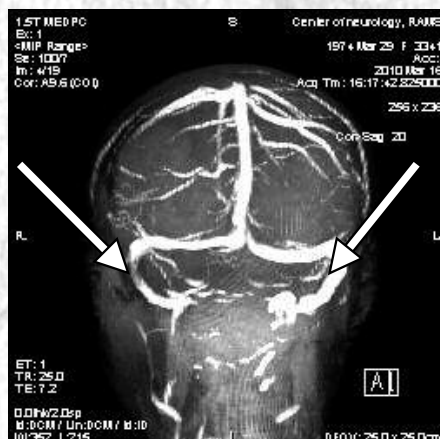


1



Кафедра неврологии факультета усовершенствования врачей
МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

МЕКСИДОЛ®

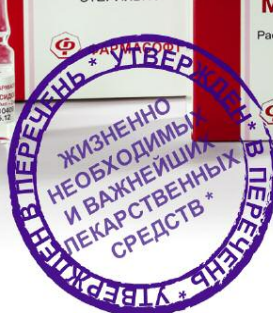
Возрождая энергию жизни!



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. № 1 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: (499) 159-94-77, 159-64-26, 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: рис. 7, 8 из статьи М.В. Глебова, М.Ю. Максимовой, М.А. Домашенко, В.В. Брюхова (с. 8).

В номере:

Оригинальные статьи

4

Клиническая неврология

Тромбозы церебральных венозных синусов

М.В. Глебов, М.Ю. Максимова, М.А. Домашенко, В.В. Брюхов — Научный центр неврологии РАМН (Москва)

Одинокные и множественные инфаркты головного мозга
при атеросклерозе: морфология и патогенез

11

А.Н. Евдокименко, Т.С. Гулевская — Научный центр неврологии РАМН (Москва)

Морфологические изменения нервной системы
при алкогольной и диабетической полиневропатии

19

*М.М. Одинак, О.Н. Гайкова, А.Ю. Емельянов, И.Н. Барсуков, Л.С. Онищенко, Е.В. Третьяков, А.С. Беляшник
— Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург)*

Возможности использования миографического БОС-тренинга
в реабилитации пациентов с патологией нервной системы
(обзор литературы и собственные наблюдения)

24

*И.В. Сидякина, В.В. Иванов, Т.В. Шаповаленко — Лечебно-реабилитационный центр
Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации*

Технологии

30

Функциональная магнитно-резонансная томография

Е.И. Кремнева, Р.Н. Коновалов, М.В. Кротенкова — Научный центр неврологии РАМН (Москва)

Лекция	39
---------------	----

Цереброваскулярные нарушения при антифосфолипидном синдроме

Л.А. Калашникова — Научный центр неврологии РАМН (Москва)

Научный обзор	44
----------------------	----

Вторичные повреждения головного мозга у больных с внутримозговыми кровоизлияниями

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

Клинический разбор	52
---------------------------	----

Течение острого периода инсульта после системного внутривенного тромболиза

М.А. Домашенко, М.Ю. Максимова, М.А. Лоскутников, А.А. Никонов, В.В. Брюхов — Научный центр неврологии РАМН (Москва)

Кафедра	58
----------------	----

**Кафедра неврологии факультета усовершенствования врачей
МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
(к 140-летию клинической базы)**

С.В. Котов, Е.В. Исакова — Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

Тромбозы церебральных венозных синусов

М.В. Глебов, М.Ю. Максимова, М.А. Домашенко, В.В. Брюхов

Научный центр неврологии РАМН (Москва)

Нарушения венозного кровообращения в головном мозге остаются состояниями, вызывающими трудности при диагностике и лечении в силу своей небольшой распространенности и отсутствия патогномоничной симптоматики. К тому же, в настоящее время ощущается недостаток литературных данных, посвященных этой проблеме. В статье затрагиваются важные вопросы эпидемиологии, клиники, методов инструментальной диагностики, а также лечения и профилактики данных состояний.

Ключевые слова: церебральные венозные синусы, тромбоз, диагностические критерии, лечение

Нарушения венозного кровообращения в головном мозге, или тромбозы церебральных венозных синусов (ТЦВС) вызывают трудности при диагностике и лечении в связи с небольшой распространенностью и отсутствием характерной симптоматики. Кроме того, в настоящее время недостаточно данных, посвященных этой проблеме. Единственным крупным исследованием, направленным на изучение ТЦВС, является завершенное в 2004 г. International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT), охватившее 624 пациента в 89 центрах Европы [10].

В настоящее время не существует точной статистики встречаемости ТЦВС, однако, по данным ISCVT, она ежегодно составляет три-четыре случая на 1 млн у взрослых и до семи случаев на 1 млн — у детей. Смертность при данном заболевании составляет от 5 до 30%, в процессе более чем двух-летнего наблюдения зафиксирован соответствующий показатель 8,3%. В то же время, более чем у 90% пациентов прогноз был благоприятным.

Наиболее часто ТЦВС возникает у пациентов молодого и среднего возраста, большинство из которых — женщины 20–35 лет [10]. В отличие от артериальных тромбозов, такие модифицируемые факторы риска, как курение, артериальная гипертензия, диабет, погрешности в диете, не имеют существенного значения для возникновения ТЦВС, здесь на первый план выходят риски, так или иначе связанные с реологическими свойствами крови и состоянием сосудистой стенки [17]. Основными факторами риска развития ТЦВС в популяции в целом являются инфекционно-воспалительные процессы (отиты, мастоидиты, синуситы, септические состояния) и неинфекционные причины, к которым относятся:

- применение оральных гормональных контрацептивов — у 85% пациенток;
- тромбофилические состояния — у 34%, среди них чаще всего встречается мутация фактора Лейдена — у 10–25%;
- мутация в гене протромбина (*G20210A*) — у 10–25%;
- антифосфолипидный синдром — у 7–10%;
- дефицит протеинов С и S — у 3–5%;
- гипергомоцистеинемия — у 4,5%.

Реже к синус-тромбозам приводят такие факторы и патологические состояния, как черепно-мозговая травма, опухоли центральной нервной системы, другие злокачественные новообразования органов и тканей, хирургические вмешательства в области головы и шеи, установка центральных венозных катетеров, люмбальная пункция и т. д. При этом в 15% случаев причина развития синус-тромбоза остается неустановленной [4, 12, 18, 22].

Анатомия и патогенез

В развитии тромбозов церебральных вен и синусов важную роль играют анатомические особенности строения венозной системы головного мозга. В отличие от артерий и периферических вен, церебральные вены лишены мышечной стенки и клапанного аппарата. На поверхности мозга они располагаются в субарахноидальном пространстве и окружены цереброспинальной жидкостью. Проходя через паутинную и твердую мозговую оболочки, церебральные вены впадают в венозные синусы головного мозга.

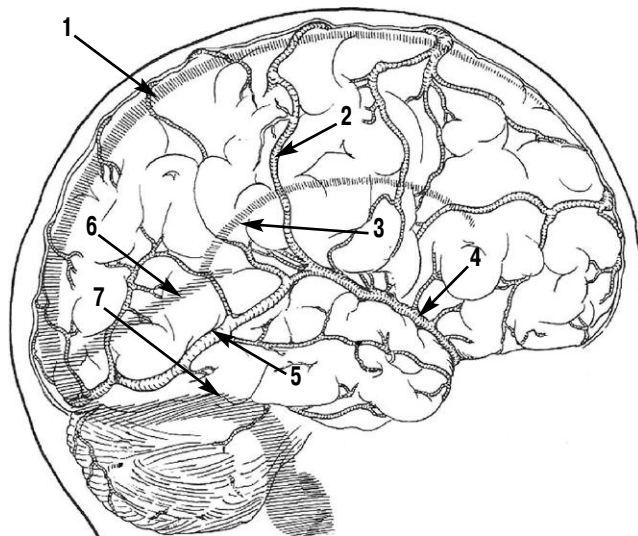


рис. 1: Схематическое изображение церебральной венозной системы [15, 16]: 1 — верхний сагиттальный синус, 2 — вена Тролара, 3 — нижний сагиттальный синус, 4 — поверхностная средняя мозговая вена, 5 — вена Лаббе, 6 — прямой синус, 7 — поперечный синус

Церебральная венозная система делится на поверхностную и глубокую. Поверхностная система представлена верхним сагиттальным синусом и корковыми венами, которые собирают венозную кровь с поверхности обоих полушарий большого мозга. К глубокой венозной системе относятся прямой, нижний сагиттальный, латеральные, поперечные, сигмовидные синусы, а также впадающие в них глубокие корковые вены мозга. Кровь из поверхностной и глубокой венозных систем оттекает во внутренние яремные вены. Поверхностные корковые вены соединены между собой венами Тролара и Лаббе. Таким образом, кровь с верхнелатеральной поверхности полушарий большого мозга оттекает в верхний сагиттальный синус, а кровь из задненижних отделов — в поперечный синус. Глубокая венозная система заполняется из внутренних мозговых и базальных вен, формирующих вену Галена, которая впадает в прямой синус (рис. 1).

В развитии ТЦВС участвуют два механизма, определяющие симптоматику заболевания. Первый — окклюзия церебральных вен, вызывающая отек мозга и нарушения венозного кровообращения. При этом в ходе патоморфологического исследования обнаруживаются венозное полнокровие, отек, инфаркты мозга, петехиальные кровоизлияния. Позже могут развиваться гематомы. Помимо этого, возникают два вида отека мозга. Первый — цитотоксический, развивающийся вследствие ишемического повреждения нейронов, он приводит к нарушению межклеточного транспорта и некрозу ткани мозга. Второй — вазогенный, возникающий в результате повреждения гематоэнцефалического барьера и проникновения плазмы крови в межклеточное пространство.

Вторым звеном патогенеза ТЦВС является развитие внутричерепной гипертензии вследствие окклюзии крупных венозных синусов. В норме цереброспинальная жидкость транспортируется из желудочков мозга через субарахноидальное пространство на основании и конвексительной поверхности головного мозга, адсорбируется в паутинных сплетениях и оттекает в верхний сагиттальный синус. При тромбозе ТЦВС повышается венозное давление, в результате чего нарушается абсорбция цереброспинальной жидкости, развивается внутричерепная гипертензия [18] (рис. 2). Оба этих механизма обуславливают клиническую симптоматику синус-тромбозов.

Клиника и диагностика

В отличие от артериальных тромбозов и эмболий, неврологическая симптоматика при ТЦВС чаще развивается под-

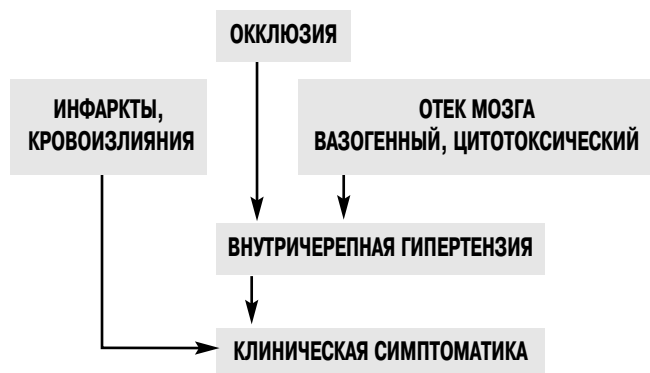


рис. 2: Механизмы изменения ткани мозга при венозных тромбозах

остро — в срок от нескольких дней до одного месяца (50–80% случаев), хотя может отмечаться и острое начало (20–30% случаев) [2].

Наиболее частый симптом тромбоза венозных синусов — интенсивная головная боль (92% пациентов), являющаяся отражением развития внутричерепной гипертензии. Она напоминает боль при субарахноидальных кровоизлияниях и купируется анальгетиками. Кроме того, согласно данным ISCVT и другим [6, 7, 10, 11, 13, 16, 20], выявляются следующие симптомы:

- двигательные нарушения — 42%;
- судорожный синдром — 37% (в т.ч. эпилептический статус — 13%);
- психомоторное возбуждение — 25%;
- афазия — 18%;
- зрительные нарушения — 13%;
- угнетение сознания (оглушение, стопор, кома) — 13%;
- нарушения иннервации черепных нервов — 12%;
- нарушения чувствительности — 11%;
- менингеальный синдром — 5%;
- вестибуло-мозжечковые нарушения, игнорирование — 1%.

В отдаленном периоде наиболее частые симптомы — головная боль (14%) и судорожный синдром (11%).

В связи с отсутствием патогномоничных клинических симптомов заболевания, важнейшее значение при диагностике ТЦВС имеют инструментальные и лабораторные методы исследования. В последние годы совершенствование нейровизуализационных технологий открыло новые возможности для диагностики синус-тромбозов (МРТ, МР-КТ-веносинусография). Так, например, при проведении МРТ в стандартных режимах теперь можно определять признаки венозного тромбоза, выражающиеся в повышении интенсивности сигнала в режимах T1 и T2, а также, flair (T2-df) от измененного синуса (рис. 3).

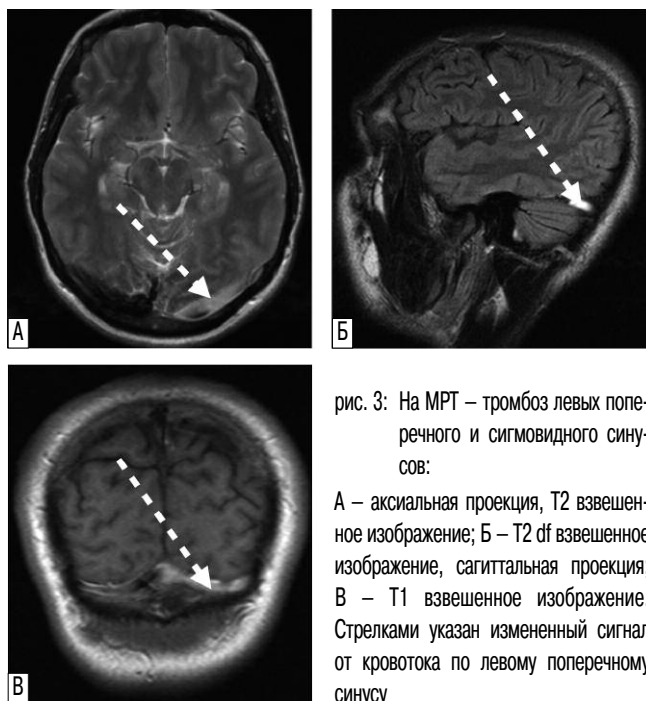


рис. 3: На МРТ — тромбоз левых поперечного и сигмовидного синусов:

А — аксиальная проекция, T2 взвешенное изображение; Б — T2 df взвешенное изображение, сагиттальная проекция; В — T1 взвешенное изображение. Стрелками указан измененный сигнал от кровотока по левому поперечному синусу

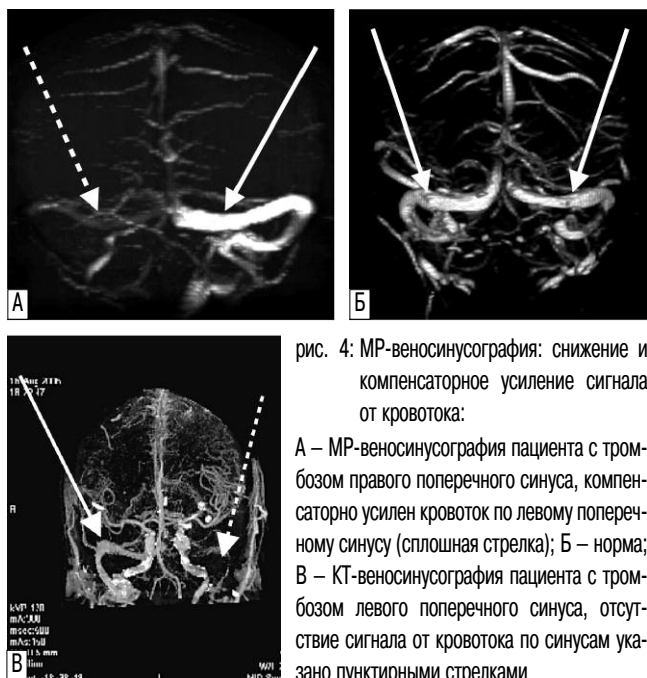


рис. 4: МР-веносинусография: снижение и компенсаторное усиление сигнала от кровотока:

А — МР-веносинусография пациента с тромбозом правого поперечного синуса, компенсаторно усилен кровоток по левому поперечному синусу (сплошная стрелка); Б — норма; В — КТ-веносинусография пациента с тромбозом левого поперечного синуса, отсутствие сигнала от кровотока по синусам указано пунктирными стрелками

При проведении МР-веносинусографии выявляется снижение сигнала от кровотока по правому поперечному синусу, а также компенсаторное усиление сигнала от кровотока по левому поперечному синусу (рис. 4).

Если после проведения МРТ- или КТ-исследования диагноз остается неясным, возможно выполнение контрастной дигитальной субтракционной ангиографии, которая позволяет выявить не только тромбоз синусов, но и редко встречающийся изолированный тромбоз кортикальных вен. Также в ходе данного исследования возможно выявление расширенных и извитых вен, что является косвенным признаком ТЦВС [8]. Вместе с тем, целесообразна тщательная оценка данных нейровизуализации для исключения ошибок в диагностике, к которым можно отнести, например, гипоплазию или врожденное отсутствие синуса [1, 2].

Лечение

Как уже указывалось, в основе развития симптоматики при ТЦВС лежит окклюзия мозговых вен и синусов, изменение ткани мозга и развитие внутричерепной гипертензии. Данное сочетание потенциально опасно и может быть ассоциировано с неблагоприятным исходом у пациентов с ТЦВС. Следовательно, необходимо проведение комплексной терапии, включающей патогенетическую терапию (реканализация синусов) и симптоматическую (борьба с внутричерепной гипертензией, инфекцией и т.д.) [5, 10].

Основной целью терапии при ТЦВС является восстановление проходимости мозговых вен и синусов. В настоящее время препаратами выбора в данной ситуации являются антикоагулянты, в частности, низкомолекулярные гепарины (НМГ). По данным исследований, применение прямых антикоагулянтов в остром периоде ТЦВС улучшает исход и уменьшает риск смерти и инвалидизации [7]. Кроме того, в ходе исследования ISCVT были получены следующие данные по 80 пациентам с ТЦВС, получившим НМГ: 79% из них полностью выздоровели, у 8% — сохранялась легкая

симптоматика, у 5% — наблюдались грубые неврологические нарушения, 8% пациентов умерли [10]. Эти данные свидетельствуют об эффективности и безопасности применения НМГ в остром периоде ТЦВС.

В случае развития септического синус-тромбоза должна проводиться антибактериальная терапия с использованием антибиотиков широкого спектра действия, таких как цефалоспорины (цефтриаксон, 2 г в сутки внутривенно), меропенем, цефтазидин (до 6 г в сутки внутривенно), ванкомицин (до 2 г в сутки внутривенно). При этом нет единой точки зрения о целесообразности и безопасности антикоагулянтной терапии, хотя большинство авторов придерживаются тактики ведения таких пациентов при помощи НМГ [15].

По окончании острого периода ТЦВС рекомендовано назначение не прямых оральных антикоагулянтов (синкумар, варфарин) в дозе, при которой значения международного нормализованного отношения (МНО) составляют 2–3. Прямые антикоагулянты вводят пациенту до тех пор, пока МНО не достигнет целевых значений. В случае развития ТЦВС во время беременности назначения не прямых антикоагулянтов следует избегать ввиду их тератогенного потенциала и возможности проникновения через плацентарный барьер. В таких случаях рекомендовано продолжение лечения прямыми антикоагулянтами [13, 18].

В настоящее время нет исследований, четко регламентирующих длительность применения оральных антикоагулянтов. Однако, согласно рекомендациям EFNS (2006), не прямые антикоагулянты должны применяться: в течение трех месяцев при вторичном ТЦВС, развившемся при наличии так называемого транзиторного фактора риска; от шести до 12 месяцев — у пациентов с идиопатическим ТЦВС и при наличии «малых» тромбофилических состояний, таких как дефицит протеинов С и S, гетерозиготная мутация фактора Лейдена или мутации в гене протромбина (*G20210A*). Антикоагулянтная терапия в течение всей жизни рекомендуется пациентам с рецидивирующими ТЦВС, а также при диагностировании врожденных тромбофилических состояний (гомозиготная мутация фактора Лейдена, дефицит антитромбина) [9]. Кроме базисной терапии должны проводиться мероприятия по предотвращению таких осложнений, как судорожный синдром и внутричерепная гипертензия. Данные состояния требуют ведения по общим принципам (назначение антиконвульсантов, приподнятое изголовье кровати, проведение ИВЛ в режиме гипервентиляции с положительным давлением на выдохе, введение осмотических диуретиков). Эффективность кортикостероидов при отеке мозга, возникшем в результате ТЦВС, не доказана [3]. В ряде случаев, при тяжелых формах ТЦВС, осложнившихся дислокацией структур головного мозга, может быть рассмотрен вопрос о проведении декомпрессионной гемикраниотомии, являющейся жизне спасающей операцией [19, 21].

В настоящей статье приведены истории болезни трех пациентов, находившихся в разное время во 2-м неврологическом отделении НЦН РАМН с диагнозом «тромбоз церебральных синусов». Цель — продемонстрировать современные возможности диагностики и лечения нарушений венозного кровообращения.

Пациент К., 31 год, поступил в НЦН РАМН с жалобами на интенсивные диффузные головные боли «разламывающего» характера, тошноту, рвоту.

Анамнез заболевания: в течение двух недель получал лечение по поводу грыжи межпозвоночных дисков с применением больших доз глюкокортикостероидов, диуретиков. 8 февраля 2010 г. внезапно появились интенсивные головные боли, не купируемые приемом анальгетиков, тошнота, рвота, светобоязнь. Состояние было расценено как повышение внутричерепного давления, в связи с чем амбулаторно были назначены диуретики. 16 февраля 2010 г. внезапно развился генерализованный тонический судорожный припадок. Бригадой скорой помощи больной госпитализирован в клинику с диагнозом «Субарахноидальное кровоизлияние. Ушиб головного мозга», который был снят в последующем. После проведенного лечения (венотоники, глюкокортикостероиды, ноотропы) головная боль регрессировала. Однако 7 марта 2010 г. внезапно повторно возникла головная боль, тошнота, рвота. 19 марта 2010 г. пациент был госпитализирован в НЦН РАМН.

При осмотре: выраженное расширение подкожных вен на лице.

В неврологическом статусе отмечается легкая ригидность затылочных мышц. Очаговой симптоматики нет.

Лабораторные исследования. Волчаночный антикоагулянт — 1,10%, результат отрицательный. Антитела к кардиолипину IgG — 15,8 Ед/мл, результат слабо положительный (норма до 10 Ед/мл). Гомоцистеин — 16 мкмоль/л (норма до 15 мкмоль/л). Антиген к фактору фон Виллебранда — 273% (норма — до 117%). Факторы свертывания крови — без отклонения от нормальных значений. Исследование крови на тромбофилические мутации — результат отрицательный.

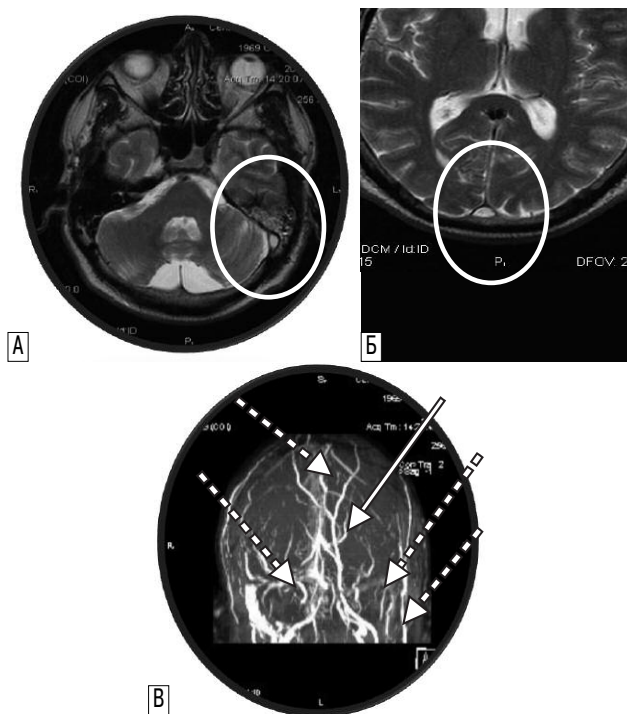


рис. 5: МРТ пациента К., А, Б — Т2-ВИ. Выявлено повышение интенсивности сигнала от кровотока по измененным венозным синусам. Б — МР-веносинография. Пунктирными стрелками отмечено отсутствие сигнала от кровотока по тромбированным венозным синусам. Сплошной стрелкой отмечен сигнал от компенсаторно усиленного коллатерального кровотока по лицевым венам

При осмотре офтальмолога выявлены признаки внутричерепной гипертензии: гиперемия и отечность дисков зрительных нервов, расширение и полнокровие вен на глазном дне.

Инструментальные методы исследования: при проведении МРТ в режиме Т2 отмечено повышение интенсивности МР-сигнала от верхнего сагиттального и левого сигмовидного синусов. При проведении МР-веносинографии: отсутствует кровоток по обоим поперечным, верхнему сагиттальному и левому сигмовидному синусам. Обращает на себя внимание компенсаторное усиление кровотока по поверхностным церебральным и лицевым венам (рис. 5).

Диагноз: тромбоз обоих поперечных, левого сигмовидного и верхнего сагиттального синусов.

Проведено лечение: фраксипарин 0,6 мл — два раза в день подкожно в течение десяти дней с переходом на варфарин (уровень МНО — 2–3), венотоники (детралекс — внутрь, эуфиллин — внутривенно капельно), финлепсин (судорожный синдром).

Через десять дней после начала терапии отмечено улучшение самочувствия: уменьшились головные боли. При проведении МР-веносинографии отмечена положительная динамика: восстановлен кровоток по обоим поперечным синусам.

Через четыре месяца после лечения отмечено появление кровотока по верхнему сагиттальному синусу (рис. 6). Продолжается прием антикоагулянтов.

Пациентка М., 36 лет. Поступила в НЦН РАМН с жалобами на интенсивные диффузные головные боли, пульсирующий шум справа.

Анамнез жизни: страдает мигренью без ауры. Длительное время принимала эстрогенсодержащие контрацептивы.

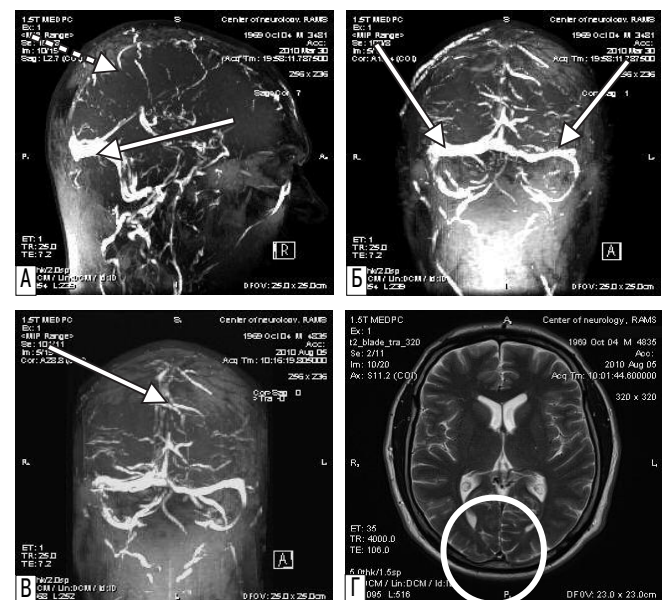


рис. 6: МРТ головного мозга и МР-веносинография пациента К.: А, Б — через десять дней от начала лечения; В — через четыре месяца от начала лечения

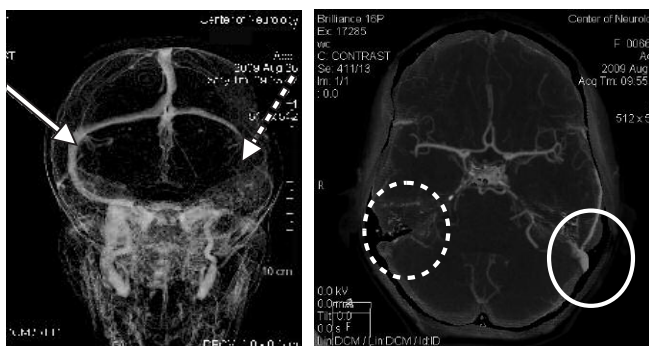


рис. 7: КТ-веносинусография пациентки М. Пунктиром показано отсутствие кровотока по правому сигмовидному синусу

Анамнез заболевания: 11 августа 2009 г. внезапно развилась интенсивная головная боль распирающего характера, больше справа, по характеру отличная от обычных мигренозных болей, анальгетиками не купировалась. Позже присоединился пульсирующий шум в правом ухе, ощущение тяжести в голове, тошнота, пошатывание при ходьбе, слабость. 21 августа 2009 г. госпитализирована в НЦН РАМН.

При осмотре: общемозговой, менингеальной и очаговой симптоматики не выявлено.

Лабораторные исследования. Волчаночный антикоагулянт — 1,15%, результат отрицательный. Антитела к кардиолипинам IgG — 30 Ед/мл (норма до 10%), через три месяца при повторном исследовании в Центре ревматологии — 10 Ед/мл, в пределах нормы. Гомоцистеин — 11 мкмоль/л (норма до 15 мкмоль/л). Коагулограмма — без особенностей. Факторы свертывания крови — без патологии. Анализ крови на тромбофилические мутации — результат отрицательный.

Инструментальные методы исследования. При проведении стандартных КТ и МРТ патологии не выявлено. При выполнении контрастной КТ-ангиографии выявлено отсутствие сигнала от кровотока по правому сигмовидному синусу (рис.7). Диагностирован тромбоз правого сигмовидного синуса.

Проведено лечение: фраксипарин 0,6 мл два раза в день подкожно с переходом на варфарин с достижением цифр МНО — 2–3 (шесть месяцев), эуфиллин, анавенол. В связи с наличием мигрени и длительным болевым синдромом были назначены анаприлин и антидепрессанты группы селективного ингибирования обратного захвата серотонина. На фоне лечения головные боли исчезли. Через шесть

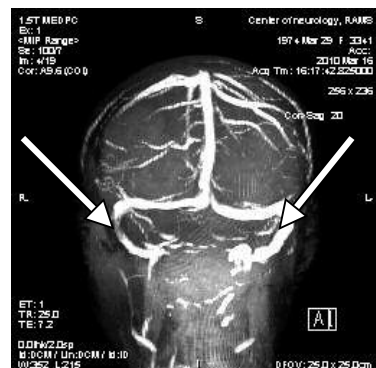


рис. 8: МР-веносинусография пациентки М. через шесть месяцев после лечения. Отмечено восстановление кровотока по правому сигмовидному синусу

месяцев при проведении контрольного исследования (МР-веносинусография) отмечено восстановление кровотока по правому сигмовидному синусу (рис. 8). Учитывая отсутствие признаков коагулопатии, верифицированную причину синус-тромбоза, терапия антикоагулянтами продолжалась шесть месяцев.

Пациентка К., 56 лет. Поступила 13 августа 2010 г. Жалоб не предъявляла в связи со снижением критики к своему состоянию.

Анамнез жизни: артериальная гипертензия, тромбоз глубоких вен голени.

Анамнез заболевания: 13 августа 2010 г. внезапно нарушилось цветовосприятие окружающих предметов (изменился цвет дома). Родственники заметили неадекватное поведение: пациентка стала «заговариваться». Присоединилась слабость в левой руке и ноге, нарушилась ходьба, появились судорожные подергивания в левых руке и ноге. Бригадой скорой помощи доставлена в НЦН РАМН.

При осмотре: частично дезориентирована по месту, времени. Адинамична. Сонлива. Снижена критика к своему состоянию. Речь не нарушена. Менингеальные симптомы отрицательные. Глазодвигательных расстройств нет. Лицо симметрично, язык по средней линии. Бульбарных расстройств нет. Легкий левосторонний гемипарез с повышением тонуса мышц по пластическому типу. Сухожильные и периостальные рефлексы живые, $S > D$. Рефлекс Бабинского слева. В левых конечностях — периодические клонические судорожные подергивания, различной амплитуды, длительностью до минуты. Чувствительных расстройств нет.

Лабораторные исследования: гомоцистеин — 39 мкмоль/л (норма до 15 мкмоль/л), антиген к фактору фон Виллебранда — 231% (норма до 117%). Волчаночный антикоагулянт — 1,1%, результат отрицательный. Антитела к кардиолипинам IgG — 24 Ед/мл, результат слабо положительный (норма до 10%). Факторы свертывания крови — без патологии.

При осмотре офтальмологом выявлены признаки затруднения венозного оттока.

Инструментальные исследования: при МРТ головного мозга выявлен инфаркт с геморрагическим компонентом, осложненный субарахноидальным кровоизлиянием в правом полушарии большого мозга, а также тромбоз правого поперечного синуса (рис. 9).

Диагноз: инфаркт с геморрагическим компонентом в правом полушарии головного мозга вследствие тромбоза правого поперечного и сигмовидного синусов, осложненный субарахноидальным кровоизлиянием.

Проведено лечение: клексан 0,4 мл два раза в день подкожно с переходом на варфарин (постоянный прием) под контролем МНО — 2–3; венотоники (анавенол, эуфилин). В связи с выявленной гипергомоцистеинемией были также назначены фолиевая кислота и витамин B12. Кроме того, проводилась антигипертензивная терапия. Через десять дней от начала терапии отмечено исчезновение клонических подергиваний в левых руке и ноге, нарастание в них силы и объема движений, пациентка стала более адекватной, ориентированной по месту и времени. При повтор-

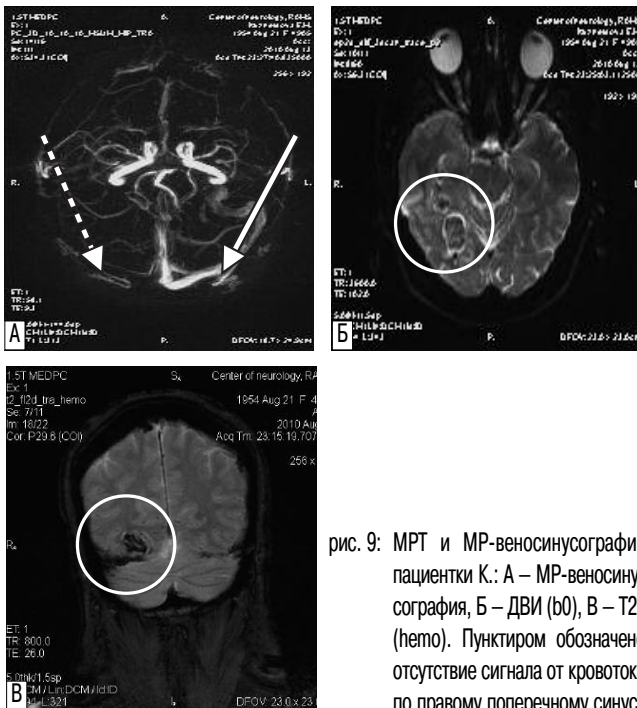


рис. 9: МРТ и МР-веносинография пациентки К.: А – МР-веносинография, Б – ДВИ (b0), В – T2* (hemo). Пунктиром обозначено отсутствие сигнала от кровотока по правому поперечному синусу

ном исследовании отмечено появление сигнала от кровотока по правому поперечному синусу (рис. 10).

Учитывая тромбоз правого поперечного синуса, тромбоз глубоких вен голеней в анамнезе, повышение уровня гомоцистеина, пациентке была рекомендована постоянная терапия антикоагулянтами.

Заключение

В трех продемонстрированных случаях среди возможных причин на первое место, по-видимому, следует ставить повышенный тромбогенный потенциал крови (повышение уровня антигена к фактору фон Виллебранда, гормональная терапия, гипергомоцистеинемия). Тромбофилическое состояние могло послужить пусковым механизмом разви-

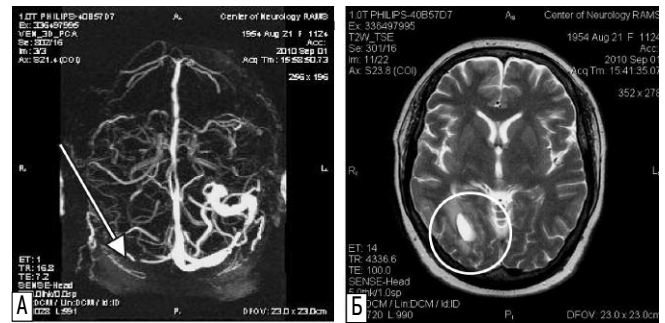


рис. 10: МР-веносинография (А) и МРТ головного мозга (T2 ви) пациентки К. через десять суток от начала терапии. Отмечено появление кровотока по правому поперечному синусу

тия ЦВТ. Таким образом, в данной ситуации основным направлением патогенетической терапии является назначение антикоагулянтов прямого действия с переходом на непрямые антикоагулянты и поддержанием значений МНО на уровне 2–3.

Кроме того, продемонстрирована важность тщательного сбора анамнеза, в частности, пристальное внимание к наличию инфекционных процессов, черепно-мозговых травм, венозных тромбозов, приему лекарственных препаратов, способных провоцировать развитие гиперкоагуляционного состояния. Также подчеркивается важность физического осмотра, при котором могут выявляться косвенные признаки нарушения венозного оттока по церебральным венам и синусам (расширение лицевых вен у первого пациента). У двух больных при исследовании глазного дна были отмечены признаки нарушения венозного оттока и внутричерепной гипертензии: застойные, отечные, гиперемизированные диски зрительных нервов, расширенные, полнокровные вены на глазном дне, отсутствие спонтанного венозного пульса. Все эти признаки, наряду с указанием на впервые возникшие, внезапные по развитию, интенсивные, плохо поддающиеся лечению головные боли, должны дать повод клиницисту для исключения нарушения церебрального венозного кровообращения, что, в свою очередь, является залогом успешного лечения больных и вторичной профилактики данного вида патологии.

