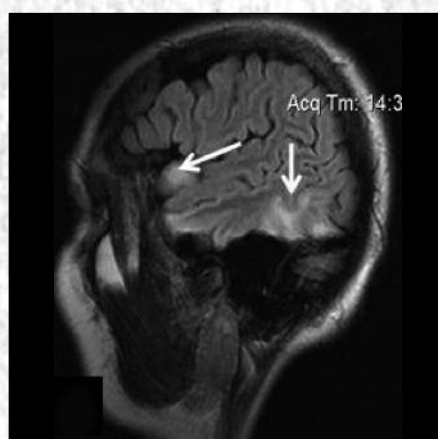


Аннaлы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

3



Оригинальные статьи

Клиническая неврология

Когнитивные нарушения у постинсультных больных
Эпилепсия у женщин репродуктивного возраста
Церебральный атеросклероз и сопутствующая патология
Авонекс при рассеянном склерозе
Супрасегментарные структуры при головных болях
и артериальной гипертензии

Экспериментальная неврология

Эндогенная нейропротекция при ишемии мозга

Технологии

Нейромониторинг при внутримозговых кровоизлияниях

Научный обзор

Нейротрансмиссивная организация и функциональное
значение мозжечка

Клинический разбор

Инсультподобные эпизоды при синдроме MELAS

Кафедра

История кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики
Ростовского государственного медицинского университета

ксефокам®

лорноксикам

Мощный и быстрый НПВП для лечения острого болевого синдрома

Боль в ноль!



- Мощный анальгетический эффект – болеутоляющее действие, эквивалентное 20 мг морфина [1]
- Удобная форма применения (per os, в/м, в/в)
- Короткий период полувыведения – 4 часа [2]
- Высокая безопасность, хорошая переносимость у различных групп пациентов, а также у пожилых [3,4]
- **Ксефокам Репид** – новая таблетированная быстрорастворимая форма. Время начала обезболивания сокращается до 10–15 минут [5]
- **Ксефокам Репид** действует так же быстро и эффективно, как и внутримышечная инъекция! [5]

NYCOMED

1. Norholt S.E. et al. Pain 67(2-3), 335-343. 1996.
2. Hitzemberger G. et al. Postgraduate Medical Journal 66, Suppl. 4, S22-S26. 1990
3. Петрова В.В., Осипова Н.А. и соавт. Анестезиология реаниматология №5, 2005
4. Homdrum E.M. et al. Eur. Surg. 38(5)? 342-352. 2006
5. Cooper S.A. et al. Advances in Therapy 13(1), 67-77. 1996

**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

Т.С. Гулевская

В.М. Пивоварова

Редакционная коллегия

Г.Н. Авакян

Н.Н. Боголепов

Ю.Я. Варакин

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. Хаспекоев

В.И. Шмырев

В.П. Чехонин

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

Annals of clinical and experimental neurology

Том 4. № 3 2010

УЧРЕДИТЕЛИ: НЦН РАМН, ЗАО «РКИ СОВЕРО ПРЕСС».

© Издатель ЗАО «РКИ Соверо пресс». Шеф-редактор: В.Б. Тараторкин, арт-директор: О.Н. Валентинов, редактор: Е.Н. Субботина, верстка: Е.В. Анферова, отдел развития и распространения: К.А. Бабаскина.

Россия, 119435 г. 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. 2Д из статьи Л.А. Калашниковой, Л.А. Добрыниной, А.В. Сахаровой и др. (с. 52).

В номере:

Оригинальные статьи

4

Клиническая неврология

Когнитивные нарушения у постинсультных больных
с глубокой локализацией полушарного очага

Н.В. Шахпаронова, Е.М. Кашина, А.С. Кадыков — Научный центр неврологии РАМН (Москва)

Эпилепсия у женщин репродуктивного возраста

10

*А.С. Котов — Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского (Москва)*

Корреляционные связи при церебральном атеросклерозе
по результатам ультразвуковой оценки морфологических изменений сосудов

14

Л.Б. Новикова, Г.Н. Аверцев — Башкирский государственный медицинский университет (Уфа)

Результаты исследования эффективности авонекса
при рассеянном склерозе

20

*А.В. Переседова, Н.И. Стойда, Л.Ш. Аскарова, М.Н. Захарова, Л.С. Адарчева, А.С. Ниязбекова, О.В. Трифонова,
О.Ю. Реброва, И.А. Завалишин — Научный центр неврологии РАМН (Москва)*

Нейрофизиологические особенности состояния
супрасегментарных структур при хронических головных болях
у пациентов с артериальной гипертензией

25

Е.А. Кузнецова, Э.З. Якупов — Казанский государственный медицинский университет (Казань)

Экспериментальная неврология

29

Эндогенная нейропротекция при ишемии мозга: эритропоэтин,
пре- и посткондиционирование

*А.А.Шмонин, И.Ю. Панов, А.В. Симаненкова, М.С. Просвирнина, С.С. Чеканов, Е.В. Мельникова, Т.Д. Власов
— Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова,
Институт экспериментальной медицины РАМН (Санкт-Петербург)*

Технологии	36
-------------------	----

Нейромониторинг при внутричерепных кровоизлияниях

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

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

Нейротрансмиттерная организация и функциональное значение мозжечка

В.П. Бархатова — Научный центр неврологии РАМН (Москва)

Клинический разбор	50
---------------------------	----

Инсультоподобные эпизоды при митохондриальной энцефаломиопатии с лактат-ацидозом

Л.А. Калашникова, Л.А. Добрынина, А.В. Сахарова, Р.П. Чайковская, М.Ф. Мир-Касимов, Р.Н. Коновалов, А.А. Шабалина, М.В. Костырева, В.В. Гнездицкий, С.В. Процкий — Научный центр неврологии РАМН (Москва)

Кафедра	59
----------------	----

История кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Ростовского государственного медицинского университета

В.А. Балязин — Ростовский государственный медицинский университет (Ростов-на-Дону)

Когнитивные нарушения у постинсультных больных с глубокой локализацией полушарного очага

Н.В. Шахпаронова, Е.М. Кашина, А.С. Кадыков

Научный центр неврологии РАМН (Москва)

Исследовалось состояние когнитивных функций у 129 больных, перенесших инсульт с глубокой локализацией очага поражения. Показано, что у подавляющего большинства больных наблюдались нарушения (преимущественно легкие и умеренные) слухоречевой (95%) и зрительной (83%) памяти. Преобладали легкие и умеренные нарушения (85,6%) непосредственной слухоречевой памяти, а при тяжелых нарушениях больше страдало отсроченное воспроизведение. Умеренные и выраженные нарушения внимания и умеренные нарушения динамики психических процессов преобладали у больных с очагами в правом полушарии. В результате проведенной комплексной терапии улучшение памяти наблюдалось у 65% пациентов, концентрации внимания — у 72%, динамики психических процессов — у 55%.

Ключевые слова: инсульт, глубокие полушарные очаги, постинсультные когнитивные нарушения, восстановление когнитивных функций

Введение

Одним из частых последствий нарушения мозгового кровообращения являются когнитивные нарушения (КН), проявляющиеся поражением памяти, внимания, умственной работоспособности, снижением интеллекта. Этому аспекту нарушений мозгового кровообращения уделяется мало внимания, при том что степень когнитивных нарушений во многом определяет исход реабилитационных мероприятий и качество жизни пациента [10, 19, 29]. Нарушения памяти, по данным разных авторов, наблюдаются у 23–55% больных в первые три месяца после инсульта [5, 14, 17, 20, 27]. К концу первого года количество больных с нарушениями памяти уменьшается до 11–31%. Так, по данным А.Н. Бойко с соавторами [1], частота КН у больных, перенесших инсульт, достигала 68%. И.В. Дамулин [3] наблюдал КН у 40–70% больных, перенесших инсульт.

Причиной постинсультных КН могут быть:

- массивные кровоизлияния и обширные инфаркты [17, 21];
- множественные инфаркты [12, 17];
- единичные, относительно небольшие инфаркты, расположенные в функционально значимых зонах — передне-медиальных отделах зрительного бугра и близких к нему областей, лобных долях, теменно-височно-затылочных областях мозга, медиобазальных отделах височной доли, включающей гиппокамп, бледных шаров.

КН, обусловленные инфарктами в функционально значимых зонах, с течением времени не нарастают, а даже уменьшаются [17]. Так, по данным Яхно Н.Н. с соавторами [11],

улучшение когнитивных функций наблюдается у 1/3 больных к концу острого периода инсульта. Степень регресса бывает разной и зависит от локализации инфаркта, его расположения (в доминантном или субдоминантном полушарии, одно- или двусторонний), наличия предшествующего поражения мозга [22, 23, 26].

Среди КН, связанных с одиночными небольшими очагами, особое значение придает поражению таламуса. При инфарктах в области зрительного бугра и его связей снижается как кратковременная, так и долговременная память. Слухоречевая память в большей степени сохранна при правосторонних повреждениях зрительного бугра, а зрительная — при левосторонних [8, 24].

Постинсультные КН ухудшают прогноз, повышают смертность и риск повторного инсульта в три раза, увеличивают выраженность функциональных нарушений после инсульта, значительно затрудняют реабилитацию [2, 13, 28].

Постинсультные КН иногда достигают степени деменции. Частота деменций у больных, перенесших инсульт, составляет 26%, причем с возрастом она имеет тенденцию к увеличению [16, 29]. У больных старше 60 лет риск возникновения деменции в первые три месяца после инсульта в девять раз выше, чем у лиц без инсульта [25, 19, 17]. У больных, перенесших инсульт в возрасте 60–69 лет, деменция развивается в 15% случаев, в возрасте 70–79 лет — в 26% случаев, после 80 лет — в 36% случаев.

Целью исследования явилось изучение феноменологии и динамики нарушений когнитивных функций в постинсультный период, оценка их влияния на социальную и психическую адаптацию больных, изучение различных факторов с точки зрения прогноза на восстановление когнитивных функций у больных, перенесших

инсульт, определение алгоритма реабилитационных программ для больных с нарушениями когнитивных функций.

Характеристика больных и методы исследования

В ходе работы было обследовано 129 больных (64 мужчины, 65 женщин) в возрасте от 19 до 75 лет (58 ± 12 лет), перенесших инсульт. Ишемический инсульт был выявлен у 82 больных, геморрагический — у 47.

По локализации очагов поражения больные распределялись следующим образом: 58 — имели очаг поражения в глубоких отделах левого полушария головного мозга, 71 — в глубоких отделах правого полушария. Основными причинами инсульта были: гипертоническая болезнь — у 43%, атеросклероз с поражением магистральных артерий головы — у 9%, сочетание артериальной гипертонии и атеросклероза — у 31%, заболевания сердца (мерцательная аритмия) — у 12%, другие причины (заболевания крови и др.) — у 5% больных. Сахарный диабет был выявлен у 11,9% больных.

Для общей оценки состояния когнитивных функций использованы шкалы DSM-IV, MMSE, метод когнитивных вызванных потенциалов P300. Состояние слухоречевой памяти оценивалось по результатам четырех методик:

- запоминание десяти слов с последующим отсроченным воспроизведением;
- запоминание двух групп слов с отсроченным воспроизведением после гетерогенной интерференции;
- воспроизведение числовых рядов в прямом и обратном порядке;
- по шкале Арнольда-Кольмана (ассоциативное запоминание, кратковременная слухоречевая память, продуктивное запоминание).

Применение этих методов позволило комплексно оценить состояние мнестической функции в звене непосредственного, а также отсроченного, и ассоциативного запоминания. Оценка состояния памяти самими больными проводилась по методике «Память в ежедневной жизни» (Everyday Memory Questionnaire). Внимание оценивалось по методике Шульте: поиск чисел от 1 до 25 по черным таблицам.

Результаты

Нарушения слухоречевой памяти при психологическом обследовании были выявлены у 122 (95%) больных, зрительной памяти — у 107 (83%). В обследованной группе преобладали легкие и умеренные нарушения памяти, при этом в основном страдала непосредственная слухоречевая память: у 60 (46,1%) больных были легкие нарушения памяти, а у 51 (39,5%) — умеренные нарушения, в то время как при тяжелых нарушениях памяти в значительно большей степени страдало отсроченное воспроизведение — у 29 (22,4%) пациентов (рис. 1).

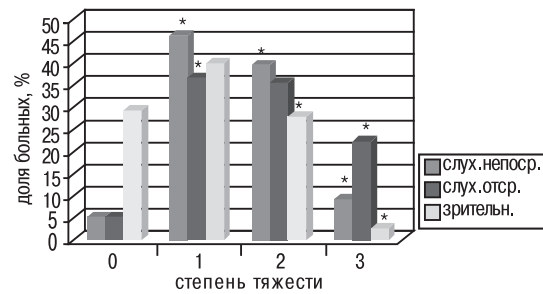


рис. 1: Нарушения памяти у больных с глубокими очагами

Обозначения:

слух. непоср. — слухоречевая память, непосредственное запоминание;

слух. отср. — слухоречевая память, отсроченное запоминание;

зрительн. — зрительная память.

Степень тяжести:

0 — нет нарушений;

1 — легкие нарушения;

2 — умеренные нарушения;

3 — выраженные нарушения.

Примечание: * — различия между полушариями достоверны при $p < 0,05$.

1. Нарушения памяти у больных с глубокими очагами в зависимости от стороны поражения

При легких нарушениях памяти (при поражении как правого, так и левого полушария) нарушения слухоречевой памяти преобладали над нарушениями зрительной памяти, а нарушение непосредственного запоминания — над нарушением отсроченного запоминания (у 31,2% и 25% больных соответственно — при поражении правого полушария и у 69,2% и 46,2% больных соответственно — при поражении левого полушария). Легкие нарушения зрительной памяти были выявлены у 61,5% больных с поражением левого полушария и у 46,2% больных с поражением правого полушария.

При умеренных нарушениях памяти, развивающихся при поражении правого полушария, уровни нарушения непосредственного и отсроченного запоминания в слухоречевой сфере были примерно одинаковыми и выявлялись у 40 (56,3%) больных. При поражении левого полушария выявлялось преобладание нарушений отсроченного запоминания — у 27 (46,2%) больных. Что касается нарушений зрительной памяти, то они преобладали у больных с поражением правого полушария: имели место у 22 (31,2%) больных при поражении правого полушария и у 13 (23,1%) — при поражении левого полушария.

При поражении левого полушария у больных с выраженными нарушениями памяти тяжелые нарушения непосредственного и отсроченного запоминания встречаются одинаково часто — у 7,7% и 7,6% больных соответственно, тогда как у больных с поражением правого полушария чаще выявляются нарушения отсроченного запоминания по сравнению с непосредственным: соответственно 18,7% и 12,5% больных (рис. 2).

2. Нарушения внимания у больных с глубокими очагами

Нарушения внимания наблюдались у 100% больных с поражением правого полушария головного мозга (причем у 70% преобладали умеренные и выраженные нарушения

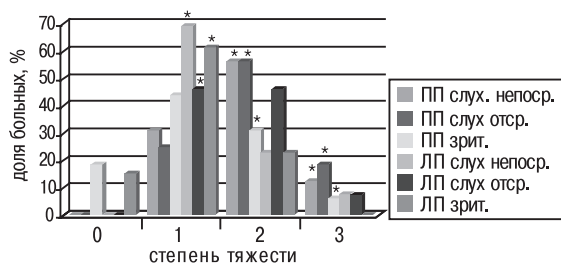


рис. 2: Нарушения памяти у больных с глубокими очагами в зависимости от стороны поражения

Обозначения:

ПП – правое полушарие;

ЛП – левое полушарие;

слух. непосред. – слухоречевая память, непосредственное запоминание;

слух. отср. – слухоречевая память, отсроченное запоминание;

зрительн. – зрительная память.

Степень тяжести:

0 – нет нарушений;

1 – легкие нарушения;

2 – умеренные нарушения;

3 – выраженные нарушения.

Примечание: * – различия между полушариями достоверны при $p < 0,05$.

внимания), в то время как при поражении левого полушария внимание нарушено было у 87% больных. Легкие нарушения внимания чаще встречались у больных с поражением левого полушария (39,1%), умеренные и выраженные нарушения внимания – у больных с поражением правого полушария (70% – с поражением правого полушария и 47,9% – с поражением левого полушария) (рис. 3).

Сопоставление результатов исследования внимания и памяти показывает (рис. 4), что у больных с преимущественным поражением подкорковых структур нарушения памяти всегда сопровождаются нарушением внимания: при легких нарушениях они выявляются у 39,5% и 34,9% больных соответственно, при умеренных нарушениях – у 40,3% и 46,5% соответственно, а при выраженных нарушениях – у 12,4% и 11,6% соответственно. При этом легкие нарушения памяти у больных с поражением левого полушария в большей мере обусловлены локализацией очага, тогда как при нарастании нарушений памяти на их тяжесть

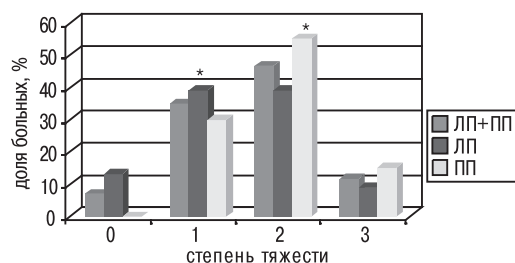


рис. 3: Нарушение внимания у больных с глубокими очагами

Обозначения:

ПП – правое полушарие;

ЛП – левое полушарие.

Степень тяжести:

0 – нет нарушений;

1 – легкие нарушения;

2 – умеренные нарушения;

3 – выраженные нарушения.

Примечание: * – различия между полушариями достоверны при $p < 0,05$.

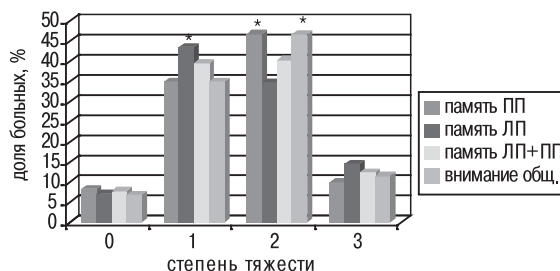


рис. 4: Нарушение памяти и внимания у больных с глубокими очагами в зависимости от стороны поражения

Обозначения:

ПП – правое полушарие;

ЛП – левое полушарие.

Степень тяжести:

0 – нет нарушений;

1 – легкие нарушения;

2 – умеренные нарушения;

3 – выраженные нарушения.

Примечание: * – различия между полушариями достоверны при $p < 0,05$.

все большее влияние начинают оказывать расстройства внимания, особенно при поражении правого полушария. Дефицит памяти и внимания при тяжелых нарушениях оказывается примерно одинаковым.

3. Динамика психических процессов у больных с глубокими очагами

Одно из наиболее частых следствий нарушений мозгового кровообращения – изменение динамики психической деятельности. Она оказалась нарушенной у 96% больных с глубокими очагами в правом полушарии головного мозга. Анализируя данные, представленные на рис. 5, можно отметить преобладание больных с легкой и умеренной степенью тяжести нарушений динамики психической деятельности – они выявлены у 114 больных из 129. Легкие нарушения чаще отмечались у больных с поражением левого полушария (47,8%) по сравнению с больными с поражением правого полушария (35%), тогда как умерен-

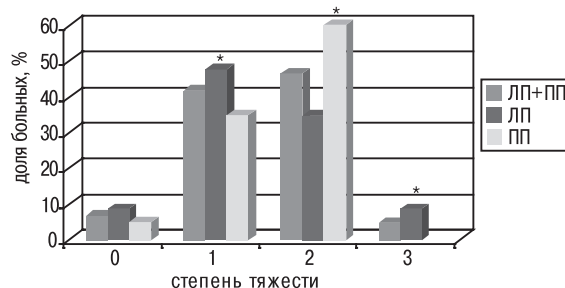


рис. 5: Нарушение динамики психических процессов при поражении глубоких отделов

Обозначения:

ПП – правое полушарие;

ЛП – левое полушарие.

Степень тяжести:

0 – нет нарушений;

1 – легкие нарушения;

2 – умеренные нарушения;

3 – выраженные нарушения.

Примечание: * – различия между полушариями достоверны при $p < 0,05$.

ная степень нарушений чаще встречалась у больных с поражением правого полушария (у 60%).

Таким образом, проведенное исследование показало, что из 129 обследованных больных с глубокими очагами в обоих полушариях головного мозга КН имели 93% пациентов. В зависимости от локализации очагов поражения, КН встречаются у 96% больных с поражением правого полушария и у 90% — с поражением левого полушария.

Проведенный корреляционный анализ показал, что выраженные когнитивные нарушения оказывают отрицательное влияние на степень восстановления следующих навыков:

- степень мобильности — $r = 0,228$ при $p < 0,003$;
- двигательный контроль — $r = 0,194$ при $p < 0,001$;
- ведение домашнего хозяйства — $r = 0,241$ при $p < 0,001$;
- активность в повседневной жизни — $r = 0,238$ при $p < 0,001$;
- самоконтроль — $r = 0,158$ при $p < 0,004$;
- качество жизни — $r = 0,294$ при $p < 0,001$.

Всем больным проводилось многокомпонентное лечение, включающее:

- этиопатогенетическое воздействие на основной патологический процесс, вызывающий КН (адекватная коррекция артериальной гипертонии, прием антиагрегантов и антигипоксантов и т.д.);
- коррекция коморбидных состояний и дополнительных факторов, усугубляющих КН;
- длительный прием метаболических и нейропротективных препаратов (больные принимали пирацетам в дозе 2,4–4,8 мг/сутки, холин-альфасцерат — 1200 мг/сутки, реминил — 16–24 мг/сутки, мемантин — 15–20 мг/сутки, церебролизин по 10,0 в/в капельно № 20);
- коррекционные занятия с нейропсихологом, направленные на выявление центрального дефекта в структуре нарушений высших психических функций и организацию деятельности пациента по преодолению выявленных нарушений с опорой на сохраненные функции.

В результате лечения было отмечено улучшение состояния когнитивных функций: концентрации внимания, памяти, зрительно-пространственного восприятия, конструктивно-пространственной деятельности. В меньшей степени в результате лечения изменялась скорость психических процессов. Улучшение памяти у больных с когнитивными нарушениями наблюдалось в 65% случаев, в том числе значительное и умеренное — у 60% больных. Концентрация внимания улучшилась у 72% больных, в том числе значительное и умеренное улучшение имело место у 75% больных. В меньшей степени лечение влияло на динамику психических процессов, улучшение которой отмечено у 55% больных.

Анализ результатов психологического исследования, полученных при динамическом наблюдении, показывает, что

состояние когнитивных функций меняется по мере проведения коррекционных мероприятий. Наиболее динамичными в плане восстановления оказываются процессы внимания, которые улучшаются, как под влиянием медикаментозной терапии, так и тренировки в процессе восстановления. Улучшение внимания способствует осуществлению более продуктивной деятельности по восстановлению памяти и других сложных навыков.

Обсуждение

В настоящее время механизмы деятельности памяти принято рассматривать с позиций теории трех функциональных блоков А.Р. Лурия [6, 7]. Модально-неспецифические нарушения памяти связаны с поражением первого функционального блока — энергетического. К нему относят ретикулярную формацию, неспецифические структуры среднего мозга, диэнцефальную область, лимбическую систему, медио-базальные отделы лобных и височных долей. При поражении отдельных структур этого блока развиваются модально-неспецифические нарушения памяти (именно они являются основой непосредственного запоминания).

