигательного стереотипа пациента, вносимое ограничением его свободного перемещения.

Цель настоящего исследования заключалась в изучении эффективности тренировок на роботизированной системе «Lokomat» у больных, перенесших нарушения мозгового кровообращения полушарной локализации.

Материалы и методы

В данное исследование были включены 125 пациентов (средний возраст 50,5 [46; 50]), перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (93 – с ишемическим, 37 – с геморрагическим инсультами) полушарной локализации (66 пациентов с очагом инсульта в правом полушарии, 59 – с очагом в левом полушарии) давностью 7,4 мес. [3; 16]. У всех испытуемых отмечалась разная степень выраженности двигательных нарушений (средняя оценка по шкале Fugl-Meyer 152 [129; 174] при норме 226 баллов) и мобильности (оценка по шкале Perry 2,5 [2; 3] при норме 5 баллов). Все пациенты были рандомизировано разделены на 2 группы – основную и контрольную. В основную группу вошли 100 человек, у которых в программу реабилитации был включен курс тренировок на роботизированной системе «Lokomat». Контрольная группа состояла из 25 пациентов, которые помимо традиционного комплекса ЛФК дополнительно в течение 40 минут обучались ходьбе при индивидуальном занятии с инструктором. Продолжительность курса составила 15 занятий, а общее время реабилитации в течение дня (электростимуляция, массаж, кинезотерапия, «Lokomat» или специальная тренировка ходьбы с инструктором) – 2,5 часа, как для контрольной, так и для основной группы. Основная и контрольная группа по возрасту, давности инсульта, выраженности спастичности и мобильности были сопоставимы (табл. 1).

таблица 1: Основные клинические характеристики основной и контрольной групп до начала лечения (медиана, 25 и 75 процентиля)

	Основная группа	Контрольная группа	P-level
Возраст	50,0 [46; 57]	54,0 [48; 62]	0,108
Давность, мес.	7,8 [3; 18]	7,0 [3; 16]	0,433
Ashworth scale	3,0 [2; 3]	2,0 [2; 3]	0,473
Perry scale	2,0 [2; 3]	3,0 [2; 4]	0,067

Реабилитация на системе «Lokomat» проводилась строго индивидуально в зависимости от выраженности двигательного дефицита. В первые процедуры вертикальная разгрузка, позволяющая снизить вес тела пациента, составляла в среднем $50,6 \pm 3,7\%$ от веса пациента; средняя скорость движения беговой дорожки – $1,46 \pm 0,18$ км/ч; горизонтальная разгрузка (участие роботизированной системы в акте ходьбы) составляла 100%, что соответствует режиму полной роботизированной поддержки. В последующие тренировки, индивидуально, в зависимости от возможностей пациента, уменьшался процент вертикальной разгрузки (до 15–10%) и горизонтальной разгрузки (до 35–25%) (режим частичной роботизированной поддержки), что уменьшало помощь роботизированной системы при ходьбе и увеличивало долю активного участия пациента в тренировке, в связи с чем он должен был прилагать больше произвольных усилий для удержания собственного веса и осуществления ходьбы. Таким образом, активные движения пациента были необходимым условием для продолжения тренировок. Время тренировки составляло 20 минут для первого сеанса и 45–50 минут – для последующих. Курс реабилитации состоял из 10–20 тренировок.

Курс дополнительных тренировок с инструктором ЛФК в контрольной группе, направленный на обучение передвижению, начинался с упражнения «ходьба на месте». После усвоения данного упражнения пациент обучался ходить вперед, назад, боком вдоль кровати или стола. Все упражнения больной выполнял, держась за прикроватную раму или за стол. На втором этапе тренировок пациента начинали обучать передвижению без опоры, но с поддержкой инструктора. В течение курса тренировок участники группы при передвижении пользовались 4- или 3-опорным костылем, затем палкой. На третьем этапе пациент обучался ходить по лестнице под контролем родственников или тренера [13]. Продолжительность индивидуальных занятий с инструктором составляла 40–45 минут с длительностью курса 15 тренировок.

Методы исследования

Оценка клинических параметров производилась до и после окончания курса реабилитации с использованием следующих формализованных клинических шкал. Шкала Fugl-Meyer использовалась для оценки двигательного дефицита, в том числе выраженности патологических двигательных синергий и рефлекторной активности, равновесия в положении сидя и стоя с поддержкой на двух ногах, на здоровой и паретичной ногах, поверхностной и глубокой чувствительности, объема пассивных движений в конечностях, а также болевого синдрома при движениях в пораженных конечностях. Общий максимум баллов по шкале Fugl-Meyer – 226 баллов соответствует норме. Ashworth scale of muscle spasticity использовалась для оценки спастичности, где 0 баллов соответствуют нормальному мышечному тону, а максимально допустимые 4 балла – фиксации пораженной конечности в положении сгибания или разгибания с минимальным объемом движений в суставах. Пятибалльная шкала Perry использовалась для оценки способности к самостоятельному передвижению пациентов, 0 баллов соответствуют отсутствию возможности самостоятельного передвижения, а максимум в 5 баллов – свободному передвижению в людных местах. Также использовалась гериатрическая шкала депрессии (GDS), где нормальным показателем считается количество набранных баллов до 5, легкой и средней степени тяжести

депрессии соответствует показатель от 6 до 10 баллов, а более 10 баллов указывают на тяжелую депрессию.

Помимо клинических характеристик, у 25 больных в основной, и у 10 – в контрольной группах производилась оценка кинематики ходьбы и ее биомеханических параметров с помощью системы видеонализа движений «Статокин».

Программное обеспечение комплекса «Видеоанализ движений» позволяет создавать любые плоские многозвенные модели (в виде «палочковой» мультипликации) с целью исследования наиболее сложных биологических двигательных актов, к которым относятся локомоции человека. Кинематика «палочковой» мультипликации синхронизирована меткой на графиках угловых и линейных кинематических характеристик, что позволяет дополнить иллюстративно-пояснительный метод анализа локомоций количественными параметрами движения человека. Программное обеспечение комплекса «Видеоанализ движений» дает возможность строить усредненные профили суставных углов, угловых скоростей, рассчитывать стандартные отклонения, производить сравнительный анализ результатов исследования нескольких испытуемых или одного испытуемого в разные периоды времени, использовать для сравнения эталонные варианты.

Световозвращающие (отражающие направленный свет) маркеры диаметром 2,5 см размещали с латеральной стороны тела в области проекции центров вращения в суставах (плечевом, тазобедренном, голеностопном), а также на дистальной части стопы. Маркер плечевого сустава устанавливали на уровне ключовидного отростка, тазобедренного – в области проекции наиболее выступающей части большого вертела. Маркер коленного сустава наклеивали на 2 см выше латеральной суставной щели. В голеностопном суставе нижний край метки совпадал с нижним краем латеральной лодыжки. Маркер дистальной части стопы устанавливали в области головки пятой плюсневой кости. [2, 4]. Обследование с использованием видеонализа проводилось на беговой дорожке, движущейся со скоростью 0,5 км/ч, до и после курса реабилитации.

Результаты

Первичной оценкой эффективности являлись показатели выраженности двигательных нарушений по клиническим формализованным шкалам, а также биомеханические показатели кинематики ходьбы после курса реабилитации. **Вторичной оценкой эффективности** являлись значение индекса патологической синергии и показатель мобильности после курса реабилитации.

Первичная оценка эффективности

На основании данных клинических формализованных шкал отмечалось достоверное улучшение двигательных функций как в группе, получавшей «Lokomat», так и в контрольной группе. Но при этом, улучшения в основной группе были много заметнее, чем в контрольной. Так при оценке по шкале Fugl-Meyer отмечалось увеличение количества набранных баллов на 33,3% для основной, и 2,2% для контрольной групп. Данные оценки по шкале Ashworth свидетельствуют об уменьшении спастичности в основной группе на 5,6%, при этом в контрольной группе степень спастичности достоверно не изменилась.

таблица 2: Биомеханические показатели до и после курса реабилитации в основной и контрольной группах больных.

	Основная группа n=25			Контрольная группа n=10		
	До	После	p-level	До	После	p-level
Фаза опоры (% от цикла шага)	28 [25; 36]	32 [28; 42]	0,013	34 [30; 44]	36 [27; 42]	0,67
Фаза переноса (% от цикла шага)	72 [75; 64]	68 [72; 58]	0,013	66 [70; 56]	64 [73; 58]	0,67
Угловые скорости:						
Тазобедренный сустав	37 [32; 51]	45 [35; 56]	0,01	94 [80; 96]	71 [51; 96]	0,50
Коленный сустав	53 [40; 77]	61 [40; 95]	0,75	120 [75; 178]	121 [70; 180]	0,75
Голеностопный сустав	35 [24; 50]	41 [26; 57]	0,04	54 [43; 56]	55 [51; 55]	0,75

Полученные данные нашли подтверждение при биомеханической оценке ходьбы с помощью таких параметров, как длительность фазы опоры и фазы переноса в цикле шага, а также угловая скорость в суставах паретичной ноги. Так, отмечалось достоверное увеличение фазы опоры и уменьшение фазы переноса для паретичной ноги, как в основной, так и в контрольной группе, но в большей степени у пациентов, проходящих тренировки на системе «Lokomat». Полученные результаты можно расценивать, как уменьшение асимметрии шага, особенно выраженное в группе больных, тренировавшейся на системе «Lokomat».

Кроме того, выявлено достоверное увеличение угловых скоростей сгибания в тазобедренном и коленном суставах в основной группе. В контрольной группе изменение угловой скорости было недостоверным. Суставная угловая скорость относится к пространственно-временным характеристикам движений в суставах и численно равна отношению угла поворота в суставе к соответствующему промежутку времени, за которое совершается это движение. Угловые скорости в суставах отражают суммарную характеристику всех мышц, осуществляющих движение в нижних конечностях во время цикла ходьбы, и рассматриваются как наиболее репрезентативный биомеханический показатель [1] (табл. 2).

Вторичная оценка эффективности

После курса реабилитации, как в основной, так и в контрольной группах отмечалось достоверное улучшение показателей функциональной мобильности по шкале Perry. При этом в основной группе, в комплексную реабилитацию которой были включены тренировки на роботизированной системе «Lokomat», мобильность увеличилась на 50%, а в контрольной – только на 25%.

Также был изучен паттерн патологической локомоторной синергии. На основании предложенного нами условного индекса синергии, который вычислялся как отношение амплитуды отведения в тазобедренном суставе к амплитуде

таблица 3: Индекс синергии до и после курса реабилитации в основной и контрольной группах.

	Основная группа			Контрольная группа		
	До	После	p-level	До	После	p-level
Индекс синергии	0,49 [0,32; 0,71]	0,39 [0,32; 0,61]	0,13	0,43 [0,25; 0,50]	0,82 [0,29; 0,95]	0,03

сгибания в тазобедренном суставе ($I = A_{\text{отв. тазобедр. с-ва}} / A_{\text{сгиб. кол. с-ва}}$), где I – индекс синергии, A – амплитуда угла движения в суставе, определялась степень выраженности этой синергии. Поскольку в норме при ходьбе в фазу переноса отведение ноги в тазобедренном суставе минимально, то в норме индекс этой синергии стремится к 0, следовательно, чем выраженнее синергия, тем больше значение индекса.

У пациентов основной группы после курса тренировок на роботизированной системе «Lokomat» была выявлена тенденция к снижению индекса определяемой синергии, что соответствует уменьшению выраженности патологических компенсаторных механизмов, в то время как у пациентов контрольной группы – достоверное увеличение этого показателя (табл. 3).

Пациенты основной группы были разделены на две подгруппы в зависимости от изменения индекса патологической синергии после курса лечения. В первую подгруппу были включены 14 больных, у которых наблюдалось достоверное уменьшение ее выраженности (по индексу синергии), а вторую подгруппу составили остальные 11 человек, у которых положительной динамики не отмечалось, а в некоторых случаях наблюдалось даже достоверное увеличение выраженности синергии при ходьбе.

Интересно отметить, что до начала лечения подгруппы основной группы не отличались по возрасту, тяжести двигательных нарушений, мобильности и количеству полученных процедур (табл. 4).

Вместе с тем у пациентов первой подгруппы при оценке по шкале GDS выраженность депрессии была незначительна, в среднем 5 [4; 6] баллов. В то же время во второй подгруппе, в которой не было получено достоверных данных об уменьшении выраженности синергии, выявлялась депрессия средней степени тяжести, в среднем 8 [6; 9] баллов, которая сопровождалась сниженным фоном настроения, апатией и сниженной мотивацией к лечению (нежеланием принимать активное участие в реабилитационном процессе).

таблица 4: Основные клинические показатели двух подгрупп основной группы до начала лечения.

	Подгруппа 1	Подгруппа 2	p-level
Возраст	54,5 [46; 56]	52,0 [43; 63]	0,980
Давность	9,0 [2,4; 15,0]	6,0 [3,0; 12,2]	0,544
Fugl-Meyer scale	145 [122; 163]	181 [142; 187]	0,049
Ashworth scale	3,0 [2,0; 3,0]	2,0 [2,0; 3,0]	0,741
Perry scale	3,0 [2,0; 3,0]	2,0 [1,0; 3,0]	0,283
GDA scale	5,0 [4,0; 6,0]	8,0 [7,0; 9,0]	0,00003
Количество тренировок	10 [10; 14]	10 [10; 12]	0,64

таблица 5: Основные клинические показатели первой и второй подгрупп до и после лечения

	Подгруппа 1			Подгруппа 2		
	До	После	p-level	До	После	p-level
Индекс синергии	0,54 [0,44; 0,66]	0,44 [0,29; 0,59]	0,00087	0,37 [0,25; 0,50]	0,47 [0,32; 0,62]	0,18242
Fugl-Meyer	148,0 [128; 163]	162,0 [142; 200]	0,00554	151,0 [134; 183]	150,0 [135; 170]	0,07661
Ashworth	3,0 [2; 3]	2,0 [0; 2]	0,00256	2,0 [1; 3]	2,0 [1; 2]	0,24821
Perry	3,0 [2; 3]	4,0 [3; 4]	0,04122	2,0 [1; 3]	2,0 [2; 3]	0,43572

Можно предположить, что наличие депрессии средней степени тяжести, сопровождающейся сниженной мотивацией к восстановлению, препятствовало инициативности пациентов в тренировках на системе «Lokomat» в режиме сниженной ассистирующей поддержки со стороны роботов-ортезов, требующей активного участия человека и наличия у него произвольных движений. Что подтверждается различием исследуемых показателей в первой и второй подгруппах основной группы после курса реабилитации (табл. 5).

Корреляционный анализ выявил, что уменьшение выраженности синергии в первой подгруппе связано с увеличением амплитуды угла сгибания в тазобедренном суставе ($r=0,45$; $p=0,031$) и уменьшением угла отведения в этом же суставе ($r=-0,56$; $p=0,006$), а также достоверным увеличением мобильности при передвижении ($r=-0,45$; $p=0,003$). Во второй подгруппе, в которой не было выявлено достоверного уменьшения выраженности индекса синергии, таких корреляций не выявлялось.

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что включение обучения ходьбе с помощью роботизированной системы «Lokomat» в комплексную реабилитацию больных, перенесших инсульт, приводит к более выраженному улучшению нарушенных двигательных функций, о чем свидетельствует явное снижение степени пареза по Fugl-Meyer и уменьшение спастичности в мышцах паретичной ноги по шкале Ashworth в основной группе. Эти клинические данные нашли подтверждение при биомеханическом исследовании амплитуды угловой скорости в суставах и определении длительности фазы опоры и переноса для паретичной ноги. Так, в нашем исследовании выявлено достоверное увеличение амплитуды угловой скорости в тазобедренном и голеностопном суставах в сагиттальной плоскости и достоверное уменьшение асимметрии шага, о чем свидетельствует увеличение длительности фазы опоры и уменьшение длительности фазы переноса. Как известно, у пациентов, перенесших инсульт, значительно изменяются биомеханические характеристики ходьбы для паретичной ноги, уменьшается длительность фазы опоры, в норме составляющая 60% от всего цикла шага, а длительность фазы переноса (в норме 40%) увеличивается. На здоровой ноге длительности фаз опоры и переноса изменяются в обратную сторону, что приводит к резко выраженной асимметрии ходьбы, которая является одним из основных фак-

торов, отрицательно влияющих на скоростные и качественные показатели походки у таких больных. Таким образом, полученные в нашем исследовании данные об увеличении длительности фазы опоры и уменьшении длительности фазы переноса у постинсультных больных можно рассматривать как один из важных положительных эффектов тренировок на роботизированной системе «Lokomat». Аналогичные результаты были показаны также в работе Neckel N., Wisman W. et al. [11].

Один из наиболее важных показателей эффективности обучения ходьбе – показатель мобильности передвижения, который характеризует способность пациента, прежде всего, к самостоятельной ходьбе в различных условиях окружающей среды. В проведенном исследовании наблюдалось более значительное улучшение показателей мобильности в основной группе, по сравнению с контрольной, что отмечено и в одной из первых работ (A. Mayr et al. (2007) [10]), а также в последующих работах I. Shwartz et al. [14], Westlake K.P. и Patten C. [16], J. Hidler et al. (2009) [8].

Можно предположить, что улучшение мобильности после курса тренировок на системе «Lokomat» может быть также связано с уменьшением выраженности патологической сгибательной синергии. Как известно, наличие патологической синергии отрицательно влияет на качество и скорость ходьбы. Известно, что обучение, направленное на преодоление этой патологической синергии обычными методами кинезотерапии, часто оказывается безуспешным [16]. Нами было высказано предположение, что «навязывание» физиологического паттерна ходьбы с помощью роботизированных ортезов системы «Lokomat» может способствовать уменьшению выраженности этой синергии. Хотя в исследовании N. Neckel и N. Blonien [12] было показано, что при регистрации кинематических показателей во время сеанса на системе «Lokomat» у больных с постинсультными гемипарезами сохраняется патологический паттерн ходьбы. Вместе с тем, исследование, проведенное нами с помощью системы видеоанализа, позволило

зарегистрировать уменьшение выраженности этой патологической синергии у части больных основной группы, не имевших явных психоэмоциональных нарушений и активно принимавших участие в процессе обучения ходьбе в режиме частичной роботизированной поддержки.

В настоящий момент в доступной литературе нет ни одного исследования, описывающего влияние мотивации взрослых пациентов на эффективность роботизированных тренировок, обучающих навыку ходьбы. Однако данный вопрос был освещен в некоторых работах, посвященных применению «Lokomat» у детей. Так в работе Brüttsch K., Schuler T. et al. [7] изучалось влияние различных мотивирующих факторов (виртуальной биологической обратной связи) у 18 человек (10 с различными неврологическими нарушениями ходьбы, 8 здоровых исследуемых в качестве контрольной группы) на эффективность тренировок на роботизированной системе «Lokomat». Было показано, что тренировки с вербальными инструкциями и виртуальной обратной связью (как совместно, так и по отдельности), способствующие повышению мотивации к лечению, привели к более значительному увеличению уровня активности пациентов, чем при отсутствии мотивирующих факторов.

Заключение

Реабилитация пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, с использованием системы «Lokomat» положительно влияет на увеличение их общей функциональной активности, снижение мышечного тонуса и увеличение объема активных движений и мобильности передвижения, что может быть связано как с уменьшением асимметрии ходьбы, так и с уменьшением выраженности патологической синергии. Таким образом, курс реабилитации больных с двигательным дефицитом, вследствие перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения, с использованием системы «Lokomat» можно рассматривать как эффективный способ восстановления навыков ходьбы у этих пациентов.

Список литературы

1. Витензон А.С. Закономерности нормальной и патологической ходьбы человека, М.: ЦНИИПП, 1998: 271.
2. Доценко В.И., Воронов А.В. Компьютерный видеоанализ движений в спортивной медицине и нейрореабилитации. Медицинский алфавит 2005; 3 (41).
3. Кадыков А.С., Черникова Л.А., Шахпаронова Н.В. Реабилитация неврологических больных. М.: МЕДпресс-информ, 2008: 560.
4. Титаренко Н.Ю., Воронов А.В., Семенова К.А. Компьютерный видеоанализ движений в оценке восстановительного лечения детей с резидуальным нейромоторным дефицитом. Функциональная диагностика 2006; 3.
5. Черникова Л.А. Роботизированные системы в нейрореабилитации. Анналы клин. и эксперим. неврологии 2009; 3 (3): 30–36.
6. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee, 2007 report.
7. Brüttsch K., Schuler T., Koenig A. et al. Influence of virtual reality soccer game on walking performance in robotic assisted gait training for children. J. Neuroeng. Rehabil. 2010 Apr. 22; 7: 15.
8. Hidler J., Nichols D., Pelliccio M. et al. Multicenter randomized clinical trial evaluating the effectiveness of the «Lokomat» in subacute stroke. Neurorehabil. Neural. Repair 2009 Jan.; 23 (1): 5–13.
9. Husemann B., Müller F., Krewer C. et al. Effects of locomotion training with assistance of a robot-driven gait orthosis in hemiparetic patients after stroke: a randomized controlled pilot study. Stroke 2007 Feb.; 38 (2): 349–354.
10. Mayr A., Kofler M., Quirbach E. et al. Source Prospective, blinded, randomized crossover study of gait rehabilitation in stroke patients using the «Lokomat» gait orthosis. Neurorehabil. Neural. Repair. 2007 Jul.–Aug.; 21 (4): 307–314.
11. Neckel N., Wisman W., Hidler J. Limb alignment and kinematics inside a Lokomat robotic orthosis. Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. 2006; 1: 2698–2701.
12. Neckel N.D., Blonien N., Nichols D., Hidler J. Abnormal joint torque patterns exhibited by chronic stroke subjects while walking with a prescribed physiological gait pattern. J. Neuroeng. Rehabil. 2008 Sep. 1; 5: 19.

13. O'Sullivan S.B., Shmitz T.J. Physical Rehabilitation. Philadelphia. E.A. Davis Company. 2003.

14. Schwartz I., Sajin A., Fisher I. et al. The effectiveness of locomotor therapy using robotic-assisted gait training in subacute stroke patients: a randomized controlled trial. PMR. 2009 Jun.; 1 (6): 516–523.

15. Shumway-Cook A., Woollacott M.H. Motor control: translating research into clinical practice. Lippincott Williams & Wilkins. 2003.

16. Westlake K.P., Patten C. Pilot study of Lokomat versus manual-assisted treadmill training for locomotor recovery post-stroke. J. Neuroeng. Rehabil. 2009 Jun. 12; 6: 18.

17. World Health Report – 2007, from the World Health Organization.

Effect of Lokomat trainings on the severity of gait disorders in patients after stroke

A.S. Klochkov, A.A. Telenkov, L.A. Chernikova

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

Key words: robotic therapy, rehabilitation, stroke, pathological synergy

Stroke is the one of the major causes of long-term disability. More than 50% of post-stroke patients have motor disorders of various severity. In acute and subacute stage of stroke, in the presence of motor disorders, abnormal synergies, known as Wernicke-Mann posture, are developing rapidly, significantly decreasing the quality of walking. In this article the effect of

robotic therapy with the «Lokomat» system on the severity of pathological synergies in 125 post-stroke patients is described. Clinical scales and video analysis motion capture system were used for the assessment of clinical and biomechanical parameters of walking.

Контактный адрес: Ключков Антон Сергеевич – врач-невролог, асп. отделения нейрореабилитации и физиотерапии НЦН РАМН. 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. Тел.: +7 (495) 490-20-10, +7 (925) 046-32-42; e-mail: Dr.Klochkov@inbox.ru

Теленков А.А. – врач-невролог отделения нейрореабилитации и физиотерапии НЦН РАМН;

Черникова Л.А. – докт. мед. наук, проф., зав. отделением нейрореабилитации и физиотерапии НЦН РАМН (Москва).

Диагностическое значение феномена дежа вю в клинике опухолей головного мозга

П.Н. Власов, А.В. Червяков, С.В. Ураков, А.А. Лукшина

Московский государственный медико-стоматологический университет;
 Научный центр неврологии РАМН;
 НИИ Нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко РАМН (Москва)

В России заболеваемость опухолями головного мозга (ОГМ) составляет 7,5 на 100000 человек. Одним из симптомов, сопровождающих ОГМ, может быть феномен Дежа вю (ДВ). ДВ – *déjà vu* (франц.) – «уже виденное» – расстройство психической деятельности, связанное с восприятием окружающей действительности, при котором незнакомая, совершенно новая обстановка кажется знакомой, уже когда-то виденной. Цель: определить особенности и распространенность ДВ у пациентов с ОГМ. Материалы и методы: общая группа исследования – 197 человек (средний возраст $27,1 \pm 13,2$; 47% муж.). 1 подгруппа – 139 здоровых испытуемых; 2 подгруппа – 58 пациентов с ОГМ, отобранных из 1772 пациентов с ОГМ и эпилептическими приступами, проходившими обследование и лечение в ГУ НИИ Нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко РАМН с 2001 по 2010 год. Испытуемым предлагалась анкета на выявление различных характеристик ДВ (частота, длительность, эмоциональный фон), кембриджский деперсонализационный опросник, проводилось видео-ЭЭГ исследование. При статистической обработке использовались методы непараметрической статистики – метод доверительных интервалов, критерий Манна-Уитни и др. ($p \leq 0,05$). Результаты: ДВ проявляется у 97% здоровых испытуемых. У пациентов с ОГМ и эпилептическими припадками в клинике зафиксировано у 3,3% пациентов. Наиболее часто ДВ встречается при астроцитоммах (50%, $p=0,002$) правой (72%, $p=0,0001$) височной доли; сочетается с генерализованными припадками (54%) и обонятельными галлюцинациями (24%). У пациентов с ОГМ найдены достоверные отличия в характеристиках ДВ по сравнению со здоровыми: частота – до нескольких раз в день ($Z=5,58$; $p=0,000001$); длительность – несколько минут ($Z=-2,78$; $p=0,004$), ДВ сопровождается отрицательной эмоциональной окраской ($Z=-2,35$; $p=0,02$) и наличием страха ($Z=3,81$; $p=0,00002$). Выводы: важнейшим для диагностики является не только факт наличия ДВ, но и изменение его характеристик (учащение, удлинение и т.п.).

Ключевые слова: опухоли головного мозга, дежа вю, симптоматическая эпилепсия, психопатологическая симптоматика

Введение

Ранняя диагностика новообразований головного мозга является одной из важнейших задач практических неврологов и нейрохирургов. В соответствии с гистологической классификацией ВОЗ (2000) выделяют следующие основные типы опухолей ЦНС: 1) нейроэпителиальные опухоли; 2) опухоли оболочек; 3) опухоли из черепных и спинномозговых нервов; 4) опухоли гематопоэтического ряда; 5) герминативно-клеточные опухоли; 6) кисты и опухолевидные образования; 7) опухоли области турецкого седла; 8) локальное распространение опухолей из смежных анатомических регионов; 9) метастатические опухоли [15].

Согласно данным Консорциума по эпидемиологическим исследованиям опухолей головного мозга (Brain Tumor Epidemiology Consortium) среднемировые показатели заболеваемости первичными опухолями мозга равняются 3,7 на 100 000 населения в год для мужчин, 2,6 для женщин [11, 19, 21, 26, 28, 32, 35]. В России, опухоли головного мозга (ОГМ) встречаются со средней частотой от 5 до 7,5 случаев на 100 000 [22, 23, 25, 27].

Психические нарушения в клинической картине церебральных опухолей отмечаются у 25–100% больных [10, 15], причем у 15–20% из них они оказываются первым и единственным симптомом заболевания [5, 33].

Среди всех первичных новообразований головного мозга наиболее распространенными (40–62%) являются глиальные опухоли. Глиомы, по сравнению с другими опухолями больших полушарий головного мозга, чаще всего приводят к появлению психиатрических симптомов [30].

При растущих глиальных опухолях более чем в трети наблюдений первым и единственным симптомом болезни оказываются эпилептические припадки [5, 16, 27, 24, 34]. Наибольший риск развития приступов отмечен при медленно растущих глиомах низкой степени злокачественности (75–90%) и анапластических глиомах (65–70%), в то время как при быстрорастущих опухолях (глиомы IV степени злокачественности) эпилептические припадки наблюдаются лишь у 29–37% больных. При этом нередко эпилептический приступ проявляется исключительно психопатологическими нарушениями [15, 24, 29], которые часто игнорируются как пациентами, так и врачами. При глиомах низкой степени злокачественности сроки от первого приступа до обнаружения опухоли составляют в среднем 10–15 лет [4, 14, 16]. Часто пациентов начинают обследовать на предмет наличия органического поражения головного мозга с применением современных методов нейровизуализации (КТ, МРТ) лишь при развитии генерализованных судорожных припадков или появлении очаговых неврологических нарушений. Более пристальное внимание врачей именно к психопатологическим составляющим эпилептических припадков позволит своевременно выявлять (или исключать) нейрохирургическую патологию, в частности опухоли головного мозга. Одним из наиболее ярких их приступных проявлений является феномен «дежа вю».

Большая медицинская энциклопедия дает определение ДВ, как расстройства психической деятельности, связанного с восприятием окружающей действительности, при котором кажется, что неизвестные предметы, новая обстановка, люди, увиденные в первый раз, на какое-то мгновение воспринимаются как уже знакомые [2]. Согласно другому определению, ДВ (фр. *déjà vu* – «уже виденное») – состояние, при котором человек ощущает, что он когда-то уже был в подобной ситуации, однако это чувство не связывается с определенным моментом прошлого, а относится к «прошлому вообще». Этот феномен входит в группу подобных необычных ощущений, куда относятся также «дежа векю» (уже пережитое) и «дежа энтенду» (уже слышанное). Дежа вю обычно сопровождается ощущением странности и нереальности происходящего [8]. Термин впервые использован французским психологом Эмилем Буараком (1851–1917) в книге *L'Avenir des sciences psychiques (Психология будущего)*. Состояние дежа вю может сопровождаться деперсонализацией, когда реальность становится расплывчатой и неясной. Фрейд считал, что наступает «дереализация» личности – как бы отрицание ею реальности. Бергсон определял ДВ как «воспоминание о настоящем»: он считал, что восприятие реальности в этот момент внезапно раздваивается и отчасти как бы переносится в прошлое.

Феномен ДВ встречается у здоровых людей (до 97% популяции), при нарушениях сна, тревожности, синдроме Шарля Бонне, височной эпилепсии (ВЭ), депрессии, шизофрении и может являться ранним симптомом ОГМ [7, 16, 20, 36–38]. Одними из первых ДВ у больных с опухолями мозга описали Кристани (1935) и Шмарьян (1940) [17]. Большинство авторов придерживается мнения, что ДВ появляется при поражении правой височной доли [5, 6, 31, 38], согласно другим работам нет никаких указаний, что ДВ чаще встречается при локализации поражения в правом полушарии [4]. Данную особенность ДВ рассматривают с позиций межполушарной асимметрии [6, 16]. Например, у левой ДВ встречаются достоверно чаще [5, 13].

Вовлечение в патологический процесс височной доли объясняет частое сочетание ДВ с обонятельными и вкусовыми галлюцинациями, вегетативными сдвигами, вестибулярными нарушениями [5].

Таким образом, ДВ встречается как у здоровых людей, так и при органическом поражении головного мозга. В этой связи появляется необходимость выделения критериев дифференциальной диагностики, когда ДВ считать вариантом нормы, а когда – симптомом заболевания. Целью настоящей работы было изучение феномена ДВ в клинике опухолей головного мозга.

Материалы и методы

Общую группу исследования составили 197 человек (средний возраст 27,1±13,2; 47% мужчин). Феномен ДВ сравнивался в двух отдельных группах: первая – здоровые испытуемые (n=139), вторая – пациенты с ОГМ (n=58). У всех здоровых исследуемых в анамнезе исключались пароксизмальные проявления различного генеза (синкопальные состояния, вегетативные пароксизмы, психогенные, эпилептические и фебрильные припадки и др.) на протяжении всей жизни [3]. Выборочно приблизительно каждому третьему испытуемому из этой группы проведено стандартное ЭЭГ-исследование для исключения эпилептиформной

активности. Пациенты из второй группы были отобраны после ретроспективного анализа 1772 выписок из историй болезни больных с ОГМ и эпилептическими приступами, проходивших с 2001 года лечение в ГУ НИИ Нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко. Диагноз ОГМ был выставлен согласно данным клинического, нейровизуализационного и гистологического обследования. Всем здоровым испытуемым и 25 пациентам с ОГМ был предложен специальный разработанный нами опросник для выявления характеристик ДВ, по которому определялись частота, длительность феномена, и сопровождающие его эмоции. У всех пациентов второй группы дополнительно оценивались взаимосвязи встречаемости ДВ и его характеристик с клинической картиной, локализацией опухоли, ее гистологическим строением. Гистологическое распределение опухолей у 58 пациентов с ОГМ и ДВ в клинике описано в части «результаты». Анализ распределения опухолей по гистологии у 1772 пациентов (данные ретроспективного анализа) на данном этапе работы не проводился. Из 58 пациентов с ОГМ 6 (10,3%) были левшами. Полное обследование на профиль функциональной асимметрии удалось уточнить только у части пациентов.