Список литературы

1. Ayanzen R.H., Bird C.R., Keller P.J. et al. Cerebral MR venography: normal anatomy and potential diagnostic pitfalls. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2000; 21: 74–78.
2. Bousser M.G., Ross Russel R.W. *Cerebral Venous Thrombosis*. London: W.B. Saunders, 1997.
3. Canhao P., Cortesao A., Cabral M. et al. for the ISCVT Investigators: Are steroids useful for the treatment of cerebral venous thrombosis? ISCVT results. *Cerebrovasc. Dis.* 2004; 17 (5): 16.
4. Cantu C., Barinagarrementeria F. Cerebral venous thrombosis associated with pregnancy and puerperium: review of 67 cases. *Stroke* 1993; 24: 1880–1884.
5. De Bruijn S.F., de Haan R.J., Stam J. Clinical features and prognostic factors of cerebral venous sinus thrombosis in a prospective series of 59 patients. For The Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 105–108.
6. De Bruijn S.F., Stam J. For the Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group: Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. *Stroke* 1999; 30: 484–488.
7. De Bruijn S.F., Stam J., Kappelle L.J. Thunderclap headache as first symptom of cerebral venous sinus thrombosis. *Lancet* 1996; 348: 1623–1625.
8. Dormont D., Anxionnat R., Evrard S. et al. MRI in cerebral venous thrombosis. *J. Neuroradiol.* 1994; 21: 81–99.
9. Einhäupl K., Bousser M.G., de Bruijn S.F. et al. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis. *Eur. J. of Neurology* 2006; 13: 553–559.
10. Ferro J.M., Canhao P., Stam J. et al. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 2004; 35: 664–670.

11. Kuehnen J., Schwartz A., Neff W., Hennerici M. Cranial nerve syndrome in thrombosis of the transverse/sigmoid sinuses. *Brain* 1998; 121: 381–388.
12. Lanska D.J., Kryscio R.J. Risk factors for peripartum and postpartum stroke and intracranial venous thrombosis. *Stroke* 2000; 31: 1274–1282.
13. Manzano Palomo S., Egidio Herrero J.A., Saiz A.A., Jorquera Moya M. Transient ischemic attack: the only presenting syndrome of sinus thrombosis. *Neurologia* 2006; 21: 155–158.
14. Masuhr F., Busch M., Amberger N. et al. Risk and predictors of early epileptic seizures in acute cerebral venous and sinus thrombosis. *Eur. J. Neurol.* 2006; 13: 852–856.
15. Masuhr F., Einhaupl K. Treatment of Cerebral Venous and Sinus Thrombosis. *Handbook on cerebral venous Thrombosis*. Karger, 2008.
16. Pacioni M., Palmerini F., Bogousslavsky J. Clinical Presentations of Cerebral Vein and Sinus Thrombosis. *Handbook on cerebral venous Thrombosis*. Karger, 2008.
17. Rosendaal F.R. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999; 353: 1167–1173.
18. Stam J. Thrombosis of the Cerebral Veins and Sinuses. *New Eng. J. of Medicine* 2005; 352: 1791–1798.
19. Stefini R., Latronico N., Cornali C. et al. Emergent decompressive craniectomy in patients with fixed dilated pupils due to cerebral venous and dural sinus thrombosis: report of three cases. *Neurosurgery* 1999; 45: 626–629.
20. Straub J., Magistry M.R., Delavelle J., Landis T. Facial palsy in cerebral venous thrombosis; Transcranial stimulation and pathophysiological considerations. *Stroke* 2000; 31: 1766–1769.
21. Théaudin M., Crassard I., Bresson D. et al. Should Decompressive Surgery Be Performed in Malignant Cerebral Venous Thrombosis? A Series of 12 Patients. *Stroke* 2010; 41: 727–731.
22. Vandenbroucke J.P., Rosing J., Bloemenkamp K.W. et al. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1527–1535.

Cerebral venous sinus thrombosis

M. V. Glebov, M. Ju. Maximova, M. A. Domashenko, V. V. Bryukhov

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

Key words: cerebral venous sinuses, thrombosis, diagnostic criteria, treatment

The problem of cerebral venous sinus thrombosis (CVT) still stays in the focus of discussion due to the difficulties in diagnostics and treatment as a result of the small incidence and the lack of specific symptoms. Currently there are not enough publica-

tions in the field of CVT. The article discusses issues of epidemiology, clinical signs, instrumental diagnostics and the treatment of CVT.

Контактный адрес: Глебов Максим Владимирович, канд. мед. наук, науч. сотр. 2-го неврологического отделения НЦН РАМН. Россия, 125367 Москва, Волоколамское ш., д. 80; e-mail: glebov82@mail.ru

М.Ю. Максимова — докт. мед. наук, гл. науч. сотр. 2-го неврологического отделения НЦН РАМН;

М.А. Домашенко — канд. мед. наук, науч. сотр. 2-го неврологического отделения НЦН РАМН;

В.В. Брюхов — канд. мед. наук, науч. сотр. отделения лучевой диагностики НЦН РАМН (Москва).

Одиночные и множественные инфаркты головного мозга при атеросклерозе: морфология и патогенез

А.Н. Евдокименко, Т.С. Гулевская

Научный центр неврологии РАМН (Москва)

Проведено макро- и микроскопическое исследование головного мозга (ГМ) и его артериальной системы, а также исследование сердца в 138 случаях с инфарктами ГМ при атеросклерозе. В 68 случаях инфаркты локализовались в бассейне артерий каротидной системы (АКС), в 36 — в бассейне артерий вертебрально-базилярной системы (АВБС), в 34 — в бассейнах обеих артериальных систем. В 45 случаях обнаружен один обширный, большой или средний инфаркт ГМ. В 93 случаях выявлены множественные инфаркты в бассейне одной или обеих артериальных систем, среди которых преобладали малые и средние инфаркты. В бассейне АКС одиночные и множественные инфаркты встречались примерно с одинаковой частотой, в то время как в бассейне АВБС обнаруживались, главным образом, множественные инфаркты. Основными причинами возникновения как одиночных, так и множественных инфарктов в бассейне АКС являлись обтурирующий атеротромбоз и кардиогенная тромбоэмболия, в бассейне АВБС — тандемный атеростеноз и обтурирующий атеротромбоз церебральных артерий. Множественные инфаркты в пределах одной из артериальных систем возникали преимущественно по одному механизму, в то время как при локализации инфарктов в обоих бассейнах значительно чаще выявлялось сочетание различных по патогенезу инфарктов. При этом вне зависимости от локализации крупные организующиеся атеротромботические инфаркты преимущественно сочетались с организованными гемодинамическими инфарктами меньшего размера.

Ключевые слова: атеросклероз, инфаркт головного мозга, морфология, патогенез

Атеросклероз (АС) занимает одно из центральных мест среди проблем современной медицины. Обусловленная АС патология сосудов ГМ является наиболее частой причиной развития ишемических нарушений мозгового кровообращения (НМК), которым принадлежит ведущая роль в структуре сосудистой патологии мозга, при этом ишемический инсульт развивается в четыре раза чаще, чем геморрагический [6]. Патогенез инсульта при этом заболевании отличается большим разнообразием [2, 3, 5, 13], что связано с характером и продолжительностью его течения, нарастанием степени выраженности и распространенности атеросклеротических изменений в сосудистой системе различных органов и, прежде всего, ГМ.

В последние годы в ангионеврологии сформировалось представление о патогенетических подтипах ишемического инсульта [7, 8, 10, 11, 14, 21–23, 34]. Установлено, что при АС возникают, главным образом, атеротромботический, гемодинамический инсульты и инсульт, обусловленный кардиогенной тромбоэмболией. К атеротромботическому инсульту многие авторы относят и инсульты, обусловленные артерио-артериальной атеро- или тромбоэмболией церебральных артерий. Гемодинамические инсульты в большинстве случаев связаны с тандемным атеростенозом экстра- и интракраниальных артерий в сочетании с экстрацеребральными факторами, вызывающими снижение церебральной перфузии.

Наиболее тяжелой формой очаговой сосудистой патологии ГМ, развивающейся при АС сосудов ГМ и магистральных артерий головы, которая сопровождается их стенозом и тромбозом и обуславливает появление ишемического инсульта, являются инфаркты различной величины, локализации и давности, возникающие в бассейнах артерий как

каротидной (АКС), так и вертебрально-базилярной систем (АВБС) [3]. Удельный вес каждого из перечисленных основных патогенетических факторов, приводящих к возникновению инфарктов ГМ, остается не до конца установленным, а в клинике процент инфарктов неустановленного генеза достигает 30% и более. Трактовка патогенеза возникновения инфаркта ГМ в каждом конкретном случае осложняется еще и тем, что к развитию инфарктов могут приводить несколько основных патогенетических факторов, имеющих у одного и того же больного. В то же время, правильная трактовка патогенеза ишемического инсульта имеет решающее значение, так как определяет тактику лечения.

При АС сосудов ГМ и магистральных артерий головы нередко случаи возникновения повторных и множественных инфарктов различной величины, локализации и давности. Инфаркты в таких случаях сопровождаются, как правило, утяжелением клинической картины НМК и нередко приводят к тяжелому неврологическому дефициту и нарушениям психических функций вплоть до развития деменции [5].

С другой стороны, повторные инфаркты свидетельствуют, что при применении современных методов лечения инсульта больные могут неоднократно переживать НМК, в том числе и относительно тяжелые. Частота обнаружения множественных инфарктов мозга варьирует в широких пределах, составляя 30–82% случаев ишемического инсульта [5, 9, 15, 19, 24]. Некоторые инфаркты, преимущественно небольших размеров, протекают асимптомно («немые» инфаркты). Они обнаруживаются в 10–38% случаев, как правило, случайно при обследовании больных по поводу повторного крупного инфаркта, сопровождающегося очаговой неврологической симптоматикой [3, 20, 29].

Согласно данным литературы, более чем в половине случаев с множественными инфарктами наблюдается сочетание инфарктов разной степени организации (свежих, организующихся и организованных), что затрудняет диагностику патогенеза каждого конкретного инфаркта. Реже определяются множественные инфаркты мозга одинаковой давности (около 30% случаев) [9]. В подавляющем большинстве работ для исследования патогенеза инфарктов ГМ отбирались случаи с одиночными инфарктами определенной локализации, а сложные для диагностики случаи с множественными инфарктами — исключались. Патогенезу повторных и множественных инфарктов посвящены единичные работы, а полученные данные весьма противоречивы.

Современные методы ангио- и нейровизуализации, такие как компьютерная и магнитно-резонансная томография, позволяют осуществлять прижизненную диагностику структурных изменений сосудов и ткани ГМ, в том числе выявлять повторные и множественные инфаркты ГМ, их величину, локализацию и давность. Однако практика показывает, что при сопоставлении данных этих методов с результатами морфологического исследования мозга диагностируются, как правило, не все инфаркты. До настоящего времени морфологический метод остается наиболее достоверным способом верификации, как изменений ГМ и его сосудов, так и патогенеза инфарктов ГМ. В доступной литературе мы не встретили работ с морфологическим исследованием ГМ и его сосудистой системы, в которых в большой серии секционных наблюдений был бы проанализирован патогенез инфарктов ГМ различного вида, локализации, величины и давности в бассейнах АКС и АВБС при АС.

Материалы и методы исследования

С целью получения конкретных данных о количестве, видах и локализации инфарктов ГМ, а также о патогенетических факторах, обусловивших их возникновение, проведено макро- и микроскопическое исследование ГМ и его сосудистой системы в 138 секционных случаях с инфарктами ГМ, возникшими при АС. Среди умерших больных было 93 мужчины и 45 женщин в возрасте от 38 до 89 лет (средний возраст — 63 года). В 113 случаях на вскрытии было выявлено сочетание АС с артериальной гипертензией. В 25 случаях был диагностирован только АС. Причиной смерти 64 больных послужили инфаркты мозга, сопровождавшиеся резко выраженным отеком мозга, смещением и вклиниванием его ствола и участков мозжечка в большое затылочное отверстие, вторичными кровоизлияниями в ствол мозга. В 35 случаях смерть больных была обусловлена массивной тромбоэмболией легочного ствола и легочных артерий, в остальных — сердечно-сосудистой недостаточностью, острым инфарктом миокарда, пневмонией и другими формами висцеральной патологии.

Артериальную систему ГМ в каждом случае исследовали на всем протяжении:

- магистральные артерии головы — внутренние сонные (ВСА) и позвоночные артерии с обеих сторон;
- экстрацеребральные артерии — артерии базальной поверхности мозга, включая артериальный (виллизиев) круг большого мозга, средние (СМА) и передние мозговые артерии, являющиеся основными ветвями ВСА, кровоснабжающими ГМ;

- артерии вертебрально-базиллярной системы — задние мозговые и мозжечковые артерии, базиллярную артерию, их ветви на верхнелатеральной (конвекситальной) и медиальной поверхностях полушарий ГМ, а также их интрацеребральные (перфорирующие) ветви;
- сосуды микроциркуляторного русла ГМ.

Проводилась также оценка атеросклеротических изменений аорты и ее ветвей, коронарных артерий и обусловленных ими изменений сердца.

ГМ на вскрытии извлекался целиком и после фиксации в растворе формалина разрезался на фронтальные или горизонтальные блоки вместе с лептоменингом и сосудами поверхностей мозга. При макроскопическом исследовании в каждом случае определялись число и вид инфарктов ГМ, их величина, локализация, выраженность процессов организации.

В 58 случаях с целью исследования изменений интрацеребральных артерий, микроциркуляторного русла и ткани ГМ при инфарктах различной величины и локализации проводилось микроскопическое исследование ГМ. Из блоков вырезанных участков ГМ, залитых в парафин, изготавливали срезы толщиной 5–7 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином по методам ван Гизона, Ниссля, фукселином по Вейгерту, лакселевым голубым прочным. Ряд срезов импрегнировался по методам Кахалы, Бильшовского и Снесарева.

На основании полученных данных о характере атеросклеротических изменений церебральных артерий, изменениях сердца, а также результатов макро- и микроскопического исследования ГМ устанавливался патогенез каждого инфаркта ГМ. При статистической обработке данных для выявления различий использовался критерий Манна-Уитни с уровнем значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенного исследования ГМ в 138 случаях выявлен 421 инфаркт. В соответствии с классификацией, принятой в НЦН РАМН [2, 3], выявленные инфаркты в бассейнах артерий обеих систем подразделены по величине на обширные, большие, средние, атеросклеротические малые глубинные (лакунарные) инфаркты (МГИ) и малые

таблица 1: Количество инфарктов в одном секционном случае

Локализация инфарктов мозга	Количество инфарктов в одном секционном случае											Итого
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	11	15	
Бассейн артерий каротидной системы												
Число случаев	37	13	9	6	–	2	1	–	–	–	–	68
Бассейн артерий вертебрально-базиллярной системы												
Число случаев	8	8	2	4	5	3	1	2	1	1	1	36
Бассейны артерий обеих систем												
Число случаев	–	9	4	9	4	4	2	1	1	–	–	34
Всего:	45	30	15	19	9	9	4	3	2	1	1	138

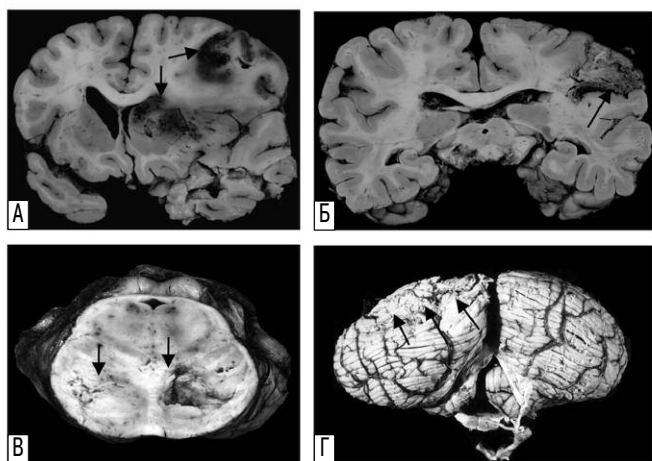


рис. 1: Крупные инфаркты головного мозга в бассейнах артерий каротидной и вертебрально-базиллярной систем (макропрепараты):

А – большой свежий инфаркт в бассейне правой средней мозговой артерии с геморрагическим компонентом в коре полушария большого мозга и базальных ядрах (обозначен стрелками);

Б – организующийся средний инфаркт (обозначен стрелкой) в бассейне корковых ветвей правой средней мозговой артерии;

В – обширный организующийся инфаркт в базиллярной части моста мозга (обозначен стрелками);

Г – средний организующийся инфаркт (обозначен стрелками) в левом полушарии мозжечка

поверхностные инфаркты (МПИ). В 68 случаях (49%) инфаркты различной величины локализовались в бассейне АКС, в 36 (26%) — в бассейне АВБС, в 34 (25%) — в бассейнах артерий обеих систем. Результаты исследования показали, что лишь в 45 случаях инфаркты ГМ были одиночными, а в 93 — множественными, от двух до 15 инфарктов в одном случае (табл. 1).

Одиночные инфаркты в 37 случаях локализовались в бассейне АКС, в восьми — в бассейне АВБС. Среди одиночных инфарктов в бассейне АКС приблизительно с одинаковой частотой обнаруживались обширные, большие (рис. 1А) и средние инфаркты (рис. 1Б), локализовавшиеся преимущественно в бассейне СМА. Основными причинами их возникновения являлись обтурирующий атеротромбоз ВСА и СМА или кардиогенная тромбоэмболия этих артерий, реже — артерио-артериальная эмболия АКС (табл. 2).

Среди одиночных инфарктов в бассейне АВБС также выявлялись только крупные инфаркты: обширные (рис. 1В), большие или средние (рис. 1Г). При этом все обширные и большие инфаркты, локализовавшиеся в полушариях мозжечка или в стволе ГМ, возникли вследствие обтурирующего атеротромбоза одной из позвоночных или базиллярной артерий. Два средних инфаркта в затылочных долях мозга были обусловлены тромбоэмболией задней мозговой артерии из сердца (табл. 3).

В 93 случаях с множественными инфарктами помимо обширных, больших и средних инфарктов были обнаружены такие виды инфарктов, как МПИ (рис. 2А, 2Е) и МГИ (рис. 2Б–Д).

таблица 2: Патогенез одиночных и множественных инфарктов головного мозга, локализующихся в бассейне артерий каротидной системы

Патогенез инфаркта	Случаи с одиночными инфарктами			Случаи с множественными инфарктами					Итого:
	ОИ	БИ	СИ	ОИ	БИ	СИ	МПИ	МГИ	
АС	—	—	—	—	—	8	10	13	31
АТ	5	6	4	4	4	13	5	5	46
КЭ	5	4	5	1	1	20	—	—	36
АЭ	1	4	3	1	—	11	—	—	20
Всего:	11	14	12	6	5	52	15	18	133

Обозначения: ОИ — обширный инфаркт, БИ — большой инфаркт, СИ — средний инфаркт, МПИ — малый поверхностный инфаркт, МГИ — малый глубокий инфаркт, АС — тандемный атеростеноз, АТ — обтурирующий атеротромбоз, КЭ — кардиогенная тромбоэмболия, АЭ — артерио-артериальная атеро- или тромбоэмболия.

таблица 3: Патогенез одиночных и множественных инфарктов головного мозга, локализующихся в бассейне артерий вертебрально-базиллярной системы

Патогенез инфаркта	Случаи с одиночными инфарктами			Случаи с множественными инфарктами					Итого:
	ОИ	БИ	СИ	ОИ	БИ	СИ	МПИ	МГИ	
АС	—	—	—	—	—	16	22	44	82
АТ	3	3	—	4	2	18	4	29	63
КЭ	—	—	2	—	—	—	—	—	2
Всего:	3	3	2	4	2	34	26	73	147

Обозначения: ОИ — обширный инфаркт, БИ — большой инфаркт, СИ — средний инфаркт, МПИ — малый поверхностный инфаркт, МГИ — малый глубокий инфаркт, АС — тандемный атеростеноз, АТ — обтурирующий атеротромбоз, КЭ — кардиогенная тромбоэмболия, АЭ — артерио-артериальная атеро- или тромбоэмболия.

Множественные инфаркты в 31 случае локализовались в бассейне АКС (96 инфарктов), в 28 — в бассейне АВБС (139 инфарктов), в 34 — в бассейнах артерий обеих систем (141 инфаркт).

В случаях с множественными инфарктами в бассейне АКС их выявлялось от двух до семи, в подавляющем большинстве случаев (28 из 31 — 90%) — от двух до четырех. Наиболее многочисленными были средние инфаркты — 52 из 96 инфарктов, которые наблюдались в 25 случаях, из них в 17 обнаружено от двух до четырех таких инфарктов, локализовавшихся как в одном, так и в обоих полушариях ГМ. В остальных восьми случаях средние инфаркты сочетались с МПИ (три случая), МГИ (один случай), а также с обширным или большим инфарктами (четыре случая).

Обширные и большие инфаркты, обнаруженные в 11 случаях, сочетались, помимо средних инфарктов, также с МГИ, локализовавшимися в глубоких отделах белого вещества полушарий ГМ, базальных ядрах, внутренней капсуле, в единичных случаях — с МПИ, которые чаще обнаруживались в коре зон смежного кровоснабжения

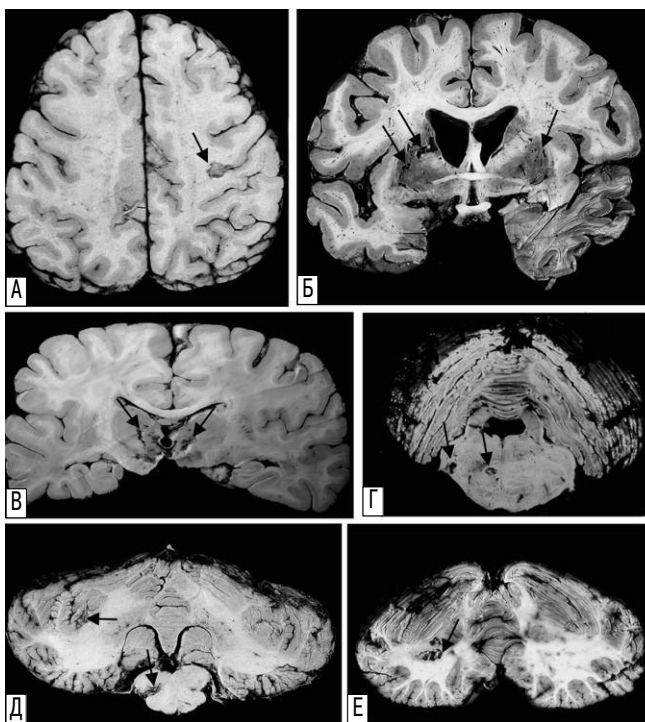


рис. 2: Малые инфаркты головного мозга в бассейнах артерий каротидной и вертебрально-базиллярной систем при атеросклерозе (макропрепараты):

А — малый поверхностный инфаркт (обозначен стрелкой) в области надкраевой извилины правого полушария головного мозга;

Б — множественные сливающиеся между собой малые глубинные (лакунарные) инфаркты в базальных ядрах и внутренних капсулах (обозначены стрелками);

В — организованные малые глубинные (лакунарные) инфаркты в обоих таламусах (обозначены стрелками);

Г — организованные малые глубинные (лакунарные) инфаркты в базиллярной части моста мозга и в средней мозжечковой ножке (обозначены стрелками);

Д — организовывающийся малый глубинный (лакунарный) инфаркт в ретрооливарной области продолговатого мозга и малый поверхностный инфаркт в коре левого полушария мозжечка (обозначены стрелками);

Е — множественные организованные малые глубинные (лакунарные) инфаркты (обозначены стрелками) в белом веществе левого полушария мозжечка

полушарий ГМ. Причем отдельные средние и ряд организованных МГИ и МПИ располагались в пределах больших свежих инфарктов, возникших в более поздние сроки («инфаркт в инфаркте»).

Основной причиной возникновения обширных и больших инфарктов в бассейне АКС был обтурирующий атеротромбоз ВСА или СМА (восемь инфарктов), реже — их кардиогенная или артерио-артериальная тромбоэмболия. Причины возникновения средних инфарктов были разнообразней, при этом чаще всего они возникали в результате кардиогенной тромбоэмболии ВСА и ее ветвей, в первую очередь корковых ветвей СМА (20 инфарктов), реже их возникновение было обусловлено атеротромбозом ВСА, артерио-артериальной эмболией или тандемным атеростенозом АКС. Тандемный атеростеноз ВСА и ее ветвей был основной причиной возникновения МГИ и МПИ. Более чем в два раза реже такие инфаркты обнаруживались при атеротромбозе ВСА.

Из 139 инфарктов в бассейне АВБС, обнаруженных в 28 случаях, наиболее многочисленную группу составили МГИ (73 инфаркта), которые чаще всего локализовались в мосту мозга, белом веществе полушарий мозжечка, таламусе, реже — в продолговатом мозге. Не столь часто обнаруживались МПИ (26 инфарктов), локализовавшиеся, как правило, в коре полушарий мозжечка, в единичных случаях — в коре затылочных долей мозга.

Среди крупных инфарктов в бассейне АВБС обширные и большие инфаркты были обнаружены в единичных случаях (четыре и два соответственно), значительно чаще выявлялись средние инфаркты (34 инфаркта). При этом в девяти случаях средние инфаркты были множественными, а в двух — сочетались с обширным и большим инфарктами. В четырех случаях обширные и большие инфаркты сочетались с МГИ или с МПИ. В семи случаях в бассейне АВБС были обнаружены только множественные малые инфаркты. Следует особо подчеркнуть, что, как и в наблюдениях с множественными инфарктами в бассейне АКС, организованные средние инфаркты, МГИ и МПИ в бассейне АВБС часто также располагались в пределах крупных инфарктов, возникших в более поздние сроки.

Основной причиной возникновения всех обширных и больших инфарктов, а также 18 из 34 средних инфарктов в бассейне АВБС, как и в случаях с одиночными инфарктами в этой системе, был обтурирующий атеротромбоз одной из позвоночных и базиллярной артерий. Причиной возникновения 16 средних инфарктов, а также подавляющего большинства МПИ (22 из 26 инфарктов) и МГИ (44 из 73 инфарктов) был тандемный атеростеноз АВБС — при локализации стенозирующих атеросклеротических бляшек в позвоночной, базиллярной, задних мозговых артериях, а также мозжечковых артериях и их ветвях. Значительно реже малые инфаркты были обусловлены атеротромбозом этих артерий.

В 34 из 138 исследованных случаев при тяжелом и распространенном сочетанном атеросклеротическом поражении АКС и АВБС множественные различной величины, локализации и давности инфаркты обнаруживались в бассейнах артерий той и другой систем в различных сочетаниях. Число выявленных инфарктов в этих случаях варьировало от двух до девяти. Из 141 обнаруженного инфаркта 78 локализовались в бассейне АКС, 63 — в бассейне АВБС, включая и зоны смежного кровоснабжения артерий обеих систем.

Все обширные инфаркты локализовались в бассейне ВСА, а большие — выявлялись в обоих бассейнах. При этом такие инфаркты, как и в предыдущих группах, возникали главным образом в результате обтурирующего атеротромбоза церебральных артерий, в единичных случаях — вследствие их кардиогенной тромбоэмболии. В одном случае обнаружено два больших инфаркта, один из которых локализовался в бассейне СМА, другой — в бассейне АВБС. Возникновение обоих инфарктов одинаковой давности было обусловлено кардиогенной тромбоэмболией соответственно ВСА и позвоночной артерии. В 11 случаях было выявлено сочетание свежих обширного или большого инфарктов в бассейне АКС со средними или малыми инфарктами, локализованными в стволе мозга, мозжечке или затылочных долях ГМ. В трех случаях большие свежие инфаркты в бассейнах АВБС сочетались с небольшими организованными инфарктами в бассейне АКС.

таблица 4: Патогенез инфарктов головного мозга, локализующихся в бассейнах артерий обеих систем

Пато- генез инфар- кта	Случаи с одиночными инфарктами						Случаи с множественными инфарктами					
	ОИ	БИ	СИ	МПИ	МГИ	Итого:	ОИ	БИ	СИ	МПИ	МГИ	Итого:
АС	—	—	12	9	24	45	—	—	13	5	31	43
АТ	3	5	5	1	—	14	—	3	5	2	—	10
КЭ	2	2	11	—	—	15	—	1	8	—	—	9
АЭ	—	—	4	—	—	4	—	—	3	—	—	3
Всего:	5	7	32	10	24	78		4	29	7	23	63

Обозначения: ОИ — обширный инфаркт, БИ — большой инфаркт, СИ — средний инфаркт, МПИ — малый поверхностный инфаркт, МГИ — малый глубокий инфаркт, АС — тандемный атеростеноз, АТ — обтурирующий атеротромбоз, КЭ — кардиогенная тромбоэмболия, АЭ — артерио-артериальная атеро- или тромбоэмболия.

Из 34 случаев с множественными инфарктами ГМ в бассейнах обеих артериальных систем наиболее многочисленную группу составили наблюдения со средними инфарктами — 61 из 141, и МГИ — 47. Реже наблюдались МПИ — 17 инфарктов, которые были обнаружены в различном количестве и в различных сочетаниях в бассейнах как АКС, так и АВБС, а также в зонах их смежного кровоснабжения. При этом основной причиной возникновения таких инфарктов, вне зависимости от их локализации, являлся тандемный атеростеноз артерий ГМ ($p < 0,05$), который стал причиной возникновения 86 инфарктов, выявленных в 24 случаях (табл. 4). Во всех случаях в артериях обеих систем обнаруживалось множество атеросклеротических бляшек, суживающих их просвет более чем на 40–50%.

Итак, в большинстве случаев (93 из 138) обнаружено несколько инфарктов различной величины, локализовавшихся в бассейнах одной или обеих артериальных систем ГМ, и лишь в части случаев (45) в бассейнах этих систем выявлялось не более одного крупного инфаркта (обширно-го, большого, среднего).

Возникновение наиболее крупных инфарктов — обширных и больших — как в случаях с одиночными, так и с множественными инфарктами в бассейнах обеих артериальных систем было обусловлено обтурирующим атеротромбозом соответственно ВСА, позвоночной, базилярной и церебральных артерий в различных сочетаниях (19 обширных и 18 больших инфарктов). Более чем в два и четыре раза реже такие инфаркты возникали вследствие, соответственно, кардиогенной и артерио-артериальной тромбоэмболии церебральных артерий. При этом всего один большой инфаркт в стволе мозга был связан с тромбоэмболией позвоночной артерии из сердца, все остальные инфаркты эмболического генеза локализовались в бассейне АКС.

Обширные и большие инфаркты в большинстве случаев имели лишь начальные признаки организации в виде появления в некротизированной ткани мозга полиморфных лейкоцитов, моноцитов и единичных липофагов. Эти инфаркты, как правило, сопровождалась резко выраженным распространенным отеком ГМ, послужившим непосредственной причиной смерти больных.

Из 161 среднего инфаркта в бассейнах артерий обеих систем 49 возникли вследствие атеростеноза артерий этих систем, 46 — тромбоэмболии из сердца, 45 — атеротромбоза, и 21 — артерио-артериальной эмболии. При этом средние инфаркты эмболического генеза чаще локализовались в бассейне корковых ветвей СМА, реже — передней и задней мозговых артерий. Средние инфаркты, возникшие по механизму сосудистой мозговой недостаточности вследствие тандемного атеростеноза АКС и АВБС, преимущественно выявлялись в зонах смежного кровоснабжения этих артерий на поверхности или в глубоких отделах полушарий большого мозга и мозжечка. Большинство средних инфарктов были полностью организованными или имели признаки текущей организации в виде формирующегося глиомезодермального рубца.

Во всех наблюдениях наряду с крупными инфарктами, возникшими по механизму кардиогенной тромбоэмболии ВСА и ее ветвей, а также задней мозговой артерии, обнаружены признаки ишемической болезни сердца (крупноочаговый кардиосклероз, инфаркт миокарда с наличием в ряде случаев пристеночных тромбов в полости левого желудочка) или клинически отмечаемой мерцательной аритмии постоянной формы. В то же время гемодинамически значимые атеростенозы артерий отсутствовали, что резко отличало эти случаи от тех, в которых возникновение крупных инфарктов было обусловлено атеротромбозом АКС или АВБС.

В 43 случаях одновременно с крупными инфарктами ГМ обнаружен значительно выраженный геморрагический компонент с наличием сливающихся диапетезных кровоизлияний в коре и базальных ядрах ГМ. Инфаркты с геморрагическим компонентом чаще наблюдались при эмболии артерий ГМ, реже — при их атеротромбозе, что согласуется с данными литературы [4]. Возникновение таких инфарктов обусловлено ишемией ткани ГМ с последующими восстановлением кровотока в ней и кровоизлияниями в результате некроза стенок капилляров и микрососудов.

Подавляющее большинство МГИ и МПИ были организованными. На их месте формировался глиомезодермальный рубец с небольшой полостью (лакуной). МГИ и МПИ возникали, главным образом, по механизму сосудистой мозговой недостаточности, который реализовался на фоне тандемного атеростеноза артерий ГМ. В бассейне АКС это наблюдалось чаще всего при локализации бляшек в ВСА, а также в СМА и ветвях последней; в бассейнах АВБС — при локализации бляшек в позвоночной, базилярной, а также мозжечковых артериях и их ветвях. В небольшом числе случаев, когда МГИ и МПИ обнаруживались при обтурирующем атеротромбозе синуса ВСА или позвоночных артерий, такую небольшую величину инфарктов можно было объяснить хорошо развитым коллатеральным кровоснабжением по сосудам артериального (виллизиева) круга и корковым анастомозам.

Таким образом, в подавляющем большинстве исследованных случаев обнаружены множественные инфаркты мозга. При этом если в бассейне АКС одиночные и множественные инфаркты встречались примерно с одинаковой частотой, что согласуется с данными литературы [5, 15, 30], то в бассейне АВБС множественные инфаркты обнаруживались значительно чаще ($p < 0,005$). Такая же закономерность была отмечена и ранее на основании секционных исследований [2, 3]. Особенно многочисленными являлись МГИ,

МПИ, а также средние инфаркты, что согласуется с данными ряда авторов, выявивших множественные инфаркты ГМ такого же вида с помощью методов нейровизуализации [9, 30].

Проведенное исследование подтверждает также многообразие механизмов возникновения инфарктов ГМ при АС. Установлено, что основными причинами возникновения как одиночных, так и множественных инфарктов в бассейне АКС являлись обтурирующий атеротромбоз и кардиогенная тромбоэмболия ВСА и ее ветвей, преимущественно СМА, в бассейне АВБС — tandemный атеростеноз и обтурирующий атеротромбоз церебральных артерий. При локализации инфарктов мозга в бассейнах обеих артериальных систем на первый план выходил механизм сосудистой мозговой недостаточности, что было связано с тяжелым сочетанным атеросклеротическим поражением артерий ГМ, которое могло привести к резкому снижению возможностей коллатерального кровообращения по артериальному кругу большого мозга, способствуя нарастанию степени ишемии, величины и числа инфарктов ГМ.

Полученные нами результаты согласуются с данными литературы, свидетельствующими, что одной из частых причин возникновения инфарктов в бассейне АКС, в том числе и множественных, является, наряду с атеротромбозом, кардиогенная тромбоэмболия ВСА и ее ветвей [12, 16, 17, 18, 28], тогда как в бассейне АВБС эмболия (кардиогенная или артерио-артериальная) обуславливает возникновение не более 7% инфарктов, а до 70% инфарктов в этом бассейне связано с атеростенозом (в том числе tandemным) и атеротромбозом позвоночной, базилярной и задней мозговой артерий [2, 13, 25, 27, 32].

В 36 случаях с множественными инфарктами обнаружено сочетание разных по патогенезу инфарктов ГМ, что подтверждает данные литературы о возможности развития у одного и того же больного ишемических инсультов разных патогенетических подтипов [1]. Значительно чаще различные по патогенезу инфаркты выявлялись при сочетанном атеросклеротическом поражении артерий обеих артериальных систем и локализации инфарктов в бассейнах, как АКС, так и АВБС. В то же время множественные инфаркты в пределах одной из систем преимущественно возникали по одному механизму, что согласуется с мнением ряда авторов о том, что повторный инфаркт ГМ возникает значимо чаще по тому же механизму, что и первичный [28, 31, 33].

При этом, вне зависимости от локализации, крупные свежие и организуемые атеротромботические инфаркты сочетались преимущественно с организованными гемодинамическими инфарктами меньшего размера. В ряде таких случаев МГИ, МПИ или средний инфаркты были обнаружены в пределах более свежих крупных инфарктов («инфаркты в инфаркте»), развившихся в результате тромбоза тех же стенозированных артерий. Такое сочетание атеростенотического и атеротромботического механизмов возникновения инфарктов чаще выявлялось при локализации множественных инфарктов только в бассейне АВБС или обеих артериальных систем, что можно расценить как

признак поэтапного развития ишемии при резко выраженном tandemном атеростенозе АВБС или АКС.