Модально-специфические нарушения памяти возникают при поражении различных анализаторов (второй функциональный блок — блок приема, хранения и переработки информации — включает в свой состав затылочные, височные и теменные отделы коры головного мозга и соответствующие подкорковые структуры). Наши данные совпадают с мнением некоторых авторов [4, 12, 18, 19, 29] о более частом и выраженном нарушении памяти у больных с поражением левого полушария головного мозга, что можно объяснить принципом латерализации функций в коре головного мозга. Этот принцип вступает в силу только на уровне «вторичных» и «третичных» зон коры, играющих основную роль в функциональной организации информации, доходящей до коры головного мозга с помощью речи. Именно поэтому у больных с поражением левого (доминантного) полушария чаще встречаются нарушения слухоречевой памяти.

Зрительная память в большей степени была нарушена у больных с поражением левого полушария, причем преобладали легкие нарушения; в меньшей степени зрительная память была нарушена у больных с поражением правого полушария головного мозга. Анализ данных МРТ-исследований показал, что очаги поражения в этих случаях захватывали таламус. Можно предположить, что страдали связи с затылочной корой, следствием чего являлись наблюдаемые нарушения зрительной памяти. По данным И.М. Тонконового и А. Пуанте [9], расстройства зрительной памяти также были более выражены у больных с повреждением левого полушария головного мозга. Авторы связывают это частично с вербальным кодированием зрительных стимулов, а такое кодирование ухудшается при поражении левого полушария. Многие авторы, выявлявшие нарушение зрительной памяти при предъявлении невербализуемых стимулов чаще при поражении правого полушария, объясняли этот факт наличием зрительного невнимания и нарушением «топографической» памяти.

Нарушение внимания было обнаружено у 100% больных с поражением правого полушария и у 87% — с поражением левого полушария. До недавнего времени возникновение нарушений внимания связывали с общемозговыми нару-

шениями. Нейропсихологические исследования последних лет позволяют по-иному взглянуть на эту проблему и оценить вклад определенных структур в осуществление этой важной функции. Нарушение внимания при глубоких очагах можно объяснить повреждением структур энергетического блока (по А.Р. Лурия): восходящей активирующей ретикулярной формации, ядер таламуса и гипоталамуса, хвостатого ядра.

Исследования Г. Джаспера показали, что неспецифические структуры таламуса оказывают на кору двойное влияние — активирующее и тормозное. Реакции активации коры, вызываемые воздействием на таламус, локальны, имеют более короткую продолжительность (по сравнению с действием ретикулярной формации), но они и более устойчивы к угасанию. Таламическую неспецифическую систему связывают с возникновением селективного внимания. Как показали исследования, именно в этих образованиях происходит сличение старых и новых раздражителей и обеспечиваются реакции на новые сигналы с угасанием реакции на старые, уже привычные раздражители. Трудности переключения внимания наблюдаются также при разобщении связей стриарного комплекса через бледный шар и ядра таламуса с дорсолатеральной префронтальной корой. Нарушения внимания у таких больных проявляются повышенной отвлекаемостью, неустойчивостью внимания, всплыванием побочных ассоциаций.

Лобные доли имеют богатые нисходящие связи с лимбической системой и ретикулярной формацией ствола и тем самым играют решающую роль в обеспечении высших произвольных форм внимания. Поражение этих областей приводит к снижению объема внимания и способности удерживать внимание на длительный промежуток времени.

Динамика психических процессов оказалась нарушена у несколько большего числа пациентов с поражением правого полушария головного мозга по сравнению с левым. У больных с поражением правого полушария преобладали умеренные нарушения (60% случаев). Тяжелые нарушения динамики психических процессов выявлены у больных с поражением левого полушария головного мозга (9,9%).

Нарушение динамики психических процессов связаны с повреждением первого функционального блока по А.Р. Лурия, то есть с повреждением ретикулярной формации головного мозга или ее связей с вышележащими структурами, играющими решающую роль в активации коры, в регуляции ее активности. Обширное поражение мозга приводит к значительному повреждению структур ретикулярной формации и (или) связанных с ней подкорковых ядер, резкому снижению тонуса коры, значительному снижению скорости проведения нервного импульса, следствием чего является снижение скорости выполнения заданий, продуктивности работы, неравномерный эффект выполнения заданий, когда больному трудно сосредоточиться и он часто отвлекается во время занятий.

Таким образом, проведенное исследование показало, что наиболее выраженные нарушения слухоречевой и зрительной памяти наблюдаются у больных с глубокими очагами в левом полушарии, в то время как нарушения внимания чаще отмечают при глубоких очагах в правом полушарии головного мозга.

Проведение многокомпонентного восстановительного лечения привело к улучшению памяти (у 60% — умеренному и значительному) и внимания (у 75% — умеренному и значительному).

Список литературы

1. Бойко А.Н., Батышева Т.Т., Багирь Л.В. и др. Опыт амбулаторного применения препарата церебро при ишемическом инсульте в раннем восстановительном периоде // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2007; 10: 34–40.
2. Виленский Б.С., Семенова Т.М. Причина смерти вследствие инсульта и возможные меры для снижения летальности (клинико-патологоанатомическое исследование) // Неврол. журн. 2000; 4: 10–13.
3. Дамулин И.В. Применение энцефабола в неврологической практике // Неврол. журн. 2002; 3: 33–38.
4. Доброхотова Т.А., Брагина Н.Н. Левши. М.: Книга, 1994.
5. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. М: ГеотарМед, 2003.
6. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека. М.: Медицина, 1969.
7. Лурия А.Р. Нейропсихология памяти. М.: Педагогика, 1974.
8. Меерсон Я.А. О различиях восстановления нарушенных гностических функций при локальной патологии левого и правого полушария // В кн.: Оптимизация реабилитационного процесса при церебральном инсульте. Л., 1990: 46–50.
9. Тонконогий И.М., Пуанте А. Клиническая психология. М.: Питер, 2007.
10. Усольцева Н.И., Левин О.С. Соотношение когнитивных и двигательных нарушений у пациентов, перенесших инсульт // Современные подходы к нейрореабилитации. М., 2007.
11. Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Захаров В.В. Нарушения памяти в неврологической практике // Неврол. журн. 1997; 4: 4–9.
12. Bowler J.V. Vascular cognitive impairment. // Stroke 2004; 35: 386–388.
13. Bowler J.V., Hachinski V. The concept of vascular cognitive impairment In: Erkinjuntti T., Gauthier S. (eds) Vascular cognitive impairment. Martin Dunitz, 2002: 9–26.
14. De Haan E.H., Nys G.M., Van Zandvoort M.J.V. // Cognitive function following stroke and vascular cognitive impairment // Curr. Opin. Neurol 2006; 76: 15–24.
15. Heron H., Durieu I., Godefroy O. et al. Influence of dementia on mortality in stroke patients: a 30 years // Cerebrovasc. Dis. 2000; 10 (Suppl. 2): 87.
16. Hershey L. Dementia associated with stroke // Stroke 1989; 21 (Suppl. 9): 12–13.
17. Leys D., Nenon H., Mackowiak-Cordoliani M.A., Pasquier F. Poststroke dementia // Lancet Neurol. 2005; 4: 752–759.
18. Leys D., Nenon H., Pasquier F. The role of cerebral infarcts in vascular dementia. In: Vellas B. (ed.) Research and Practice in Alzheimer's disease 5. Paris: Serdi Publisher, 2001: 123–128.
19. Leys D., Pasquier F. Poststroke dementia. In: VASCOG. San Antonio, 2007: 21.
20. Lodder J. Poststroke cognition and the fight against the hard problem: vascular neurologists, enter the arena! // Stroke 2007; 38: 739–740.

21. *Madureiro S., Guerreiro M., Ferro J.M.* Dementia and cognitive impairment three months after stroke // *Eur. J. Neurol.* 2001; 8: 621–627.
22. *Marcus H.S.* Mild cognitive impairment after lacunar infarction: voxel-based morphometry and neuropsychological assessment // *Cerebrovasc. Dis.* 2007; 23: 739–740.
23. *Moorhouse P., Rockwood K.* Vascular cognitive impairment: current concepts and clinical developments // *Lancet Neurol.* 2008; 7: 246–255.
24. *Nair D.G., Fuchs A., Burkart S.* Assessing recovery in middle cerebral artery stroke using functional MRI // *Brain Inj.* 2005; 19: 1165–1176.
25. *Pasquier F., Leys D.* Why are stroke patients prone to develop dementia? // *J. Neurol.* 1997; 244: 135–142.
26. *Rockwood K., Black S.E., Song X. et al.* Clinical and radiographic subtypes of vascular cognitive impairment in a clinic-based cohort study // *J Neurol Sci.* 2006; 240: 7–14.
27. *Snaphaan L., De Leeuw E.* Poststroke memory function in nondemented patients // *Stroke* 2007; 38: 192–203.
28. *Tang W.K., Chan S.S., Chin H.F. et al.* Frequency and determinants of poststroke dementia in Chinese // *Stroke* 2004; 35: 930–935.
29. *Tatemichi T.K., Desmond D., Prohovnik I. et al.* Dementia after stroke: baseline frequency, risk and clinical feature in hospital cohort // *Neurology* 1992; 42: 1189–1193.

Poststroke cognitive impairment in patients with deep hemispheric lesions

N.V. Shahparonova, E.M. Kashina, A.S. Kadykov

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

Key words: stroke, deep hemispheric lesions, poststroke cognitive impairment, rehabilitation in cognitive impairment

The status of cognitive functions in 129 patients after stroke with deep hemispheric lesions was investigated. In the vast majority of patients abnormalities (predominantly mild or moderate) of the auditory-speech (95%) and the visual (83%) memory were observed. Mild and moderate abnormalities of the direct auditory-speech memory were predominant (85.6%), and delayed reproduction was mostly affected in

severe disturbances. Moderate-to-severe abnormalities of attention and moderate abnormalities of the dynamics of mental processes prevailed in patients with right hemispheric lesions. As the result of complex therapy, memory improvement was observed in 65% of patients, improvement in the attention focusing in 72%, and improvement in the dynamics of mental processes in 55% of patients.

Контактный адрес: Шахпаронова Наталья Владимировна — канд. мед. наук, вед. науч. сотр. 3-го неврологического отделения НЦН РАМН. Москва 125367, Волоколамское шоссе, д. 80. Тел.: +7 (495) 490-24-17, факс: +7 (495) 490-22-10; e-mail: xbtn4@yandex.ru

Е. М. Кашина — канд. психол. наук, старш. науч. сотр. 3-го неврологического отделения НЦН РАМН;
А.С. Кадыков — докт. мед. наук, проф., зав. 3-м неврологическим отделением НЦН РАМН (Москва)

Эпилепсия у женщин репродуктивного возраста

А.С. Котов

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

Обследовано 447 женщин с эпилепсией в возрасте 18–55 лет, выявлено 64 больных с нарушениями репродуктивной функции и (или) катамениальной эпилепсией (КЭ). Методы исследования включали клинический и неврологический осмотр, рутинную ЭЭГ и (или) ЭЭГ-видеомониторинг, МРТ головного мозга, лабораторные анализы. Всем пациенткам была назначена впервые или подвергнута коррекции текущая терапия антиэпилептическими препаратами (АЭП). КЭ диагностирована у 30 больных: перименструальная форма КЭ отмечалась у 24 из них, лютеиновая — у пяти, овulatory — у одной. У двух пациенток диагностирована идиопатическая генерализованная эпилепсия, у 20 — фокальная височная, у шести — лобная, у двух — не локализованная. Высокая частота приступов коррелировала с неэффективностью лечения ($r = 0,3$; $p < 0,05$). Нарушения менструального цикла отмечались у 25 пациенток: дисменорея — у 21, аменорея — у четырех. Нарушения цикла ассоциировались с избыточным весом в 44% случаев, овариальными кистами или синдромом поликистозных яичников — в 20%. После коррекции лечения нормализация менструального цикла была констатирована у 48% пациенток. Ремиссия среди больных данной группы отмечалась в 57,1% случаев, улучшение — в 14,3%, отсутствие эффекта — в 28,6%. Показаны определенные корреляции эффективности антиэпилептической терапии с восстановлением менструального цикла.

Ключевые слова: эпилепсия, женщины, репродуктивная функция

Взаимосвязь между эпилепсией и гормональными расстройствами в течение многих лет иллюстрировалась исключительно одним феноменом, имеющим, впрочем, определенное диагностическое значение — повышением концентрации пролактина в крови после генерализованных судорожных приступов. Однако в дальнейшем взаимовлияние эпилепсии и эндокринной системы стало изучаться в основном в контексте репродуктивной функции. Последнее имеет особое значение для женщин, у которых способность к деторождению в значительной степени определяет успешность жизненного сценария и качество жизни.

В регуляции репродуктивной функции принимают участие мозговые структуры, являющиеся составной частью гипоталамо-гипофизарно-генитальной системы. Начальным звеном этой оси являются синтезирующие гонадотропный рилизинг-гормон (ГРГ) нейроны, расположенные в диагональной полоске Брока, терминальной пластинке и преоптической области гипоталамуса. В свою очередь, ГРГ регулирует секрецию гипофизом гонадотропных гормонов — фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ). Согласованность работы центрального отдела этой системы необходима для реализации репродуктивной функции [4].

Очевидно, что нарушение секреции гонадотропных гормонов вследствие приступов ведет к дисфункции механизма обратной связи между половыми гормонами и ЛГ и ФСГ, что, в свою очередь, объясняет высокую распространенность сексуальных расстройств и бесплодия у больных эпилепсией [3].

Характеристика больных и методы исследования

Среди 447 женщин 18–55 лет, обратившихся за специализированной помощью к эпилептологу, нами были выявлены 64 пациентки с нарушениями в репродуктивной сфере и (или) учащением приступов, связанным с менструальным циклом. Возраст дебюта заболевания у данной группы

больных варьировал от двух до 45 лет, длительность активной эпилепсии — от трех до 42 лет.

Обследование включало клинический и неврологический осмотр, рутинную ЭЭГ и (или) ЭЭГ-видеомониторинг, МРТ головного мозга, лабораторные анализы. Катмнез сроком от одного года до пяти лет (в среднем три года) был отслежен у 56 из 64 больных. Всем пациенткам была назначена впервые или подвергнута коррекции текущая терапия антиэпилептическими препаратами (АЭП). Эффективность лечения оценивалась на основании дневников приступов, самостоятельно заполняемых больными. Ремиссия была констатирована при полном отсутствии приступов за все время катмнеза наблюдения, улучшение — при снижении частоты приступов на 50% и более, в остальных случаях терапия расценивалась как неэффективная. Нарушения репродуктивных функций оценивались на основании анамнеза, клинического осмотра, данных лабораторных исследований, а также дневников, где пациентки отмечали дни менструации.

Результаты и обсуждение

Начало приступов до менархе отмечалось у 25% пациенток, наиболее часто эпилепсия дебютировала в возрасте 13–20 лет — у 37,5% больных. На третьем и четвертом десятилетии жизни припадки начинались у 25% и 10,9% лиц соответственно. Лишь у одной больной (1,6%) начало приступов отмечалось после 40 лет.

Длительность активной эпилепсии составляла менее пяти лет у 10,9% пациенток, шести-десяти лет — у 26,6%, 11–15 лет — у 21,9%, 16–20 лет — у 20,3%, 21 год и более — у 20,3%.

Таким образом, у большинства больных приступы персистировали в течение длительного времени, что послужило причиной назначения АЭП в 83,6% случаев, при этом в 41,2% они использовались в недостаточных дозах и (или) нерациональных комбинациях.

Частота приступов на момент обследования варьировала от единичных за весь период заболевания (12,7% пациенток), до ежедневных (9,5%). У большинства обследованных частота приступов составляла от одного до десяти в месяц (55,6%), несколько приступов в год регистрировалось у 22,2% больных.

Изолированные генерализованные судорожные приступы (ГСП) констатировались у 27% пациенток, изолированные фокальные (ФП) — у 14,3%. В большинстве случаев (58,7%) отмечалось сочетание ФП и ГСП.

После проведения ЭЭГ отсутствие патологических изменений определялось у 31,1% пациенток, очаговые или диффузные неэпилептиформные изменения — у 14,8%, региональная эпилептиформная активность — у 27,9%, диффузная — у 26,2%.

МРТ не выявило патологических изменений у 53,6% больных, неэпилептогенные структурные аномалии мозга обнаруживались у 26,8%, эпилептогенные — у 16,1%, высокоэпилептогенные — у 3,6%.

После завершения обследования диагноз идиопатической генерализованной эпилепсии (ИГЭ) был установлен восьми пациенткам, симптоматической фокальной эпилепсии (СФЭ) — 15, криптогенной (КФЭ) — 41. Основными причинами развития СФЭ были черепно-мозговые травмы — у четырех больных и ранние органические поражения ЦНС — у трех, реже эпилепсия была следствием цереброваскулярных, аутоиммунных заболеваний и постгипоксической энцефалопатии — у двух, а также менингоэнцефалита и аномалий развития головного мозга — у одной больной.

В связи с недостаточной информативностью доступных в настоящее время методов инструментального исследования, а также отсутствием стопроцентной корреляции между региональной эпилептиформной активностью на скальной ЭЭГ и очагом эпилепсии, диагноз конкретного эпилептического синдрома в нашем исследовании базировался, в первую очередь, на клинических проявлениях приступов.

Так, диагноз фокальной височной эпилепсии (ВЭ) был установлен пациенткам с наличием одного или нескольких видов характерных для ВЭ приступов: изолированных аур, диалептических, аутомоторных и вторично генерализованных судорожных приступов, — а также с результатами инструментального исследования, соответствующих или не противоречащих диагнозу ВЭ.

Лобная эпилепсия (ЛЭ) была диагностирована у больных с фокальными клоническими моторными, асимметричными тоническими, гиперкинетическими, лобными оперкулярными, лобными абсансами, вторично генерализованными судорожными приступами.

В случаях, когда данные ЭЭГ и нейровизуализации противоречили друг другу и (или) клинической картине приступов, пациенткам был установлен диагноз фокальной эпилепсии с неустановленным диагнозом эпилептического очага (нелокализованная фокальная эпилепсия, НЛЭ).

Появление или учащение приступов, связанное с менструальным циклом, получило название катамениальной эпилепсии (КЭ). Критерием диагностики КЭ является дву-

кратное увеличение ежедневной частоты приступов, происходящее обычно в перименструальный период, во время овуляции или лютеиновой фазы. Двукратное увеличение частоты приступов как критерий отличия катамениальной и некатамениальной эпилепсии было предложено на основании изучения дневников приступов у большого числа страдающих эпилепсией женщин. Было установлено, что учащение приступов в 1,6–1,8 раза в перименструальном периоде, во время овуляции или в течение лютеиновой фазы по сравнению с другими фазами менструального цикла, служит достоверным признаком, отличающим женщин с гормонально-зависимой эпилепсией от пациенток без таковой [8].

Учащение приступов во время овуляции происходит вследствие увеличения соотношения «эстрадиол–прогестерон» [9]. По данным T. Backström (1976 г.), впервые изучившего взаимосвязь между уровнем половых гормонов и частотой приступов, учащение генерализованных приступов имело положительную корреляционную связь с увеличением соотношения эстрадиол–прогестерон, и отрицательную — с концентрацией прогестерона. Иными словами, чем выше концентрация прогестерона, тем реже приступы, и наоборот [1]. Учащение приступов в перименструальном периоде — основной клинический паттерн КЭ — связано со снижением концентрации прогестерона [5, 10, 12]. Овуляция, характеризующаяся максимальным уровнем индекса эстрадиол–прогестерон, также проявляется учащением приступов. Третьим паттерном КЭ является эксацербация приступов во время лютеиновой фазы, связанная с неадекватной секрецией ФСГ и снижением концентрации прогестерона [9].

В нашем исследовании диагноз КЭ, базирующийся на вышеуказанных критериях, был установлен 30 пациенткам. В подавляющем большинстве случаев — 24 из 30 (80%) — учащение приступов отмечалось в перименструальный период, у пяти (16,7%) пациенток эксацербация приступов наступала во время лютеиновой фазы и у одной (3,3%) — во время овуляции. Можно предположить, что истинная частота овуляторного и лютеинового паттернов КЭ в действительности выше, однако однозначное отнесение приступов к данным фазам цикла вызывает куда большие сложности, чем очевидная взаимосвязь приступов и менструаций.

У двух пациенток данной группы была диагностирована ИГЭ ювенильного возраста, реализующаяся изолированными ГСП. Назначение монотерапии АЭП первой очереди выбора (вальпроат, топирамат) позволило добиться полной ремиссии в обоих случаях.

Из 28 больных с СФЭ и КФЭ диагноз ВЭ был поставлен у 20 (71,4%), ЛЭ — у шести (21,4%), НЛЭ — у двух (7,2%). Эффективность лечения больных с фокальными эпилепсиями была существенно ниже, чем с ИГЭ. Так, среди 26 пациенток с отслеженным катамнезом ремиссия была достигнута только у пяти (19,2%), улучшение констатировалось у 13 (50%), отсутствие эффекта от лечения — у восьми (30,8%). Высокая частота приступов до назначения (коррекции) терапии ассоциировалась с неэффективностью лечения ($r = 0,3$; $p < 0,05$).

Нарушения менструального цикла в нашем исследовании были выявлены у 25 пациенток, у четырех (16%) констатировалась аменорея, у 21 (84%) — дисменорея. Подобные

расстройства, обусловленные нарушением секреции гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, многократно описывались у женщин с эпилепсией в структуре целого ряда синдромов. Снижение способности гипоталамуса секретировать ГРГ, а гипофиза — ФСГ и ЛГ ведет к гонадотропному гипогонадизму — нарушению сексуальной функции вследствие недостаточного стимулирования половых желез гонадотропными гормонами.

Данный синдром (или его признаки) многократно описан как у мужчин, так и у женщин с эпилепсией [8, 9, 11]. По данным А. Herzog (2002 г.), гипогонадотропный гипогонадизм в виде снижения секреции гонадотропных гормонов и нарушения менструального цикла и (или) бесплодия констатировался у 12% женщин с височной эпилепсией по сравнению с 1,5% в общей популяции [8]. Кроме того, примером нарушения обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-гонадной системе служит синдром поликистозных яичников (СПКЯ), проявляющийся гиперандрогемией и ановуляторными циклами. Распространенность СПКЯ у женщин с височной эпилепсией составляет 10–25% по сравнению с 4–6% в общей популяции [8]. Одной из возможных причин развития данного синдрома являются центральные нарушения вследствие отклонений в нормальной стимуляции яичников ЛГ и ФСГ. Гормональный дисбаланс ведет к формированию из незрелых фолликулов кист, секретирующих тестостерон.

Среди женщин с нарушениями менструального цикла ВЭ была диагностирована в 40% случаев, ЛЭ — в 4%, НЛЭ — в 32%, ИГЭ — в 24%.

Нарушения менструального цикла среди обследованных лиц ассоциировались с избыточным весом в 44% случаев, с овариальными кистами и (или) СПКЯ — в 20%, однако взаимосвязи ожирения или СПКЯ с различными формами эпилепсии выявлено не было. Несмотря на то, что развитие СПКЯ связывают с приемом вальпроатов (ВПА), нет достоверных данных о том, вызывают ли ВПА развитие данного синдрома, усугубляют или имитируют его за счет повышения уровня андрогенов.