Для описания данных, имеющих нормальное распределение, использовали средние значения (M) и среднеквадратичное отклонение (s) в формате M±s, в случае распределения признаков отличных от нормального – медианами (Me) и квартилями (Q1; Q2) в формате Me [Q1; Q2]. Для статистической обработки использовались методы параметрической и непараметрической статистики (Критерий Манна-Уитни, критерий χ^2 , корреляция Спирмена, метод доверительных интервалов (МДИ), p<0.05).

Результаты

Место феномена ДВ в клинике опухолей мозга. Данная часть исследования проводилась исключительно на пациентах второй группы. Показано, что ДВ является не столь редким симптомом. Из 1772 пациентов с ОГМ и эпилептическими приступами в анамнезе, проходивших лечение в НИИ Нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко с 2001 года по 2010 год, в жалобах указания на симптом ДВ определены у 58 из них (3,3%). Причем в подавляющем большинстве наблюдений (94,4±5,6%) ДВ не был единственным симптомом, а сочетался с другими проявлениями новообразования, так как в только 5 случаях (8,6±2,3%) этот феномен являлся единственным в клинике ОГМ, а в 11 случаях (18,9±5,1%) появлялся первым из симптомов (p=0,0002; МДИ).

В табл. 1 представлено сочетание ДВ с другими симптомами у пациентов с ОГМ.

таблица 1: Сочетание ДВ с другими клиническими симптомами у пациентов с ОГМ.

Симптом	% встречаемости с ДВ
Генерализованный судорожный припадок	53,5±5,1%
Обонятельные галлюцинации	23,9±6,6%
Сенсорные проявления (жжение, онемение конечностей)	21,1±2,3%
Страх	14,1±2,3%

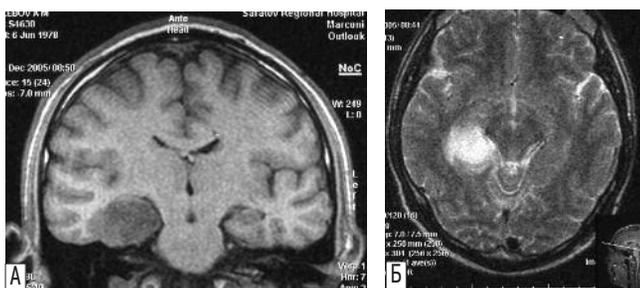


рис. 1: МРТ головного мозга пациента Г. в 2005 году. Во фронтальной и боковой проекциях определяется внутримозговое объемное образование правой височной доли.

А – фронтальная проекция; Б – аксиальная проекция.

Как видно из табл. 1, при поступлении в клинику феномен ДВ наиболее часто сочетался с генерализованными судорожными припадками (53,5±5,1%), частота которых была достоверно больше, чем у других симптомов (p=0,003; МДИ).

Важно заметить, что частое сочетание ДВ с другими клиническими проявлениями ОГМ не уменьшает его значимости для диагностики этих заболеваний. В клиническом примере № 1 показано, что ДВ может являться единственным симптомом растущей опухоли, позволяющим предположить ОГМ.

Клинический пример № 1. Пациент Г., 32 лет, менеджер, правша. С октября 2005 г. впервые в жизни (!) отметил появление приступов «уже виденного» (дежа вю), проявляющихся тревожным, неприятным чувством схожести происходящих событий с предыдущим опытом, «как будто я уже был в этом месте». Дежа вю беспокоили 1-2 раза в месяц и длились около 5 секунд. К февралю 2006 года частота приступов достигла 2-3 раз в неделю. Обследован неврологом, очаговой неврологической симптоматики не выявлено, рекомендовано дообследование. МРТ (19.12.05): диффузная опухоль медиальных отделов правой височной доли (рис. 1). 15.03.2006 в НИИ Нейрохирургии проведена «Стереотаксическая биопсия опухоли медиальных отделов правой височной доли». При гистологическом исследовании – астроцитоме с полиморфизмом ядер. Назначена противоэпилептическая терапия (Депакин-хроно 500 мг/сут), на фоне которой приступы ДВ полностью регрессировали. Учитывая данные МРТ, результаты биопсии и диффузный характер роста опухоли, принято решение в настоящее время воздержаться от проведения хирургического лечения. Рекомендован курс лучевой терапии. Осенью 2006 года проведен курс лучевой терапии. При динамическом обследовании в марте 2008 года: на фоне терапии депакином в прежней дозе дежа вю и другие пароксизмальные состояния не беспокоят. По данным МРТ от 18.03.08 – по сравнению с МРТ от 18.07.06 – значительное уменьшение размеров опухоли. С лета 2010 г. возобновились состояния дежа вю. По МРТ в апреле 2010 г. было выявлено увеличение размеров опухоли. Рекомендовано проведение химиотерапии. В настоящее время продолжает обследование и лечение в НИИ Нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.

ДВ имеет немаловажное значение в топической диагностике поражения мозга. Учитывая неодинаковое влияние правого и левого полушарий мозга на генерацию ДВ, была

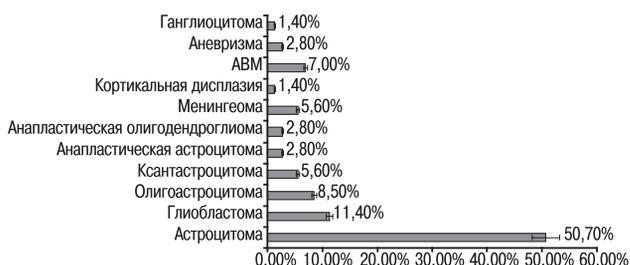


рис. 2: Процентное соотношение гистологической структуры ОГМ у пациентов с ДВ в клинике.

проанализирована межполушарная частота новообразований у пациентов с ДВ. У большинства пациентов (71,8±6,3%) ДВ появляется при поражении правого полушария, в 28,2±3,3% – левого, что достоверно меньше ($\chi^2=19,01$; p=0,00001). При этом пациенты с поражением височной доли и ДВ не были левшами. При анализе МРТ снимков у пациентов с ДВ в анамнезе было также выявлено, что у большинства из них (84,5±5,1%) для генерации ДВ необходимо поражение медиальных отделов височной доли с вовлечением гиппокампа ($\chi^2=47,61$; p=0,000001).

Согласно полученным в настоящем исследовании данным, появление ДВ может зависеть от гистологического строения опухоли (рис. 2). Среди 58 отобранных пациентов с ОГМ и ДВ наибольшую долю (50,7±3,9%) составили лица, имеющие опухоль, соответствующую по гистологическому строению астроцитоме (p=0,002; МДИ), однако эти опухоли являются самыми распространенными и составляют 73,3% всех опухолей мозга [28]. Помимо глиальных опухолей, ДВ может проявляться и при сосудистых образованиях (аневризмах и АВМ). При этом нами не было найдено корреляций между степенью злокачественности опухоли и частотой и длительностью приступов.

Сравнительный анализ характеристик ДВ у здоровых и пациентов с опухолями мозга. В дальнейшем были сравнены характеристики ДВ у пациентов с ОГМ и здоровых испытуемых. Сравнивались частота, длительность, эмоциональный фон и страх перед ДВ.

На рис. 3 отражена частота ДВ у здоровых и пациентов с ОГМ. Если для здоровых испытуемых наиболее характерна частота «несколько раз в год» (52,2% [45,3%; 66,8%]), то у лиц с опухолями мозга ДВ происходит «несколько раз в день» (34,6% [25,3%; 46,8%]). Данные значения статистически достоверно различны (Критерий Манна-Уитни, Z=5,58; p=0,000001).

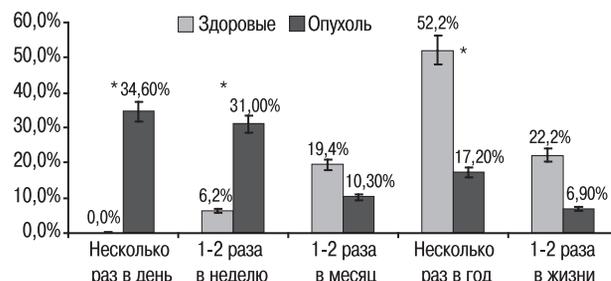


рис. 3: Частота ДВ у здоровых и пациентов с ОГМ (Критерий Манна-Уитни, *p<0,05).

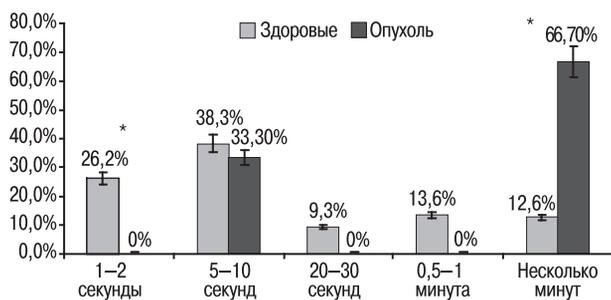


рис. 4: Длительность ДВ у здоровых и пациентов с ОГМ (Критерий Манна-Уитни, * $p < 0,05$).

ДВ в исследуемых группах отличалось также и по длительности (рис. 4). У здоровых феномен не превышает 10 секунд. Напротив, у пациентов с ОГМ в 66,70% [52,3%; 75,6%] мог длиться несколько минут.

Как показывают данные литературы, ввиду вовлечения лимбической системы, для ДВ характерна специфическая эмоциональная окраска. Также были сопоставлены эмоции, сопровождающие ДВ и страх перед его наступлением в двух обсуждаемых группах (табл. 2). Достоверно показано, что в отличие от здоровых лиц, у пациентов с ОГМ ДВ несет явную негативную окраску, и больные боятся его наступления. Описанные закономерности в целом подтверждены данными литературы [38].

В завершении описания результатов приводим клинический пример, характерный для данной проблемы.

Клинический пример № 2. Пациент Л. 36 л. Муж., программист, правша. В 2005 году отметил впервые (!) появление ДВ: «как будто все это уже было», «смотрю и знаю, что сейчас будет». К врачу не обращался. Через 0,5 года приступы ДВ, постепенно учащаясь, достигли 1-2 раз в неделю и длились более минуты, появился страх. Присоединились обонятельные галлюцинации («непонятно, чем пахнет»). Обратился к врачу. Назначен Депакин-хроно – 1000 мг/сут с положительным эффектом. В 2007 году генерализованный судорожный припадок ночью с мочеиспусканием и прикусыванием языка. Возобновление частых ДВ. При МРТ исследовании головного мозга было выявлено объ-

таблица 2: Эмоции, сопровождающие ДВ и страх перед ДВ у здоровых и пациентов с ОГМ.

Признак сравнения	Здоровые	ОГМ	Достоверность (Критерий Манна-Уитни)
Страх перед ДВ	«Боюсь ДВ»	3,7%*	70%*
	«Не боюсь ДВ»	83,2%*	30%*
	Затрудняюсь ответить	13,1%	0%
Эмоции ДВ	Положительные	64,4%*	11,1%*
	Отрицательные	13,1%*	77,8%*
	Нет эмоций	20,5%	11,1%

Примечание: * $p < 0,05$.

таблица 3: Отличие основных характеристик ДВ у здоровых и пациентов с ОГМ.

Признак	Норма	Норма (литература)	ОГМ
Дебют	4–6 лет	6–7 лет [20]	С началом заболевания
Правшество-левшество	Есть связь	?	Правое полушарие в 80% случаев
Частота	Несколько раз в год	?	Несколько раз в день – 1–2 раза в неделю
Возрастной пик	21–25 г.; 31–35 л.	Половое созревание [12]	–
Длительность	1–10 секунд	?	Несколько минут
Ситуация	Спонтанно	Спонтанно, стресс [34]	Связано с припадком
Эмоции	Положительные	+ [9]	Отрицательные в 79% случаев
Боязнь	Отсутствует	?	Присутствует в 70% случаев

емное внутримозговое образование правой височной доли. В ноябре 2008 года в НИИ Нейрохирургии РАМН было произведено удаление опухоли. Гистологический диагноз: Астроцитомы правой височной доли. После удаления опухоли частота приступов снизилась на 70%. Продолжает принимать Депакин-хроно 1000 мг/сут постоянно.

Особо следует подчеркнуть, что как в клиническом примере № 1, так и № 2, у пациентов не было выявлено никаких очаговых неврологических проявлений и психических нарушений, что придает особое значение ДВ, как моносимптому в клинике растущих глиальных опухолей мозга.

Обсуждение результатов

В табл. 3 проведено сравнение характеристик ДВ у здоровых испытуемых и пациентов с ОГМ. Как было отмечено выше, ДВ в клинике ОГМ с эпилептическими припадками – частый симптом, характеризующийся наибольшей встречаемостью при поражении правой височной доли и, как правило, сочетающийся с генерализованными судорожными припадками и обонятельными галлюцинациями. В отличие от здоровых, у пациентов с ОГМ частота ДВ достигает нескольких раз в день, длительность – нескольких минут (до 5), характеризуется отрицательной эмоциональной окраской и сопровождается страхом.

В литературе имеются данные, что ввиду широкой распространенности в здоровой популяции ДВ, этот феномен не может использоваться в диагностике заболеваний нервной системы [31]. Как было показано в предыдущей публикации [3] «патологическое» ДВ имеет принципиально иные характеристики, позволяющие дифференцировать его от «нормального».

Остается открытым вопрос о сходстве или различии патофизиологических механизмов образования ДВ у здоровых и при ОГМ.

Заключение

Феномен ДВ в клинике растущих опухолей мозга может являться первым и единственным симптомом новообразования. Выявлены характерные отличия данного феномена при ОГМ от такового у здоровых людей. Для диагностики,

по-видимому, является значимым не столько сам факт наличия феномена ДВ, сколько изменение в его характеристиках (учащение, удлинение – до минут, отрицательная эмоциональная окраска и страх) или его первичное появление.

Список литературы

1. *Бабчин И.С., Бабчина И.П.* Клиника и диагностика опухолей головного и спинного мозга. Л.: Медгиз, 1973: 184.
2. Большая медицинская энциклопедия. Главн. ред. Б.В. Петровский. Изд-е 3-е. [В 30-и томах] М.: «Советская энциклопедия», 1977. Т. 7. Дегидразы-Дядьковский, 548.
3. *Власов П.Н., Червяков А.В.* Значение феномена дежа вю у здоровых. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2009; 2: 53–57.
4. *Доброхотова Т.А., Брагина Н.Н.* Функциональные асимметрии человека. М.: Медицина, 1988: 240.
5. *Доброхотова Т.А., Ураков С.В., Чебышева Т.А.* Психические нарушения опухолей больших полушарий головного мозга. В кн. Нейропсихиатрия. М.: Издательство «Бином», 2006: 107–131.
6. *Калинин В.В.* Мозговая асимметрия и психопатологическая симптоматика. Попытка нейропсихиатрического подхода. В кн. Боголепов Н.Н., Фокин В.Ф. (ред.) Функциональная межполушарная асимметрия. М: Научный мир, 2004: 546–570.
7. *Карлов В.А.* Расстройства психики при эпилепсии. Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2007; 1 (2): 9–16.
8. *Коркина М.В.* Психиатрия. М.: МЕДпресс-информ, 2006: 567.
9. *Макаров И.В.* Деперсонализация. Социальная и клиническая психиатрия 1999; 9(3): 91–95.
10. *Никифоров А.С., Коновалов А.Н., Гусев Е.И.* Клиническая неврология. М.: Медицина, 2004: 3 (1).
11. *Гайдар Б.В.* Практическая нейрохирургия: руководство для врачей. СПб.: Гиппократ, 2002: 648.
12. *Рыбин Д.Н.* Ценностно-смысловая детерминация феномена дереализации: Дис. ... канд. психол. наук: 19.00.01: Барнаул, 2005, 156 с., РГБ ОД, 61: 05–19/364.
13. *Тетеркина Т.И., Доброхотова Т.А., Олешкевич Ф.В., Федулов А.С.* Эпилепсия и функциональная асимметрия головного мозга. Минск, 1993: 129.
14. *Улитин А.Ю.* Эпидемиология первичных опухолей головного мозга среди населения крупного города и пути совершенствования организации медицинской помощи больным с данной патологией. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб, 1997: 68.
15. *Ураков С.В., Доброхотова Т.А.* Психические расстройства при опухолях головного мозга. В кн. В.Н. Краснова, В.В. Калинина, И.В. Доровских (ред.) Очерки клинической нейропсихиатрии. М.: Граница, 2010: 183–210.
16. *Ураков С.В., Доброхотова Т.А.* Психопатологические нарушения в структуре эпилептических приступов и межполушарная асимметрия. Актуальные вопросы функциональной межполушарной асимметрии и нейропластичности (Материалы Всероссийской конференции с международным участием). М.: Научный мир, 2008: 366–369.
17. *Шмарьян А.С.* Эпилепсия и опухоли мозга. Невропатология и психиатрия 1946; 6: 22–29.
18. *Adams J.H.* Diffuse brain damage of the immediate impact type. Brain 1977; 100: 489.
19. *Bridget J.Mc., Kate A.S., Jennifer M.P. et al.* A Case for the Worldwide Collection of Primary Benign Brain Tumors. Neuroepidemiology 2009; 33: 268–275.
20. *Brown A.S.* A review of the déjà vu experience. Psychologic Bull. 2003; 129: 394–413.
21. CBTRUS: Statistical Report: Primary Brain Tumors in the United States. 1998–2002. Hinsdale, Central Brain Tumor Registry of the United States, 2005.
22. *Davis F.G., Bruner J.M., Surawicz T.S.* The rationale for standardized registration and reporting of brain and central nervous system tumors in population-based cancer registries. Neuroepidemiology 1997; 16: 308–316.
23. *Eberhart C.G., Morrison A., Gyure K.A. et al.* Decreasing incidence of sudden death due to undiagnosed primary central nervous system tumors. Arch. Pathol. Lab. Med. 2001; 125 (8): 1024–1030.
24. *Elisevich K.* Epilepsy and Low-Grade Gliomas. In: Rock J.P. et al. (eds.) The Practical Management of Low-Grade Primary Brain Tumors. Ch. 10. 1999: 149–169.
25. *Ferlay J., Bray F., Pisani P., Parkin D.M.* GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC Cancer Base No. 5, version 2.0. Lyon, IARC, 2004.
26. GLOBOCAN. Worldwide Incidence and Mortality of Cancer, 2002 [computer program]. Lyon, France: IARC Press; 2002.
27. *Inskip T.D., Zinet M.S., Heineman E.F.* Etiologic of brain tumors in adults. Epidemiology Rev. 1995; 17: 382–412.
28. *Jan C.B., Paul D.B., Brian P.O. et al.* Central Nervous System Tumors. Mayo Clin. Proc. 2007; 82 (10): 1271–1286.
29. *Khong S.Y., Leach J., Greenwood C.* Meningioma mimicking puerperal psychosis. Obstet. Gynecol. 2007; 109 (2): 515–516.
30. *Lishmann W.A.* Organic Psychiatry: The Psychological Consequences of cerebral Disorders, third ed. 1996: 218–236.
31. *Mayer-Gross W.* On Depersonalisation. Brit. J. Psychol. 1936; 15: 103.
32. *Melissa L.B., Michael E.S., Beatrice M. et al.* Brain Tumor Epidemiology: Consensus From the Brain Tumor Epidemiology Consortium. Cancer. 2008; 1 (113): 1953–1968.
33. *Moise D., Madhusoodanan S.* Psychiatry symptoms associated with brain tumors: a clinical enigma. CNS Spectrum. 2006; 11: 28–31.
34. *Olivier A., Lacerte D.* Epilepsy and benign gliomas. In: Apuzzo MLJ (eds.) Low-grade glioma. AANS, New-York. 1995: 347–379.
35. *Parkin D.M., Whelan, S.L., Ferlay J. et al.* Cancer in Five Continents. Lyon, France: IARC Press, 2002.
36. *Richardson T.F., Winokur G.* Déjà vu in psychiatric and neurosurgical patients. Archives of General Psychiatry 1967; 17: 622–625.
37. *Sno H.N., Linszen D.H.* The déjà experience: remembrance of things past? Am. J. Psychiatry 1990; 147: 1587–1595.
38. *Warren-Gash C., Zeman A.* Déjà vu. Practical Neurology 2003; 3: 106–109.

Diagnostic significance of déjà vu phenomenon in clinical presentation of the brain tumors

P.N. Vlasov, A.V. Chervyakov, S.V. Urakov, A.A. Lukshina

*Moscow State University of Medicine and Dentistry;
Research Center of Neurology by RAMS;
Research Institute of Neurosurgery by RAMS (Moscow)*

Key words: brain tumors, déjà vu, symptomatic epilepsy, psychopathology

The incidence of brain tumors (BT) in Russia is 7.5 per 100000. Déjà vu (French) (DV) phenomenon may present as the one of the BT symptom. DV (French «already seen») is a mental disorder associated with the perception of reality, when an unknown, completely new situation seems to be familiar and already witnessed by the patient. Aim: to determine the characteristics and prevalence of DV in patients with BT. Materials and methods: The study group consisted of 197 subjects (mean age 27.1 ± 13.2 years; 47% men). First subgroup included 139 healthy subjects, 2nd subgroup consisted of 58 patients with BT, that were selected from 1772 patients with BT and seizures. All subjects completed special questionnaire to identify various characteristics of the DV (frequency, duration, emotional background), Cambridge depersonalization questionnaire; video-EEG study was performed. We used specific statistical methods and pro-

grams for analysis (confidence intervals calculation, Mann-Whitney test, etc.) The results were considered significant with $p \leq 0.05$). Results: DV was manifested in 97% of healthy subjects. DV occurred in 3.3% patients with BT and epileptic seizures. The phenomenon was seen more frequently in astrocytomas (50%, $p=0.002$) of right (72%, $p=0.0001$) temporal lobe and was associated with generalized seizures (54%) and olfactory hallucinations (24%). Patients with BT had significant differences in the characteristics of DV compared to the healthy subjects: the frequency of DV up to several times per day ($Z=5.58$; $p=0.000001$); duration – some minutes ($Z=-2.78$; $p=0.004$); DV is associated with negative emotions ($Z=-2.35$; $p=0.02$) and fear ($Z=3.81$; $p=0.00002$). Conclusions: The key to diagnosis is not only the fact of DV experience, but also the changes its characteristics (increased frequency and duration, etc.).

Контактный адрес: Червяков Александр Владимирович – ординатор 2-го года обучения Научного центра неврологии РАМН. 123367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (916) 183-10-88; e-mail: tchervyakovav@gmail.com

Власов П.Н. – докт. мед. наук, проф. кафедры нервных болезней МГМСУ;

Ураков С.В. – канд. мед. наук, руководитель психиатрической группы НИИ Нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко РАМН;

Лукшина А.А. – врач-психиатр психиатрической группы НИИ Нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко РАМН (Москва).

Лазер-индуцированная аутофлуоресценция для оценки метаболизма и гемодинамики ГОЛОВНОГО МОЗГА

А.Б. Салмина, В.В. Салмин, О.В. Фролова, Д.И. Лалетин, М.А. Фурсов, Д.П. Скомороха, А.А. Фурсов, М.А. Кондрашов, Н.Н. Медведева, Н.А. Малиновская, Н.С. Манторова

*НИИ молекулярной медицины и патобиохимии;
ГОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого;
ИИФиРЭ ФГАОУ СФУ (Красноярск)*

*В статье представлены результаты экспериментального исследования возможности применения метода лазерно-флуоресцентного анализа для оценки метаболизма ткани головного мозга *in situ* при сохранении целостности твердой мозговой оболочки. На модели аноксии и острой ишемии головного мозга продемонстрирована информативность метода регистрации флуоресценции восстановленных пиридиновых нуклеотидов и оценки индекса жизнеспособности, учитывающего конверсию окси- и дезоксиформ гемоглобина. Изучены некоторые патобиохимические механизмы изменения пула пиридиновых нуклеотидов при аноксии и ишемии.*

Ключевые слова: головной мозг, аутофлуоресценция, пиридиновые нуклеотиды

В числе обозначенных в конце 90-х годов 20-го столетия наиболее перспективных направлений развития нейронаук, имеющих высокий потенциал для внедрения в медицинскую практику [22], проблема создания новых технологий визуализации мозга занимает одно из центральных мест, что актуально для развития как фундаментальных исследований, так и клинической практики в этой области. Так, например, в нейрохирургической практике и при использовании экспериментальных моделей неврологической патологии актуален как интраоперационный, так и послеоперационный нейромониторинг, по возможности, минимально инвазивный, с использованием чувствительных и специфичных маркеров. Нейромониторинг на сегодняшний день может включать в себя транскраниальное доплеровское исследование, электроэнцефалографию [16], транскраниальную оксиметрию [23], церебральный микродиализ [7], а также регистрацию в ликворе или периферической крови уровней биохимических маркеров патологических процессов в мозге (кретинкиназа ВВ, белок S100, GFAP, NSE и др.). Несмотря на такое разнообразие подходов к решению проблемы нейромониторинга, большая часть из перечисленных методов имеет свои минусы, обусловленные их недостаточной специфичностью, высокой стоимостью, необходимостью дополнительной дифференцировки индикаторов физиологической и патологической активности мозга, а также необходимостью осуществления мультимодального наблюдения для повышения точности интерпретации регистрируемых параметров.

Регистрация аутофлуоресценции ткани головного мозга — один из информативных способов оценки интегральных метаболических параметров функционирования в норме и при патологии *in vivo* [21, 22]. Основной вклад в аутофлуоресценцию клеток головного мозга вносят восстановленные пиридиновые нуклеотиды (НАД(Ф)Н) и окисленные

флавиновые нуклеотиды (ФАД). По динамическим изменениям сигнала флуоресценции НАД(Ф)Н можно судить о развитии гипоксически-ишемического поражения головного мозга, сопровождающегося увеличением пула восстановленных нуклеотидов из-за отсутствия кислорода как конечного акцептора электронов в дыхательной цепи [12]. В то же время изменения флуоресценции ФАД отражают состояние нейрональной активности, сопряженной с увеличением внутриклеточной концентрации кальция, интенсификацией процессов трансмембранного транспорта кальция в митохондриях и увеличением пула окисленных флавопротеинов [15, 20].

В целом, признается, что мониторинг НАД(Ф)Н аутофлуоресценции в коре головного мозга отражает функциональную активность митохондрий и может быть использован для оценки энергетического метаболизма головного мозга и изолированных клеток нейрональной и глиальной природы [17].

Существенной проблемой применения методов нейровизуализации, базирующихся на регистрации сигнала аутофлуоресценции головного мозга, является возможность корректной интерпретации полученных данных с учетом параметров микроциркуляции и специфических для мозга механизмов поддержания уровня восстановленных и окисленных форм пиридиновых нуклеотидов в ткани. На модели метаболической аноксии *in vitro* [14] было показано, что изменения флуоресценции НАД(Ф)Н различны в клетках нейрональной и глиальной природы: увеличение флуоресценции в обоих типах клеток сменялось снижением интенсивности флуоресценции в нейронах, но не астроцитах. Принимая во внимание молекулярные механизмы нейронастроглиального метаболического сопряжения и глиоваскулярного контроля, во многом контролируемые локальными концентрациями НАДН и лактата в ткани мозга

[5, 6], оценка гемодинамических и метаболических изменений при нейрональной активности или повреждении мозга является сложной методической задачей.

Известно, что астроциты после захвата глутамата, высвобождающегося в межклеточное пространство при нейрональной активности, продуцируют лактат, который утилизируется нейронами в качестве энергетического субстрата, и эти события соответствуют изменениям отношения НАДН/НАД⁺ в клетках астроглиальной и нейрональной природы [3, 4]. В условиях гипоксии накопление НАДН в цитозоле клеток является основным признаком активации анаэробного гликолиза, а в митохондриях – признаком дисфункции электронтранспортной цепи. НАДН/НАД⁺ в митохондриях определяет интенсивность окисления пирувата и жирных кислот, тогда как НАДН/НАД⁺ в цитозоле модулирует интенсивность метаболизма лактата [24]. С другой стороны, увеличение клетками нейрональной и глиальной природы продукции лактата и НАДН (как это происходит при физиологической стимуляции и при гипоксии/ишемии) стимулирует увеличение локального кровотока [13]. Это определяет потребность в дифференцированной оценке изменения аутофлуоресценции НАД(Ф)Н в ткани мозга, которое в равной степени может быть спровоцировано изменением метаболизма клеток или изменением регионарного кровотока и гашением аутофлуоресценции НАД(Ф)Н гемоглобином крови [10].

Ранее мы продемонстрировали возможность использования метода лазерно-флуоресцентной оптической биопсии миокарда для оценки его ишемического повреждения *in situ* [2]. Целью настоящего экспериментального исследования стала оценка информативности метода лазерно-флуоресцентной оптической биопсии для анализа метаболического и гемодинамического статуса головного мозга при ишемии и аноксии.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на белых беспородных крысах-самцах массой 180–200 г, содержащихся в стандартных условиях вивария. Все экспериментальные процедуры выполнялись с соблюдением этических принципов работы с лабораторными животными.

Для моделирования острой аноксии и ишемии головного мозга у животных (n=15) под ингаляционным наркозом фторотаном (вводный – 4,8 об%, поддерживающий – 1,9 об% при подаче кислорода 4 л/мин) использовали метод пережатия трахеи и билатеральной окклюзии общих сонных артерий, соответственно. Эксперименты выполнены с использованием стереотаксической рамки (Narishige, Япония). Для размещения оптического зонда был произведен полулунный разрез в левой теменной области головы крысы, выполнено 4 трепанационных отверстия, произведена резекционная трепанация черепа, на расстоянии 0,6 см от поверхности твердой мозговой оболочки установлен датчик для оптической биопсии. Пережатие трахеи и лигирование артерий производилось через 10 минут после установки оптического зонда.

Аутофлуоресценция ткани мозга регистрировалась *in situ* с помощью экспериментального лазерного спектрофлуориметра с оптоволоконной доставкой излучения [1, 18]. Мониторинг состояния тканей мозга осуществлялся путем многократной записи спектров люминесценции твердой

мозговой оболочки при возбуждении лазерным излучением с длиной волны 337 нм. Лазерное излучение направлялось по каналу возбуждения до объекта с помощью кварцевого волокна длиной 2 м и диаметром сердцевины 400 мкм. Излучение люминесценции улавливалось торцом второго оптического волокна и направлялось в канал регистрации (монокроматор). Торцы обоих волокон смонтированы в общей оптической головке-зонде, которая устанавливалась на расстоянии 8–10 мм над исследуемым полем. Диаметр облучаемой зоны при этом не превышал 5 мм. Перемещение зонда в координатном направлении XYZ осуществлялось с помощью манипулятора стереотаксической рамки. Общее время мониторинга составляло 20 минут.

Спектры люминесценции регистрировались в интервале 390–560 нм с шагом 10 нм. Среднее время однократной записи одного спектра составляло 20 с. При этом данные по интенсивности люминесценции в каждой точке спектра получали путем усреднения по 1000 измерениям. При записи спектров учитывалась интенсивность фонового сигнала, значение которой получали путем усреднения данных с АЦП в межимпульсный период. Обработка полученных спектров осуществлялась по следующему алгоритму. Все спектры нормировались на среднее значение интенсивности люминесценции в выбранном интервале.

$$i(\lambda_k, t_m) = N \frac{I(\lambda_k, t_m)}{\sum_{k=1}^N I(\lambda_k, t_m)}$$

где $I(\lambda_k, t_m)$ – ненормированный спектр, снятый в момент времени t_m .

Указанная процедура позволяла учесть общее изменение сигнала люминесценции из-за неконтролируемого высыхания поверхности твердой мозговой оболочки, а также долговременных вариаций мощности лазерного излучения, лежащих в пределах 5%. Далее вычислялся средний спектр до (0–10 мин) и после начала острой аноксии или ишемии (10–20 мин), а также разностный спектр. Значение длины волны, соответствующее изобестической точке разностного спектра, составило 450 нм, ближайшего максимума – 430 нм, минимума – 470 нм. Средний разностный спектр по выборке представлен на рис. 1.