Сочетание инфарктов разной давности и локализации, причем не только малых, но и крупных (средних и больших) свидетельствует о повторных эпизодах очаговой ишемии мозга, которые в некоторых случаях переживались больными, в других — заканчивались летально. Как правило, к летальному исходу приводили обширные или большие инфаркты, что позволяет расценить предыдущие инфаркты (МГИ, МПИ и средние) как предикторы тяжелого ишемического инсульта.

Заключение

Инфаркты ГМ, развивающиеся при АС и локализующиеся в бассейне АКС и АВБС, характеризуются большим разнообразием, касающимся их величины, локализации и количества, а также основных патогенетических факторов возникновения. Наряду с одиночными инфарктами (как правило, это крупные инфаркты — обширные, большие и средние), часто обнаруживается несколько инфарктов в бассейнах артерий той или другой систем, а при сочетанном атеросклеротическом поражении АКС и АВБС инфаркты в различных сочетаниях локализуются в бассейнах артерий обеих систем.

Крупные инфаркты патогенетически связаны с обтурирующим атеротромбозом, кардиогенной или реже артерио-артериальной тромбоэмболией ВСА, позвоночной, базилярной артерий и их основных ветвей. Атеросклеротические МГИ и МПИ возникают преимущественно по механизму сосудистой мозговой недостаточности при tandemном атеростенозе магистральных и церебральных артерий в сочетании с экстрацеребральными факторами снижения мозгового кровотока (гемодинамические инфаркты). По такому же механизму возникают и некоторые средние инфаркты. В значительном числе случаев с множественными инфарктами сочетаются инфаркты разных патогенетических подтипов, атеротромботические — чаще всего с атеростенотическими, реже — с инфарктами эмболического генеза.

На величину, локализацию и количество инфарктов ГМ как в АКС, так и в АВБС значительное влияние оказывают:

- локализация гемодинамически значимого атеростеноза или тромбоза;
- темп развития стеноза или окклюзии и ишемии мозга;
- состояние сердца, определяющее уровень системного артериального давления и возможность тромбоэмболии церебральных артерий;
- состояние коллатерального кровообращения, особенности строения артериального (виллизиева) круга большого мозга и др.

В связи с этим, при анализе патогенеза инфарктов необходимо учитывать результаты исследования всей многоуровневой артериальной системы ГМ (от экстракраниальных отделов магистральных артерий головы до микроциркуляторного русла), а также состояние сердца, дуги аорты и ее ветвей.

Список литературы

1. Болотова Т.А., Ануфриев П.Л. Критерии диагностики ишемических инсультов разных патогенетических подтипов у больных с атеросклерозом и артериальной гипертонией. Анн. клин. эксперимент. неврол. 2009; 4: 4–10.
2. Верещагин Н.В. Патология вертебрально-базилярной системы и нарушения мозгового кровообращения. М.: Медицина, 1980.
3. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии. М.: Медицина, 1997.
4. Гулевская Т.С., Моргунов В.А. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертонии. М.: Медицина, 2009.
5. Гулевская Т.С., Моргунов В.А., Чайковская Т.С. Повторные инфаркты головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии. Архив патол. 2003; 4: 21–28.
6. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология в России. Инсульт. Прилож. к жур. неврол. и психиатр. 2003; 8: 4–9.
7. Очерки ангионеврологии. Под ред. чл.-корр. РАМН З.А. Суслиной. М.: Атмосфера, 2005; 82–85.
8. Adams H., Bendixen B., Kappelle L. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. Stroke 1993; 24: 35–41.
9. Altieri M., Metz R.J., Muller C. et al. Multiple brain infarcts: clinical and neuroimaging patterns using diffusion-weighted magnetic resonance. Eur. Neurol. 1999; 42: 76–82.
10. Ay H., Furie K., Singhal A. et al. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. Ann. Neurol. 2005; 58: 688–697.
11. Bamford J., Sandercock P., Dennis M. et al. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. Lancet 1991 Jun 22; 337 (8756): 1521–1526.
12. Bang O.Y., Heo J.H., Kim J.Y. et al. Middle cerebral artery stenosis is a major clinical determinant in striatocapsular small, deep infarction. Arch. Neurol. 2002; 2: 259–263.
13. Bassetti C., Bogousslavsky J., Barth A., Regli F. Isolated infarcts of the pons. Neurology 1996; 1: 165–175.
14. Bejot Y., Caillier M., Ben Salem D. et al. Ischaemic stroke subtypes and associated risk factors: a French population based study. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2008; 79: 1344–1348.
15. Bogousslavsky J., Bernasconi A., Kumral E. Acute Multiple Infarction Involving the Anterior Circulation. Arch. Neurol. 1996; 53 (1): 50–57.
16. Bogousslavsky J. Double infarction in one cerebral hemisphere. Ann. Neurol. 1991; 30: 12–18.
17. Bogousslavsky J., Regli F. Anterior cerebral artery territory infarction in the Lausanne Stroke Registry. Clinical and etiologic patterns. Arch. Neurol. 1990; 2: 144–150.
18. Bogousslavsky J., Van Melle G., Regli F. Middle cerebral artery pial territory infarcts: a study of the Lausanne Stroke Registry. Ann. Neurol. 1989; 6: 555–560.
19. Caplan L.R., Hennerici M. Impaired clearance of emboli (washout) is an important link between hypoperfusion, embolism, and ischemic stroke. Arch. Neurol. 1998; 11: 1475–1482.
20. Chodosh E.H., Foulkes M.A., Kase C.S. et al. Silent stroke in the NINCDS Stroke Data Bank. Neurology 1988; 38: 1674–1679.
21. Goldstein L., Jones M., Matchar D. et al. Improving the reliability of stroke subgroup classification using the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) criteria. Stroke 2001; 32: 1091–1097.
22. Kolominsky-Rabas P., Weber M., Gefeller O. et al. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria. Stroke 2001; 32: 2735–2740.
23. Landau W., Nassief A. Time to burn the TOAST. Stroke 2005; 36: 902–904.
24. Lee D.K., Kim J.S., Kwon S.U. et al. Lesion patterns and stroke mechanism in atherosclerotic middle cerebral artery disease: early diffusion-weighted imaging study. Stroke 2005; 12: 2583–2588.
25. Lee J.H., Han S.J., Yun Y.H. et al. Posterior circulation ischemic stroke in Korean population. Eur J Neurol. 2006; 7: 742–748.
26. Lovett J.K., Coull A.J., Rothwell P.M. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. Neurology 2004; 4: 569–573.
27. Milandre L., Brosset C., Botti G., Khalil R. Etude de 82 infarctus du territoire des artères cérébrales postérieures. Rev. Neurol. (Paris). 1994; 150: 133–141.
28. Paciaroni M., Silvestrelli G., Caso V. et al. Neurovascular territory involved in different etiological subtypes of ischemic stroke in the Perugia Stroke Registry. Eur. J. Neurol. 2003; 4: 361–365.
29. Ricci S., Celani M.G., La Rosa F. et al. Silent brain infarctions in patients with first-ever stroke: a community-based study in Umbria, Italy. Stroke 1993; 24: 647–651.
30. Roh J.K., Kang D.W., Lee S.H. et al. Significance of acute multiple brain infarction on diffusion-weighted imaging. Stroke 2000; 3: 688–694.
31. Shin D.H., Lee P.H., Bang O.Y. Mechanisms of recurrence in subtypes of ischemic stroke: a hospital-based follow-up study. Arch. Neurol. 2005; 8: 1232–1237.
32. Vuilleumier P., Bogousslavsky J., Regli F. Infarction of the lower brainstem. Clinical, aetiological and MRI-topographical correlations. Brain. 1995; 118: 1013–1025.
33. Yamamoto H., Bogousslavsky J. Mechanisms of second and further strokes. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1998; 64: 771–776.
34. Yip P., Jeng J., Lee T. et al. Subtypes of ischemic stroke. A hospital-based stroke registry in Taiwan (SCAN-IV). Stroke.

Single and multiple cerebral infarctions caused by atherosclerosis: morphology and pathogenesis

A.N. Evdokimenko, T.S. Gulevskaja

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

Key words: atherosclerosis, cerebral infarction, morphology, pathogenesis

In 139 cases of cerebral infarctions, caused by atherosclerosis, macro- and microscopic investigation of brain and its vascular system as well as heart examination were conducted. Infarctions were located in the anterior circulation in 68 cases, in the posterior circulation – in 36 cases, in both the anterior and posterior circulations – in 34 cases. Single extensive, large or medium cerebral infarction was found in 45 cases. In 93 cases there were multiple infarcts, located in the vertebrobasilar, carotid or both arterial territories. Infarctions in these cases were mainly small and medium. Number of cases with single and multiple infarcts in the anterior circulation were nearly the same, while infarcts in the posterior circulation were predominantly multiple. Main

causes of either single or multiple infarctions in anterior circulation were obstructive atherothrombosis and cardiogenic thromboembolism, infarctions in posterior circulation were evoked by tandem atherostenosis and obstructive atherothrombosis of the brain arteries. It has been found that multiple infarctions within the one arterial territory mainly have the same mechanism of their occurrence. Infarctions of different subtypes were found more frequently when located in both the anterior and posterior circulations. The most frequent combination regardless of infarctions localization was combination of acute atherothrombotic infarct and old hemodynamic infarcts of smaller size.

Контактный адрес: Гулевская Татьяна Сергеевна — д.м.н., проф., зав. лабораторией патологической анатомии НЦН РАМН. Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. Тел.: +7 (495) 490-22-23.

А.Н. Евдокименко — м.н.с. лаборатории патологической анатомии НЦН РАМН (Москва).

Морфологические изменения нервной системы при алкогольной и диабетической полиневропатии

М.М. Одинак, О.Н. Гайкова, А.Ю. Емельянов, И.Н. Барсуков, Л.С. Онищенко, Е.В. Третьяков, А.С. Белясник

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург)

На примере алкогольной болезни и сахарного диабета проведено изучение морфологических изменений в центральной и периферической нервной системах, возникающих при воздействии экзо- и эндотоксических факторов. Методами гистохимии, световой и электронной микроскопии исследованы шейный, грудной и поясничный отделы спинного мозга, спинномозговые ганглии, седалищный нерв, мышцы голени 27 умерших лиц мужского пола (15 — с алкогольными и 12 — с диабетическими полиневропатиями), а также четырех молодых мужчин, погибших от травм, не совместимых с жизнью. Выявлено выраженное поражение нейронов спинного мозга в поясничном отделе при диабетической полиневропатии и избирательное поражение передних рогов спинного мозга при алкогольной полиневропатии. Атрофия нервных стволов при обеих формах была примерно одинаковой, а атрофия мышц несколько преобладала при алкоголизме.

Ключевые слова: алкоголь, диабет, полиневропатия, спинной мозг, нерв, мышца

Введение

Экзогенные токсические поражения нервной системы возникают при злоупотреблении алкогольными напитками, передозировке лекарственных препаратов или поступлении в организм токсических веществ, применяемых в промышленности, сельском хозяйстве и в быту [3, 8], а также при гепатитах, циррозе печени, хронической почечной недостаточности и сахарном диабете [12]. Среди множества вариантов токсического поражения нервной системы самыми частыми и типичными являются алкогольные (экзогенные) и диабетические (эндогенные) [2, 6].

В Российской Федерации, где число больных сахарным диабетом по состоянию на начало 2004 г. составило 2,4 млн человек [12], а зависимость трудоспособной части населения от алкоголя традиционно имеет большие масштабы, проблема своевременной диагностики и эффективного лечения неврологических осложнений экзо- и эндотоксического поражения нервной системы особенно актуальна. Смертность от алкоголизма и его осложнений, согласно данным ВОЗ, занимает в мире третье место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Россия здесь не является исключением: на 1 января 2003 г. на диспансерном учете в наркологической службе страны находилось более 1,8 млн больных алкоголизмом [9].

На долю поражений периферической нервной системы при сахарном диабете и хроническом алкоголизме приходится 6–9% всех случаев заболеваний нервной системы [8, 9]. Среди всех невропатий на долю диабетической и алкогольной приходится по 30%, причем при сахарном диабете и это расстройство считается самым частым осложнением, встречаясь почти у 100% больных [4]. Данная патология периферической нервной системы создает большую медико-социальную проблему в связи с ее распространением и высоким процентом временной нетрудоспособности больных, а в некоторых случаях — и стойкой потерей трудоспособности [11].

В современной литературе достаточно широко освещены энцефалопатии и полиневропатии этанолового и диабетического

генеза [1, 5, 13, 15], однако лишь в единичных исследованиях имеются указания на клинические и электрофизиологические признаки страдания спинного мозга при экзо- и эндогенных интоксикациях [2, 14], а патоморфологические работы по этой проблеме отсутствуют вовсе. Целью настоящего исследования было изучение морфологических изменений в центральной и периферической нервной системе человека, возникающих при воздействии экзо- и эндотоксических факторов на примере алкогольной болезни и сахарного диабета, что имеет важное теоретическое и практическое значение для поиска новых методов лечения алкогольных и диабетических полиневропатий.

Материалы и методы исследования

Помимо классического неврологического обследования с детальной оценкой объема и силы активных движений, а также всех видов чувствительности (включая вибрационную), для определения степени тяжести полиневропатий проводилась количественная оценка имеющихся расстройств по общей шкале неврологических симптомов (Total Symptoms Score, TSS) [11].

Секционный материал получен от 27 умерших лиц мужского пола (15 из которых страдали полиневропатиями алкогольного и 12 — диабетического генеза) и четырех практически здоровых мужчин в возрасте от 18 до 23 лет, погибших от черепно-мозговых травм, не совместимых с жизнью (группа сравнения).

Были исследованы шейный, грудной и поясничный отделы спинного мозга, спинномозговые ганглии, седалищный нерв, мышцы голени и кожа над ними. Материал фиксировали в 10-процентном нейтральном формалине, затем заливали в парафиновые блоки по стандартной методике и окрашивали гематоксилином и эозином по методам Ван-Гизона, Шпильмеера, Ниссля, Маллори и ШИК, Конго-Рот. Кроме того, исследовали непрямые иммунопероксидазные реакции для выявления глиофибрилярного белка, нейрофиламентов, протеина S-100 и синаптофизина [10]. Для электронной микроскопии был взят фиксированный в формалине

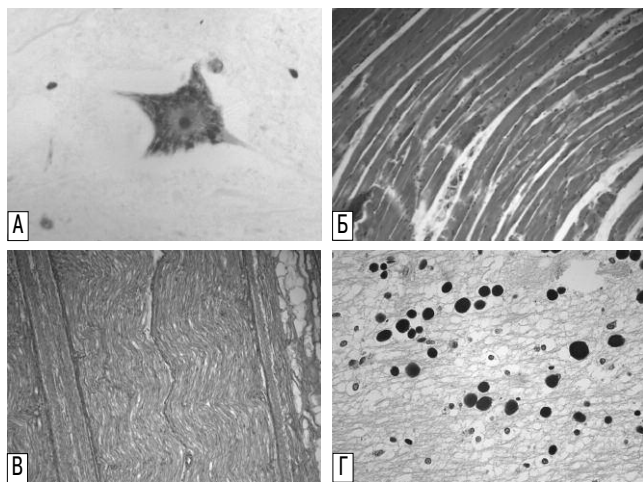


рис. 1: Группа сравнения:

А — поясничный отдел спинного мозга, нейрон типичного строения, окраска по методу Ниссля X 620;

Б — продольный срез седалищного нерва, плотно упакованные нервные волокна, разделенные тонкими прослойками эндоневрия, окраска гематоксилином и эозином X 400;

В — икроножная мышца, мышечные волокна одинаковой толщины, ядра располагаются под сарколеммой, окраска гематоксилином и эозином X 200;

Г — поясничный отдел спинного мозга: скопления крахмальных телец, ШИК-реакция X 400, деталь: крахмальное тельце в нейропиле поясничного отдела спинного мозга при сахарном диабете в окружении глиофибрилл, электронограмма, X 7000

материал, который в дальнейшем обрабатывался по методике для секционного материала [7].

Результаты и обсуждение

Умершие, как с алкоголизмом, так и с диабетом, были разделены по проявлениям полиневропатии на две группы: тяжелая и средняя степень тяжести. Подсчет нейронов на срезах спинного мозга в группе сравнения и у больных показал, что их количество очень отличалось от наблюдения к наблюдению и в ряде случаев, у умерших с диабетом или алкоголизмом, несмотря на наличие очагов нейронального выпадения, количество нейронов в среднем превышало аналогичные показатели в группе сравнения. В связи с этим общее количество клеток на поперечном срезе спинного мозга в данной работе не учитывалось.

В группе сравнения нейроны в подавляющем большинстве (94–96%) типичного строения, с хорошо выраженным ядром, ядрышком и веществом Ниссля (рис. 1А). Только 1,2–1,4% из них были в состоянии острого набухания и в 1–2% нейронов в небольшом количестве накапливался мелкодисперсный липофусцин.

В качестве представителя периферической нервной системы был исследован седалищный нерв на продольных и поперечных срезах. Нервы имели типичное строение: на продольных срезах были видны плотно упакованные нервные волокна, а между ними — небольшие прослойки преимущественно волокнистой соединительной ткани, составляющие $20 \pm 1,5\%$ от площади среза (рис. 1Б).

Органом — мишенью воздействия седалищного нерва, в частности, является икроножная мышца, которая и была исследована. В норме мышечные волокна имеют одинаковую толщину и расположены параллельно друг другу, их поперечная исчерченность четко видна на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином. Ядра клеток находятся под сарколеммой. На срезах мышечные волокна составляли $90 \pm 1\%$, а соединительная ткань — $10 \pm 1\%$ (рис. 1В).

Поражение ткани нервной системы при диабете связано, в основном, с двумя патогенетическими механизмами: влияние ангиопатии (как микро- так и макро-) и непосредственное токсическое действие метаболитов глюкозы на ткань. Морфологическое исследование позволило достаточно четко показать имеющуюся во всех случаях микроангиопатию, которая проявлялась в значительном утолщении стенки артериол за счет аморфной массы гликопротеидов, что приводило к гипоксии ткани.

В начале заболевания происходят дистрофические изменения нейронов спинного мозга, среди которых преобладает пигментная дистрофия со значительным накоплением липофусцина в цитоплазме клетки. На более поздних этапах наступает гибель нейронов.

В спинномозговых ганглиях на ранних сроках заболевания встречались неизмененные нейроны, клетки в состоянии острого набухания и клетки тени. В седалищном нерве наблюдалась атрофия, проявлявшаяся деформацией нервных стволов и расширением прослоек эндоневрия. Скелетные мышцы на данном этапе заболевания

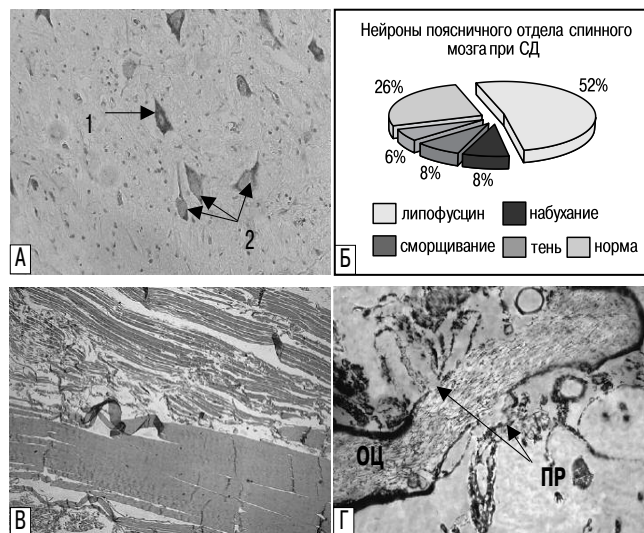


рис. 2: Умершие с сахарным диабетом:

А — грудной отдел спинного мозга, отдельные нейроны не изменены (1), большинство содержит липофусцин (2), окраска по методу Ниссля X 200;

Б — на диаграмме зафиксировано состояние нейронов спинного мозга умерших с сахарным диабетом;

В — икроножная мышца, пучковая атрофия мышц с замещением ее коллагеновыми волокнами, окраска по методу Маллори А. X 25;

Г — миелиновое волокно из поясничного отдела спинного мозга при сахарном диабете: ОЦ — осевой цилиндр с почти разрушенными нейрофибриллами, ПР — разрушенный перехват Ранвье и прилежащие к нему истонченные, либо лишенные миелина участки миелиновой оболочки, электронограмма, X 9000

не атрофированы, но отмечалось их продольное расщепление. Поперечная исчерченность была сохранена.

На поздних этапах заболевания микроангиопатия становилась более выраженной и распространенной, происходило значительное утолщение стенок артериол и сужение их просвета.

Микроангиопатия вызывает ишемию мозга и приводит к появлению в спинном мозге очагов выпадения нейронов. В оставшихся нейронах наблюдается пигментная дистрофия, острое набухание, образование клеточек-теней (рис. 2А). Только треть оставшихся нейронов морфологически не изменена (рис. 2Б).

В спинном мозге кроме повреждения нейронов определялось так же массивное поражение белого вещества проявлявшееся как аксоно-, так и миелинопатией (рис. 2Г). В ответ на повреждение вещества мозга происходила гипертрофия астроцитов и их отростков.

При диабете в ткани спинного мозга, особенно в поясничном отделе найдено большое количество образований округлой формы, располагавшихся преимущественно субпiallyно или периваскулярно. Эти тельца окрашивались: гематоксилином в темно фиолетовый цвет; реактивом Шиффа — в темно-красный, не исчезающий после обработки диастазой; при окраске по методу Ниссля — в голубой; Конго-Рот — в фиолетовый. Для уточнения гистогенеза этих образований было проведено иммуногистохимическое исследование с различными маркерами ткани нервной системы (глиофибрилярного белка, нейрофиламентов, синаптофизина, S-100 протеина) и во всех случаях получен отрицательный результат. Электронномикроскопически они представляли собой довольно аморфные структуры с невысокой в целом электронной плотностью, но иногда с небольшой зернистостью в центральной части. Как правило, вблизи и вокруг них располагались электронно-плотные пучки плотно упакованных глиофибрилл.

В литературе есть несколько точек зрения на происхождение этих образований. Одна из них — что они формируются из излившейся аксоплазмы поврежденных аксонов (отсюда название «аксональные шары»); другая — что их основой является фибриллярный гликоген (крахмальные тельца, амилюзные тельца, амилоидные тельца). Проведенное нами исследование позволяет предположить, что основой формирования этих телец действительно являются белки аксоплазмы, претерпевающие настолько значительные изменения, что иммуногистохимические маркеры их не выявляют. В ходе их формирования происходит гликозилирование этих белков, то есть отложение молекул гликогена на нити белка с образованием «фибрилярного гликогена».

На поздних стадиях заболевания происходила значительная атрофия седалищного нерва с явлениями миелино- и аксонопатии и замещение некротизированных волокон соединительной тканью. При этом нервные волокна составляли лишь $35,5 \pm 3,5\%$ от площади среза, а соединительная ткань, включая жировую — $64,5 \pm 4,7\%$.

В скелетных мышцах также значительно выражены явления атрофии, которая носила в основном пучковый характер. Иными словами, наблюдалась полная атрофия отдель-

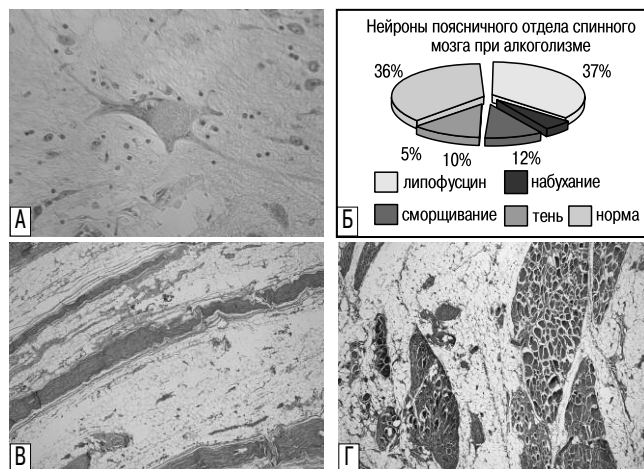


рис. 3: Умершие с хроническим алкоголизмом:

А — шейный отдел спинного мозга: резко выраженная пигментная дистрофия нейрона, окраска по методу Ниссля X 630;

Б — на диаграмме показано состояние нейронов спинного мозга;

В — резко выраженная атрофия, деформация нервных пучков и разрастание волокнистой соединительной ткани и жировой клетчатки между ними, продольный срез, окраска гематоксилином и эозином X 25;

Г — икроножная мышца: мышечные волокна атрофированы, между волокнами волокнистая соединительная ткань и жировая клетчатка, окраска по методу Маллори X 25

ных пучков на фоне относительной сохранности других, что говорит о нейрогенной природе явления. Но в отличие от страдавших алкоголизмом, у диабетиков замещение атрофированных мышечных волокон идет не только за счет жировой клетчатки, но и за счет коллагеновых волокон. В одном из случаев мы наблюдали даже оссификацию соединительной ткани. В среднем оставшиеся мышечные волокна составили $27 \pm 0,5\%$, соединительнотканые волокна — $23 \pm 2,7\%$, а жировая клетчатка — $50 \pm 4,5\%$.

Уже на ранних стадиях алкоголизма можно наблюдать изменения практически во всех отделах нервной системы. В спинном мозге качественные изменения выявлялись на всех уровнях исследования. В первую очередь, фиксировалось значительно большее, чем в норме, количество нейронов, содержащих липофусцин (рис. 3А, 3Б), также несколько чаще встречались нейроны в состоянии острого набухания. В спинномозговых ганглиях большинство нейронов были сохранены и только единичные содержали липофусцин.

В седалищном нерве большинство аксонов было сохранено, но миелиновые оболочки теряли свою структуру, вакуолизировались.

На поздних стадиях развития заболевания встречались очаги выпадения нейронов. Из оставшихся клеток типичное строение имели лишь 29%. Наиболее частым изменением было острое набухание нейронов, несколько реже встречалась пигментная дистрофия. В небольшом проценте наблюдались так же клетки-тени.

В спинномозговых ганглиях большинство нейронов содержало значительное количество крупнодисперсного интенсивно окрашенного липофусцина. Часть нейронов

была представлена клетками-теньями и только единичные нейроны имели типичное строение.

В седалищном нерве происходили потеря и повреждение, как аксонов, так и их миелиновых оболочек и, следовательно, атрофия нерва. В среднем в этой группе нервные волокна составляли $33,3 \pm 6,3\%$ от площади среза, а соединительная ткань, представленная преимущественно жировой клетчаткой — $66,7 \pm 5,8\%$.

Мышечная ткань у этой группы умерших была значительно повреждена и эти изменения носили неравномерный характер. Так, среди практически неизмененных волокон с хорошо выраженной поперечной исчерченностью встречались атрофированные волокна со светлой цитоплазмой и большим количеством ядер. В других волокнах исчерченность неотчетлива, ядра располагались в центре волокна. Процент мышечной ткани уменьшился в среднем до $60 \pm 13,6\%$, в то же время в отдельных наблюдениях он снижался до $27,0 \pm 2,9\%$. Среди атрофированных волокон находилась преимущественно жировая клетчатка.

Таким образом, токсические полиневропатии, как при сахарном диабете, так и при алкоголизме, морфологически проявлялись поражением всех уровней нервной системы (спинной мозг, ганглии, периферические нервы) и так же органа-мишени (скелетной мышцы).

Морфологическими особенностями диабетической полиневропатии является большее поражение нейронов спинного мозга, более выраженное в поясничном отделе, выраженная аксоно- и миелинопатия, а так же скопление крахмальных телец в белом веществе спинного мозга. Атрофия мышц при диабете была несколько менее выраженной, а замещение мышечных волокон происходило преимущественно за счет соединительной ткани в результате миофиброза, в единичных наблюдениях — с оссификацией.

Для алкогольной полиневропатии типичным являлось более выраженное поражение передних рогов спинного мозга. Атрофия нервных стволов в среднем была одинаковой, а атрофия мышц несколько преобладала.

Список литературы

1. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии. М.: Медицина, 2002.
2. Богомолов Л.В. Патоморфологические проявления различных форм алкогольной болезни. Арх. патол. 2003; 65: 28–32.
3. Богомалова И.Н. Судебно-медицинская диагностика отравлений суррогатами алкоголя по морфологическим данным. Судебно-медицинская экспертиза 2004; 5: 22.
4. Гурьева И.В. Диабетическая периферическая сенсомоторная полинейропатия. Патогенез, клиника, диагностика: Методические рекомендации. М.: Медицина, 2004.
5. Замиратов В.С. О секционной диагностике острой и хронической интоксикации алкоголем. Судебно-медицинская экспертиза 1987; 4: 45–47.
6. Калинин А.П. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях. М.: Медицина, 2001.
7. Коновалов Г.В. Нейро-морфологические исследования в патологической анатомии. Арх. патол. 1989; 51: 3–8.
8. Левин О.С. Полиневропатии: Клиническое руководство. М.: МИА, 2006.
9. Пауков В.С. Патологическая анатомия пьянства и алкоголизма. Арх. патол. 2004; 66: 3–9.
10. Пиголкин Ю.И. Острая и хроническая алкогольная интоксикация. Морфологические, гистохимические и химико-токсикологические критерии судебно-медицинской диагностики. Руководство для врачей. М.: МИА, 2003.
11. Строчков И.А. Клинические методы оценки тяжести диабетической полиневропатии. Неврол. журн. 2000; 5: 14–19.
12. Чернышова Т.Е., Гурьева И.В., Алтунбаева Р.А. и др. Диабетическая нейропатия (патогенез, диагностика, лечение). М.: Медпрактика, 2005.
13. Boulton A.J.M. Diabetic neuropathy. Diabetes Care 2005; 28: 956–962.
14. Selvarajah D. Early involvement of the spinal cord in diabetic peripheral neuropathy. Diabetes Care 2006; 29: 2664–2669.
15. Vinik A.I., Maser R.E., Mitchell B.D., Freeman R.T. Diabetic autonomic neuropathy. Diabetes Care 2003; 26: 1553–1559.

Morphological changes of the nervous system in alcoholic and diabetic polyneuropathies

M.M. Odinak, O.N. Gaykova, A.Y. Emelyanov, I.N. Barsukov, L.S. Onishchenko, E.V. Tretyakov, A.S. Belyasnik

Medical Military Academy named after S.M. Kirov (St-Petersburg)

Key words: alcohol, diabetes, polyneuropathy, spinal cord, nerve, muscle

We carried out studies on morphological changes of the central and peripheral nervous system resulted from exo- and endotoxic factors, exemplified by alcohol disease and diabetes. The cervical, thoracic and lumbar parts of the spinal cord, the spinal ganglia, sciatic nerve and shin muscles from 27 male individuals (15 with alcoholic polyneuropathy and 12 with diabetic polyneuropathy) and 4 young man died from life-incompatible traumas

were examined postmortem by histochemistry, light and electronic microscopy. Severe neuronal damage in the lumbar spinal region in diabetic polyneuropathy and selective damage of the anterior horns in alcoholic polyneuropathy were revealed. The incidence of neural atrophy was relatively equal in both forms, and muscle atrophy prevailed in patients with alcoholism.

Контактный адрес: Барсуков Игорь Николаевич — канд. мед. наук, соискатель кафедры нервных болезней ВМА им. С.М. Кирова, главный невролог Балтийского флота.
Россия, 2236009 Калининград, ул. Герцена, д. 2. Тел.: +7 (4012) 21-49-16, факс +7 (4012) 21-89-35; email: inbarsukov@mail.ru

М.М. Одинак — член-корр. РАМН, нач. каф. нервных болезней ВМА им. С.М. Кирова;

О.Н. Гайкова — нач. лаб. электронной микроскопии и гистохимии ВМА им. С.М. Кирова;

А.Ю. Емельянов — зам. нач. каф. нервных болезней по клинической работе ВМА им. С.М. Кирова;

Л.С. Онищенко — науч. сотр. лаб. электронной микроскопии и гистохимии ВМА им. С.М. Кирова;

Е.В. Третьяков — курсант VI курса IV факультета ВМА им. С.М. Кирова;

А.С. Беясник — курсант VI курса IV факультета ВМА им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург).

Возможности использования миографического БОС-тренинга в реабилитации пациентов с патологией нервной системы (обзор литературы и собственные наблюдения)

И.В. Сидякина, В.В. Иванов, Т.В. Шаповаленко

Лечебно-реабилитационный центр Министерства здравоохранения и социального развития РФ (Москва)

В статье приведен обзор литературы, посвященный эффективности миографического БОС-тренинга в реабилитации двигательных расстройств после инсульта, черепно-мозговой и позвоночно-спинномозговой травм, травматического поражения периферических нервов, а также при головных болях напряжения. Представлены собственные результаты исследования 46 пациентов с различной патологией нервной системы до и после проведения курса БОС-тренинга. Обсуждаются показания к проведению сеансов биоуправления и возможности оптимизации данной методики.

Ключевые слова: миографический БОС-тренинг, эффективность, нейрореабилитация

Введение

Использование БОС-технологий у пациентов с заболеваниями нервной системы открывает новые возможности восстановления двигательных функций, позволяя им принимать активное участие в процессе реабилитации. Однако, как показывает опыт, для успешной реализации электромиографического (ЭМГ) тренинга биоуправления, основанного на принципе биологической обратной связи, необходим тщательный подход к определению показаний проведения БОС-терапии у каждого конкретного пациента, а также грамотная работа медицинского персонала, направленная на повышение мотивации к проведению тренинга, выбор адекватных методик и мышц, с которых регистрируется ЭМГ-ответ.

Личностные характеристики пациента также имеют немаловажное значение для успеха произвольной регуляции функционального состояния. По данным Д.В. Петухова [2], залогом успешного БОС-тренинга служит высокий уровень интернальности и самопринятия. Человек, обладающий этими качествами, считает, что большинство важных событий в его жизни было результатом его собственных действий, чувствует собственную ответственность за эти события. Такой человек менее склонен к фрустрации в случае неудачи и воспринимает ее скорее как обратную связь, необходимую для достижения результата.

В отношении ЭМГ-релаксационного тренинга чрезвычайно важным является дополнительное использование техник для тренировки и обучения контролю над физиологическими процессами в сеансах игрового биоуправления, таких как: прогрессивная мышечная релаксация, аутогенная тренировка, суггестия, самовнушение, элементы йоги, техники визуализации, музыкотерапия, разъясняющая

рациональная терапия, элементы бихевиоральной, когнитивной и позитивной психотерапии, техники психосинтеза (Ассаджоли), техники нейролингвистического программирования (НЛП). Это определяет необходимость участия психотерапевта в процессе восстановительного лечения пациентов с миофасциальными болевыми синдромами, головными болями напряжения, которым проводится релаксационный ЭМГ-тренинг. Ведь невролог, как и врач восстановительной медицины в большинстве случаев не владеет психотерапевтическими методиками, способными потенцировать миорелаксацию.

По современным стандартам оказания медицинской помощи, эффективность лечебного воздействия должна быть рассмотрена с позиций доказательной медицины. В 2001 г. две профессиональные ассоциации — Association for Applied Psychophysiology and Biofeedback (AAPB) и Society for Neuroregulation (SNR), разработали официальные стандарты для оценки эффективности проводимого БОС-тренинга, включающие пять уровней эффективности (цит. по С. Yucha, D. Montgomery, 2008):

- 1) *отсутствие эффекта* — есть только единичные сообщения, не подкрепленные корректными экспериментальными данными;
- 2) *вероятная эффективность* — проведено по крайней мере одно нерандомизированное исследование без контрольной группы пациентов;
- 3) *возможная эффективность* — проведены мультицентровые исследования с формированием контрольной группы, доказавшие эффективность метода);
- 4) *высокая эффективность*:
 - А — в сравнении с контрольной группой, не получавшей лечения; группой, получавшей альтернативное лечение; группой, получавшей плацебо с использованием случайного распределения, исследуемый метод показал статистически достоверное преимущество

перед контрольной группой или был сопоставим по эффективности со стандартной терапией;

- В — исследование проводилось на выборке пациентов, имеющих конкретную патологию, для которых устанавливались достоверные критерии включения;
- С — в исследовании применялись валидные и специфичные методы оценки в зависимости от конкретной патологии;
- D — результаты исследования подвергались адекватному математическому анализу;
- E — результаты диагностики и лечения, а также протокол исследования оценивались независимыми экспертами;
- F — преимущество данного метода показано как минимум в двух независимых исследованиях;

5) *эффективность и специфичность* — доказательство эффективности включает все критерии 4-го уровня; кроме этого, проводимое лечение должно быть достоверно эффективнее плацебо-терапии, медикаментозной терапии, или какой-либо другой альтернативной терапии по данным не менее двух независимых исследований.

По данным литературы [6], с позиции доказательной медицины БОС-тренинг у пациентов со спинальной травмой относится к 1-му уровню доказательности (сомнительная эффективность). У 100 пациентов с цервикальным уровнем травмы, проходивших миографический БОС-тренинг, отмечалось увеличение ЭМГ-активности трехглавой мышцы плеча после первого занятия, которое имело тенденцию к повышению после последующих занятий. Другое исследование [11], включавшее десять пациентов, показало эффективность миографического тренинга в восстановлении стереотипа ходьбы после двух месяцев ежедневной БОС-терапии у всех испытуемых. Причем у тех пациентов, кто использовал портативные БОС-устройства в домашних условиях, результаты были лучше.