Последний эффект ВПА описан как у женщин, так и у мужчин и связан, очевидно, с ингибированием ароматазы — фермента, участвующего в превращении тестостерона в эстрогены [6]. При обследовании 93 женщин, длительное время страдающих фокальной эпилепсией, СПКЯ (гиперандрогемия и олигоменорея или аменорея) был диагностирован в 10,6% случаев. Частота развития СПКЯ достоверно не различалась у пациенток, принимавших карбамазепин ($n = 20$; 10%), ВПА ($n = 18$; 11,1%) и не получавших АЭП ($n = 19$; 10,5%) [2]. В нашем исследовании семь (28%)

пациенток связывали нарушение менструального цикла с началом приема ВПА, три (12%) — карбамазепина. Тем не менее, прием ВПА не продемонстрировал достоверной связи ($p > 0,05$) ни с возникновением ожирения, ни с формированием овариальных кист (СПКЯ).

После коррекции лечения нормализация менструального цикла была констатирована у 48% пациенток. Ремиссия среди больных данной группы отмечалась в 57,1% случаев, улучшение — в 14,3%, отсутствие эффекта — в 28,6%. Исход лечения зависел от формы эпилепсии, ИГЭ ассоциировалась с более частым достижением ремиссии, чем КФЭ/СФЭ ($r = 0,39$; $p < 0,05$). Эффективность терапии АЭП в целом хорошо коррелировала с нормализацией менструального цикла ($r = 0,52$; $p < 0,001$), притом что прием ВПА, по нашим наблюдениям, не приводил к позитивным изменениям цикла ($r = 0,64$; $p < 0,001$).

Дебют приступов во время беременности констатировался у 11 пациенток из 64 (17,2%), кроме того, у одной (1,6%) больной начало приступов совпало с менархе, а у одной (1,6%) припадки начались во время родов. Очевидно, что помимо гормональных изменений, в данной группе больных дополнительными провокаторами приступов могли быть такие факторы, как эмоциональный стресс, нарушение привычного образа жизни, метаболические изменения и прием сопутствующих препаратов.

Таким образом, взаимовлияние эпилепсии и репродуктивной системы у женщин детородного возраста, больных эпилепсией, в нашем исследовании было выявлено в 14,3% случаев (64 пациентки из 447). Основными паттернами вышеуказанного взаимовлияния являются КЭ и нарушения менструального цикла. Эффективность лечения у пациенток с КЭ зависит от формы эпилепсии и частоты приступов. При недостаточной эффективности АЭП улучшения у данной группы больных можно ожидать после менопаузы. Так, по данным С. Harden et al. (1999 г.), в постменопаузе, когда уровни как эстрадиола, так и прогестерона становятся стабильными и очень низкими, большинство женщин с КЭ отмечают снижение частоты приступов [7].

Нарушения менструального цикла у женщин с эпилепсией часто ассоциируются с избыточным весом, структурными аномалиями яичников и могут быть обусловлены началом приема АЭП. Достижение ремиссии способствует нормализации цикла. Учитывая неэффективность ВПА у женщин с эпилепсией, страдающих нарушениями менструального цикла, предпочтение, очевидно, должно отдаваться АЭП нового поколения, не влияющих на ферментативную активность печени и гормональную функцию.

Список литературы

1. Backström T. Epileptic seizures in women related to plasma estrogen and progesterone during the menstrual cycle. *Acta Neurol. Scand.* 1976; 54: 321–347.
2. Bauer J., Jarre A., Klingmüller M. et al. Polycystic ovary syndrome in patients with focal epilepsy: A study in 93 women. *Epilepsy Res.* 2000; 41(2): 163–167.
3. Bilo L., Meo R., Valentino R. et al. Characterization of reproductive endocrine disorders in women with epilepsy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86(7): 2950–2956.
4. Fawley J.A., Pouliot W.A., Dudek F.E. Epilepsy and reproductive disorders: The role of the gonadotropin-releasing hormone network. *Epilepsy Behav.* 2006; 8: 477–482.
5. Frye C.A., Bayon L.E. Seizure activity is increased in endocrine states characterized by decline in endogenous levels of the neurosteroid 3 alpha, 5 alpha THP. *Neuroendocrinology* 1998; 68: 272–280.
6. Harden C.L. Polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome in epilepsy: Evidence for neurogonadal disease. *Epilepsy Curr.* 2005; 5: 142–146.
7. Harden C.L., Pulver M.C., Ravdin L. et al. The effect of menopause and perimenopause on the course of epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40: 1402–1407.
8. Herzog A.G. Altered reproductive endocrine regulation in men with epilepsy: Implications for reproductive function and seizures. *Ann Neurol.* 2002; 51: 539–542.
9. Hsu F.C., Smith S.S. Progesterone withdrawal reduces paired-pulse inhibition in rat hippocampus: Dependence on GABA(A) receptor alpha4 subunit upregulation. *J. Neurophysiol.* 2003; 89: 186–198.
10. Murialdo G., Galimberti C.A., Fonzi S. et al. Sex hormones and pituitary function in male epileptic patients with altered or normal sexuality. *Epilepsia* 1995; 36: 360–365.
11. Reddy D.S., Kim H.Y., Rogawski M.A. Neurosteroid withdrawal model of perimenstrual catamenial epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 328–336.

Epilepsy in women of reproductive age

A.S. Kotov

Moscow Regional Research Clinical Institute (MONIKI, Moscow)

Key words: epilepsy, women, reproductive function

Four hundred forty seven women with epilepsy aged 18–55 years were examined, and catamenial epilepsy (CE) and/or reproductive dysfunction was diagnosed in 64 cases. Methods of investigation included clinical and neurological examination, routine EEG and/or video-EEG-monitoring, brain MRI, and laboratory tests. In the examined patients, antiepileptic drugs (AED) were prescribed for the first time or current therapy was corrected. CE was diagnosed in 30 cases: a perimenstrual form of CE was revealed in 24 cases, a luteal phase form in 5, and an ovulation form in one. Idiopathic generalized epilepsy (IGE) was diagnosed in 2 cases, temporal lobe epilep-

sy in 20, frontal epilepsy in 6, and non-localized focal epilepsy in 2. High frequency of seizures correlated with inefficacy of treatment ($r = 0.3$; $p < 0.05$). Menstrual cycle (MC) dysfunction was diagnosed in 25 cases: dysmenorrhea in 21 and amenorrhea in 4. MC dysfunction was associated with excess weight in 44% of cases, and with ovarian cysts or polycystic ovary syndrome in 20%. After correction of the treatment, normalization of MC was achieved in 48% of cases. In this group, remission was observed in 57.1% of cases, improvement in 14.3%, and the lack of effect in 28.6%. Some correlations of the AED efficiency with positive dynamics of MC were shown.

Контактный адрес: Котов Алексей Сергеевич — канд. мед. наук, ассистент кафедры неврологии МОНКИ им. М.Ф. Владимирского. Москва 129110, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 10. Тел.: +7(495) 681-56-10, +7 (926) 284-81-15; e-mail: alex-013@yandex.ru

Корреляционные связи при церебральном атеросклерозе по результатам ультразвуковой оценки морфологических изменений сосудов

Л. Б. Новикова, Г. Н. Аверцев

Башкирский государственный медицинский университет (Уфа)

С целью выявления корреляций между церебральным атеросклерозом и различными формами сопутствующей патологии обследованы больные артериальной гипертензией ($n = 80$), расстройствами вегетативной нервной системы ($n = 212$), эндокринной патологией ($n = 453$), хроническими заболеваниями печени ($n = 45$), ожирением ($n = 35$), сириномиелией ($n = 97$), церебральным атеросклерозом без сопутствующей патологии ($n = 51$), лица с дизрафическим статусом (*status dysgraphicus*, $n = 35$) и здоровые лица контрольной группы ($n = 50$). Использован метод ультразвукового дуплексного сканирования ветвей дуги аорты. Начальные атеросклеротические изменения выявлены в 32,7% случаев, стенозы менее 50% — в 33,9%, стенозы 50% и более — в 18,2%. Установлена достоверная обратная взаимосвязь между возрастом дебюта церебрального атеросклероза и наличием артериальной гипертензии ($r = -0,73$), ожирения ($r = -0,70$), сириномиелии ($r = -0,90$), *status dysgraphicus* ($r = -0,72$), заболеваний печени ($r = -0,67$). Выявлены корреляции между скоростью эволюционирования атеросклеротической бляшки и наличием эндокринной патологии, содержанием гормонов при гипотиреозе, сочетанием катаракты и сахарного диабета, выраженностью артериальной гипертензии, сочетанием артериальной гипертензии и обструктивных апноэ во сне, выраженностью *status dysgraphicus*, выраженностью вегетативно-трофических расстройств при сириномиелии. У больных с анатомическим разобщением артериального круга мозга нарушения кровотока в области экстракраниального стеноза развивались при стенозировании 40–50%, у больных с достаточными коллатеральными перетоками — при степени стеноза 60–70%.

Ключевые слова: корреляционные связи, церебральный атеросклероз, ультразвуковое дуплексное сканирование

Церебральный атеросклероз является важнейшей медико-социальной проблемой. Показатели смертности от цереброваскулярных заболеваний в России — одни из самых высоких в мире и имеют тенденцию к увеличению.

Актуальным в этой связи является определение всех факторов, которые могут влиять на возникновение и течение церебрального атеросклероза. В настоящее время с помощью современных ультразвуковых (УЗ) технологий возможна эффективная и своевременная амбулаторная диагностика скрытой «асимптомной» сосудистой патологии до развития инсульта [1, 3, 4, 7, 10]. Применение УЗ-ангиодиагностики дает возможность обнаружить причинные связи между эволюцией морфологических изменений ветвей дуги аорты и различными заболеваниями и патологическими состояниями, что крайне важно для эффективной профилактики, коррекции нарушений и прогнозирования при церебральном атеросклерозе.

Цель исследования — анализ корреляций между атеросклеротическими изменениями ветвей дуги аорты и различными соматическими и неврологическими заболеваниями.

Пациенты и методы исследования

В исследование приняли участие 1058 больных и лиц из группы контроля. Группы соматических и неврологических

заболеваний составили больные с артериальной гипертензией, расстройствами вегетативной нервной системы, эндокринной патологией, хроническими заболеваниями печени, ожирением, сириномиелией. Группу церебрального атеросклероза без сопутствующей патологии составили больные, имевшие признаки атеросклеротического поражения артерий мозга, но без клинических проявлений других вышеуказанных заболеваний. Контрольную группу составили лица без клинических проявлений соматической и неврологической патологии.

Помимо этого, нами была обследована группа лиц с дизрафическим статусом. Достоверные различия отмечались между средним возрастом больных сахарным диабетом и представителей контрольной группы. Достоверных различий по возрасту между другими группами выявлено не было (табл. 1).

Церебральный атеросклероз верифицировали и оценивали на УЗ-сканерах HDI 5000 и EnVisor (Philips). УЗ-ангиодиагностика выполнялась согласно описаниям Г.И. Кунцевич (2006 г.) [6]. Применяли метод ультразвукового дуплексного сканирования (УДС) ветвей дуги аорты.

Проведено 987 УДС-исследований ветвей дуги аорты для определения возраста дебюта церебрального атеросклероза и его взаимосвязи с наличием соматической и неврологической патологии. Для выявления начального атеросклеротического поражения артериальной стенки измеряли толщину и оценивали структуру и поверхность комплекса

таблица 1: Атеросклеротические изменения ветвей дуги аорты в разных группах пациентов (по данным ультразвукового дуплексного сканирования)

Группы	Возраст, годы	Атеросклероз ветвей дуги аорты			
		начальные изменения		стенозирующее поражение	
	M ± m	абс.	%	абс.	%
Артериальная гипертензия (n = 80)	40,9 ± 1,2	29	36,3	40	50,0
Расстройства ВНС (n = 212)	40,7 ± 0,7	81	38,2	88	41,5
Заболевания щитовидной железы (n = 433)	41,9 ± 0,5	112	25,9	250	57,7
Сахарный диабет II типа (n = 20)	64,7 ± 2,5*	0	0,0	50	100,0
Хронические заболевания печени (n = 45)	39,6 ± 1,5	21	46,7	15	33,3
Ожирение (n = 35)	42,3 ± 1,9	14	40,0	14	40,0
Сирингомиелия (n = 97)	42,6 ± 1,1	24	24,7	59	60,8
Церебральный атеросклероз (n = 51)	43,0 ± 2,7	16	31,4	35	68,6
Дизрафический статус (n = 35)	42,3 ± 1,8	15	42,9	0	0,0
Контрольная группа (n = 50)	41,7 ± 1,6	11	22,0	0	0,0

Примечание: * – различия между средним возрастом больных и представителей контрольной группы достоверны при $p < 0,05$.

«интима-медиа» в области бифуркации общих сонных и устья подключичных артерий [9]. Начальные атеросклеротические изменения ветвей дуги аорты диагностированы в 323 случаях (32,7%).

По данным 1058 УДС-исследований, стенозирующий атеросклероз ветвей дуги аорты в группах диагностирован в 551 случае (52,1%). Стенозы менее 50% выявлены в 358 случаях (33,9%), стенозы 50% и более — в 193 случаях (18,2%).

Динамический морфометрический УЗ-контроль за течением церебрального атеросклероза выполнен у 123 больных, включая группу без сопутствующей патологии (n = 51) и пациентов с сопутствующей патологией (n = 72). Сопутствующая патология включала артериальную гипертензию (n = 17), заболевания щитовидной железы (n = 23), сахарный диабет (n = 20), сирингомиелию (n = 12), катаракту (n = 20), синдром обструктивных апноэ во сне (n = 12), status dysraphicus (n = 12). Время динамического наблюдения варьировало от 12 до 84 месяцев; среднее время УЗ-контроля у больных без сопутствующей патологии — $41,6 \pm 3,1$ месяцев, с сопутствующей патологией — $42,1 \pm 2,7$ месяцев.

Гемодинамическую значимость атеросклеротических стенозов оценивали у 365 больных с различными вариантами артериальной системы мозга. С помощью УДС регистрировали линейную скорость кровотока (ЛСК) в области изолированного экстракраниального стеноза внутренней

сонной артерии (ВСА). Для количественной оценки степени сужения сосудов использовали формулу Ricotta. Для определения в этой группе анатомических особенностей интракраниального отдела использовали транскраниальную сонографию с цветовым доплеровским кодированием в реальном времени. У 184 больных с «грубыми» вариантами аномалий артериальной системы мозга (разобщение артериального круга) общее количество анатомических отклонений составило 384 (гипоплазии и аплазии соединительных артерий — 20,8%, полные трифуркации и квадрифуркации ВСА — 56,0%, гипоплазии магистральных артерий — 23,2%). У 181 больного с «мягкими» вариантами строения артериальной системы мозга, не ограничивающими коллатеральные перетоки, общее количество вариантов составило 290 («идеальный» вариант — 25,5%, частичные трифуркации ВСА — 36,9%, умеренное стволовое недоразвитие магистральных артерий — 13,8%, варианты расположения — 23,8%).

Статистическую обработку результатов исследования выполняли в среде пакета программ STATISTICA for Windows (StatSoft, Inc. 1999). Вычисляли средние величины, среднеквадратическое отклонение, ошибку средней, значения t-критерия Стьюдента и коэффициенты корреляции.

Результаты

При сравнении в группах возраста дебюта атеросклеротического поражения церебральных артерий установлено, что УЗ-маркер начальных атеросклеротических изменений сосудистой стенки выявлялся (рис. 1):

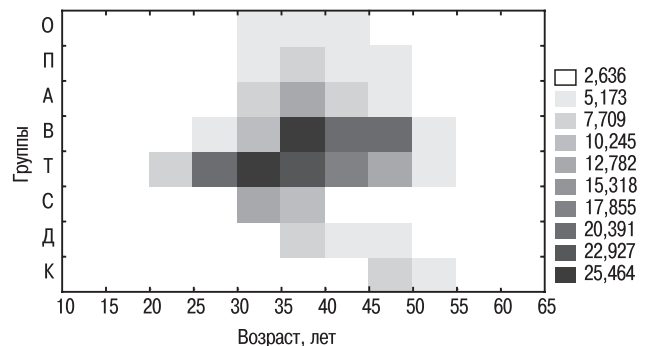


рис. 1: Зависимость возраста дебюта атеросклеротического поражения церебральных артерий от наличия сопутствующей патологии

Обозначения:

на оси X — возраст (в годах) выявления в группах начальных атеросклеротических изменений;

на оси Y — группы больных:

- с ожирением — О;
- хроническими заболеваниями печени — П;
- артериальной гипертензией — А;
- расстройствами вегетативной нервной системы — В;
- заболеваниями щитовидной железы — Т;
- сирингомиелией — С;
- со status dysraphicus — Д;
- контрольная группа — К.

Оттенки серого цвета соответствуют распределению значений возраста инициации атеросклероза в группах

- у лиц контрольной группы — в $50,6 \pm 1,1$ лет;
- при наличии той или иной сопутствующей патологии — в $38,1 \pm 0,4$ лет (различия с контрольной группой достоверны при $p < 4 \times 10^{-8}$);
- при наличии заболеваний щитовидной железы — в $35,9 \pm 0,8$ лет (различия с контрольной группой достоверны при $p < 3 \times 10^{-8}$);
- при артериальной гипертензии — в $38,7 \pm 1,0$ лет (различия с контрольной группой достоверны при $p < 2 \times 10^{-7}$);
- при расстройствах вегетативной нервной системы — в $40,6 \pm 0,7$ лет (различия с контрольной группой достоверны при $p < 5 \times 10^{-6}$);
- при хронических заболеваниях печени — в $39,1 \pm 1,6$ лет (различия с контрольной группой достоверны при $p < 3 \times 10^{-5}$);
- при ожирении — в $39,4 \pm 1,9$ лет (различия с контрольной группой достоверны при $p < 2 \times 10^{-4}$);
- при синингомиелии — в $34,7 \pm 0,8$ лет (различия с контрольной группой достоверны при $p < 3 \times 10^{-13}$);
- при наличии status dysraphicus — в $42,5 \pm 1,1$ лет (различия с контрольной группой достоверны при $p < 4 \times 10^{-5}$).

По результатам УДС минимальный возраст регистрации начальных атеросклеротических изменений в контрольной группе — 46 лет, в группах с сопутствующей патологией — 18 лет. В доверительных границах средних значений $\pm 95,0\%$ наиболее ранние атеросклеротические изменения в контрольной группе регистрировались в возрасте 48,2 лет, у лиц со status dysraphicus — в 40,1 лет, при заболеваниях щитовидной железы — в 34,3 года, артериальной гипертензии — в 36,6 лет, расстройствах вегетативной нервной системы — в 39,1 лет, хронических заболеваниях печени — в 35,9 лет, ожирении — в 35,2 лет, синингомиелии — в 33,1 года.

Анализ корреляционной зависимости между возрастом дебюта атеросклеротического поражения и наличием сопутствующей патологии выявил сильную обратную связь для артериальной гипертензии ($\rho = -0,73$), ожирения ($\rho = -0,70$), синингомиелии ($\rho = -0,90$), status dysraphicus ($\rho = -0,72$) и среднюю обратную связь для заболеваний щитовидной железы ($\rho = -0,47$), расстройств вегетативной нервной системы ($\rho = -0,46$), хронических заболеваний печени ($\rho = -0,67$).

При внутригрупповом анализе также выявлялись значимые корреляции. При заболеваниях щитовидной железы начальные атеросклеротические изменения выявлены у 28,4% больных аутоиммунным тиреоидитом и у 25,0% больных эндемическим зобом. При аутоиммунном тиреоидите наблюдалась более ранняя инициация атеросклеротического поражения (УЗ-маркер выявлялся в $30,7 \pm 0,9$ лет), чем при эндемическом зобе ($38,8 \pm 0,9$ лет); зависимость характеризуется средней обратной связью ($r = -0,49$). При синингомиелии начальный атеросклероз выявлен у 41,9% больных со стволово-спинальной локализацией синингомиелического процесса и у 13,3% больных со спинальной локализацией. При стволово-спинальной локализации

синингомиелии наблюдалась более ранняя инициация атеросклеротического поражения (УЗ-маркер выявлялся в $32,8 \pm 0,9$ лет), чем при спинальной локализации (УЗ-маркер выявлялся в $36,6 \pm 1,0$ лет); зависимость характеризуется средней обратной связью ($\rho = -0,52$).

Длительный морфометрический УЗ-контроль атеросклеротического поражения ветвей дуги аорты показал, что скорость эволюционирования атеросклеротической бляшки зависит от наличия сопутствующей патологии (рис. 2).

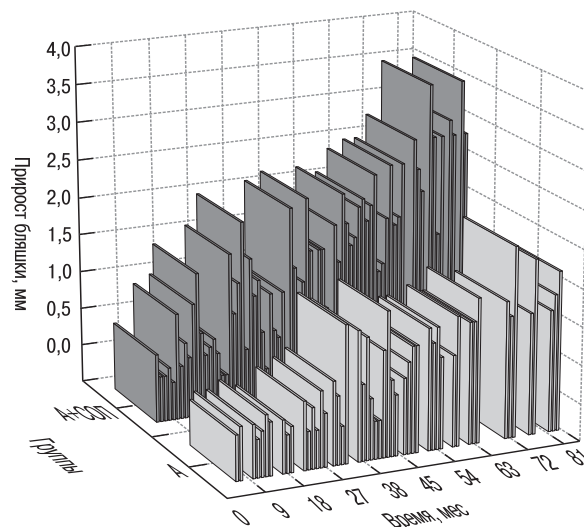


рис. 2: Зависимость прироста атеросклеротической бляшки от наличия сопутствующей патологии

Обозначения:

на оси X — время (в месяцах) от начала динамического УЗ-контроля;
на оси Y — группы больных атеросклерозом без сопутствующей патологии (группа А) и с сопутствующей патологией (группа А + СОП);
на оси Z — прирост толщины бляшки (в мм) от начала динамического УЗ-контроля

Скорость развития атеросклеротической бляшки у больных с сопутствующей патологией была выше, чем у больных без сопутствующей патологии (среднемесячный прирост толщины бляшки составили $0,026 \pm 0,002$ мм и $0,015 \pm 0,001$ мм соответственно; различия достоверны при $p < 5 \times 10^{-8}$). В сравнении с группой без сопутствующей патологии наиболее значительный среднемесячный прирост толщины атеросклеротической бляшки отмечался при:

- гипотиреозе на фоне аутоиммунного тиреоидита (скорость прироста $0,036 \pm 0,002$ мм/мес, различия достоверны при $p < 3 \times 10^{-11}$);
- сочетании артериальной гипертензии и синдрома обструктивных апноэ во сне (скорость прироста $0,037 \pm 0,006$ мм/мес, различия достоверны при $p < 7 \times 10^{-6}$);
- катаракте на фоне сахарного диабета (скорость прироста $0,035 \pm 0,008$ мм/мес, различия достоверны при $p < 2 \times 10^{-4}$);
- стволово-спинальной локализации синингомиелического процесса (скорость прироста $0,046 \pm 0,007$ мм/мес; различия достоверны при $p < 4 \times 10^{-6}$).