Гомогенизация образцов ткани коры головного мозга, полученных от контрольных ложно-оперированных животных,

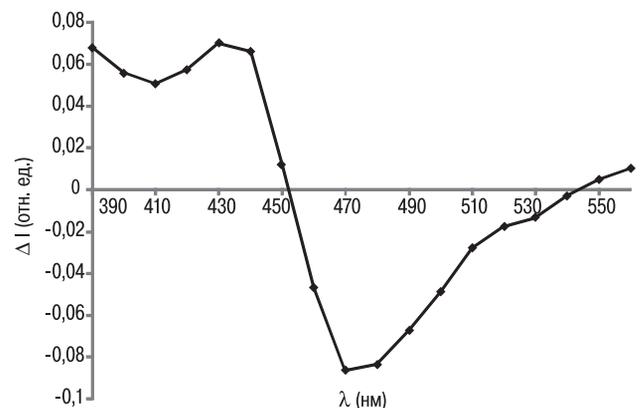


рис. 1: Средний нормированный разностный спектр люминесценции твердой мозговой оболочки крысы при острой аноксии.

а также от животных экспериментальных групп через 10 минут после индукции острой аноксии или ишемии, осуществлялась при 4°C с использованием гомогенизатора Silent Crusher M, в полученном гомогенате определялась концентрация белка по стандартному протоколу (MicroLowry test, Sigma, USA). Суммарная НАД(Ф)Н-оксидазная активность измерялась в гомогенате ткани коры (лобная и затылочная области) с использованием кинетики флуоресценции (спектрофлуориметр SOLAR SM2203, Беларусь) при возбуждении флуоресценции на длине волны 340 нм и выражалась в единицах активности на миллиграмм белка ткани. Концентрация лактата в гомогенате ткани коры (лобная и затылочная области) измерялась методом, основанном на дегидрировании лактата в присутствии лактатдегидрогеназы и НАД⁺ со спектрофотометрической регистрацией количества образовавшегося НАДН. В состав реакционной смеси входили гомогенат ткани, 1 М глициновый буфер (pH 9,5), 0,56 М гидразина сульфат (pH 8,6), 0,1 М НАД⁺ (pH 6,75), через 5 минут (после перемешивания) при +37°C добавляли 2,7 единиц/мкл лактатдегидрогеназы, спектрофотометрически измеряли поглощение при 340 нм, по калибровочному графику определяли концентрацию лактата (ммоль/г).

Оценка ферментативной активности АДФ-рибозилциклазы/CD38 в гомогенате ткани коры (лобная и затылочная области) осуществлялась флуориметрическим методом с использованием флуорогенного субстрата – никотинамидгуанидинуклеотида (НГД) согласно стандартному протоколу путем инкубации 100 мкл гомогената ткани с реакционной смесью, содержащей 100 мкм НГД в 20 мМ трис-НСl (pH 7,4) в течение 20 минут при 37°C. Регистрация флуоресценции супернатанта осуществлялась на 0-й и 20-й минутах инкубации на спектрофлуориметре SM2203 (Solar, Belarus) при длине волны возбуждения 300 нм и длине волны испускания 410 нм. Активность фермента вычислялась по разнице амплитуды флуоресценции на 20-й и 0-й минутах инкубации, отнесенной к миллиграмму белка ткани в минуту.

Статистический анализ полученных результатов включал методы описательной статистики и проверки статистических гипотез с использованием программ StatPlus 2006 Professional Сборка 3.9.0.0, Statistica 6.0 и пакета анализа программы MS Excel 2002. В пределах каждой выборки определяли нормальность распределения, дисперсию, среднее арифметическое, среднее квадратичное отклонение, ошибку среднего. Сравнение средних осуществляли с помощью Т-теста. Проводились ранговые корреляции Спирмена (R). Все результаты представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – ошибка среднего, p – уровень значимости.

Результаты

Как и следовало ожидать, индукция аноксии или острой ишемии головного мозга имела своим результатом увеличение флуоресценции НАД(Ф)Н. При оценке разностного спектра флуоресценции твердой мозговой оболочки (рис. 1) мы отметили, что пик с длиной волны 430 нм соответствует пику полосы Сорс дезоксигемоглобина, а минимум 470 нм соответствует положению максимума люминесценции НАД(Ф)Н. На разностном спектре также наблюдается слабо выраженный минимум на длине волны 410 нм, соответствующей положению пика полосы Сорс оксигемоглобина.

Кинетические изменения в спектре люминесценции, вызванные аноксией, анализировались с помощью отношения интенсивностей люминесценции $S_{nb} = I_{430}/I_{450}$, которое интерпретировалось как изменение относительного уровня дезоксигемоглобина, $S_{NADH} = I_{470}/I_{450}$, которое интерпретировалось как изменение относительного уровня НАД(Ф)Н. Кроме того, нами оценивалось отношение

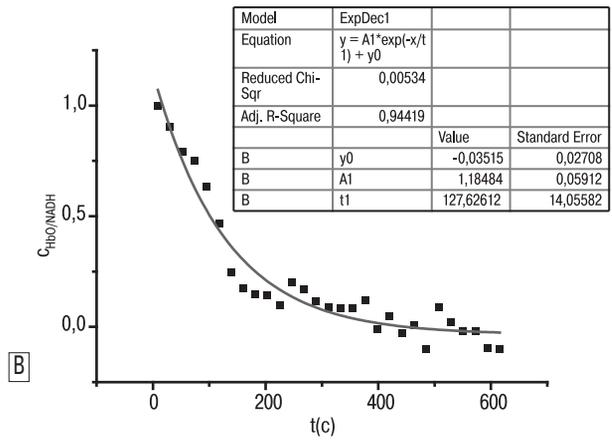
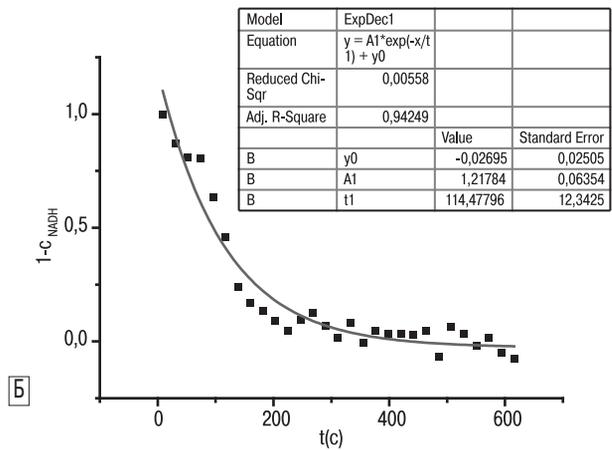
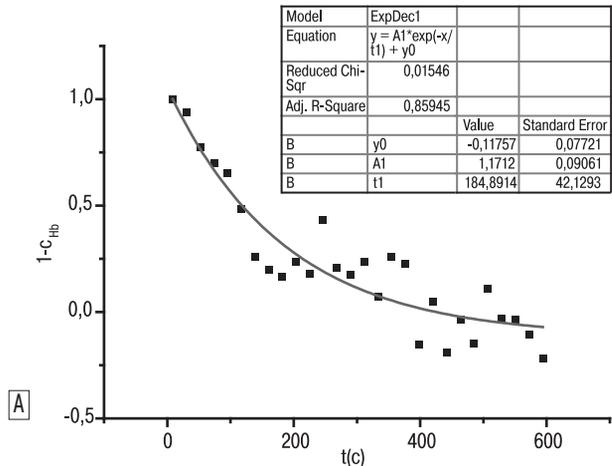


рис. 2: Динамика изменения при острой аноксии в интервале 0–10 мин: А – относительного уровня дезоксигемоглобина, Б – НАД(Ф)Н, В – индекса жизнеспособности клеток головного мозга.

I470/I430, которое трактуется как индекс жизнеспособности ткани. Нами произведено сравнение кинетики для указанных параметров после усреднения соответствующих кинетических кривых по выборке животных, подвергшихся острой аноксии. Причем указанные соотношения нормировались таким образом, чтобы в начале аноксии их уровень составил 1, а к 10-минутному моменту – 0:

$$c_{\alpha}(t) = \frac{C_{\alpha}(t) - C_{\alpha}(10)}{C_{\alpha}(0) - C_{\alpha}(10)}$$

Средние кинетические кривые для нормированных указанных параметров представлены на рис. 2.

Как видно из приведенных графиков, налицо достоверное различие в кинетических константах, отвечающих за изменение пула гемоглобина $t_{Hb}=185\pm 42$ с и пиридиновых нуклеотидов $t_{NADH}=114\pm 12$ с. Интересно, что изменения в системе НАД(Ф)Н проявляются раньше, чем в системе гемоглобина. Индекс жизнеспособности имеет близкую к t_{NADH} постоянную времени $t_{HbO/NADH}=128\pm 14$ с для общего периода аноксии, не имеющую достоверных отличий. Коэффициент корреляции между выборками значений относительного уровня НАД(Ф)Н ткани и индекса жизнеспособности в пределах интервала времени аноксии, равного удвоенной постоянной времени изменения пула гемоглобина $t=370$ с, не хуже $R=0,995$.

Нами также произведен детальный анализ кинетики изменения пула гемоглобина, НАД(Ф)Н и индекса жизнеспособности в пределах интервала времени, равного постоянной времени изменения пула гемоглобина. Зависимости логарифма изменения рассматриваемых величин от времени представлены на рис. 3. Из приведенных диаграмм следует двухэкспоненциальный характер изменения пула НАД(Ф)Н и гемоглобина в начальной стадии аноксии. Анализ этих изменений дает право утверждать, что процесс изменения пула гемоглобина и НАД(Ф)Н носит бифазный характер и состоит из начальной медленной фазы длительностью примерно 100 с и последующей быстрой фазы с такой же длительностью. Данные по постоянным времени, вычисленным по значениям параметров линий тренда для рассматриваемых параметров, представлены в табл. 1. При малой продолжительности аноксии постоянные времени для гемоглобина и НАД(Ф)Н имеют схожие значения, однако погрешность определения кинетических констант при использовании параметра (индекс жизнеспособности) оказалась меньше, что указывает на более высокую чувствительность этого параметра в оценке динамики аноксии. С учетом меньшей общей постоянной времени для индекса жизнеспособности, по сравнению с константой для гемоглобина, предлагаемый индекс оправдан для

таблица 1: Постоянные времени изменения пула гемопротеидов и пиридиновых нуклеотидов головного мозга при аноксии

	Нб	НАД(Ф)Н	Нб/НАД(Ф)Н
t_1 , с	189±19 (ΔC/C=10%)	220±42 (ΔC/C=19%)	200±16 (ΔC/C=8%)
t_2 , с	59±7 (ΔC/C=12%)	53±5 (ΔC/C=9%)	55,5±6 (ΔC/C=11%)

оценки гипоксических изменений метаболизма и гемодинамики в ткани головного мозга.

При билатеральной окклюзии общих сонных артерий (модель острой ишемии) мы оценили динамику интенсивности люминесценции на длинах волн 430 нм и 470 нм и построили нормированные кинетические кривые для индекса жизнеспособности ткани. На рис. 4 представлена средняя диаграмма нормированного индекса жизнеспособности для ишемии головного мозга в сравнении с аналогичными показателями при аноксии. Достоверные отличия указанных кинетических кривых наблюдаются до момента, соответствующего постоянной времени изменения пула гемоглобина в случае аноксии. Полученная постоянная времени для ишемии составляет 20 с, что совпадает с временем однократного прохода монохроматора при записи спектра.

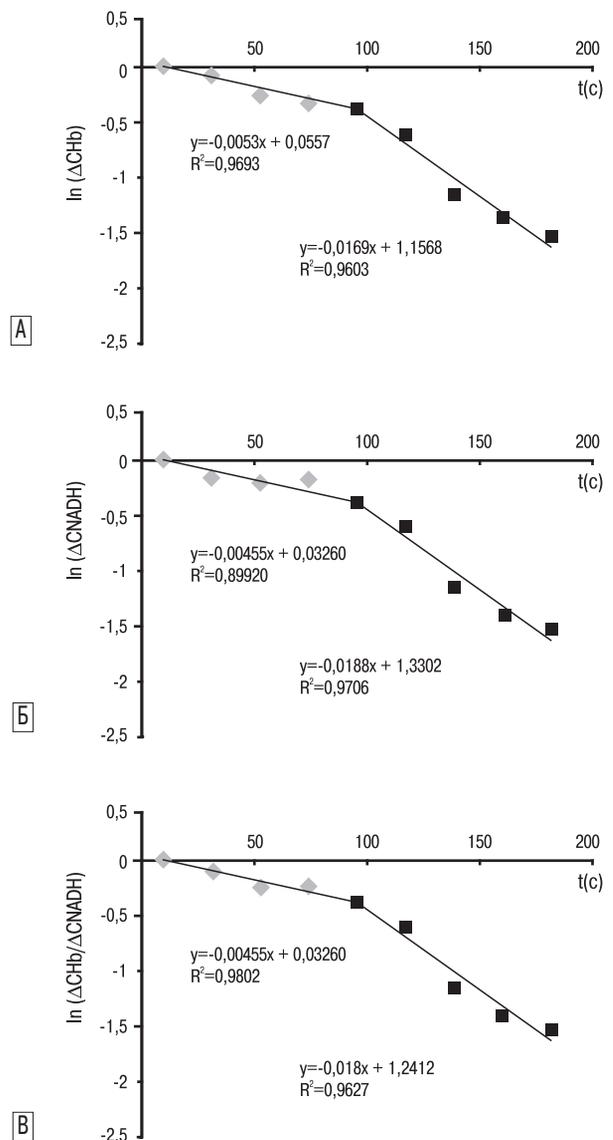


рис. 3: Динамика изменения логарифмов относительного уровня дезоксигемоглобина (А), НАД(Ф)Н (Б) и индекса жизнеспособности клеток головного мозга (В) от длительности острой аноксии в интервале 0–3 мин.

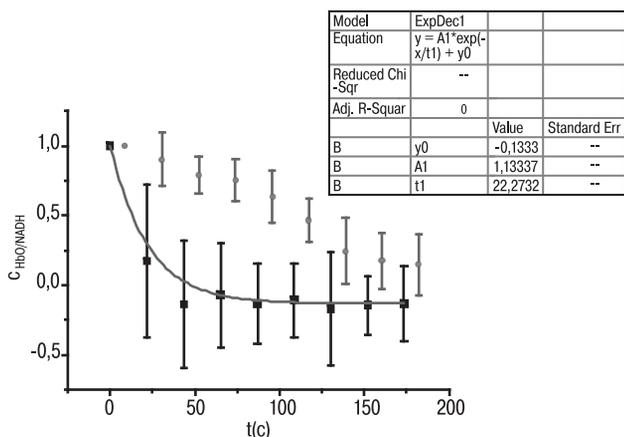


рис. 4: Динамика индекса жизнеспособности при аноксии (серый цвет) и ишемии (черный цвет) головного мозга.

Для оценки патобиохимических изменений в ткани головного мозга при ишемии и аноксии мы использовали определение уровня лактата (рис. 5). Мы обнаружили, что концентрация лактата достоверно увеличивалась лишь в лобной области коры головного мозга крыс, перенесших аноксию или острую ишемию.

Суммарная активность НАД(Ф)Н-оксидаз в ткани мозга отражает особенности протекания процессов, утилизирующих восстановленные пиридиновые нуклеотиды, что приобретает особое значение при гипоксически-ишемическом поражении. Для оценки вклада этих процессов в изменение пула НАД(Ф)Н мы проанализировали активность НАД(Ф)Н-оксидаз в лобной и затылочной областях коры головного мозга крыс при аноксии, в динамике ишемии (рис. 6). Активность НАД(Ф)Н-оксидаз в ткани головного мозга достоверно уменьшалась уже после 10 минут острого поражения и оставалась на таком уровне вплоть до 60 минуты ишемии.

Известно, что важным механизмом контроля энергетического гомеостаза клеток является транспортировка НАД⁺, генерируемого в результате работы дыхательной цепи, из митохондрий в цитозоль, где он необходим для протекания реакций гликолиза и работы НАД⁺-конвертирующих ферментов (АДФ-рибозилтрансфераза, АДФ-рибозилциклаза) [11]. Для оценки этого механизма мы проанализировали активность АДФ-рибозилциклазы/CD38 в коре головного

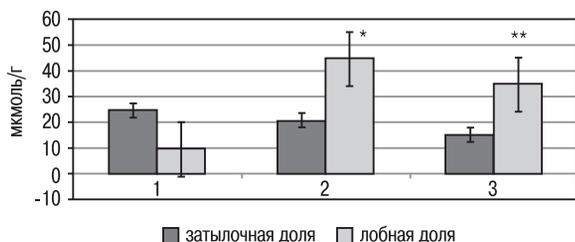


рис. 5: Изменение уровня лактата в ткани головного мозга при аноксии и острой ишемии.

1 – контрольная группа, 2 – аноксия, 3 – острая ишемия.
Примечание: p – уровень значимости, Тест Уилкоксона: * $p_{1,2} \leq 0,01$, ** $p_{1,3} \leq 0,05$.

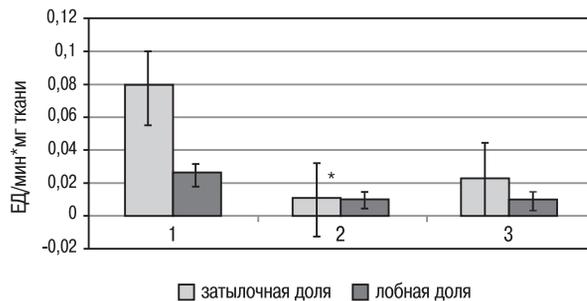


рис. 6: Изменение НАД(Ф)Н – оксидазной активности в клетках коры головного мозга при аноксии и ишемии.

1 – контрольная группа, 2 – аноксия, 3 – острая ишемия головного мозга.
Примечание: p – уровень значимости Тест Уилкоксона: * $p_{1,2} \leq 0,01$.

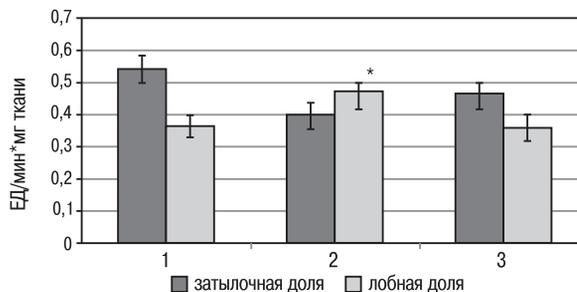


рис. 7: Активность АДФ – рибозилциклазы/CD38 в ткани головного мозга.

1 – контрольная группа, 2 – аноксия, 3 – острая ишемия.

Примечание: p – уровень значимости, Тест Уилкоксона: * $p_{1,2} \leq 0,03$.

мозга крыс (рис. 7). Активность фермента достоверно воз- растала только в лобной области коры головного мозга при аноксии, что соответствовало региону мозга, в котором было зарегистрировано увеличение уровня лактата.

Обсуждение результатов

Результаты нашей работы демонстрируют возможность регистрации метаболических и гемодинамических изменений в ткани головного мозга методом оценки лазер-индуцированной аутофлуоресценции без нарушения целостности твердой мозговой оболочки. Мы установили, что использование в качестве доминирующего тканевого флуорофора НАД(Ф)Н, концентрация которого в ткани характеризует не только степень нарушения энергетического метаболизма, но и особенности реализации механизмов нейрон-астроглиального метаболического сопряжения и глиоваскулярного контроля, имеет диагностическую ценность только в том случае, если одновременно оценивается влияние основных гемопротейдов в системе (дезоксигемоглобин) на параметры аутофлуоресценции.

Применение интегрального показателя – индекса жизнеспособности, характеризующего отношение интенсивности флуоресценции гемоглобина и НАД(Ф)Н – позволило нам увеличить достоверность и информативность метода регистрации параметров энергетического метаболизма ткани головного мозга с помощью лазерно-флуоресцентного анализа. Принимая во внимание тот факт, что сложность адекватной интерпретации данных оптической биопсии из-за поглощения света гемопротейдами ткани и

крови представляет собой основной лимитирующий фактор для использования этого метода [19], полученные нами результаты формируют новые подходы к интегральной оценке метаболизма и гемодинамики головного мозга *in situ*.

Представляет значительный интерес то, что при аноксии (но не при ишемии) изменение соотношения НАД(Ф)Н/НАД(Ф) существенно опережает по времени изменение соотношения окси- и дезоксигемоглобина. Иными словами, пул пиридиновых нуклеотидов быстрее реагирует на изменение уровня кислорода в ткани. Принимая во внимание то, что потребление тканью кислорода является определяющим фактором для регуляции соотношения НАДН и НАД⁺ в митохондриях клеток, тогда как НАД(Ф)Н/НАД(Ф)⁺ в цитоплазме в большей степени контролируется интенсивностью гликолиза и НАДФН-утилизирующих процессов окисления и биосинтеза [24], зарегистрированные нами быстрые изменения пула восстановленных пиридиновых нуклеотидов, опережающие конверсию оксигемоглобина в дезоксиформу при аноксии, могут свидетельствовать о доминирующем вкладе цитозольной фракции НАД(Ф)Н в суммарную флуоресценцию ткани мозга.

Дополнительным подтверждением того, что не уровень кислорода в ткани, а интенсивность реакций гликолиза является определяющим фактором в регуляции отношения НАД(Ф)Н/НАД(Ф)⁺ в головном мозге, являются наши данные о том, что активность НАД(Ф)Н-оксидазы в ткани мозга драматически снижалась на протяжении всего периода аноксии или ишемии; увеличение концентрации лактата и активности АДФ-рибозилциклазы было избирательно зарегистрировано в лобной, но не затылочной области коры. С учетом особенностей кровоснабжения лобной и затылочной области коры головного мозга крыс, увеличение концентрации лактата только в

лобной части коры, испытывающей значительно больший дефицит кислорода при данной модели острой ишемии, вполне закономерно и объяснимо. Ишемия стимулирует анаэробный гликолиз, увеличивает продукцию лактата, что имеет своим результатом увеличение окисления НАДН в цитозоле [24]. Логично предположить, что в регионе коры, максимально страдающем от ишемии, в клетках с высокой активностью анаэробного гликолиза биодоступность НАД⁺ в качестве субстрата для АДФ-рибозилциклазы изменяется. Весьма вероятно, что дополнительным источником НАД⁺ для активности АДФ-рибозилциклазы являются митохондрии вследствие индуцированного аноксией или ишемией открытия МРТ-мегаканалов, высвобождающих НАД⁺ в цитозоль, где он становится субстратом для НАД⁺-гликогидролаз, подобно тому, как это было ранее зарегистрировано в миокарде в состоянии ишемии [8]. Дополнительно, механизм высвобождения НАДН из митохондрий в цитозоль нейронов был предложен для объяснения причин метаболической несостоятельности клеток нейрональной природы после перенесенной ишемии [9].

Таким образом, регистрация аутофлуоресценции ткани головного мозга без нарушения целостности твердой мозговой оболочки с использованием лазерного излучения с длиной волны 337 нм позволяет оценить интегральные характеристики энергетического обмена и локальной гемодинамики в физиологических условиях, а также при ишемии или гипоксии головного мозга. Использование эндогенной флуоресценции клеток нейрональной и глияльной природы позволяет оценить метаболический статус и идентифицировать некоторые патогенетические моменты, составляющие основу механизма развития патологического процесса в головном мозге. Разработанный метод перспективен для создания новых технологий нейромониторинга в клинической практике.

Список литературы

1. Попов Ю.А., Салмин В.В., Салмина А.Б. и соавт. Спектрофлуориметрический метод оценки ишемии миокарда. Вестник КрасГУ, серия Физико-математические науки 2005; 4: 89–92.
2. Салмин В.В., Салмина А.Б., Фурсов А.А. и соавт. Использование метода лазерно-флуоресцентной оптической биопсии миокарда для оценки ишемического повреждения. Журнал СФУ 2010 (в печати).
3. Aubert A., Costalat R. Interaction between astrocytes and neurons studied using a mathematical model of compartmentalized energy metabolism. J. Cerebr. Blood Flow Metab. 2005; 25: 1476–1490.
4. Aubert A., Costalat R., Magistretti P.J., Pellerin L. Brain lactate kinetics: modeling evidence for neuronal lactate uptake upon activation. Proc. Natl. Acad. Sci. 2005; 102 (45): 16448–16453.
5. Aubert A., Pellerin L., Magistretti P.J., Costalat R. A coherent neurobiological framework for functional neuroimaging provided by a model integrating compartmentalized energy metabolism. Proc. Natl. Acad. Sci. 2007; 104 (10): 4188–4193.
6. Ciaume C., Koulakoff A., Roux L. et al. Astroglial networks: a step further in neuroglial and gliovascular interactions. Nature Rev. Neuroscience 2010; 11: 87–99.
7. De Georgia M.A. Multimodal monitoring in neurocritical care. Cleveland Clin. J. Med. 2004; 71 (Suppl. 1): S16–17.
8. Di Lisa F., Menabo R., Canton M. et al. Opening of the mitochondrial permeability transition pore causes depletion of mitochondrial and cytosolic NAD⁺ and is a causative event in the death of myocytes in postischemic reperfusion of the heart. J. Biol. Chem. 2001; 276: 2571–2575.
9. Fiskum G., Danilov C.A., Mehrabian Z. et al. Postischemic oxidative stress promotes mitochondrial metabolic failure in neurons and astrocytes. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2008; 1147: 129–138.
10. Foster K.A., Galeffi F., Gerich F.J. et al. Optical and pharmacological tools to investigate the role of mitochondria during oxidative stress and neurodegeneration. Progress in Neurobiol. 2006; 79: 136–171.
11. Higashida H., Salmina A.B., Olovyannikova R.Ya., Hashii M. Cyclic ADP-ribose as a universal calcium signal molecule in the nervous system. Neurochem. Int. 2007; 51(2–4): 192–199.
12. Higuchi T., Takeda Y., Hashimoto M. et al. Dynamic changes in cortical NADH fluorescence and direct current potential in rat focal ischemia: relationship between propagation of recurrent depolarization and growth of the ischemic core. J. Cerebr. Blood Flow Metab. 2002; 22 (1): 71–79.
13. Ido Y., Chang K., Woolsey T.A., Williamson J.R. NADH: sensor of blood flow need in brain, muscle, and other tissues. FASEB J. 2001; 15: 1419–1421.

14. Kahraman S., Fiskum G. Anoxia-induced changes in pyridine nucleotide redox state in cortical neurons and astrocytes. *Neurochem. Res.* 2007; 32 (4–5): 799–806.
15. Kosterin P., Kim G.H., Muschol M. et al. Changes in FAD and NADH fluorescence in neurosecretory terminals are triggered by calcium entry and by ADP production. *J. Membr. Biol.* 2005; 208 (2): 113–124.
16. Kulik A., Rodriguez R.A., Nathan H.J., Ruel M. Intraoperative neuromonitoring in cardiac surgical patients with severe cerebrovascular disease. *Can. J. Anaesth.* 2005; 52 (3): 335–336.
17. Mayevsky A., Rogatsky G.G. Mitochondrial function in vivo evaluated by NADH fluorescence: from animal models to human studies. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2007; 292: C615–C640.
18. Provorov A.S., Salmin V.V., Salmina A.B. et al. Pulsed gas lasers with longitudinal discharge and their application in medicine. *Laser Physics.* 2005; 15 (9): 1299–1302.
19. Qui L., Zhao W., Sick T. Quantitative analysis of brain NADH in the presence of hemoglobin using microfiber spectrofluorometry: a pre-calibration approach. *Computers in Biol. Med.* 2005; 35: 583–601.
20. Reinert K.C., Dunbar R.L., Gao W. et al. Flavoprotein autofluorescence imaging of neuronal activation in the cerebellar cortex in vivo. *J. Neurophysiol.* 2004; 92: 199–211.
21. Rex A., Fink F. Applications of laser-induced fluorescence spectroscopy for the determination of NADH in experimental neuroscience. *Laser Phys. Letts.* 2006; 3 (9): 452–459.
22. Steinbrink J., Liebert A., Wabnitz H. et al. Towards noninvasive molecular fluorescence imaging of the human brain. *Neurodegenerative Dis.* 2008; 5: 296–303.
23. Taga G., Asakawa K., Hirasawa K. and Konishi Y. Hemodynamic responses to visual stimulation in occipital and frontal cortex of newborn infants: A near-infrared optical topography study. *Early Human Development.* 2003; 75 (Suppl.): S203–S210.
24. Zhou L., Stanley W.C., Saidel G.M. et al. Regulation of lactate production at the onset of ischemia is independent of mitochondrial NADH/NAD⁺: insights from in silico studies. *J. Physiol.* 2005; 569.3: 925–937.

Laser-induced autofluorescence for assessment of metabolism and hemodynamic characteristics of the brain

A.B. Salmina, V.V. Salmin, O.V. Frolova, D.I. Laletin, M.A. Fursov, D.P. Skomorokha, A.A. Fursov, M.A. Kondrashov, N.N. Medvedeva,
N.A. Malinovskaya, N.S. Mantorova

*Department of Biochemistry, Medical, Pharmaceutical and Toxicological Chemistry,
Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry,*

Department of Histology and Embryology Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky

Department of Photonics and Laser Technologies, IEPRE, Siberian Federal University (Krasnoyarsk)

Key words: brain, autofluorescence, pyridine nucleotides

The paper contains results of the investigation of the laser-induced fluorescence detection method for the assessment of brain metabolism *in situ* through the dura mater. Models of anoxia and acute brain ischemia were used for the evaluation of reliability of the method utilizing registration of reduced tissue

pyridine nucleotides fluorescence, as well as for the assessment of the viability index, based on the conversion of oxy- and deoxyhemoglobin. Some pathobiochemical mechanisms of alterations in the pool of pyridine nucleotides in anoxia and ischemia were analyzed.

Контактный адрес: Салмина Алла Борисовна – докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, проректор по инновационному развитию и международной деятельности, руководитель НИИ молекулярной медицины и патобиохимии Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. 660022, Красноярск, ул. П. Железняк, д. 1. Тел.: +7 (391) 228-07-69, факс: +7 (391) 220-10-71; e-mail: allasalmina@mail.ru

Салмин В.В. – канд. физ.-мат. наук, доц. кафедры фотоники и лазерных технологий Института инженерной физики и радиоэлектроники Сибирского федерального университета (Красноярск);

Фролова О.В. – науч. сотр. НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, асс. кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого;

Лалетин Д.И. – клинический ординатор кафедры урологии, андрологии и сексологии Института последипломного образования Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого;

Фурсов М.А. – клинический ординатор кафедры анестезиологии и реаниматологии Института последипломного образования Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого;

Скомороха Д.П. – студ. V курса Института инженерной физики и радиоэлектроники Сибирского федерального университета;

Фурсов А.А. – канд. мед. наук, асс. кафедры анестезиологии и реаниматологии Института последипломного образования Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого;

Кондрашов М.А. – студ. V курса специальности «лечебное дело» Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого;

Медведева Н.Н. – докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой гистологии и эмбриологии Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого;

Малиновская Н.А. – канд. мед. наук, науч. сотр. НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, доц. кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого;

Манторова Н.С. – старш. преподаватель кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск).

Системная неходжкинская лимфома у больного, страдающего туберкулезом и СПИДом, клинически протекающая с синдромом острой полирадикулоневропатии

А.А. Савин, Ф.А. Батыров, Ю.Г. Пархоменко, О.А. Тишкевич, И.М. Тишкевич, Н.В. Мозгалева, Р.В. Мальцев, М.С. Скопин, Л.А. Савин, Ю.К. Хохлов

*Московский государственный медико-стоматологический университет;
Туберкулезная клиническая больница № 7 г. Москвы;
Инфекционная клиническая больница № 2 г. Москвы*

В статье приводится редкий случай системной неходжкинской лимфомы, которая клинически проявилась синдромом острой полирадикулоневропатии. У больного, страдающего туберкулезом и СПИДом в неврологическом статусе в дебюте клиники выявилось двустороннее поражение лицевых нервов, с последующим нарастанием бульбарного синдрома, развитием вялого пареза в проксимальных отделах конечностей, нарушением дыхания. Летальный исход наступил при явлениях острой сердечно-легочной недостаточности. При патоморфологическом исследовании обнаружена В-крупноклеточная лимфома множественной локализации, включая поражения центральной и периферической нервной системы, сердца, надпочечников и желудка.

Ключевые слова: туберкулез, СПИД, системная неходжкинская лимфома, полирадикулоневропатия

Введение

Среди лиц, имеющих поздние стадии ВИЧ-инфекции, туберкулез регистрируется более чем у половины пациентов. В настоящее время назрела большая необходимость в изучении особенностей течения сочетанных поражений нервной системы у больных с туберкулезом и СПИДом, которые нередко протекают атипично, и представляют большие трудности в диагностике и лечении. Примером тому является описанное ниже наблюдение.