Метаанализ эффективности БОС-тренинга в реабилитации пациентов после острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) — 2-й уровень доказательности — показал противоречивые результаты. Первые восемь исследований, включавших 192 пациента, выявили эффективность ЭМГ-тренинга в отношении пациентов с гемипарезом [14]. Второй метаанализ [9] не выявил каких-либо значимых различий у пациентов, получавших стандартный курс лечебной гимнастики и БОС-тренинг. Третий метаанализ [7], включавший оценку объема движений в суставах паретичной конечности по результатам восьми исследований, не подтвердил эффективность БОС-тренинга в восстановлении моторной функции руки или ноги.

Четвертый метаанализ [10] оценивал эффективность ЭМГ-тренинга в сочетании с традиционной лечебной гимнастикой в восстановлении двигательной функции нижней конечности. ЭМГ-тренинг был эффективнее стандартной ЛФК в восстановлении функции разгибателей стопы, но значимо не улучшал походку, объем движений в голеностопном суставе, не увеличивал длину шага и скорость ходьбы.

Последнее масштабное исследование [16], включавшее 269 пациентов, показало, что вопреки данным небольшого количества отдельных исследований, показывающих эффективность сочетания БОС-тренинга и стандартной

лечебной гимнастики в увеличении мышечной силы, функциональных возможностей, качества ходьбы в сравнении с ЛФК, обобщение всех имеющихся на сегодняшний день данных не выявило каких-либо преимуществ данного метода перед другими.

Применение БОС-методик при головных болях напряжения и мигрени оценивается как высокоэффективное (4-й уровень). Миографический БОС-тренинг, в сравнении с методикой прогрессивной релаксации у пациентов контрольной группы с головной болью напряжения, показал лучшие результаты [5]. По данным другого исследования [8], мультипараметрический температурный и миографический тренинг в сочетании с релаксационным тренингом у пациентов с мигренью по эффективности не уступал превентивной фармакотерапии (пропранолол), а по отдаленным результатам — даже превосходил ее.

L.A. Rokicki и соавт. [12] отмечали значимое снижение интенсивности головных болей после шести сессий миографического тренинга по сравнению с контрольной группой, в которой не проводились сеансы биоуправления, причем субъективное ощущение снижения интенсивности головных болей оказалось более значимым, чем при применении ЭМГ-коррелятов расслабления мышц. В последующих работах L.A. Rokicki [13] предположил, что предиктором эффективности тренинга является не достигнутый уровень ЭМГ-активности, а его вариативность.

S.D. Silberstein опубликовал обзор [15], оценивающий эффективность применения температурного и миографического тренинга у пациентов с мигренью в сочетании с другими методиками релаксации. По результатам исследования, автор рекомендует использовать БОС-тренинг в составе комплексного восстановительного лечения пациентов с цефалгией.

Многие исследования оценивали эффективность комплексной терапии головных болей, что затрудняет определение вклада каждой методики в процесс лечения. Однако метаанализ 55 исследований, посвященных оценке эффективности лечения пациентов с мигренью, показал среднюю длительность эффекта применения сеансов биоуправления, составляющую 17 месяцев.

Целью исследования, проведенного в ЛРЦ Минздравсоцразвития, явилась оценка эффективности миографического БОС-тренинга у пациентов с различной неврологической патологией.

таблица 1: Группы пациентов, проходивших курс БОС-тренинга

Нозология	Количество пациентов	Среднее количество сеансов
Позвоночно-спинномозговая травма	18	8,05
Острые нарушения мозгового кровообращения	15	8,80
Головные боли напряжения	6	2,83
Невропатия	5	7,4
Посттравматическая невропатия VII пары	1	41
Сочетанная травма	1	12

Материалы и методы

В группу исследуемых были включены пациенты, проходившие курс реабилитации в период с августа 2009 г. по июнь 2010 г., которым проводился миографический БОС-тренинг. Количество пациентов — 46 человек (13 женщин, 33 мужчины), возраст — от 18 до 72 лет. Распределение пациентов по нозологическим формам и средняя длительность тренинга представлены в табл. 1.

Занятия продолжительностью 25–30 мин проводились ежедневно или через день. Средняя продолжительность курса составила 11,5 занятий, при том, что восемь пациентов, включенных в исследование, отказались от продолжения курса БОС-терапии после первого сеанса. БОС-тренинг проводился на программно-аппаратном комплексе «БОСЛАБ-миографический» (прибор БИ-012).

Эффективность оценивалась по показателям ЭМГ-активности мышц в динамике: мощность максимального мышечного сокращения, степень расслабления мышц во время релаксационного тренинга, способность удержания мышечного напряжения в заданном диапазоне значений.

Результаты

Сводные результаты анализа эффективности БОС-тренинга приведены в табл. 2.

Позвоночно-спинномозговая травма. Всем пациентам, проходившим курс реабилитации после позвоночно-спинномозговой травмы, проводилась оценка неврологического дефицита по данным неврологического осмотра и диагностическая транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) для оценки степени повреждения пирамидного тракта. В зависимости от уровня травмы, выбирались мышцы, по ЭМГ-активности которых осуществлялся тренинг. При цервикальном уровне травмы регистрировалась активность мышц предплечья или кисти (положение электродов в первом межпальцевом промежутке). При поражении грудного и поясничного отделов поверхностные электроды располагались на прямой головке четырехглавой мышцы бедра или на брюшке длинной малоберцовой мышцы. В случае глубокого пареза для усиления ЭМГ-сигнала электроды располагались на максимальном удалении друг от друга и тренинг осуществлялся по «сырой» электромиограмме, когда регистрируемый сигнал не подвергается дополнительной обработке. При этом фиксировалась минимальная активность мышц.

таблица 2: Эффективность БОС-тренинга

Нозология	Количество пациентов	Высокая эффективность	Низкая эффективность или отсутствие
Позвоночно-спинномозговая травма	18	3	15
Острые нарушения мозгового кровообращения	15	9	6
Головные боли напряжения	6	3	3
Невропатия	5	3	2
Посттравматическая невропатия VII пары	1	1	–
Сочетанная травма	1	1	–

Из 18 пациентов, получавших миографический БОС-тренинг, только у трех результаты можно было расценивать как положительные, основываясь на данных ЭМГ-активности и субъективной оценке эффективности тренинга. Эти пациенты получали курс БОС-терапии в восстановительный период после позвоночно-спинномозговой травмы.

Четыре пациента отказались от проведения тренинга после первого сеанса в связи с отсутствием регистрации адекватного ЭМГ-ответа при наличии минимальных движений в конечностях и отсутствии блока проведения по пирамидному тракту в соответствии с данными ТМС. Другие 11 пациентов после одного-двух занятий достигали максимальных значений мышечного напряжения (данные получены при регистрации ЭМГ-ответа в начале курса БОС-тренинга) и при последующих занятиях, достигнув «функционального плато», не улучшив своего результата, теряли мотивацию к повторным курсам БОС-терапии.

Кроме того, проведение отдельных сеансов в рамках курса БОС-терапии у ряда пациентов затруднялось усилением спастичности после предшествующих занятий кинезотерапии, что сопровождалось появлением большого количества артефактов при регистрации ЭМГ-сигнала и невозможностью обеспечить адекватную обратную биологическую связь. Один пациент прошел повторный БОС-тренинг спустя шесть месяцев после первого курса. Какой-либо динамики по результатам неврологического осмотра, оценки навыков социально-бытовой адаптации, ЭМГ-активности зарегистрировано не было. У двух пациентов из данной группы при наличии полного блока проведения по пирамидному тракту регистрировалась минимальная ЭМГ-активность при попытке активного напряжения паретичных мышц. В данном случае затруднительно разграничить спонтанную мышечную активность, обусловленную повышением мышечного тонуса (спастичностью) и произвольное сокращение мышц. По данным Е.Ю. Шапковой [4] при регистрации Н-рефлекса и блоке проведения по пирамидному тракту произвольная активность может обеспечиваться другими сохранными эфферентными трактами. Возможно, у данного контингента пациентов появление активных движений объяснимо вышеописанным феноменом, тем более, что, по данным МРТ, полного анатомического перерыва спинного мозга не отмечалось.

Наличие минимальной мышечной активности и регистрация вызванного моторного ответа при стимуляции первичной моторной коры головного мозга не являются абсолютными предикторами восстановления двигательной функции и не могут служить показанием к назначению миографического БОС-тренинга. Более того, недифференцированное назначение миографического БОС-тренинга данной категории пациентов при отсутствии положительной ЭМГ-динамики, которую сам пациент может четко отслеживать на мониторе компьютера после каждого занятия, по завершении курса терапии может привести к дискредитации данного метода в глазах пациента и развитию ятрогенной дистимии или депрессии.

На сегодняшний день открытым остается вопрос: по каким критериям следует отбирать пациентов, перенесших позвоночно-спинномозговую травму, для проведения миографического БОС-тренинга.

Вторым вопросом является определение длительности БОС-терапии: должна ли она быть курсовой, чтобы при повторной госпитализации пациент мог оценить свои двигательные возможности по сравнению с результатами предыдущего тренинга, совместно с нейрореабилитологом поставить новые задачи совершенствования двигательных навыков, используя возможности БОС-технологий. Или пациент должен заниматься миографическим БОС-тренингом ежедневно при помощи портативных устройств, получая задания от врача-куратора по электронной почте.

Предположительно, наиболее перспективными в плане проведения миографического тренинга являются пациенты в ранний восстановительный период после травмы с хорошими темпами восстановления двигательной функции и, что немаловажно, готовые принимать активное участие в реабилитационном процессе, чего требуют БОС-технологии.

Острое нарушение мозгового кровообращения. В группе пациентов, перенесших ОНМК, по сравнению с больными после позвоночно-спинномозговой травмы, результаты БОС-тренинга были значительно лучше. У девяти человек в течение курса миографического тренинга прогрессивно улучшались ЭМГ-показатели, отражающие степень контроля над произвольными движениями паретичной конечности.

Более высокая эффективность тренинга у данной категории больных могла быть связана с рядом факторов:

- преобладанием пациентов в острый и ранний восстановительный периоды после инсульта;
- наличием преимущественно легкого и умеренного гемипареза;
- относительно более высоким потенциалом восстановления двигательных функций при поражении головного мозга в сравнении с травмами спинного мозга.

Проведение миографического тренинга у шести пациентов было малоэффективным по разным причинам. Три пациента имели когнитивный дефицит, затрудняющий выполнение сложнокоординированных смысловых действий, другие три с минимально выраженным парезом уже на первых этапах тренинга успешно выполняли все задания, что в первом и во втором случаях послужило причиной досрочного прекращения занятий.

Учитывая важность восстановления мелкой моторики кисти большинству пациентов проводился тренинг на «точностной хват» (grip), разработанный Л.А. Черниковой. Только в случае отсутствия активных движений в дистальных мышцах конечности, регистрирующие ЭМГ-активность электроды, располагались на трехглавой мышце плеча или дельтовидной мышце.

Анализируя полученные результаты, можно сделать вывод: критериями отбора пациентов, перенесших ОНМК, в группу миографического БОС-тренинга должны служить относительно сохраненные когнитивные функции и наличие моторного или сенсорного дефицита, который может быть скорректирован по результатам пробного ЭМГ-тренинга, так как данные неврологического осмотра и результаты инструментальных методов исследования в данном случае недостаточно информативны. Если при первичном ЭМГ-тренинге пациенту удастся успешно выполнить задания

высокой сложности, проведение последующей миографической БОС-терапии целесообразно.

Головные боли напряжения. Учитывая небольшое количество пациентов с данной патологией, прошедших миографический БОС-тренинг, трудно делать выводы об эффективности занятий. Из шести пациентов в процессе тренинга половине удалось успешно расслабить мышцы, что коррелировало со снижением интенсивности и частоты возникновения головных болей. Следует отметить наличие высокого уровня мотивации к выполнению тренинга и эпизодический ситуационный характер головных болей у этой категории больных.

Другие три пациента, страдающих хроническими ежедневными головными болями напряжения, после первого тренинга отказались от продолжения занятий, мотивируя отказ отсутствием, по субъективным ощущениям, четкой взаимосвязи между показателями мышечного напряжения, отражающимися на экране компьютера, и состоянием тестируемой мышцы.

Пациенты, страдающие хроническими головными болями напряжения, как правило, имеют определенные характерологические особенности личности и сопутствующую патологию в виде тревожно-депрессивных расстройств [1], что требует обязательного включения в лечебно-реабилитационный процесс психотерапевта. Это особенно актуально в случае хронических головных болей напряжения с вовлечением перикраниальной мускулатуры. У данной категории пациентов БОС-терапия должна рассматриваться как важное дополнение к психотерапии и фармакотерапии, но не как основной метод лечения.

Посттравматическая невропатия. В данную группу были включены пациенты с посттравматической невропатией локтевого, лучевого, срединного, малоберцового нервов в различные сроки после травмы (от двух месяцев до двух лет). Всем пациентам проводилось электромиографическое исследование с регистрацией ответов сенсорных и моторных волокон пораженных нервов. Критериями включения в исследование послужило наличие М-ответа по данным ЭНМГ и наличие активных движений в паретичной конечности.

У двух пациентов проведение БОС-тренинга было неэффективным. В первом случае это было связано с грубым поражением нерва и наличием сопутствующей патологии (сахарный диабет), увеличивающей сроки аксональной регенерации. Во втором случае при установке электродов на разгибатели кисти не удалось дифференцированно добиться напряжения данной группы мышц. При попытке осуществить разгибание кисти активировалась плечелучевая мышца и поверхностные электроды регистрировали ее активность. Схожие проблемы возникали при попытке работать изолированно с мышцами тенара или гипотенара: регистрировалась активность близлежащих мышц, но не удавалось добиться устойчивого сигнала с паретичной мышцы. Игольчатые электроды не использовались ввиду травматичности метода и возможного риска осложнений при нарушении целостности кожных покровов, учитывая нарушение трофики в зоне иннервации пораженного нерва.

У трех пациентов в процессе занятий отмечалось увеличение мощности мышечного сокращения, улучшение спо-

способности удержания мышечного напряжения в заданном диапазоне значений. Положительная динамика по данным показателям отмечалась даже в отдаленный период после травмы.

Один пациент с посттравматической невропатией лицевого нерва проходил миографический БОС-тренинг. Электроды располагались поочередно на мимической мускулатуре нижней и верхней половины лица с пораженной стороны. Пациент выполнял гимнастику для мускулатуры лица, корректируя выполнение упражнений с помощью биологической обратной связи. На фоне проводимого тренинга отмечалось уменьшение степени пареза мимической мускулатуры, улучшение регистрируемых миографических показателей.

Сочетанная травма. БОС-тренинг проводился пациентке после закрытой черепно-мозговой травмы, перелома бедренной кости. В неврологическом статусе не выявлялось очаговой неврологической симптоматики. Движения правой нижней конечности были ограничены вследствие установленного аппарата Илизарова. В данном случае целью тренинга являлась профилактика атрофии мышц бедра. Напряжение мышц происходило в изометрическом режиме. Эффективность тренинга оценивалась как высокая, что позволило рассматривать БОС-тренинг как альтернативу кинезотерапии.

Заключение

Возможности миографического БОС-тренинга в восстановительном лечении пациентов с патологией нервной системы могут быть максимально реализованы только при условии:

- разработки четких критериев отбора пациентов для БОС-терапии;
- выбора адекватных для пациента методик биоуправления;
- осуществлении постоянного мониторинга эффективности со стороны врача восстановительной медицины с целью коррекции проводимой БОС-терапии;
- дополнительного проведения сеансов психотерапии при назначении релаксационного миографического тренинга у пациентов с хроническими головными болями напряжения.

Анализируя опыт работы с прибором «БОСЛАБ», следует отметить необходимость создания интегративных показателей эффективности сеансов биоуправления, отражающих успешность выполнения задания в процентном отношении (отношение времени успешного выполнения предъявляемых задач к общему времени тренинга). Эти показатели позволят более наглядно для пациента и врача оценить динамику восстановления двигательных координационных и манипуляционных навыков в процессе БОС-тренинга.

Список литературы

1. Джафарова О.А., Фрицлер И.В., Шубина О.С. Биоуправление при лечении головных болей напряжения. Биоуправление-4. Теория и практика. Новосибирск.
2. Петухов Д.В. Исследование зависимости между способностью испытуемых к произвольной регуляции своего функционального состояния и их личностными особенностями. Бюллетень СО РАМН 2004; 3 (113).
3. Черникова Л.А., Некрасова Е.М., Торопова Н.Г. Применение биологической обратной связи по электромиограмме в клинике нервных болезней. Биоуправление-2: Теория и практика. Новосибирск: ИМБК СО РАМН. 1993: 125–127.
4. Шапкова Е.Ю., Куклина С.А. Диагностика состояния спинного мозга при вертеброгенных миелопатиях. Клинические и нейрофизиологические методы. Материалы II международного конгресса «Нейрореабилитация 2010» 2010: 135–136.
5. Arena J.G., Bruno G.M., Hannah S.L., Meader K.J. Comparison of frontal electromyographic biofeedback training, trapezius electromyographic biofeedback training, and progressive muscle relaxation therapy in the treatment of tension headache. Headache 1995; 35 (7): 411–419.
6. Brucker B.S., Bulaeva N.V. Biofeedback effect on electromyography responses in patients with spinal cord injury. Archives of Physical Medical Rehabilitation 1996; 77 (2): 133–137.
7. Glanz M., Klawansky S., Stason W. et al. Biofeedback therapy in post-stroke rehabilitation: A meta-analysis of the randomized controlled trials. Archives of Physical Medical Rehabilitation 1995.
8. Kaushik R., Kaushik R.M., Mahajan S.K., Rajesh V. Biofeedback-assisted diaphragmatic breathing and systematic relaxation versus propranolol in long term prophylaxis of migraine. Complementary Therapies in Medicine 2005; 13 (3): 165–174.
9. Moreland J.D., Thomson M.A. Efficacy of electromyographic biofeedback compared with conventional physical therapy for upper-

- extremity function in patients following stroke: A research overview meta-analysis. Physical Therapy 1994; 74 (6): 534–547.
10. Moreland J., Thomson M.A., Fuoco A.R. Electromyographic biofeedback to improve lower extremity function after stroke: A meta-analysis. Archives of Physical Medical Rehabilitation 1998; 79 (2): 134–140.
11. Petrofsky J.S. The use of electromyogram biofeedback to reduce trendelenburg gait. European Journal of Applied Physiology 2001; 85 (5): 491–495.
12. Rokicki L.A., Holroyd K.A., France C.R. et al. Change mechanisms associated with combined relaxation/EMG biofeedback training for chronic tension headache. Applied Psychophysiology & Biofeedback 1997; 22 (1): 21–41.
13. Rokicki L.A., Houle T.T., Dhingra L.K. et al. A preliminary analysis of EMG variance as an index of change in EMG biofeedback treatment of tension-type headache. Applied Psychophysiology and Biofeedback 2003; 28 (3): 205–215.
14. Schleenbaker R.E., Mainous A.G. Electromyographic biofeedback for neuromuscular reeducation in the hemiplegic stroke patients: A meta-analysis. Archives of Physical Medical Rehabilitation 1993; 74 (12): 1301–1304.
15. Silberstein S.D. Practice parameter: Evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2000; 55: 754–762.
16. Woodford H., Price C. EMG biofeedback for the recovery of motor function after stroke. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; (2): CD004585.
17. Yucha C., Montgomery D. Evidence-based practice in biofeedback and neurofeedback. Wheat Ridge, CO: Association for Applied Psychophysiology and Biofeedback 2008.

Using myographic biofeedback in rehabilitation of patient with neurological disease (review of literature and own results)

I.V. Sidyakina, V.V. Ivanov, T.V. Schapovalenko

Center of restoration medicine and rehabilitation Ministry of Public Health and Social Development, Russian Federation (Moscow)

Key words: myographic biofeedback training, efficiency, neurorehabilitation

This article represents a review of literature concerning the efficiency of myographic biofeedback training in rehabilitation of movement disorders after stroke, brain and spinal injury, as well as after traumatic lesion of peripheral nerves or in case of tension type headache. We also present the results of our study of 46

patients with different pathologies of nervous system before and after the biofeedback training course. Indications for leading the sessions of bio-control and possibilities in optimisation of the method are discussed.

Контактный адрес: Иванов Вадим Валерьевич — канд. мед. наук, невролог отделения нейрореабилитации Центра восстановительной медицины и реабилитации (ЦВМР) (структурное подразделение ФГУ «ЛРЦ» Минздравсоцразвития РФ).
Россия, 125367 Москва, Ивановское шоссе, д. 3. Тел.: +7 (499) 190-78-10; e-mail: cartilago@yandex.ru.

И.В. Сидякина — канд. мед. наук, заведующая отделением нейрореабилитации ЦВМР;

Т.В. Шаповаленко — канд. мед. наук, главный врач ФГУ «ЛРЦ» Минздравсоцразвития РФ (Москва).

Функциональная магнитно-резонансная томография

Е.И. Кремнева, Р.Н. Коновалов, М.В. Кротенкова

Научный центр неврологии РАМН (Москва)

Начиная с 90-х гг. XX в., функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) является одной из ведущих методик картирования функциональных зон головного мозга в виду своей неинвазивности, отсутствия лучевой нагрузки и относительно широкой распространенности. Суть данной методики заключается в измерении гемодинамических изменений в ответ на нейрональную активность (BOLD-эффект). Для успеха фМРТ-эксперимента необходимо: наличие соответствующего технического обеспечения (высокопольный МР-томограф, специальное оборудование для выполнения заданий), разработка оптимального дизайна исследования, постобработка полученных данных. В настоящее время методика применяется не только в научных целях, но и в практической медицине. Однако нужно всегда помнить о некоторых ограничениях и противопоказаниях, особенно при проведении фМРТ у пациентов с различной патологией. Для правильного планирования исследования и интерпретации его результатов необходимо привлечение различных специалистов: нейрорентгенологов, биофизиков, неврологов, психологов, поскольку фМРТ является мультидисциплинарной методикой.

Ключевые слова: фМРТ, BOLD-контраст, дизайн исследования, постобработка

На протяжении многих веков ученых и врачей интересовало, как функционирует человеческий мозг. С развитием научного и технического прогресса стало возможным приоткрыть завесу этой тайны. И особенно ценным стало изобретение и внедрение в клиническую практику такого неинвазивного метода, как магнитно-резонансная томография (МРТ). МРТ — сравнительно молодой метод: первый коммерческий 1,5 Т-томограф начал работу только в 1982 г. Однако уже к 1990 г. непрерывное техническое совершенствование метода позволило использовать его не только для исследования структурных особенностей головного мозга, но и для изучения его функционирования. В этой статье речь пойдет как раз о методике, позволяющей проводить картирование различных функциональных зон головного мозга — функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ).

Основные принципы методики фМРТ

фМРТ — методика МРТ, измеряющая гемодинамический ответ (изменение кровотока), связанный с активностью нейронов. В ее основе лежат два основных понятия: нейроваскулярное взаимодействие и BOLD-контраст.

фМРТ не позволяет увидеть электрическую активность нейронов напрямую, а делает это опосредованно, через локальное изменение кровотока. Это возможно благодаря феномену нейроваскулярного взаимодействия — региональному изменению кровотока в ответ на активацию близлежащих нейронов. Данный эффект достигается через сложную последовательность взаимосвязанных реакций, протекающих в нейронах, окружающей их глие (астроциты) и эндотелии стенки сосудов, поскольку при усилении активности нейроны нуждаются в большем количестве кислорода и питательных веществ, приносимых с током крови [2]. Методика фМРТ как раз и позволяет непосредственно оценить изменение гемодинамики.

Это стало возможным в 1990 г., когда Seiji Ogawa и его коллеги из Bell Laboratories (США) предложили использовать BOLD-контраст для исследования физиологии мозга при помощи МРТ [10]. Их открытие положило начало эре

современной функциональной нейровизуализации и легло в основу большинства фМРТ исследований. BOLD-контраст (дословно — blood-oxygenation-level dependent, зависящий от уровня оксигенации крови) — это различие МР-сигнала на изображениях с использованием градиентных последовательностей в зависимости от процентного содержания дезоксигемоглобина [4]. Дезоксигемоглобин имеет отличные от окружающих тканей магнитные свойства, что при сканировании приводит к локальному возмущению магнитного поля и понижению сигнала в последовательности «градиентное эхо». При усилении кровотока в ответ на активацию нейронов дезоксигемоглобин вымывается из тканей, а на смену ему приходит оксигенированная кровь, по магнитным свойствам схожая с окружающими тканями. Тогда возмущение поля уменьшается, и сигнал не подавляется — и мы видим его локальное усиление (рис. 1А).

Таким образом, суммируя все вышесказанное, общую схему фМРТ можно представить следующим образом: активация нейронов в ответ на действие раздражителя и увеличение их метаболических потребностей приводит к локальному усилению кровотока, регистрируемого при проведении фМРТ в виде BOLD-сигнала — произведения нейрональной активности и гемодинамического ответа (рис. 1Б).

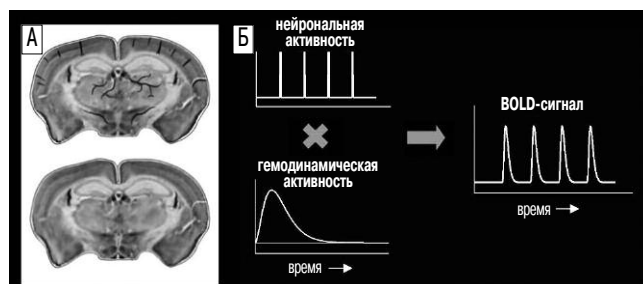


рис. 1: А — схематическая иллюстрация BOLD-контраста в опыте Ogawa при изменении процентного содержания кислорода в крови крыс; при вдыхании обычного воздуха (21% кислорода), в коре определяются участки понижения сигнала (в верхней части рисунка), соответствующие сосудам с повышенным содержанием дезоксигемоглобина; при вдыхании чистого кислорода, отмечается однородный МР-сигнал от коры головного мозга (в нижней части рисунка); Б — общая схема формирования BOLD-сигнала

Планирование эксперимента

Для проведения фМРТ исследования необходимо наличие высокопольного МР-томографа (величина индукции магнитного поля — 1,5 Т и выше), различное оборудование для проведения заданий при сканировании (наушники, видеоочки, проектор, различные пульты и джойстики для обратной связи с испытуемыми т. п.). Немаловажный фактор — готовность исследуемого к сотрудничеству.

Схематично сам процесс сканирования (на примере зрительной стимуляции) выглядит следующим образом (рис. 2): испытуемый находится в томографе; через специальную систему зеркал, закрепленную над головой, ему доступны изображения, выводимые через видеопроектор на экран. Для обратной связи (если это подразумевается в задании) пациент нажимает кнопку на пульте. Подача стимулов и контроль выполнения задания осуществляется при помощи консоли в пультовой.

Задания, которые выполняет испытуемый, могут быть различными: зрительными, когнитивными, моторными, речевыми и т. д., в зависимости от поставленных целей. Существуют два основных типа представления стимулов в задании: в виде блоков — блокочный дизайн, и в виде отдельных разрозненных стимулов — дискретный дизайн (рис. 3). Также возможна комбинация обоих этих вариантов — смешанный дизайн.

Наиболее широко распространенным, особенно для двигательных заданий, является блокочный дизайн, когда одинаковые стимулы собраны в блоки, чередующиеся между собой. Примером служит задание сжимать резиновый мячик (каждое сжатие — это и есть отдельный стимул) в течение определенного отрезка времени (в среднем — 20–30 с), чередующееся с аналогичными по продолжительности периодами покоя. Подобный дизайн обладает наибольшей статистической силой, поскольку происходит суммирование отдельных BOLD-сигналов. Однако он, как правило, предсказуем для пациентов и не позволяет оценить реакцию на отдельный стимул, а потому не годится для некоторых заданий, в частности, для когнитивных.

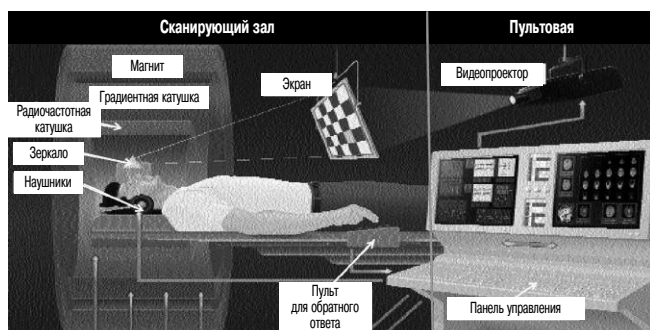


рис. 2: Схема фМРТ-эксперимента (по материалам ресурса <http://psychology.uwo.ca/fmri4newbies>, с изменениями)

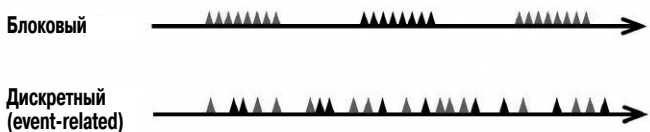


рис. 3: Основные типы дизайнов фМРТ-исследований

Для этого существует дискретный дизайн, когда стимулы подаются в хаотичном порядке через разные промежутки времени. Например, испытуемому с арахнофобией показывают нейтральные изображения (цветы, здания и проч.), среди которых время от времени появляются изображения паука, что позволяет оценить активацию головного мозга в ответ на неприятные стимулы. При блокочном дизайне это было бы сложно: во-первых, исследуемый знает, когда появится блок, и уже заранее готовится к этому, а во-вторых, если в течение длительного времени предъявлять один и тот же стимул, реакция на него притупляется [9]. Именно дискретный дизайн может использоваться при фМРТ в качестве детектора лжи или в маркетинговых исследованиях, когда добровольцам показывают различные варианты продукции (ее упаковки, формы, цвета) и наблюдают за их неосознанной реакцией.

Итак, мы выбрали дизайн задания, провели сканирование. Что же мы получаем в итоге? Во-первых, это 4D-серия функциональных данных в последовательности «градиентное эхо», представляющая собой многочисленные повторные сканирования всего объема вещества головного мозга в течение выполнения задания. А во-вторых, 3D-объем анатомических данных высокого разрешения: например, 1 x 1 x 1 мм (рис. 4). Последний необходим для точного картирования зон активации, поскольку функциональные данные имеют низкое пространственное разрешение.

Постобработка данных

Изменения МР-сигнала в зонах активации головного мозга при различных состояниях составляют всего 3–5%, они неуловимы для человеческого глаза. Поэтому далее полученные функциональные данные подвергаются статистическому анализу: строится кривая зависимости интенсивности МР-сигнала от времени для каждого вокселя изображения при различных состояниях — экспериментальном (подача стимула) и контрольном. В результате мы получаем статистическую карту активации, совмещенную с анатомическими данными.

Но до того как непосредственно провести подобный анализ, необходимо подготовить полученные по окончании сканирования «сырые» данные и снизить вариабельность результатов, не связанную с экспериментальной задачей [9]. Алгоритм подготовки представляет собой многоэтапный процесс, и он очень важен для понимания возможных неудач и ошибок при интерпретации полученных результатов. В настоящее время существует различное программ-

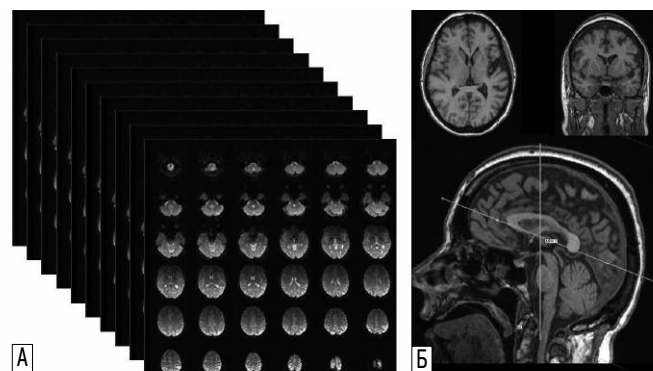


рис. 4: Серии функциональных (А) и анатомических (Б) данных, полученных по окончании сканирования

ное обеспечение для предварительной обработки полученных данных, выпускаемое как производителями МР-томографов, так и независимыми исследовательскими фМРТ-лабораториями. Но, несмотря на различия используемых методов, их названий и представления данных, все этапы подготовки сводятся к нескольким основным шагам.

1. Коррекция движения головы испытуемого. При выполнении заданий это неизбежно, несмотря на использование различных приспособлений для фиксации головы (маски, зажимы на головной катушке и проч.). Даже минимальное движение может приводить к выраженному искусственному изменению интенсивности МР-сигнала между последовательными объемами данных, особенно если смещение головы связано с выполнением экспериментального задания. В этом случае сложно различить «истинную» BOLD-активацию от «искусственной» — возникающей вследствие движения исследуемого [7] (рис. 5).

Общепринято принимать за оптимальное смещение головы не более чем на 1 мм [6]. При этом смещение перпендикулярно плоскости сканирования (направление «голова — ноги») существенно хуже для корректной статистической обработки результатов, чем смещение в плоскости сканирования. На данном этапе используется алгоритм трансформации твердого тела (rigid-body transformation) — пространственная трансформация, при которой изменяются только позиция и ориентация объекта, а его размеры или форма постоянны [5]. На практике обработка выглядит следующим образом: выбирается референтный (как правило, первый) функциональный объем изображений, а все последующие функциональные объемы математически совмещаются с ним, подобно тому, как мы выравниваем бумажные листы в стопке.

2. Корегистрация функциональных и анатомических данных. Различия в положении головы исследуемого приводятся к минимуму. Также осуществляются компьютерная обработка и сопоставление анатомических данных высокого разрешения и функциональных — очень низкого, для возможности последующей локализации зон активации.

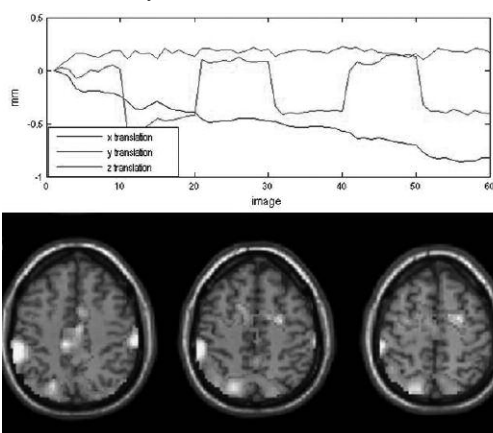


рис. 5: Пример смещения головы пациента во время сканирования при выполнении моторной парадигмы. В верхней части рисунка — график движения головы испытуемого в трех взаимно перпендикулярных плоскостях: средняя кривая отражает смещение пациента по оси z (направление «голова — ноги»), и она выражено отклоняется при начале выполнения движения и по его окончании. В нижней части — статистические карты активации того же самого испытуемого без коррекции движения. Определяются типичные артефакты от движения в виде полуколец по краю вещества мозга

Кроме того, минимизируются различия, связанные с различными режимами сканирования (обычно для функциональных данных — это режим «градиентное эхо», для анатомических — T1). Так, режим градиентное эхо может дать некоторое растяжение изображения по одной из осей по сравнению со структурными изображениями высокого разрешения [1].

3. Пространственная нормализация. Известно, что форма и размеры человеческого мозга значительно варьируют. Чтобы сопоставить данные, полученные от разных пациентов, а также обработать всю группу в целом, применяют математические алгоритмы: так называемое аффинное преобразование (affine transformation). При этом происходит трансформация изображений отдельных регионов мозга — растяжение, сжатие, вытягивание и проч. — с последующим приведением структурных данных к единой пространственной системе координат [9].

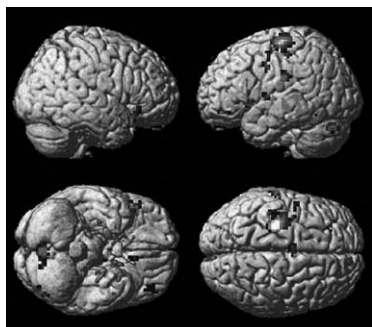
В настоящее время наиболее распространенными в фМРТ являются две системы пространственных координат: система Талераша и система Монреальского неврологического института. Первая была разработана французским нейрохирургом Жаном Талерашем (Jean Talairach) в 1988 г. на основании посмертных измерений мозга 60-летней француженки. Тогда были даны координаты всех анатомических областей мозга относительно референтной линии, соединяющей переднюю и заднюю комиссуры [12]. В этом стереотаксическом пространстве может быть размещен любой мозг, и зоны интереса могут быть описаны при помощи трехмерной системы координат (x, y, z). Недостаток подобной системы — это данные всего по одному мозгу. Поэтому более популярной является система, разработанная в Монреальском неврологическом институте (MNI) на основе суммарного обсчета данных T1 изображений 152 канадцев.

Хотя в обеих системах отсчет ведется от линии, соединяющей переднюю и заднюю комиссуры, координаты этих систем не идентичны, особенно по мере приближения к конвексимальным поверхностям мозга. Это нужно иметь в виду при сопоставлении полученных результатов с данными работ других исследователей.

Следует оговориться: данный этап обработки не применяется при предоперационном картировании функциональных зон активации в нейрохирургии, поскольку цель фМРТ в подобной ситуации — точно оценить месторасположение данных зон у конкретного пациента.

4. Сглаживание. Пространственная нормализация никогда не бывает точной, поэтому гомологичные регионы, а, следовательно, и зоны их активации, не соответствуют друг другу на 100%. Чтобы достичь пространственного наложения аналогичных зон активации у группы испытуемых, улучшить соотношение «сигнал — шум» и таким образом усилить достоверность данных, применяется гауссова функция сглаживания. Суть данного этапа обработки в «размывании» зон активации каждого исследуемого, вследствие чего увеличиваются участки их перекрывания при групповом анализе. Недостаток — теряется пространственное разрешение.