Скорость прироста атеросклеротической бляшки существенно не зависела от времени наблюдения и не изменялась в процессе эволюционирования бляшки (при отсутствии сопутствующей патологии $r = 0,20$ — связь слабая и прямая; при наличии сопутствующей патологии $r = -0,07$ — связь слабая и обратная).

Тесная корреляционная зависимость между приростом и временем эволюционирования атеросклеротической бляшки позволяет использовать для ориентировочного расчета прогрессирующих изменений сосудистой стенки следующие формулы:

$$D_a = -0,1329 + 0,01965 \times X;$$

$$D_{con} = -0,0043 + 0,03203 \times X,$$

где:

D_a — прирост толщины бляшки в мм у больных без сопутствующей патологии,

D_{con} — прирост толщины бляшки в мм у больных с сопутствующей патологией,

X — время в месяцах.

Модель значима и достоверна: $r = 0,80232$ — при атеросклерозе без сопутствующей патологии, $r = 0,78490$ — при атеросклерозе с сопутствующей патологией.

Анализ корреляционной зависимости между скоростью эволюционирования атеросклеротической бляшки и сопутствующей патологией выявил:

- среднюю прямую связь для наличия патологии эндокринной системы — $\rho = 0,61$;
- среднюю обратную связь для содержания гормонов щитовидной железы при гипотиреозе — $r = -0,62$;
- сильную прямую связь для сочетания осложненной катаракты и сахарного диабета — $\rho = 0,75$;
- среднюю прямую связь для наличия артериальной гипертензии — $\rho = 0,61$;
- среднюю прямую связь для выраженности артериальной гипертензии — $r = 0,64$;
- сильную прямую связь для сочетания артериальной гипертензии и синдрома обструктивных апноэ во сне — $\rho = 0,76$;
- среднюю прямую связь для выраженности status dysgraphicus — $r = 0,67$;
- сильную прямую связь для выраженности вегетативно-трофических расстройств при сирингомиелии — $r = 0,80$.

При сравнении данных одновременных 365 УДС-измерений степени стенозирования и систолической ЛСК в области изолированного атеросклеротического стеноза ВСА установлена зависимость локальных стенотических нарушений кровотока от анатомических особенностей арте-

рий, участвующих в гемодинамической компенсации. Распределение в этой группе «грубых» и «мягких» вариантов артерий мозга описано выше в разделе методов исследования. У больных с «грубыми» комбинированными вариантами строения артериальной системы мозга, анатомически разобщающими артериальный круг, резкие сдвиги систолической ЛСК в области атеросклеротического стеноза развивались при меньшей степени стенозирования, чем у больных с «мягкими» вариантами, обеспечивающими достаточные коллатеральные перетоки (рис. 3).

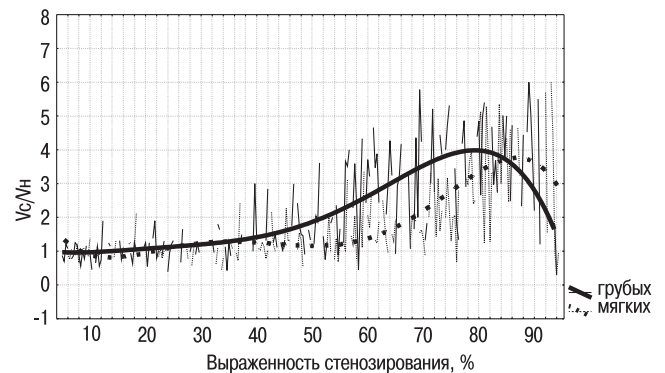


рис. 3: Зависимость локальных нарушений кровотока в области атеросклеротического стеноза от вариантов развития артерий мозга

Обозначения:

на оси X — степень стенозирования просвета внутренней сонной артерии (в %);
на оси Y — отношение линейной скорости кровотока в области стеноза (V_c) к возрастным показателям линейной скорости кровотока в норме (V_n);
непрерывная линия — динамика V_c/V_n при «грубых» вариантах артерий мозга;
прерывистая линия — динамика V_c/V_n при «мягких» вариантах развития артерий мозга

Динамика ЛСК в области экстракраниальных стенозов ВСА при различных вариантах интракраниальных анастомозов описывается рядом сложных экспоненциальных уравнений (они могут быть предоставлены заинтересованному исследователю по запросу). Формулы позволяют ориентировочно рассчитывать гемодинамические сдвиги в области прогрессирующих каротидных стенозов в зависимости от уровня функционирования артериального круга.

Анализ кривых показал, что при наличии «грубых» вариантов наблюдается смещение значений систолической ЛСК влево по отношению к значениям ЛСК при «мягких» вариантах. Сдвиг между кривыми по шкале «Выраженность стенозирования, %» колеблется от 10 до 20%. На фоне «грубых» вариантов прогрессирующее возрастание значений систолической ЛСК начинается в диапазоне стенозирования 40–50%, на фоне «мягких» вариантов — 60–70%. При «грубых» вариантах критическое угнетение ЛСК регистрируется после достижения 80% стенозирования просвета ВСА, при «мягких» вариантах — 90% стенозирования.

Обсуждение

Результаты наших исследований показывают, что у больных с некоторыми соматическими и неврологическими заболеваниями начальное атеросклеротическое поражение ветвей дуги аорты дебютирует на 10–15 лет раньше, чем в контрольной группе. Наличие status dysgraphicus также неблагоприятно влияет на возраст инициации церебраль-

ного атеросклероза. Выявленные взаимосвязи позволяют включить в факторы риска раннего атеросклероза артериальную гипертензию, обменные нарушения, аутоиммунные процессы, поражение центральной нервной системы, повреждение надсегментарных регулирующих структур. Для своевременного выявления УЗ-маркера начального атеросклероза у больных с заболеваниями щитовидной железы, артериальной гипертензией, хроническими заболеваниями печени, ожирением, дизэмбриогенетической патологией спинного мозга и нейродистрофическими расстройствами необходимо проводить УДС ветвей дуги аорты в возрасте 25 лет. Для профилактики раннего церебрального атеросклероза необходимо проводить своевременную и эффективную коррекцию вышеуказанных заболеваний и патологических состояний.

В литературе есть сообщения о целесообразности динамического УЗ-мониторинга структурных изменений артериальной стенки при атеросклерозе [6, 8 и др.]. Длительный неинвазивный УЗ-контроль позволил нам выявить корреляционные связи между скоростью эволюционирования атеросклеротического поражения ветвей дуги аорты и некоторыми соматическими и неврологическими заболеваниями. Наши данные свидетельствуют, что прогрессирование церебрального атеросклероза определяется не только наличием у больного определенной сопутствующей патологии, являющейся фактором риска. Тем не менее, чем больше сопутствующих заболеваний и патологических состояний, тем быстрее прогрессирует атеросклеротическое поражение ветвей дуги аорты.

У пациентов с экстракраниальными стенозами установлено неблагоприятное влияние «грубых» вариантов строения артериальной системы мозга на гемодинамические сдвиги (по данным УДС) в области стенозирования. Наши наблюдения подтверждают сообщения ряда авторов о зависимости постстенотического снижения внутрисосудистого давления от уровня коллатерального кровотока [2, 11]. Мы считаем, что различные формы строения артерий мозга могут по-разному влиять на гемодинамическую значимость экстракраниальных стенозов. Декомпенсирующее влияние на гемодинамику стенозированного участка оказывают гипоплазии и аплазии соединительных артерий, полные трифуркации и квадрифуркации ВСА и гипоплазии магистральных артерий.

Таким образом, выявлены многочисленные значимые корреляционные взаимосвязи и особенности течения церебрального атеросклероза при различных заболеваниях и патологических состояниях. Установлено неблагоприятное влияние сопутствующей соматической и неврологической патологии на динамику атеросклеротического поражения ветвей дуги аорты. Требуется максимально широкое применение методов ультразвуковой ангиодиагностики, как для скрининговых исследований, так и для многолетнего мониторинга морфологических изменений при церебральном атеросклерозе.

Список литературы

1. *Верещагин Н.В.* Гетерогенность инсульта: взгляд с позиции клинициста // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2003; 9: 8–9.
2. *Грозовский Ю.Л., Султанов В.Г., Странин Л.П. и др.* О мозговой гемодинамике у больных с двусторонним поражением бифуркации сонных артерий // Журн. невропатол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 1985; 12: 1806–1812.
3. *Гусев Е.И.* Проблема инсульта в России // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2003; 9: 3–5.
4. *Жулев Н.М., Яковлев Н.А., Кандыба Д.В., Сокурено Г.Ю.* Инсульт экстракраниального генеза. СПб, 2004.
5. *Карпов Р.С., Дудко В.А.* Атеросклероз: патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение. Томск: STT, 1998.
6. *Кунцевич Г.И.* Ультразвуковые методы исследования ветвей дуги аорты. Минск: Аверсэв, 2006.
7. *Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В.* Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики. М.: МедПресс-Информ, 2006.
8. *Шутихина И.В., Орехов А.Н., Пивоварова Е.М.* Динамическое наблюдение за состоянием артериальной стенки общей сонной артерии методом дуплексного сканирования у лиц с ранним атеросклерозом на фоне проведения прямой антиатерогенной терапии // В кн.: Современные методы ультразвуковой диагностики заболеваний сердца, сосудов и внутренних органов: Тез. докл. М., 1996: 107–109.
9. *Hennerici M., Reifschneider G., Trockel U., Aulich A.* Detection of early atherosclerotic lesions by duplex scanning of the carotid artery // J. Clin. Ultrasound 1984; 12: 455–464.
10. *Norris J.W., Xhu C.Z., Bornstein N.M., Chambers B.R.* Vascular risks of asymptomatic carotid stenosis // Stroke 1991; 22: 1485–1490.
11. *Sillesen H., Schroeder T.* Changes in doppler waveforms can predict pressure reduction across internal carotid artery stenoses // Ultrasound Med. Biol. 1988; 14: 649–655.

Correlation ties in cerebral atherosclerosis: results of ultrasound assessment of arterial morphological changes

L. B. Novikova, G. N. Averzev

Bashkir State Medical University (Ufa)

Key words: correlation ties, cerebral atherosclerosis, ultrasound duplex scanning

For revealing correlations between cerebral atherosclerosis and different forms of concomitant pathology, the following groups of patients were examined: arterial hypertension ($n = 80$), disorders of the autonomous nervous system ($n = 212$), endocrine pathology ($n = 453$), chronic liver diseases ($n = 45$), obesity ($n = 35$), syringomyelia ($n = 97$), cerebral atherosclerosis without concomitant pathology ($n = 51$), persons with status dysraphicus ($n = 35$), and healthy controls ($n = 50$). Duplex scanning of the brachiocephal arteries was used. The initial atherosclerotic lesions were revealed in 32,7% of cases, stenosis $<50\%$ in 33,9%, and stenosis 50% in 18,2%. We found significant reverse relationships between age at onset of cerebral atherosclerosis and arterial hypertension ($\rho = -0,73$), obesity ($\rho = -0,70$), syringomyelia ($\rho = -0,90$), status dysraphicus ($\rho = -0,72$), and liver disorders ($\rho = -0,67$). Correlations were revealed between atheroma evolution rate and presence of endocrine pathology (hormone levels in hypothyreosis), combination of cataract and diabetes, severity of arterial hypertension, combination of arterial hypertension and obstructive sleep apnea, severity of status dysraphicus and trophic disturbances in syringomyelia. In patients with anatomic disconnection of the Willis circle, blood flow deficiency at the extracranial stenosis level occurred in the case of 40–50% stenosis, while in patients with normal collateral flows it occurred only in the case of 60–70% stenosis.

Контактный адрес: Новикова Лилия Бареевна — докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии Института последипломного образования Башкирского государственного медицинского университета. Уфа 450106, ул. Батырская, 39/2.
Тел.: +7 (927) 346-49-73; e-mail: novikova@inbox.ru

Аверцев Г.Н. — канд. мед. наук, доц. кафедры неврологии и нейрохирургии Института последипломного образования Башкирского государственного медицинского университета (Уфа)

Результаты исследования эффективности авонекса при рассеянном склерозе

А.В. Переседова, Н.И. Стойда, Л.Ш. Аскарова, М.Н. Захарова, Л.С. Адарчева, А.С. Ниязбекова, О.В. Трифонова, О.Ю. Реброва, И.А. Завалишин

Научный центр неврологии РАМН (Москва)

В статье обобщены результаты двухлетнего лечения авонексом 34 больных ремиттирующим рассеянным склерозом. На фоне терапии показано достоверное уменьшение активности патологического процесса, характеризующееся снижением количества обострений и увеличением числа пациентов без эксацербаций. Выявлено уменьшение степени инвалидизации пациентов по шкале EDSS. В целом, отмечена хорошая переносимость лечения препаратом.

Ключевые слова: рассеянный склероз, терапия, авонекс

Последние два десятилетия ознаменовались значительными достижениями в терапии, модулирующей течение рассеянного склероза (РС), что обусловлено, прежде всего, расширением возможностей назначения пациентам современных эффективных дорогостоящих лекарственных средств. Одновременно расширение спектра препаратов усложняет корректный выбор лечения, основанного на индивидуальном подходе при данном заболевании.

В связи с этим в настоящее время обсуждаются две принципиально различные схемы терапии, влияющей на течение РС: эскалационная (возрастающая) и индукционная [5]. Индукционный подход подразумевает первоначально более агрессивное влияние на иммунную систему, в то время как эскалационная схема предполагает начинать лечение с более мягких препаратов с переходом, в случае их неэффективности, к более агрессивным методам.

К препаратам первой линии относятся глатирамер ацетат и интерфероны- β (ИФН- β), к препаратам второй линии — иммуносупрессанты (митоксантрон и циклофосфамид) и натализумаб, третья линия включает комбинацию препаратов, четвертая — очень интенсивную иммуносупрессию (трансплантацию аутологичного костного мозга, высокие дозы циклофосфамида). В случае неэффективности первого лекарственного средства существует возможность выбора: назначить другой препарат этой же линии или перейти к более агрессивным методам лечения.

Различные частота и доза введения доступных на фармацевтическом рынке ИФН- β ставят перед неврологом проблему определения оптимальной терапевтической стратегии при выборе одного из препаратов этой группы при ремиттирующем РС (РРС). По мнению ряда авторов [3], существует несколько конкурирующих факторов, определяющих клиническую эффективность этих лекарственных

средств: сопоставление различных доз одного и того же лекарственного средства при одинаковой частоте введения в ряде исследований свидетельствовало о преимуществах более высокой дозы [7, 9], по другим данным — увеличение дозы лекарственного средства не привело к большей клинической эффективности [2, 4]. Вероятно, существует определенный диапазон частоты и дозы ИФН- β , определяющий максимальный клинический эффект, однако необходимо учитывать возможную индивидуальную вариабельность.

По мнению S.M. Freedman [6], анализ различных проведенных исследований у пациентов с РРС предполагает, что ИФН- β с большей частотой или более частым введением (ИФН- β 1b — бетаферон, ИФН- β 1a для подкожного введения — ребиф) не обязательно обеспечивают лучший длительный эффект по сравнению с низкодозным и низкочастотным режимом (ИФН- β 1a для внутримышечного введения — авонекс). В некоторых случаях высокочастотная и высокодозная терапия может увеличивать частоту побочных эффектов и выработку нейтрализующих антител, что уменьшает эффективность такой терапии с течением времени.

Для выработки корректной индивидуальной стратегии назначения иммуномодулирующих препаратов при РС российским неврологам важен собственный опыт их использования, в связи с чем представлялось целесообразным обобщить полученные в НЦН РАМН результаты лечения больных РРС интерфероном- β 1a (авонекс) для внутримышечного введения.

Характеристика больных и методы исследования

Группа пациентов РС, получавших терапию авонексом, включала 34 человека (24 женщины и десять мужчин), возраст которых составил $32,2 \pm 9,6$ лет, длительность заболевания на момент начала лечения — три [1; 8] года. У всех пациентов отмечалось ремиттирующее течение болезни. Число обострений за последний год до начала

лечения составило 1 [1; 1], балл по шкале EDSS на момент начала терапии — $2,4 \pm 1,0$. При этом у пациентов отсутствовали какие-либо другие неврологические заболевания, обуславливающие имеющиеся симптомы, для женщин исключались беременность и лактация. Пациенты могли ранее получать или не получать иммуномодулирующую терапию.

Лечение авонексом проводилось по стандартной схеме: 30 мкг (6 млн МЕ) один раз в неделю внутримышечно. В начале терапии проводилось титрование дозы. Динамическое наблюдение за пациентами включало осмотры на момент начала терапии и далее через каждые три месяца. При каждом визите больного проводился неврологический осмотр с оценкой степени тяжести неврологического дефицита по шкале EDSS. Анализировались число обострений, переносимость лечения, а именно — выраженность гриппоподобных и местных реакций, изменения лабораторных показателей и другие побочные эффекты, а также необходимость отмены препарата по медицинским показаниям и случаи отказа больных от продолжения курса терапии.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета программ STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc., США). В случае распределений признаков, отличных от нормальных, они описывались медианами (Me) и квартилями Q_1 и Q_3 в формате Me [Q_1 ; Q_3]; в обратном случае — средними (M) и среднеквадратическими отклонениями (s) в формате $M \pm s$. Анализ частот встречаемости признаков проводился с использованием критерия Хи-квадрат и точного критерия Фишера. При сравнении связанных групп по количественным признакам применялись метод Вилкоксона, дисперсионный анализ по Фридмену. Во всех видах статистического анализа различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне $p < 0,05$.

Результаты

Одним из основных параметров эффективности иммуномодулирующей терапии РС является снижение числа обострений. В группе, закончившей двухлетний курс терапии авонексом ($n = 15$), при сравнении данного показателя за два года до терапии и за два года лечения отмечено статистически значимое снижение числа эксацербаций: 2 [1; 3], $M = 1,8$ и 0 [0; 1], $M = 0,7$ соответственно ($p < 0,05$).

При анализе числа обострений отдельно по годам до назначения авонекса отмечено нарастание числа эксацербаций,

таблица 2: Распределение больных РС в зависимости от числа обострений за два года до лечения и за два года на фоне лечения авонексом

Число обострений	За два года до лечения авонексом ($n = 34$)		За два года лечения авонексом ($n = 15$)		p
	чел.	%	чел.	%	
Без обострений	1	3	11	73	<0,001
С обострениями, из них:	33	97	4	27	<0,001
одно обострение	12		3		
два обострения	5		1		
три обострения	16		—		
p_{1-2}	<0,001		<0,05		

баций, в то время как на первом году лечения наблюдалось статистически значимое уменьшение числа обострений. На втором году лечения число атак РС оставалось таким же низким, как и на первом году лечения (табл. 1).

Полученные результаты подтверждаются также частотным анализом распределения больных с РС в зависимости от числа обострений до и на фоне лечения авонексом. Если до терапии статистически значимо преобладало число больных с обострениями, то на ее фоне отмечено противоположное соотношение (табл. 2).

При анализе распределения пациентов в зависимости от наличия обострений отдельно по годам на предпоследнем году до назначения авонекса не отмечено значимых различий между числом пациентов с обострениями РС и без них, хотя за последний год до терапии преобладали пациенты с эксацербациями болезни, что отражает нарастание активности патологического процесса. В то же время на первом и втором году лечения у значимо большего процента пациентов острых атак РС не отмечалось (табл. 3).

Таким образом, за два года лечения авонексом при РС отмечено достоверное уменьшение активности патологического процесса, характеризующееся снижением числа обострений и увеличением процента больных без эксацербаций болезни.

Другим важным критерием оценки эффективности иммуномодулирующей терапии при РС считается предупреждение нарастания инвалидизации пациентов. Выявлено ста-

таблица 3: Распределение больных РС в зависимости от числа обострений отдельно по годам до и на фоне лечения авонексом

Число обострений	До лечения авонексом				На фоне терапии авонексом			
	Предпоследний год ($n = 34$)		Последний год ($n = 34$)		Предпоследний год ($n = 34$)		Последний год ($n = 34$)	
	чел.	%	чел.	%	чел.	%	чел.	%
Без обострений	18	53	3	9	28	82	11	73
С обострениями	16	47	31	91	6	18	4	27
p_{1-2}	—		<0,001		<0,001		<0,05	

таблица 1: Число обострений при РС до и на фоне лечения авонексом

Анализируемый период	Число обострений
За предпоследний год до лечения ($n = 15$)	1 [0; 1] $M = 0,8$
За последний год до лечения ($n = 15$)	1 [1; 1] $M = 1$
Первый год терапии ($n = 15$)	0 [0; 1] $M = 0,3$
Второй год терапии $n = 15$:	0 [0; 1] $M = 0,3$
p_{1-2}	0,008
p_{2-3}	0,011
p_{3-4}	1,000

таблица 4: Динамика степени тяжести неврологического дефицита по шкале EDSS за два года лечения авонексом

Даты осмотра	Степень тяжести неврологического дефицита по шкале EDSS	p (критерий Вилкоксона)
На момент начала терапии (n = 34)	2 [1,5; 3,5] M = 2,4	
Через три месяца от начала терапии (n = 34)	2 [1,5; 3] M = 2,3	$p_{1-2} < 0,05$
Через шесть месяцев от начала терапии (n = 34)	2 [1,5; 3,0] M = 2,1	$p_{1-3} < 0,01$
Через девять месяцев от начала терапии (n = 34)	2 [1,5; 3,0] M = 2,1	$p_{1-4} < 0,01$
Через 12 месяцев от начала терапии (n = 33)	2 [1,5; 3,0] M = 2,1	$p_{1-5} < 0,01$
Через 15 месяцев от начала терапии (n = 15)	2 [1,5; 2,5] M = 2,2	$p_{5-6} = 1,00$
Через 18 месяцев от начала терапии (n = 15)	2 [1,5; 2,5] M = 2,2	$p_{5-7} = 0,108$
Через 21 месяц от начала терапии (n = 15)	2 [1,5; 2,5] M = 2,2	$p_{5-8} = 0,108$
Через 24 месяца от начала терапии (n = 14)	2 [1,5; 2,5] M = 2,2	$p_{5-9} = 1,000$
p_{1-5} (критерий Фридмана) p_{1-9} (критерий Фридмана)	$< 0,05$ $< 0,05$	

статистически значимое уменьшение степени тяжести неврологического дефицита по шкале EDSS в динамике при сравнении показателей в начале терапии и через год лечения, а также стабилизация показателей шкалы EDSS во втором году применения авонекса (табл. 4).

Помимо оценки эффективности любой, в том числе и иммуномодулирующей, терапии, важное значение имеет и безопасность применения лекарственных средств.

При оценке частоты встречаемости побочных эффектов на первом году терапии авонексом статистически значимых различий между числом больных с побочными эффектами и без них не выявлено, в то время как на протяжении всего второго года лечения преобладало число пациентов без побочных эффектов (табл. 5).