Больной Т. 30 лет поступил в туберкулезную клиническую больницу № 7 департамента здравоохранения г. Москвы 12 января 2010 г. с жалобами на нарушение движений в мимических мышцах лица, поперхивание при глотании, небольшую слабость в ногах, боли в правой подвздошной области.

Из анамнеза: ВИЧ-инфекция и гепатит С с 1999 г. Героиновый наркоман. Туберкулез легких был выявлен в 2001 г. Неоднократно лечился. Последний курс лечения в июле 2009 г. Был выписан с диагнозом: Очаговый туберкулез легких в фазе инфильтрации. Туберкулезный плеврит справа в фазе рассасывания. ВИЧ-инфекция IIIб (СПИД). Опиоидная наркомания. Токсическая энцефалопатия. Было рекомендовано продолжить противотуберкулезную терапию в сочетании с антиретровирусной терапией. (ВААРТ) и наблюдение в МГЦ СПИД.

За пять дней до поступления в ТКБ № 7 у пациента выявилась слабость мимической мускулатуры, появились боли в животе.

При поступлении: состояние средней степени тяжести. Больной пониженного питания. Кожные покровы обычной окраски. Дыхание везикулярное. АД = 120/80 мм рт. ст. Живот мягкий, незначительно болезненный в правой подвздошной области. Симптомов раздражения брюшины нет. В неврологическом статусе: головной боли нет. Менингеальных знаков нет. Сознание ясное. Адекватен, ориентирован. Диплегия лицевых нервов с двусторонним симптомом Белла (рис. 1). Слезотечение из обоих



рис. 1: Двустороннее поражение лицевого нерва. Симптом Белла.

глаз. Гипераккузии и нарушений вкуса нет. Кроме этого, у больного выявлялись явления бульбарного пареза: голос хриплый, с носовым оттенком, поперхивание при глотании, небольшая гиперсаливация. Глоточный рефлекс резко снижен. Грубых парезов в конечностях нет, но субъективно больной отмечает слабость в ногах при ходьбе. Сухожильные рефлексы с ног снижены, небольшая гипотрофия мышц голени. Грубых чувствительных и координаторных нарушений нет. Пошатывание в позе Ромберга с закрытыми глазами.

Данные лабораторных и инструментальных методов исследования

Рентгенография грудной клетки – инфильтративный туберкулез верхней доли левого легкого. УЗИ органов брюшной полости – увеличение печени и селезенки. Признаки портальной гипертензии. ЭГДС-язва задней стенки желудка (2 см), с признаками состоявшегося кровотечения. Эрозивный бульбит. Тотальный кандидозный эзофагит. Гастробиопсия (заключение было получено после наступления летального исхода): В зоне изъязвления слизистой желудка под слоем фибриноидного некроза и лейкоцитарной инфильтрацией в собственной пластинке слизистой инфильтрат из клеток лимфоцитарного ряда с примесью плазмочитов, эозинофилов. Заключение: псевдолимфома желудка, не исключающая наличия системного лимфопролиферативного заболевания. ЭКГ: эктопический предсердный ритм, тахикардия, вертикальное положение электрической оси сердца. Исследование иммунного статуса: CD4 – 257 клеток. В крови выявлены антитела к цитомегаловирусной инфекции. Клинический анализ крови при поступлении: лейкоциты – 6,24109/л, палочкоядерные – 8%, сегментоядерные – 69%, лимфоциты – 16%, моноциты – 7%. Эритроциты – 4,441012/л, гемоглобин – 143 г/л, гематокрит – 334 г/л, тромбоциты – 1654109/л, СОЭ – 20 мм/ч. Клинический анализ крови в день смерти: лейкоциты – 23,24109/л. Палочкоядерные – 17%, сегментоядерные – 73%, лимфоциты – 7%, моноциты – 3%. Эритроциты – 5,5441012/л, гемоглобин – 168 г/л, гематокрит – 500 г/л, тромбоциты – 2644109/л, СОЭ – 29 мм/ч. Выявлены антитела к гепатиту С. Реакция Вассермана отрицательная. Анализ мочи без патологии. Коагулограмма без патологии. От проведения люмбальной пункции больной отказался.

Больному проводилась дезинтоксикационная терапия, витаминотерапия, противотуберкулезная терапия. Состояние больного прогрессивно ухудшалось, прежде всего, за счет отрицательной динамики в неврологическом статусе. Бульбарные расстройства выросли до степени бульбарного паралича. Выявились проксимальные вялые парезы в конечностях. Пациент жаловался на боли в руках и ногах. На 8-е сутки после поступления в стационар, 20.01.10 г. ночью состояние пациента резко ухудшилось: беспокоили общая слабость, сильная одышка в покое. При контрольной рентгенографии органов грудной клетки – признаки полисегментарной пневмонии с двух сторон. Несмотря на проводимые лечебные мероприятия в 9 ч 30 минут больной скончался на фоне нарастающей легочно-сердечной недостаточности.

Результаты секции: макроскопическое описание

На аутопсии: труп молодого мужчины, резко пониженого питания. Твердая мозговая оболочка серого цвета резко напряжена, в синусах жидкая кровь. Мягкая мозговая оболочка на выпуклых поверхностях полушарий желеобразно

отечная, с мелкими плоскими кровоизлияниями до 0,3 см, утолщена в области основания, серого цвета. Желудочки мозга несколько расширены, эпендима зернистая, тусклая. Полушария симметричные, извилины уплощены, борозды сужены. Головной мозг 1500 гр. На миндалинах мозжечка резко выражена странгуляционная борозда. Оболочки спинного мозга в шейном и грудном отделах рыхло спаяны, утолщены, сероватого цвета, с кровоизлияниями петехиального вида, рисунок спинного мозга на поперечных разрезах стерт. При ревизии крупных нервов: седалищного в верхней части, блуждающего в грудной и брюшной частях макроскопически определяются веретенообразные утолщения до 1 см по ходу нерва, особенно выраженные в области дуги аорты по ходу ветвей N. vagus, где они принимают характер узлов до 2 см. На разрезе утолщения по ходу нерва и узлы имеют вид опухолевой ткани серо-желтоватого цвета. В брюшной части блуждающего нерва узловатые утолщения опухолевой ткани имеются в нижней части пищевода с переходом на переднюю стенку желудка. В левой плевральной полости спаечный процесс по задней поверхности легкого, верхняя доля с рубцовыми изменениями, в области верхушки на разрезах определяются инкапсулированные очажки серо-желтого цвета, сливающимися до размера горошины местами с кальцинированием. На разрезах легких на общем темно-красном фоне в нижней доле слева, в верхней и нижних долях справа – милиарные единичные высыпания серо-желтого цвета и плотные очаги зернистого вида серого цвета до 2 см с размытыми границами. Внутригрудные лимфатические узлы до 1 см, спаяны между собой, на разрезах рубцово измененные, серого цвета, с кальцификатами. Парааортальные, подпеченочные, мезентериальные лимфатические узлы резко увеличены, местами образуют конгломераты до 4 см, на разрезах представлены сочной желтовато-серой тканью опухолевого вида. Сердце размерами 10x9x7 см, массой 330 грамм, дрябловатой консистенции. Правое предсердие утолщено и деформировано опухолевидными узловатыми образованиями, врастающими в стенку на протяжении 5 см, местами проникая на всю толщу сердечной мышцы. На разрезах узловатая ткань – опухолевого вида, сочная желтовато-сероватого цвета. В пристеночном эндокарде очаговые кровоизлияния. В пищеводе участки творожистого налета на всем протяжении, особенно массивные в области глотки, при снятии поверхность пищевода эрозивна, темно-красного цвета. На серозной оболочке передней и задней стенок желудка – опухолевидные утолщения до 4 см. При вскрытии в просвете до 100 мл содержимого, напоминающего «кофейную гущу», на задней стенке тела желудка обнаружено обширное изъязвление до 4 см с плотными желто-серыми краями, за счет разрастаний опухолевой ткани, и рыхлого вида серо-красным дном за счет свертков бурокрасного цвета. В просвете тонкой кишки – обильное кровянистое содержимое, в просвете дистальных отделов толстой кишки содержимое, напоминающее «мелену». Правый надпочечник с серовато-желтоватыми пятнистыми утолщениями капсулы.

При гистологическом исследовании в легких обнаружена картина вяло прогрессирующего туберкулеза – организующиеся ацидозные очажки казеозного/туберкулезного некроза (рис. 2), продуктивные гранулемы с обызвествлением, плевро-пневмосклероз, очаговая гнойная пневмония. Внутригрудные лимфоузлы (ВГЛУ) с редукцией лимфоидной ткани, фиброзом, участками гиалиноза и продуктивно-некротическими туберкулезными гранулемами. Гистобактериоскопически при окраске по Циль-Нильсену

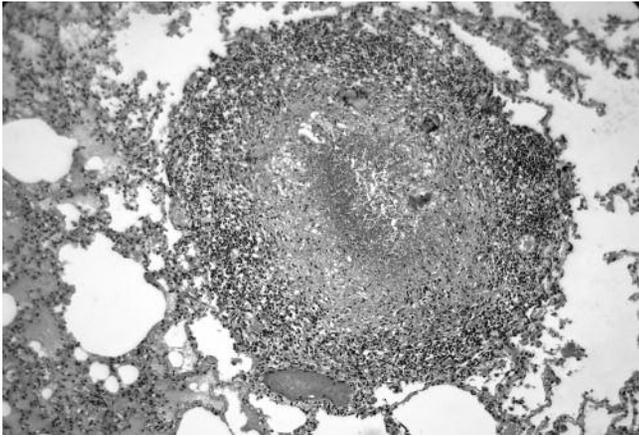


рис. 2: Милиарный туберкулез легкого $\times 400$. Гематоксилин-эозин.

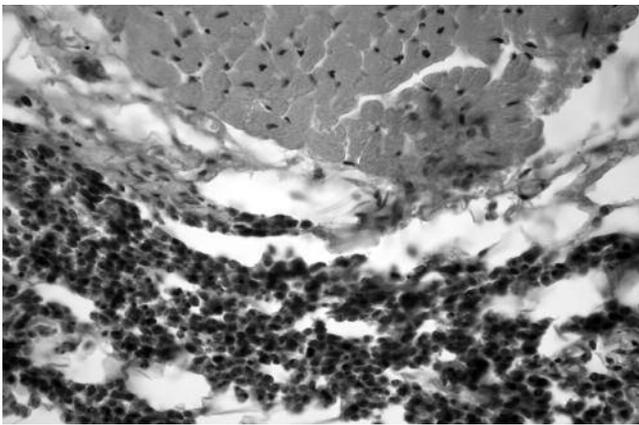


рис. 3: В-крупноклеточная лимфома с поражением сердца. $\times 250$. Гематоксилин-эозин.

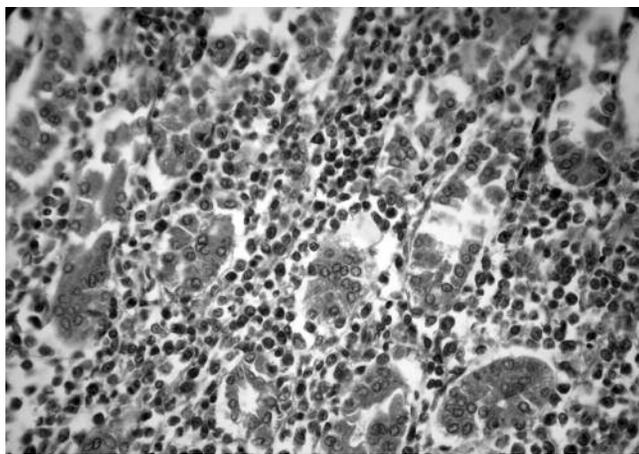


рис. 4: В-крупноклеточная лимфома желудка. $\times 250$. Гематоксилин-эозин.

в фокусах казеозного некроза ВГЛУ выявлены кислотоустойчивые микобактерии (КУМ+).

При аутопсийном исследовании сердца обнаружена опухолевая инфильтрация эпи-миокарда. При иммуногистохимическом исследовании установлено, что ткань опухоли представлена диффузной В-крупноклеточной лимфомой (рис. 3). Опухолевые клетки инфильтрируют кардиомиоциты. В краях язвы желудка – диффузная инфильтрация

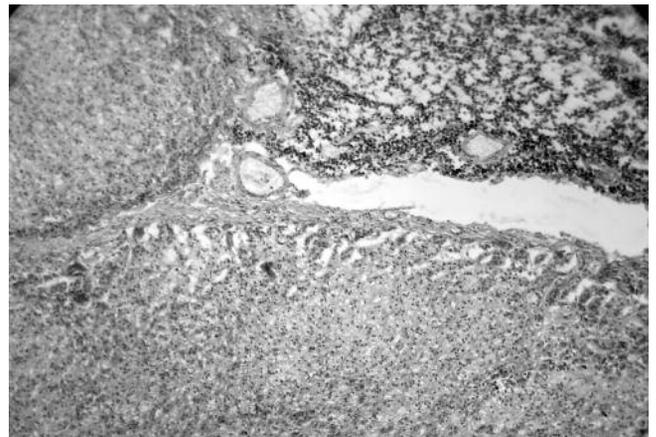


рис. 5: В-крупноклеточная лимфома надпочечника и околонадпочечниковой клетчатки. $\times 120$. Гематоксилин-эозин.

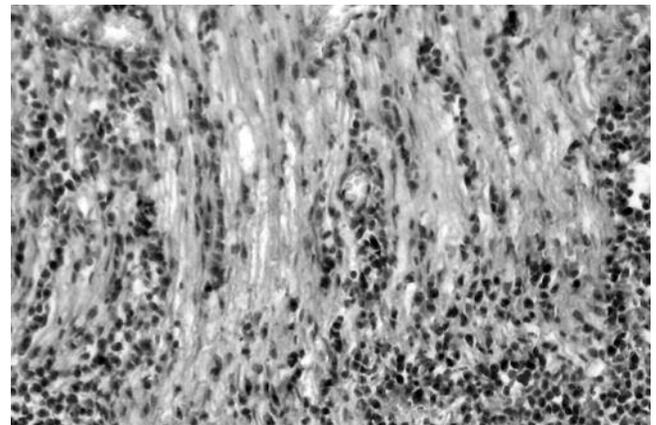


рис. 6: В-крупноклеточная лимфома с поражением блуждающего нерва. $\times 250$. Гематоксилин-эозин.

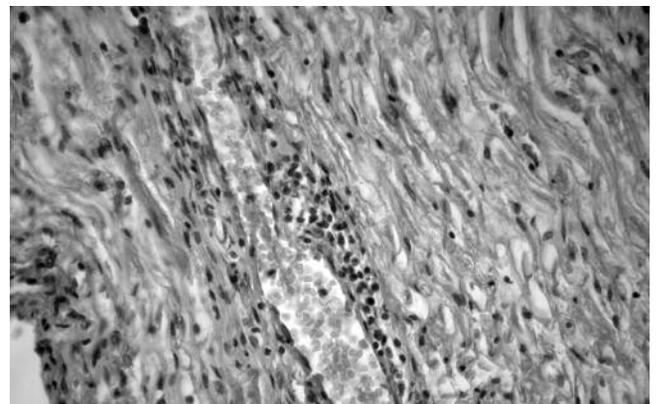


рис. 7: Периваскулярная инфильтрация седалищного нерва лимфомой. $\times 250$. Гематоксилин-эозин.

опухолевыми клетками с участками некрозов и распада ткани (рис. 4). Со стороны капсулы надпочечника диффузный рост опухолевых клеток с распространением и инфильтрацией коры (рис. 5).

При гистологическом исследовании пораженных крупных нервов – блуждающего (рис. 6) и седалищного (рис. 7) обнаружена В-крупноклеточная лимфома.

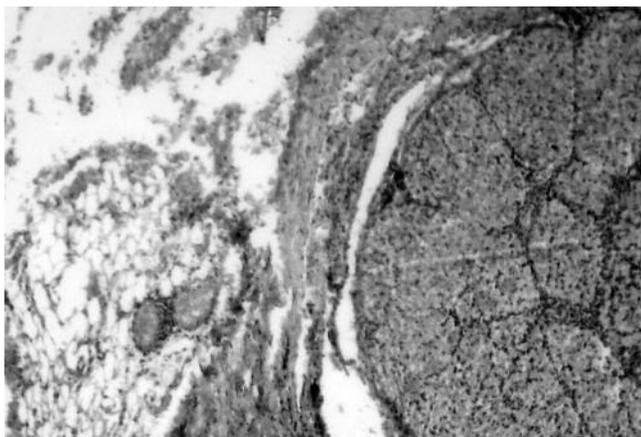


рис. 8: В-крупноклеточная лимфома с поражением переднего спинномозгового корешка и эпидуральной клетчатки. $\times 400$. Гематоксилин-эозин.

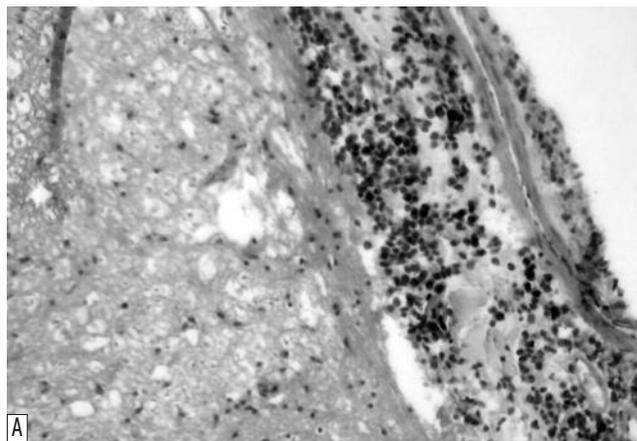
В зависимости от плоскости среза, «рисунок» опухоли нервов был различный. На поперечных срезах определялось «сетевидно-мозаичное» распределение опухолевых клеток, растущих, по-видимому, по прослойкам соединительной ткани нерва. На продольных срезах опухолевые клетки были построены длинными тяжистыми колоннами — пучками. На отдельных участках рост опухоли был диффузный. В оболочках головного мозга определяются скопления опухолевых лимфоидных клеток в виде тяжей. В мягких мозговых оболочках спинного мозга опухолевые инфильтраты с переходом на твердую мозговую оболочку, периневрий, эндоневрий, сосуды спинальных корешков (рис. 8). Имеются фокусы диффузного роста лимфомы в виде сплошной опухолевой массы, включающей мягкую, твердую оболочку, сосуды и корешки (рис. 9А, 9Б). На отдельных участках опухолевые клетки с мягких оболочек спинного мозга по ходу сосудов и соединительнотканых перегородок распространяются на вещество спинного мозга. На разных участках спинного мозга корешковые нервы и сосуды, проходящие в эпидуральном пространстве, а также спинномозговые ганглии грубо изменены воспалительной и опухолевой инфильтрацией. В корешках — явления пери- и эндоневрита, в спинальных ганглиях — «сетчатый» рост опухолевых клеток, значительные изменения гангиозных клеток, многие из которых, сдавленные опухолевыми скоплениями, находятся в состоянии дегенерации и атрофии. В исследуемых лимфоузлах рисунок полностью стерт за счет диффузного роста опухолевых клеток.

После проведенного исследования выставлен патологоанатомический диагноз:

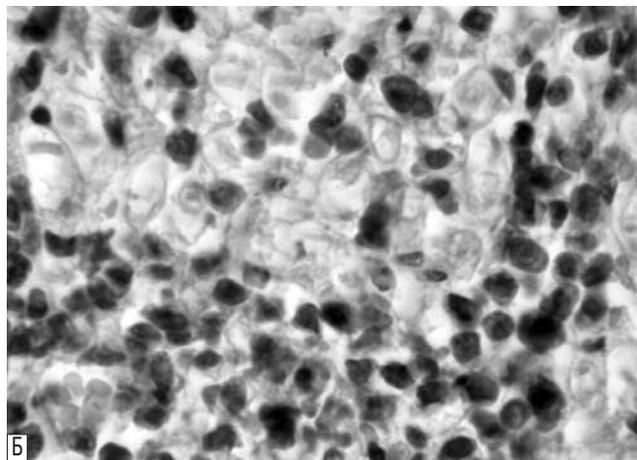
Основное заболевание: ВИЧ-инфекция 4 В стадия (иммунный блот положительный № 1232 от 19.07.2004 года).

Вторичные заболевания: В-крупноклеточная лимфома множественной локализации с поражением парааортальных, подпеченочных, мезентериальных лимфоузлов, сердца, надпочечника, желудка с формированием обширного изъязвления в нижней трети тела по задней стенке, головного и спинного мозга, спинномозговых корешков, блуждающего, седалищных нервов.

Диссеминированный туберкулез легких (фаза вялого прогрессирования): инкапсулированные и кальцинированные казеозные очаги в верхней доле левого легкого, продуктивные туберкулезные гранулемы в нижней и верхней долях



А



Б

рис. 9: А — В-крупноклеточная лимфома мягких оболочек и вещества спинного мозга. $\times 250$. Гематоксилин-эозин. Б — В-лимфома мягких оболочек и вещества спинного мозга, фрагмент рисунка 9А. $\times 400$. Гематоксилин-эозин.

правого легкого, пневмосклероз, облитерация спайками левой плевральной полости; туберкулезный лимфаденит внутригрудных лимфатических узлов (гистобактериоскопически КУМ +).

Двусторонняя полисегментарная гнойная пневмония (бактериоскопически кокковая флора). Микотический язвенный эзофагит.

Осложнения: состоявшееся желудочное кровотечение (в просвете толстой кишки содержимое «мелена»). Геморрагический синдром: кровоизлияния в слизистые оболочки респираторного, пищеварительного, мочеполового трактов, мягкие мозговые оболочки, эпикард. Отек головного мозга.

Сопутствующие: наркомания (по данным мед. документации). Хронический вирусный гепатит «С», тяжелое течение.

Заключение патологоанатома: смерть 30-летнего наркомана, страдавшего вялотекущим туберкулезом и хроническим вирусным гепатитом «С», наступила от ВИЧ-инфекции при развитии вторичных заболеваний, доминирующим из которых явилась В-крупноклеточная лимфома множественной локализации.

Краткое обсуждение: злокачественные лимфомы составляют лишь 1% всех опухолей мозга. Их частота – 5 случаев на 10 миллионов населения. Прогноз при отсутствии лечения неблагоприятный, хотя в последние годы сообщается о случаях ремиссии на фоне сочетания ВАРТ и химиотерапии, а также облучения всего мозга. Эти опухоли появляются преимущественно у пациентов с иммунодефицитом [1]. По данным Кристиана Хоффмана [3] лимфомы – это злокачественные новообразования лимфатической системы, которые быстро растут и прогрессируют, и в отсутствие лечения через несколько недель или месяцев приводят к смерти. Различают лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) и большую группу неходжкинских лимфом. У ВИЧ-инфицированных пациентов все типы лимфом встречаются гораздо чаще, чем у неинфицированных, однако особенно часто у них встречаются неходжкинские В-клеточные лимфомы высокой степени злокачественности [7]. Системная В-клеточная лимфома, а также первичная лимфома центральной нервной системы проявляется чаще всего церебральными жалобами (головная боль, изменения личности, нарушения концентрации внимания, очаговые неврологические нарушения) [4]. *Своеобразие данного случая – в безудержном полиорганном прогрессировании лимфомы с необычно распространенным поражением центральной и особенно периферической нервной системы, что клинически проявилось синдромом острой полирадикулоневропатии, чрезвычайно похожим на синдром Гийена-Барре* [2]. Гистологическая картина поражения передних корешков и периферических нервов в представленном наблюдении характеризовалась инфильтрацией злокачественными В-лимфоидными клетками. Кроме этого, макроскопически по ходу нервов определялись

веретенообразные утолщения вплоть до образования опухолевых узлов.

Очень сложно объяснить остроту и симметричность поражения периферической нервной системы в данном наблюдении, что резко осложнило проведение дифференциального диагноза и позволило обсуждать возможность развития у данного пациента синдрома Гийена-Барре – острой аутоиммунной полиневропатии, нередко встречающейся у ВИЧ-инфицированных [2]. Прижизненная диагностика В-клеточной лимфомы в данном случае была практически невыполнима вследствие тяжести состояния больного и стремительности нарастания неврологических симптомов. Известно, что поражение периферической нервной системы при лимфомах встречается не более чем в 5% случаев и может проявляться в виде плексопатии, радикулопатии, нейропатии [6]. В литературе описаны мультифокальная инфильтрация нервов опухолевыми клетками, ассоциированный с лимфомой васкулит периферической нервной системы, аутоиммунные полиневропатии (больше характерны для болезни Ходжкина). В случае, описанном Griggs J.J. с соавторами, речь шла о хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии при неходжкинской лимфоме, сопровождающейся повышением белка в ликворе и явлениями демиелинизации по данным ЭНМГ, но у больного не было туберкулеза и СПИДа [5]. Несомненно, резкий рост количества больных с ВИЧ-инфекцией и СПИДом будет в дальнейшем только увеличивать количество различных вариантов поражения нервной системы, которые до недавнего времени считались редкими.

Список литературы

1. Мументалер М., Матле Х. Неврология: Пер. с немецкого. Под редакцией О.С. Левина. М.: МЕДпресс-информ, 2007: 920.
2. Пирадов М.А. Синдром Гийена-Барре. М.: Интермедика, 2003: 240.
3. Хоффман К., Рокитро Ю. Лечение ВИЧ-инфекции. М.: Р. Валент, 2010: 648.
4. Camilleri-Broet S., Davi F., Feuiliard J. et al. AIDS-related primary brain lymphomas: histopathologic and immunohistochemical study of 51 cases. Hum Pathol. 1997; 28: 367–374.
5. Griggs J.J., Commichau C.S., Rapoport A.P., Griggs R.C. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in non-Hodgkin's lymphoma. American journal of hematology 1997; 54 (4): 332–334.
6. Hughes R.A., Britton T., Richards M. Effects of lymphoma on the peripheral nervous system. J. R. Soc. Med. 1994 Sep.; 87 (9): 526–530.
7. Levine A.M. AIDS-related lymphoma: clinical aspects. Semin. Oncol. 2000; 27: 442–453.

Systemic non-Hodgkin's lymphoma in patient with tuberculosis and AIDS with clinical presentation of acute polyradiculoneuropathy

A.A. Savin, F.A. Batyrov, Yu.G. Parkhomenko, O.A. Tyshkevich, I.M. Tyshkevich, N.V. Mozgaleva, R.V. Maltsev, M.S. Skopin, L.A. Savin, Yu.K. Hohlov

*Moscow State University of Medicine and Dentistry;
Clinical Hospital of Tuberculosis № 7, Moscow;
Clinical Infections Hospital № 2, Moscow*

Key words: tuberculosis, AIDS, systemic non-Hodgkin's lymphoma, polyradiculoneuropathy

A rare case of systemic non-Hodgkin's lymphoma that clinically manifested with acute polyradiculoneuropathy is described in the article. The patient with tuberculosis and AIDS was admitted to the hospital with bilateral paresis of facial nerves. Bulbar palsy, proximal flaccid paresis and respiratory disorders devel-

oped later. On autopsy large B-cell multifocal lymphoma was found, which affected central and peripheral nervous systems, heart, adrenals and stomach.

Контактный адрес: Савин Алексей Алексеевич – докт. мед. наук, профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета МГМСУ. 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. Тел: +7 (916) 538-35-09; e-mail: lasavin@mail.ru

Батыров Ф.А. – докт. мед. наук, проф., главврач Туберкулезной клинической больницы № 7 г. Москвы;

Пархоменко Ю.Г. – докт. мед. наук, проф., зав. патологоанатомическим отделением Инфекционной клинической больницы № 2 г. Москвы;

Тишкевич О.А. – врач-патологоанатом Инфекционной клинической больницы № 2 г. Москвы;

Тишкевич И.М. – врач-патологоанатом Инфекционной клинической больницы № 2 г. Москвы;

Мозгалева Н.В. – врач-патологоанатом Инфекционной клинической больницы № 2 г. Москвы;

Мальцев Р.В. – зав. хирургическим отделением Туберкулезной клинической больницы № 7 г. Москвы;

Скопин М.С. – канд. мед. наук, врач-хирург Туберкулезной клинической больницы № 7 г. Москвы;

Савин Л.А. – канд. мед. наук, асс. кафедры нервных болезней лечебного факультета МГМСУ;

Хохлов Ю.К. – докт. мед. наук, проф. кафедры нервных болезней лечебного факультета МГМСУ (Москва).

Интерфейс мозг-компьютер как новая технология нейрореабилитации

О.А. Мокиенко, Л.А. Черникова, А.А. Фролов

Научный центр неврологии РАМН;
Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН (Москва)

Интерфейсы мозг-компьютер (ИМК) – это инвазивные или неинвазивные технологии, позволяющие преобразовывать некоторые нейрофизиологические сигналы в команды, адресованные внешнему техническому устройству или компьютеру. В последние годы данные технологии активно разрабатывают для применения в реабилитации пациентов с неврологическими заболеваниями. Такие интерфейсы могут служить средством взаимодействия с окружающим миром для больных с синдромом locked-in. С помощью интерфейсов пациенты с двигательными нарушениями могли бы управлять роботизированными протезами, инвалидной коляской и прочими внешними техническими устройствами. Применение интерфейсов с биологической обратной связью может способствовать правильной реорганизации коры головного мозга при ее повреждении. Согласно данным проведенных исследований, пациенты с неврологическими нарушениями способны овладевать технологией интерфейс мозг-компьютер. Тем не менее, для дальнейшей оценки потенциальной роли технологии ИМК в реабилитации пациентов с неврологическими заболеваниями необходимы более крупные контролируемые клинические исследования.

Ключевые слова: интерфейс мозг-компьютер, постинсультный гемипарез, нейрореабилитация

Устройство и разновидности интерфейса мозг-компьютер

С тех пор как в начале XX века на основе исследований Ганса Бергера была разработана электроэнцефалография, умы многих ученых озарила идея о возможности считывания мыслей человека при помощи регистрации активности мозга. Последние достижения в области разработки и усовершенствования датчиков и увеличения вычислительной емкости компьютеров привели к созданию в 1970-х годах интерфейсов мозг-компьютер (ИМК) или по-английски – Brain-Computer Interface (BCI) [53]. Эти системы позволяют осуществлять прямое преобразование данных об электрической или метаболической активности мозга человека или животного в сигналы управления внешним техническим устройством.

Существуют интерфейсы, в которых в качестве сигналов, отражающих активность мозга, используются электрокортикограмма (ЭКоГ) или импульсная активность нейронов, регистрируемых одним или множеством вживляемых в ткань мозга микроэлектродов. Эти системы являются инвазивными [14, 17, 47, 51, 52]. В неинвазивных интерфейсах производится регистрация электроэнцефалограммы (ЭЭГ) или магнитоэнцефалограммы (МЭГ) [4, 7, 32, 40, 58]. Последними разработками в данном направлении стали интерфейсы, основанные на применении функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) или спектроскопии в ближней инфракрасной области [48].

В последние годы ИМК активно разрабатывают для применения в нейрореабилитации. Существует два основных направления разработки интерфейсов для этой цели. Первое направление – так называемые вспомогательные (assistive) интерфейсы, которые могут оказаться единственным каналом общения с окружающим миром для больных с выраженными двигательными нарушениями конечно-

стей или мимической мускулатуры (при постинсультном или посттравматическом парезе, боковом амиотрофическом склерозе и др.) [4, 26]. Пациенты с помощью интерфейса смогли бы управлять роботизированным протезом руки, инвалидной коляской, функциональной электростимуляцией (ФЭС), специфически активирующей парализованные мышцы, и прочими внешними техническими устройствами [22, 42, 52]. В последнее время особое внимание уделяется разработке другого направления применения ИМК – так называемых восстановительных (restorative) интерфейсов, обучение с помощью которых, благодаря биологической обратной связи, могло бы способствовать реорганизации коры головного мозга при ее повреждениях [9, 10, 13, 15, 37, 44].

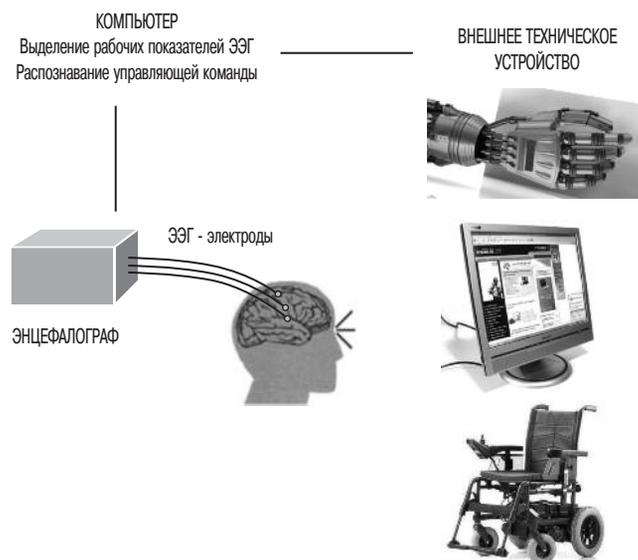


рис. 1: Общая схема системы интерфейс мозг-компьютер на примере ЭЭГ-ИМК.