Теперь, наконец, можно непосредственно перейти к статистическому анализу, в результате которого мы получаем данные о зонах активации в виде цветных карт, наложенных на анатомические данные. Те же самые данные могут

Statistics: *p*-values adjusted for search volume

set-level		non-isotropic adjusted cluster-level			voxel-level					mm mm mm		
<i>p</i>	<i>c</i>	<i>p</i> _{corrected}	<i>k</i> _E	<i>p</i> _{uncorrected}	<i>p</i> _{FWE-con}	<i>p</i> _{FDR-con}	<i>T</i>	<i>Z</i> _≥	<i>p</i> _{uncorrected}			
0.001	8	0.000	80	0.000	0.000	0.000	6.26	6.04	0.000	-27	-24	60
					0.000	0.000	6.00	5.81	0.000	-33	-18	69
		0.002	46	0.001	0.009	0.000	5.20	5.07	0.000	27	-57	-21
					0.123	0.004	4.54	4.45	0.000	18	-51	-18
		0.278	6	0.179	0.076	0.003	4.67	4.58	0.000	51	21	-21
					0.331	0.003	4.65	4.56	0.000	-66	-24	27
		0.163	9	0.098	0.099	0.003	4.60	4.51	0.000	-48	-75	-27
					0.050	0.005	4.46	4.38	0.000	-21	33	27
		0.135	10	0.080	0.223	0.006	4.36	4.28	0.000	3	-75	-33
					0.668	0.024	3.83	3.77	0.000	6	-60	-9

рис. 6: Пример представления результатов статистической постобработки. Слева – зоны активации при выполнении двигательной парадигмы (поднимание – опускание правого указательного пальца), совмещенные с объемной реконструкцией головного мозга. Справа – статистические данные для каждой зоны активации

быть представлены в цифровом формате с указанием статистической значимости зоны активации, ее объема и координат в стереотаксическом пространстве (рис. 6).

Применение фМРТ

В каких же случаях проводят фМРТ? Во-первых, в чисто научных целях: это исследование работы нормального мозга и его функциональной асимметрии. Данная методика возродила интерес исследователей к картированию функций головного мозга: не прибегая к инвазивным вмешательствам можно увидеть, какие зоны головного мозга отвечают за тот или иной процесс. Пожалуй, наибольший прорыв был сделан в понимании высших когнитивных процессов, включая внимание, память и исполнительные функции. Подобные исследования позволили применять фМРТ в практических целях, далеких от медицины и нейронаук (в качестве детектора лжи, при маркетинговых исследованиях и др.).

Кроме того, фМРТ пытаются активно применять в практической медицине. В настоящее время данная методика широко используется в клинической практике для предоперационного картирования основных функций (двигательных, речевых) перед нейрохирургическими вмешательствами по поводу объемных образований головного мозга или некурабельной эпилепсии. В США даже существует официальный документ – практическое руководство, составленное Американским рентгенологическим колледжем и Американским обществом нейрорадиологии, где подробно расписана вся процедура [11].

Исследователи также пытаются внедрить фМРТ в рутинную клиническую практику при различных неврологических и психических заболеваниях. Основной целью многочисленных работ в данной области является оценка изменения функционирования мозга в ответ на повреждение того или иного его участка – выпадение и (или) переключение зон, их смещение и т.п., а также динамическое наблюдение перестройки зон активации в ответ на проводимую медикаментозную терапию и (или) реабилитационные мероприятия.

В конечном счете, фМРТ-исследования, проводимые на больных различных категорий, могут помочь определить прогностическое значение различных вариантов функциональной перестройки коры для восстановления нарушенных функций и выработать оптимальные алгоритмы лечения.

Возможные неудачи исследования

При планировании фМРТ всегда следует иметь в виду различные противопоказания, ограничения и возможные источники ошибок при интерпретации данных, получаемых как для здоровых добровольцев, так и для пациентов. К ним относятся:

- любые факторы, воздействующие на нейроваскулярное взаимодействие и гемодинамику и, как следствие, на BOLD-контраст; поэтому всегда нужно учитывать возможные изменения церебрального кровотока, например, из-за окклюзий или выраженных стенозов магистральных артерий головы и шеи, приема вазоактивных препаратов; известны и факты снижения или даже инверсии BOLD-ответа у некоторых пациентов со злокачественными глиомами вследствие нарушения авторегуляции [3, 8];
- наличие у исследуемого противопоказаний, общих для любого МРТ-исследования (кардиостимуляторы, клаустрофобия и проч.);
- металлоконструкции в области лицевого (мозгового) отделов черепа (не снимаемые зубные протезы, клипсы, пластины и т. п.), дающие выраженные артефакты в режиме «градиентное эхо»;
- отсутствие (затруднение) сотрудничества со стороны испытуемого во время выполнения задания, связанное как с его когнитивным статусом, так и со снижением зрения, слуха и т. п., а также с отсутствием мотивации и должного внимания к выполнению задания;
- выраженное движение обследуемого во время выполнения заданий;
- неправильно спланированный дизайн исследования (выбор контрольного задания, продолжительность блоков или всего исследования и проч.);
- тщательная разработка заданий, что особенно важно для клинической фМРТ, а также при исследовании группы людей или одного и того же испытуемого в динамике для возможности сравнения получаемых зон активации; задания должны быть воспроизводимы, то есть одинаковыми на протяжении всего периода исследования и доступны для выполнения всеми испытуемыми; одним из возможных решений для пациентов, которые самостоятельно не могут выполнять связанные с движением задания, является использование пассивных парадигм с применением различных устройств для приведения конечностей в движение;
- неправильный выбор параметров сканирования (время эхо – TE, время повторения – TR);
- неверно заданные параметры постобработки данных на различных этапах;

— ошибочная интерпретация полученных статистических данных, неверное картирование зон активации.

Заключение

Несмотря на приведенные выше ограничения, фМРТ является важной и многогранной современной методикой нейровизуализации, которая сочетает в себе преимущества высокого пространственного разрешения и неинвазивности с отсутствием необходимости внутривенного контрастного

усиления и воздействия радиации. Однако данная методика очень сложна, и для успешного выполнения задач, поставленных перед работающим с фМРТ исследователем требуется мультидисциплинарный подход — привлечение к исследованию не только нейрорентгенологов, но и биофизиков, нейрофизиологов, психологов, логопедов, врачей клинической практики, математиков. Только в этом случае возможно использование всего потенциала фМРТ и получение действительно уникальных результатов.

Список литературы

1. Ashburner J., Friston K. Multimodal image coregistration and partitioning — a unified framework. *NeuroImage* 1997; 6 (3): 209–217.
2. Brian N. Pasley, Ralph D. Freeman. Neurovascular coupling. *Scholarpedia* 2008; 3 (3): 5340.
3. Chen C.M., Hou B.L., Holodny A.I. Effect of age and tumor grade on BOLD functional MR imaging in preoperative assessment of patients with glioma. *Radiology* 2008; 3: 971–978.
4. Filippi M. fMRI techniques and protocols. Humana press 2009: 25.
5. Friston K.J., Williams S., Howard R. et al. Movement-related effects in fMRI time-series. *Magn. Reson. Med.* 1996; 35: 346–355.
6. Glover, G.H., Lai S. Self-navigated spiral fMRI: Interleaved versus single-shot. *Magn. Reson. Med.* 1998; 39: 361–368.
7. Haller S., Bartsch A.J. Pitfalls in fMRI. *Eur. Radiol.* 2009; 19: 2689–2706.

8. Hsu Y.Y., Chang C.N., Jung S.M. et al. Blood oxygenation level-dependent MRI of cerebral gliomas during breath holding. *J. Magn. Reson Imaging* 2004; 2: 160–167.
9. Huettel S.A., Song A.W., McCarthy G. Functional magnetic resonance imaging. Sinauer Associates, Inc. 2004: 295–317.
10. Ogawa S., Lee T.M. Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: In vivo and in vitro measurements and image simulation. *Magn. Reson. Med.* 1990; 16 (1): 9–18.
11. Practice guideline for the performance of functional magnetic resonance imaging of the brain (fMRI). ACR practice guideline. American College of Radiology 2007; 3: 153–156.
12. Talairach J., Tournoux P. Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3-Dimensional Proportional System — an Approach to Cerebral Imaging. Thieme Medical Publishers. New York: 1988.

Functional Magnetic Resonance Imaging

E.I. Kremneva, R.N. Konovalov, M.V. Krotenkova

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

Key words: fMRI, BOLD-contrast, paradigm, post processing

Since the early 1990s, fMRI has come to dominate the brain mapping field due to its relatively low invasiveness, absence of radiation exposure, and relatively wide availability. It measures the hemodynamic response related to neural activity in the brain (BOLD-effect). During planning fMRI experiment it is important to take into account equipment (MRI scan, devices for the stimuli presentation), experimental design and post processing. The last one includes several important steps, such as realign-

ment, co-registration, normalization, smoothing. Nowadays fMRI is widely used not only in research field, especially for cognitive studies, but in clinical practice. However investigator should always remember some limitations and controversies, especially in patients with various nosological forms. It is also important to draw many specialists in experiment and its interpretation — neuroradiologists, MR-physicists, clinicians, psychologists, etc. — while fMRI is multidisciplinary methodic.

Контактный адрес: Кремнева Елена Игоревна — асп. отделения лучевой диагностики Научного центра неврологии РАМН. Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. Тел.: +7 (916) 163-38-48; e-mail: moomin10j@mail.ru

Р.Н. Конавалов — канд. мед наук, старш. науч. сотрудник отделения лучевой диагностики НЦН РАМН;

М.В. Кротенкова — канд. мед наук, зав. отделением лучевой диагностики НЦН РАМН (Москва).

NYCOMED

АКТОВЕГИН®

энергия жизни



Универсальный антигипоксикант и антиоксидант, применяющийся в комплексной терапии различных неврологических и метаболических заболеваний, а также их осложнений

- **Метаболические и сосудистые заболевания головного мозга (инсульт, ЧМТ, энцефалопатии различного генеза):**
1000-2000 мг внутривенно капельно 10-14 дней, далее по 400-800 мг внутривенно (до 5 мл в/м) 10 дней, затем по 1-2 таблетки 3 раза в день, не менее 4-6 недель
- **Периферические сосудистые, метаболические нарушения и их последствия, в том числе диабетическая полиневропатия:**
400-2000 мг внутривенно капельно (до 5 мл в/м) 10-20 дней, далее по 1-2 таблетки 3 раза в день, не менее 4-6 недель
- **Заживление ран (трофические язвы, синдром диабетической стопы, пролежни, обморожения):**
800-2000 мг внутривенно капельно (до 5 мл в/м) 10-20 дней, далее по 1-2 таблетки 3 раза в день, не менее 4-6 недель

Дозы зависят от степени тяжести и выраженности симптомов заболевания

Информация для специалистов здравоохранения.
Полная информация о применении и противопоказаниях в инструкции.
ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»:
РФ, 119048 Москва, ул. Усачева, д.2, стр.1
Тел.: +7 (495) 933 5511, Факс: +7 (495) 502 1625

www.actovegin.ru
www.nycomed.ru

Рег. номер: № П N 014635/01 от 25.02.2006, № П N 014635/02 от 14.03.2006, № П N 014635/03 от 19.12.2007, № П N 014635/04 от 19.12.2007, № П N 014635/05 от 14.03.2006, № П N 014635/06 от 23.02.2006, № П N 014635/07 от 17.03.2008

J/Puread11467

Инвазивная Неврология Хронической Боли



Medtronic

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 нейроваскулярными 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

Мексиприм®

Надежное восстановление утраченного



Мексиприм®
включен:
✓ в список ЖНВЛС
✓ в перечень ДЛО¹
✓ в стандарты²

¹ В перечень ДЛО этилметилгидроксипиридина сукцинат включен в виде таблеток

² Этилметилгидроксипиридина сукцинат включен в стандарты медицинской помощи больным стенокардией³, инфарктом миокарда⁴, инсультом⁵

³ Приказ Министерства Здравоохранения и социального развития № 671 от 25.09.2006

⁴ Приказ Министерства Здравоохранения и социального развития № 582 от 02.08.2006

⁵ Приказ Министерства Здравоохранения и социального развития № 513 от 01.08.2007

- ✓ Современный нейропротектор
- ✓ Улучшает метаболизм и кровоснабжение головного мозга
- ✓ Эффективен при церебральной ишемии



STADA
www.stada.ru



БОЛЬ
ИНФОРМАЦИОННЫЙ
ПОРТАЛ

ВСЕ О БОЛИ

Информационный портал Боль

источник информации №1

для врачей и пациентов

www.paininfo.ru
info@paininfo.ru

II Национальный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием)



21 – 23 сентября 2011 года

21 сентября 2011 года,

в первый день Конгресса, состоятся учебные циклы по актуальным проблемам двигательных расстройств на базах ведущих клинических и научных центров Москвы:

- **Лечение ранних и поздних стадий болезни Паркинсона**
(на базе кафедры неврологии РМАПО и Центра экстрапирамидных заболеваний МЗ СР России, кураторы – проф. О.С. Левин, проф. Н.В. Федорова).
- **Недвигательные расстройства при болезни Паркинсона**
(на базе кафедры нервных болезней и клиники им. А.Я.Кожевникова Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, куратор – акад. РАМН Н.Н.Яхно).
- **Редкие формы экстрапирамидных заболеваний**
(на базе Научного центра неврологии РАМН, кураторы – проф. С.Н.Иллариошкин, проф. И.А.Иванова-Смоленская).
- **Двигательные расстройства при истерии**
(на базе кафедры неврологии ФГПО Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, куратор – проф. В.Л.Голубев).

Запись на учебные циклы проводится по предварительной заявке (форма прилагается), которую необходимо отправить по адресу: congress@neurology.ru Циклы для зарегистрированных участников Конгресса проводятся бесплатно, но прием заявок ограничен в зависимости от учебных мест. Более подробная информация о проведении циклов будет с **01 апреля 2011 г. (www.neurology.ru)**.

По окончании цикла выдается Сертификат участника.

22 и 23 сентября 2011 года

Конгресс будет проходить в здании
Правительства г. Москвы,
ул. Новый Арбат, д.36

Основные направления работы Конгресса:

- Болезнь Паркинсона: итоги и перспективы исследований.
- Программа регистра паркинсонизма в Российской Федерации.
- Немоторные проявления болезни Паркинсона.
- Популяционный скрининг, факторы риска, вопросы ранней диагностики и профилактики болезни Паркинсона.
- Молекулярные основы и экспериментальные модели паркинсонизма.
- Специальные высокотехнологичные методы лечения паркинсонизма и других экстрапирамидных заболеваний.
- Неотложные состояния при экстрапирамидных заболеваниях.
- Современные алгоритмы фармакотерапии болезни Паркинсона и других экстрапирамидных заболеваний.
- Реабилитация больных с расстройствами движений. Вопросы качества жизни. Программа социальной поддержки больных и членов их семей.
- Учебные циклы по наиболее актуальным проблемам двигательных расстройств.

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

Оргкомитет Конгресса:

Научный центр неврологии РАМН,
Национальное общество по изучению
болезни Паркинсона и расстройств движений.
Москва, 125367, Волоколамское шоссе, д.80.
Тел.: 8 (499) 7408079, (495) 4902201, (495) 4902043;
Факс: 8 (499) 7408079.
E-mail: congress@neurology.ru, nko@neurology.ru,
snl@neurology.ru с пометкой «Паркинсонизм»

Технический организатор:

ООО «ДИАЛОГ»
Тел/факс: (495) 631-7383
E-mail: tv_press@inbox.ru
www.expdialog.ru

Цереброваскулярные нарушения при антифосфолипидном синдроме

Л.А.Калашникова

Научный центр неврологии РАМН (Москва)

Ключевые слова: антитела к фосфолипидам, антифосфолипидный синдром, ишемический инсульт, молодой возраст, синдром Снеддона

Антифосфолипидный синдром (АФС) представляет собой системное аутоиммунное нарушение, характеризующееся выработкой патогенетически значимых антифосфолипидных антител (аФЛ) с развитием протромботического состояния, проявляющегося тромбозами и акушерской патологией. Формирование концепции АФС и его интенсивное изучение относится к 80-м годам прошлого века, когда были разработаны и внедрены в клинику радиоиммунный и иммуноферментный методы определения антител к кардиолипину (аКЛ) [19, 20, 32]. Существенную роль в развитие АФС внес английский ревматолог Hughes, именем которого в 1994 г. на международном симпозиуме по антифосфолипидным антителам было предложено обозначать этот синдром. В нашей стране изучение неврологических аспектов синдрома впервые было начато также в конце 80-х, в Кардиологическом научном центре РАМН и НИИ ревматологии РАМН, которые работали в тесном сотрудничестве.

По мере изучения проблемы и накопления опыта, происходило уточнение критериев диагностики АФС. Последний пересмотр классификации АФС проводился на 11-м Международном конгрессе по аФЛ в 2006 г. в Сиднее [34]. Согласно этой классификации, диагноз АФС может ставиться при наличии у больного, по крайней мере, одного клинического и одного лабораторного критерия.

К *клиническим критериям* относятся артериальные или венозные тромбозы различной локализации (периферические венозные тромбозы, инфаркт миокарда, ишемический инсульт, инфаркт какого-либо органа и т.д.), объективизированные визуализационными (ультразвуковое исследование, ангиография) или гистологическими методами. Еще одним клиническим критерием служит акушерская патология, а именно:

- необъяснимая гибель плода (≥ 1) после 10 недель беременности при отсутствии его морфологической патологии по данным ультразвукового исследования или морфологии;
- преждевременные роды (≥ 1) — до 34 недели беременности из-за эклампсии (тяжелой преэклампсии) или плацентарной недостаточности при морфологически нормальном плоде;
- повторные (≥ 3) спонтанные аборт (до 10 недель беременности) при отсутствии анатомической, гормональной или хромосомной патологии у родителей.

К *лабораторным критериям* относится наличие:

- положительного волчаночного антикоагулянта (ВА), исследованного в соответствии с рекомендациями международного общества по тромбозам и гемостазу [13, 42];
- положительных антикардиолипидных антител в титре более 40 GPL, MPL;
- положительных антител к $\beta 2$ -гликопротеину I ($\alpha 2$ GP-I) изотипов G или M (>99 th percentile).

При этом обязательным условием является получение позитивных результатов не менее чем при двух исследованиях, проведенных с интервалом не менее 12 недель. Это требование продиктовано необходимостью исключения ложноположительных результатов. Знание и соблюдение этих диагностических критериев имеет принципиальное значение, так как согласно нашему опыту в настоящее время наблюдается неоправданная гипердиагностика АФС в области неврологии.

Артериальные тромбозы у больных с аФЛ развиваются в различных органах, но чаще всего (примерно в половине случаев) — в артериях мозга, что приводит к ишемическим инсультам (ИИ), переходящим нарушениям мозгового кровообращения (ПНМК) и сосудистой деменции [2, 4, 12, 14, 15, 30]. Тромбозы вен и венозных синусов головного мозга при АФС развиваются не часто. Именно неврологические нарушения, обусловленные тромбозами, включены в диагностические критерии АФС.

Наряду с этим, у многих больных с АФС имеются неврологические расстройства, обусловленные не тромбозами, а первичным, очевидно, иммунологически опосредованным повреждением вещества головного мозга. К ним относятся эпилептические припадки, хорей, синдром, имитирующий рассеянный склероз, зрительная и периферическая невропатия и др. [2, 3, 22, 36]. Следует особо подчеркнуть, что при отсутствии ишемических НМК или системных тромбозов эти проявления не могут служить клиническими критериями АФС.

Ассоциация выработки аФЛ с тромбозами различной локализации, являющаяся основой диагностики АФС, определяется уникальной способностью последних вмешиваться в различные звенья коагуляционного каскада, реагировать с тромбоцитами, моноцитами и эндотелием сосудов, следствием чего служат: инактивация системы естественного антикоагулянта протеина С; активация тканевого фактора, который инициирует тромбообразование;

пониженное выделение активатора тканевого плазминогена; повышение агрегации тромбоцитов; выделение провоспалительных цитокинов; экспрессия молекул адгезии эндотелием, а также некоторые другие изменения в системе коагуляции [17, 21, 33, 35].

Частота ИИ, обусловленного выработкой аФЛ, среди прочих причин у молодых пациентов по последним данным составляет 11–12,5% [1, 29], по данным более ранних исследований, она достигала 25% [7, 14, 41, 43]. Отмеченные отличия, по-видимому, обусловлены совершенствованием и уточнением критериев диагностики АФС. До распознавания роли аФЛ в развитии тромбозов и утверждения в клинике понятия АФС причина этих случаев ИИ оставалась неясной («криптогенный» инсульт) или они ошибочно трактовались как обусловленные васкулитом.

Нарушения мозгового кровообращения, сочетающиеся с выработкой аФЛ, в большинстве случаев дебютируют в молодом (до 45 лет) возрасте (средний возраст — 33 года), значительно реже — в детском или более старшем возрасте [2, 4]. По данным Г. Kenet и соавт. (2009), аФЛ, наряду с Лейденской мутацией, служат основной причиной тромбофилии и ишемического инсульта у детей [27]. Чаще заболевают женщины (81%), что связано со спецификой их гормонального фона, благоприятствующего развитию иммунопатологического процесса и прокоагулянтного состояния. Провоцирующими факторами НМК при АФС у женщин могут быть беременность, послеродовой период, дисменорея, преклимакс, что клинически подтверждает значение гормональных изменений в реализации имеющегося при АФС прокоагулянтного состояния [2].

Доля ИИ в структуре цереброваскулярных нарушений при АФС достигает 90%, причем в 2/3 случаев он является первым проявлением цереброваскулярных нарушений при АФС. Ишемический инсульт развивается в разных сосудистых бассейнах, чаще всего в бассейне средней мозговой артерии. Отличительной особенностью ИИ при АФС является их связь с поражением интракраниальных, а не экстракраниальных артерий, в связи с чем ультразвуковое исследование магистральных артерий головы не обнаруживает каких-либо изменений. Кроме того, характерна наклонность к рецидивам и сочетанию с ПНМК, что обусловлено наличием у больных прокоагулянтного состояния.

Очаговая неврологическая симптоматика при ИИ обычно развивается очень быстро, сознание, как правило, остается сохранным, а головная боль в большинстве случаев отсутствует. Обычно (около 2/3 случаев) происходит хорошее восстановление нарушенных функций, поскольку инфаркты мозга, согласно данным нейровизуализации, как правило, имеют небольшие или средние размеры. Последнее, в свою очередь, обусловлено тромбозом небольших или средних по диаметру церебральных артерий. Степень регресса очагового неврологического дефицита при повторных инсультах снижается. При отсутствии вторичной профилактики непрямыми антикоагулянтами и аспиринотерапией инсульты рецидивируют.

В трети случаев, по нашим данным, ишемические инсульты сочетаются с ПНМК, а у некоторых больных ПНМК являются единственным проявлением цереброваскулярных расстройств. ПНМК возникают как в системе сонных, так и позвоночных артерий, причем у одного и того же больного они могут развиваться в разных сосудистых бассейнах, что обусловлено их патогенетической связью с

коагуляционными нарушениями, а не со структурными изменениями определенной артерии.

Характерной чертой ПНМК является парциальность и легкость очаговой неврологической симптоматики, что указывает на возникновение преходящей ишемии на ограниченной территории мозга в бассейне небольшой по диаметру артерии. Типична кратковременность (минуты) очаговых неврологических симптомов, хотя в некоторых случаях они могут сохраняться в течение нескольких часов. Частота возникновения ПНМК различна: от ежедневных до единичных на протяжении нескольких месяцев. Несмотря на преходящий характер очаговых неврологических симптомов, у некоторых больных при нейровизуализационном исследовании могут обнаруживаться инфаркты мозга, обычно небольшого размера.

Основным механизмом развития ишемических НМК при АФС является тромбоз артерий мозга *in situ* вследствие гиперкоагуляционного состояния, индуцированного выработкой аФЛ. Некоторые авторы придают значение механизму артерио-артериальной и кардиальной эмболии, учитывая нередко регистрируемые при транскраниальной доплерографии микроэмболы и наличие у больных с АФС по данным Эхо-КГ патологии клапанов сердца (уплотнение створок, локальное краевое утолщение, кальциноз, регургитация, стеноз клапанов) [39]. По нашему мнению, этот механизм не имеет существенного значения в генезе НМК при АФС, так как поражение клапанов сердца присутствует не у всех больных АФС с ИИ, и наличие клапанной патологии не коррелирует с частотой ишемических инсультов и ПНМК [8].

Диагностика НМК, ассоциирующихся с выработкой аФЛ, основана на их клинических особенностях: молодой возраст больных, интактность магистральных артерий головы, небольшие или средние размеры инфарктов мозга. Большое диагностическое значение имеет наличие у больных основных и дополнительных системных проявлений АФС [2, 4]. Хотя бы одно основное системное проявление АФС (невынашивание беременности у женщин — 73%, периферические венозные тромбозы — 29%, ИБС — 31%) имелось у 76% наших больных, причем в 60% случаев эти проявления на несколько лет или месяцев предшествовали НМК. Это повышает их диагностическую значимость и указывает на необходимость тщательного сбора анамнеза.

У больных без основных системных проявлений АФС часто (85%) наблюдались его дополнительные признаки (линеолы¹, мигреноподобные головные боли, хорея, эпилептические припадки и др.), которые более чем в половине случаев предшествовали цереброваскулярным нарушениям [2, 4]. Решающее значение в диагностике АФС у больных с НМК имеет обнаружение аФЛ в титрах, предусмотренных международными классификационными критериями [34].

В рамках АФС отдельно выделяется синдром Снеддона [2, 9, 24–26, 31, 36, 38]. Этот синдром носит имя английского дерматолога, который в 1965 г. описал шесть случаев заболевания, характеризующихся сочетанием двух признаков — цереброваскулярных нарушений и распространенного ливедо [40]. Заслуга I.B. Sneddon в том, что он впервые подчеркнул нозологическую самостоятельность заболевания и его отличие от диффузных болезней соединительной ткани (системной красной волчанки, узелкового периартериита и др.).

¹ Ливедо представляет собой достаточно стойкие, синеватые, ветвящиеся формы пятен на коже, обусловленные нарушением в ней кровообращения в том числе, вследствие расстройства иннервации артерий дермы [11].

В конце 80-х мы впервые в мире показали, что наряду с цереброваскулярными нарушениями и ливедо, у части больных с синдромом Снеддона имеются и другие системные и неврологические проявления. К ним относятся: кардиальная патология (поражение клапанов сердца, ишемическая болезнь сердца), периферические венозные тромбозы, тромбоцитопения, изменения почек (легкая протеинурия, изменение мочевого осадка), внутриутробная гибель плода или спонтанные аборт, головные боли, эпилептические припадки и др. В целом спектр клинических проявлений синдрома Снеддона, по нашим данным, оказался аналогичным таковому при АФС [9]. На это же указывала и работа S. Levine и соавт., опубликованная одновременно с нашей [31].

Несмотря на клиническое сходство синдрома Снеддона и АФС, аФЛ (аКЛ, ВА, аβ2GP-1) определяются не у всех, а только примерно у половины больных с синдромом Снеддона [2, 6]. Так как клинические проявления синдрома Снеддона у больных, имеющих или не имеющих аКЛ/ВА/аβ2GP сходны, а подход к профилактике повторных НМК одинаков — постоянный прием антикоагулянтов и антиагрегантов, мы полагаем, что у больных без аКЛ/ВА/аβ2GP-1 также вырабатываются аФЛ [26]. Поскольку последние представляют собой гетерогенную группу аФЛ, необходима разработка методов их определения с последующей оценкой клинической значимости. Существует и другая точка зрения, согласно которой тромбозы у аКЛ/ВА/аβ2GP-отрицательных больных не связаны с продукцией аФЛ [44].

Цереброваскулярные нарушения при синдроме Снеддона по сравнению с таковыми при АФС без ливедо, характеризуются большей тяжестью: чаще развиваются повторные ИИ, ПНМК, появляются признаки хронической недостаточности кровоснабжения головного мозга в виде головокружения, пошатывания, снижения памяти, симптомы диффузного поражения мозга (энцефалопатия) с развитием когнитивных нарушений разной степени тяжести, вплоть до тяжелой деменции коркового типа, а также псевдобульбарного и подкоркового синдромов [2, 5]. Чаще отмечаются такие системные и неврологические проявления АФС, как поражение клапанов сердца, почечный синдром (следствие микротромбозов в почках), артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, деменция, головная боль, хорея, эпилептические припадки.

С другой стороны, при синдроме Снеддона в отличие от случаев АФС без ливедо, реже отмечаются венозные тромбозы (периферические и церебральные). Отмеченные клинические особенности синдрома Снеддона указывают на то, что для него характерно поражение (тромбозы) более мелких артерий головного мозга и других органов.

Диагноз синдрома Снеддона дифференцируют, в первую очередь, с системной красной волчанкой (СКВ), сочетающейся с вторичным АФС [10]. Именно клинические признаки последнего (тромбозы вен и артерий, тромбоцитопения, невынашивание беременности, ливедо, изменение клапанов сердца и др.) сближают эти два заболевания. Кроме того, у некоторых больных с синдромом Снеддона отмечаются низкие титры антинуклеарного фактора (АНФ) и антител к ДНК, ускорение СОЭ, что характерно для СКВ. Выбор диагноза основывается на отсутствии при синдроме Снеддона таких типичных для СКВ клинических проявлений, как поражение кожи в виде “бабочки” и дискоидной красной волчанки, фотосенсибилизации, серозитов, артритов (у некоторых

больных могут быть артралгии); отсутствию в крови клеток красной волчанки, высоких титров АНФ и аДНК.

Сосудистая деменция

Сосудистая деменция отмечается примерно у четверти больных с цереброваскулярными нарушениями, обусловленными аФЛ. Чаще всего она развивается при синдроме Снеддона — 37%, в остальных случаях (без ливедо) — 5% [2, 4, 5, 22]. Морфологической основой деменции при СС являются множественные микроинфаркты в коре и прилежащем белом веществе головного мозга, причиной которых служит окклюзирующий процесс в артериях поверхности мозга. Деменция в этих случаях классифицируется как мультиинфарктная. Как показала МРТ в режиме диффузионно-взвешенных изображений, развитие каждого небольшого коркового инфаркта клинически протекает асимптомно, однако их постепенная сумма приводит к поражению коры головного мозга. Данное поражение при нейровизуализационном исследовании представлено расширением корковых борозд и нередко ошибочно трактуется как следствие нейродегенеративного процесса.

Деменция обычно начинается со снижения памяти, к которому с течением времени присоединяются нарушения счета, письма, праксиса. Когнитивные нарушения нарастают постепенно, иногда усиливаются после НМК, в среднем, через девять-десять лет после дебюта. При отсутствии патогенетического лечения они становятся выраженными, затрудняя профессиональную и бытовую деятельность больного, то есть достигают степени деменции.

Деменция при АФС, в первую очередь при СС, относится к корковому типу: ее характерным клиническим проявлением являются симптомы очагового нарушения высших психических функций (акалькулия, аграфия, апраксия, семантические и амнестические нарушения). При нейровизуализационном исследовании обнаруживается расширение корковых борозд, наиболее выраженное в задне-теменно-височных отделах головного мозга, в основе которого лежат множественные корковые микроинфаркты. У некоторых больных в этих областях выявляются инфаркты среднего размера. Постепенное развитие деменции, ее корковый тип и наличие на КТ/МРТ диффузного расширения корковых борозд иногда являются причиной ошибочной диагностики болезни Альцгеймера. При выборе диагноза решающее значение имеет молодой или средний возраст больных, наличие у них ПНМК и ишемических инсультов, ливедо на коже, а также присутствие других неврологических и системных проявлений АФС [5].

Некоторое значение в развитии когнитивных нарушений при АФС может иметь первичное иммунное повреждение головного мозга, а не ухудшение его кровоснабжения [37].

Тромбоз синусов головного мозга

Нарушение венозного кровоснабжения мозга при АФС встречается редко. Тромбоз венозных синусов головного мозга и церебральных вен в общей структуре цереброваскулярных нарушений при АФС составляет, по нашим данным, 3% [2]. Тромбоз венозных синусов может развиваться в детстве (12–14 лет), являясь первым проявлением АФС, или в более позднем возрасте, когда уже имеются другие проявления АФС.

Чаще всего тромбируются верхний сагиттальный и поперечный синусы мозга. Клиническая картина обычно представлена синдромом внутричерепной гипертензии: головная боль, головокружение, тошнота, рвота, снижение и двоение зрения, эпилептические припадки (редко), отек дисков зрительных нервов на глазном дне, повышение ликворного давления при нормальном клеточном составе ликвора и существенно не измененном уровне белка.

Признаки внутричерепной гипертензии иногда сочетаются с легкими очаговыми неврологическими симптомами, в основе которых лежат микрокровоизлияния и некрозы, обусловленные разрывом тромбированных вен и затруднением венозного оттока. Симптомы тромбоза венозных синусов мозга возникают или достаточно остро, или нарастают на протяжении нескольких часов или даже недель. Большое значение в диагностике тромбоза синусов головного мозга в настоящее время принадлежит неинвазивному методу — МРТ головного мозга, выполненной в режиме веносинусографии.

Лечение и профилактика НМК при АФС связаны с основными механизмами действия аФЛ — их вмешательством в коагуляционный каскад. Основой лечения и профилактики повторных ишемий мозга служит применение антикоагулянтов непрямого действия, аспирина и гепарина [2, 4, 7, 23, 28, 33]. В остром периоде инсульта применяются антикоагулянты прямого действия — гепарин, фраксипарин, клексан. Для профилактики повторных НМК и ПНМК используются антикоагулянты непрямого действия (варфарин, фенилин, синкумар, кумадин), небольшие дозы аспирина (тромбо-АСС, кардиомагнил) или их комбинация. При этом эффективность антикоагулянтов значительно выше, чем аспирина.

Лечение антикоагулянтами непрямого действия проводится под контролем международного нормализованного отношения (МНО), которое рекомендуется поддерживать на уровне

2–3 [16, 18]. Наличие сопутствующей аФЛ-ассоциированной тромбоцитопении не является противопоказанием для вторичной профилактики НМК, однако клинический и лабораторный контроль за больными должен быть более тщательным [33]. В отдельных случаях, при наличии побочных эффектов от приема указанных препаратов, эффективным было лечение плаивиксом. Профилактическое антитромботическое лечение проводится постоянно и его отмена сопряжена с развитием повторных НМК.

Необходимо специально подчеркнуть: несмотря на то, что АФС является иммунологической патологией, связанной с выработкой аФЛ, кортикостероиды не применяются для снижения их выработки [2, 23]. Более того, назначение препарата, по нашим данным, может спровоцировать тромбоз.

С целью иммунокоррекции мы используем плаквенил (200–400 мг перед сном) длительный прием которого позволяет снизить уровень аФЛ, а иногда и повысить число тромбоцитов. В острой ситуации применяется иммуноглобулин внутривенно [2, 23]. В литературе появились сообщения об успешном применении ритуксимаба, особенно при наличии аФЛ-ассоциированной тромбоцитопении и катастрофического АФС, об использовании статинов — новых препаратов с антитромбоцитарным действием, а также препаратов, направленных против некроза опухолей тромбоцитов [23, 33].

В заключении еще раз отметим, что АФС является одной из причин ишемических НМК, ПНМК, мультиинфарктной деменции и тромбоза вен и синусов головного мозга у молодых людей. Диагностика основана на комплексной оценке неврологических и системных проявлений заболевания в сочетании с выявлением (не менее чем двукратным) хотя бы одного из диагностически значимых аФЛ. Ранняя диагностика и своевременное назначение антикоагулянтов позволяет предотвратить развитие повторных инсультов и деменции.

Список литературы

1. Добрынина Л.А., Калашникова Л.А., Павлова Л.Н. Причины ишемического инсульта в молодом возрасте. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. В печати.
2. Калашникова Л.А. Неврология антифосфолипидного синдрома. М.: Медицина, 2003.
3. Калашникова Л.А. Неишемические неврологические проявления у больных с первичным антифосфолипидным синдромом (опыт собственных 16-летних исследований). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2005; 105 (2): 18–23.
4. Калашникова Л.А. Первичный антифосфолипидный синдром и нарушения мозгового кровообращения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2005; 105 (5): 11–16.
5. Калашникова Л.А., Бодарева Э.А., Кашина Е.М. и др. Нарушение высших психических функций и деменция при синдроме Снеддона. Неврологический журнал 1998; 4: 15–18.
6. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Александрова Е.Н. и др. Антитела к фосфолипидам и синдром Снеддона. Нейроиммунология. Материалы XII Всероссийской конференции. Санкт-Петербург 2003; 63.
7. Калашникова Л.А., Насонов Е.Л., Александрова Е.Н. и др. Антитела к фосфолипидам и ишемические нарушения мозгового

- кровообращения в молодом возрасте. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 1997; 6: 59–65.
8. Калашникова Л.А., Насонов Е.Л., Александрова Е.Н. и др. Ишемические нарушения мозгового кровообращения и поражения клапанов сердца при первичном антифосфолипидном синдроме. Клин. мед. 1996; 6: 46–49.
9. Калашникова Л.А., Насонов Е.Л., Кушекбаева А.Е., Грачева Л.А. Синдром Снеддона (связь с антителами к кардиолипину). Клин. мед. 1988; 10: 32–37.
10. Калашникова Л.А., Стоянович Л.З., Насонов Е.Л., Ковалев В.Ю. Дифференциальный диагноз синдрома Снеддона и системной красной волчанки с проявлениями антифосфолипидного синдрома. Клин. ревматология 1993; 1: 22–26.
11. Ложникова С.М., Сахарова Л.В., Калашникова Л.А., Людковская И.Г. Морфологические изменения в коже и поверхностных височных артериях при синдроме Снеддона. Архив пат. 1991; 1: 47–52.
12. Asherson R.A., Mercey D., Phillips G. et al. Recurrent stroke and multi-infarct dementia in systemic lupus erythematosus: association with antiphospholipid antibodies. Ann. Rheum. Dis. 1987; 46: 605–611.