таблица 5: Распределение больных PPC в зависимости от наличия побочных эффектов в различные сроки лечения авонексом

Сроки наблюдения, месяцы	Без побочных эффектов		С побочными эффектами		p
	чел.	%	чел.	%	
1–3 (n = 34)	15	44	19	56	–
4–6 (n = 34)	17	50	17	50	–
7–9 (n = 34)	20	59	14	41	–
10–12 (n = 33)	19	58	14	42	–
13–15 (n = 15)	13	87	2	13	$< 0,001$
16–18 (n = 15)	13	87	2	13	$< 0,001$
19–21 (n = 15)	13	87	2	13	$< 0,001$
22–24 (n = 15)	13	87	2	13	$< 0,001$

таблица 6: Распределение больных PPC в зависимости от наличия гриппоподобных и местных реакций в различные сроки лечения авонексом

Сроки наблюдения, месяцы	Гриппоподобный синдром		Местные реакции	
	чел.	%	чел.	%
1–3 (n = 34)	18	53	1	3
4–6 (n = 34)	16	47	1	3
7–9 (n = 34)	13	38	1	3
9–12 (n = 33)	13	39	1	3
13–15 (n = 15)	2	13	0	0
16–18 (n = 15)	1	7	1	7
19–21 (n = 15)	1	7	1	7
22–24 (n = 15)	0	0	1	7
p_{1-8}	$< 0,05$		–	

При более детальной оценке различных побочных эффектов, характерных для терапии любыми интерферонами- β , выявлено, что частота встречаемости местных реакций (отмечены только в легкой степени) не отличалась на протяжении двух лет лечения, в то время как частота встречаемости гриппоподобного синдрома на втором году терапии значимо меньше, по сравнению с первым годом лечения (табл. 6).

За два года лечения авонексом изменения лабораторных показателей отмечены у четырех (12%) пациентов, из них изменения печеночных ферментов — у трех человек, повышение антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину — у одного человека. Лечение авонексом было прекращено: у одного человека — в связи с развитием аутоиммунного тиреоидита, у одного — из-за повышения уровня печеночных ферментов более чем в пять раз по сравнению с верхней границей нормы, у двух человек — по желанию пациентов. Остальные 15 человек, не включенные в проанализированную группу за второй год лечения, после первого года терапии продолжили лечение под наблюдением в региональных медицинских учреждениях.

Обсуждение

Суммируя данные, полученные за два года лечения авонексом при ремиттирующем РС, следует отметить:

- достоверное уменьшение активности патологического процесса, характеризующееся снижением числа обострений и увеличением числа больных без эксацербаций;
- снижение и предупреждение прогрессирования степени инвалидизации пациентов (по шкале EDSS);
- хорошую переносимость терапии со снижением частоты побочных эффектов, в частности гриппоподобного синдрома.

Полученные результаты согласуются с данными других авторов, отмечающих замедление прогрессирования неврологического дефицита и когнитивных нарушений на фоне терапии интерфероном- $\beta 1a$ для внутримышечного введения, снижение частоты обострений при PPC. Также

отмечен позитивный эффект по нейровизуализационным параметрам, в том числе замедление прогрессирования атрофии мозга, преимущественно серого вещества [10, 11].

Механизмы, обеспечивающие замедление прогрессирования атрофии именно серого вещества головного мозга при РРС на фоне лечения ИФН- β 1a для внутримышечного введения точно не установлены. Обсуждается не прямое влияние препарата за счет замедления аккумуляции очагов демиелинизации, в том числе и кортикальной локализации, а также возможность неточной оценки степени атрофии белого вещества за счет влияния отека, воспалительной инфильтрации, глиоза, замещающего потерю аксонов.

Одной из существенных проблем длительной терапии, модулирующей течение РС, является приверженность больных к данному виду лечения. В проанализированной нами группе только два (6%) человека отказались от продолжения лечения авонексом по собственному желанию. Согласно результатам других исследователей, из 2146 пациентов, получавших лечение ИФН- β 1a для внутримышечного лечения, через шесть, 12 и 18 месяцев от начала терапии курс инъекций прекратили соответственно 11,5%, 22,6% и 30,6% больных. При этом наименьшая частота прекращения лечения показана именно при назначении ИФН- β 1a для внутримышечного лечения по сравнению с другими ИФН- β и глатирамера ацетатом [8].

В связи с высокой стоимостью препаратов, модулирующих течение РС, и риском развития различных побочных

эффектов актуальным представляется анализ информации об эффективности данных лекарственных средств при длительном их использовании. Относительно ИФН- β 1a для внутримышечного введения опубликованы результаты обследования пациентов, которые в среднем 15 лет назад были рандомизированы для участия в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании данного препарата [1]. На момент обследования пациенты, по-прежнему получающие ИФН- β 1a для внутримышечного введения, имели более низкий показатель EDSS, меньшее нарастание EDSS относительно первоначальных данных по сравнению с пациентами, не получающими терапии или проходящими лечение другими препаратами. В последней группе 29% больных за прошедший период использовали три или более препарата, модулирующих течение РС, что позволяет предположить более агрессивное течение болезни с рефрактерностью к терапии в данной группе пациентов.

Принимая во внимание наличие терапевтического окна, результаты исследования подчеркивают необходимость ранней идентификации пациентов, у которых может не наблюдаться оптимальный эффект при использовании препаратов первой линии. Определение ранних предикторов (клинических или МРТ-параметров) будет способствовать правильному терапевтическому выбору уже на начальных этапах лечения и, в конечном итоге — предупреждению инвалидизации и сохранению трудоспособности пациентов с РС.

Список литературы

1. *Bermel R.A., Weinstock-Guttman B., Bourdette D. et al.* Intramuscular interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a 15-year follow-up study. *Mult. Scler.* Online First, published on February 18, 2010.
2. Betaseron Efficacy Yielding Outcomes of New Dose (BEYOND). Press Release, Bayer Healthcare AG, October 29, 2007.
3. *Boster A., Racke M.K.* Pharmacotherapy of multiple sclerosis: the PROOF trial. *Expert Opin. Pharmacother.* 2009; 10: 1235–1237.
4. *Clanet M., Radue E.W., Kappos L. et al.* A randomized, double-blind dose comparison study of weekly interferon beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2002; 59: 1507–1517.
5. *Comi G.* Induction vs. escalating therapy in multiple sclerosis: practical implications. *Neurol. Sci.* 2008; 29 (Suppl. 2): 253–255.
6. *Freedman S.M.* Dose response to interferon therapy in multiple sclerosis: an evaluation of the evidence. *Curr. Med. Res. Opin.* 2009; 25: 547–557.
7. PRISMS Study Group. Randomized double-blind placebo-controlled study of interferon β -1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1498–1504.
8. *Reynolds M.W., Stephen R., Seaman C., Rajagopalan K.* Persistence and adherence to disease modifying drugs among patients with multiple sclerosis. *Curr. Med. Res. Opin.* 2010; 26: 663–674.
9. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis: I. Clinical results of a multicentral, randomized double blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43: 655–661.
10. *Zidanov R., Locatelli L., Cookfair D. et al.* Interferon beta-1a slows progression of brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis predominantly by reducing gray matter atrophy. *Mult. Scler.* 2007; 13: 490–501.
11. *Zidanov R., Munschauer F.E., Ramanathan M. et al.* Clinical efficacy, effects on MRI and tolerability of weekly intramuscular interferon-beta-1a in patients with MS and CIS. *Drugs Today* 2008; 44: 601–613.

Results of the study of avonex efficiency in multiple sclerosis

A.V. Peresedova, N.I. Stoida, L.Sh. Askarova, M.N. Zakharova, L.S. Adarcheva, A.S. Niyazbekova,
O.V. Trifonova, O.Yu. Rebrova, I.A. Zavalishin

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

Key words: multiple sclerosis, therapy, avonex

Results of the two-year treatment with avonex of 34 patients with relapsing remitting multiple sclerosis are summarized. This study provides evidence for the significant decrease in activity of the pathological process in patients treated with avonex, which is con-

firmed by the reduction of the relapse rate and the increase of the proportion of patients remaining exacerbation-free. The decrease of the EDSS score has also been shown. In general, avonex was tolerated well in patients under study.

Контактный адрес: Переседова Анастасия Вячеславовна, докт. мед. наук, старш. науч. сотр. 6-го неврологического отделения НЦН РАМН. Москва 125367, Волоколамское шоссе, д. 80. Тел.: +7 (495) 490-44-45; e-mail: neuro_inf@neurology.ru

Н.И. Стойда – канд. мед. наук, врач 6-го неврологического отделения НЦН РАМН;

Л.Ш. Аскарова – канд. мед. наук, науч. сотр. 6-го неврологического отделения НЦН РАМН;

М.Н. Захарова – докт. мед. наук, вед. науч. сотр. 6-го неврологического отделения НЦН РАМН;

Л.С. Адарчева – канд. мед. наук, врач 6-го неврологического отделения НЦН РАМН;

А.С. Ниязбекова – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. 6-го неврологического отделения НЦН РАМН;

О.В. Трифонова – канд. мед. наук, науч. сотр. 6-го неврологического отделения НЦН РАМН;

О.Ю. Реброва – докт. мед. наук, зав. лаб. медицинской информатики НЦН РАМН;

И.А. Завалишин – докт. мед. наук, проф., зав. 6-м неврологическим отделением НЦН РАМН (Москва).

Нейрофизиологические особенности состояния супрасегментарных структур при хронических головных болях у пациентов с артериальной гипертензией

Е.А. Кузнецова, Э.З. Якупов

Казанский государственный медицинский университет (Казань)

Изучены нейрофизиологические особенности хронических головных болей у пациентов с артериальной гипертензией с помощью регистрации акустических стволовых вызванных потенциалов, зрительных вызванных потенциалов мозга и мигательного рефлекса. У пациентов с артериальной гипертензией, страдающих хроническими головными болями, выявляются признаки дисфункции срединно-стволовых структур, что сопровождается нарушением восходящего афферентного потока, дисфункцией вышележащих отделов (таламуса и коры головного мозга), в том числе нарушением функционирования антиноцицептивной системы супраспинального уровня. Это приводит к формированию особого клинического паттерна у данной группы пациентов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хронические головные боли, вызванные потенциалы мозга, мигательный рефлекс, дисфункция стволовых структур

Артериальная гипертензия (гипертоническая болезнь) — одно из наиболее часто встречающихся заболеваний, распространенность которого увеличивается с возрастом. В целом артериальной гипертензией (АГ) страдает около 20–30% населения, а среди лиц пожилого возраста распространенность АГ достигает 60–65% [3, 4].

Одним из частых проявлений АГ является цефалгический синдром. По данным разных авторов, распространенность хронических головных болей (ГБ) среди пациентов, страдающих гипертонической болезнью, составляет около 60%. Считается, что в основе хронических ГБ при АГ лежат изменения тонуса церебральных сосудов: стойкий ангиоспазм церебральных артерий, нарушение венозного оттока из полости черепа и повышение внутричерепного давления. На I стадии отмечается гипертонус артерий и артериол, непостоянное повышение тонуса вен. На II стадии у больных со стабильно повышенным АД регистрируется повышение тонуса артерий и вен. На фоне декомпенсации у пациентов появляются затруднение венозного оттока и жалобы на утренние ГБ. На III стадии гипертонической болезни значительно снижается эластичность артерий, при декомпенсации появляются признаки дистонии артерий, значительно чаще регистрируется венозная гипотония [4].

По данным ряда авторов, на I стадии гипертонической болезни преобладают головные боли напряжения. На II стадии типичными являются ГБ, обусловленные нарушением венозного оттока, возникающие ночью или рано утром, проявляющиеся чувством тяжести или распирающего в затылочной области, а также диффузные ГБ, уменьшающиеся в течение дня. На более поздних стадиях гипертонической болезни возникают ГБ, связанные с повышением

внутричерепного давления, распирающие диффузные, в некоторых случаях — пульсирующие ГБ [4].

Большинство работ, посвященных изучению ГБ при гипертонической болезни, свидетельствуют о снижении компенсаторных адаптационных реакций церебральных сосудов у лиц с АГ [4, 6, 7]. Нарушение адаптационных механизмов ведет к присоединению других патогенетических факторов, в результате чего патогенез ГБ при гипертонической болезни становится многокомпонентным. Тем не менее, до настоящего времени некоторые патогенетические механизмы ГБ при АГ остаются недостаточно изученными.

Целью настоящего исследования является уточнение нейрофизиологических особенностей хронических ГБ у пациентов с АГ, а именно — нейрофизиологическая оценка функционального состояния супрасегментарных структур у данного контингента больных.

Характеристика больных и методы исследования

Было обследовано 62 пациента в возрасте от 31 до 78 лет, предъявлявших жалобы на головные боли и страдавших умеренной или выраженной АГ (гипертоническая болезнь II–III стадии). У 44 пациентов отмечались хронические ежедневные ГБ, у 18 человек — эпизодические ГБ, которые беспокоили их только на фоне повышения АД.

Пациенты с АГ и хроническими ГБ были подразделены на следующие группы:

- 1-я — пациенты с АГ без сопутствующих заболеваний (22 человека);

- 2-я — пациенты с АГ в сочетании с хронической ишемией мозга (ХИМ) II–III степени (12 человек);
- 3-я — пациенты с АГ и легкой закрытой ЧМТ в анамнезе (отдаленный период ЧМТ, десять человек)
- группа сравнения — больные АГ без хронических ГБ (18 человек);
- контрольная группа — здоровые добровольцы (34 человека).

Группы обследованных пациентов и здоровых добровольцев были сопоставимы по полу и возрасту.

Проводились нейрофизиологические исследования, которые включали регистрацию коротколатентных акустических стволовых вызванных потенциалов (АСВП), зрительных вызванных потенциалов на вспышку света (ЗВП) и мигательного рефлекса (МР). Исследования проводились на электрофизиологическом комплексе «Нейрон-Спектр/4ВП» фирмы «Нейрософт» (Иваново).

При регистрации АСВП для исключения колебаний фоновой активности медленных составляющих ЭЭГ нижняя полоса пропускания частот прибора устанавливалась в 100 Гц, а верхняя — 5 кГц. Импеданс — не более 5 кОм. Звуковые щелчки длительностью 0,1 мс, интенсивностью 70 дБ выше слухового порога и частотой стимуляции 11 Гц подавались моноаурально через наушники. На контралатеральное исследование ухо подавался маскирующий белый шум интенсивностью 60 дБ. Активные электроды располагались на сосцевидных отростках. В качестве референта использовался вертекс Cz. Заземляющий электрод фиксировали на лбу в точке Frz. Эпоха анализа составляла 10 мс, число усреднений — 2000 [1, 2].

Оценивались значения латентных периодов I–VI пиков и межпиковых интервалов (МПИ) I–III, III–V, I–V, амплитуд I–VI пиков и соотношения амплитуд пиков, интерауральная разница латентного периода V пика. Для лучшей идентификации компонентов АСВП проводили сопоставление результатов при ипсилатеральной и контралатеральной регистрации [1, 2, 5].

При регистрации ЗВП активные электроды помещали над затылочной областью О1 и О2 международной схемы «10–20%», референтный электрод — в точке Cz, заземляющий — в точке Frz. В качестве стимула использовалась светодиодная вспышка длительностью 20 мс, подаваемая монокулярно с помощью специальных очков. Эпоха анализа при регистрации ЗВП составила 500 мс, число усреднений — 200. Оценивались значения латентных периодов компонентов P1–N4 и амплитуд N1–P2, P2–N2 [1, 2, 5].

Мигательный рефлекс исследовался по стандартной методике. Проводилась стимуляция I ветви тройничного нерва в области foramen supraorbitale одиночными прямоугольными стимулами длительностью 50 мкс, отведение осуществлялось с круговой мышцы глаза. Оценивались значения латентных периодов и длительности раннего и позднего компонентов при ипси- и контралатеральной регистрации [1, 2, 8].

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы Microsoft Excel для Windows и стати-

таблица 1: Показатели АСВП у пациентов с хроническими ГБ и здоровых добровольцев

Показатель АСВП	АГ (n = 44)	АГ+ХИМ (n = 22)	АГ+ЧМТ (n = 18)	Контрольная группа (n = 34)
Латентность I пика	1,68 ± 0,22	1,69 ± 0,17	1,72 ± 0,27	1,43 ± 0,14
Латентность II пика	2,83 ± 0,26	2,88 ± 0,37	2,82 ± 0,24	2,68 ± 0,20
Латентность III пика	3,83 ± 0,27	3,84 ± 0,32	3,97 ± 0,39	3,66 ± 0,16
Латентность IV пика	5,11 ± 0,31	5,09 ± 0,41	5,14 ± 0,33	4,89 ± 0,23
Латентность V пика	5,84 ± 0,41	6,00 ± 0,52	6,07 ± 0,56	5,56 ± 0,25
Латентность VI пика	7,39 ± 0,48	7,50 ± 0,47	7,40 ± 0,66	7,09 ± 0,44
МПИ I–III	2,15 ± 0,25	2,14 ± 0,26	2,25 ± 0,24	2,22 ± 0,16
МПИ III–V	1,99 ± 0,38	2,14 ± 0,34	2,08 ± 0,33	1,86 ± 0,25
МПИ I–V	4,14 ± 0,48	4,29 ± 0,49	4,33 ± 0,46	4,08 ± 0,31
Ампл. I–Ia	0,27 ± 0,19	0,23 ± 0,31	0,28 ± 0,18	0,54 ± 0,39
Ампл. III–IIIa	0,43 ± 0,38	0,33 ± 0,23	0,39 ± 0,27	0,44 ± 0,33
Ампл. IIIa–IV	0,35 ± 0,26	0,30 ± 0,13	0,36 ± 0,33	0,47 ± 0,22
Ампл. IV–V	0,21 ± 0,23	0,21 ± 0,27	0,36 ± 0,43	0,22 ± 0,10
Ампл. V–Va	0,54 ± 0,43	0,36 ± 0,28	0,40 ± 0,25	0,62 ± 0,38
Ампл. Va–VI	0,35 ± 0,27	0,19 ± 0,11	0,19 ± 0,22	0,38 ± 0,25
I–Ia/III–IIIa	1,12 ± 2,35	0,90 ± 1,07	1,17 ± 1,24	1,56 ± 1,42
I–Ia/V–Va	1,13 ± 2,23	0,89 ± 0,93	1,08 ± 1,11	0,96 ± 0,56
III–IIIa/V–Va	5,83 ± 30,86	2,04 ± 4,05	1,50 ± 1,82	0,80 ± 0,46

Примечание: в таблице указаны средние значения ± стандартное отклонение (m ± σ), n — количество проведенных исследований.

стической программы для определения достоверности различий средних величин.

Результаты

АСВП. Средние значения показателей АСВП и достоверность различий средних величин у обследованных групп пациентов представлены в табл. 1 и 2.

По результатам исследования АСВП у пациентов с АГ выявлены следующие значимые изменения по сравнению с контрольной группой:

- статистически значимое увеличение латентных периодов I–VI пиков у пациентов всех групп;
- увеличение МПИ III–V ($p < 0,001$) у пациентов с АГ в сочетании с ХИМ и увеличение МПИ III–V, I–V ($p < 0,05$) у пациентов с АГ и ЧМТ в анамнезе;
- уменьшение амплитуд следующих компонентов:

- I–Ia ($p < 0,01$) — у пациентов с АГ всех групп;

- IIIa–IV — у пациентов 1-ой и 2-ой групп ($p < 0,05$ и $p < 0,001$ соответственно);

- V–Va и Va–VI у пациентов 2-ой и 3-ей групп ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ для V–Va, $p < 0,001$ и $p < 0,01$ для Va–VI у пациентов 2-ой и 3-ей групп соответственно).

таблица 2: Достоверность различий средних величин показателей АСВП при сравнении обследованных групп пациентов и здоровых добровольцев

Показатель АСВП	P 1–2	P 2–3	P 1–3	P 1–4	P 2–4	P 3–4
Латентность I пика	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p < 0,01	p < 0,001	p < 0,001
Латентность II пика	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p < 0,01	p > 0,05	p > 0,05
Латентность III пика	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p < 0,001	p > 0,05	p < 0,01
Латентность IV пика	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p < 0,001	p > 0,05	p < 0,01
Латентность V пика	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,01
Латентность VI пика	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p < 0,01	p < 0,01	p > 0,05
МПИ I–III	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
МПИ III–V	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p < 0,001	p > 0,05
МПИ I–V	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
Ампл. I–Ia	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p < 0,01	p < 0,01	p < 0,01
Ампл. III–IIIa	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
Ампл. IIIa–IV	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p < 0,001	p > 0,05
Ампл. IV–V	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
Ампл. V–Va	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p < 0,01	p > 0,05
Ампл. Va–VI	p < 0,01	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p < 0,001	p < 0,01
I–Ia/III–IIIa	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
I–Ia/Va–Va	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
III–IIIa/Va–Va	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05

Обозначения:

P – достоверность в группах сравнения;

1 – пациенты с АГ;

2 – пациенты с АГ и ХИМ;

3 – пациенты с АГ и ЧМТ в анамнезе;

4 – контрольная группа.

Отмечено достоверное уменьшение амплитуд V–Va и Va–VI ($p < 0,05$ и $p < 0,01$, соответственно) у пациентов с АГ в сочетании с ХИМ и уменьшение амплитуды Va–VI ($p < 0,05$) у пациентов с АГ и ЧМТ в анамнезе по сравнению с пациентами 1-й группы.

Выявленные изменения АСВП у пациентов 2-ой и 3-ей групп (увеличение МПИ III–V, I–V и уменьшение амплитуд V–Va и Va–VI) указывают на наличие более выраженных признаков дисфункции понто-мезэнцефального и вышележащих уровней по сравнению с 1-ой группой пациентов, что, вероятно, обусловлено сопутствующей патологией.

ЗВП. У обследованных групп пациентов с АГ выявлены следующие изменения ЗВП по сравнению с контрольной группой:

- у пациентов 1-ой группы — увеличение амплитуд корковых компонентов ЗВП ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ для N1–P2 и P2–N2 соответственно);
- у пациентов 2-ой и 3-ей групп — увеличение амплитуды P2–N2 ($p < 0,05$);

– у пациентов с АГ в сочетании с ХИМ — увеличение латентных периодов P2 ($p < 0,05$), P3–P4 ($p < 0,01$) и N4 ($p < 0,001$);

– у пациентов с АГ и ЧМТ в анамнезе — достоверное увеличение латентных периодов всех компонентов.

У пациентов группы сравнения (АГ без хронических ГБ) достоверных различий по сравнению с 1-ой и контрольной группами не выявлено. Отмечена тенденция к увеличению амплитуд корковых компонентов ЗВП у пациентов 1-ой группы.

У пациентов 2-ой и 3-ей групп выявлено увеличение латентного периода N4, соответствующего уровню ствола мозга ($p < 0,05$), по сравнению с 1-ой группой. У пациентов с АГ и ЧМТ в анамнезе отмечено увеличение латентных периодов P1 и N1 ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно) по сравнению с 1-ой группой.

Мигательный рефлекс. При анализе показателей МР выявлено статистически значимое увеличение латентного периода R2 контралатерально у пациентов 1-ой, 2-ой и 3-ей групп ($p < 0,01$) по сравнению с пациентами без хронических ГБ. Средние величины латентного периода R2 контралатерально составили $36,40 \pm 5,19$, $38,71 \pm 6,17$, $41,23 \pm 4,72$ мс у пациентов 1-ой, 2-ой и 3-ей групп соответственно ($30,78 \pm 3,50$ мс — у пациентов группы сравнения).