В общем случае схема ИМК следующая. Сигналы активности мозга регистрируются с поверхности головы или с помощью вживляемых электродов. С помощью компьютерной обработки из полученных сигналов выделяются компоненты, значимые для управления внешним устройством. Затем происходит преобразование этих компонентов и формирование команды, передаваемой на внешнее устройство, например, монитор компьютера, обеспечивающий выбор нужного слова или буквы; манипулятор инвалидной коляски; или протез руки (рис. 1). В ИМК, как правило, так же входит система, поставляющая мозгу информацию о результатах выполнения команды (обычно с помощью зрения).

Инвазивные ИМК

В середине девяностых годов XX века после многолетних экспериментов на животных начались исследования по применению ИМК для восстановления слуха, зрения или двигательных функций у людей. При этом для восстановления зрительной или слуховой функции использовались ИМК, обеспечивающие одностороннюю передачу информации от компьютера к мозгу, а для восстановления двигательной функции — от мозга к компьютеру.

Исследователи из Университета Эмори в Атланте, F. Kennedy и R. VaKay, в 1998 году впервые установили имплантат в головной мозг человека с целью восстановления двигательной функции [23]. Пациентке, страдающей боковым амиотрофическим склерозом с синдромом locked-in, были вживлены нейротрофические электроды, и в течение нескольких месяцев производилась запись активности нейронов ее головного мозга. Пациентка смогла контролировать нейронные сигналы, передавая тем самым команды внешнему устройству. Это были сигналы с

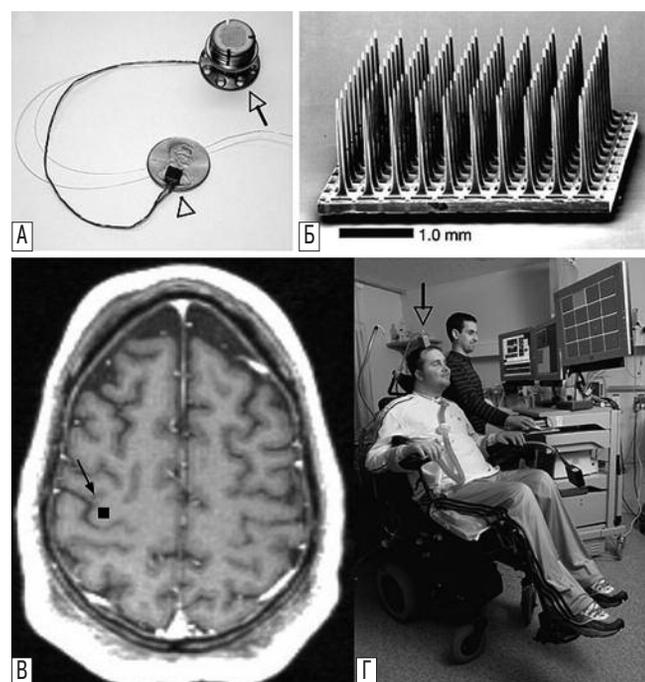


рис. 2: Инвазивный интерфейс мозг-компьютер.

А — датчик BrainGate; Б — микрофотография датчика с электродами, 96 из которых регистрируют активность нейронов; В — место имплантации датчика (прецентральная извилина); Г — пациент с тетраплегией, которому впервые была вживлена система BrainGate [22].

двумя степенями свободы, по типу включение/выключение. Данное исследование стало важным шагом в поиске методов, предоставляющих пациентам с синдромом locked-in возможность управлять окружающими их приборами. Кроме того, исследователи показали, что с помощью ИМК, при подаче сигнала от мозга стимулятору мышцы (электромиостимуляция), возможна активация движений в парализованной конечности.

В 2005 году двум пациентам с тетраплегией в первичную моторную кору были имплантированы чипы BrainGate из 96 микроэлектродов (рис. 2). Было показано, что даже через три года после травмы спинного мозга намерение совершить движение рукой модулирует импульсную активность нейронов. Исследователями были разработаны декодирующие устройства, предоставляющие возможность «нейронным курсором» открывать электронную почту и управлять такими внешними техническими устройствами, как телевизор. Кроме того, после нескольких тренировок пациенты с тетраплегией при помощи интерфейса могли манипулировать протезом руки и выполнять элементарные действия с многосуставной роботизированной рукой [22].

Результаты этих исследований показали, что протезы, управляемые активностью нейронов коры головного мозга, могли бы стать новыми ценными нейротехнологиями для восстановления независимости людей с тетраплегией.

В исследованиях менее инвазивного подхода — эпидурально имплантированной сети электрокортикографических (ЭКоГ) электродов было показано, что для обучения контролю перемещения курсора с помощью такого интерфейса требуется всего несколько минут [20, 29]. Основанный на ЭКоГ интерфейс, кроме лучшего топографического разрешения по сравнению с неинвазивными подходами [20, 49], обладает лучшим соотношением сигнал/шум из-за отсутствия электромиографического зашумления и других артефактов [3]. Количество степеней свободы, которого можно достичь с помощью ЭКоГ-сетки путем декодирования потенциалов локального поля, связанных с движением, пока неизвестно и является вопросом исследований.

Неинвазивные вспомогательные и восстановительные ИМК

Выделить сигналы мозга и расшифровать их в режиме реального времени с помощью неинвазивных методов регистрации активности мозга — задача весьма трудная, но выполнимая [8, 27, 54]. Средняя скорость связи, достигаемая при неинвазивном ИМК у людей, колеблется в пределах 5–25 бит в минуту [25], т. е. в минуту может быть правильно классифицировано до 25 бинарных (да/нет) выборов.

Сигналами, отражающими активность мозга в данном случае могут быть ЭЭГ-, МЭГ-, BOLD-сигналы и т.д. Однако наибольшее число исследований касается использования электрических сигналов. Для регистрации МЭГ или распределения и интенсивности кровотока в мозге требуются громоздкое и дорогостоящее оборудование.

Проведены исследования, в которых пациенты с синдромом locked-in сначала обучались воспроизводить положительные или отрицательные медленные корковые потенциалы (МКП) по команде звуковым знаком и после достижения более чем 70%-ного воспроизведения, на экране компьютера представлялись буквы или слова. Отдельная

буква выбиралась путем произвольного возникновения медленных корковых потенциалов в ответ на ее предъявление на мониторе [4, 5, 38, 58]. Более сорока пациентов с боковым амиотрофическим склерозом на различных этапах заболевания обучались контролировать МКП с помощью интерфейса, в конечном итоге семь из этих пациентов с синдромом locked-in смогли продолжать использовать эту технологию.

Другим проверенным ЭЭГ-сигналом для управления ИМК стал P300 на основе связанных с событиями потенциалов мозга [19]. В то время как управлению медленными корковыми потенциалами и сенсорно-моторными ритмами обучаются посредством зрительной и слуховой обратной связи (что требует до десяти тренировочных сессий, прежде чем будет достигнут надежный контроль), для P300-ИМК такая интенсивная подготовка не обязательна. Скорость передачи информации в P300-ИМК может достигать 20–25 бит в минуту [28], но требует очень высокого уровня внимания, что часто не соблюдаются людьми с неврологическими или психическими расстройствами.

Сенсорно-моторные ритмы (СМР) являются одним из наиболее изученных ЭЭГ-сигналов, используемых для независимого контроля ИМК. Открытие СМР восходит к ранним 1950-м: ритм в диапазоне 8–13 Гц над первичными областями соматосенсорной и двигательной коры в отсутствие сенсорного входа или движения получил название μ -ритма по предложению Gastaut [21]. В зависимости от местоположения, частоты и реакции на сенсорные вход или выход, были выделены различные компоненты μ -ритма [42]. Движение или подготовка к движению некоторого исполнительного органа обычно сопровождается уменьшением (или десинхронизацией, связанной с событием) μ - и β -ритмов в корковых представительствах этого органа. В исследовании с участием пациентов, перенесших инсульт, также было показано, что при выполнении движения и при его представлении задействованы в основном компоненты нижних частот β -ритма (16–22 Гц) и μ -ритма (9–14 Гц) как для здоровой, так и для парализованной руки [36]. Увеличение μ -ритма т.е. синхронизация, связанная с событием, наблюдается после движения и во время ослабления.

Открытие таких явлений, как десинхронизация и синхронизация ритма, связанных с событием (моторная деятельность, представление и планирование движения), послужило основой для разработки ИМК, управляемого сенсорно-моторными ритмами [39]. Имеется несколько соображений, почему именно μ - и β -ритмы являются наиболее перспективными для использования в ИМК. Во-первых, эти ритмы ассоциируются с областями мозга, которые наиболее прямо связаны с моторным выходом. Во-вторых, десинхронизация μ -ритма не требует реальных движений, а только их воображения. Таким образом, естественным типом ментальной деятельности, который может быть распознан в системе ИМК, является просто представление движения какого-либо исполнительного органа. В-третьих, представления движений разных органов создают разное распределение активности по поверхности коры и, соответственно, разные пространственные паттерны ЭЭГ, что облегчает задачу классификатора интерфейса [33].

Как важный шаг для развития вспомогательных и восстановительных ИМК-систем, основанных на регистрации СМР, несколькими группами ученых был проведен ряд исследований с целью определить, способны ли пациенты,

перенесшие инсульт, научиться контролировать свой μ -ритм [9, 10, 34, 40, 41, 44, 57, 59].

В 2003 году группа под руководством Pfurtscheller представила ИМК на основе регистрации сенсорно-моторного ритма. Благодаря модуляции СМР, парализованный пациент мог во время мысленного представления сжатия руки контролировать это движение через функциональную электростимуляцию [42].

Для предварительного исследования, проведенного Meng с коллегами в 2008 году, был разработан интерфейс, также позволяющий управлять стандартной функциональной электростимуляцией ЭЭГ-сигналами при намерении пользователя совершить движение кистью. Исследователи предположили, что в соответствии с теорией двигательного обучения такое активное участие пациента будет иметь большое значение для двигательной реабилитации. В данном исследовании приняли участие два пациента с постинсультным гемипарезом. После 10 сеансов тренировки количество ошибок управления интерфейсом составляло менее 20%. Но данных об эффективности применения данной технологии для восстановления функции руки не приведено [35].

Daly с соавторами описывают случай успешного овладения пациентом навыка управлять на основе модуляции СМР-ритма функциональной электростимуляцией, что сопровождалось улучшением двигательной функции. Пациент в возрасте 43 лет через 10 месяцев после инсульта с поражением, затрагивающим корковую и подкорковую области лобной и теменной доли слева, прошел 9 сеансов ИМК-тренинга в течение 3 недель [15]. Во время тренировок пациент должен был либо представлять, либо пытаться совершать движения пальцами на пораженной стороне. При этом устойчивая десинхронизация СМР-ритма преобразовывалась в активацию устройства ФЭС. До тренинга пациент не мог активно разгибать пострадавший указательный палец. Во время сеансов ИМК пациент достиг хорошего контроля воспроизведения (более 88% после 8 из 9 сеансов за попытку совершить движение) и восстановил разгибание указательного пальца на 26 градусов после девятой сессии.

Ang с коллегами проводили контролируемое исследование с участием 8 здоровых добровольцев и 35 пациентов с постинсультным гемипарезом. Цель исследования заключалась в сравнении способности здоровых людей и пациентов, перенесших инсульт, управлять внешним техническим устройством с помощью технологии ИМК. Показано, что обучаемость для группы пациентов и здоровых людей сопоставима. К тому же, не выявлено корреляции между успешностью выполнения задания и степенью неврологического дефицита по шкале Fugl-Meyer [2].

Интерфейсы могут служить не только вспомогательными технологиями, позволяющими управлять роботизированным аппаратом, функциональной электростимуляцией или другим внешним техническим прибором. Возможно также применение ИМК в качестве восстановительных технологий, индуцирующих процессы нейропластичности в ЦНС. Внедрение восстановительных ИМК в клиническую практику тесно связано с развитием и успехами технологии биологической обратной связи (БОС) и ее использованием для целенаправленно афферентного или эфферентного регулирования мозговой деятельности – что имеет некоторый положительный эффект в лечении различных неврологических и психических расстройств [6].

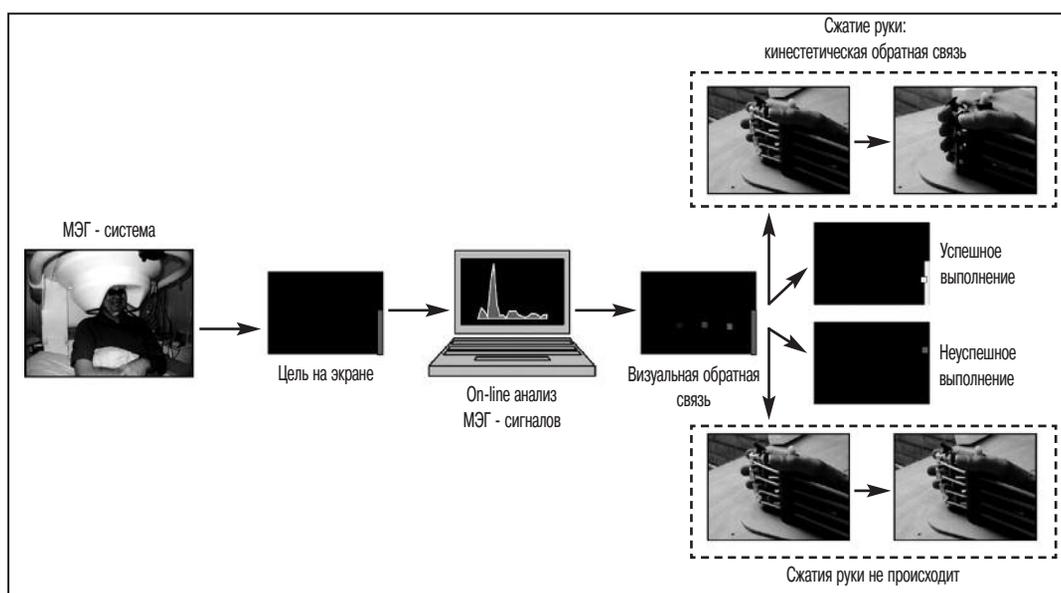


рис. 3: Интерфейс, основанный на регистрации МЭГ-сигналов с предоставлением визуальной и кинестетической обратной связи [10].

При использовании интерфейсов с БОС субъекты в режиме реального времени получают визуальную, слуховую или тактильную информацию об активности головного мозга, и им дается задание добровольно изменить, например, определенный тип ЭЭГ [6, 45]. Обратная связь содержит информацию о степени успеха в управлении активностью мозга. Эффективность БОС на основе модуляции собственного ЭЭГ-ритма также показана при эпилепсии [24, 46], синдроме дефицита внимания и гиперактивности [18, 50], хроническом болевом синдроме [31] и полном параличе после инсульта [41].

Согласно результатам исследования Platz, способность к десинхронизации СМР в области пораженного полушария во время острой и подострой фаз инсульта коррелирует со степенью восстановления двигательной функции [43]. Это согласуется с исследованиями фМРТ, проведенными у пациентов, перенесших инсульт, которые предполагают связь повышенной активности в первичной моторной коре на стороне поражения с функциональным восстановлением, в то время как вовлечение контралатеральной очагу поражения моторной коры во время движения пострадавшей руки было связано с плохим двигательным восстановлением [11, 55]. Таким образом, предполагается, что восстановительные интерфейсы на основе БОС, во-первых, способствуют более адекватной активации ЦНС (например, относительно латерализации) и, во-вторых, индуцируют пластичность ЦНС, что способствует восстановлению нормального управления движением, возможно, посредством переключения нейронов и укрепления синапсов ослабленных или ранее ингибированных моторных сетей.

О применении основанного на регистрации МЭГ-сигналов ИМК для управления курсором на экране и одновременно ортезом, фиксировано прикрепленным к парализованной руке, сообщают Vuch с коллегами [10]. В исследовании были включены 8 пациентов с постинсультной пlegией руки (с резидуальным разгибанием пальцев, 0,5 баллов по Medical Research Council scale). У всех пациентов было подтверждено наличие одного очага подкорковой, корковой или смешанной локализации, давность заболевания составляла минимум 1 год. Пациентам было проведено от 13 до 22 тренингов. Суть задания заключалась в том, чтобы переместить курсор на мониторе по направлению к

цели (вверх или вниз) с помощью произвольного модулирования амплитуды μ -ритма, возникающего в сенсомоторной области коры при намерении совершить движение (то есть десинхронизация μ -ритма преобразовывалась в движение курсора на экране). Пациенты с помощью визуальной (передвижение курсора на экране) и кинестетической (сжатие ортеза) обратной связи получали информацию об активности головного мозга. При успешном выполнении задания (когда курсор соединялся с целью) происходило сжатие ортеза, прикрепленного к парализованной руке (рис. 3). После тренинга успешное выполнение задания наблюдалось у 6 из 8 пациентов и было связано с увеличением специфичности модуляции μ -ритма, регистрируемого с датчиков, расположенных ипсилатерально (у 4 пациентов) или контралатерально (у 2 пациентов) очагу поражения. Тем не менее, движение руки без ортеза не улучшилось, то есть функционального восстановления не наблюдалось.

Совсем недавно были опубликованы результаты исследования, в котором сочетались обучение управлению ИМК и целенаправленная физическая терапия у постинсультного пациента [9]. 67-летний пациент с гемипарезом, перенесший субкортикальное кровоотечение, получил три блока тренинга с применением ИМК в сочетании с физическими тренировками в течение 12 месяцев. До тренинга у пациента не было активных движений пальцами, в быту он зависел от помощи окружающих и передвигался в инвалидной коляске на расстоянии не больше, чем полмили. Каждый реабилитационный блок состоял из ежедневных 30-дневных тренингов с применением интерфейса, основанного на регистрации СМР. Для первого блока было использовано 275 МЭГ-датчиков, во втором и третьем блоках регистрировались ЭЭГ-сигналы. Целенаправленная физическая терапия продолжалась 12 месяцев. В ходе исследования неоднократно оценивали двигательную функцию руки, походку (используя шкалы Fugl-Meyer, FMA, Wolf Motor Function Test, WMFT, и Ashworth) и реорганизацию мозга. Через год показатели по FMA, WMFT и Ashworth улучшились в среднем на 46,6%. Пациент уже мог разжимать кисть парализованной руки и самостоятельно проходить расстояния более половины мили. Анализ спектральных амплитуд данных МЭГ, отражающих активность коры головного мозга, показал значительно более выраженную

десинхронизацию СМР пораженного полушария во время представления движения и его выполнения. Для оценки нейропластических изменений параллельно с клинической оценкой применялся метод мультимодальной нейровизуализации на основе фМРТ и диффузионно-тензорной методики визуализации [13]. Анализ психофизиологического взаимодействия показал, что активность премоторной коры коррелировала с активностью первичной и вторичной сенсомоторной области на стороне повреждения. На основе результатов обследования спинного мозга было предложено, что передние волокна кортико-спинального тракта, начинающиеся в передней части первичной моторной коры (M1) или в премоторной коре, могли играть роль в наблюдаемом клиническом улучшении. Выявлена повышенная активность в дорсальной премоторной области и дополнительных моторных областях на стороне повреждения в конце последнего блока терапии. На основании полученных данных, авторы предположили, что тренинг с ИМК на основе регистрации СМР в сочетании с целенаправленной физиотерапией мог вызывать полезные нейропластические изменения в прилегающих к зоне повреждения областях, что могло способствовать восстановлению двигательной функции.

В другом исследовании участвовали пациенты в подостром и хроническом периодах инсульта (1–35 месяцев после инсульта) с преимущественно подкорковым поражением головного мозга (80%), которые получали реабилитацию либо с роботизированными устройствами (N = 10) либо с ИМК (N = 8), 12 сеансов в течение 4 недель [1]. У пациентов первой группы к парализованной руке прикреплялось роботизированное устройство (MIT-Manus). Участникам было поручено двигать паретичной рукой в соответствии с целью, визуально представленной на экране перед ними. Если пациент не мог выполнять движения сам, робот оказывал помощь и активно направлял руку пациента к цели. В группе ИМК движения производились, только если во время исследования можно было выявить десинхронизацию сенсомоторного ритма над пораженным полушарием. Обе группы оценивались клинически с помощью шкалы FMA до и после тренировки. До начала тренинга показатели FMA варьировали от 4 до 61 баллов (в среднем $29,7 \pm 17,7$). У группы ИМК было большее улучшение, и результат через 2 месяца после реабилитации был лучше, по сравнению с группой, которая получила реабилитацию с роботизированными устройствами.

С целью проверить возможность применения реабилитационной программы, включающей физическую тренировку и тренировку с применением восстановительного ИМК, учеными из Ирландии было проведено исследование, в котором приняли участие 5 пациентов с постинсультным гемипарезом [44]. У больных было до двенадцати 30-минутных сеансов тренировки с применением ИМК по 2 дня в неделю в течение 6 недель (в сочетании с сеансами физической тренировки аналогичной продолжительности). Задание заключалось в воображении сжатия руки, обратная связь предоставлялась визуально, в виде движущейся точки на экране. Об эффективности биологической обратной связи при использовании ИМК судили по показателю точности классификации. Для оценки восстановления функции верхней конечности использовали набор выходных параметров, включая балл по тесту ARAT и силу захвата, регулярно оценивался уровень усталости и настроение. У всех пациентов наблюдалось улучшение хотя бы одного из учитываемых выходных параметров. Авторы сделали вывод, что применение ИМК для воображения движения является методом, пригодным для

включения в протокол постинсультной реабилитации, который сочетает и физические упражнения, и тренировку воображения движения под контролем ИМК.

В последнее время также разрабатываются ИМК на основе регистрации BOLD-сигнала с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии [12, 16, 56, 60]. В 2003 Weiskopf, Birbaumer и др. [56] предположили, что система фМРТ-ИМК могла бы быть действенным средством для лечения различных заболеваний. Было показано, что внутрикорковая активность тесно связана с локальным изменением кровотока и BOLD-сигналом [30] и что сознательная регуляция BOLD активности в корковых и подкорковых областях, таких как миндалина, передний отдел поясной извилины, островок и парагиппокампальная извилина, влечет за собой перестройку связей между этими областями [12]. Также было показано, что использование в режиме реального времени фМРТ-ИМК может повлиять на восприятие боли [16].

Спектроскопия в ближней инфракрасной области является неинвазивным методом, основанным на оценке изменения метаболизма головного мозга. Используя несколько пар или каналов источников и детекторов излучения, работающих на двух или более дискретных длинах волн в ближнем инфракрасном диапазоне (700–1000 нм), можно определить церебральную оксигенацию и кровотоков в отдельных районах поверхности коры. Степень увеличения регионального мозгового кровотока превосходит увеличение регионального церебрального метаболизма кислорода, в результате чего во время повышенной потребности в кислороде уменьшается уровень дезоксигемоглобина в венозной крови. Таким образом, в активированных областях мозга можно определить увеличение общего гемоглобина и оксигемоглобина, сопровождающееся снижением дезоксигемоглобина. Последние разработки портативных систем делают спектроскопию в ближней инфракрасной области перспективным методом для разработок и исследований неинвазивного ИМК [37, 48].

Заключение

Результаты исследований применения ИМК в клинике дают основания полагать, что данной технологией могут овладеть пациенты с неврологическими нарушениями. Для дальнейшей оценки потенциальной роли вспомогательной и восстановительной технологии ИМК в реабилитации пациентов с неврологическими заболеваниями необходимы более крупные контролируемые клинические исследования, необходимо определить и хорошо описать анатомические и функциональные предпосылки для успешного обучения контролю ИМК и механизмы, лежащие в основе клинических улучшений. Поскольку не всем людям удается обучение управлению внешними техническими устройствами с помощью ИМК, стратегии улучшения обучения ИМК представляли бы особый интерес. Таким образом, чтобы ИМК стали более совершенными и нашли признание в клинической практике, необходимы совместные усилия разработчиков и деятелей фундаментальной науки. Дальнейшие разработки систем ИМК будут вестись на основе более глубокого изучения нейрофизиологических свойств и особенностей "поведения" соответствующих зон головного мозга. Это позволит значительно расширить диапазон команд управления. Также необходима разработка новых, более простых и удобных для пациентов сенсорных технологий снятия электроэнцефалограмм и с этой целью создают беспроводные электроды.

Список литературы

1. Ang K.K., Guan C., Chua K.S. et al. Clinical study of neurorehabilitation in stroke using EEG-based motor imagery brain-computer interface with robotic feedback. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2010; 2010: 5549–5552.
2. Ang K.K., Guan C., Chua K.S. et al. A clinical evaluation of non-invasive motor imagery-based brain-computer interface in stroke. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2008; 2008: 4178–4181.
3. Ball T., Kern M., Mutschler I. et al. Signal quality of simultaneously recorded invasive and non-invasive EEG. *Neuroimage.* 2009 Jul. 1; 46 (3): 708–716.
4. Birbaumer N., Ghanayim N., Hinterberger T. et al. A spelling device for the paralysed. *Nature* 1999 Mar. 25; 398 (6725): 297–298.
5. Birbaumer N., Hinterberger T., Kubler A., Neumann N. The thought-translation device (TTD): neurobehavioral mechanisms and clinical outcome. *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.* 2003 Jun.; 11 (2): 120–123.
6. Birbaumer N., Ramos Murguialday A., Weber C., Montoya P. Neurofeedback and brain-computer interface clinical applications. *Int. Rev. Neurobiol.* 2009; 86: 107–117.
7. Blankertz B., Dornhege G., Krauledat M. et al. The non-invasive Berlin Brain-Computer Interface: fast acquisition of effective performance in untrained subjects. *Neuroimage* 2007 Aug. 15; 37 (2): 539–550.
8. Bradberry T.J., Gentili R.J., Contreras-Vidal J.L. Reconstructing three-dimensional hand movements from noninvasive electroencephalographic signals. *J. Neurosci.* 2010 Mar. 3; 30 (9): 3432–3437.
9. Broetz D., Braun C., Weber C. et al. Combination of brain-computer interface training and goal-directed physical therapy in chronic stroke: a case report. *Neurorehabil. Neural. Repair.* 2010 Sep.; 24 (7): 674–679.
10. Buch E., Weber C., Cohen L.G. et al. Think to move: a neuromagnetic brain-computer interface (BCI) system for chronic stroke. *Stroke* 2008 Mar.; 39 (3): 910–917.
11. Calautti C., Naccarato M., Jones P.S. et al. The relationship between motor deficit and hemisphere activation balance after stroke: A 3T fMRI study. *Neuroimage* 2007 Jan. 1; 34 (1): 322–331.
12. Caria A., Veit R., Sitaram R. et al. Regulation of anterior insular cortex activity using real-time fMRI. *Neuroimage* 2007 Apr. 15; 35 (3): 1238–1246.
13. Caria A., Weber C., Broetz D. et al. Chronic stroke recovery after combined BCI training and physiotherapy: A case report. *Psychophysiology* 2011 Apr.; 48 (4): 578–582.
14. Carmena J.M., Lebedev M.A., Crist R.E. et al. Learning to control a brain-machine interface for reaching and grasping by primates. *PLoS Biol.* 2003 Nov.; 1 (2): E42.
15. Daly J.J., Cheng R., Rogers J. et al. Feasibility of a new application of noninvasive Brain Computer Interface (BCI): a case study of training for recovery of volitional motor control after stroke. *J. Neurol. Phys. Ther.* 2009 Dec.; 33 (4): 203–211.
16. deCharms R.C., Maeda F., Glover G.H. et al. Control over brain activation and pain learned by using real-time functional MRI. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005 Dec. 20; 102 (51): 18626–18631.
17. Donoghue J.P., Nurmikko A., Black M., Hochberg L.R. Assistive technology and robotic control using motor cortex ensemble-based neural interface systems in humans with tetraplegia. *J. Physiol.* 2007 Mar. 15; 579 (3): 603–611.
18. Fabiano G.A., Chacko A., Pelham W.E. et al. A comparison of behavioral parent training programs for fathers of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Behav. Ther.* 2009 Jun.; 40 (2): 190–204.
19. Farwell L.A., Donchin E. Talking off the top of your head: toward a mental prosthesis utilizing event-related brain potentials. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1988 Dec.; 70 (6): 510–523.
20. Freeman W.J., Rogers L.J., Holmes M.D., Silbergeld D.L. Spatial spectral analysis of human electrocorticograms including the alpha and gamma bands. *J. Neurosci. Methods.* 2000 Feb. 15; 95 (2): 111–121.
21. Gastaut H., Terzian H., Gastaut Y. [Study of a little electroencephalographic activity: rolandic arched rhythm]. *Mars Med.* 1952; 89 (6): 296–310.
22. Hochberg L.R., Serruya M.D., Friehs G.M. et al. Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia. *Nature* 2006 Jul. 13; 442 (7099): 164–171.
23. Kennedy P.R., Bakay R.A. Restoration of neural output from a paralyzed patient by a direct brain connection. *Neuroreport.* 1998 Jun. 1; 9 (8): 1707–1711.
24. Kotchoubey B., Strehl U., Uhlmann C. et al. Modification of slow cortical potentials in patients with refractory epilepsy: a controlled outcome study. *Epilepsia* 2001 Mar.; 42 (3): 406–416.
25. Kubler A., Kotchoubey B., Kaiser J. et al. Brain-computer communication: unlocking the locked in. *Psychol. Bull.* 2001 May; 127 (3): 358–375.
26. Kubler A., Nijboer F., Mellinger J. et al. Patients with ALS can use sensorimotor rhythms to operate a brain-computer interface. *Neurology* 2005 May 24; 64 (10): 1775–1777.
27. Lebedev M.A., Nicolelis M.A. Brain-machine interfaces: past, present and future. *Trends Neurosci.* 2006 Sep.; 29 (9): 536–546.
28. Lenhardt A., Kaper M., Ritter H.J. An adaptive P300-based online brain-computer interface. *IEEE Trans Neural Syst. Rehabil. Eng.* 2008 Apr.; 16 (2): 121–130.
29. Leuthardt E.C., Schalk G., Wolpaw J.R. et al. A brain-computer interface using electrocorticographic signals in humans. *J. Neural. Eng.* 2004 Jun.; 1 (2): 63–71.
30. Logothetis N.K., Pauls J., Augath M. et al. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 2001 Jul. 12; 412 (6843): 150–157.
31. Lotze M., Grodd W., Birbaumer N. et al. Does use of a myoelectric prosthesis prevent cortical reorganization and phantom limb pain? *Nat. Neurosci.* 1999 Jun.; 2 (6): 501–502.
32. McFarland D.J., Krusienski D.J., Sarnacki W.A. et al. Emulation of computer mouse control with a noninvasive brain-computer interface. *J. Neural. Eng.* 2008 Jun.; 5 (2): 101–110.
33. McFarland D.J., Miner L.A., Vaughan T.M., Wolpaw J.R. Mu and beta rhythm topographies during motor imagery and actual movements. *Brain Topogr.* 2000 Spring; 12 (3): 177–186.
34. Mellinger J., Schalk G., Braun C. et al. An MEG-based brain-computer interface (BCI). *Neuroimage.* 2007 Jul. 1; 36 (3): 581–593.
35. Meng F., Tong K-yR., Chan S-tP. et al. BCI-FES training system design and implementation for rehabilitation of stroke patients. Proceedings of the International Joint Conference on Neural Networks; June; Hong Kong, China: IEEE World Congress on Computational Intelligence; 2008: 4103–4106.
36. Mohapp A., Scherer R., Keinrath C. et al. Single-trial EEG classification of executed and imagined hand movements in hemiparetic stroke patients. 3rd International BCI Workshop and Training Course; Graz 2006: 80–81.
37. Nagaoka T., Sakatani K., Awano T. et al. Development of a new rehabilitation system based on a brain-computer interface using near-infrared spectroscopy. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2010; 662: 497–503.
38. Perelmouter J., Birbaumer N. A binary spelling interface with random errors. *IEEE Trans Rehabil. Eng.* 2000 Jun.; 8(2): 227–232.
39. Pfurtscheller G., Aranibar A. Evaluation of event-related desynchronization (ERD) preceding and following voluntary self-paced movement. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1979 Feb.; 46 (2): 138–146.
40. Pfurtscheller G., Graimann B., Huggins J.E., Levine S.P. Brain-computer communication based on the dynamics of brain oscillations. (Suppl.: *Clin Neurophysiol.*) 2004; 57: 583–591.
41. Pfurtscheller G., Guger C., Muller G. et al. Brain oscillations control hand orthosis in a tetraplegic. *Neurosci. Lett.* 2000 Oct. 13; 292 (3): 211–214.
42. Pfurtscheller G., Muller G.R., Pfurtscheller J. et al. 'Thought'--control of functional electrical stimulation to restore hand grasp in a patient with tetraplegia. *Neurosci. Lett.* 2003 Nov. 6; 351 (1): 33–36.
43. Platz T., Kim I.H., Engel U. et al. Brain activation pattern as assessed with multi-modal EEG analysis predict motor recovery among stroke patients with mild arm paresis who receive the Arm Ability Training. *Restor Neurol. Neurosci.* 2002; 20 (1–2): 21–35.