13. Brandt J.T., Triplett D.A., Alving B., Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the ISTH. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1185–90.
14. Brey R., Hart R., Sherman D. et al. Antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia in young people. *Neurology* 1990; 40: 1190–1196.
15. Cervera R., Boffa M.-C., Khamashta M.A., Hughes G.R.U. The Euro-Phospholipid Project epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus* 2009; 18 (Spec No): 889–893.
16. Crowther M.A., Ginsberg J.S., Julian J. et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 1133–1138.
17. Del Papa N., Guidali L., Sala A. et al. Endothelial cells as target for antiphospholipid antibodies. Human polyclonal and monoclonal anti-beta 2-glycoprotein I antibodies react in vitro with endothelial cells through adherent beta 2-glycoprotein I and induce endothelial activation. *Arthritis Rheum.* 1997; 40: 551–561.
18. Finazzi G., Marchioli R., Brancaccio V. et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J. Thromb Haemost.* 2005; 3: 848–853.
19. Gharavi A.E., Harris E.N., Asherson R.A., Hughes G.R.V. Anticardiolipin antibodies: isotype distribution and phospholipid specificity. *Ann. Rheumatol. Dis.* 1987; 46: 1–6.
20. Harris E.N., Gharavi A.E., Boey M.L. et al. Anticardiolipin antibodies: Detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983; 2: 1211–1213.
21. Hoppensteadt D.A., Fabbri N., Bick R.L. et al. Laboratory evaluation of the antiphospholipid syndrome. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2008; 22: 19–32.
22. Hughes G.R. Migraine, memory loss, and “multiple sclerosis.” Neurological features of the antiphospholipid (Hughes’) syndrome. *Postgrad. Med. J.* 2003; 79: 81–83.
23. Hughes G.R.V. Hughes syndrome (the antiphospholipid syndrome) ten clinical lessons. *Autoimmun Rev.* 2008; 7: 262–266.
24. Kalashnikova L.A., Dobrynina L.A., Nasonov E.L. et al. Sneddon’s syndrome (SS) with antiphospholipid antibodies (aPL) and primary antiphospholipid syndrome (PAPS) with cerebrovascular disease (CVD). *J. Autoimmunity* 2000; 15(2): 11.
25. Kalashnikova L.A., Nasonov E.L., Kushebaeva A.E., Gracheva L.A. Anticardiolipin antibodies in Sneddon’s syndrome. *Neurology* 1990; 40: 464–467.
26. Kalashnikova L.A., Nasonov E.L., Stoyanovich L.Z. et al. Sneddon’s syndrome and the primary antiphospholipid syndrome. *Cerebrovasc. Dis.* 1994; 4: 76–82.
27. Kenet G., Sadetzki S., Murad H. et al. Leiden and antiphospholipid antibodies are significant risk factors for ischemic stroke in children. *Stroke* 2000; 31: 1283–1288.
28. Khamashta M.A., Cuadrado M.J., Mujic F. et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid antibody syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 993–997.
29. Kitagawa Y. Antiphospholipid syndrome and stroke. *Rinsho Shinkeigaku* 2005; 45: 852–855.
30. Levine S.R., Deegan M.J., Futrell N., Welch K.M.A. Cerebrovascular and neurological disease associated with antiphospholipid antibodies: 48 cases. *Neurology* 1990; 40: 1181–1189.
31. Levine S.R., Langer S.L., Albers J.W., Welch K.M.A. Sneddon’s syndrome: an antiphospholipid antibody syndrome? *Neurology* 1988; 38: 798–800.
32. Loizou S., McCrea J.D., Rudge A.C. et al. Measurement of anticardiolipin antibodies by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): standardization and quantitation of results. *Clin. Exp. Immunol.* 1985; 62: 738–745.
33. Mehdi A.A., Uthman I., Khamashta M. Antiphospholipid syndrome: pathogenesis and a window of treatment opportunities in the future. *Eur. J. Clin. Invest.* 2010; 40: 451–464.
34. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *J. Thromb Haemost.* 2006; 4: 295–306.
35. Pierangeli S.S., Chen P.P., Raschi E. et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: pathogenic mechanisms. *Semin. Thromb Hemost.* 2008; 34: 236–250.
36. Rodrigues C.E.M., Carvalho J.F., Shoenfeld Y. Neurological manifestations of antiphospholipid syndrome. *Eur. J. Clin. Invest* 2010; 40: 350–359.
37. Shoenfeld Y., Nahum A., Korczyn A.D. et al. Neuronal-binding antibodies from patients with antiphospholipid syndrome induce cognitive deficits following intrathecal passive transfer. *J. Lupus* 2003; 12: 436–442.
38. Sinharay R. Sneddon’s syndrome: additional neurological feature in antiphospholipid (Hughes’) syndrome. *Postgrad. Med. J.* 2003; 79: 550.
39. Sitzer M., Sohngen D., Siebler M. et al. Cerebral microembolism in patients with Sneddon’s syndrome. *Arch. Neurol.* 1995; 52: 271–275.
40. Sneddon I.B. Cerebro-vascular lesions and livedo reticularis. *Br. J. Dermatol.* 1965; 77: 180–185.
41. Toschi V., Motta C., Castelli C. et al. High prevalence of antiphospholipid antibodies in young patients with cerebral ischemia of undetermined cause. *Stroke* 1998; 29: 1759–1764.
42. Wisloff F., Jacobsen E.M., Liestol S. Laboratory diagnosis of the antiphospholipid syndrome. *Thromb Res.* 2002; 108: 263–271.
43. Woimant F., Dosquet C., Kubis N. et al. Anticardiolipin antibodies and ischemic stroke in young adults. *Cerebrovasc. Dis.* 1996; 6: 97.
44. Zelger B., Sepp N., Stockhammer G. et al. Sneddon’s syndrome. A long term follow up of 25 patients. *Arch. Dermatol.* 1993; 129: 437–447.

Cerebrovascular disorders in antiphospholipid syndrome

L.A. Kalashnikova

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

Key words: antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome, ischemic stroke, young adults, Sneddon’s syndrome

Контактный адрес: Калашникова Людмила Андреевна — докт. мед. наук, проф., главн. науч. сотр. 3-го неврологического отделения НЦН РАМН.

Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. Тел.: +7 (495) 490-22-17; e-mail: kalashnikovaNCN@yandex.ru

Вторичные повреждения головного мозга у больных с внутричерепными кровоизлияниями

С.С. Петриков, В.В. Крылов

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

Обзор посвящен проблеме интенсивной терапии вторичных повреждений головного мозга у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой и больных с нетравматическими внутричерепными кровоизлияниями. Представлен подробный анализ литературных данных о влиянии факторов вторичного ишемического повреждения мозга на мозговой кровоток, оксигенацию и метаболизм. Особое внимание уделено методам интенсивной терапии, используемым в лечении вторичных повреждений головного мозга.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, внутричерепное кровоизлияние, вторичное повреждение головного мозга.

Интенсивная терапия больных с внутричерепными кровоизлияниями является крайне актуальной проблемой современной медицины. Черепно-мозговая травма (ЧМТ), геморрагический инсульт и разрывы артериальных аневризм головного мозга остаются одними из главных причин смертности и инвалидизации пациентов трудоспособного возраста.

При возникновении как травматического, так и нетравматического внутричерепного кровоизлияния развиваются первичное и вторичное повреждение вещества мозга [7].

Первичным называют поражение мозга, вызванное воздействием непосредственно повреждающего агента (например, травма, геморрагический инсульт или разрыв артериальной аневризмы головного мозга). В области первичного поражения ткань мозга погибает. Вокруг погибших клеток формируется зона перифокального торможения (зона пенумбры). В этой зоне клетки мозга сохраняют жизнеспособность, но крайне чувствительны к малейшим изменениям доставки кислорода и питательных субстратов [17, 18]. Ухудшение состояния пенумбры, а также условно «интактного» вещества мозга вследствие каких-либо воздействий после развития первичного повреждения называют *вторичным* ишемическим повреждением ткани мозга [17, 18].

Одним из важных факторов, способствующих понижению устойчивости вещества мозга к ишемическим повреждениям, является уменьшение мозгового кровотока (МК) в первые несколько суток после развития внутричерепного кровоизлияния [44]. Нормальное функционирование головного мозга человека возможно лишь при условии постоянного и достаточного кровоснабжения, объем которого значительно больше, чем во всех других органах. Несмотря на высокий уровень метаболической активности, мозг не имеет запасов питательных веществ, и даже кратковременные нарушения церебральной перфузии могут привести к нарушению его функций [3].

Нормальный уровень объемного МК составляет 46–56 мл/100 г/мин [3, 32]. Снижение мозгового кровотока у больных с внутричерепными кровоизлияниями до 19 мл/100 г/мин коррелирует с неблагоприятным прогнозом заболевания [11].

По данным J.P. Muizelaar и соавт. (1989) и D.W. Marion и соавт. (1991) у пострадавших с тяжелой ЧМТ в первые сутки после травмы мозговой кровотока в зоне пенумбры практически вдвое ниже нормальных значений [43, 51].

N.A. Martin и соавт. (1997) описали фазовое изменение мозгового кровотока у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой. Авторы выявили, что в первые сутки после травмы объемный мозговой кровоток существенно снижался. В последующие (вторые-третьи) сутки кровотока был нормальным или несколько повышенным, а с четвертых по 15-е сутки уменьшался до нормальных значений [44]. М.Ш. Промыслов и соавт. (1974) показали, что у больных с разрывом церебральных аневризм регионарный мозговой кровоток в первые сутки после субарахноидального кровоизлияния (САК) был несколько повышен и в среднем составлял 62,25 мл/100 г/мин, на вторые сутки — снижался до 29,92 мл/100 г/мин и нормализовывался к исходу седьмых суток после САК до 49,28 мл/100 г/мин [10].

В раннем периоде внутричерепного кровоизлияния может наблюдаться мозаичность мозгового кровотока. Так, M.R. McLaughlin и D.W. Marion (1996) отметили, что объемный мозговой кровоток в зоне ушиба и прилегающей ткани мозга был существенно ниже, чем в интактном веществе мозга [46]. D.E. Sakas и соавт. (1995) выявили локальную гиперемию у 38% пострадавших с тяжелой ЧМТ, особенно в веществе мозга, прилегающем к внутримозговому или экстрацеребральному очагу повреждения [57].

Несмотря на снижение мозгового кровотока, метаболическая активность головного мозга в условиях повреждения значительно возрастает. Формируется несоответствие между потребностью поврежденной ткани в кислороде и его доставкой к головному мозгу. Недостаток кислорода

приводит к переходу клеток мозга на анаэробный метаболизм. Отражением этого процесса является увеличение концентрации лактата в веществе головного мозга.

Развитие вторичных ишемических повреждений головного мозга повышает риск летального исхода и ухудшает неврологическое восстановление больных с внутримозговыми кровоизлияниями [17, 18].

К основным факторам вторичного ишемического повреждения головного мозга относят: артериальную гипотензию, гипоксемию, гипер- и гипокпапию, анемию, гипертермию и внутримозговую гипертензию [17, 18]. Все эти состояния запускают цепь патологических реакций, приводящих к нарушению доставки кислорода и питательных субстратов к клеткам головного мозга.

Профилактика и лечение вторичных ишемических повреждений головного мозга является важнейшей задачей интенсивной терапии, показанной пострадавшим с тяжелой ЧМТ и больным с нетравматическими внутримозговыми кровоизлияниями. В связи с этим особое внимание уделяют различным способам коррекции вторичных повреждений головного мозга, их влиянию на церебральную оксигенацию и метаболизм.

Гипероксия. Изменения мозгового кровотока под воздействием этого фактора до конца не исследованы. S. Ketty и C. Schmidt (1945, 1948) отметили снижение мозгового кровотока на 13% при увеличении фракции кислорода во вдыхаемом воздухе (FiO_2) до 85–100% [32]. Проведенные в дальнейшем исследования подтвердили уменьшение МК под воздействием гипероксии. Так M. Menzel и соавт. (1999) выявили, что увеличение FiO_2 с 0,35 до 0,6 у пострадавших с тяжелой ЧМТ сопровождалось уменьшением мозгового кровотока на 9% [48].

Данные о влиянии гипероксии на метаболизм головного мозга неоднозначны. M. Reinert и соавт. (2002) в экспериментальной работе на модели субдуральной гематомы отметили, что проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с 100-процентным FiO_2 сразу после нанесения травмы сопровождается выраженным увеличением напряжения кислорода в веществе головного мозга (PbrO_2) и нарастанием концентрации лактата в пораженном веществе мозга. Концентрация глюкозы в пораженном веществе мозга значительно снижалась как при вентиляции с FiO_2 21-процентным, так и 100-процентным. Однако у животных, которым проводили нормобарическую гипероксию, концентрация глюкозы в интерстициальной жидкости мозга нормализовалась быстрее [53].

В последующей работе те же авторы на модели ЧМТ обнаружили нарастание концентрации глюкозы и снижение уровня лактата в интерстициальной жидкости головного мозга при проведении ИВЛ 100%-ным кислородом [54]. M. Menzel и соавт. (1999) выявили, что увеличение FiO_2 с 0,35 до 1,0 у пострадавших с тяжелой ЧМТ сопровождалось повышением PbrO_2 на 359% и снижением концентрации лактата в веществе мозга на 40% [49]. Однако авторы не исследовали динамику отношения «лактат — пируват», которое лучше отражает состояние аэробного метаболизма головного мозга.

J. Nortje и соавт. (2007) при обследовании пострадавших с тяжелой ЧМТ установили, что повышение FiO_2 с 0,21 до 0,35–0,5 приводило к увеличению PbrO_2 с 28 ± 21 мм рт. ст.

до 57 ± 47 мм рт. ст. Авторы не выявили значимых изменений концентрации лактата и пирувата в интерстициальной жидкости мозга, однако отношение «лактат — пируват» достоверно уменьшилось с $34,1 \pm 9,5$ до $32,5 \pm 9$ [52].

C. Tolias и соавт. (2004) провели сравнительное исследование влияния нормобарической гипероксии на показатели церебральной оксигенации и метаболизма у пострадавших с тяжелой ЧМТ. Пациентам основной группы в течение шести часов после поступления в стационар начинали ИВЛ с FiO_2 1,0 и поддерживали нормобарическую гипероксию в течение 24 ч. Больным контрольной группы осуществляли обычную терапию. При анализе данных биохимического состава интерстициальной жидкости головного мозга авторы отметили, что у пациентов, которым проводили гипероксию, концентрация глюкозы была выше, а уровни лактата и глутамата, а также отношение «лактат — пируват» — значительно ниже. Использование гипероксии приводило к значительному снижению ВЧД как во время, так и после окончания ИВЛ со 100-процентным FiO_2 . Авторы также обнаружили лучшие исходы заболевания у больных, которым применяли нормобарическую гипероксию [68].

Некоторые авторы считают, что в связи с ничтожным вкладом PaO_2 в доставку кислорода и отсутствием необходимости в большом PbrO_2 для нормального функционирования митохондрий, напряжение кислорода в артериальной крови у больных с внутримозговыми кровоизлияниями необходимо поддерживать в пределах 100 мм рт. ст. [41].

Так, S. Magnoni и соавт. (2003) не выявили какого-либо влияния гипероксии на метаболизм головного мозга. При повышении FiO_2 с 0,3–0,4 до 1,0 авторы обнаружили значимое повышение PbrO_2 — с $32,7 \pm 18$ мм рт. ст. до $122,6 \pm 45,2$ мм рт. ст., уменьшение концентрации лактата — с $3,21 \pm 2,77$ ммоль/л до $2,9 \pm 2,58$ ммоль/л и пирувата — со 153 ± 56 ммоль/л до 141 ммоль/л. Однако отношение «лактат — пируват» не изменилось [41].

Интересные данные были получены R. Hlatky и соавт. (2008), которые исследовали влияние гипероксии на тканевое напряжение кислорода в условиях различного объема мозгового кровотока [28]. Авторы обнаружили, что при низком МК (менее 20 мл/100 г/мин) гипероксия не приводила к выраженному увеличению PbrO_2 , а при нормальной церебральной перфузии (МК более 20 мл/100 г/мин) — сопровождалась значительным ростом PbrO_2 [28].

Физиология обмена кислорода между сосудистой сетью и веществом головного мозга до конца не известна. Кислород, доставленный к мозгу, должен пересечь гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), попасть во внутриклеточное пространство и, в конечном счете, в митохондрию. Однако некоторые авторы отмечают, что для прохождения кислорода через ГЭБ необходим большой градиент концентрации между артериальной кровью и интерстициальным пространством мозга [16, 47]. Таким образом, напряжение кислорода в артериальной крови является «движущей силой» кислородного обмена в головном мозге.

Некоторые авторы объясняют положительное действие гипероксии тем, что повышение тканевого напряжения кислорода позволяет наладить нарушенную утилизацию кислорода митохондриями [70]. Имеются исследования, показавшие, что повышение концентрации оксида азота блокирует цитохром C. Увеличение тканевого напряжения

кислорода «разблокирует» цитохром С и улучшает работу митохондрий [66, 67].

Также существуют данные о том, что от 10 до 20% церебральных капилляров могут не содержать эритроцитов [36]. В связи с этим транспорт кислорода, не связанный с гемоглобином, имеет значительно большее значение для головного мозга, чем ранее считалось, а повышение напряжения кислорода в веществе мозга путем создания гипероксии является весьма заманчивым направлением интенсивной терапии больных с внутричерепными кровоизлияниями.

Коррекция анемии. По данным P.D. Le Roux и соавт. (2001) частота гемотрансфузий у больных с разрывом артериальной аневризмы головного мозга составляет: 24,5% — в интраоперационном периоде и 44,6% — в послеоперационном периоде [37]. Часть исследователей рекомендуют осуществлять переливание крови при уровне гематокрита 30% и менее [15]. Другие авторы отмечают, что поддержание концентрации гемоглобина в крови в пределах 100–120 г/л не имеет каких-либо преимуществ перед тактикой обеспечения уровня гемоглобина 70–90 г/л [45]. Существуют данные о наличии взаимосвязи между переливанием крови в послеоперационном периоде и развитием ангиоспазма у больных с разрывом артериальной аневризмы головного мозга [60].

По данным экспериментальных исследований, выраженная анемия у животных с внутричерепными кровоизлияниями сопровождается появлением ишемического паттерна церебрального метаболизма [39].

Авторы, исследовавшие динамику церебральной оксигенации у больных с внутричерепными кровоизлияниями при проведении гемотрансфузии, отметили повышение тканевого напряжения кислорода у большинства пациентов. Так S.R. Leal-Noval и соавт. (2006) проанализировали влияние гемотрансфузии на церебральную оксигенацию у пострадавших с тяжелой ЧМТ. Исследователи отметили, что переливание эритроцитной массы сопровождалось повышением $PbrO_2$ у 78,3% больных. Увеличение тканевого напряжения кислорода выявили у всех пациентов: с исходным $PbrO_2$ — менее 15 мм рт. ст. и у 74,5% больных с исходным $PbrO_2$ — более 15 мм рт. ст. [38].

M.J. Smith и соавт. (2005) изучали влияние переливания крови на оксигенацию головного мозга у пострадавших с ЧМТ и больных с нетравматическими внутричерепными кровоизлияниями. Авторы отметили повышение $PbrO_2$ у 74% пациентов, в среднем на $3,2 \pm 8,8$ мм рт. ст. [61]. F. Torella и соавт. (2003) проанализировали влияние гемотрансфузии на церебральную оксигенацию у больных с неповрежденным головным мозгом при помощи церебральной оксиметрии. Исследователи обнаружили значимое увеличение насыщения гемоглобина кислородом в корковых отделах головного мозга [69].

Церебральное перфузионное давление (ЦПД). Поддержание достаточной церебральной перфузии — одна из основных задач интенсивной терапии больных с внутричерепными кровоизлияниями, находящихся в критическом состоянии. Наличие перфузионного давления является физическим условием для обеспечения кровотока, так как продвижение крови по капилляру возможно только при наличии разницы давления на артериальном и венозном конце капилляра. В нормальных условиях МК остается стабиль-

ным в диапазоне изменения ЦПД от 50 до 150 мм рт. ст. При выходе ЦПД за указанные пределы, а также при нарушении ауторегуляции МК перфузия головного мозга становится полностью зависимой от уровня ЦПД [8].

Артериальная гипотензия сопровождается нарушением церебральной оксигенации и метаболизма. Так, K.L. Kiening и соавт. (1996, 1997) выявили, что уменьшение ЦПД до 60 мм рт. ст. и менее у пострадавших с тяжелой ЧМТ приводило к снижению $PbrO_2$ и насыщению гемоглобина кислородом в луковиче яремной вены ($SvJO_2$) [34], а снижение ЦПД до 32 ± 2 мм рт. ст. сопровождалось уменьшением $PbrO_2$ до 13 ± 2 мм рт. ст. [33]. E. De Micheli и соавт. (2007) установили, что артериальная гипотензия менее 100 мм рт. ст. приводит к снижению концентрации пирувата и повышению концентрации глутамата, глицерола и отношения «лактат — пируват» в веществе головного мозга [21]. G. Clifton и соавт. (2002) обнаружили, что снижение среднего артериального давления до уровня менее 70 мм рт. ст. и ЦПД — менее 60 мм рт. ст. ухудшает выживаемость у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой [19].

Однако вопрос о выборе оптимального уровня ЦПД у больных с внутричерепными кровоизлияниями не решен. Большинство авторов отмечают улучшение мозгового кровотока, оксигенации и метаболизма головного мозга при увеличении ЦПД. Так M. Joseph и соавт. (2003) при обследовании больных с ангиоспазмом после разрыва артериальной аневризмы головного мозга установили, что повышение среднего артериального давления с 102,4 до 132,1 мм рт. ст. приводило к увеличению мозгового кровотока в области снабжения спазмированной артерией с 19,2 до 33,7 мл/100 г/мин [30].

N. Stocchetti и соавт. (1998) выявили тесную корреляцию между уровнем ЦПД и $PbrO_2$, а также отметили, что увеличение ЦПД приводит к более выраженному повышению напряжения кислорода в веществе мозга при исходном уровне $PbrO_2$ менее 20 мм рт. ст. [62]. C.S. Robertson и соавт. (1999) установили, что поддержание ЦПД более 70 мм рт. ст. в условиях нормовентиляции сопровождается снижением количества и уменьшением продолжительности эпизодов десатурации в луковиче яремной вены [55]. K.L. Kiening и соавт. (1997) отметили рост $PbrO_2$ с 13 ± 2 до 21 ± 1 мм рт. ст. при увеличении ЦПД с 32 ± 2 до 67 ± 4 мм рт. ст. [33].

Однако поддержание высокого ЦПД не всегда гарантирует нормальную церебральную оксигенацию. Так J. Sahuquillo и соавт. (2000) установили, что даже при высоком ЦПД напряжение кислорода в ткани мозга может находиться ниже ишемического порога в 14 мм рт. ст. [56]. F. Artru и соавт. (1998) отметили, что нормальные значения ЦПД не гарантируют достаточной тканевой оксигенации в веществе мозга, примыкающем к очагу первичного повреждения [13]. Существуют данные, что использование артериальной гипертензии на фоне нарушенной ауторегуляции мозгового кровотока может привести к развитию вазогенного отека мозга и внутричерепной гипертензии [6, 9].

Волемический статус. Наиболее частой причиной артериальной гипотензии у больных с внутричерепными кровоизлияниями, находящихся в критическом состоянии, является гиповолемия. К гиповолемии чаще всего приводят: кровопотеря, недостаточное поступление жидкости, повышенная температура тела, рвота, несладкий диабет, нарушения центрального механизма сосудистого тонуса

[4, 7]. Основным методом коррекции гиповолемии является инфузионная терапия. Быстрая коррекция волемического статуса у больных с внутричерепными кровоизлияниями предотвращает развитие вторичных ишемических повреждений головного мозга и сопровождается снижением летальности [72].

Многие авторы считают, что больным с внутричерепными кровоизлияниями необходимо поддерживать состояние нормоволемии или незначительную гипervолемию. Так, D. Henzler и соавт. (2001) при обследовании пострадавших с тяжелой ЧМТ выявили, что у выживших больных объем инфузионной терапии был практически в два раза выше, чем у умерших пациентов [27]. G. Clifton и соавт. (2002) на большой выборке больных установили, что одним из основных предикторов плохого прогноза при тяжелой ЧМТ является отрицательный водный баланс — более чем —594 мл в сутки [19]. Существуют данные о положительном опыте использования гипervолемии у пациентов с нетравматическими внутричерепными кровоизлияниями [5].

Однако некоторые авторы отмечают, что создание гипervолемии не имеет преимуществ перед обычной терапией. Так M. Joseph и соавт. (2003) не отметили какой-либо динамики мозгового кровотока при введении коллоидного раствора больным с вазоспазмом после разрыва церебральной аневризмы [30].

Схожие данные были получены в экспериментальной работе E. Muench и соавт. (2007). Авторы отметили, что повышение среднего артериального давления до 143 ± 10 мм рт. ст. привело к значительному увеличению мозгового кровотока и оксигенации головного мозга. Гипervолемия сопровождалась незначительным увеличением мозгового кровотока и никак не повлияла на церебральную оксигенацию [50].

Обращает на себя внимание крайне скудное количество исследований, посвященных оценке волемического статуса и проведению инфузионной терапии больным с внутричерепными кровоизлияниями, находящихся в критическом состоянии. Данные о влиянии волемического статуса на внутричерепное давление, оксигенацию и метаболизм головного мозга отсутствуют.

Напряжение углекислоты в артериальной крови. Гипокапния сопровождается уменьшением мозгового кровотока и снижением кровенаполнения головного мозга. По данным A.P. Шахновича и Л.С. Миловановой (1974) выраженная гипокапния (PaCO_2 — 15–17 мм рт. ст.) сопровождалась снижением мозгового кровотока, в некоторых случаях — до 17 мл/100 г/мин [11]. В связи с этим гипervентиляция может привести к нарушению церебральной оксигенации и метаболизма. J.A.C. Suazo и соавт. (2000) установили, что уменьшение PaCO_2 на $3,8 \pm 1,7$ мм рт. ст. сопровождалось снижением PbrO_2 на $2,8 \pm 3,7$ мм рт. ст. [65]. K.L. Kiening и соавт. (1997) обнаружили, что уменьшение напряжения углекислоты в конце выдоха с 29 ± 3 до 21 ± 3 мм рт. ст. сопровождалось нормализацией ВЧД и ЦПД, однако приводило к снижению PbrO_2 с 31 ± 2 до 14 ± 3 мм рт. ст. [33]. G.H. Schneider и соавт. (1998) выявили, что уменьшение PaCO_2 с $32,4 \pm 0,6$ до $27,7 \pm 0,5$ мм рт. ст. сопровождалось снижением PbrO_2 с $24,6 \pm 1,4$ до $21,9 \pm 1,7$ мм рт. ст. [58]. T.F. Bardt и соавт. (1998) показали, что снижение напряжения углекислоты в выдыхаемом воздухе менее 28 мм рт. ст. было причиной 48% эпизодов снижения PbrO_2 до уровня менее 10 мм рт. ст. у пострадавших с ЧМТ [14].

D.W. Marion и соавт. (2002) исследовали влияние гипervентиляции PaCO_2 до 24 мм рт. ст. на метаболизм головного мозга у пострадавших с ЧМТ через 24–36 часов и через три–четыре дня после травмы. Авторы отметили, что через 24–36 часов после травмы у восьми из 20 больных гипervентиляция приводила к увеличению отношения «лактат — пируват» на 10% и более. Через три–четыре дня после травмы отношение «лактат — пируват» при проведении гипervентиляции повысилось только у двух из 13 больных [43].

Некоторые авторы отметили, что гипокапния может как уменьшать, так и увеличивать регионарный мозговой кровоток и церебральную оксигенацию. Так R. Imberti и соавт. (2000) был представлен интересный случай проведения гипervентиляции двум пациентам с тяжелой ЧМТ. Авторы отметили различное влияние гипervентиляции на напряжение кислорода в веществе головного мозга. У одного больного этот показатель вырос, а у другого, наоборот, снизился [29].

И.Г. Бобринская и соавт. (2002) обнаружили, что у части пострадавших с тяжелой ЧМТ уменьшение PaCO_2 сопровождалось улучшением кислородного бюджета мозга и благоприятно изменяло мозговой кровоток, а у других больных, наоборот, отмечалось ухудшение церебральной оксигенации [1]. Letarte P.B. и соавт. (1999) выявили, что снижение PaCO_2 до 10 мм рт. ст. в течение 30 мин у пострадавших с ЧМТ у 20% пациентов сопровождалось выраженным уменьшением мозгового кровотока, однако не приводило к каким-либо значимым изменениям отношения «лактат — пируват» [40]. M.N. Diringier и соавт. (2002) выявили выраженное уменьшение мозгового кровотока под влиянием гипervентиляции. Однако авторы обнаружили, что церебральный метаболизм не изменился и поддерживался за счет увеличения коэффициента экстракции кислорода [22]. J. Cruz (1995) отметил нормализацию углеводного обмена мозга при поддержании PaCO_2 в пределах 25 мм рт. ст. [20].

Некоторые авторы предлагают поддерживать напряжение углекислоты в артериальной крови в пределах 30–35 мм рт. ст., однако большинство рекомендует определять безопасный уровень гипervентиляции при помощи мониторинга насыщения гемоглобина кислородом в оттекающей от мозга крови и напряжения кислорода в веществе мозга [1, 33].

Температура тела. Под гипертермией понимают повышение центральной температуры тела до $38,3^\circ \text{C}$ и более. Температура головного мозга превышает центральную температуру на $0,32$ – $1,9^\circ \text{C}$ и сопровождается ростом ВЧД [26, 63]. Основной причиной повышения ВЧД является увеличение мозгового кровотока и внутричерепного объема крови.

В литературе практически отсутствуют сведения о влиянии гипертермии и методов ее коррекции на метаболизм головного мозга. Однако, гипертермия является одним из важных факторов вторичного повреждения мозга. Так, S. Schwartz и соавт. (2000) отметили, что продолжительная гипертермия выше $37,5^\circ \text{C}$ сопровождается увеличением летальности у больных с внутричерепными кровоизлияниями [59]. N. Stocchetti и соавт. (2002) выявили, что частота гипертермии у пострадавших с тяжелой ЧМТ составляла 73%, а ее развитие приводило к увеличению времени пребывания больных в отделении реанимации [64].

По данным А.Р. Шахнович и Л.С. Миловановой (1974), повышение температуры тела до 39° С приводило к выраженному увеличению мозгового кровотока, в некоторых наблюдениях — до 139 мл/100 г/мин [11]. В экспериментальной работе Н. Katsumura и соавт. (1995) было показано, что гипертермия сопровождается увеличением мозгового кровотока с 38,1 до 49,1 мл/100 г/мин и повышением ВЧД с 10,3 до 16,8 мм рт. ст. [66]. Авторы отметили, что в условиях выраженной гипертермии увеличение артериального давления приводило к синхронному изменению мозгового кровотока и ВЧД, то есть способность к ауторегуляции мозгового кровотока утрачивалась [31].

Однако, по данным других исследователей, повышение температуры тела не всегда сопровождается выраженными изменениями церебральной оксигенации и метаболизма. Так, N. Stocchetti и соавт. (2005) отметили, что увеличение температуры тела у пострадавших с тяжелой ЧМТ с $38 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ до $39,3 \pm 0,3^{\circ}\text{C}$ не сопровождалось выраженным повышением ВЧД и приводило к уменьшению артерио-венозной разницы по кислороду с $4,2 \pm 0,7$ до $3,8 \pm 0,5$ объемных процентов и нарастанию напряжения кислорода в веществе головного мозга с 32 ± 21 до 37 ± 22 мм рт. ст. Авторы не обнаружили каких-либо значимых изменений биохимического состава интерстициальной жидкости мозга. Отношение «лактат — пируват» до подъема температуры составляло $37,7 \pm 34,6$, а на высоте лихорадки — $33,6 \pm 23,9$ [63].

Коррекция внутричерепной гипертензии. Повышение ВЧД приводит к уменьшению мозгового кровотока и ишемии головного мозга. Однако сведения о влиянии внутричерепной гипертензии на оксигенацию и метаболизм ГМ противоречивы. По данным большинства авторов, развитие внутричерепной гипертензии сопровождается ухудшением церебральной оксигенации и метаболизма. S.P. Gorinath и соавт. (1994) отметили, что повышение ВЧД является наиболее частой причиной снижения SvjO_2 ниже ишемического порога у пострадавших с тяжелой ЧМТ [23]. Те же авторы выявили, что показатели SvjO_2 и PbrO_2 постепенно уменьшались в ответ на повышение ВЧД и снижение ЦПД.

При выраженной внутричерепной гипертензии содержание PbrO_2 могло уменьшиться до нулевого значения и оставаться таким в течение всего периода ограничения мозгового кровотока. При прогрессировании внутричерепной гипертензии уровень SvjO_2 в отличие от PbrO_2 постепенно снижался, однако после практически полного прекращения мозгового кровотока резко повышался до очень высоких значений (более 85%), что отражало выраженное ограничение мозгового кровотока и появление примеси экстрацеребральной крови [24]. E. De Micheli и соавт. (2007) выявили, что повышение ВЧД более 20 мм рт. ст. у пострадавших с ЧМТ сопровождалось снижением концентрации глюкозы и повышением концентрации глицерола и отношения «лактат — пируват» в интерстициальной жидкости мозга [21].

Однако некоторые авторы не выявили какого-либо серьезного влияния внутричерепной гипертензии на оксигенацию головного мозга. Так, T.F. Bardt и соавт. (1998) при обследовании больных с тяжелой ЧМТ отметили слабую корреляцию между уровнем тканевой оксигенации в неповрежденной ткани мозга с ВЧД [14].

Помимо рутинных методов контроля внутричерепного давления (положение головы пациента, коррекция температуры тела и напряжения углекислоты в артериальной крови), для снижения повышенного ВЧД используют осмотические диуретики. Главная задача осмотерапии — создать осмотический градиент для перемещения воды из клеточного и межклеточного пространств головного мозга во внутрисосудистое пространство и улучшить комплайнс головного мозга.

Сведения о влиянии гипертонических растворов на оксигенацию и метаболизм головного мозга немногочисленны и неоднозначны. По данным некоторых авторов, коррекция внутричерепной гипертензии у больных с внутричерепными кровоизлияниями при помощи маннитола и гипертонических растворов хлорида натрия приводит к улучшению мозгового кровотока и оксигенации головного мозга, как в интактных отделах мозга, так и в зонах церебральной ишемии.

Так, P. Kirkpatrick и соавт. (1996) выявили, что инфузия маннитола сопровождалась снижением ВЧД и улучшением микроциркуляции в коре головного мозга [35]. P.G. Al-Rawi и соавт. (2007) исследовали показатели церебральной оксигенации и метаболизма после инфузии 23,5-процентного гипертонического раствора хлорида натрия у больных с САК, находившихся в критическом состоянии вследствие разрыва церебральной аневризмы. Авторы отметили выраженное снижение ВЧД в течение более чем 300 мин и нарастание тканевого напряжения кислорода, продолжавшееся в течение 180 мин. Улучшение церебральной оксигенации соответствовало существенному увеличению объемного мозгового кровотока, прирост которого составил в среднем $20,3 \pm 37,4$ мл/100 г/мин. У 18 из 44 пациентов было отмечено снижение отношения «лактат — пируват» через час после окончания инфузии раствора [12].

Однако часть исследователей не обнаружили изменений оксигенации и метаболизма головного мозга при коррекции внутричерепной гипертензии с помощью гипертонических растворов. Так, R. Hartl и соавт. (1997) установили, что коррекция внутричерепной гипертензии при помощи внутривенного введения маннитола сопровождалась снижением ВЧД с 23 ± 1 до 16 ± 2 мм рт. ст., однако никак не влияла на уровень тканевой оксигенации в неповрежденном веществе мозга и насыщение гемоглобина кислородом в луковице яремной вены [25]. Существуют сведения, что гипертонические растворы влияют в основном на неповрежденные области мозга, а в области повреждения, наоборот, усиливают гидратацию тканей. Некоторые авторы отметили даже кратковременное повышение ВЧД после инфузии комбинированного гипертонического раствора хлорида натрия с гидроксипропилкрахмалом [2].

В заключение следует отметить, что, несмотря на большое количество исследований, данные о влиянии различных факторов вторичного ишемического повреждения головного мозга на его оксигенацию и метаболизм немногочисленны и противоречивы. Не определено точное место методов оценки глобальной и регионарной оксигенации мозга в диагностике его вторичных ишемических повреждений. Практически отсутствуют сведения об эффективности и безопасности «агрессивных» методов интенсивной терапии, используемых для лечения вторичной ишемии мозга.