Во всех группах пациентов с хроническими ГБ и в группе сравнения выявлено статистически значимое повышение порога мигательного рефлекса по сравнению с нормой ($p < 0,001$, $p < 0,05$, $p < 0,001$ и $p < 0,01$ соответственно). У больных, согласно нашим наблюдениям, преобладал гипорефлекторный вариант МР, что свидетельствует о снижении рефлекторной активности ствола мозга и согласуется с результатами других проведенных ранее нейрофизиологических исследований.

Заключение

Таким образом, у всех пациентов с АГ выявляются признаки дисфункции стволовых структур той или иной степени тяжести, более выраженные у пациентов с хроническими головными болями. При этом у пациентов с ХИМ и ЧМТ в анамнезе в большей степени в патологический процесс вовлекаются срединные структуры, расположенные более проксимально (мезэнцефальный и мезодиэнцефальный уровни ствола мозга). Дисфункция срединно-стволовых структур ведет к нарушению восходящего афферентного потока, нарушению функции вышележащих отделов (уровень таламуса и коры головного мозга), в том числе к нарушению функции антиноцицептивной системы супраспинального уровня.

Полученные данные имеют не только фундаментальное значение, раскрывая некоторые ключевые механизмы формирования головной боли при АГ, но важны также с практической точки зрения, поскольку помогают оценить некоторые клинические особенности цефалгического синдрома у данной категории больных и оптимизировать подходы к патогенетической терапии.

Список литературы

1. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2003.
2. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней (Руководство для врачей). 3-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2004.
3. Иванова Н.А., Поляčkова О.В. Клинико-психологические особенности личности больных с головными болями при хронической гипертонической энцефалопатии. Боль. 2005; 2: 14–15.
4. Шток В.Н. Головная боль. М.: Медицина, 1987.
5. Allison T., Hume A.L., Wood C.C., Goff W.R. Developmental and aging changes in somatosensory, auditory and visual evoked potentials. EEG Clin. Neurophysiol. 1984; 58: 14–24.
6. Kondas M., Bartko D., Drskova A., Dekret J. Vascular headache. Changes in visual evoked potentials. Cesk. Neurol. Neurochir. 1989; 52: 207–211.
7. Moskowitz M.A. The neurobiology of vascular head pain. Ann. Neurol. 1984; 16: 157–168.
8. Sand T., Zwart J.A. The blink reflex in chronic tension-type headache, migraine and cervicogenic headache. Cephalalgia 1994; 14: 447–450.

Neurophysiological characteristics of supra-segmental structures in patients with arterial hypertension and chronic headaches

E.A. Kuznetsova, E.Z. Yakupov

Kazan State Medical University (Kazan)

Key words: arterial hypertension, chronic headaches, evoked potentials (EP), brainstem auditory EP, visual EP on flash stimulation, blink reflex, brainstem dysfunction

Neurophysiological characteristics of chronic headaches in patients with arterial hypertension were studied using brainstem auditory evoked potentials, visual evoked potentials and blink reflex. In patients with arterial hypertension suffering from chronic headaches, signs of brainstem dysfunction were revealed, which was

accompanied by impairments of ascending afferent input and dysfunction of upper structures (thalamus and cortex), including impairment of functioning of the antinociceptive system of supra-spinal level. These abnormalities result in the formation of a specific clinical pattern in the studied group of patients.

Контактный адрес: Кузнецова Екатерина Андреевна — канд. мед. наук, докторант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Казанского государственного медицинского университета. Казань 420012, ул. Бутлерова, д. 40. Тел.: +7 (843) 236-07-18; e-mail: kkatrine@yandex.ru

Э.Я. Якупов — докт. мед. наук, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Казанского государственного медицинского университета (Казань)

Эндогенная нейропротекция при ишемии мозга: эритропоэтин, пре- и посткондиционирование

А.А. Шмонин, И.Ю. Панов, А.В. Симаненкова, М.С. Просвирнина, С.С. Чеканов, Е.В. Мельникова, Т.Д. Власов

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова;
Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова;
Институт экспериментальной медицины РАМН (Санкт-Петербург)

Ишемическое прекондиционирование (ПреКон) — феномен повышения устойчивости головного мозга к ишемическому и реперфузионному повреждению после коротких эпизодов ишемии и реперфузии. Эритропоэтин (ЭПО) рассматривается как один из медиаторов ПреКон и может быть использован как нейропротектор в остром периоде ишемического инсульта. Цель исследования: изучить нейропротективные эффекты ЭПО, одно- и двукратного ПреКон и посткондиционирования (ПостКон) при фокальной ишемии головного мозга у крыс. Транзиторную фокальную ишемию мозга моделировали путем перевязки корковой ветви левой средней мозговой артерии и двусторонней окклюзии обеих общих сонных артерий (ОСА) на 40 мин. ЭПО в дозе 2500 и 5000 МЕ/кг вводили внутрибрюшинно за 30 мин до ишемии. Для воспроизведения одно- и двукратного ПреКон использовали одно- и двукратную окклюзию ОСА на 5 мин с пятиминутными интервалами реперфузии. Для воспроизведения ишемического ПостКон использовали десять эпизодов десятисекундной окклюзии ОСА с десятисекундными интервалами реперфузии. После моделирования ишемии развивается инфаркт мозга, расположенный преимущественно в коре левой височной доли. Введение ЭПО в дозе 2500 и 5000 МЕ/кг, одно- и двукратное ПреКон, ПостКон значимо снижают размер инфаркта ($p < 0,05$) по сравнению с особями контрольной группы. Введение ЭПО в дозе 5000 МЕ/кг уменьшает выраженность неврологического дефицита ($p < 0,05$). Двукратное ПреКон, ПостКон и введение ЭПО в дозе 5000 МЕ/кг уменьшают выраженность отека головного мозга ($p < 0,05$). Введение ЭПО в дозе 2500 и 5000 МЕ/кг, одно- и двукратное ПреКон уменьшают выраженность постишемической гипоперфузии. Таким образом, ПреКон и ПостКон, как и предшествующее введение ЭПО приводят к нейропротективному эффекту при фокальной ишемии мозга, при том что ЭПО оказывает дозозависимый защитный эффект. ЭПО и ПреКон уменьшают выраженность постишемической гипоперфузии.

Ключевые слова: фокальная ишемия мозга, инсульт, некроз, прекондиционирование, посткондиционирование, эритропоэтин, нейропротекция

Ишемический инсульт является одной из ведущих причин смертности и инвалидизации в большинстве промышленно развитых стран мира. В связи с этим поиск воздействий, способных ослаблять выраженность ишемического и реперфузионного повреждения мозга, остается одной из важнейших задач современной медицины. Приоритетным направлением в решении задачи борьбы с ишемическим и реперфузионным повреждением считается эндогенная нейропротекция [6, 11].

Эндогенная нейропротекция — это способ повышения устойчивости ткани головного мозга за счет активации собственных механизмов адаптации [6]. Примером может быть ишемическое пре- и посткондиционирование, гипербация, введение фармакологических средств (эритропоэтина, опиоидов, аденозина и др.).

Наиболее выраженным защитным эффектом обладает ишемическое прекондиционирование. Прекондиционирование — это повышение устойчивости ткани к ишемическому и реперфузионному повреждению, возникающее после умеренных повреждающих воздействий [1, 2, 6]. Анализ механизмов ишемического прекондиционирования позволил выделить ряд веществ, способных вызвать эндогенный защитный ответ без умеренного повреждающего воздействия эритропоэтин, аденозин, брадикинин, опиоиды, донаторы NO, активаторы K_{ATP} -чувствительных каналов, ингаляционные анестетики и др. [5, 6, 15].

Другим вариантом эндогенной нейропротекции считается ишемическое посткондиционирование. При посткондиционировании в реперфузионном периоде после ишемии воспроизводят несколько коротких эпизодов ишемии и реперфузии [17, 19]. Впервые эффект посткондиционирования был продемонстрирован китайским автором Н. Zhao в 2006 г. [18, 19].

Пре- и посткондиционирование имеют много общих механизмов (активация K_{ATP} -чувствительных каналов, блокирование митохондриальной поры, активация RISK-киназ и др.), и, следовательно, их можно рассматривать как единый защитный феномен, наблюдаемый на различных этапах повреждения [6, 15]. Применение ишемического прекондиционирования сопряжено с целым рядом сложностей технического (точное знание времени начала ишемии), и этического плана (необходимость воспроизведения ятрогенной ишемии). Применение посткондиционирования рассматривается как один из перспективных методов нейропротекции, поскольку позволяет осуществлять терапевтические воздействия, когда ишемия уже произошла. Это особенно актуально в связи с развитием методов тромболитической терапии ишемических инсультов во всем мире и в нашей стране. Однако применение посткондиционирования ограничено обязательным условием наличия реперфузии и точного знания времени ее наступления, что в клинической практике встречается не часто.

Отдельно хотелось бы отметить, что существуют две разновидности пре- и посткондиционирования: раннее и позднее [2, 3, 16, 19]. Ранним ишемическим преко́ндиционированием называется защита, возникающая сразу после эпизодов адаптирующей короткой ишемии, а раннее ишемическое посткондиционирование (по аналогии) воспроизводится в раннем реперфузионном периоде. Особенность данных способов воздействия заключается в вовлечении не связанных с синтезом белка механизмов защиты — тех, которые имеются в клетке на момент воздействия адаптирующих стимулов. Данные варианты защиты перспективно использовать в сосудистой хирургии брахиоцефальных артерий, так как эпизоды короткой ишемии и реперфузии воспроизводятся непосредственно до или после оперативного приема, который может сопровождаться ятрогенной ишемией.

Наравне с ранними методами существует феномены отсроченного пре- и посткондиционирования мозга [2, 16, 19], при которых повреждение и защита разнесены во времени на период от шести часов до семи суток. Особенностью данной адаптации является вовлечение механизмов синтеза белка для защиты мозга. Так, в работе Leconte et al [12] показана роль эритропоэтина в развитии эффекта отсроченного посткондиционирования, а в публикации Malhotra S. et al [13] — его роль в механизмах отсроченного ишемического преко́ндиционирования. Данные феномены не применимы для хирургической практики во время операций.

В данной статье рассматриваются феномены раннего пре- и посткондиционирования, и раннего введения эритропоэтина. Они не изучены должным образом (основная масса исследователей посвятили свои работы защитным эффектам отсроченных феноменов [16, 19]), хотя могут быть рассмотрены как более перспективные для применения в сосудистой хирургии.

Также причинами проведения исследования стали отсутствие четких данных о сроках ишемии, при которых введение эритропоэтина оказывает нейропротективный эффект, отсутствие комплексной оценки защитного эффекта эритропоэтина в работах других авторов, отсутствие данных о сравнении эффекта эритропоэтина с защитным эффектом «золотого стандарта» — ишемического преко́ндиционирования при ишемии головного мозга.

Целью нашего исследования была сравнительная оценка нейропротективных свойств эритропоэтина, ишемического пре- и посткондиционирования при фокальной ишемии мозга у крыс.

Материалы и методы

Исследование проводили на самцах крыс линии Вистар ($n = 40$), наркотизированных хлоралгидратом. Для моделирования транзиторной фокальной ишемии выполняли перевязку полипропиленовой нитью (7–0) корковой ветви левой средней мозговой артерии (ЛСМА), доступ к которой осуществляли через трепанационное окно в проекции ЛСМА. Далее, производили 40-минутное клипирование обеих общих сонных артерий (по методике Zhao, 2006) [18].

Для диагностики повреждения мозга при фокальной ишемии использовали оценку размера инфаркта, неврологического дефицита по шкале Гарсия, кровотока в зоне ишемии (с применением высокочастотной ультразвуковой доплерографии) и выраженности отека мозга.

Оценка размера зоны повреждения и выраженности отека мозга производилась с помощью количественного анализа срезов мозга, окрашенных гистохимически хлоридом трифенилтетразолия. Для этого срезы головного мозга толщиной 2 мм инкубировали в 0,1% растворе трифенилтетразолия хлорида (MP Biomed., США) при $t = 37,0^\circ\text{C}$ в течение 15 мин. Затем получали цифровые фотографии поверхности срезов. Анализировалось пять срезов мозга толщиной 3 мм, произведенных во фронтальной плоскости. Вычислялись средний относительный показатель объема инфаркта и коэффициент асимметрии полушарий головного мозга (процентное отношение объемов пораженного и неповрежденного полушарий).

Оценка кровотока. Магистральный кровоток оценивали в ЛСА, для чего использовали метод высокочастотной ультразвуковой доплерографии при помощи прибора «Минимакс-Допплер-К» (Минимакс, Санкт-Петербург). В бассейне ЛСА регистрировали систолическую и диастолическую линейные скорости за 30 мин до моделирования ишемии, после преко́ндиционирования (если оно проводилось), после окклюзии обеих общих сонных артерий, после начала ишемии и каждые 10 мин на протяжении ишемии и реперфузии.

Неврологический дефицит анализировали по шкале Гарсия [8], которая включает балльную оценку общей двигательной активности животного, силы координации движения и чувствительности.

Эритропоэтин («Янссен-Силаг») вводили в дозе 2500 ЕД/кг и 5000 ЕД/кг внутривенно за 30 мин до ишемии. К началу ишемии концентрация препарата достигала необходимой терапевтической. Для воспроизведения ишемического преко́ндиционирования использовали один или два эпизода пятиминутной окклюзии обеих общих сонных артерий (ОСА) через 5 мин реперфузии, а для посткондиционирования — десять эпизодов десятисекундной окклюзии ОСА через 10 с реперфузии в раннем реперфузионном периоде после ишемии мозга (начало процедуры — через 10 с после начала реперфузии).

Протокол эксперимента включал следующие группы животных (рис. 1):

- № 1 ($n = 6$) — перевязка ЛСМА и 40-минутное клипирование обеих ОСА, определение размера зоны повреждения через 48 часов;
- № 2 ($n = 6$) — так же, как в группе № 1, но с предшествующим введением эритропоэтина в дозе 2500 ЕД/кг;
- № 3 ($n = 6$) — так же, как в группе № 1, но с предшествующим введением эритропоэтина в дозе 5000 ЕД/кг;
- № 4 ($n = 6$) — так же, как в группе № 1, но с предшествующим однократным ишемическим преко́ндиционированием (1×5 мин);
- № 5 ($n = 6$) — так же, как в группе № 1, но с предшествующим двукратным ишемическим преко́ндиционированием (2×5 мин);
- № 6 ($n = 5$) — так же, как в группе № 1, но с ишемическим посткондиционированием (10×10 с) сразу же после восстановления кровотока.

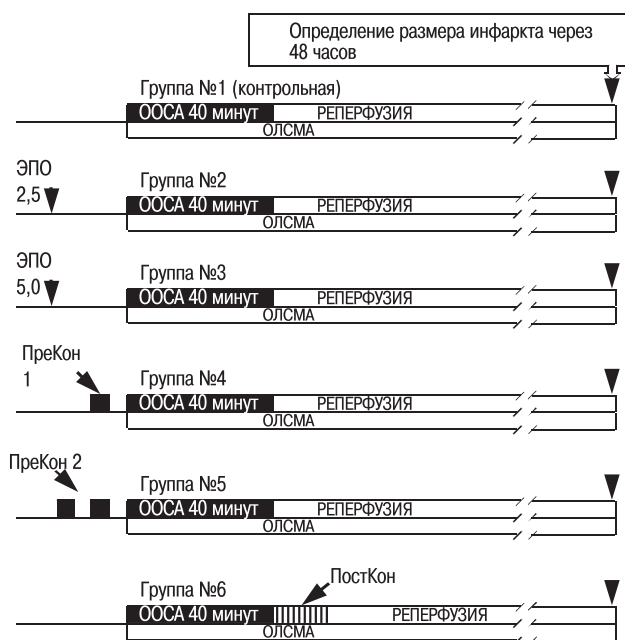


рис. 1: Протокол эксперимента

Обозначения:

ЭПО 2,5 – эритропоэтин в дозе 2500 Ед./кг;
 ЭПО 5,0 – эритропоэтин в дозе 5000 Ед./кг;
 ООСА – окклюзия обеих общих сонных артерий;
 ОЛСМА – окклюзия левой средней мозговой артерии;
 ПреКон 1 – однократное ишемическое прекодиционирование;
 ПреКон 2 – двукратное ишемическое прекодиционирование;
 ПостКон – ишемическое посткодиционирование.

Статистический анализ данных осуществлялся с помощью программного пакета SPSS 12,0. Для статистической оценки двух независимых выборок использовали критерий Манна-Уитни, а для двух зависимых – критерий Вилкоксона. Результаты представляются в виде точечных диаграмм и диаграмм – «ящики и усы».

Результаты

Через 48 часов после моделирования фокальной ишемии мозга путем витальной окраски с применением трифенилтетразолия хлорида выявлялся очаг повреждения в головном мозге, соответствующий бассейну ЛСМА, который распространялся на кору и подкорковые образования. Результат количественной оценки размера инфаркта мозга представлен на рис. 2.

Как видно из рис. 2, введение эритропоэтина в дозе 2500 (группа № 2, $p = 0,025$) и 5000 Ед/кг (группа № 3, $p = 0,004$), однократное прекодиционирование (группа № 4, $p = 0,02$) и посткодиционирование (группа № 6, $p = 0,017$), привели к достоверному уменьшению размера инфаркта по сравнению с контрольной группой (группа № 1). Однако применение двукратного прекодиционирования (группа № 5, $p = 0,465$) не приводило к значимому уменьшению повреждения по сравнению с контрольной группой (группа № 1).

Исходно у крыс всех экспериментальных групп не наблюдалось неврологических нарушений, и они имели максимальное количество баллов (18) по шкале Гарсия. Результат

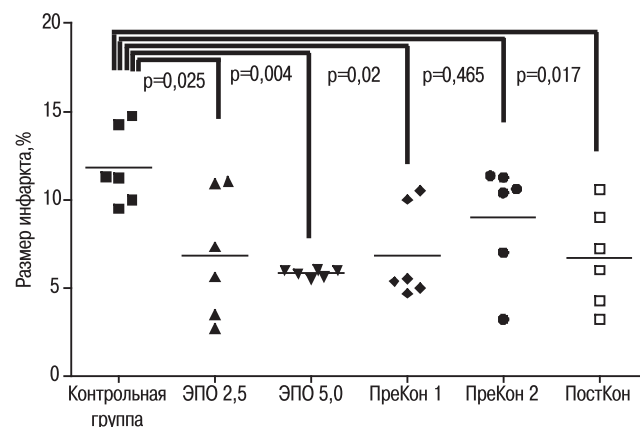


рис. 2: Размер некроза

Обозначения:

ЭПО 2,5 – эритропоэтин в дозе 2500 Ед./кг;
 ЭПО 5,0 – эритропоэтин в дозе 5000 Ед./кг;
 ООСА – окклюзия обеих общих сонных артерий;
 ОЛСМА – окклюзия левой средней мозговой артерии;
 ПреКон 1 – однократное ишемическое прекодиционирование;
 ПреКон 2 – двукратное ишемическое прекодиционирование;
 ПостКон – ишемическое посткодиционирование.

оценки неврологических расстройств на вторые сутки после моделирования ишемии мозга представлен на рис. 3.

После воспроизведения ишемии у крыс контрольной группы возникли неврологические расстройства (медиана – 14,0 баллов). Введение эритропоэтина в дозе 5000 Ед/кг и однократное прекодиционирование значимо ($p = 0,010$ и $p = 0,027$, соответственно) уменьшали выраженность неврологического дефицита (медиана – 17,0 и 15,0 баллов соответственно) по сравнению с контрольной группой, а использование эритропоэтина в дозе 2500 Ед/кг значимо

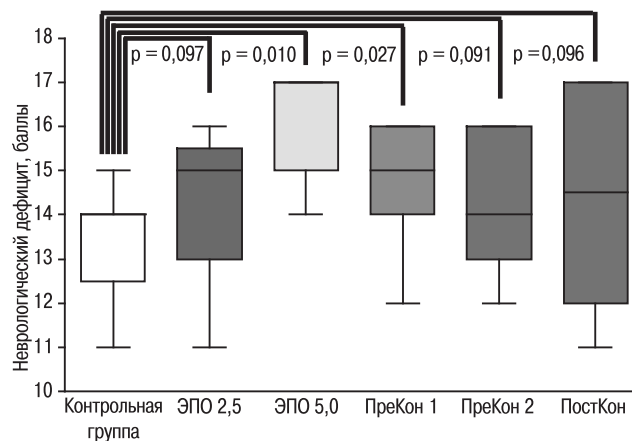


рис. 3: Неврологический дефицит

Обозначения:

ЭПО 2,5 – эритропоэтин в дозе 2500 Ед./кг;
 ЭПО 5,0 – эритропоэтин в дозе 5000 Ед./кг;
 ПреКон 1 – однократное ишемическое прекодиционирование (5 мин ишемии – 5 мин реперфузии);
 ПреКон 2 – двукратное ишемическое прекодиционирование (два эпизода по схеме «5 мин ишемии – 5 мин реперфузии»);
 ПостКон – ишемическое посткодиционирование.

не изменяло восстановление нарушенных функций (медиана — 15,0 баллов по шкале Гарсия, $p = 0,097$). Степень неврологических нарушений при применении двукратного прекодиционирования (медиана — 15,0 баллов) была достоверно меньше по сравнению с контрольной группой ($p = 0,91$). Ишемическое посткодиционирование приводило к статистически не значимому ($p = 0,096$) восстановлению нарушенных неврологических функций по сравнению с контрольной группой.

Косвенным признаком отека головного мозга является асимметрия полушарий. Оценка степени асимметрии (рис. 4) показала, что введение эритропозтина в дозировке 5000 Ед./кг, посткодиционирование, двукратное прекодиционирование приводят к уменьшению выраженности отека головного мозга по сравнению с контрольной группой ($p = 0,016$, $p = 0,018$ и $p = 0,018$ соответственно), а однократное прекодиционирование и введение эритропозтина в дозировке 2500 Ед./кг не влияет на выраженность отека мозга ($p = 0,055$ и $p = 0,033$ соответственно).

Исходно кровотоки во всех группах не отличался от контрольной группы и в среднем составил $50 \pm 9,0$ см/с. При перевязке ЛСМА и клипировании обеих ОСА происходило снижение систолической линейной скорости, однако кровоток сохранялся на уровне $3,08 \pm 0,61$ см/с (в среднем для всех групп), вероятно, за счет существования развитой сети коллатерального кровообращения.

На этапе ишемии график кровотока по форме характеризовался низкими показателями систолической разницы. При снятии клипс кровоток по ОСА восстанавливался, а ЛСМА оставалась перевязанной.