44. Prasad G., Herman P., Coyle D. et al. Applying a brain-computer interface to support motor imagery practice in people with stroke for upper limb recovery: a feasibility study. *J. Neuroeng. Rehabil.* 2010; 7 (1): 60.
45. Rockstroh B., Birbaumer N., Elbert T., Lutzenberger W. Operant control of EEG and event-related and slow brain potentials. *Biofeedback Self Regul.* 1984 Jun.; 9 (2): 139–160.
46. Seifert A.R., Lubar J.F. Reduction of epileptic seizures through EEG biofeedback training. *Biol Psychol.* 1975 Nov.; 3 (3): 157–184.
47. Serruya M.D., Hatsopoulos N.G., Paninski L., Fellows M.R. et al. Instant neural control of a movement signal. *Nature* 2002 Mar. 14; 416 (6877): 141–142.
48. Sitaram R., Caria A., Birbaumer N. Hemodynamic brain-computer interfaces for communication and rehabilitation. *Neural. Netw.* 2009 Nov.; 22 (9): 1320–1328.
49. Staba R.J., Wilson C.L., Bragin A., Fried I., Engel J., Jr. Quantitative analysis of high-frequency oscillations (80–500 Hz) recorded in human epileptic hippocampus and entorhinal cortex. *J. Neurophysiol.* 2002 Oct.; 88 (4): 1743–1752.
50. Strehl U., Leins U., Goth G., Klinger C., Hinterberger T., Birbaumer N. Self-regulation of slow cortical potentials: a new treatment for children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2006 Nov.; 118 (5): 1530–1540.
51. Taylor D.M., Tillery S.I., Schwartz A.B. Direct cortical control of 3D neuroprosthetic devices. *Science* 2002 Jun. 7; 296 (5574): 1829–1832.
52. Velliste M., Perel S., Spalding M.C. et al. Cortical control of a prosthetic arm for self-feeding. *Nature* 2008 Jun. 19; 453 (7198): 1098–1101.
53. Vidal J.J. Toward direct brain-computer communication. *Annu Rev. Biophys. Bioeng.* 1973; 2: 157–180.
54. Waldert S., Preissl H., Demandt E. et al. Hand movement direction decoded from MEG and EEG. *J. Neurosci.* 2008 Jan. 23; 28 (4): 1000–1008.
55. Ward N.S., Cohen L.G. Mechanisms underlying recovery of motor function after stroke. *Arch. Neurol* 2004 Dec.; 61 (12): 1844–1848.
56. Weiskopf N., Veit R., Erb M. et al. Physiological self-regulation of regional brain activity using real-time functional magnetic resonance imaging (fMRI): methodology and exemplary data. *Neuroimage* 2003 Jul.; 19 (3): 577–586.
57. Wolpaw J.R. Brain-computer interfaces as new brain output pathways. *J. Physiol.* 2007 Mar. 15; 579 (Pt 3): 613–619.
58. Wolpaw J.R., Birbaumer N., McFarland D.J. et al. Brain-computer interfaces for communication and control. *Clin. Neurophysiol.* 2002 Jun.; 113 (6): 767–791.
59. Wolpaw J.R., McFarland D.J. Control of a two-dimensional movement signal by a noninvasive brain-computer interface in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004 Dec. 21; 101 (51): 17849–17854.
60. Yoo S.S., Fairney T., Chen N.K. et al. Brain-computer interface using fMRI: spatial navigation by thoughts. *Neuroreport.* 2004 Jul. 19; 15 (10): 1591–1595.

Brain-computer interface as a novel tool of neurorehabilitation

O.A. Mokienko, L.A. Chernikova, A.A. Frolov

Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS

Key words: brain-computer interface, post-stroke hemiparesis, neurorehabilitation

Brain-computer interfaces (BCIs) are invasive or non-invasive technologies allowing brain signals to be translated into commands of the external devices. Nowadays this technology is actively developing for the use in rehabilitation of patients with neurological diseases. Such interfaces can serve as a means of interaction with the outside world for patients with the «locked-in» syndrome. Using BCI patients with movement disorders

could control robotic prostheses, wheelchairs and other external technical devices. Interfaces with biofeedback can facilitate the reorganization of the damaged cortex. Patients with neurological disorders were found to be able to use brain-computer interface. Nevertheless, it is necessary to perform larger controlled clinical studies for the evaluation of BCI effectiveness in neurorehabilitation.

Контактный адрес: Мокиенко Олеся Александровна – асп. лаб. математической нейробиологии обучения Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН. 117485, Москва, ул. Бутлерова, д. 5а. Тел.: +7(495)334-42-31, +7(926)870-86-47; e-mail: Lesya.md@yandex.ru

Черникова Л.А. – докт. мед. наук, проф., зав. отделением нейрореабилитации и физиотерапии Научного центра неврологии РАМН;

Фролов А.А. – докт. биол. наук, проф., зав. лаб. математической нейробиологии обучения Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН (Москва).

Возможности функциональной и структурной нейровизуализации в изучении восстановления двигательных функций после ишемического инсульта

Л.А. Добрынина

Научный центр неврологии РАМН (Москва)

В настоящем обзоре представлены краткие сведения о возможностях основных структурных и функциональных нейровизуализационных методов в изучении восстановления двигательных функций после ишемического инсульта; обобщены результаты исследований, посвященные функциональным адаптивным изменениям у больных с мозговыми инфарктами и разной степенью вовлечения кортикоспинального тракта; освещены подходы к оценке прогноза восстановления и разработке реабилитационных стратегий, направленных на уменьшение степени неврологического дефекта.

Ключевые слова: функциональная МРТ, транскраниальная магнитная стимуляция, пластичность, ишемический инсульт, восстановление

Инсульт остается ведущей причиной длительной инвалидизации: более чем у половины пациентов, перенесших инсульт, сохраняется двигательный дефект, требующий проведения реабилитационных мероприятий [33]. Улучшение качества классической реабилитации, включающей лечебную физкультуру, массаж, физиотерапевтические процедуры, не может значительно снизить долю постинсультной инвалидизации. Все это поднимает вопрос о развитии реабилитационных стратегий после перенесенного инсульта, направленных на уменьшение степени неврологического дефекта [17, 31].

Биологические основы восстановления.

Нейровизуализация в изучении восстановления и формировании реабилитационной стратегии у больных с ишемическим инсультом

Экспериментальными, нейрофизиологическими и нейровизуализационными исследованиями двух последних десятилетий показана способность взрослого мозга к реорганизации на протяжении всей жизни, что имеет большое значение для восстановления нарушенных функций после повреждения нервной системы [76, 78, 85]. Однако механизм и биологические основы спонтанного восстановления нарушенных функций в первые недели или даже месяцы после острого ишемического инсульта (ИИ), долго оставались неясными.

Внедрение в клинику неинвазивных методов исследования функционирующего мозга, а именно функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ), электроэнцефалографии (ЭЭГ), магнитной энцефалографии (МЭГ) и транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) позволили

изучать процессы, происходящие в сохранившейся ткани мозга.

Установлено, что восстановление нарушенных функций у человека происходит вследствие функциональной реорганизации мозговых нейронных сетей в структурно и функционально неповрежденных областях головного мозга [36, 108, 109, 114]. Реорганизация, как правило, сводится к вовлечению областей мозга, не задействованных до его повреждения или задействованных в меньшей степени в выполнении данной функции. Цель реорганизации — заместить поврежденные области или те области, с которыми нарушено сообщение [4, 27, 69, 76, 89, 109]. В основе данного заключения, сделанного на основе экспериментальных работ, лежат анатомические особенности проводников. Кортиково-спинномозговые волокна, большинство из которых начинается в первичной двигательной коре (М1), а также в премоторной области (ПО) и дополнительной моторной области (ДМО), являются параллельными, независимыми двигательными путями, имеющими отдельные проекционные волокна к мотонейронам спинного мозга и взаимосвязи на уровне коры головного мозга [98]. Осуществление движений рукой, в зависимости от их сложности и вида, происходят при одновременном участии нескольких независимых двигательных нейронных сетей (сети контроля). Повреждение одной из них может, по крайней мере, частично, компенсироваться активностью других [32, 91]. Кроме того, связь данных областей через волокна мозолистого тела с гомологичными зонами противоположного полушария позволяет вовлекать их в процесс функциональной интеграции при реорганизации двигательных сетей мозга [37, 39, 107]. Экспериментально установлено, что сниженная возбудимость в М1 одного из полушарий приводит к незамедлительному растормаживанию и повышенной возбудимости гомологичной М1 [81].

Феномен реорганизации мозга после ИИ, выявляемый в течение длительного периода при функциональной нейровизуализации, условно разделяется на две основные группы: 1) гиперактивация участков физиологической нейрональной сети при выполнении задания (активные и пассивные движения и другие) и 2) активация «необычных» областей, которые пытаются «взять» на себя функции поврежденных тканей [85]. Физиологическим объяснением первого феномена является вовлечение существующих, но ранее неактивных элементов нейрональных сетей («реактивация») [12, 14, 20, 114]. Это предполагает, что для пациентов с инсультом даже самые простые движения являются «сложными» и требуют обширных сетей премоторных и сенсомоторных структур, аналогично тому, как это происходит в мозге здорового человека при выполнении сложных движений, по сравнению с простыми [41, 67, 92]. В отличие от этого активация необычных областей с вовлечением нейронов и связей, ранее не участвовавших в обеспечении движения («замещение»), происходит вследствие аксонального роста с формированием новых синапсов и последующей увеличенной активации новых участков нейрональной сети (истинная пластичность) [20]. В экспериментах на животных показано, что в ходе двигательной тренировки плотность дендритов в спинном мозге и количество аксональных связей изменяются [61, 117]. Хорошо известна и динамическая реорганизация мозга в ходе обучения сложным двигательным заданиям [1, 47]. По мнению большинства исследователей, сочетание увеличенной возбудимости и «истинной» пластичности приводит к эффективной адаптации [95, 120].

Паттерн активации мозга каждого пациента в определенный момент отражает состояние реорганизации двигательных нейрональных сетей [108]. Его формирование зависит от тяжести повреждения корковых двигательных областей и волокна белого вещества, латерализации очага поражения [119]. Эффективность работы сохранившейся двигательной системы зависит также от возраста пациента, преморбидного состояния его головного мозга, проводимого лечения [108]. Более того, уровни нейротрансмиттеров и факторов роста, которые изменяют способность головного мозга отвечать на афферентные импульсы (т.е. обеспечивают пластичность) определяются генетическими особенностями пациента [50].

Задачей современных методов структурной и функциональной нейровизуализации в изучении восстановления больных с двигательным дефицитом является поиск предикторов благоприятной или неблагоприятной для восстановления реорганизации мозга. Уточнение этих показателей позволит оценить вероятность и степень спонтанного восстановления, определить, реализовал ли пациент полностью свой потенциал к реабилитации на всех этапах постинсультного периода, а так же планировать продолжительность восстановительного процесса. Идентификация нейрональных сетей и структурного повреждения мозга у больных с разной степенью двигательного дефицита на разных стадиях восстановления после ИИ позволит приблизиться к созданию виртуальной модели оптимальных нейрональных сетей для больных со схожими структурными поражениями, уточнению роли каждого компонента нейрональной сети в восстановлении. Это имеет особую практическую значимость для успешного развития методик контролируемого локального воздействия на пластическую адаптацию коры (ритмическая и парно-импульсная транскраниальная магнитная стимуляция, эпидураль-

ная стимуляция, транскраниальная стимуляция постоянным током) [8, 40, 51, 95]. Использование данных методик на ключевые структуры-«мишени» для снижения активации в мозге, приводящей к неблагоприятному эффекту и усиления активации, сопряженной с улучшением двигательной функции, позволит ремоделированию нейрональных сетей стать в будущем неотъемлемой частью индивидуальной реабилитации. Нейровизуализационные методы облегчают понимание механизмов воздействия на мозг различных реабилитационных технологий и лекарственных средств, а также способствуют разработке индивидуальных программ восстановления для каждого пациента [7]. Необходимо подчеркнуть, что воздействие лечебных мероприятий на поврежденный вследствие ИИ мозг с целью оптимизации функциональной организации возможно только в случае, если области головного мозга и сети являются интактными, способными повлиять на нисходящие двигательные пути [108].

МЭГ и ЭЭГ в исследовании двигательного восстановления после инсульта

МЭГ и ЭЭГ – методы оценки электрической активности головного мозга посредством регистрации электромагнитных импульсов постсинаптических потоков синхронно возбужденных нейронов мозга [28]. Преимуществами методов является возможность отражения процессов с точностью до миллисекунд, недостатком – слабое пространственное разрешение [108]. Электрическая нейтральность инфаркта мозга позволяет МЭГ и ЭЭГ регистрировать источники генерации нейрональной активности в перинфарктной зоне, сохранность которой имеет важное прогностическое значение для восстановления.

Многочисленными исследованиями показана приоритетность МЭГ в идентификации участков мозга коркового представительства руки, а также в выявлении межполушарной асимметрии ее первичных зон у больных с перенесенным инфарктом мозга при использовании гальванической стимуляции срединного нерва [103, 118]. Исследования больных в подострой и хронической стадиях ИИ показали корреляцию между благоприятным клиническим исходом с одной стороны и увеличением размера «зоны руки» с возрастанием корковой активности в ипсилатеральном (пораженном) полушарии (ИЛП) по сравнению с контралатеральным (здоровым) полушарием (КЛП), с другой [83, 84]. Другим уточненным прогностическим показателем восстановления является мощность дельта-активности КЛП в подостром периоде: превышение выбранного уровня с вероятностью 70% предсказывало неблагоприятный исход [102]. Представляет интерес возможность оценки внутрикортковых связей с помощью когерентного анализа ЭЭГ и МЭГ. Проведенные исследования показали функциональную значимость измерений когерентности в бета- и альфа-диапазонах. Однако интерпретация полученных данных противоречива [23, 36, 70]. Вероятно, успешная объективизация возможна при одновременном использовании других методов оценки эффективных связей мозга.

ПЭТ и фМРТ в исследовании двигательного восстановления после инсульта

ПЭТ и фМРТ – методы исследования функционально-обусловленных изменений нейрональной активности по метаболизму и локальному мозговому кровотоку [108].

ПЭТ основана на картировании распределения инертных молекул с радиоактивной меткой, свободно диффундирующих и накапливающихся в ткани в зависимости от скорости локального мозгового кровотока. Метод является относительно инвазивным и включает инъекцию или вдыхание радиоактивного вещества. Временное разрешение при ПЭТ определяется временем измерения локального мозгового кровотока (около 90 секунд) и интервалом для повторного измерения (не менее 6 минут). Пространственное разрешение составляет 5–10 мм [85].

фМРТ располагает различными методиками, однако в большинстве исследований используется неинвазивная нейровизуализация, основанная на изменении уровня оксигенации крови (blood oxygenation level dependent, BOLD). Повышение нейрональной активности приводит к увеличению локального мозгового кровотока с сопутствующим повышением концентрации оксигемоглобина в ткани и выведением дезоксигемоглобина в локальную капиллярную сеть. Оксигемоглобин обладает слабыми магнитными свойствами и может лишь незначительно изменять магнитное поле, в то время как дезоксигемоглобин является парамагнитной молекулой, и изменение его концентрации приводит к активации на фМРТ в обратно пропорциональной зависимости [2]. Механизмы данного нейроваскулярного взаимодействия окончательно не уточнены и являются предметом многочисленных экспериментальных исследований. Временное разрешение фМРТ определяется временем гемодинамического ответа феномена нейроваскулярного взаимодействия, которое составляет около 12 секунд. Пространственное разрешение фМРТ на сегодняшний день достигает субмиллиметрового уровня и является наиболее высоким среди всех методов функциональной диагностики [68].

Первое исследование постинсультной реорганизации методом функциональной визуализации, основанной на метаболических сигналах, было проведено F. Chollet и соавт. в 1991 году. Ученые сообщили о билатеральной ПЭТ активации сенсомоторных зон и вовлечении дополнительных проводящих путей в ходе движения парализованной руки [21]. Последующие как единовременные, так и повторные исследования с использованием ПЭТ и фМРТ показали, что реорганизация нейрональных сетей происходит на всех стадиях ишемического инсульта, и, как уже отмечалось выше, включает гиперактивацию участков физиологической нейронной сети из-за специфической задачи и активацию необычных областей, которые пытаются взять на себя функции поврежденных тканей [85].

Паттерны реорганизации нейрональной сети

Гиперактивация физиологической сети

Была описана гиперактивация как первичных, так и вторичных областей головного мозга в составе физиологической нейрональной сети, обеспечивающей выполнения специфического задания у постинсультных пациентов.

Ведущая роль ипсилатеральных моторных проводящих путей в восстановлении двигательных функций отмечается большинством исследователей [9, 26, 93, 114]. При расположении инфарктов вне зоны М1, рабочая нагрузка на нее в ходе реорганизации увеличивается [85]. S.C. Cramer и соавт. (1997 год) разработали шкалу для количественной

оценки ипсилатеральной гиперактивации, названную «ипсилатеральный индекс». Он представляет собой разницу между объемом активации первичных сенсо-моторных областей контралатерального и ипсилатерального полушарий, деленной на их сумму: $(K-I)/(K+I)$. Данный показатель характеризует наличие межполушарного баланса. Значение этого индекса может варьировать от +1 (исключительно контралатеральное) до -1 (исключительно ипсилатеральное). Позднее этот показатель был переименован в «индекс латерализации» (ИЛ), поскольку имелся его широкий разброс у пациентов в хронической стадии ИИ вследствие более выраженной активации здорового полушария (потеря латерализации) по сравнению с группой контроля, у которой межполушарный баланс сохранялся. Исследованиями показано, что несмотря на вариабельность локализации инфарктов мозга и различные типы функциональной реорганизации одним из определяющих ее факторов является наличие или отсутствие повреждения М1 ИЛП. При повреждении этой зоны отмечается более выраженное усиление функциональной активности зоны М1 КЛП при выполнении моторных заданий. Напротив, интактность зоны М1 ИЛП определяет возможность восстановления со временем межполушарного баланса [35, 97].

Данные ПЭТ и фМРТ исследований указывают на участие в постинсультной функциональной реорганизации коры головного мозга избыточно активированных вторичных областей – дополнительных моторных участков и немоторных зон (премоторная кора, дорсолатеральная префронтальная кора, дополнительная моторная кора, мозжечок, островок, нижняя теменная кора, поясная двигательная кора) как в ИЛП так и КЛП [9, 14–16, 21, 26, 49, 73, 74, 93, 108, 109, 111, 112, 114].

Чаще всего отмечается избыточная активация премоторной коры. При субкортикальном инсульте увеличенную билатеральную активацию премоторной коры наблюдали С. Weiller и соавт. (1992) [113] и С. Calautti и соавт. (2001) [14]. Сообщалось также о двусторонней гиперактивации премоторной коры у пациентов с кортикально-субкортикальным повреждением [21, 93]. Лишь в единичных исследованиях премоторная активация ИЛП не была доминирующей [25, 114]. Считается, что феномен гиперактивации премоторной коры на стороне инфаркта мозга отражает ее чрезмерное вовлечение при попытке выполнить задание, несмотря на повреждение кортикоспинального тракта [89]. Это отчасти может быть объяснено регулирующим влиянием премоторной коры на первичную моторную кору, существующим в здоровом мозге. Недавно эта гипотеза была подтверждена картированием при помощи фМРТ кортико-фугальных волокон у здоровых испытуемых и пациентов с инсультом [75]. Кроме того, премоторная кора содержит кортикоспинальные нейроны, дающие начало двустороннему кортико-ретикулоспинальному тракту, обеспечивающему проксимальные движения [57]. Выявляемая гиперактивация может быть отражением усиленной рабочей нагрузки на нее при повреждении данных проводников.

Обширная активация различных первичных и вторичных областей головного мозга, выявляемая как в ИЛП, так и в КЛП, по мнению P.M. Rossini и соавт (2007), подтверждает то, что восстановление движений после инсульта сопровождается повышенной активностью моторных нейрональных сетей, которые в норме существуют, но активность их небольшая, в ходе выполнения простого, автоматизированного задания. Поскольку подобный феномен

отмечается при обычном старении [42] и при выполнении сложных движений здоровым человеком [41, 67, 92], исследователи не едины в его трактовке: является ли данная гиперактивация истинным феноменом пластичности или временной компенсаторной стратегией [30, 85].

Для решения данного вопроса, имеющего большое практическое значение для реабилитации, были выполнены многочисленные исследования по уточнению взаимоотношений между клиническим восстановлением и активацией мозга. Большинство, как одновременных, так и повторных исследований, установлена обратная зависимость клинического восстановления от степени активации непервичных моторных областей, особенно непораженного полушария и прямая зависимость от увеличения активации первичной сенсо-моторной коры пораженного полушария [15, 16, 110, 112]. Таким образом, лучшее восстановление согласно большинству исследований, наблюдается при возвращении активационного паттерна к физиологической цепи контрлатерального контроля функции конечности, существующего до болезни, т.е. восстановлению межполушарного баланса [13]. Лишь единичные исследования указывают на более важную роль двигательных областей интактного полушария в выполнении сложных задач пораженной конечностью у пациентов с почти полным восстановлением двигательных функций [36, 65].

Формирование и активация новых участков сети

При движении пораженной рукой, как при кортикальном, так и при субкортикальном инфаркте мозга в отличие от движений здоровой рукой нередко отмечается смещение активации первичных сенсомоторных зон кзади [13, 25, 45, 58, 80]. Недавние исследования с использованием диффузионно-тензорной трактографии показали, что корковый сдвиг также сопровождается пластическими изменениями в подкорковых моторных путях при инфаркте в задней части лучистого венца [44]. Более того, в нескольких случаях субкортикального инфаркта наблюдалась вентральная гиперактивация в контрлатеральной первичной сенсо-моторной зоне [14, 114]. С другой стороны, Jaillard и сотр. [43] продемонстрировали прогрессирующий дорзальный сдвиг активации первичной сенсо-моторной коры у пациентов с селективной корковой ишемией. Наконец, S.C. Stamer и сотр. [25] наблюдали передний сдвиг у пациентов с инфарктом в первичной сенсорной коре. Данные находки, по мнению P.M. Rossini и соавт. (2007) отражают адаптивные региональные изменения, обусловленные снижением локального ингибирования, и, в отличие от гиперактивации, позволяют уточнять зоны моторного репрезентирования [85]. Несмотря на возрастающее число сообщений о сдвиге активации первичной сенсо-моторной коры, отсутствуют указания на связь данных процессов с клиническим восстановлением [85].

Недостатки фМРТ, трудности интерпретации данных, условия эксперимента, задачи будущих исследований

Серьезным недостатком метода является то, что, как и другие функциональные методики, основанные на регистрации кровотока, он дает суррогатный сигнал, зависящий от множества физических и биологических параметров. Наиболее значимой является погрешность, связанная с изменением реактивности сосудов вследствие сосудистых заболеваний и старения. Они изме-

няют нейроваскулярное взаимодействие, которое обеспечивает формирование BOLD-сигнала [64]. Кроме того, при оценке активации мы оперируем с BOLD-сигналом, основанном на анализе относительно низкой частоты осцилляций (приблизительно 0,2 и 0,01 Гц), а не с нейрональной активностью [66]. При этом сигнал отражает активность нейронов с различной функциональной направленностью. фМРТ не позволяет отличить сигнал, исходящий от нейронов, участвующих в выполнении данного задания, от нейромодуляционного сигнала (внимание, мотивация, запоминание, память), а также от направления сигналов («снизу-вверх» или «сверху-вниз»). До настоящего времени не ясна возможность дифференцирования процессов возбуждения и торможения [64]. При этом сам феномен негативного BOLD-сигнала не имеет однозначного объяснения. Чаще всего он является следствием уменьшения популяции активированных нейронов, реже — результатом разрушений нейроваскулярных взаимодействий при различных патологических состояниях, нейрональной деактивации, высокой селективности входа сигнала и многих других процессов [64, 86, 90, 96]. Все это нередко затрудняет интерпретацию карт фМРТ [64].

Другие сложности в использовании метода фМРТ обусловлены некорректной разработкой протоколов экспериментов с игнорированием хорошо известной принципиальной схемы функциональной организации мозга [64].

Несмотря на все отмеченные ограничения фМРТ является в настоящее время лучшим инструментом для исследования функций мозга [64, 108]. Их достоверность зависит от технологии фМРТ, протокола эксперимента, статистической обработки и способа моделирования. [64]. Совершенствование методик фМРТ, например, измерений связности между различными областями коры при выполнении определенного задания, отражающей существование действующих внутрикоровых связей [82], будет способствовать уточнению специфичности регистрируемого сигнала и позволит перейти от картографии активации к исследованию динамической организации мозга. Большинство исследователей считают необходимым проводить более тщательную разработку предъявляемых тестов в соответствии с задачами эксперимента [85, 108]. Так в подавляющем большинстве исследований в качестве парадигмы использовались активные движения, что предполагает исследование постинсультных пациентов с легким двигательным дефицитом или его отсутствием. Экстраполирование полученных результатов на пациентов с выраженным двигательным дефицитом после ИИ — затруднено и некорректно. Одним из подходов, позволяющим использовать клинический потенциал фМРТ для больных с двигательными нарушениями, может стать исследование активации сенсо-моторной коры при пассивных движениях [52] и при использовании гальванической стимуляции периферических нервов [101].

Поскольку ни одна из используемых методик не может полностью заменить другую для успешного изучения реорганизации мозга, необходим мультидисциплинарный подход. Он предполагает комбинацию фМРТ с неинвазивными методиками, позволяющими прямо измерять электрическую активность мозга, и инвазивными электрофизиологическими и фармакологическими экспериментами на животных моделях [6, 25, 36, 64, 84].

Методы оценки структурной целостности кортикоспинального тракта в исследовании двигательного восстановления после инсульта

Зависимость организации новой двигательной системы и восстановления двигательных функций от степени поражения анатомических структур корковых двигательных областей и волокон белого вещества предполагает уточнение закономерностей данной взаимосвязи [119]. Знание анатомической проекции кортикоспинального тракта (КСТ) позволяет с помощью стандартных режимов МРТ и методики диффузионно-взвешенной МРТ (ДВИ-МРТ) приблизительно оценить его вовлечение. Однако нередко достаточно сложно, например, при малых инфарктах, определить поврежден ли двигательный путь [60]. Оценка структурной целостности КСТ возможна с помощью методики диффузионно-тензорного изображения МРТ (ДТИ-МРТ), основанной на оценке неравномерности (анизотропии) движения молекул воды в мозге вследствие наличия аксонов, аксональной оболочки, глиальных клеток и сосудистой сети [5, 116]. Используя данные ДТИ возможно реконструировать трехмерную макроскопическую картину проводящих путей белого вещества [24, 71] и визуализировать их соотношение с зоной инфаркта [53, 55, 60]. Данная методика, известная как трактография или проследивание волокон, в настоящее время является единственным способом прижизненной визуализации проводящих путей [53].

ДТИ также может быть использовано для количественной оценки сохранности КСТ, путем подсчета фракционной анизотропии (ФА), отражающей предпочтение направления диффузии воды в зоне интереса, например, заднем бедре внутренней капсулы, ножке мозга и других [5]. Высокие показатели ФА соответствуют однонаправленной диффузии молекул воды, что соответствует сохранным компактно расположенным пучкам белого вещества, идущим в одном направлении. Низкие показатели ФА характерны для волокон, идущих в разных направлениях (перекрещивающиеся волокна) и в пораженных областях (локальное повреждение тканей и/или валлеровское перерождение) с нарушением диффузии молекул воды в аксонах [56, 115].

Одностороннее нарушение целостности КСТ при ИИ предопределяет межполушарную асимметрию ФА [115]. Обследование пациентов с ИИ показало, что более выраженная асимметрия ФА связана с худшим восстановлением двигательных функций [46, 97, 104].

Нам не встретилось работ по уточнению зависимости формирования нейрональных двигательных сетей от степени повреждения КСТ.

Транскраниальная магнитная стимуляция в исследовании двигательного восстановления после инсульта

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) – неинвазивный метод исследования КСТ или регуляции активации двигательной коры посредством стимуляции корковых двигательных презентрирующих областей локальным интенсивным магнитным полем. Последнее создается электрическим током, циркулирующим по катушке, которая соприкасается или находится на небольшом расстоянии от кожи головы [3, 88, 100, 108]. Происходящая при стимуляции деполяризация пирамидных клеток может

быть оценена напрямую 1) по величине моторного вызванного потенциала (МВП) в соответствующей мышце; 2) по времени, затраченному на индукцию МВП (латентность); 3) по интенсивности стимула, необходимого для развития МВП (порог возбудимости коры) [108].

Размеры карт активации (совокупность возбудимых точек на поверхности черепа) и амплитуда МВП зависят от интенсивности магнитной стимуляции, возбудимости и количества корковых нейронов, и в целом от сохранности всего КСТ [10]. Это позволяет использовать ТМС у больных, перенесших ИИ для оценки функциональной целостности кортикоспинальной системы, остаточных двигательных функций и прогнозирования функционального восстановления [85]. ТМС парным импульсом (парно-импульсная ТМС) позволяет изучать механизмы внутрикоркового торможения и возбуждения, детектировать внутрикорковые и уточнить их роль в реорганизации головного мозга после ИИ [11, 94]. Сочетая ТМС с лекарственными препаратами, которые либо блокируют, либо стимулируют ТМС-вызванный ответ, можно установить, какие нейромедиаторные системы его опосредуют [121]. Наконец, накапливаются данные об использовании ритмической ТМС с лечебными целями для стимуляции реорганизации мозга и улучшения ответа на традиционное лечение [48].

В острой стадии инсульта амплитуда МВП в ИЛП имеет положительную корреляцию в отношении восстановления движений [38]. В то время как отсутствие МВП в течение первых часов или дней после ИИ коррелирует с плохим восстановлением [18, 38, 79]. Появление МВП в подострой или хронической стадии инсульта не связано с улучшением двигательной функции [22, 79]. Несмотря на то, что латентность и порог МВП в ИЛП, как правило, выше, чем на здоровой стороне, как в острой, так и в подострой стадии, и имеют тенденцию постепенно снижаться со временем, данные по их прогностической значимости для восстановления противоречивы [18, 38, 72, 105, 106].

Большое значение для прогнозирования восстановления движений может иметь оценка асимметрии двигательных карт ТМС для мышц руки в ИЛП и КЛП. Выделяют разные варианты реорганизации. Двумя наиболее частыми из них являются: 1) расширение или уменьшение возбудимой области, возможно вследствие вовлечения (активации или дезингибирования) рядом расположенных нейронов; 2) перемещение возбудимой области за обычные границы, возможно, из-за повреждения той области мозга, в которой в норме располагается «горячая точка» активации (максимальный моторный ответ на поверхности черепа при стимуляции исследуемой мышцы). Последний вариант сложен для интерпретации: сдвиг может быть как кажущимся, вызванным активацией вторичных «горячих точек», которые были до этого скрыты более активными, так и существовать на самом деле вследствие прогрессирующей активации новых синаптических связей [22, 105]. Указанные изменения максимально выражены в первые месяцы после инсульта и становятся стабильными в хронической стадии восстановления [22, 105].

Электрофизиологические характеристики КСТ на здоровой стороне остаются в большинстве случаев в пределах нормы, как в острой [11, 79, 94], так и в хронической стадиях инсульта [94, 105]. В части случаев при плохом восстановлении двигательной функции отмечается значительное повышение МВП со здоровой стороны («гигантский

МВП»), что является показателем нарушенного межполушарного баланса возбудимости. Имеются данные о том, что аномальные «горячие точки» в КЛП ассоциируются с плохим восстановлением [85].