Список литературы

1. Бобринская И.Г., Иминова Х.М. Изменения церебрального кровотока и кислородного обеспечения мозга и методы их коррекции и мониторинга у больных с черепно-мозговой травмой. Новости науки и техн. Сер. «Мед.». Вып. «Реаниматология. Интенсивная терапия. Анестезиология». ВИНТИ 2002; 2: 1–8.
2. Израельян Л.А., Лубнин А.Ю. Влияние комбинированного гипертонического-коллоидного раствора ГиперХАЕС на гемодинамические показатели, показатели транспорта кислорода, внутричерепное давление и церебральную оксигенацию. Анестезиология и реаниматология 2008; 2: 31–36.
3. Кандель Э.И., Николаенко Э.М. Количественные методы исследования мозгового кровообращения и метаболизма мозга в нейрохирургической клинике. В кн.: Нейрохирургическая патология сосудов мозга. Под ред. Коновалова А.Н., Ромоданова А.П., Филатова Ю.М. и др. М.: 1974: 54–66.
4. Кондратьев А.Н., Новиков В.Ю., Саввина И.А., Драгина Н.В. Использование растворов гидроксипропилкрахмала — 6% ГЭК 200/0,5 (Рефортан) и 6% ГЭК 130/0,4 (Волювен) в нейроанестезиологии. Анестезиология и реаниматология 2008; 2: 27–30.
5. Курдюмова Н.В., Амчеславский В.Г. Гипертоническая гипертоническая гемодилюция при церебральном вазоспазме. Вестник интенсивной терапии 2004; 3: 23–26.
6. Лебедев В.В. Гематоэнцефалический барьер в практической нейрохирургии. Нейрохирургия 2006; 2: 6–11.
7. Лубнин А.Ю., Савин И.А. Особенности инфузионно-трансфузионной терапии у нейрохирургических больных. Инфузионно-трансфузионная терапия в клинической медицине: Руководство для врачей. Под ред. Б.Р. Гельфанда. М.: Медицинское информационное агентство, 2009: 163–173.
8. Москаленко Ю.Е. Внутричерепная гемодинамика: биофизические аспекты. Л.: Наука, 1975.
9. Ошоров А.В., Савин И.А., Горячев А.С. и др. Первый опыт применения мониторинга ауторегуляции мозговых сосудов в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы. Анестезиология и реаниматология 2008; 2: 61–64.
10. Промыслов М.Ш., Смирнов Н.А., Воробьев Ю.В., Бондарь В.И. Изменения метаболизма и кровотока мозга при разрыве аневризм церебральных сосудов. В кн.: Нейрохирургическая патология сосудов мозга. Под ред. Коновалова А.Н., Ромоданова А.П., Филатова Ю.М. и др. М.: 1974: 278–286.
11. Шахнович А.Р., Милованова Л.С. Комплексное исследование кровоснабжения, метаболизма и функций мозга в нейрохирургической клинике. В кн.: Нейрохирургическая патология сосудов мозга. Под ред. Коновалова А.Н., Ромоданова А.П., Филатова Ю.М. и др. М.: 1974: 9–18.
12. Al-Rawi P.G., Tseng M-Y., Nortje J. et al. Effects of systemic hypertonic saline therapy on local cerebral blood flow, tissue oxygenation and chemistry in patients with poor grade subarachnoid haemorrhage. 4-th International Conference on Clinical Microdialysis 2007: 17.
13. Artur F., Jourdan Ch., Perret-Liaudet A. et al. Low Brain Tissue Oxygen Pressure: Incidence and Corrective Therapies. Neurological Res. 1998; 20 (1): 48–51.
14. Bardt T. F., Unterberg A. W., Härtl R. et al. Monitoring of Brain Tissue pO₂ in Traumatic Brain Injury: Effect of Cerebral Hypoxia on Outcome. Acta Neurochirurgica 1998; 71: 153–156.
15. Carlson A.P., Schermer C.R., Lu S.W. Retrospective evaluation of anemia and transfusion in traumatic brain injury. J. Trauma 2006; 61 (3): 567–571.
16. Chance B. Reaction of oxygen with the respiratory chain in cells and tissues. J. Gen. Physiol. 1965; 49: 163–188.
17. Chesnut R.M. Secondary brain insults after injury: clinical perspectives. New Horizons 1995; 3 (3): 366–375.
18. Chesnut R.M., Marshall L.F., Klauber M.R. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. J. Trauma 1993; 34: 216–222.
19. Clifton G.L., Miller E.R., Choi S.C., Levin H.S. Fluid thresholds and outcome from severe brain injury. Crit. Care Med. 2002; 30 (4): 739–745.
20. Cruz J. An additional therapeutic effect of adequate hyperventilation in severe acute brain trauma: normalization of cerebral glucose uptake. J. Neurosurg. 1995; 82 (3): 379–385.
21. De Micheli E., Rizzo P., Bianchi L. et al. Microdialysis to monitor cerebral metabolic changes in severe head injury patients. 4-th International Conference on Clinical Microdialysis 2007: 22.
22. Diring M.N., Videen T.O., Yundt K. et al. Regional cerebrovascular and metabolic effects of hyperventilation after severe traumatic brain injury. J. Neurosurg. 2002; 96 (1): 103–108.
23. Gopinath S.P., Robertson C.S., Contant C.F. et al. Jugular venous desaturation and outcome after head injury. J. Neurol. Neurosurg Psychiatry 1994; 57: 717–723.
24. Gopinath S.P., Valadka A.B., Uzura M., Robertson C.S. Comparison of jugular venous oxygen saturation and brain tissue Po₂ as monitors of cerebral ischemia after head injury. Crit. Care Med. 1999; 27: 2337–2345.
25. Hartl R., Ghajar J., Hochleuthner H., Mauritz W. Treatment of refractory intracranial hypertension in severe traumatic brain injury with repetitive hypertonic/hyperoncotic infusions. Zentralbl. Chir. 1997; 122 (3): 181–185.
26. Henker R.A., Brown S.D., Marion D.W. Comparison of brain temperature with bladder and rectal temperatures in adults with severe head injury. Neurosurgery 1998; 42: 1071–1075.
27. Hensler D., Cooper D.J., Mason K. Factors contributing to fatal outcome of traumatic brain injury: a pilot case control study. Crit. Care Resusc. 2001; 3 (3): 153–157.
28. Hlatky R., Valadka A.B., Gopinath S.P., Robertson C.S. Brain tissue oxygen tension response to induced hyperoxia reduced in hypoperfused brain. J. Neurosurg. 2008; 108 (1): 53–58.
29. Imberti R., Ciceri M., Bellinzona G., Pugliese R. The use of hyperventilation in the treatment of plateau waves in two patients with severe traumatic brain injury: Contrasting effects on cerebral oxygenation. Journal of Neurosurgical Anesthesiology 2000; 12 (2): 124–127.
30. Joseph M., Ziadi S., Nates J. et al. Increases in cardiac output can reverse flow deficits from vasospasm independent of blood pressure: a study using xenon computed tomographic measurement of cerebral blood flow. Neurosurgery 2003; 53 (5): 1044–1051.
31. Katsumura H., Kabuto M., Hosotani K. et al. The influence of total body hyperthermia on brain haemodynamics and blood-brain barrier in dogs. Acta Neurochir. (Wien) 1995; 135 (1–2): 62–69.
32. Kety S.S., Schmidt C.F. The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man: theory, procedure and normal values. J. Clinical Invest 1948; 27: 476–483.
33. Kiening K.L., Härtl R., Unterberg A.W. et al. Brain Tissue pO₂-Monitoring in Comatose Patients: Implications for Therapy. J. Neurological Res. 1997; 19: 233–240.
34. Kiening K.L., Unterberg A.W., Bardt T.F. et al. Monitoring of cerebral oxygenation in patients with severe head injuries: brain tissue PO₂ versus jugular vein oxygen saturation. J. Neurosurg. 1996; 85: 751–757.
35. Kirkpatrick P.J., Smielewski P., Piechnik S. et al. Early effects of mannitol in patients with head injuries assessed using bedside multimodality monitoring. Neurosurgery 1996; 39 (4): 714–720.
36. Kuschinsky W., Paulson O.B. Capillary circulation in the brain. Cerebrovasc. Brain Metab. Rev. 1992; 4: 261–268.
37. Le Roux P.D., Elliott J.P., Winn H.R. Blood transfusion during aneurysm surgery. Neurosurgery 2001; 49 (5): 1068–1074.
38. Leal-Noval S.R., Rincyn-Ferrari M.D., Marin-Niebla A. et al. Transfusion of erythrocyte concentrates produces a variable increment on cerebral oxygenation in patients with severe traumatic brain injury: a preliminary study. Intensive Care Med. 2006; 32 (11): 1733–1740.
39. Lee E.J., Hung Y.C., Lee M.Y. Anemic hypoxia in moderate intracerebral hemorrhage: the alterations of cerebral hemodynamics and brain metabolism. J. Neurol. Sci. 1999; 164 (2): 117–123.
40. Letarte P.B., Puccio A.M., Brown S.D., Marion D.W. Effect of hypocapnea on CBF and extracellular intermediates of secondary brain injury. Acta Neurochir. Suppl. 1999; 75: 45–47.

41. Magnoni S., Ghisoni L., Locatelli M. et al. Lack of improvement in cerebral metabolism after hyperoxia in severe head injury: a microdialysis study. *J. Neurosurg.* 2003; 98: 952–958.
42. Marion D.W., Darby J., Yonas H. Acute regional cerebral blood flow changes caused by severe head injuries. *J. Neurosurg.* 1991; 74: 407–414.
43. Marion D.W., Puccio A., Wisniewski S.R. et al. Effect of hyperventilation on extracellular concentrations of glutamate, lactate, pyruvate, and local cerebral blood flow in patients with severe traumatic brain injury. *Crit. Care Med.* 2002; 30 (12): 2619–2625.
44. Martin N.A., Patwardhan R.V., Alexander M.J. et al. Characterization of cerebral hemodynamic phases following severe head trauma: hypoperfusion, hyperemia, and vasospasm. *J. Neurosurg.* 1997; 87: 9–19.
45. McIntyre L.A., Fergusson D.A., Hutchison J.S. et al. Effect of a liberal versus restrictive transfusion strategy on mortality in patients with moderate to severe head injury. *Neurocrit. Care* 2006; 5 (1): 4–9.
46. McLaughlin M.R., Marion D.W. Cerebral blood flow and vasoreactivity within and around cerebral contusions. *J. Neurosurg.* 1996; 85: 871–876.
47. Menon D.K., Coles J.P., Gupta A.K. et al. Diffusion limited oxygen delivery following head injury. *Crit. Care Med.* 2004; 32: 1384–1390.
48. Menzel M., Doppenberg E.M., Zauner A. et al. Cerebral oxygenation in patients after severe head injury: monitoring and effects of arterial hyperoxia on cerebral blood flow, metabolism and intracranial pressure. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 1999; 11: 240–251.
49. Menzel M., Doppenberg E.M., Zauner A. et al. Increased inspired oxygen concentration as a factor in improved brain tissue oxygenation and tissue lactate levels after severe human head injury. *J. Neurosurg.* 1999; 91: 1–10.
50. Muench E., Horn P., Bauhuf C. et al. Effects of hypervolemia and hypertension on regional cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain tissue oxygenation after subarachnoid hemorrhage. *Crit. Care Med.* 2007; 35 (8): 1844–1851.
51. Muizelaar J.P., Ward J.D., Marmarou A. et al. Cerebral blood flow and metabolism in severely head-injured children: part 2. Autoregulation. *J. Neurosurg.* 1989; 71: 72–76.
52. Notje J., Coles J.P., Timofeev I. et al. Effect of hyperoxia on regional oxygenation and metabolism after severe traumatic brain injury: Preliminary findings. *Crit. Care Med.* 2007; 35 (12): 1–9.
53. Reinert M., Alessandri B., Seiler R., Bullock R. Influence of inspired oxygen on glucose-lactate dynamics after subdural hematoma in the rat. *Neurol. Res.* 2002; 24 (6): 601–606.
54. Reinert M., Schaller B., Widmer H.R. et al. Influence of oxygen therapy on glucose-lactate metabolism after diffuse brain injury. *J. Neurosurg.* 2004; 101 (2) 323–329.
55. Robertson C.S., Valadka A.B., Hannay H.J. et al. Prevention of secondary ischemic insults after severe head injury. C. Robertson et al. *Crit. Care Med.* 1999; 27: 2086–2095.
56. Sahuquillo J., Amoros S., Santos A. et al. Does an increase in cerebral perfusion pressure always mean a better oxygenated brain? A study in head-injured patients. *J. Sahuquillo et al. Acta Neurochirurgica* 2000; 76 (Suppl): 457–462.
57. Sakas D.E., Bullock M.R., Patterson J. et al. Focal cerebral hyperemia after focal head injury in humans: a benign phenomena? *J. Neurosurg.* 1995; 83: 277–284.
58. Schneider G.H., Sarrafzadeh A.S., Kiening K.L. et al. Influence of Hyperventilation on Brain Tissue pO₂, pCO₂, and pH in Patients with Intracranial Hypertension. *Acta Neurochirurgica* 1998; 71: 62–65.
59. Schwartz S., Hafner K., Aschoff A. et al. Incidence and prognostic significance of fever following intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2000; 54 (2): 354–361.
60. Smith M.J., Le Roux P.D., Elliott J.P., Winn H.R. Blood transfusion and increased risk for vasospasm and poor outcome after subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg.* 2004; 101 (1): 1–7.
61. Smith M.J., Stiefel M.F., Magge S. et al. Packed red blood cell transfusion increases local cerebral oxygenation. *Crit. Care Med.* 2005; 33 (5) 1104–1108.
62. Stocchetti N., Chieretegato A., De Marchi M. et al. High cerebral perfusion pressure improves low values of local brain tissue O₂ tension (PtiO₂) in focal lesions. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* – 1998; 71: 162–165.
63. Stocchetti N., Protti A., Lattuada M. et al. Impact of pyrexia on neurochemistry and cerebral oxygenation after acute brain injury. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2005; 76 (8): 1135–1139.
64. Stocchetti N., Rossi S., Zanier E.R. et al. Pyrexia in head-injured patients admitted to intensive care. *Intensive Care Med.* 2002; 28 (11): 1555–1562.
65. Suazo J.A.C., Maas A.I.R., van den Brink W.A. et al. CO₂ reactivity and brain oxygen pressure monitoring in severe head injury. *Crit. Care Med.* 2000; 28 (9): 3268–3273.
66. Takehara Y., Kanno T., Yoshioka T. et al. Oxygen-dependent regulation of mitochondrial energy metabolism by nitric oxide. *Arch. Biochem. Biophys.* 1995; 323: 27–32.
67. Tisdall M.M., Tachtsidis I., Leung T.S. et al. Increase in cerebral aerobic metabolism by normobaric hyperoxia after traumatic brain injury. *J. Neurosurg.* 2008; 109 (3): 424–432.
68. Tolia C.M., Reinert M., Seiler R. et al. Normobaric hyperoxia-induced improvement in cerebral metabolism and reduction in intracranial pressure in patients with severe head injury: a prospective historical cohort-matched study. *J. Neurosurg.* 2004; 101 (3): 435–444.
69. Torella F., Haynes S.L., McCollum C.N. Cerebral and peripheral oxygen saturation during red cell transfusion. *J. Surg. Res.* 2003; 110 (1): 217–221.
70. Verweij B.H., Muizelaar J.P., Vinas F.C. et al. Impaired cerebral mitochondrial function after traumatic brain injury in humans. *J. Neurosurg.* 2000; 93: 815–820.
71. Vinas F.C. Bedside invasive monitoring techniques in severe brain-injured patients. *Neurol. Res.* 2001; 23: 157–166.
72. York J., Arrillaga A., Graham R., Miller R. Fluid resuscitation of patients with multiple injuries and severe closed head injury: experience with an aggressive fluid resuscitation strategy. *J. Trauma* 2000; 48 (3): 376–379.

Secondary brain injury in patients with intracranial hemorrhage

S.S. Petrikov, V.V. Krylov

Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine (Moscow)

Key words: traumatic brain injury, intracranial hemorrhage, secondary brain injury

The review is dedicated to the problem of secondary brain injury management in patients with severe traumatic brain injury and nontraumatic intracerebral hemorrhage. Literature data on secondary ischemic factors impact on the cerebral blood flow, cere-

bral oxygenation and metabolism was analyzed. Special attention was spared on the different methods of intensive care in secondary brain injury management.

Контактный адрес: Петриков Сергей Сергеевич — докт. мед. наук, вед. науч. сотр. отделения неотложной нейрохирургии Научно-исследовательского института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.
Россия, 129010 Москва, Сухаревская пл., д. 3. Тел.: +7 (903) 736-86-69; e-mail: korrida@rambler.ru

В.В. Крылов — член-корр. РАМН, проф., зав. отделением неотложной нейрохирургии Научно-исследовательского института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (Москва)

Течение острого периода инсульта после системного внутривенного тромболизиса

М.А. Домашенко, М.Ю. Максимова, М.А. Лоскутников, А.А. Никонов, В.В. Брюхов

Научный центр неврологии РАМН (Москва)

Внутривенная тромболитическая терапия (системный тромболизис) — высокоэффективный метод лечения определенной группы больных с ишемическим инсультом (ИИ). Применение тромболизиса связано с риском осложнений и потому имеет ряд ограничений, основные из которых — интрацеребральные гематомы, аллергические реакции, падение АД. Еще одно осложнение тромболитической терапии — ранняя реокклюзия (ретромбоз) интракраниальных артерий. Описаны клинические случаи развития аллергической реакции, падения АД и ранней реокклюзии в первые сутки после проведения системного тромболизиса. Подчеркивается, что важным условием благоприятного исхода при применении системного тромболизиса (помимо соблюдения протокола его проведения) является тщательный мониторинг за состоянием пациента с оценкой неврологического статуса и показателей системной гемодинамики, как во время тромболитической терапии, так и в течение первых суток после системного тромболизиса.

Ключевые слова: тромболизис, ишемический инсульт, осложнения

Значительное число случаев острых нарушений мозгового кровообращения обусловлено атеротромбозом или тромбоэмболией церебральных артерий. Устранение или растворение тромба, вызвавшего закупорку сосуда, представляет собой основную задачу реперфузии. Внутривенная тромболитическая терапия (системный тромболизис) является высокоэффективным методом лечения определенной группы больных с ишемическим инсультом (ИИ).

По данным контролируемых международных исследований, самый высокий уровень доказательности получила следующая методика системного тромболизиса: внутривенная тромболитическая терапия рекомбинантным тканевым активатором плазминогена (rt-PA) в дозе 0,9 мг/кг (максимально — 90 мг), с введением 10-процентной дозы препарата болюсно и последующей его инфузией в течение 60 мин в период, составляющий 4,5 ч от начала ИИ. Эта методика (класс I, уровень A) и рекомендована к применению как в европейских [5], так и североамериканских [2] руководствах по ведению пациентов с острым ИИ.

В 2010 г. были опубликованы обобщенные данные международного Интернет-регистра SITS-MOST, включившего 21 566 пациентов из 80 клинических центров Европы, которым тромболитическая терапия была проведена в течение первых трех часов ИИ и 2376 пациентов, пролеченных rt-PA в течение 3–4,5 ч от начала ИИ. Частота симптомных и фатальных геморрагических осложнений в течение трех месяцев и показатель летальности на 90-е сутки составили соответственно 2% и 12%, как у пациентов, которым тромболизис был проведен в трехчасовой интервал окна терапевтических возможностей, так и в сроки 3–4,5 ч от начала развития неврологической симптоматики. При этом интегративный показатель эффективности тромболитической терапии — уровень функциональной независимости — составил в регистре SITS-MOST 57% и 60% для пациентов, которым была проведена терапия rt-PA в первые три часа и в интервале 3–4,5 ч, соответственно [3].

Вместе с тем, как любой другой вид специфического лечения ИИ, применение тромболизиса имеет ряд ограничений и связано с определенным риском осложнений: интрацеребральные гематомы, аллергические реакции, падение АД.

Интрацеребральные гематомы, как симптомные, так и фатальные — одно из наиболее тяжелых осложнений тромболитической терапии. Симптомные кровоизлияния включают кровоизлияние в инфаркт или в другую область мозга. На каждые 17 пролеченных тромболитиками больных сегодня приходится один случай интрацеребрального кровоизлияния, или четырехкратное увеличение частоты его развития по сравнению с контрольной группой, при том что частота интрацеребральных гематом благодаря созданию современных тромболитиков снизилась с 10–56% до 2% [3, 7].

M.G. Lansberg и соавт. (2007) выделяют следующие возможные факторы, связанные с повышенным риском осложнений в виде интрацеребральных гематом после использования рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rt-PA):

- высокий уровень глюкозы;
- сахарный диабет в анамнезе;
- тяжелая степень неврологических нарушений;
- пожилой возраст;
- длительный промежуток времени до начала лечения;
- предшествующий прием аспирина;
- застойная сердечная недостаточность в анамнезе;
- низкая активность ингибитора активатора плазминогена, нарушение протокола проведения системного тромболизиса [6].

Если вопросу геморрагических осложнений тромболитической терапии посвящено большое количество публикаций, то острая артериальная гипотензия и аллергические реакции на введение rt-PA освещены недостаточно.

Приведенные ниже клинические примеры имеют целью продемонстрировать указанные осложнения.

При оценке эффективности тромболитической терапии необходимо учитывать и то обстоятельство, что медикаментозный тромболизис по существу относится к симптоматическим методам лечения [1], не устраняя причин тромбообразования, с которыми связаны ретромбоз (реокклюзия). При тромболизисе с помощью rt-PA ранняя реокклюзия отмечена в 34% случаев, обуславливая 2/3 случаев клинического ухудшения. Однако пациенты с реокклюзией имеют более благоприятный прогноз по сравнению с больными без реканализации [4].

Одно из приведенных далее клинических наблюдений — пример ранней реокклюзии средней мозговой артерии после успешной тромболитической терапии.

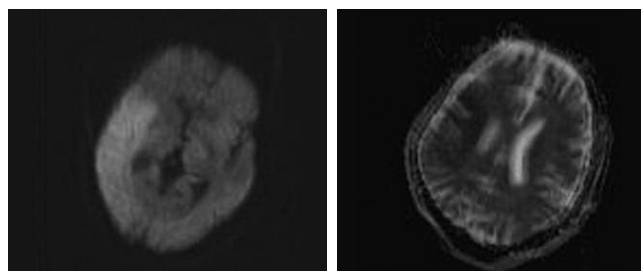
Аллергическая реакция на rt-PA

Пациент Ж., 62 года, поступил в блок интенсивной терапии 2-го неврологического отделения НЦН РАМН по службе скорой медицинской помощи 16 февраля 2008 г. с жалобами на слабость и онемение в левых конечностях.

Анамнез: в течение нескольких лет периодически отмечаются перебои в работе сердца, по поводу чего обследовался около года в одном из терапевтических учреждений. ЭКГ зафиксировала нарушение ритма сердца (какое, уточнить не представляется возможным). До настоящего времени лекарственных препаратов не получал, поскольку считал себя здоровым. Заболел остро, 16 февраля 2008 г., примерно в 18.40, когда внезапно ощутил слабость и онемение в левой руке и ноге. С подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения был доставлен в НЦН РАМН 16 февраля 2008 г. в 21.00 (спустя 2 ч 20 мин после развития неврологической симптоматики).

Объективно: состояние тяжелое. Конституция гиперстеническая. Температура тела — 36,7° С. Кожные покровы и видимые слизистые — нормальной окраски. ЧД — 18 в мин, дыхание ритмичное, при аускультации везикулярное, хрипов нет. Пульс — 108 уд/мин, ритм неправильный. АД при поступлении — 160/90 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены, аритмичные. ЧСС — 140 уд/мин (дефицит пульса — 32 уд/мин). Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Симптом поколачивания по поясничной области — отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления контролирует.

В неврологическом статусе: в сознании. Менингеальных симптомов нет. Глазные щели — OS < OD. Зрачки симметричные, фотореакции живые. Создается впечатление о левосторонней гомонимной гемианопсии. Насильственный поворот головы и глаз вправо. Резко снижена болевая чувствительность на левой половине лица. Умеренный парез нижней мимической мускулатуры слева. Дизартрия. Дисфагия при глотании твердой пищи. Парез мягкого неба слева. Девияция языка влево. Левосторонняя гемиплегия с низким мышечным тонусом. Сухожильные рефлексы — D < S, торпидные. Рефлекс Бабинского слева. Координаторные пробы не оценивались из-за тяжести состояния. Левосторонняя гемианестезия. Создается впечатление об игнорировании пациентом левой половины пространства.



ДВИ (b1000)

ИКД карта

рис. 1: МРТ головного мозга пациента Ж., 2 ч 32 мин от появления неврологической симптоматики

Оценка по шкалам NIHSS — 18 баллов, модифицированной шкале Рэнкина — 4 балла.

МРТ головного мозга: в режиме диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) в правом полушарии большого мозга в височной и теменной долях выявляется очаг слабо повышенной интенсивности МР-сигнала в режиме ДВИ (b1000) и низких значений интенсивности на ИКД-карте без признаков объемного воздействия (рис. 1). Полученные МР-данные характерны для острейшего периода ишемического инсульта.

КТ-ангиография: отсутствует сигнал от кровотока по правой средней мозговой артерии дистальнее сегмента M1, что может свидетельствовать об окклюзии артерии в сегменте M1 (рис. 2А).

ЭКГ: зарегистрирована фибрилляция предсердий с частотой сокращения желудочков 140 уд/мин. Ишемических изменений комплекса QRS не выявлено.

Биохимический анализ крови: проведен в экстренном порядке, уровень содержания глюкозы в крови — 10,4 ммоль/л.

Лечение: учитывая клиническую картину заболевания (выраженный левосторонний пирамидный синдром), данные анамнеза (острое развитие неврологической симптоматики без указаний на инфекционный процесс или черепно-мозговую травму), данные нейровизуализации (очаг ишемического повреждения в правом полушарии большого мозга по ДВ-МРТ без признаков интрацеребр-



рис. 2: КТ-ангиография интрацеребральных артерий пациента Ж.:

А — при поступлении, спустя 2 ч 50 мин от появления неврологической симптоматики; Б — по окончании тромболизиса, спустя 3 ч 56 мин от появления неврологической симптоматики

рального кровоизлияния), сроки инсульта (2 ч 51 мин от момента появления неврологической симптоматики), а также отсутствие противопоказаний для проведения тромболитической терапии, 16 февраля 2008 г. в 21.31 пациенту проведен системный тромболитический препаратом rt-PA (Актилизе) из расчета 0,9 мг/кг. 10% дозы было введено внутривенно струйно, остальные 90% — внутривенно капельно в течение часа.

По завершении тромболитического лечения отмечалась положительная динамика неврологической симптоматики: регрессировал насильственный поворот головы и глаз вправо, появились движения в тазобедренном и коленном суставе левой ноги, в локтевом суставе левой руки, уменьшилось расстройство болевой чувствительности в левой половине тела. При повторной оценке по шкале NIHSS — 14 баллов. При КТ ангиографии интрацеребральных артерий клиническое улучшение было ассоциировано с восстановлением кровотока по правой средней мозговой артерии (рис. 2Б).

Течение первых суток острого периода инсульта у пациента Ж. было осложнено развитием удушья, тахипноэ — до 30 в мин, резким снижением АД — до 70/0 мм рт. ст., профузным потоотделением. Данное состояние было расценено как анафилактическая реакция на введение Актилизе. Пациенту дополнительно вводился дексазон, супрастин, гиперХАЕС парентерально. На фоне терапии состояние больного стабилизировалось: регрессировали расстройства дыхания, нормализовались показатели гемодинамики.

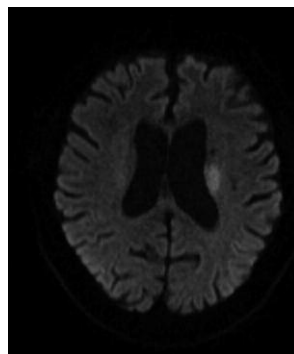
В течение последующих суток пациенту назначались антиагреганты, прямые антикоагулянты с переходом на непрямой антикоагулянт, гипотензивная, антиаритмическая и инфузионная терапия, ЛФК. Спустя 21 сутки в неврологическом статусе у пациента сохранялся лишь легкий парез нижней мимической мускулатуры слева, легкий левосторонний гемипарез и левосторонняя гемигипалгезия (оценка по шкале NIHSS — 4 балла). Спустя три месяца симптоматика регрессировала: пациент самостоятельно себя обслуживает, в посторонней помощи в повседневной жизни не нуждается (оценка по шкале mRS — 1 балл).

Острое падение артериального давления

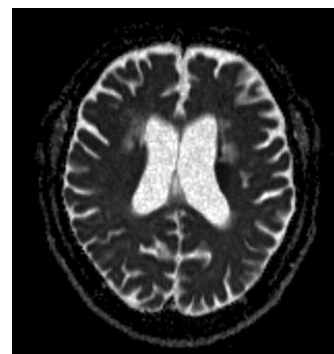
Пациент У., 60 лет, поступил в блок интенсивной терапии 2-го неврологического отделения НЦН РАМН по службе скорой медицинской помощи 29 сентября 2010 г. с жалобами на слабость в левых конечностях.

Анамнез: со слов пациента известно, что в течение более чем десяти лет он страдает артериальной гипертензией с повышением АД до 200/100 мм рт. ст., гипотензивную терапию не получал. Заболел остро 29 сентября 2010 г. около 10.20, когда внезапно возникла слабость и онемение в левых руке и ноге. Службой скорой медицинской помощи был доставлен в НЦН РАМН 29 сентября 2010 г. в 13.00 (спустя 2 ч 40 мин после начала развития симптоматики).

Объективно: состояние тяжелое. Конституция гиперстеническая. Температура тела — 36,5° С. Кожные покровы чистые, видимые слизистые — обычной окраски. Доступные пальпации лимфатические узлы не увеличены. ЧД — 16 в мин, дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца глухие, ритмичные, ЧСС — 96 уд/мин. АД — 210/110 мм рт. ст. (в приемном отделении АД было снижено до 170/90 мм рт. ст. внутривен-



ДВИ (b1000)



ИКД карта

рис. 3: МРТ головного мозга пациента У., 3 ч 20 мин от появления неврологической симптоматики

ным введением эналаприла и приемом каптоприла). Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Симптом поколачивания по поясничной области — отрицательный с обеих сторон.

В неврологическом статусе: в сознании. Менингеальных симптомов нет. Слегка не доводит глазные яблоки до наружных спаек. Зрачки симметричны, глазные щели — OD = OS. Фотореакции живые. Нистагма нет. Сглаженность левой носогубной складки. Язык при выведении отклоняется влево. Глоточный рефлекс снижен, мягкое небо вяло сокращается при фонации. Негрубая дизартрия. Левосторонняя гемиплегия. Мышечный тонус не изменен. Сухожильные и периостальные рефлексы живые; D < S, ахилловы — снижены, D = S. Рефлекс Бабинского слева. Левосторонняя гемипестезия.

Оценка по шкале NIHSS — 11 баллов, по модифицированной шкале Рэнкина — 4 балла.

МРТ головного мозга: в режиме ДВИ в глубоких отделах правого полушария большого мозга выявляется очаг слабо повышенной интенсивности МР-сигнала в режиме ДВИ (b1000) и низкой интенсивности без признаков объемного воздействия — на ИКД-карте (рис. 3). Полученные МР-данные характерны для острейшего периода ишемического инсульта.

МР-ангиография: отсутствует сигнал от кровотока по правой позвоночной артерии (рис. 4).

ЭКГ: зарегистрирован синусовый ритм. Ишемических изменений комплекса QRS не выявлено.

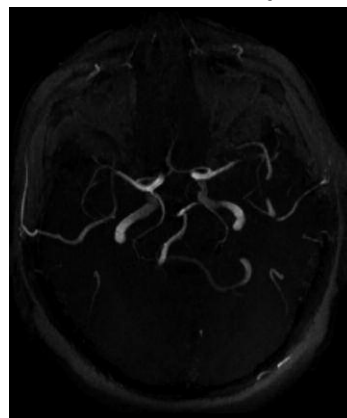


рис. 4: МРТ-ангиография интрацеребральных артерий пациента У.

Биохимический анализ крови: проведен в экстренном порядке, уровень содержания глюкозы в крови — 5,2 ммоль/л.

Лечение: учитывая клиническую картину заболевания (выраженный левосторонний пирамидный синдром), данные анамнеза (острое развитие симптоматики без указания на инфекционный процесс или черепно-мозговую травму), данные нейровизуализации (очаг ишемического повреждения в правом полушарии большого мозга при ДВ-МРТ без признаков интрацеребрального кровоизлияния), сроки инсульта (3 ч 25 мин от момента появления неврологической симптоматики), а также отсутствие противопоказаний для проведения тромболитической терапии, 29 сентября 2010 г. в 13.45 пациенту проведен системный тромболизис препаратом rt-PA (Актилизе) из расчета 0,9 мг/кг. 10% дозы было введено внутривенно струйно, остальные 90% — внутривенно капельно в течение часа.

После завершения введения тромболитика отмечалась положительная динамика неврологической симптоматики: регрессировали двигательные нарушения в левой руке и ноге, уменьшилось расстройство болевой чувствительности в левой половине тела. При повторной оценке по шкале NIHSS — 4 балла.

Непосредственно после окончания тромболитической терапии внезапно развилось падение АД до 50/0 мм рт. ст., сопровождавшееся бледностью кожных покровов и потоотделением без признаков дыхательной недостаточности. В неврологическом статусе отмечалось углубление выраженности неврологических нарушений до левосторонней гемиплегии. Данное состояние было расценено как острая артериальная гипотензия в ответ на введение Актилизе, вызвавшая снижение перфузии ткани мозга. Пациенту дополнительно вводились допамин, гиперХАЕС парентерально. На фоне проведенной терапии показатели гемодинамики были стабилизированы (АД — до 150/90 мм рт. ст.), что сопровождалось восстановлением движений и мышечной силы в левых конечностях.

В течение последующих суток пациенту проводилась стандартная терапия острого периода инсульта (антиагреганты, гипотензивная, гиплипидемическая и инфузионная терапия, ЛФК).

Спустя 21 сутки в неврологическом статусе выявлялись легкий парез нижней мимической мускулатуры слева, легкий левосторонний гемипарез, легкая дизартрия и левосторонняя гемигипалгезия (оценка по шкале NIHSS — 4 балла).

Спустя три месяца указанная симптоматика регрессировала: пациент самостоятельно себя обслуживает, в посторонней помощи в повседневной жизни не нуждается (оценка по шкале mRS — 0 баллов).

Ранняя реокклюзия

Пациентка Л., 72 года, поступила в блок интенсивной терапии 2-го неврологического отделения НЦН РАМН по службе скорой медицинской помощи 21 апреля 2009 г. Жалоб при поступлении не предъявляла из-за тяжести состояния и речевых нарушений.

Анамнез: со слов родственников известно, что больная в течение длительного времени страдает артериальной гипер-

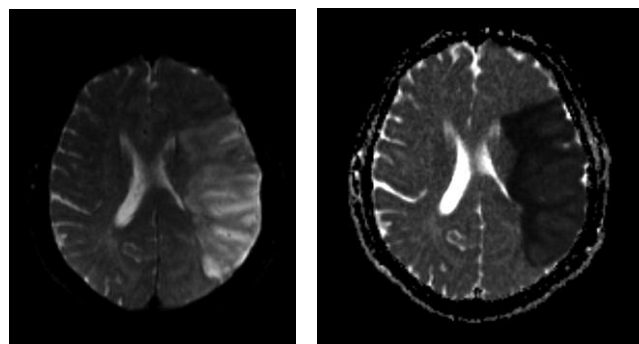
тензией с повышением уровня АД до 220/110 мм рт. ст. В течение последних десяти лет отмечаются перебои в работе сердца, боли за грудиной при физической нагрузке. В 2007 г. отмечался кратковременный эпизод нарушения речи, общей слабости, регрессировавший самостоятельно. Заболела остро 21 апреля 2009 г., когда в 7.30 внезапно развилась слабость в правой руке и ноге, нарушилась речь и понимание обращенной речи, появилась дезориентированность в пространстве. Бригадой скорой медицинской помощи доставлена в НЦН РАМН в 11.25 (спустя 3 ч 55 мин от начала развития симптоматики).

Объективно: состояние тяжелое. Конституция нормостеническая. Температура тела — 37,10° С. Кожные покровы чистые, видимые слизистые обычной окраски. Отечность лица, ног. Доступные пальпации лимфатические узлы не увеличены. ЧДД — 18 в мин, дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца глухие, аритмичные, ЧСС — 80 уд/мин. АД — 200/110 мм рт. ст. (в приемном отделении АД было снижено до 170/80 мм рт. ст. внутривенным введением эналаприла). Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон.

В неврологическом статусе: оглушение. Менингеальных симптомов нет. Сенсомоторная афазия. Слегка не доводит глазные яблоки до наружных спаек. Зрачки симметричны; глазные щели — OD = OS. Фотореакции живые. Конвергенция несколько снижена. Сглаженность правой носогубной складки. Язык в полости рта и при выведении располагается по средней линии. Глоточный рефлекс снижен, мягкое небо вяло сокращается при фонации. Правосторонний глубокий гемипарез, больше выраженный в руке. Мышечный тонус не изменен. Сухожильные и периостальные рефлексы живые, D > S; ахилловы — снижены, D = S. Рефлексы Бабинского и Оппенгейма справа. Чувствительность и координацию исследовать не представляется возможным из-за речевых нарушений.

Оценка по шкалам NIHSS — 14 баллов, модифицированной шкале Рэнкина — 4 балла.

МРТ головного мозга: в левом полушарии большого мозга в височной и теменной долях выявляется очаг слабо повышенной интенсивности МР-сигнала в режиме ДВИ (b1000) и низких значений интенсивности без признаков объемного воздействия — на ИКД-карте (рис. 5) Полученные МР-данные характерны для острейшего периода ишемического инсульта.