В период реперфузии регистрировали восстановление кровотока во всех группах, однако наблюдался низкий уровень линейных скоростных показателей по сравнению с исходным, что свидетельствует о развитии синдрома постишемической гипоперфузии. Во всех опытных группах линейные показатели кровотока во время ишемии и на пятой

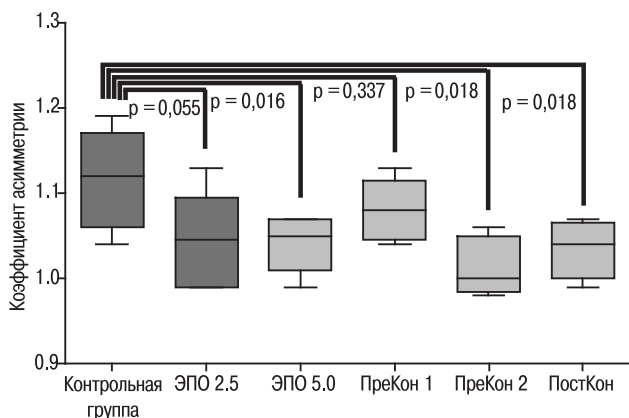


рис. 4: Асимметрия полушарий — выраженность отека головного мозга крыс

Обозначения:

ЭПО 2,5 — эритропозтин в дозе 2500 Ед./кг;

ЭПО 5,0 — эритропозтин в дозе 5000 Ед./кг;

ПреКон 1 — однократное ишемическое прекодиционирование (5 мин ишемии — 5 мин реперфузии);

ПреКон 2 — двукратное ишемическое прекодиционирование (два эпизода по схеме «5 мин ишемии — 5 мин реперфузии»);

ПостКон — ишемическое посткодиционирование.

таблица 1: Оценка кровотока во всех группах эксперимента

№ группы	Систолическая линейная скорость на разных этапах эксперимента; среднее арифметическое и стандартное отклонение, см/с					
	Исходно	Через 30 мин	Начало ишемии	Конец ишемии	Начало реперфузии	20 мин после начала реперфузии
1 (контрольная)	41 ± 18	37 ± 15	2,8 ± 0,8	2,4 ± 0,8	7,3 ± 2,3	8,1 ± 1,8
2 (ЭПО 2500 Ед./кг)	43 ± 21	37 ± 10	3,8 ± 1,7	3,1 ± 1,3	10,9 ± 7,0	15,52 ± 3,6*
3 (ЭПО 5000 Ед./кг)	60 ± 11	38 ± 20	3,2 ± 1,6	2,4 ± 1,1	15,0 ± 4,0*	15,76 ± 6,7*
4 (ПреКон 1)	59 ± 15	36 ± 18	2,2 ± 1,8	2,8 ± 1,7	9,0 ± 2,2	17,0 ± 6,9*
5 (ПреКон 2)	48 ± 11	34 ± 17	3,6 ± 2,2	3,4 ± 1,1	14,16 ± 5,8	16,7 ± 7,1*
6 (ПостКон)	45 ± 19	36 ± 16	2,7 ± 0,5	2,6 ± 0,9	13,33 ± 3,6	11,6 ± 3,69

Обозначения:

ЭПО 2,5 — эритропозтин в дозе 2500 Ед./кг;

ЭПО 5,0 — эритропозтин в дозе 5000 Ед./кг;

ПреКон 1 — однократное ишемическое прекодиционирование (5 мин ишемии — 5 мин реперфузии);

ПреКон 2 — двукратное ишемическое прекодиционирование (два эпизода по схеме «5 мин ишемии — 5 мин реперфузии»);

ПостКон — ишемическое посткодиционирование.

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с группой № 1.

минуте реперфузии не отличались от контрольной группы (табл. 1).

На 20-й минуте реперфузии в группах, где вводился эритропозтин по 2500 Ед./кг ($15,52 \pm 3,6$ см/с) или эритропозтин по 5000 Ед./кг ($15,76 \pm 6,7$ см/с), воспроизводилось однократное ($17,0 \pm 6,9$ см/сек) или двукратное прекодиционирование ($16,7 \pm 7,1$ см/с), выявлены статистически более высокие ($p < 0,05$) показатели кровотока по сравнению с контрольной группой ($8,1 \pm 1,8$ см/с). В группе, где воспроизводилось посткодиционирование, выявлено незначимое повышение уровня систолической линейной скорости ($11,6 \pm 3,69$ см/с) по сравнению с контрольной ($8,1 \pm 1,8$ см/с). Таким образом, применение с защитной целью эритропозтина в двух дозировках, моделирование прекодиционирования приводило к уменьшению выраженности постишемической гипоперфузии, но применяемые методики не влияли на магистральный кровоток во время ишемии и на 10-й минуте реперфузии.

В табл. 2 представлены данные статистической обработки (уровень значимости) по всем группам. Статистически значимые показатели выделены жирным шрифтом (значимым считалось $p < 0,05$). Серии экспериментов расположены соответственно степени выявленного защитного эффекта.

таблица 2: Уровень значимости во всех группах по сравнению с контрольной (на основании критерия Манна-Уитни)

Группа	Некроз	Кровоток на 20-й минуте реперфузии	Неврологический дефицит	Выраженность отека мозга
ЭПО 5,0	0,003	0,010	0,010	0,016
ПреКон 1	0,020	0,006	0,027	0,337
ЭПО 2,5	0,024	0,006	0,097	0,055
ПостКон	0,017	0,100	0,096	0,018
ПреКон 2	0,465	0,028	0,091	0,018

Обозначения:

ЭПО 2,5 – эритропоэтин в дозе 2500 Ед./кг;

ЭПО 5,0 – эритропоэтин в дозе 5000 Ед./кг;

ПреКон 1 – однократное ишемическое прекондиционирование (5 мин ишемии – 5 мин реперфузии);

ПреКон 2 – двукратное ишемическое прекондиционирование (два эпизода по схеме «5 мин ишемии – 5 мин реперфузии»);

ПостКон – ишемическое посткондиционирование.

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с группой № 1.

Обсуждение

«Золотым стандартом» изучения нейропротективных эффектов является оценка инфаркт-лимитирующего эффекта [2]. Все предложенные нейропротективные методы, за исключением двукратного прекондиционирования, способны уменьшить размер некроза мозга, что согласуется с данными литературы [1, 14, 18, 19]. По-видимому, один эпизод окклюзии обеих ОСА вызывает умеренное повреждение, которое способно запустить защитные механизмы. Два эпизода окклюзии обеих ОСА приводят к суммированию повреждений, а не к адаптации. Похожие эффекты были продемонстрированы в работах по изучению кардиопротективного эффекта ишемического прекондиционирования [3]. На основании этих данных можно заключить о наличии порога умеренного повреждения. Эти данные могут быть важны при разработке методов интраоперационной защиты мозга человека от ишемии с применением прекондиционирования.

Защитный эффект может проявляться уменьшением размера некроза. При этом причиной защиты может быть влияние на метаболизм нейронов, уменьшение выраженности отека мозга и изменение кровотока в магистральных артериях во время ишемии и реперфузии.

Различные методы эндогенной нейропротекции обладают разными механизмами защиты, что проявляется возможностью влиять на постишемическую гипоперфузию, но не на выраженность отека головного мозга. Это может быть

связано с различной чувствительностью нейронов, глиальных клеток и эндотелиоцитов к ишемии и, соответственно, к адаптации. Постишемическая гипоперфузия развивается из-за повреждения эндотелия и локальной эндотелиальной дисфункции. Отек мозга — из-за повреждения глиальных клеток, которые регулируют ионный баланс и содержание влаги. Вероятно, этим объясняется отсутствие инфаркт-лимитирующего эффекта у двукратного прекондиционирования, но при этом оно уменьшает выраженность постишемической гипоперфузии и отек мозга. Два эпизода окклюзии обеих ОСА вызывают запуск механизмов адаптации в глиальных клетках и эндотелиоцитах, но, по-видимому, приводят к повреждению нейронов. Напротив, однократное прекондиционирование способно вызвать адаптацию как нейронов, так и эндотелиоцитов и глиальных клеток, приводя к более выраженному защитному эффекту.

Защитные эффекты прекондиционирования и эритропоэтина развиваются как за счет непосредственно цитопротективного эффекта, так и влияния на постишемическую гипоперфузию. Посткондиционирование оказало меньший защитный эффект — ведь оно проводится, когда ишемия уже состоялась. Посткондиционирование защищает от реперфузионного повреждения и не влияет на циркуляторные нарушения, которые развиваются во время ишемии и проявляют себя на 20-й минуте реперфузии. Эти данные не согласуются с результатами других авторов [16, 19]. Основной причиной несоответствия является отсутствие сравнения обсуждаемых феноменов в одном исследовании.

Неврологический дефицит способны уменьшить те способы протекции, которые вызывают только выраженную защиту от гибели нейронов, отека и постишемической гипоперфузии.

Таким образом, нами продемонстрирован комплексный нейропротективный эффект раннего пре- и посткондиционирования и раннего введения эритропоэтина при фокальной транзиторной ишемии головного мозга. При сопоставлении различных методов эндогенной нейропротекции, эритропоэтин продемонстрировал наилучший защитный эффект. Учитывая, что эритропоэтин является разрешенным препаратом и его введение не связано с техническими сложностями либо этическими проблемами, его использование для эндогенной нейропротекции при ишемическом инсульте и защиты от ятрогенной ишемии при операциях на сосудах мозга может быть рассмотрено как наиболее перспективное [7, 10, 14].

Авторы выражают благодарность директору Института экспериментальной медицины ФЦ сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова М.М. Галагудзе за помощь при проведении исследования.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Правительства Санкт-Петербурга для студентов в 2009 г.

Список литературы

1. Власов Т.Д., Байса А.Е., Шмонин А.А. и др. Защитный эффект ишемического preconditioning при фокальной ишемии головного мозга крысы различной продолжительности. Клиническая патофизиология 2008; 1: 54–57.
2. Власов Т.Д., Коржевский Д.Э., Полякова Е.А. Ишемическая адаптация головного мозга крысы как метод защиты эндотелия от ишемического/реперфузионного повреждения. Росс. физиол. журн. им. И.М.Сеченова. 2004. 90: 40–48.
3. Галагудза М.М. Сравнительная оценка кардиопротективной эффективности локальной и дистантной ишемической адаптации миокарда. Дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2001.
4. Захаров Ю.М. Негемопоэтические функции эритропоэтина. Росс. физиол. журн. им. И.М.Сеченова 2007; 93: 592–608.
5. Строев С.А., Самойлов М.О. Эндогенные антиоксиданты и гипоксическая толерантность мозга. СПб: Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН, 2006.
6. Dirnagl U., Meisel A. Endogenous neuroprotection: mitochondria as gateways to cerebral preconditioning? Neuropharmacology 2008; 55: 334–344.
7. Ehrenreich H. Erythropoietin therapy for acute stroke is both safe and beneficial. Mol. Med. 2002; 8: 495–505.
8. Garcia J.H., Wagner S., Liu K.-F., Hu X.-J. Neurological deficit and extent of neuronal necrosis attributable to middle cerebral artery occlusion: statistical validation. Stroke 1995; 26: 627–635.
9. Gross E.R., Gross G.J. Ligand triggers of classical preconditioning and postconditioning. Cardiovasc. Res. 2006; 70: 212–221.
10. Erythropoietin and the nervous system novel therapeutic options for neuroprotection (ed. A. Höke) NY: Springer, 2006.
11. Labiche L.A., Grotta J.C. Clinical trials for cytoprotection in stroke. NeuroRx: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics 2004; 1: 46–70.
12. Leconte et al. Delayed hypoxic postconditioning protects against cerebral ischemia in the mouse, Stroke 2009; 40: 3349–3355.
13. Malhotra S., Savitz S.I., Ocava L., Rosenbaum D.M. Ischemic preconditioning is mediated by erythropoietin through PI-3 kinase signaling in an animal model of transient ischemic attack. J. Neurosci. Res. 2006; 83: 19–27.
14. Minnerup J. The efficacy of erythropoietin and its analogues in animal stroke models: a meta-analysis. Stroke 2009; 40: 3113–3120.
15. Pignataro G., Scorziello A., Di Renzo G., Annunziato L. Post-ischemic brain damage: effect of ischemic preconditioning and post-conditioning and identification of potential candidates for stroke therapy. FEBS J. 2009; 276: 46–57.
16. Ren C., Gao X., Niu G. et al. Delayed Postconditioning protects against focal ischemic brain injury in rats. PLoS ONE 2008; 3 (12): 1–12.
17. Wang J.Y., Shen J., Gao Q. et al. Ischemic postconditioning protects against global cerebral ischemia/reperfusion-induced injury in rats. Stroke 2008; 39: 983–990.
18. Zhao H., Sapolsky R.M., Steinberg G.K. Interrupting reperfusion as a stroke therapy: ischemic postconditioning reduces infarct size after focal ischemia in rats. J. Cereb. Blood. Flow. Metab. 2006; 26: 1114–1121.
19. Zhao H. Ischemic postconditioning as a novel avenue to protect against brain injury after stroke. J. Cereb. Blood Flow Metab. 2009; 29: 873–885.

Endogenous neuroprotection during focal brain ischemia in rats: erythropoietin, ischemic pre- and postconditioning

A.A. Shmonin, I.Y. Panov, A.V. Simanenkova, M.S. Prosvirina, S.S. Chekanov, E.V. Melnikova, T.D. Vlasov

Saint-Petersburg I.P. Pavlov State Medical University;

V.A. Almazov Federal Centre of Heart, Blood and Endocrinology;

Institute of Experimental Medicine, Russian Academy of Medical Sciences (Saint-Petersburg)

Key words: focal brain ischemia, stroke, necrosis, preconditioning, postconditioning, erythropoietin, neuroprotection

The aim of the present study was to investigate neuroprotective effects of erythropoietin (EPO), and ischemic pre- and postconditioning in a rat model of focal cerebral ischemia. Adult male Wistar rats were subjected to a 40-min bilateral common carotid artery (CCA) occlusion and permanent ligation of the cortical branch of the middle cerebral artery (MCA). Preconditioning protocol consisted of either one or two episodes of 5-min CCA occlusion with 5-min reperfusion prior to test ischemia (PreCon 1 and PreCon 2). Postconditioning (PostCon) protocol comprised 10 episodes of 10-s CCA occlusion followed by 10-s reperfusion intervals. After modelling of ischemia, brain infarct occurred predominantly in the left temporal cortex. EPO administration at

doses of 2500 and 5000 U/kg 30 minutes prior to ischemia, PreCon 1 and PostCon reduced significantly the infarct size ($p < 0.05$) compared to controls. EPO at dose of 5000 U/kg reduced the severity of neurological deficit ($p < 0.05$). EPO at both doses, PreCon 1 and PreCon 2 were shown to ameliorate postischemic cerebral blood flow. Brain edema was significantly smaller in the EPO arm at dose of 5000 U/kg, and in PreCon 2 and PostCon groups. Thus, PreCon and PostCon, as well as prior administration of EPO result in neuroprotective effect in focal cerebral ischemia, and EPO has a dose-dependent protective effect. EPO and PreCon reduce the severity of postischemic hypoperfusion.

Контактный адрес: Шмонин Алексей Андреевич – ст. лаб. каф. неврологии с клиникой СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, мл. науч. сотр. Института экспериментальной медицины Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова. Санкт-Петербург 197022, ул. Льва Толстого, д. 6/8. Тел.: +7 (921) 356-81-36; факс: +7 (812) 234-16-25; e-mail: langendorff@gmail.com

И.Ю. Панов – ст. лаб. кафедры неврологии с клиникой СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова;

А.В. Симаненкова – студ. V курса СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова;

М.С. Просвирнина – студ. V курса СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова;

С.С. Чеканов – студ. VI курса СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова;

Е.В. Мельникова – докт. мед. наук, проф. кафедры неврологии с клиникой СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова;

Т.Д. Власов – докт. мед. наук, проф., зав. кафедры патофизиологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург)

Нейромониторинг при внутричерепных кровоизлияниях

С.С. Петриков, В.В. Крылов

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

Иntenсивная терапия больных с внутричерепными кровоизлияниями, находящихся в критическом состоянии, неразрывно связана с проведением многокомпонентного нейромониторинга. Основными методами мониторинга являются оценка неврологического статуса, измерение внутричерепного давления, определение мозгового кровотока, мониторинг оксигенации, метаболизма и функций головного мозга.

Оценка неврологического статуса

Тяжесть состояния больных с внутричерепными кровоизлияниями в значительной мере зависит от характера и степени поражения структур головного мозга, особенно его стволовых отделов. Наблюдение за динамикой патологического процесса предполагает оценку состояния и функционирования отдельных центров, систем и отделов нервной системы, то есть исследование неврологического статуса. Несмотря на появление новых методов инструментального мониторинга, исследование неврологического статуса остается важнейшим направлением нейромониторинга. Неврологическое обследование является ключевым для установления диагноза. Необходимо оценивать уровень сознания (бодрствования), наличие очаговых и дислокационных симптомов. Осмотры следует проводить повторно с небольшими интервалами (чем меньше времени прошло от начала заболевания или ухудшения состояния, тем короче интервал), чтобы оценить клиническое течение заболевания или повреждения.

Измерение внутричерепного давления

Поддержание нормального внутричерепного давления (ВЧД) является одной из основных задач интенсивной терапии у больных с заболеваниями и повреждениями головного мозга, находящихся в критическом состоянии. Повышение ВЧД приводит к нарушению церебральной перфузии и является важным фактором вторичного ишемического повреждения мозга, а продолжительные эпизоды внутричерепной гипертензии сопровождаются увеличением летальности и снижением частоты выздоровления с минимальным неврологическим дефицитом.

Внутричерепное давление представляет собой разницу между давлением в полости черепа и атмосферным давлением. Измерение ВЧД позволяет выявить внутричерепную гипертензию, оценить ее выраженность и рассчитать церебральное перфузионное давление [1]. Значение ВЧД зависит от возраста, положения тела и клинической ситуации [6].

В вертикальном положении тела ВЧД отрицательное и в норме составляет около 10 мм рт. ст. Нормальные значения ВЧД в положении на спине составляют 7–15 мм рт. ст. у взрослого человека, 3–7 мм рт. ст. – у детей и 1,5–6 мм рт. ст. – у новорожденных [12]. Показанием к терапии является стойкое увеличение ВЧД выше 20 мм рт. ст. Важно отметить, что существуют градиенты ВЧД в различных отделах черепа. Например, при поражении структур задней черепной ямки (опухоль, гематома, отек) давление в субтенториальном пространстве будет существенно выше давления в супратенториальном пространстве.

Несмотря на широкую распространенность мониторинга ВЧД, показания к его использованию окончательно не определены. Наибольшее количество исследований выполнено у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой (ЧМТ) [9]. Большинство авторов считают, что необходимо осуществлять мониторинг ВЧД всем пострадавшим с ЧМТ с угнетением уровня бодрствования до 8 баллов и менее по шкале комы Глазго.

Показания к проведению мониторинга ВЧД у больных с нетравматическими внутричерепными кровоизлияниями расплывчаты и во многом зависят от традиций конкретного лечебного учреждения [10]. В отделении неотложной нейрохирургии НИИСП им. Н.В. Склифосовского показанием для установки датчика измерения ВЧД у больных с разрывами аневризм головного мозга, артериовенозных мальформаций и гипертензивными гематомами является угнетение уровня бодрствования до 9 и менее баллов по шкале комы Глазго.

Для точной оценки исходной степени внутричерепной гипертензии сначала устанавливают датчик ВЧД, а затем приступают к основному этапу операции (за исключением больных с признаками нарастающего дислокационного синдрома).

Выделяют инвазивные и неинвазивные методы измерения внутричерепного давления. В клинической практике наиболее часто используют внутрижелудочковое и паренхиматозное определение ВЧД.

Внутрижелудочковое измерение внутричерепного давления

Для проведения внутрижелудочкового мониторинга ВЧД в передний рог бокового желудочка мозга устанавливают гибкий пластиковый катетер, к которому присоединяют

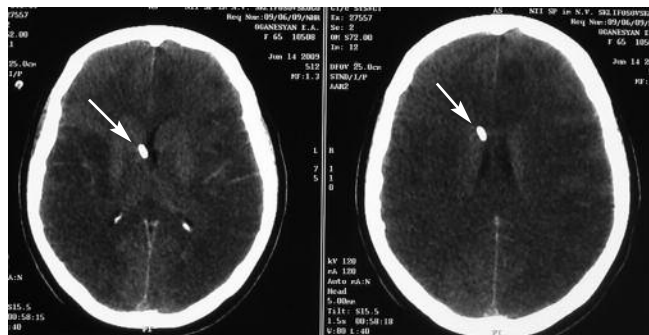


рис. 1: Попытка внутрижелудочкового измерения ВЧД при помощи гидравлической системы. Катетер установлен в правый боковой желудочек (стрелка). Однако в связи с выраженным отеком мозга боковые желудочки значительно сужены, что не позволит измерять ВЧД

тензометрический датчик давления. Датчик давления фиксируют на уровне наружного слухового прохода (уровень отверстия Монро) и калибруют по атмосферному давлению. Если датчик расположен ниже уровня отверстия Монро, то значение ВЧД будет завышено, а если выше — занижено. Внутрижелудочковый метод мониторинга помимо измерения ВЧД позволяет осуществлять контролируемый сброс цереброспинальной жидкости (ЦСЖ).

Наиболее часто трудности при использовании внутрижелудочкового измерения ВЧД возникают при обструкции интракраниальных частей дренирующей системы сгустками крови и мозговым детритом, а также смещении вентрикулярных дренажей [2]. Следует отметить, что установка внутрижелудочкового катетера может быть затруднена и даже невозможна у пациентов с выраженным отеком мозга и сужением боковых желудочков (рис. 1). Необходима периодическая калибровка внешнего измерительного устройства из-за колебаний атмосферного давления.

Для преодоления указанного недостатка используют монитор Шпигельберга. В вещество мозга устанавливают однопросветный катетер с баллончиком на конце (рис. 2). После установки катетера баллончик заполняется воздухом и по степени давления ткани мозга на стенки баллончика определяется ВЧД.

Измерение ВЧД возможно даже при спавшихся желудочках и неудачной попытке вентрикулостомии. В этом случае датчик измеряет ВЧД в паренхиме мозга. Помимо измерения ВЧД монитор Шпигельберга позволяет определять церебральную податливость (комплаинс). Церебральный комплаинс — свойство головного мозга обеспечивать постоянство внутричерепного давления путем создания резервных пространств в результате уменьшения объема ЦСЖ и церебральной фракции крови. Величина комплаинса — индивидуальная у каждого человека. Она зависит от объема межжелудочковых пространств и увеличивается при атрофии головного мозга или после резекции мозгового вещества во время нейрохирургических вмешательств. Церебральный комплаинс снижается при остром появлении патологических компонентов (гематома) или отеке мозга.