ТМС парным импульсом позволяет оценивать межполушарное и внутрикорковое ингибирование. Установлено, что внутрикорковое ингибирование в ипсилатеральной М1 отражает активность ГАМК-ергических ингибиторных интернейронов коры [54, 121]. Межполушарное ингибирование от контралатеральной до ипсилатеральной М1 опосредованно преимущественно глутаматергическими волокнами, проходящими через мозолистое тело и действующими через локальные ГАМК-ергические интернейроны [19, 34]. Пути, связывающие между собой моторные зоны коры обоих полушарий и пересекающие мозолистое тело, а также тормозные внутрикорковые круги участвуют в регуляции импульсации по КСТ, идущему от М1 [59]. Внутрикорковое ингибирование в ИЛП снижается в первые недели ИИ, тогда как межполушарное ингибирование чаще не изменяется [62, 94]. Это позволило исследователям предположить, что быстрое восстановление движений у некоторых пациентов с ИИ обусловлено корковым дезингибированием, вторичным по отношению к отдаленным структурно интактным зонам мозгам (диашизис) [87]. Однако остается неясным, существует ли корреляция между снижением внутрикоркового ингибирования и уменьшением степени двигательного нарушения [62]. Исследования больных в хронической стадии немногочисленны. У некоторых больных отмечается нормализация внутрикоркового ингибирования в ИЛП [94]. Данные о состоянии внутрикоркового и межполушарного ингибирования в КЛП противоречивы [29, 62, 94] и могут объясняться как возможным повреждением мозолистого тела, так и более активным использованием здоровой руки в повседневной жизни. Однако нормализация внутрикоркового ингибирования у пациентов в хронической стадии с плохим восстановлением не подтверждает функциональную значимость гипервозбудимости моторной коры КЛП [94].

В настоящее время ТМС является наиболее надежным методом, демонстрирующим изменения пластичности мозга взрослого человека [85], в том числе в ответ на кинезотерапию в острой стадии инсульта [62]. Увеличение карт активации двигательных выходов, отмечаемое после дви-

гательной терапии, как правило, коррелирует со значительным клиническим улучшением [85]. Кроме того, представляет большой интерес использование неинвазивной ритмической ТМС в качестве потенциального терапевтического вмешательства для ускорения реорганизации и улучшения ответа на традиционное лечение [48]. Предварительные исследования показали, что ритмическая ТМС, осуществляя обратную положительную регуляцию возбудимости (стимуляцию) в пределах М1 зоны ИЛП или отрицательную (ингибирование) – в КЛП, приводит к улучшению моторных функций [63, 99]. Это предположение согласуется с данными о том, что обратная отрицательная регуляция возбудимости в КЛП путем разрушения транскаллозального ингибирования может исправить аномально высокое межполушарное торможение по отношению к ИЛП и вызвать парадоксальное функциональное улучшение пораженной руки [99]. Однако для внедрения в клиническую практику данного лечения необходимо проведение плацебо-контролируемых исследований [85].

Следует помнить, что изменение силы предсуществующих связей с формированием нового паттерна активации нейронов может привести к нежелательному эффекту [7]. Существует много негативных последствий способности мозга к пластическим изменениям. К ним относятся фантомные конечности – в ответ на корковую реорганизацию в отсутствие сенсорной и моторной стимуляции, локальная дистония рук у музыкантов после перегрузки стереотипными движениями, постинсультная эпилепсия [7].

Заключение

В заключении еще раз следует отметить, что использование методов современной структурной и функциональной нейровизуализации позволило значительно продвинуться в понимании закономерностей восстановления нарушенных двигательных функций после ИИ. Однако технологические возможности современных методов исследования структурной и функциональной организации мозга значительно опережают их использование для повышения эффективности нейрореабилитации. Только совместная работа специалистов различных областей может обеспечить адекватный междисциплинарный подход в изучении процессов реорганизации для возможного управления ими в достижении наилучших результатов восстановления после перенесенного ИИ.

Список литературы

1. *Andres F.G., Mima T., Schulman A.E. et al.* Functional coupling of human cortical sensorimotor areas during bimanual skill acquisition. *Brain* 1999; 122: 855–870.
2. *Arthurs O., Boniface S.* How well do we understand the neural origins of the fMRI BOLD signal? *Trends Neurosci.* 2002; 25: 27–31.
3. *Barker A.T., Jalinos R., Freeston I.L.* Non invasive stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; 1: 1106–1107.
4. *Baron J.C., Cohen L.G., Cramer S.C. et al.* Neuroimaging in stroke recovery: a position paper from the First International Workshop on Neuroimaging and Stroke Recovery. *Cerebrovasc. Dis.* 2004; 18: 260–267.
5. *Basser P.J., Pierpaoli C.* Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *J. Magn. Reson. B.* 1996; 111: 209–219.
6. *Binkofski F., Seitz R.J., Arnold S. et al.* Thalamic metabolism and corticospinal tract integrity determine motor recovery in stroke. *Ann. Neurol.* 1996; 39: 460–470.
7. *Bonaiuti D., Grimaldi M.* Neuroimaging: a new challenge in neurorehabilitation of stroke patients. *Eura. Medicophys.* 2007; 43 (2): 215–219.
8. *Brown J.A., Lutsep H., Cramer S.C., Weinand M.* Motor cortex stimulation for enhancement of recovery after stroke: case report. *Neurol. Res.* 2003; 25: 815–818.
9. *Butefisch C.M., Kleiser R., Korber B. et al.* Recruitment of contralateral motor cortex in stroke patients with recovery of hand function. *Neurology* 2005; 64: 1067–1069.

10. *Butefisch C.M., Kleiser R., Seitz R.J.* Post-lesional cerebral reorganization: evidence from functional neuroimaging and transcranial magnetic stimulation. *J. Physiol Paris* 2006; 99: 437–454.
11. *Butefisch C.M., Netz J., Wessling M., Homberg V.* Remote changes in cortical excitability after stroke. *Brain* 2003; 126: 470–481.
12. *Calautti C., Baron J.C.* Functional neuroimaging studies of motor recovery after stroke in adults: a review. *Stroke* 2003; 34: 1553–1566.
13. *Calautti C., Leroy F., Guincestre J.Y., Baron J.C.* Displacement of primary sensorimotor cortex activation after subcortical stroke: a longitudinal PET study with clinical correlation. *Neuroimage* 2003 (b); 19: 1650–1654.
14. *Calautti C., Leroy F., Guincestre J.Y., Baron J.C.* Dynamics of motor network overactivation after striatocapsular stroke: a longitudinal PET study using a fixed-performance paradigm. *Stroke* 2001; 32: 2534–2542.
15. *Carey L.M., Abbot D.F., Egan G.F. et al.* Evolution of brain activation with good and poor motor recovery after stroke. *Neurorehabil. Neural. Repair* 2006; 20: 24–41.
16. *Carey L.M., Abbot D.F., Egan G.F. et al.* Motor impairment and recovery in the upper limb after stroke: behavioral and neuroanatomical correlates. *Stroke* 2005; 36: 625–629.
17. *Carusone L.M., Srinivasan J., Gitelman D.R.* Restoring Neurological function: putting the neurosciences to work in neurorehabilitation. The Academy of Medical Sciences 2004.
18. *Catano A., Houa M., Caroyer J.M. et al.* Magnetic transcranial stimulation in non-haemorrhagic sylvian strokes: interest of facilitation for early functional prognosis. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1995; 97 (6): 349–354.
19. *Chen R.* Interactions between inhibitory and excitatory circuits in the human motor cortex. *Exp. Brain Res.* 2004; 154: 1–10.
20. *Chen R., Cohen L.G., Hallett M.* Nervous system reorganization following injury. *Neuroscience* 2002; 11: 761–773.
21. *Cholet F., DiPiero V., Wise R.J.* The functional anatomy of motor recovery after stroke in humans: a study with positron emission tomography. *Ann. Neurol.* 1991; 29: 63–71.
22. *Cicinelli P., Traversa R., Rossini P.M.* Post-stroke reorganization of brain motor output to the hand: a 2–4 month follow-up with focal magnetic transcranial stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997; 105 (6): 438–450.
23. *Classen J., Gerloff C., Honda M., Hallett M.* Integrative visuomotor behavior is associated with interregionally coherent oscillations in the human brain. *J. Neurophysiol.* 1998; 79: 1567–1573.
24. *Conturo T.E., Lori N.F., Cull T.S. et al.* Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999; 96: 10422–10427.
25. *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.
26. *Cramer S.C., Nelles G., Benson R.R. et al.* A functional MRI study of subjects recovered from hemiparetic stroke. *Stroke* 1997; 28: 2518–2527.
27. *Cramer S.C., Nelles G., Schaechter J.D. et al.* A functional MRI study of three motor tasks in the evaluation of stroke recovery. *Neurorehabil. Neural Repair* 2001; 15: 1–8.
28. *Del Gratta C., Pizzella V., Tecchio F. et al.* Magnetoencephalography: a noninvasive brain imaging method with 1 ms resolution. *Rep. Prog. Phys.* 2001; 64: 1759–1814.
29. *Delvaux V., Alagona G., Gérard P. et al.* Post-stroke reorganization of hand motor area: a 1-year prospective follow-up with focal transcranial magnetic stimulation. *Clin. Neurophysiol.* 2003; 114 (7): 1217–1225.
30. *Dhamala M., Pagnoni G., Wiesenfeld K. et al.* Neural correlates of the complexity of rhythmic finger tapping. *Neuroimage* 2003; 20: 918–926.
31. *Dobkin B.H.* Strategies for stroke rehabilitation. *Lancet Neurol.* 2004; 3: 528–536.
32. *Dum R.P., Strick P.L.* Spinal cord terminations of the medial wall motor areas in macaque monkeys. *J. Neurosci.* 1996; 16: 6513–6525.
33. *Duncan P.W., Goldstein L.B., Matchar D. et al.* Measurement of motor recovery after stroke: outcome assessment and sample size requirements. *Stroke* 1992; 23: 1084–1089.
34. *Ferbert A., Priori A., Rothwell J.C. et al.* Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J. Physiol.* 1992; 453: 525–546.
35. *Feydy A., Carlier R., Roby-Brami A. et al.* Longitudinal study of motor recovery after stroke: recruitment and focusing of brain activation. *Stroke* 2002; 33: 1610–1617.
36. *Gerloff C., Bushara K., Sailer A. et al.* Multimodal imaging of brain reorganization in motor areas of the contralesional hemisphere of well recovered patients after capsular stroke. *Brain* 2006; 129: 791–808.
37. *Gould H.J., Cusick C.G., Pons T.P., Kaas J.H.* The relationship of corpus callosum connections to electrical stimulation maps of motor, supplementary motor, and the frontal eye fields in owl monkeys. *J. Comp. Neurol.* 1986; 247: 297–325.
38. *Heald A., Bates D., Carlidge N.E. et al.* Longitudinal study of central motor conduction time following stroke. 2. Central motor conduction measured within 72 h after stroke as a predictor of functional outcome at 12 months. *Brain* 1993; 116 (6): 1371–1385.
39. *Hebb D.O.* The organization of behavior: A neurophysiological theory. New York: Wiley, 1949.
40. *Hummel F., Gerloff C.* Larger interregional synchrony is associated with greater behavioral success in a complex sensory integration task in humans. *Cereb. Cortex* 2005; 15: 670–678.
41. *Hummel F., Kirsammer R., Gerloff C.* Ipsilateral cortical activation during finger sequences of increasing complexity: representation of movement difficulty or memory load? *Clin. Neurophysiol.* 2003; 114: 605–613.
42. *Hutchinson S., Kobayashi M., Horkan C.M. et al.* Age-related differences in movement representation. *Neuroimage* 2002; 17: 1720–1728.
43. *Jaillard A., Martin C.D., Garambois K. et al.* Vicarious function within the human primary motor cortex? A longitudinal fMRI stroke study. *Brain* 2005; 128 (5): 11122–11138.
44. *Jang S.H., Ahn S.H., Ha J.S. et al.* Peri-infarct reorganization in a patient with corona radiata infarct: a combined study of functional MRI and diffusion tensor image tractography. *Restor. Neurol. Neurosci.* 2006; 24: 65–68.
45. *Jang S.H., Cho S.H., Kim Y.H. et al.* Cortical activation changes associated with motor recovery in patients with precentral knob infarct. *Neuroreport* 2004; 15: 395–399.
46. *Jang S.H., Cho S.H., Kim Y.H. et al.* Diffusion anisotropy in the early stages of stroke can predict motor outcome. *Restor. Neurol. Neurosci.* 2005; 23: 11–17.
47. *Karni A., Meyer G., Jezzard P. et al.* Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature* 1995; 377: 155–158.
48. *Khedr E.M., Ahmed M.A., Fathy N., Rothwell J.C.* Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke. *Neurology* 2005; 65 (3): 466–468.
49. *Kim Y.H., You S.H., Kwon Y.H. et al.* Longitudinal fMRI study for locomotor recovery in patients with stroke. *Neurology* 2006; 67: 330–333.
50. *Kleim J.A., Chan S., Pringle E. et al.* BDNF val66met polymorphism is associated with modified experience-dependent plasticity in human motor cortex. *Nat. Neurosci.* 2006; 9 (6): 735–737.
51. *Kobayashi M., Ng J., Theoret H., Pascual-Leone A.* Modulation of intracortical neuronal circuits in human hand motor area by digit stimulation. *Exp. Brain Res.* 2003; 149: 1–8.
52. *Kocak M., Ulmer J.L., Ugurel M.S. et al.* Motor Homunculus: Passive mapping in healthy volunteers by using functional MR Imaging—initial results. *Radiology* 2009; 251: 485–492.
53. *Konishi J., Yamada K., Kizu O. et al.* MR tractography for the evaluation of functional recovery from lenticulostriate infarcts. *Neurology* 2005; 64: 108–113.
54. *Kujirai T., Caramia M.D., Rothwell J.C. et al.* Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J. Physiol.* 1993; 471: 501–519.
55. *Kunimatsu A., Aoki S., Masutani Y. et al.* Three-dimensional white matter tractography by diffusion tensor imaging in ischaemic stroke involving the corticospinal tract. *Neuroradiology* 2003; 45: 532–535.
56. *Kunimatsu A., Aoki S., Masutani Y. et al.* The optimal trackability threshold of fractional anisotropy for diffusion tensor tractography of

- the corticospinal tract. *Magnetic resonance in medical sciences* 2004; 1 (3): 11–17.
57. *Lawrence D.G., Kuypers H.G.* Pyramidal and non-pyramidal pathways in monkeys: anatomical and functional correlation. *Science* 1965; 148: 973–975.
58. *Lawrence D.G., Kuypers H.G.* The functional organization of the motor system in the monkey, I: the effect of bilateral pyramidal lesions. *Brain* 1968; 91: 1–14.
59. *Lee H., Gunraj C., Chen R.* The effects of inhibitory and facilitatory intracortical circuits on interhemispheric inhibition in the human motor cortex. *J. Physiol.* 2007; 580: 1021–1032.
60. *Lee J.S., Han M-K., Kim S.H. et al.* Fiber tracking by diffusion tensor imaging in corticospinal tract stroke: Topographical correlation with clinical symptoms. *NeuroImage* 2005; 26: 771–776.
61. *Leuner B., Falduto J., Shors T.J.* Associative memory formation increases the observation of dendritic spines in the hippocampus. *J. Neurosci.* 2003; 23: 659–665.
62. *Liepert J., Hamzei F., Weiller C.* Motor cortex disinhibition of the unaffected hemisphere after acute stroke. *Muscle Nerve* 2000; 23: 1761–1763.
63. *Liepert J., Restemeyer C., Kucinski T. et al.* Motor strokes: the lesion location determines motor excitability changes. *Stroke* 2005; 36 (12): 2648–2653.
64. *Logothetis N.K.* What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature* 2008; 453 (12): 869–878.
65. *Lotze M., Markert J., Sauseng P. et al.* The role of multiple contralesional motor areas for complex hand movements after internal capsular lesion. *J. Neurosci.* 2006; 26: 6096–6102.
66. *Macaluso E.B., Cherubini A., Sabatini U.* Bimanual passive movement: functional activation and inter-regional coupling. *Frontiers in Integrative Neuroscience* 2007; 1: article 5.
67. *Manganotti P., Gerloff C., Toro C. et al.* Task-related coherence and task-related spectral power changes during sequential finger movements. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1998; 109: 50–62.
68. *Matthews P.M., Honey G.D., Bullmore E.T.* Applications of fMRI in translational medicine and clinical practice. *Nat. Rev. Neurosci.* 2006; 7: 732–744.
69. *Merzenich M.M., Jenkins W.M.* Reorganization of cortical representations of the hand following alterations of skin inputs induced by nerve injury, skin island transfers, and experience. *J. Hand Ther.* 1993; 6: 89–104.
70. *Mima T., Matsuoka T., Hallett M.* Information flow from the sensorimotor cortex to muscle in humans. *Clin. Neurophysiol.* 2001a; 112: 122–126.
71. *Mori S., van Zijl P.C.* Fiber tracking: principles and strategies—a technical review. *NMR Biomed.* 2002; 15: 468–480.
72. *Nardone R., Tezzon F.* Inhibitory and excitatory circuits of cerebral cortex after ischaemic stroke: prognostic value of the transcranial magnetic stimulation. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* 2002; 42 (3): 131–136.
73. *Nelles G., Jentzen W., Jueptner M. et al.* Arm training induced brain plasticity in stroke studied with serial PET. *Neuroimage* 2001; 13 (6): 1146–1154.
74. *Newton J., Sunderland A., Butterworth S.E. et al.* A pilot study of event related functional magnetic resonance imaging of monitored wrist movements in patients with partial recovery. *Stroke* 2002; 33: 2881–2887.
75. *Newton J.M., Ward N.S., Parker G.J. et al.* Non-invasive mapping corticofugal fibres from multiple motor areas – relevance to stroke recovery. *Brain* 2006; 129: 1844–1858.
76. *Nudo R.J., Wise B.M., SiFuentes F., Milliken G.W.* Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. *Science* 1996; 272: 1791–1794.
77. *Nudo R.J.* Functional and structural plasticity in motor cortex: implications for stroke recovery. *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* 2003; 14: S57–76.
78. *Nudo R.J.* Remodeling of cortical motor representations after stroke: implications for recovery from brain damage. *Mol. Psychiatry* 1997; 2 (3): 188–191.
79. *Pennisi G., Rapisarda G., Bella R. et al.* Absence of response to early transcranial magnetic stimulation in ischemic stroke patients. Prognostic value for hand motor recovery. *Stroke* 1999; 30: 2666–2670.
80. *Pineiro R., Pendlebury S., Johansen-Berg H., Matthews P.M.* Functional MRI detects posterior shifts in primary sensorimotor cortex activation after stroke: evidence of local adaptive reorganization? *Stroke* 2001; 32: 1134–1139.
81. *Plewnia C., Lotze M., Gerloff C.* Disinhibition of the contralateral motor cortex by low-frequency rTMS. *Neuroreport* 2003; 14: 609–612.
82. *Rogers B.P., Morgan V.L., Newton A.T., Gore J.C.* Assessing functional connectivity in the human brain by fMRI. *Magn. Reson Imaging* 2007; 25 (10): 1347–1357.
83. *Rossini P.M.* Tracking post-stroke recovery with magnetoencephalography. *Ann. Neurol.* 2001; 49: 136.
84. *Rossini P.M., Caltagirone C., Castriota-Scanderberg A. et al.* Hand motor cortical area reorganization in stroke: a study with fMRI, MEG and TMS maps. *NeuroReport* 1998; 9: 2141–2146.
85. *Rossini P.M., Altamura C., Ferreri F. et al.* Neuroimaging experimental studies on brain plasticity in recovery from stroke. *Eura medicophys* 2007; 43: 241–254.
86. *Rossini P.M., Altamura C., Ferretti A. et al.* Does cerebrovascular disease affect the coupling between neuronal activity and local haemodynamics? *Brain* 2004 (b); 127: 99–110.
87. *Rossini P.M., Calautti C., Pauri F., Baron J.C.* Post-stroke plastic reorganization in the adult brain. *Lancet Neurol.* 2003; 2: 493–502.
88. *Rossini P.M., Caramia M., Zarola F.* Central motor tract propagation in man: studies with non-invasive, unifocal scalp stimulation. *Brain Res.* 1987; 415: 211–225.
89. *Rossini P.M., Dal Forno G.* Integrated technology for evaluation of brain function and neural plasticity. *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* 2004; 15: 263–306.
90. *Rother J., Knab R., Hamzei F. et al.* Negative dip BOLD fMRI is caused by blood flow – oxygen consumption uncoupling in humans. *Neuroimage* 2002; 15: 98–102.
91. *Rouiller E.M., Moret V., Tanne J., Boussaoud D.* Evidence for direct connections between the hand region of the supplementary motor area and cervical motoneurons in the macaque monkey. *Eur. J. Neurosci.* 1996; 8: 1055–1059.
92. *Sadato N., Campbell G., Ibanez V. et al.* Complexity affects regional cerebral blood flow change during sequential finger movements. *J. Neurosci.* 1996; 16: 2691–2700.
93. *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.
94. *Shimizu T., Hosaki A., Hino T. et al.* Motor cortical disinhibition in the unaffected hemisphere after unilateral cortical stroke. *Brain* 2002; 125: 1896–1907.
95. *Stefan K., Kunesch E., Benecke R., et al.* Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation. *J. Physiol.* 2002; 543: 699–708.
96. *Stefanovic B., Warnking J.M., Pike G.B.* Hemodynamic and metabolic responses to neuronal inhibition. *Neuroimage* 2004; 22: 771–778.
97. *Stinear C.M., Barber P.A., Smale PR et al.* Functional potential in chronic stroke patients depends on corticospinal tract integrity. *Brain* 2007 Jan.; 130 (1): 170–180.
98. *Strick P.L.* Anatomical organization of multiple motor areas in the frontal lobe: implications for recovery of function. *Adv. Neurol.* 1988; 47: 293–312.
99. *Takeuchi N., Chuma T., Matsuo Y. et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralesional primary motor cortex improves hand function after stroke. *Stroke* 2005; 36 (12): 2681–2686.
100. *Talelli P., Rothwell J.* Does brain stimulation after stroke have a future? *Curr. Opin. Neurol.* 2006; 19: 543–550.
101. *Tecchio F., Rossini P.M., Pizella V. et al.* A neuromagnetic normative data set for hemispheric sensory hand cortical representations and their interhemispheric differences. *Brain Res. Brain Res. Protoc.* 1998; 2: 306–314.

102. *Tecchio F., Pasqualetti P., Zappasodi F.* Prognostic value of magnetoencephalography parameters in acute monohemispheric stroke. *J. Neurol.* In press 2007.
103. *Tecchio F., Rossini P.M., Pizzella V.* Spatial properties and inter-hemispheric differences of the sensory hand cortical representation: a neuromagnetic study. *Brain Res.* 1997; 767: 100–108.
104. *Thomalla G., Glauche V., Koch M.A.* Diffusion tensor imaging detects early Wallerian degeneration of the pyramidal tract after ischemic stroke. *Neuroimage* 2004; 22: 1767–1774.
105. *Traversa R., Cicinelli P., Bassi A. et al.* Mapping of motor cortical reorganization after stroke. A brain stimulation study with focal magnetic pulses. *Stroke* 1997; 28 (1): 110–117.
106. *Turton A., Wroe S., Trepte N. et al.* Contralateral and ipsilateral EMG responses to transcranial magnetic stimulation during recovery of arm and hand function after stroke. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol* 1996; 101 (4): 316–328.
107. *Wang X.Q., Merzenich M.M., Sameshima K., Jenkins W.M.* Remodeling of hand representation in adult cortex determined by timing of tactile stimulation. *Nature* 1995; 378: 71–75.
108. *Ward N.S.* Future perspectives in functional neuroimaging in stroke recovery. *Eura. medicophys.* 2007; 43: 285–294.
109. *Ward N.S., Brown M.M., Thompson A.J., Frackowiak R.S.* Neural correlates of outcome after stroke: a cross-sectional fMRI study. *Brain* 2003; 126: 1430–1448.
110. *Ward N.S., Frackowiak R.S.* The functional anatomy of cerebral reorganization after focal brain injury. *J.Physiol. Paris* 2006 (b); 99: 425–436.
111. *Ward N.S., Newton J.M., Swayne O.B. et al.* Motor system activation after subcortical stroke depends on corticospinal system integrity. *Brain* 2006; 129 (Pt3): 809–819.
112. *Weder B., Knorr U., Herzog H. et al.* Tactile exploration of shape after subcortical ischaemic infarction studied with PET. *Brain* 1994; 11: 593–605.
113. *Weiller C., Chollet F., Friston K.J. et al.* Functional reorganization of the brain in recovery from striatocapsular infarction in man. *Ann. Neurol.* 1992; 31: 463–472.
114. *Weiller C., Ramsay S.C., Wise R.J. et al.* Individual patterns of functional reorganization in the human cerebral cortex after capsular infarction. *Ann. Neurol.* 1993; 33: 181–189.

The use of structural and functional neuroimaging for the evaluation of motor rehabilitation in patients with ischemic stroke

L.A. Dobrynina

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

Key words: fMRI; transcranial magnetic stimulation, plasticity, ischemic stroke, rehabilitation

We briefly review the methods of structural and functional neuroimaging use for the evaluation of motor rehabilitation after ischemic stroke. The results of studies for functional adaptive changes in stroke patients with different severity of corticospinal

tract damage, various approaches to evaluation of rehabilitation prognosis and development of rehabilitation strategies designed to reduce impairment are discussed.

Контактный адрес: Добрынина Лариса Анатольевна – канд. мед. наук, науч. сотр. 3-го неврологического отделения (ранняя реабилитация для больных с инсультом и другими заболеваниями нервной системы) НЦН РАМН. 123367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-24-17; e-mail: in-3so@yandex.ru

История самарской неврологической школы

И.Е. Повереннова

Самарский государственный медицинский университет

Начало становления Самарской неврологической школы относится к 1920 году, когда на медицинском факультете вновь созданного Самарского университета была открыта кафедра нервных болезней. До открытия университета неврологическая помощь жителям города осуществлялась, по образному выражению профессора А.И. Златоверова, восемью ногами и четырьмя колесами. Расшифровывается это следующим образом: единственный в городе невролог Б.З. Валицкий имел кучера и пролетку с лошастью, на которой он объезжал своих больных. Нередко он принимал неврологических больных и у себя дома. Доктор Валицкий был широко образованным человеком, пользовался большим авторитетом в городе, неоднократно бывал за границей, следил за русской и иностранной научной литературой. Он продолжал работать и после Октябрьской революции в советских лечебных учреждениях и, будучи уже человеком очень преклонного возраста и плохого здоровья, буквально до последних дней своей жизни принимал активное участие в деятельности Самарского научного общества врачей.

На всех этапах развития Самарской неврологической школы кафедру возглавляли видные неврологи России. Первым организатором и руководителем неврологической клиники был профессор Александр Александрович Корнилов, который заведовал кафедрой в течение 6 лет (1920–1926). Представитель московской неврологической школы, видный ученый, автор научных работ, посвященных мышечным дистрофиям и патологии рефлекторной сферы, профессор А.А. Корнилов сумел организовать в Самаре образцовую по тому времени клинику и собрать вокруг себя молодых способных врачей, которые стали высококвалифицированными специалистами. В 1923 году по инициативе А.А. Корнилова создается Самарский физиотерапевтический институт им. М.И. Калинина. В том же году (Самарская областная клиническая больница им. М.И. Калинина) становится базой кафедры нервных болезней физиотерапевтического института. После расформирования Самарского университета в 1927 году на базе его медицинского факультета уже к 1930 году был создан медицинский институт.

С 1927 по 1936 год обязанности заведующего кафедрой выполняли доценты А.В. Бардин, А.Л. Камаев, Н.С. Рожаева. В последующие годы кафедру нервных болезней возглавляли ведущие ученые нашей страны, внесшие большой вклад в развитие неврологии: профессора Н.С. Четвериков, С.В. Гольман, Н.В. Миртовский.

Николай Сергеевич Четвериков за два года своей работы в Куйбышеве (1936–1938) сделал многое для становления клиники, организации учебного процесса и развития научно-исследовательской деятельности. Он известен



Кафедра нервных болезней в 1920 году. В центре профессор А.А. Корнилов

как автор ряда монографий по патологии вегетативной нервной системы.

В 1939 году на базе Куйбышевского медицинского института была организована военно-медицинская академия. Начальником кафедры нервных болезней был назначен бригадный врач Самуил Вульфович Гольман, представитель Ленинградской школы неврологов, который проработал на кафедре до 1942 года.

Основным направлением работы кафедры в этот период стало изучение инфекционных и интоксикационных поражений нервной системы. С.В. Гольману принадлежит приоритет диагностирования первых случаев клещевого энцефалита в Куйбышевской области, описания прогрессивных форм этого заболевания, подтвержденных нейрогистологическими исследованиями. Профессор С.В. Гольман развивал морфологическое и экспериментальное направление в научных исследованиях, проводимых в клинике. По его инициативе была создана патогистологическая лаборатория, которую возглавила ассистент Людмила Васильевна Ярцева, проработавшая на кафедре более 35 лет, с 1937 по 1975 год. Великолепный педагог и прекрасный врач, Л.В. Ярцева в течение многих лет была постоянным консультантом нейрохирургического отделения Областной клинической больницы им. М.И. Калинина.

Летом 1942 года военно-медицинская академия была расформирована, а к осени того же года вновь был открыт медицинский институт. В 1941 году почти все сотрудники кафедры ушли на фронт, а те, которые остались, в тяжелых условиях военного времени вели большую учебную и лечебную работу в клинике, а также консультативную и экспертную работу в военных госпиталях города. В 1941–1943 гг. в Куйбышеве работали эвакуированные из Москвы и Киева профессор А.М. Гринштейн (автор уникальной монографии «Пути и центры нервной системы»), профессор М.Б. Цукер, создатель отечественной школы



Профессор С.В. Гольман



Профессор А.И. Златоверов

детской неврологии, профессор Б.Н. Маньковский и другие.

С 1943 по 1944 год кафедрой нервных болезней заведовал профессор Николай Васильевич Миртовский. В тяжелые годы войны Н.В. Миртовский помимо работы на кафедре консультировал раненых во многих госпиталях, проводил занятия с врачами по различным вопросам неврологии и военной экспертизы. Научная работа сотрудников кафедры была направлена на изучение сосудистой патологии головного мозга.

Особое место в формировании Самарской школы неврологии принадлежит крупнейшему неврологу нашей страны профессору Александру Иосифовичу Златоверову, руководившему кафедрой с 1944 по 1968 гг. Представитель Московской неврологической школы, ученик профессоров Л.О. Даркшевича и Л.С. Минора, профессор А.И. Златоверов занимает видное место среди основателей отечественной неврологии. На протяжении многих лет при его самом активном участии совершенствовалась неврологическая служба города и области, открывались новые неврологические отделения, проводились научные исследования. Основные направления работы коллектива кафедры на этом этапе были связаны с изучением внутричерепной ликвородинамики и сосудистой патологии головного мозга, в частности, регионарных нарушений мозгового кровообращения и венозной патологии. Наряду с изучением сосудистых заболеваний мозга сотрудниками кафедры разрабатывались вопросы инфекционных поражений нервной системы. Значительная роль в организации деятельности кафедры, воспитании молодых кадров и создании сплоченного и дружного коллектива принадлежит доценту Наталье Степановне Рожасовой, которая проработала на кафедре 45 лет (1920–1965), оставив в памяти коллег пример тонкого клинического подхода и исключительно доброго отношения к больным.

Профессор А.И. Златоверов был одним из инициаторов открытия в 1958 году в Самарской областной больнице нейрохирургического отделения. Страстно увлеченный неврологией, любивший жизнь и людей, всегда отдававший все силы основному делу своей жизни, Александр

Иосифович Златоверов привлекал к себе молодежь, из которой формировались научные и педагогические кадры, руководители неврологических отделений, квалифицированные неврологи, преподаватели кафедры. Он всегда старался досконально разобраться в механизмах развития заболевания, чтобы выбрать правильный путь лечения больного. Думать, думать и еще раз думать у постели больного – таким было кредо Александра Иосифовича, этому он постоянно и настойчиво учил своих последователей. Имя профессора А.И. Златоверова внесено в Почетную Книгу Самарского государственного медицинского университета.