ДВИ (b1000)

ИКД карта

рис. 5: МРТ головного мозга пациентки Л., 4 ч 10 мин от появления неврологической симптоматики

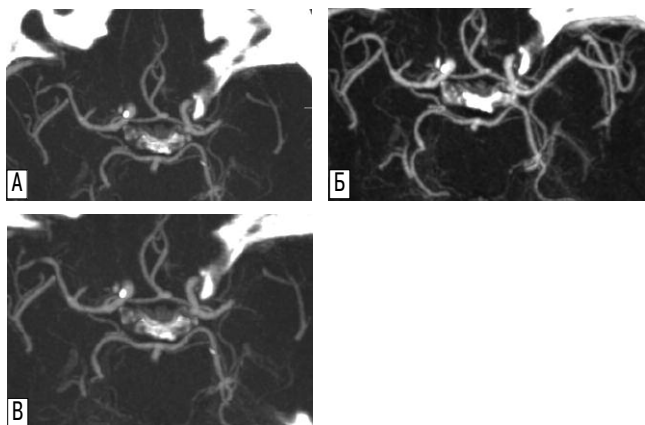


рис. 6: КТ-ангиография интрацеребральных артерий

А — при поступлении, спустя 4 ч 20 мин от появления неврологической симптоматики; Б — по окончании введения тромболитика; В — через 2 ч после тромболизиса

КТ-ангиография: отсутствует сигнал от кровотока по левой средней мозговой артерии дистальнее сегмента М1, что может свидетельствовать об окклюзии артерии в сегменте М1 (рис. 6А.)

ЭКГ: зарегистрирована фибрилляция предсердий с частотой сокращения желудочков 94 уд/мин. Ишемических изменений комплекса QRS не выявлено.

Биохимический анализ крови: проведен в экстренном порядке, уровень содержания глюкозы — 5,4 ммоль/л.

Лечение: учитывая клиническую картину заболевания (выраженный правосторонний пирамидный синдром, сенсорная афазия), данные анамнеза (острое развитие симптоматики без указаний на инфекционный процесс или черепно-мозговую травму), данные нейровизуализации (очаг ишемического повреждения в левом полушарии головного мозга при ДВ-МРТ без признаков интрацеребрального кровоизлияния), сроки инсульта (4 ч 20 мин от момента появления неврологической симптоматики), а также отсутствие противопоказаний к проведению тромболитической терапии, 21 апреля 2009 г. в 11.50 пациентке проведен системный тромболизис препаратом rt-PA (Актилизе) из расчета 0,9 мг/кг. 10% дозы было введено внутривенно струйно, остальные 90% — внутривенно капельно в течение часа.

По завершении введения тромболитика отмечалась положительная динамика неврологической симптоматики: уменьшилась выраженность двигательных нарушений до легкого правостороннего гемипареза, улучшилась речь (появилось понимание обращенной речи, пациентка

выполняла простые инструкции, произносила отдельные фразы). При повторной оценке по шкале NIHSS — 9 баллов. Клиническое улучшение было ассоциировано с восстановлением кровотока по левой средней мозговой артерии, выявленном при КТ ангиографии интрацеребральных артерий (рис. 6Б).

Течение первых суток острого периода инсульта у пациентки Л. было осложнено внезапным ухудшением неврологической симптоматики: спустя два часа после окончания введения Актилизе выросли двигательные нарушения до пlegии в руке и умеренного пареза в ноге, вновь ухудшилась речь до сенсорной афазии прежней (до лечения) степени выраженности. Данное состояние было расценено как ранняя реокклюзия левой средней мозговой артерии, что и было верифицировано при КТ-ангиографии интрацеребральных артерий (рис. 6В).

Пациентке дополнительно вводился ХАЕС парентерально, учитывая невозможность назначения антиагрегантов и прямых антикоагулянтов в течение первых 24 ч после тромболитической терапии. В течение последующих суток проводилась стандартная терапия острого периода инсульта (антиагреганты, прямые антикоагулянты с переходом на непрямой антикоагулянт, гипотензивная, антиаритмическая и инфузионная терапия, ЛФК, логопедические занятия).

Спустя 21 сутки в неврологическом статусе у пациентки сохранялся легкий парез нижней мимической мускулатуры справа, умеренный правосторонний гемипарез и сенсорная афазия (оценка по шкале NIHSS — 10 баллов).

Спустя три месяца указанная симптоматика в значительной степени регрессировала: пациентка самостоятельно передвигается в пределах квартиры, понимает обращенную речь, произносит отдельные слова (оценка по шкале mRS — 3 балла).

Заключение

Таким образом, важным фактором благоприятного исхода при применении системного тромболизиса (помимо соблюдения протокола его проведения) является тщательный мониторинг за состоянием пациента с оценкой неврологического статуса и показателей системной гемодинамики, как во время тромболитической терапии, так и в течение первых суток после системного тромболизиса. Это способствует своевременному выявлению возможных осложнений тромболитической терапии с последующей их коррекцией и является залогом успешного лечения пациентов ИИ с применением такого высокоэффективного метода восстановления кровотока, как системный внутривенный тромболизис.

Список литературы

1. Пирадов М.А. Интенсивная терапия инсульта: взгляд на проблему. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2007; 1: 17–22.
2. Adams H. et al. Guidelines for the management of adults with ischemic stroke. *Stroke* 2007; 38: 1655–1711.
3. Ahmed N. et al. Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3–4.5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR. *Lancet Neurology* 2010; 9: 866–874.
4. Alexandrov A.V., Grotta J.C. Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Neurology* 2002, 59 (6): 862–867.
5. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke of the European Stroke Organisation, 2008. <http://www.eso-stroke.org/recommendations>
6. Lansberg M.G. et al. Risk factors of symptomatic intracerebral hemorrhage after tPA therapy for acute stroke. *Stroke* 2007; 38: 2275–2278.
7. Wardlaw C., Wardlaw J. Therapeutic thrombolysis for acute ischaemic stroke. *BMJ*, 2003 (1); 326 (7383): 233–234.

The course of the acute period of ischemic stroke after intravenous thrombolysis

M.A. Domashenko, M.Yu. Maksimova, M.A. Loskutnikov, A.A. Nikonov, V.V. Bryukhov

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

Key words: thrombolysis, ischemic stroke, complications

Intravenous (i.v.) thrombolytic therapy of acute ischemic stroke is highly effective in selected group of patients. The most common complications of systemic thrombolysis are intracerebral haematomas, allergic reactions and acute hypotension. The early reocclusion/rethrombosis of intracranial arteries also may influence the efficacy of thrombolysis. The clinical cases of

allergic reactions, acute hypotension and early reocclusion in the first 24 hours after i.v. thrombolysis are described in the article. It is concluded that monitoring of neurological status and haemodynamic parameters during and 24 hours after i.v. thrombolysis are the important factors of good outcome.

Контактный адрес: Домашенко Максим Алексеевич — канд. мед. наук, старш. науч. сотр. 2-го неврологического отделения НЦН РАМН. Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. Тел.: +7 (495) 490-24-03; e-mail: mdomashenko@gmail.com

М.Ю. Максимова — докт. мед. наук, глав. науч. сотр. 2-го неврологического отделения НЦН РАМН;

М.А. Лоскутников. — канд. мед. наук, врач 2-го неврологического отделения НЦН РАМН;

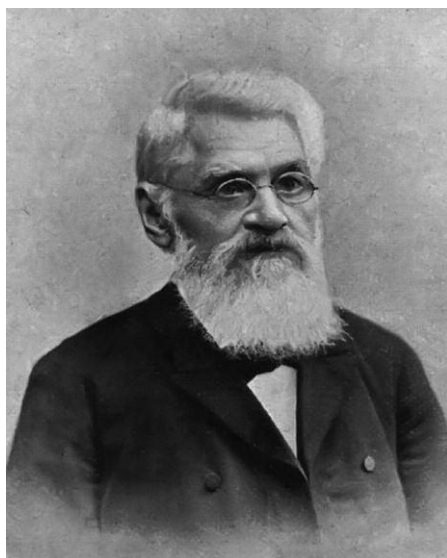
А.А. Никонов — асп. 2-го неврологического отделения НЦН РАМН;

В.В. Брюхов — канд. мед. наук, науч. сотр. отделения лучевой диагностики НЦН РАМН (Москва)

Кафедра неврологии факультета усовершенствования врачей МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (к 140-летию клинической базы)

С.В. Котов, Е.В. Исакова

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



Алексей Яковлевич Кожевников



Профессор М.С. Маргулис с коллективом неврологического отделения

Кафедра неврологии ФУВ МОНИКИ имеет, очевидно, самую длительную историю среди неврологических образовательных кафедр России. Она функционирует на базе неврологического отделения, которое было организовано А.Я. Кожевниковым в 1870 г. на базе Старо-Екатерининской больницы. История кафедры и отделения неразрывно связана с историей отечественной неврологии, жизнью и творчеством плеяды всемирно известных невропатологов: А.Я. Кожевникова, В.К. Рота, П.А. Преображенского, М.С. Маргулиса, Л.О. Даркшевича, Д.А. Шамбурова, С.Н. Четверикова.

Алексей Яковлевич Кожевников (1836–1902) после окончания медицинского факультета Московского университета работал ассистентом на кафедре госпитальной терапии у профессора И. В. Варвинского. Заинтересовался патологией нервной системы и свою докторскую диссертацию посвятил изучению этиологии, клиники и патологической анатомии сухотки спинного мозга.

А.Я. Кожевников организовал клинику и возглавил кафедру нервных болезней Московского университета в качестве ее первого профессора. Круг научных интересов Кожевникова

был весьма широким. Он оставил после себя около 40 научных работ — сравнительно не много, но каждая являлась ценным вкладом в науку, обогащала новую клиническую дисциплину фундаментальными данными.

Кожевников первый точно установил на гистологических препаратах, что осевоцилиндрические отростки гигантских пирамидных клеток коры непосредственно переходят в мягкотные волокна пирамидного пути, и что аксоны клеток Пуркинье коры мозжечка также дают начало миелиновым волокнам. До исследования Кожевникова вопрос, куда направляются отростки нервных клеток и из чего состоят нервные проводники, не был решен.

Легко понять, какое первостепенное значение имело это открытие для дальнейшего развития морфологии и физиологии нервной системы. Кожевников доказал наличие самостоятельного, обособленного ядра у лицевого нерва в противовес мнению некоторых прежних исследователей о существовании общего ядра у лицевого и глазодвигательного нервов. В 1883 г., когда острый эпидемический полиомиелит еще был мало изучен, А.Я. Кожевников заинтересовался его патоморфологией и впервые подробно описал

характерные для данного заболевания воспалительные изменения в передних рогах спинного мозга. В 1894 г. он описал новую форму эпилепсии — *Epilepsia corticalis sive partialis continua*, которая теперь известна во всем мире под названием «кожевниковской эпилепсии».

А.Я. Кожевников был не только крупным ученым, мыслителем, новатором, но и замечательным врачом. Когда в 1895 г. университет сделал ему почетное предложение выступить с актовой речью, он посвятил ее психотерапии, причем очень высоко оценил целебное значение психического воздействия врача на больного: «Психотерапия, то есть пользование душевными силами как лечущим средством, должна играть крупную роль в ряду тех средств, которыми пользуется врач для лечения своих пациентов».

Кожевников уделял много внимания постановке учебного процесса на кафедре, написал учебник для студентов («Нервные болезни и психиатрия», 1883), воспитал ряд талантливых учеников, таких, как В.К. Рот, С.С. Корсаков, Л.С. Минор, Г.И. Россолимо, А.А. Корнилов и др. Будучи прекрасным организатором, Кожевников умело использовал свою клинику нервных болезней как базу для лечения больных, обучения студентов и научно-исследовательской работы. По его инициативе и по его плану была выстроена новая психиатрическая клиника Московского университета на Девичьем поле, во главе которой стал С.С. Корсаков.

В 1890 г. А. Я. Кожевников основал Московское научное общество невропатологов и психиатров. Общество сыграло крупную роль в развитии научной невропатологии и психиатрии в России и организации психоневрологической помощи населению.

Медицинский факультет Московского Императорского университета лишь в конце XIX в., через 120 лет после основания получил возможность создания собственных клиник (на Девичьем поле). Поэтому основной клинической базой университета служили городские больницы и, прежде всего, Старо-Екатерининская. После открытия в 1869 г. кафедры нервных болезней на медицинском факультете А.Я. Кожевников организовал неврологическое отделение на 19 коек в Ново-Екатерининской больнице, однако это его не устроило.

В 1870 г. А.Я. Кожевников открыл неврологическое отделение в Старо-Екатерининской больнице в деревянном бараке №8 Приказа общественного призрения. Здесь студенты медицинского факультета МГУ могли наблюдать клинические проявления неврологических заболеваний у больных. Здесь же впервые в России А.Я. Кожевников начал читать лекции по неврологии для практикующих врачей, заложив, таким образом, основу для последипломного образования неврологов.

Ординатором отделения работал Д.П. Скалозубов, писавший, что «нервное отделение состояло из 40 кроватей и было вполне благоустроено». Впоследствии Д.П. Скалозубов стал первым профессором невропатологии Казанского университета. С 1881 по 1890 г., до момента его ухода в клинику А.Я. Кожевникова, на Девичьем Поле, ординатором отделения работал В.К. Рот. С 1893 по 1911 г. отделением руководил профессор П.А. Преображенский, при нем в 1909 г. отделение переехало из деревянного барака в каменный корпус, построенный по его и М.С. Маргулиса планам). Здание было возведено на деньги Ю.Т. Крестовниковой, С.Т. Морозова и М.Ф. Морозовой — сестры, брата и матери Саввы Тимофеевича Морозова «в память об умершем».



Барак №8 Приказа общественного призрения



Здание неврологического отделения, построенное в 1909 г.

Необходимость усовершенствования врачей возникла с момента возникновения лекарства как профессии. В России вехами строительства последипломного образования врачей являлись открытие 1654 г. при Аптекарском приказе Школы для военных лекарей и костоправов, в 1707 г. — Военно-сухопутного госпиталя в Лефортове, в 1775 г. — образование Московского университета и медицинского факультета. Император Александр II в 1865 г. подписал указ «О путях и способах усовершенствования врачей», а в 1885 г. был создан первый в мире Клинический институт для усовершенствования врачей им. Великой Княгини Елены Павловны (Еленинский институт).

А.Я. Кожевников является не только основателем системы обучения, но и системы усовершенствования неврологов в нашей стране. Лекции по неврологии для врачей А.Я. Кожевников начал читать в неврологическом отделении Старо-Екатерининской больницы с 1870 г., затем его дело продолжили Д.П. Скалозубов, В.К. Рот, П.А. Преображенский, М.С. Маргулис. Именно в неврологическом отделении Старо-Екатерининской больницы в 1918 г. были открыты «повторительные курсы» для врачей, а в 1923 г. — создан на их основе Московский клинический институт для усовершенствования врачей (МКИ).

В 1923–1925 гг. история неврологического отделения Старо-Екатерининской больницы связана с профессором Л.О. Даркшевичем, вернувшимся в Москву в 1917 г. после 25-летнего пребывания в Казани. В последние восемь лет своей жизни (1917–1925 гг.) Л.О. Даркшевич внес большой вклад в строительство новой советской высшей школы на основе ранее существовавших достижений. В 1917 г. Л.О. Даркшевич возглавил кафедру нервных болезней Государственного медицинского института (ГМИ, 3-й Университет) на базе Ново-Екатерининской больницы, и до 1923 г. был ректором этого вуза. Тогда же он организовал Диагностический институт (впоследствии Московский клинический институт для усовершенствования врачей), был его директором.

В 1923 г. МКИ переходит на базу Старо-Екатерининской больницы. Неврологическое отделение стало клиническим, им руководил профессор М.С. Маргулис. С момента избрания его в 1931 г. заведующим кафедрой невропатологии Центрального института усовершенствования врачей (ЦИУ) и до перебазирования ЦИУ в Боткинскую больницу отделение служило клинической базой кафедры.

Михаил Семенович Маргулис (1879–1951) в течение 20 лет (1931–1951) заведовал кафедрой нервных болезней Центрального института усовершенствования врачей в Москве. Он написал свыше 130 научных работ, много времени и труда посвятил изучению острого энцефалита, острого диссеминированного энцефаломиелита, хронического полиомиелита, рассеянного склероза, нейросифилиса. Особый интерес вызвала капитальная монография М.С. Маргулиса об инфекционных заболеваниях нервной системы (1940). В последние годы жизни ученый много занимался проблемой рассеянного склероза. Совместно с М.Б. Кролем и Н.И. Гращенковым, М.С. Маргулис написал учебник нервных болезней, вышедший тремя изданиями. Учениками М.С. Маргулиса были Д.А. Шамбуров, Д.С. Футер, З.Л. Лурье, Р.А. Шахнович, А.Б. Роговер, Г.Х. Быховская и др. После перехода кафедры на другую клиническую базу вплоть до возобновления ее работы в 1990 г. последипломное обучение врачей в МОНИКИ продолжали ученики М.С. Маргулиса.

С 1923 по 1931 г. неврологическую клинику возглавлял Дмитрий Афанасьевич Шамбуров (1887–1963), много лет работавший вместе с Л.О. Даркшевичем. В сферу его научных интересов входило изучение спинномозговой жидкости и ликворной системы, морфологических и клинических аспектов сирингомиелии, диспластических синдромов. Результаты многолетних исследований Д.А. Шамбурова обобщены в уникальных монографиях, до сих пор не утративших научной и практической значимости: «Цитология ликвора» и «Спинномозговая жидкость».

Василий Константинович Хорошко (1881–1949) руководил неврологической клиникой МОНИКИ в 1931–1949 гг. Он разработал метод пневмоэнцефалографии, впервые в Москве начал применять спинномозговую пункцию.

В 1949 г. клинику возглавил профессор Николай Сергеевич Четвериков (1895–1972) — организатор первого в стране отделения вегетативной патологии. Огромный опыт диагностики и лечения заболеваний вегетативной нервной системы он обобщил в монографии «Лекции по клинике вегетативной нервной системы».

В 1951–1953 гг. клиникой руководил доцент Гарун Ахметович Максудов (1898–1981). В дальнейшем он перешел на работу в

НИИ неврологии АМН СССР. Там Г.А. Максудов совместно с Е.В. Шмидтом создали первую в нашей стране Классификацию цереброваскулярных заболеваний. Именно эти авторы предложили термины «дисциркуляторная энцефалопатия» и «начальные проявления неполноценности кровоснабжения мозга».

В 1953–1961 гг. клиникой руководила профессор Нина Алексеевна Попова (1898–1970), а с 1962 по 1979 г. — профессор Федор Арсеньевич Поемный. Коллектив неврологического отделения в этот период занимался разработкой различных проблем неврологии: диагностика и лечение нарушений мозгового кровообращения, энцефалитов, гнойных менингитов, эпидемиология и клиника нервно-мышечных заболеваний, систематизация головных болей.

Вячеслав Яковлевич Неретин (1927–2007) возглавлял клинику неврологии в 1980–2004 гг. Его основные научные работы были посвящены опухолям головного мозга, сосудистым поражениям нервной системы, нейродегенерациям. Именно он после почти 60-летнего перерыва воссоздал кафедру неврологии МОНИКИ.

С 2004 г. по настоящее время кафедру возглавляет профессор Сергей Викторович Котов.

В настоящее время коллективы кафедры неврологии и неврологического отделения совместно занимаются научной, учебно-педагогической и организационно-методической работой. Ежегодно более 120 неврологов Московской области проходят переподготовку на очных циклах тематического усовершенствования. На кафедре также обучаются два десятка интернов и клинических ординаторов. Сотрудники кафедры активно участвуют в работе Московского областного общества неврологов, в рамках которого ежегодно проходит пять конференций. Основными направлениями научной работы клиники и кафедры являются: совершенствование помощи больным инсультом, эпилепсия, хронические болевые синдромы, паркинсонизм, рассеянный склероз, нейроэндокринные расстройства, миастения, клинико-экономический анализ в неврологии и др. Такая широта научных интересов обусловлена потребностями региона. Перечислим некоторые научные разработки последних лет.

Цереброваскулярная патология занимает лидирующее место в структуре неврологической заболеваемости в регионе, этим объясняется постоянное к ней внимание. За последние годы было защищено несколько диссертаций, посвященных этой проблеме.

В докторской диссертации Е.В.Исаковой «Клинико-экономические и организационные аспекты оказания помощи больным церебральным инсультом в Московской области» (2007) проведен анализ качества оказания помощи больным в остром периоде инсульта. Анализ заболеваемости инсультом на территории Московской области отразил негативные тенденции в состоянии здоровья населения и необходимость реорганизации системы оказания помощи больным данной патологией.

Показатель заболеваемости инсультом в Московской области составил $4,39 \pm 0,29$ на 1 тыс. взрослых в 2005 г. и превышал средние показатели по России. Летальность в остром периоде инсульта составила 29,61%. В структуре заболеваемости отмечено значительное преобладание инфарктов мозга: соотношение случаев ишемического и геморрагического инсульта составляло 6 : 1, что определялось низ-

ким удельным весом современных, высокотехнологичных методов диагностики в спектре оказываемых услуг. Своевременная госпитализация в стационар больных при развитии церебрального инсульта (в период «терапевтического окна») осуществлялась лишь 1/3 случаев (30,22 + 4,3%), что негативно отражалось на показателях эффективности проводимой терапии. Основным каналом госпитализации была «скорая медицинская помощь» (63,83 + 4,19% больных). Прогноз эффективности лечения пациентов, госпитализированных в ЛПУ Московской области (Мытищинскую ГKB, Люберецкую РБ №1, Пушкинскую РБ, Сергиев-Посадскую РБ) определялся исходной тяжестью состояния, характером инсульта, наличием инсульта в анамнезе, сроком начала терапии от момента развития заболевания, развитием соматических осложнений, отягощающих течение заболевания. Материальные затраты на ведение одного больного церебральным инсультом, поступившего в стационар в остром периоде, составляли от 8126,93 + 306,89 руб. до 14620,61 + 647,48 руб., в среднем — 10579,63 + 198,16 руб. при сроке пребывания в стационаре 15,78 + 0,23 дня. В структуре материальных затрат наибольшую часть составляли расходы на общие и медицинские услуги (включая пребывание в условиях стационара) — от 79,7% до 92,06%; на фармакотерапию приходилось от 7,94% до 20,3%. Полученные в работе данные явились основой для изменения структуры и финансирования системы неотложной неврологической помощи больным с инсультом.

Ряд кандидатских диссертаций посвящен вопросам первичной и вторичной профилактики инсульта: О.Э. Фурмана — «Сравнительная оценка эффективности антиагрегантной и нейрометаболической терапии у больных с хронической ишемией головного мозга» (2006); И.А. Козловой — «Пластичность головного мозга у пациентов в восстановительном периоде инсульта с атеросклеротическими стенозами внутренних сонных артерий» (2010); Н.В. Келя — «Влияние обучения методам первичной профилактики инсульта на качество жизни пациентов из группы риска» (2010); Н.М. Поплавской — «Совершенствование вторичной профилактики ишемического инсульта у больных с окклюзирующими поражениями каротидных артерий» (2010). В настоящее время в стадии выполнения находятся три работы.

Важным разделом деятельности кафедры является совершенствование помощи больным рассеянным склерозом. В течение двух лет работает Московский областной центр рассеянного склероза. В 2005 г. ассистент кафедры В.К. Мисиков защитил кандидатскую диссертацию на тему «Клинико-иммунологические критерии прогноза течения рассеянного склероза». Полученные им данные свидетельствуют об очевидной взаимосвязи каталитических аутоантител с иммунопатогенезом рассеянного склероза. Проведена всесторонняя оценка каждого результата в отдельности и по совокупности показателей, в зависимости от данных клинико-неврологических обследований и электрофизиологических методов, нейровизуализации. Выявлено наличие аутоантител к основному белку миелина с каталитической активностью больных рассеянным склерозом. Выявлена корреляция ремиссии рассеянного склероза с отсутствием аутоантител к основному белку миелина и ДНК. Важным теоретическим итогом работы явилось расширение понятия функциональности антител в индукции и развитии аутоиммунных конфликтов, характерных для рассеянного склероза.

Вопросы эпидемиологии рассеянного склероза в Московской области были изучены С.А.Сергеевым, защитившим кандидатскую диссертацию «Клинико-эпидемиологические аспекты рассеянного склероза в Московской области» в 2009 г. В этом регионе было обнаружено 2504 больных с достоверным диагнозом рассеянный склероз. Средний показатель распространенности за период наблюдения 2001–2006 гг. составил 28,7, заболеваемости — 2,6 на 100 тыс. населения, что позволяет отнести Подмоскovie к зоне среднего риска. Женщины страдают этим заболеванием чаще (соотношение «мужчины — женщины» — 1 : 1,99). Наибольшая заболеваемость, как у мужчин, так и у женщин — в возрастной группе 20–39 лет. Московская область относится к регионам с высокой загрязненностью атмосферного воздуха — индекс загрязнения атмосферы — от 7 до 13, в среднем 9,1. Выявлена умеренно выраженная прямая связь между показателями заболеваемости рассеянным склерозом в Московской области и значением индекса загрязнения атмосферы ($r = 0,52$; $p < 0,01$). Однако взаимосвязи между распространенностью, типом течения заболевания и уровнем загрязнения атмосферы не найдено.

Важнейшим аспектом деятельности кафедры является эпилептология взрослого возраста. Сотрудниками изучена структура фокальной эпилепсии: височные эпилепсии составили 25,4%, лобные — 15,9%, теменные — 4,5%, затылочные — 4,1%. У 50,1% пациентов точная локализационная форма эпилепсии не была установлена. Учитывая вариабельность клинических проявлений эпилептических приступов при фокальных эпилепсиях, принадлежность очага эпилепсии к одной из анатомических долей мозга может быть с высокой степенью достоверности констатирована лишь при корреляции региональной эпилептиформной активности на ЭЭГ с эпилептогенными структурными изменениями головного мозга по данным нейровизуализации и с характерной клинической картиной приступов. При неинформативности вышеуказанных методов исследования или их противоречии друг другу у пациентов следует диагностировать парциальную эпилепсию с неустановленной локализацией эпилептического очага.

Инициальное повреждение мозга, послужившее причиной развития симптоматических парциальных эпилепсий, выявлено у 28,2% обследованных. Длительность латентного периода обратно пропорциональна возрасту на момент инициального повреждения: повреждения, полученные в детском возрасте, характеризовались длительным латентным периодом; полученные в зрелом и пожилом — коротким. Характер инициального повреждения влияет на клинические особенности и прогноз симптоматической парциальной эпилепсии. Так, нейроинфекции характеризуются коротким латентным периодом, высокой частотой приступов и неблагоприятным прогнозом, а гипоксически-ишемические поражения мозга — длительным латентным периодом, редкими приступами и высокой частотой достижения ремиссии.

Факторы, провоцирующие приступы у взрослых пациентов с фокальными эпилепсиями, были выявлены в 15,1% случаев. Наиболее частыми из них были снижение дозы или отмена антиэпилептических препаратов (АЭП), менструация, гипертермия, прием алкоголя и депривация сна. В половине случаев спровоцированные эпилептические приступы были обусловлены нарушением врачебных рекомендаций.

Частота выявления эпилептиформной активности, по данным рутинной ЭЭГ, составила 46,2%, ЭЭГ-видеомониторинга — 86,4%, эпилептогенных структурных изменений головного мозга (по данным РКТ и низкопольной МРТ) — 44,1%, высокопольной МРТ — 56,2%. Таким образом, современные методы инструментального исследования (ночной ЭЭГ-видеомониторинг, высокопольная МРТ) обладают большей информативностью для пациентов с фокальными эпилепсиями.

Частота достижения ремиссии у пациентов с фокальными эпилепсиями составила 36,2%, при этом у больных, которым АЭП были назначены впервые, она достигала 51,0%. Единственным достоверным предиктором неэффективности терапии по данным нашего исследования была высокая частота приступов ($r = 0,33$; $p < 0,05$). У пациентов с отсутствием эффекта от первого АЭП дуотерапия продемонстрировала большую эффективность по сравнению с альтернативной монотерапией. Политерапия с использованием «современных» АЭП была достоверно ($p < 0,05$) эффективнее политерапии с применением «традиционных» препаратов.

Неэффективность терапии является единственным фактором, достоверно ассоциирующимся с низкой комплаентностью у взрослых больных с фокальными эпилепсиями ($r = 0,33$; $p < 0,05$). Повышение информированности пациентов и регулярные визиты к врачу достоверно увеличивают число комплаентных больных (с 42,3% до 77,2%, $p < 0,001$).

Феномен нетерминальной ремиссии был выявлен у 19,2% больных, при этом число пациентов со срывом медикаментозной или спонтанной ремиссии было сопоставимым. Повторного достижения ремиссии после коррекции терапии АЭП удалось добиться лишь у 30,7% пациентов. Рецидив приступов у пациентов с длительной ремиссией чаще всего приходился на подростковый, юношеский и молодой взрослый возраст (13–21 год).

Основными факторами, негативно влияющими на связанное со здоровьем качество жизни у больных с фокальными эпилепсиями, являются коморбидные тревожные и (или) депрессивные расстройства. Помимо этого, с низким каче-



Профессора С.В. Котов и Е.В. Исакова открывают работу «Школы профилактики инсульта» в Луховицком районе Московской области

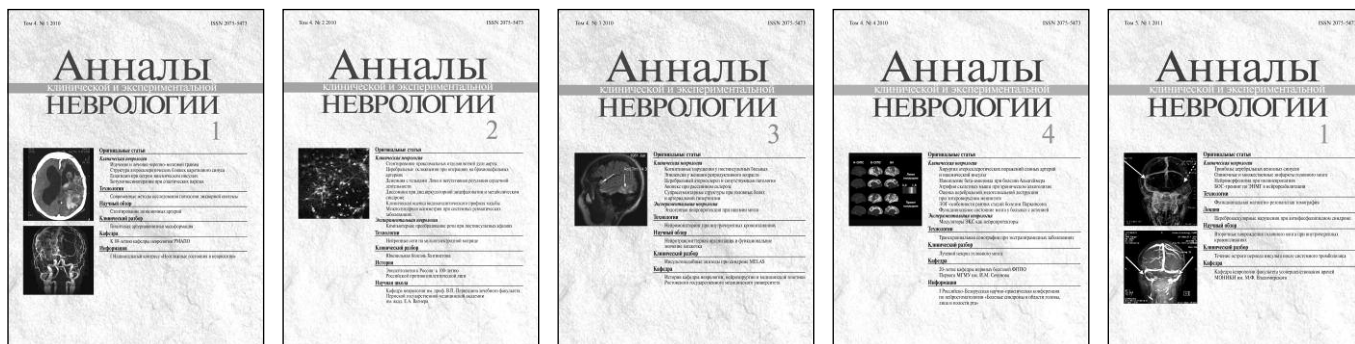
ством жизни ассоциируются зрелый и пожилой возраст на момент обследования, выраженные побочные эффекты АЭП, поздний дебют заболевания, отсутствие работы, неэффективность АЭП, бездетность и высокая частота приступов.

За последние годы выполнено пять диссертационных работ, в том числе — одна докторская. В стадии выполнения находятся три исследования.

Новое направление деятельности кафедры — организация общественных мероприятий в городах Московской области с целью повышения медицинской грамотности населения и обучения врачей различных специальностей, занимающихся различными аспектами профилактики инсульта — так называемые Дни профилактики инсульта. Проведено уже более десятка таких мероприятий, на которых присутствовали более 300 врачей и 5 тыс. местных жителей.

Контактный адрес: Котов Сергей Викторович — докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой неврологии ФУВ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2. Тел.: +7 (495) 682-56-10.

Е.В. Исакова — докт. мед. наук, проф. кафедры неврологии ФУВ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва).



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; 5) сокращенный заголовок (колонититул) для помещения в верхней части страницы журнала.

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

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

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

Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

БЛАНК-ЗАКАЗА

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-заказа 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) 159-94-77, 159-64-26**
или по E-mail: **soveropress@bk.ru**

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

ОБЩЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Извещение

ЗАО «РКИ Соверо пресс»

Форма № ПД-4
КПП: 770401001

(наименование получателя платежа)
7 7 0 4 1 9 3 7 2 1 **4 0 7 0 2 8 1 0 5 0 0 1 7 0 0 0 4 0 7**
(ИНН получателя платежа) (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

(наименование получателя платежа)
7 7 0 4 1 9 3 7 2 1 **4 0 7 0 2 8 1 0 5 0 0 1 7 0 0 0 4 0 7**
(ИНН получателя платежа) (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



ВСЕРОССИЙСКИЙ ФОРУМ «ЗДРАВНИЦА-2011»

Краснодарский край, г. Сочи
Зимний театр, ГК «Жемчужина»
23—25 мая 2011 года



При поддержке:

- Комитета Совета Федераций по социальной политике и здравоохранению
- Комитета Государственной Думы по охране здоровья
- Управления Делами Президента РФ
- Российской Академии медицинских наук
- Администрации Краснодарского края
- Национальной медицинской палаты
- Российского общества врачей восстановительной медицины
- Федерации независимых профсоюзов России
- Торгово-промышленной палаты Российской Федерации
- Всемирной федерации водолечения и климатолечения
- Национальной курортной ассоциации
- Российского союза туриндустрии
- Администрации города Сочи



В рамках форума проводятся: МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС

«Курортная отрасль России: состояние, тенденции, перспективы»

- **Круглый стол** для руководителей санаторно-курортных учреждений:
«Правовые основы модернизации курортной отрасли Российской Федерации»
- **Научно-практические секции:**

Восстановительная и курортная медицина, медицинская реабилитация: достижения, перспективы, мировые тенденции, технологии, оборудование

Современные оздоровительные технологии: технологии СПА, Велнесс, Фитнес, мировые тенденции анти-старения, лечебный и оздоровительный туризм

Бизнес-контекст развития курортной отрасли РФ: международный опыт и глобализация, стратегии развития в посткризисных условиях, пути повышения эффективности, управление бизнес-процессами

Клиентоцентрированный подход в курортологии: маркетинг и реклама, сервис, питание, досуг. Консалтинг, подготовка профессиональных кадров для санаторно-курортной сферы

Формат участия: доклады, презентации, лекции, мастер-классы, тренинги

ВЫСТАВКА ДОСТИЖЕНИЙ САНАТОРНО-КУРОРТНОЙ ОТРАСЛИ

«Природные лечебные факторы, методы лечения, реабилитации и оздоровление в санаторно-курортных учреждениях»

• Минеральные воды, лечебные грязи, климат • Диагностическое, лечебное и вспомогательное оборудование • Физиотерапия • Оборудование и технологии для климато-, бальнео- и грязелечения • Массаж • Тренажерное оборудование и инвентарь • Термотерапия (бани, сауны) • Рефлексотерапия • Механотерапия • Лечебная физкультура • Мануальная терапия и традиционные медицинские технологии • Лечебное и профилактическое питание • Косметология и эстетическая медицина • Ресурсосберегающие и экологически чистые технологии • Технологии формирования здорового образа жизни • Фармацевтические средства и БАД • Оснащение санаториев • Компьютерные и информационные технологии • Оборудование пляжей • Мебель • Бассейны • Тренажерные залы • Оборудование пищеблоков • Одежда • Реклама • Транспорт • Реализация путевок • Медицинское и социальное страхование • Проектирование, строительство и благоустройство санаториев • Медицинская литература

КОНКУРС ВСЕРОССИЙСКОГО ФОРУМА «ЗДРАВНИЦА-2011»

Форум «Здравница» — уникальная площадка для деловых контактов и получения комплексной информации о современных тенденциях развития технологий восстановительного лечения, реабилитации, курортологии, индустрии курортного и туристического бизнеса.

Дирекция форумов по восстановительной медицине и курортологии, 105062, Москва, Фурманов переулок, дом 8, строение 2

Телефон: (495) 608-38-25, 608-40-38, 506-24-30; Факс: (495) 608-37-80

www.rumed.ru E-mail: forum-2010@mail.ru



ПРИ ПОДДЕРЖКЕ
ПРАВИТЕЛЬСТВА
САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

16-Я МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСТАВКА ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ



БОЛЬНИЦА
Санкт-Петербург

Ленэкспо, Санкт-Петербург

**5-7 октября
2011**

www.hospital.primexpo.ru



Совместно с:
ФАРМАЦИЯ
Санкт-Петербург

Организаторы:



+7 (812) 380 6006/00, med@primexpo.ru



Положа руку на сердце

КАРДИО МАГНИЛ®

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
ульцерогенное действие кислоты на слизистую желудка
- Специальные кардиологические дозировки – 75 мг и 150 мг,
соответствующие международным стандартам

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

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

Плавикс®

(Клопидогрела гидросульфат)

Таблетки 75 мг и 300 мг

Инсульт

Инсульт

ОКС

ОКС

Плавикс® изучен в 9 больших клинических исследованиях, включавших более 130 000 пациентов¹

ДОКАЗАНО ЖИЗНЬЮ

ЗПА

Мировой опыт лечения Плавиксом® —
более 100 000 000 пациентов²

1. CAPRIE, CURE, CREDO, MATCH, CLARITY, COMMIT, CHARISMA, CASPAR, CURRENT OASIS-7.
2. IMS (except France: GERS) MAT Q3/09 — all countries & channels available. Duration of treatment from internal data.

С подробной информацией можно ознакомиться в инструкции по применению.

sanofi aventis
Бизнес — здоровье

Представительство АО «Санофи-авентис групп» (Франция).
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2.
Тел.: (495) 721-1400. Факс: (495) 721-1411. www.sanofi-aventis.ru



Плавикс 75мг доступен в упаковках по 28 и 14 таблеток

Рег. номер П №015542/01 от 05.03.2009, ЛСР-009024/10 от 31.08.2010