Большая роль в организации работы кафедры, воспитании молодых кадров принадлежит профессору Галине Петровне Сушевой, отдавшей более 40 лет жизни родной кафедре (1950–1992). Профессор Г.П. Сушева – замечательный педагог и ученый с широким кругом научных интересов. По ее инициативе в 1959 году была создана отоневрологическая лаборатория, и вестибулометрия с применением электронистагмографии стала широко использоваться в клинике. Значительную роль в организации работы отоневрологической лаборатории сыграла доцент кафедры К.И. Тельнова, которая трудилась на кафедре 37 лет (1967–2004). При активном участии профессора Г.П. Сушевой при кафедре нервных болезней был создан организационно-методический центр по наследственным болезням нервной системы. На базе этого центра в 1979 году была открыта медико-генетическая лаборатория при Областной больнице им. М.И. Калинина, разработана система регистрации и учета нейрогенетических и создан регистр моногенных наследственных заболеваний нервной системы в Среднем Поволжье, составлена медико-генетическая карта Самарской области. По регистру проводится комплекс мероприятий, направленных на профилактику наследственных заболеваний, выявление ранних форм и диспансеризацию больных. По этой проблеме защищено 5 кандидатских и 2 докторских диссертации. С 1991 года медико-генетическую службу возглавляет профессор С.Я. Вяткина.

С 1968 года по 1990 год кафедру нервных болезней возглавлял профессор Лев Николаевич Нестеров, активный,

талантливый невролог и нейрохирург. Ученый с широким кругом научных интересов, целеустремленностью и большой практической направленностью исследований, прекрасный педагог, профессор Л.Н. Нестеров внес огромный вклад в создание современной Самарской школы неврологов и нейрохирургов. Ученик профессора Д.Г. Шеффера, Л.Н. Нестеров являлся одним из основоположников развития стереотаксической и функциональной нейрохирургии в стране. Основные направления его научных исследований касались изучения клиники, патогенеза и хирургического лечения эпилепсии и гиперкинезов. Среди теоретических разработок профессора Л.Н. Нестерова особое место занимает концепция о формировании эпилептических систем. Исходя из выдвинутых положений о патогенезе эпилепсии, было сформулировано анатомо-функциональное обоснование дифференцированных методов хирургического лечения. Были разработаны теоретические и клинические аспекты применения стереотаксических операций в лечении различных форм эпилепсии. Вопросам эпилепсии посвящено более 100 опубликованных научных работ, защищено сотрудниками кафедры 3 докторские и 10 кандидатских диссертаций. За разработку и внедрение в клиническую практику методов диагностики и хирургического лечения эпилепсии в 1990 году профессору Л.Н. Нестерову и его ученице профессору И.Е. Поверенновой в составе коллектива авторов присуждена Государственная премия РСФСР в области науки и техники.

Другой ведущей проблемой, которой занимался профессор Л.Н. Нестеров и его ученики, было изучение клиники, патогенеза и хирургического лечения гиперкинетических синдромов. Разработаны методы комплексного лечения больных с различными формами гиперкинезов, включая стереотаксические операции и метод адаптивного биоуправления. В течение многих лет проблемами изучения клиники и лечения заболеваний экстрапирамидной системы занималась доцент кафедры Раиса Михайловна Балаклеец, проработавшая на кафедре около 40 лет (1964–2002). По данной теме защищены две докторские и восемь кандидатских диссертаций. На протяжении многих десятилетий сотрудники кафедры изучают сосудистые заболевания головного мозга. По данной проблеме защищена одна докторская (профессор А.А. Ашман) и две кандидатские диссертации.

Актуальность выбранных направлений, современный уровень исследований и удачное решение поставленных задач обеспечили признание научных работ Л.Н. Нестерова и сотрудников кафедры как в нашей стране, так и за рубежом. В 1990 году профессору Л.Н. Нестерову было присвоено звание заслуженного деятеля науки РСФСР. Будучи опытным клиницистом и блестящим нейрохирургом, Л.Н. Нестеров объединил два основных профиля клинической неврологии – невропатологию и нейрохирургию в единую клинику нервных болезней и нейрохирургии. Ряд кафедр в нашей стране возглавляют ученики профессора Л.Н. Нестерова.

С 1991 года по 2000 год кафедру неврологии и нейрохирургии Самарского медицинского института возглавлял профессор Виталий Викторович Скупченко, крупный ученый, широко известный в России и за рубежом. Научные идеи, выдвинутые и разработанные В.В. Скупченко, позволили с принципиально новых методологических позиций подойти к проблеме двига-



Профессор Л.Н. Нестеров

тельных нарушений, системным механизмам нейромоторной и нейромедиаторной дезинтеграции, дать новое нетрадиционное анатомо-функциональное обоснование механизму лечебного эффекта стереотаксических вмешательств, создать новую классификацию нейромоторных дискинезий, дающих возможность патогенетически направленно решать вопросы нейрофармакологического и нейрохирургического лечения.

В 1989 году были опубликованы две монографии: «Нейромоторные нарушения и синергетика» и «Мозг, движение, синергетика». В 1991 году издана монография «Фазотонный мозг», в которой сформулирован ряд принципиально важных положений о системных механизмах регуляции организма. Выдвинутые теоретические представления позволили сформировать новые взгляды на понимание патогенеза рассеянного склероза, старения мозга, эпилепсии, механизма лечебного действия лазеротерапии, иглорефлексотерапии, мануальной терапии, предложить конкретные технологии лечения и профилактики.

С 2000 года кафедру неврологии и нейрохирургии возглавляет Лауреат Государственной премии РФ, доктор медицинских наук, профессор Ирина Евгеньевна Повереннова. В настоящее время клиника неврологии и нейрохирургии – одна из крупнейших в России. Она объединяет работу двух неврологических и двух нейрохирургических отделений областной клинической больницы г. Самары. На кафедре проходят обучение студенты пяти факультетов университета, проводится последипломная специализация и усовершенствование врачей, обучение в клинической интернатуре и ординатуре. Клиника оснащена современным диагностическим и лечебным оборудованием. На ее базе созданы и функционируют специализированные центры: межобластной нейрохирургический центр, стереотаксический центр по лечению эпилепсии и экстрапирамидных гиперкинезов, центр диагностики и лечения демиелинизирующих заболеваний и миастении, областной противоэпилептический центр, центр лечения и профилактики сосудистых заболеваний головного мозга, вертебрологический центр. Кафедрой ежегодно проводятся областные и межобластные научно-практические конференции по наиболее актуальным вопросам неврологии и нейрохирургии, публикуется

более 50 научных работ. В последние годы кафедра принимает участие в ряде международных многоцентровых исследований по эпилепсии, рассеянному склерозу, опухолям головного мозга и др.

Самарская неврологическая школа свято чтит память учителей и делами учеников стремится продолжать лучшие традиции, развивать приоритетные для отечественной клинической медицины научные и практические направления неврологии и нейрохирургии.

Контактный адрес: Повереннова Ирина Евгеньевна – докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии Самарского государственного медицинского университета г. Самары. Тел.: +7 (846) 956-16-84; e-mail: samaranerw@samtel.ru

Об учреждении премии имени профессора П.Я. Гапонюка в области сосудистой патологии мозга



В память об известном российском ученом профессоре Петре Яковлевиче Гапонюке в июне 2011 года учреждена премия в области сосудистой патологии мозга, названная в его честь. Одновременно объявлен конкурс на соискание этой премии за 2011 год.

Премия имени профессора П.Я. Гапонюка призвана стать фактом признания заслуг отечественных ученых и специалистов перед российским обществом. Соискатели этой высокой награды – отдельные лица и коллективы, исследования которых внесли значительный вклад в развитие учения о сосудистой патологии мозга, а также в разработку образцов медицинского оборудования, лекарственных препаратов, методов диагностики, лечения и профилактики сосудистых заболеваний мозга. Премия первой, второй и третьей степеней присуждается раз в два года. Ее лауреатами могут стать научные и научно-педагогические работники, аспиранты и специалисты учреждений системы здравоохранения РФ, внесшие существенный вклад в раз-

витие отечественной ангионеврологии. Решение о том, кто будет признан достойным звания лауреата, принимается Комитетом по присуждению премии имени Профессора П.Я. Гапонюка. Лицам, ее удостоенным, вручаются денежное вознаграждение и диплом лауреата премии.

Петр Яковлевич Гапонюк родился 8 июня 1941 года в г. Киеве в семье потомственных медиков, поэтому еще с молодых ногтей связывал свое будущее с медициной.

Закончив в 1964 году с отличием лечебный факультет Кубанского медицинского института, уже в 1967 году Петр Яковлевич защитил кандидатскую диссертацию, а в 1974 году, будучи научным сотрудником НИИ медицинской Радиологии АМН СССР, – докторскую. С 1977 года П.Я. Гапонюк возглавлял отделение ЦНИИ курортологии и физиотерапии Минздрава СССР.

В 1989 году при Академии наук СССР профессор П.Я. Гапонюк основал НПО «Фирн», занимавшееся созданием физиотерапевтических медицинских приборов. В настоящее время правопреемник этой организации – биотехнологическая компания ЗАО «Фирн М», специализирующаяся на разработке и производстве оригинальных лекарственных препаратов.

Сфера научных интересов профессора включала в себя широкий спектр проблем здравоохранения. Так, Петр Яковлевич достиг выдающихся результатов в области диагностики. Он разработал методы фармакоангиографии при помощи тканевого гормона брадикинина и предложил проводить построенную на этих методах дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных новообразований.

Им, совместно с талантливым биохимиком Д.Б. Сапрыгиным, разработана методика диагностики инфаркта миокарда, основанная на биохимических исследованиях крови. Зарекомендовав себя как простая и безотказная, она вошла в общепринятую практику.

Профессор П.Я. Гапонюк – создатель научной школы физиорефлексотерапии, ученый, который обосновал механизмы лечебного действия электромагнитных волн миллиметрового диапазона нетепловой интенсивности. Широкую известность профессор обрел также как высококлассный специалист по акупунктурной терапии. Он впервые в мире разработал дифференцированную методику лечения больных гипертонической болезнью с помощью фармакотерапии, акупунктуры и электроакупунктуры.

Благодаря тому, что в 1983 году П.Я. Гапонюк составил первый (за пределами Китая) топографический атлас точек акупунктуры, традиционная восточная методика лечения стала доступной советским гражданам, со временем получив всеобщее признание и широкое распространение.

Под руководством П.Я. Гапонюка были созданы и запущены в производство не имеющие мировых аналогов препараты на основе интерферона: противовирусное средство Гриппферон, противогерпетическая мазь Герпферон и глазные капли Офтальмоферон. В общей сложности он разработал более 20 новых лекарственных средств, большая часть которых – оригинальные препараты. Всего же Петр Яковлевич получил 33 патента на новые лекарственные средства, включая патенты США, ЕС, Австралии, Канады, Китая и других стран.

Профессор П.Я. Гапонюк – автор более 140 научных работ, а также книг: «Вечные рецепты» (1989), «Акупунктурная (рефлексо-пунктурная) терапия» (1983), «Золотой том акупунктуры» (1999), «Руководство по акупунктурной терапии» (1999), «Карманный атлас акупунктурной терапии» (1999).

П.Я. Гапонюк был очень разносторонним ученым, неравнодушным и целеустремленным человеком. Целью всех его научных разработок было сохранение человека молодым, здоровым и работоспособным. Последние месяцы своей жизни он изучал материалы для создания препарата, способствующего предотвращению сосудистых нарушений мозга. Но, к сожалению, не успел: 27 ноября 2009 года Петра Яковлевича не стало. Причиной его преждевременной кончины стала именно эта коварная болезнь.

В память об этом незаурядном человеке и выдающемся ученом Совет директоров компании «Фирн М» и родные Петра Яковлевича совместно с Научным центром неврологии РАМН приняли решение об учреждении премии имени профессора П.Я. Гапонюка за основополагающие исследования в области сосудистой патологии мозга.

Сроки подачи представлений на соискание премии имени профессора П.Я. Гапонюка в 2011 году и прилагаемых к ним материалов – с 1 августа по 1 октября 2011 года. Более подробную информацию об условиях и порядке присуждения премии можно найти на сайте Научного центра неврологии РАМН (www.neurology.ru).

ПОЛОЖЕНИЕ О ПРЕМИИ ИМЕНИ ПРОФЕССОРА П.Я. ГАПОНЮКА В ОБЛАСТИ СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ МОЗГА

I. Общие положения

1. Премия имени профессора П.Я. Гапонюка в области сосудистой патологии мозга (далее – премия имени профессора П.Я. Гапонюка) является фактом признания заслуг отечественных ученых и специалистов перед российским обществом.

Один раз в два года присуждаются одна премия первой степени, одна премия второй степени, одна премия третьей степени. В случае если премии не вручаются или вручаются в меньшем количестве, могут быть вручены поощрительные премии.

2. Премия имени профессора П.Я. Гапонюка присуждается гражданам Российской Федерации:

- за результаты научных исследований, внесших значительный вклад в развитие учения о сосудистой патологии мозга;
- за разработку образцов медицинского оборудования, лекарственных препаратов, методов диагностики, лечения и профилактики сосудистых заболеваний мозга.

3. На соискание премии имени профессора П.Я. Гапонюка выдвигаются лица, работы которых опубликованы в журналах, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации или в ведущих зарубежных научных журналах по данной проблеме.

4. Награждение премией имени профессора П.Я. Гапонюка осуществляется по решению Комитета по присуждению указанной премии (далее – Комитет).

Состав Комитета состоит из девяти членов, кандидатуры которых определяются Советом директоров ЗАО «Фирн М» и руководством Научного центра неврологии Российской академии медицинских наук совместно.

Члены Комитета тайным голосованием из своего числа избирают председателя и ответственного секретаря.

5. Лауреаты премии имени профессора П.Я. Гапонюка определяются раз в два года.

Премия имени профессора П.И. Гапонюка состоит из денежного вознаграждения и диплома к нему.

6. Премия имени профессора П.Я. Гапонюка может присуждаться как одному соискателю, так и коллективу соискателей, состоящему не более чем из трех человек. В случае присуждения премии имени профессора П.Я. Гапонюка коллективу соискателей денежное вознаграждение делится поровну между лауреатами этой премии, а диплом к нему вручается каждому из лауреатов.

Премия имени профессора П.Я. Гапонюка не присуждается ее лауреатам повторно.

В случае смерти лица после его выдвижения на соискание премии имени профессора П.Я. Гапонюка допускается присуждение премии посмертно. Диплом награжденного посмертно или умершего лауреата передается или оставляется его семье как память, а денежное вознаграждение передается по наследству в порядке, установленном законодательством Российской Федерации.

В случае, если Комитетом решено не вручать по тем или иным причинам премии имени профессора П.Я. Гапонюка или вручить их в меньшем количестве, Комитет может рассмотреть вопрос о присуждении поощрительных премий за перспективные исследования или разработки, пока не нашедшие широкого применения в неврологии, но, по мнению экспертов и членов Комитета, имеющие большие перспективы.

II. Порядок выдвижения кандидатур на соискание премии имени профессора П.Я. Гапонюка

7. На соискание премии имени профессора П.Я. Гапонюка могут выдвигаться научные работники, научно-педагогические работники высших учебных заведений, аспиранты и специалисты

учреждений системы здравоохранения Российской Федерации, чей вклад в развитие отечественной ангионеврологии соответствует критериям, указанным в пункте 2 настоящего положения.

Не допускается выдвижение лиц, осуществлявших в процессе выполнения работы только административные или организационные функции.

8. Право выдвигать кандидатуры на соискание премии имени профессора П.Я. Гапонюка имеют:

- действительные члены и члены-корреспонденты Российской академии медицинских наук;
- ученые (научные, научно-технические) советы научных и высших учебных заведений, советы молодых ученых и специалистов указанных и иных учреждений здравоохранения, общественные профессиональные медицинские организации, работающие в области ангионеврологии.

9. Выдвижение кандидатуры (кандидатур) ученым (научным, научно-техническим) советом, советом молодых ученых и специалистов, общественной профессиональной медицинской организацией, работающей в области ангионеврологии, осуществляется на заседании соответствующего совета. Проголосовать за это решение должны не менее 2/3 членов списочного состава указанных советов.

10. Лицо, обладающее правом выдвижения кандидатур на соискание премии имени профессора П.Я. Гапонюка, а также ученый (научный, научно-технический) совет, совет молодых ученых и специалистов, общественная профессиональная медицинская организация, работающая в области ангионеврологии, может выдвинуть кандидатуру (кандидатуры) только на одну премию за текущий двухлетний период.

Не допускается выдвижение лица или коллектива авторов на соискание премии имени профессора П.Я. Гапонюка за работу, за которую лицо или коллектив авторов удостоены премии государственного значения.

11. Лицо, выдвигающее кандидатуру (кандидатуры) на соискание премии имени профессора П.Я. Гапонюка, или ученый (научный, научно-технический) совет, совет молодых ученых и специалистов, общественные профессиональные медицинские организации, работающие в области ангионеврологии, выдвигающие такую кандидатуру (такие кандидатуры), подготавливают письменное представление, которое подписывается соответственно указанным лицом, председателем соответствующего совета. В представлении указанного лица проставляется дата подписания, а в представлении соответствующего совета – дата заседания совета, на котором состоялось выдвижение кандидатуры (кандидатур). Такие даты являются датами выдвижения кандидатур на соискание премии имени профессора П.Я. Гапонюка.

К представлению прилагаются опубликованные или обнародованные иным способом научные, проектные и другие работы, за создание которых лица выдвигаются на соискание премии имени профессора П.Я. Гапонюка.

К представлению ученого (научного, научно-технического) совета, совета молодых ученых и специалистов, общественных профессиональных медицинских организаций, работающих в области ангионеврологии также прилагается протокол (выписка из протокола) заседания соответствующего совета, где содержится решение о выдвижении кандидатуры (кандидатур) на соискание премии имени профессора П.Я. Гапонюка.

12. Представления направляются в адрес Комитета по присуждению премии имени профессора П.Я. Гапонюка.

13. Сроки подачи представлений на соискателей премии имени профессора П.Я. Гапонюка и прилагаемых к ним материалов,

если комитетом не вносятся изменения, – с 1 февраля до 30 марта нечетного года, в котором будет присуждаться премия. Сведения о сроках подачи представлений вместе с информацией о требованиях, предъявляемых к представлениям и оформлению прилагаемых к ним материалов, публикуются в средствах массовой информации.

III. Порядок предварительного рассмотрения кандидатур, выдвинутых на соискание премии имени профессора П.Я. Гапонюка

14. По окончании приема представлений на соискателей премии имени профессора П.Я. Гапонюка эти представления и прилагаемые к ним материалы выносятся на предварительное рассмотрение членов Комитета для формирования списка соискателей, который утверждается решением Комитета. Для включения в список соискателей обязательно соблюдение установленных настоящим Положением условий и процедуры выдвижения кандидатур, сроков подачи представлений, а также требований, предъявляемых к представлениям и оформлению прилагаемых к ним материалов, определяемых в соответствии с пунктами 11 и 12 настоящего Положения.

Список соискателей опубликованию и разглашению не подлежит.

В том случае, когда при формировании списка соискателей премии в отношении кого-либо из них достигается единогласное положительное решение членов Комитета, то в таком случае материалы по этому представлению не направляются на независимую экспертизу.

15. В соответствии со списком соискателей премии имени профессора П.Я. Гапонюка ответственный секретарь Комитета организует направление представлений на соискателей и прилагаемых к ним материалов на независимую экспертизу. Целью экспертизы является оценка значимости работ соискателей, их соответствия критериям, предусмотренным пунктом 2 настоящего Положения.

Экспертиза проводится ведущими организациями соответствующего профиля или отдельными экспертами из числа видных ученых и специалистов. Перечень таких организаций и экспертов раз в два года составляется Комитетом.

Результаты экспертизы излагаются в мотивированном заключении. На каждое представление должно быть получено не менее двух заключений, подготовленных независимо друг от друга. Заключение подписывается лицом, проводившим экспертизу, а также руководителем организации, если экспертиза проводилась в организации.

Сведения об экспертах и результаты экспертизы доступны только членам Комитета и разглашению не подлежат.

16. Представления, на которые получено два отрицательных заключения, на заседание Комитета не выносятся. При наличии как положительного, так и отрицательного заключения назначается дополнительная экспертиза.

Ответственный секретарь Комитета обеспечивает составление обобщающей справки, содержащей сведения обо всех соискателях, представления на которых получили положительные заключения, сведения о результатах экспертизы. Справка направляется в адрес членов Комитета для ознакомления не позднее, чем за две недели до дня заседания, посвященного обсуждению вопроса о присуждении премии имени профессора П.Я. Гапонюка.

17. Все поступившие материалы, касающиеся присуждения премии имени профессора П.Я. Гапонюка, подлежат учету и хранению в установленном порядке.

IV. Порядок определения кандидатур на присуждение премии имени профессора П.Я. Гапонюка

18. Обсуждение вопроса о присуждении премии имени профессора П.Я. Гапонюка происходит на специально созываемом для этого заседании Комитета. Заседание Комитета считается правомочным, если на нем присутствует не менее двух третей его членов. Организация ведения заседаний Комитета осуществляется ответственным секретарем. Решения Комитета, а также особые мнения его членов (в случае необходимости) оформляются протоколом заседания, который подписывается председателем и ответственным секретарем. Обсуждение представлений, материалов и кандидатур происходит открыто, путем свободного обмена мнениями. Право на выступление имеет каждый член Комитета. При обсуждении наличие всех поступивших представлений на соискателей премии имени профессора П.Я. Гапонюка и прилагаемых к ним материалов, а также заключений экспертов обязательно.

19. Соискатели, рекомендуемые Комитетом к присуждению премии имени профессора П.Я. Гапонюка, определяются на заседании Комитета путем тайного голосования.

К присуждению премии имени профессора П.Я. Гапонюка рекомендуется соискатель, получивший не менее двух третей голосов членов Комитета, присутствующих на заседании. Для определения лауреатов премии различных степеней среди соискателей, набравших не менее двух третей голосов членов Комитета, проводится второй тур голосования. Голосование во втором туре осуществляется закрытым голосованием. Каждый член Комитета во втором туре может голосовать только один раз. Лауреаты премии различных степеней определяются простым большинством полученных голосов членов Комитета.

20. Решение о присуждении премий принимается Комитетом.

V. Присуждение премии имени профессора П.Я. Гапонюка

21. Присуждение премии имени профессора П.Я. Гапонюка проводится в течение первой декады июня каждого нечетного года, начиная с 2011 года. Лицам, удостоенным премии имени профессора П.Я. Гапонюка вручаются денежное вознаграждение и диплом лауреата премии.

Премии вручаются председателем Комитета в торжественной обстановке.

Сведения о лауреатах, результатах внедрения в лечебную практику их открытий публикуются в средствах массовой информации.

VI. Обеспечение процедуры рассмотрения материалов на соискание премии имени профессора П.Я. Гапонюка и ее вручения

22. Организационное, информационное, документационное и правовое обеспечение деятельности Комитета, связанной с приемом, рассмотрением и экспертизой представлений на соискателей премии имени профессора П.Я. Гапонюка и прилагаемых к ним материалов, осуществляется за счет средств Закрытого акционерного общества «Фирн М».

При ведении переписки, связанной с осуществлением указанной деятельности, письма подписываются председателем или ответственным секретарем Комитета.

23. Работа независимых экспертов осуществляется на договорной основе и оплачивается на условиях, оговоренных в указанных договорах.

Финансовое и материально-техническое обеспечение деятельности, связанной с приемом, рассмотрением и экспертизой представлений на соискателей премии имени профессора П.Я. Гапонюка и прилагаемых к ним материалов, изготовлением дипломов, почетных знаков лауреатов премии имени профессора П.Я. Гапонюка и удостоверений к ним, а также с организацией вручения премии имени профессора П.Я. Гапонюка, осуществляется за счет привлекаемых средств ЗАО «Фирн М».

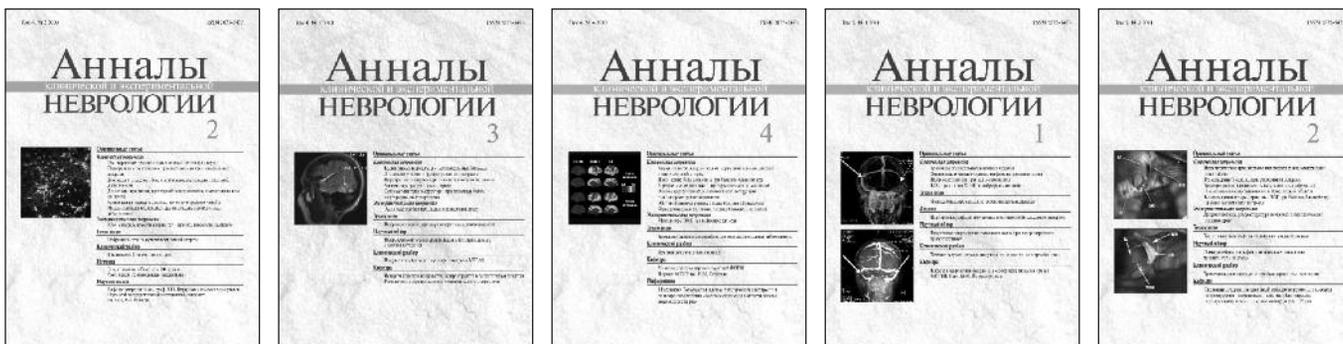
24. Финансовое обеспечение выплаты денежного вознаграждения лауреатам премии имени профессора П.Я. Гапонюка производится за счет средств ЗАО «Фирн М».

Денежное вознаграждение премии имени профессора П.Я. Гапонюка первой степени составляет 1,5 млн. рублей.

Денежное вознаграждение премии имени профессора П.Я. Гапонюка второй степени составляет 1,0 млн. рублей.

Денежное вознаграждение премии имени профессора П.Я. Гапонюка третьей степени составляет 0,5 млн. рублей.

Денежное вознаграждение поощрительной премии имени профессора П.Я. Гапонюка составляет до 250 тысяч рублей и конкретный ее размер определяется решением Комитета.



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; ученую степень, ученое звание, должность соавторов; 5) сокращенный заголовок (колон-титул) 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 гляцевом 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, так как 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

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.

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

ОБЩЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

БЛАНК-ЗАКАЗ

Подписка на журнал через издательство ЗАО «РКИ Соверо пресс»

Название организации (или Ф.И.О.) _____

Адрес (с почтовым индексом) _____

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

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

Отправьте заполненный бланк-заказ и квитанцию, оплаченную в любом отделении Сбербанка РФ (или их копию) по адресу: **125130, Москва, 4-й Новоподмосковный пер., д. 4, ЗАО «РКИ Соверо пресс»**
или по факсу: **(499) 159-98-47, 159-94-77**
или по E-mail: **soveropress@bk.ru**

Извещение

Форма № ПД-4

ЗАО «РКИ Соверо пресс»

КПП: 770401001

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 Соверо пресс»

КПП: 770401001

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



Лечение тяжелых хронических болевых синдромов остается сложной медицинской и социальной проблемой. Сегодня минимально инвазивная нейрохирургия болевых синдромов привлекает своей эффективностью и безопасностью.

НЕЙРОСТИМУЛЯЦИЯ — современный механизм управления хронической болью

ПОКАЗАНИЯ К НЕЙРОСТИМУЛЯЦИИ:

- Синдром оперированного позвоночника
- Нейропатические боли из-за поражения одного и более периферических нервов
- КРБС I и II типа
- Постгерпетическая невралгия
- Послеампутационные боли в культе конечности
- Боль в конечности, связанная с вазоспастическими состояниями и невроваскулярными синдромами
- Рефрактерная стенокардия
- Послеоперационные болевые синдромы (постторакомический, постмастоэктомический и др.)
- Боли в области малого таза, не связанные с патологией внутренних органов
- Деафферентационные боли в конечностях (например, при поражении плечевого сплетения или при частичном поражении спинного мозга)



Сообщите Вашему пациенту о возможностях **НЕЙРОСТИМУЛЯЦИИ** при неэффективности консервативного лечения в течение 3-6 месяцев

За дополнительной информацией, пожалуйста, обращайтесь:

ООО «МЕДТРОНИК» г. Москва, Пресненская наб. 10, С

тел. (495) 580 73-77

www.neuromodulation.ru



Положи руку на сердце

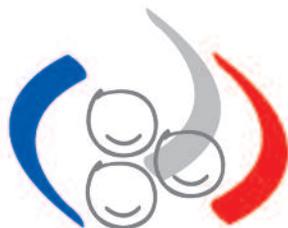
КАРДИОМАГНИЛ®

Уникальная низкодозовая комбинация АСК и гидроксида магния для первичной и вторичной профилактики тромбообразования

- Первая комбинация АСК и гидроксида магния в России
- Антацидный компонент препарата – гидроксид магния устраняет ulcerогенное действие кислоты на слизистую желудка
- Специальные кардиологические дозировки – 75 мг и 150 мг, соответствующие международным стандартам



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И СОЦИАЛЬНОГО
РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ



VII ВСЕРОССИЙСКИЙ ФОРУМ
ЗДОРОВЬЕ НАЦИИ
ОСНОВА ПРОЦВЕТЕНИЯ РОССИИ



15-17



ПРИ ПОДДЕРЖКЕ
ПРАВИТЕЛЬСТВА
МОСКВЫ

СЕНТЯБРЯ 2011
МОСКВА, ЦВЗ МАНЕЖ
WWW.ZNOPR.RU +7 (495) 638-6699



Будь в курсе!

16 – 19 ноября 2011
Дюссельдорф · Германия

www.medica.de

000 «Мессе Дюссельдорф
Москва»
123100, Москва
Краснопресненская наб., 14
Тел.: +7 (499) 259 77 29
Факс: +7 (499) 256 67 89
PikulevaE@messedu.ru
www.messe-duesseldorf.ru





Российское научное медицинское общество терапевтов

2011

Выставка
в рамках
каждого
форума

29-30 сентября 2011 года, Ростов-на-Дону

II Съезд терапевтов Юга России

Совместно с Европейской федерацией внутренней медицины (EFIM)

20-21 октября 2011 года, Пермь

I Съезд терапевтов Приволжского федерального округа

23-25 ноября 2011 года, Москва

VI Национальный конгресс терапевтов

Подробности на сайте www.nc-i.ru

Основные темы научной программы:

- Диагностика, профилактика и лечение патологии сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы, суставов и соединительной ткани, центральной и периферической нервной системы.
- Бактериальные и вирусные инфекции.
- Артериальные и венозные тромбозы.
- Создание и внедрение клинических рекомендаций и стандартов лечения терапевтических заболеваний.

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
 телефон: (495) 518-26-70
 электронная почта: congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

Дирекция выставки:

НП «Дирекция «Национального конгресса терапевтов»
 Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
 телефон: (495) 786-25-57
 электронная почта: congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

Генеральные
информационные партнеры:

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
ФАРМАТЕКА
 МЕДИЦИНСКИЙ
ВЕСТНИК



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, Конкурсы 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»

Уважаемые коллеги!
Российская академия медицинских наук
Торгово-промышленная палата Российской Федерации
Научный совет по неврологии Российской Федерации
Научный центр неврологии РАМН
приглашают Вас принять участие во

II Национальном конгрессе



Неотложные состояния в неврологии

30 ноября - 1 декабря 2011 года

Здание Правительства г. Москвы, ул. Новый Арбат, д.36

Основные направления научной программы:

Нейромониторинг

Коматозные состояния

Кровоизлияния в мозг. Инфаркты мозга. Субарахноидальные кровоизлияния

Церебральный венозный тромбоз

Эпилептический статус

Нервно-мышечные заболевания

Менингиты. Энцефалиты

Черепно-мозговая травма

Неотложные состояния в детской неврологии

ИВЛ в неврологии

Полиорганная недостаточность при критических состояниях

Нутритивная поддержка

Антибактериальная терапия

Нейропротекция

В Конгрессе принимают участие ведущие научные и клинические центры России.
Программа Конгресса включает пленарные и научные сессии, симпозиумы и мастер-классы
с вручением сертификатов.

В рамках Конгресса будет работать выставочная экспозиция лекарственных препаратов,
приборов для функциональной и лабораторной диагностики и другого медицинского оборудования.

Подробная информация размещена на интернет-сайте: www.neurology.ru

Технический организатор:
ООО «ДИАЛОГ»
Тел./факс: (495) 631-73-83
e-mail: tv_press@inbox.ru
www.expodialog.ru

Информационная поддержка:

Анналы
НЕВРОЛОГИИ

ИНТЕРФАРММЕДИКА

MEDIA MEDICA

ФОРМАТЕРИОН
Неврология и психиатрия

Stroke

РЕМЕДИУМ
ГРУППА КОМПАНИЙ

Издательство Медиа Сфера

Оргкомитет Конгресса:
Тел./факс: (499) 740 -80-79
e-mail: nko@neurology.ru
Научно-координационный отдел НЦН РАМН
ст.н.с. Байдина Екатерина Вадимовна

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