Частота развития вентрикулитов при проведении внутрижелудочкового мониторинга ВЧД составляет 12–27% [3]. Для уменьшения риска инфекционных осложнений вент-

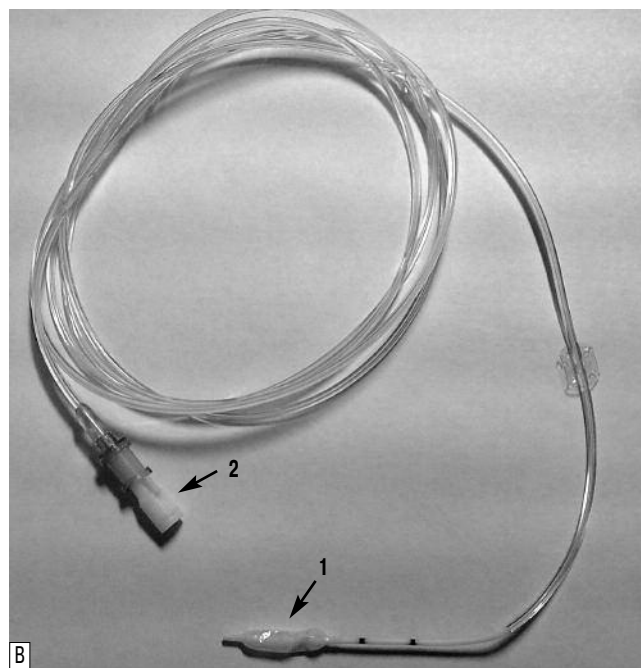
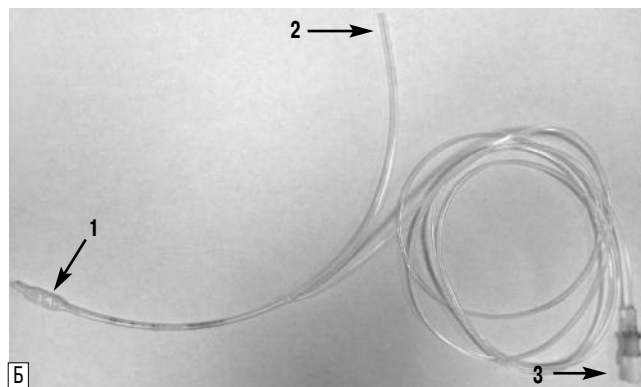


рис. 2: Внешний вид монитора Шпигельберга (А) и датчиков для вентрикулярного (Б) и паренхиматозного (В) измерения ВЧД:

1 — баллончик для измерения давления; 2 — канал для сброса цереброспинальной жидкости; 3 — канал, подключаемый к монитору ВЧД

рикулярные дренажи (датчики) устанавливают через подкожный туннель длиной не менее 10 см, и подключают к закрытым стерильным системам для сбора ЦСЖ. Взятие ЦСЖ на исследование производят через специальный закрывающийся порт, не размыкая системы.

Внутрижелудочковое измерение ВЧД прекращают, если в течение 24–48 часов ВЧД находилось в нормальных пределах и не превышало 20 мм рт. ст. при условии отсутствия у больного окклюзионной гидроцефалии.

Паренхиматозное измерение внутричерепного давления

Достоинствами паренхиматозного измерения являются низкий риск травматизации вещества мозга, инфекционных осложнений, простота установки и отсутствие необходимости в перекалибровке. Датчики устанавливают либо через фрезевое отверстие, либо через специальные устройства для фиксации в вещество лобной или височной доли, противоположной очагу основного поражения, на глубину 1–1,5 см. Для правильного измерения ВЧД локализация датчика в веществе мозга должна быть приближена к уровню отверстия Монро.

Монитор Шпигельберга. Методика измерения принципиально не отличается от внутрижелудочкового измерения ВЧД. В вещество мозга устанавливают однопросветный катетер с баллончиком на конце (рис. 2). После установки катетера монитор заполняет баллончик воздухом и по степени давления ткани мозга на стенки баллончика определяет ВЧД.

Монитор «Codman» (рис. 3). Принцип его работы основан на регистрации ВЧД специальным измерительным устройством (микрочипом), расположенным на конце датчика. Полученная с микрочипа информация выводится на экран прикроватного монитора. Особенностью монитора является необходимость в калибровке датчика на границе водной и воздушной сред перед установкой в вещество мозга. Для этого нейрохирург удерживает измеряющий микрочип на поверхности стерильного 0,9% раствора NaCl, а анестезиолог-реаниматолог проводит процедуру калибровки на мониторе.

Монитор «Raumedic» (рис. 4). Для измерения ВЧД используют катетер с полупроводниковым микрочипом на конце. Датчик не требует специальной калибровки перед установкой в вещество мозга и позволяет одновременно определять ВЧД, напряжение кислорода в веществе головного мозга (при помощи интегрированного фиброоптического катетера) и температуру мозга. Датчик можно устанавливать как через специальное фиксирующее устройство, так и через фрезевое отверстие через подкожный туннель.



рис. 3: Измерение ВЧД при помощи монитора «Codman»:

А – внешний вид монитора;

Б – калибровка датчика на границе водной и воздушной сред

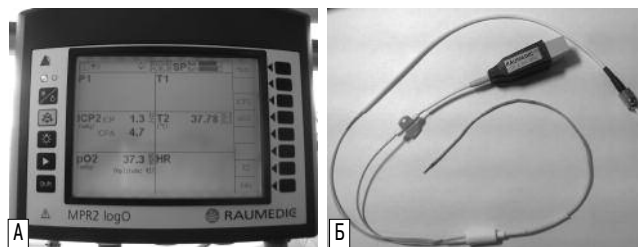


рис. 4: Измерение ВЧД при помощи монитора «Raumedic»:

А – внешний вид монитора;

Б – датчик, измеряющий ВЧД, PbO₂ и температуру головного мозга

Паренхиматозное измерение ВЧД прекращают, если в течение 24–48 часов ВЧД находилось в нормальных пределах и не превышало 20 мм рт. ст.

Возможно измерение ВЧД в субдуральном, субарахноидальном и эпидуральном пространствах. Достоинствами такого измерения являются простота установки датчиков и низкая вероятность травматизации вещества мозга. Однако применение данных устройств довольно часто не дает необходимой точности. Показания датчика могут искажаться при избыточном локальном давлении на него, например, костных выступов.

Методы оценки мозгового кровотока

Мозговой кровоток (МК) — количество крови, проходящее через ткань мозга за определенное время. МК измеряется в миллилитрах крови на 100 г вещества мозга в минуту. Наиболее часто для определения МК у больных с внутричерепными кровоизлияниями используют методику Кети-Шмидта, позитронно-эмиссионную томографию, однофотонную эмиссионную компьютерную томографию, КТ-перфузию, термодиффузию и транскраниальную доплерографию.

Метод Кети-Шмидта позволяет с высокой точностью проводить количественную оценку объемного мозгового кровотока. Методика была разработана в 1948 г. S. Kety и C. Schmidt и основана на ингаляции закиси азота (N₂O) с последующим измерением концентрации N₂O в периферической артериальной крови и в луковице яремной вены [14]. По полученным данным на основании принципа Фика рассчитывают мозговой кровоток. Метод Кети-Шмидта был модифицирован для использования не только закиси азота, но и других газов (например, криптона и ксенона).

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) позволяет одновременно получать томографические срезы и осуществлять регионарные исследования метаболизма и мозгового кровотока. Метод основан на внутривенном или ингаляционном введении включающихся в биологические процессы меченых изотопов (¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O и др.) с последующей их индикацией в веществе мозга [7]. ПЭТ позволяет количественно определять регионарный объемный мозговой кровоток, то есть точно устанавливать, какой объемный кровоток существует в различных отделах головного мозга. Исследование нельзя осуществить непосредственно у кровати больного, требуется транспортировка пациента в отделение томографии. Кроме того, возможности использования ПЭТ ограничены дороговизной томо-

графов и необходимостью размещения их вблизи циклотрона для производства препаратов, содержащих быстро распадающиеся изотопы.

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) позволяет определять регионарный объемный мозговой кровоток по распределению радиоактивных изотопов (^{133}Xe , ^{99}Tc) в веществе мозга. Захват изотопов клетками мозга происходит в течение 5 мин после их внутривенного введения, а полное удаление из вещества мозга — в течение 24 часов [11]. ОФЭКТ не позволяет проводить достоверную количественную оценку объемного мозгового кровотока. Определить изменения кровотока в различных областях мозга можно только при сравнении интенсивности накопления изотопов при повторных исследованиях. Таким образом, ОФЭКТ может быть использована только для динамической оценки мозгового кровотока с интервалами между исследованиями не менее суток.

КТ-перфузия является наиболее современным методом нейровизуализации, позволяющим количественно оценивать мозговой кровоток по изменению плотности вещества мозга при введении контрастного вещества. По полученным данным выстраивают графики «время — плотность». Основными параметрами, определяемыми при помощи КТ-перфузии, являются мозговой кровоток (CBF), кровенаполнение мозга (CBV), среднее время транзита (MTT) и время до максимума (TTP) [5]. Анализ параметров КТ-перфузии позволяет определить характер и выраженность нарушений мозгового кровотока в различных областях головного мозга (табл. 1).

таблица 1: Изменения показателей КТ-перфузии при различных стадиях нарушения кровоснабжения головного мозга

Стадия	ЦПД	CBF	CBV	MTT
Сохранная ауторегуляция	↓	↔	↑	↑
Олигемия	↓↓	↓	↑	↑
Пенумбра	↓↓↓	↓↓	↑↔	↑↑
Необратимое повреждение	↓↓↓↓	↓↓↓	↓	↑↑

Обозначения:

ЦПД — церебральное перфузионное давление;

CBF — мозговой кровоток;

CBV — кровенаполнение мозга;

MTT — среднее время транзита;

↓ — снижение;

↑ — повышение;

↔ — в пределах нормальных значений

Метод термодиффузии является единственной возможностью количественной оценки регионарного объемного мозгового кровотока в постоянном режиме, непосредственно у кровати больного. В вещество головного мозга устанавливают специальный датчик с двумя термисторами. Проксимальный (пассивный) термистор определяет температуру мозга, а дистальный — активно нагревается. Мозговой кровоток рассчитывают по формуле [13]:

$\text{МК (мл на 100 г вещества мозга в минуту)} = K \times (1/V - 1/V_0)$,
где:

МК — мозговой кровоток;

K — константа теплопроводности головного мозга;

V — разница электрического напряжения между двумя термисторами;

V_0 — разница электрического напряжения между двумя термисторами при отсутствии кровотока.

Транскраниальная доплерография (ТКДГ) является неинвазивным методом оценки линейной скорости кровотока по магистральным сосудам шеи и головного мозга. Принцип ТКДГ основан на феномене изменения частоты ультразвуковой волны при отражении от движущихся форменных элементов крови. Показаниями для проведения ТКДГ у больных с внутричерепными кровоизлияниями является необходимость:

— диагностики и динамической оценки ангиоспазма, развивающегося после внутричерепного кровоизлияния;

— оценки состояния ауторегуляции мозгового кровотока;

— неинвазивной диагностики внутричерепной гипертензии.

Стандартный протокол транскраниальной доплерографии включает в себя определение систолической, диастолической и средней линейных скоростей кровотока во внутренних сонных, средних, передних, задних мозговых и базилярной артериях, расчет полушарных индексов кровотока (индекс Линдегаарда), коэффициента овершута и пульсационного индекса.

Методика доплерографии не позволяет определять объемные показатели кровотока и обладает высокой «оператор-зависимостью» (измеренная скорость кровотока может отличаться при изменении угла наклона датчика), поэтому при динамическом наблюдении за линейной скоростью кровотока желательно, чтобы все исследования выполнялись одним специалистом.

Методы оценки оксигенации и метаболизма мозга

К методам оценки оксигенации и метаболизма головного мозга относят определение насыщения гемоглобина кислородом в яремной вене, измерение напряжения кислорода в ткани мозга, церебральную оксиметрию и микродиализ вещества головного мозга.

Югулярная оксиметрия (SvJO_2). Метод основан на определении насыщения гемоглобина кислородом в оттекающей от головного мозга венозной крови. Датчик для измерения SvJO_2 устанавливают ретроградно в луковичку внутренней яремной вены. Можно использовать как обычный катетер для катетеризации центральных вен (рис. 5), так и специальный фиброоптический катетер.

Установка центрального венозного катетера позволяет измерять SvJO_2 дискретно в пробах крови, забираемых несколько раз в сутки. Фиброоптический катетер дает возможность осуществлять постоянную югулярную оксиметрию с периодической калибровкой по данным SvJO_2 в пробах венозной крови. Использование постоянного мониторинга улучшает выявляемость эпизодов ишемии и качество лечения больных.

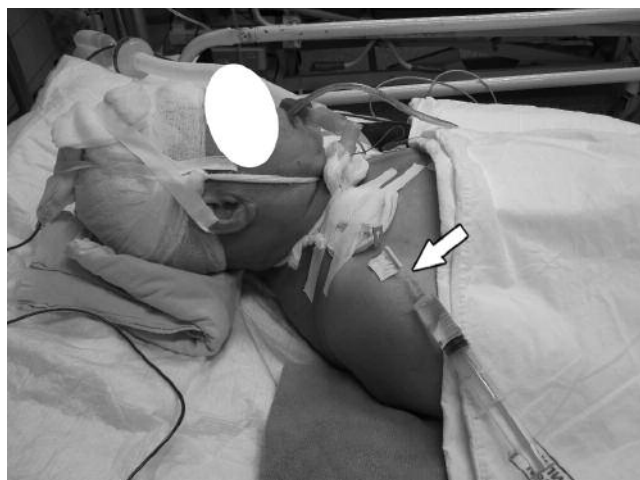


рис. 5: Центральный венозный катетер, установленный ретроградно в луковицу яремной вены для дискретной оценки насыщения гемоглобина кислородом (стрелка)

После установки необходимо верифицировать положение катетера при помощи рентгенографии шейного отдела позвоночника в боковой проекции. Кончик катетера должен проецироваться на уровень сосцевидного отростка височной кости. При смещении катетера в дистальном направлении результаты измерений искажаются из-за примеси экстрацеребральной крови.

Sv_jO_2 отражает взаимоотношения между доставкой и потреблением кислорода в головном мозге. Нормальными являются показатели Sv_jO_2 в пределах 55%–75% при условии достаточной оксигенации артериальной крови. Уровень Sv_jO_2 ниже 55% считают проявлением ишемии головного мозга. Наиболее частыми причинами эпизодов десатурации являются низкое церебральное перфузионное давление, внутричерепная гипертензия, гипервентиляция, вазоспазм, анемия и гипоксемия.

Увеличение Sv_jO_2 выше 75% может свидетельствовать о развитии гиперемии головного мозга. Под гиперемией понимают избыточный объемный мозговой кровоток (более 60 мл на 100 г вещества мозга в минуту — феномен «роскошной перфузии»). Однако для более точной диагностики гиперемии необходимо в совокупности оценивать уровень внутричерепного давления и объемную скорость мозгового кровотока (при гиперемии будет отмечаться увеличение ВЧД и объемного МК). Следует учитывать, что Sv_jO_2 может повышаться при наличии патологического артериовенозного сброса (например, при артерио-венозных мальформациях), значительном увеличении фракции кислорода во вдыхаемой смеси, выраженном ограничении кровотока в ишемизированных областях головного мозга, смерти мозга.

Югулярная оксиметрия является методом оценки глобальной церебральной оксигенации и может не отражать нарушений регионарной оксигенации головного мозга.

Прямое определение напряжения кислорода в веществе головного мозга ($PbrO_2$). Методика определения напряжения кислорода при помощи специального полярографического электрода Кларка в веществе головного мозга была впервые описана в 50-х гг. прошлого столетия и в настоящее время реализована в мониторе «Licoh» (рис. 6).

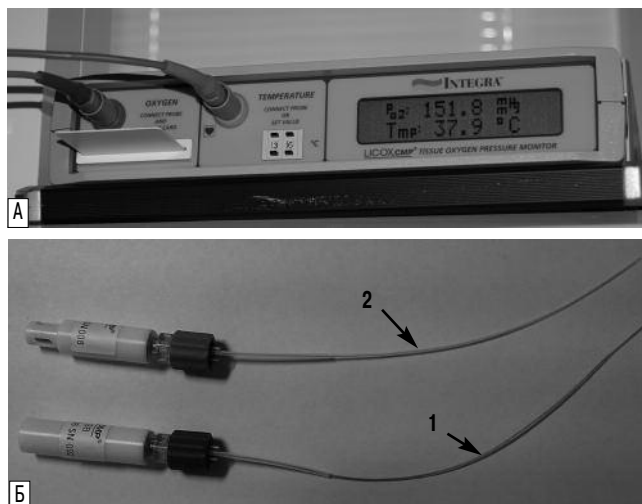


рис. 6: Измерение напряжения кислорода в веществе головного мозга при помощи прибора «Licoh»

Обозначения:

А — внешний вид прибора «Licoh»;

Б — внешний вид датчиков:

1 — датчик измерения $PbrO_2$;

2 — температурный датчик

Принцип полярографического метода основан на диффузии кислорода через O_2 -проницаемую мембрану в электролитный раствор с последующим превращением его в гидроксильные ионы. Указанная реакция приводит к появлению электрического тока, величина которого прямо пропорциональна концентрации O_2 в электролитном растворе.

Помимо полярографического измерения напряжения кислорода в веществе мозга существует методика определения $PbrO_2$ при помощи фиброоптического катетера. Данная технология реализована в приборе «Raumedic» (рис. 4).

Показатель $PbrO_2$ соответствует напряжению кислорода во внеклеточном пространстве и отражает соотношение между доставкой и потреблением кислорода. Нормальные значения $PbrO_2$ — 25–48 мм рт. ст. при напряжении кислорода в артериальной крови 80–120 мм рт. ст. Критически низкими значениями $PbrO_2$ считают 8–15 мм рт. ст. [4]. Отмечено, что снижение $PbrO_2$ ниже 10 мм рт. ст. значительно увеличивает риск развития летального исхода у больных с тяжелыми повреждениями головного мозга. Основными причинами уменьшения напряжения кислорода в веществе мозга являются внутричерепная гипертензия, гипервентиляция, вазоспазм и гипоксемия. Наиболее важно добиваться мониторинга $PbrO_2$ в зоне, примыкающей к месту первичного повреждения (penumbra), так как основной целью интенсивной терапии является улучшение оксигенации именно этих отделов мозга. Определение $PbrO_2$ имеет важное значение в подборе уровня церебрального перфузионного давления и определении резервов ауторегуляции мозгового кровотока.

Церебральная оксиметрия (rSO_2) является неинвазивным методом оценки регионарной оксигенации головного мозга. Принцип методики основан на детекции параинфракрасного излучения двумя фотодиодами. Параинфракрасное излучение поглощается гемоглобином и его восстановлен-

ной фракцией. Так как в корковых отделах головного мозга 70–80% крови является венозной, то показания церебрального оксиметра отражают, в основном, насыщение кислородом гемоглобина венозной крови мозга. Датчик церебрального оксиметра располагают на коже лобной области, на границе волосистой части головы. После подключения датчика к прибору на экран в постоянном режиме выводится показатель rSO_2 . Как и для $SvjO_2$, нормальные значения rSO_2 находятся в пределах 55%–75% при условии нормальной оксигенации артериальной крови. Уровень rSO_2 ниже 55% расценивают как проявление ишемии, а выше 75% — как развитие гиперемии головного мозга. Однако, как и в случае с югулярной оксиметрией, для точной установки диагноза «гиперемия» необходимо в совокупности оценивать уровень ВЧД и объемную скорость МК. Следует учитывать, что показатели rSO_2 также могут увеличиваться при наличии патологического артерио-венозного сброса.

Использование методики ограничивает большое количество артефактов из-за диспозиции датчиков и примеси экстрацеребральной крови.

Тканевой микродиализ. Динамическое исследование обмена веществ головного мозга является одним из важных методов диагностики вторичных ишемических повреждений головного мозга у больных с внутричерепными кровоизлияниями, находящихся в критическом состоянии. Основным методом определения метаболизма головного

мозга является тканевой микродиализ. Методика тканевого микродиализа основана на пассивной диффузии веществ, находящихся в интерстициальной жидкости головного мозга, через полупроницаемую мембрану и применяется у больных, требующих мониторингирования ВЧД (рис. 7).

Для проведения микродиализа используют специальные двуполостные катетеры, конечный отдел которых представлен полупроницаемой мембраной. Катетер устанавливают непосредственно в вещество головного мозга, а к его внутреннему каналу подключают специальный инфузионный насос с раствором, близким по электролитному составу к тканевой жидкости мозга. Когда раствор достигает полупроницаемой мембраны, происходит диффузия метаболитов из интерстициальной жидкости в полость катетера по градиенту концентрации. После прохождения полупроницаемой мембраны перфузионный раствор оттекает по наружной части катетера и накапливается в микропробирке. Для накопления достаточного количества диализата требуется 17–20 мин, после чего микропробирку помещают в специальный биохимический анализатор, позволяющий определять концентрации интересующих метаболитов.

Установку катетера в паренхиму мозга осуществляют либо через фрезевое отверстие, либо через специальное устройство для фиксации датчиков «bolt», которое закрепляют во фрезевом отверстии. Один катетер располагают в зоне «пенумбры», а второй — в условно «интактном» веществе мозга [8]. Катетеры для микродиализа содержат золотой фрагмент в дистальном конце, который легко идентифицируется при КТ мозга.

При помощи микродиализа возможно определение концентрации глюкозы, глицерола, глутамата, лактата, пирувата и отношения «лактат — пируват» в интерстициальной жидкости мозга. Нормальные значения показателей при этом следующие:

- глюкоза — $1,7 \pm 0,9$ ммоль/л;
- пируват — 166 ± 47 мкмоль/л;
- лактат — $2,9 \pm 0,9$ ммоль/л;
- отношение лактата к пирувату — 23 ± 4 ;
- глутамат — 16 ± 16 мкмоль/л;
- глицерол — 35 ± 11 мкмоль/л.

Электронцефалография — метод исследования головного мозга, основанный на регистрации его спонтанных элек-

таблица 3: Частотно-амплитудные диапазоны ЭЭГ

Ритм	Частота, Гц	Амплитуда, мкВ
Альфа (α)	8–13	до 100
Бета (β)	14–40	до 15
Тета (θ)	4–7	более 40
Дельта (δ)	0,5–3	более 40

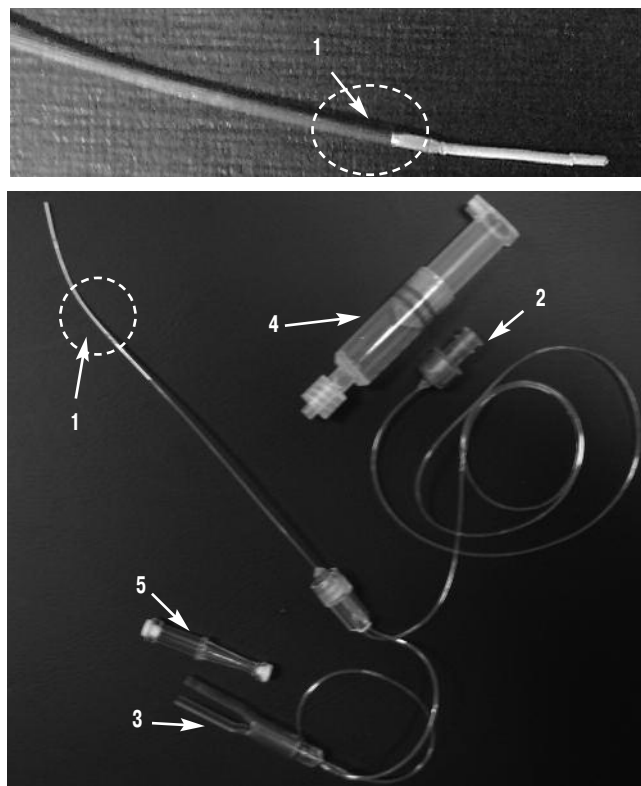


рис. 7: Внешний вид катетера для тканевого микродиализа

Обозначения:

- 1 — полупроницаемая мембрана;
- 2 — порт для подсоединения инфузионного насоса;
- 3 — место для подсоединения микропробирки;
- 4 — шприц для перфузии;
- 5 — микропробирка.

трических потенциалов. Интерпретация ЭЭГ основана на анализе структуры соотношения основных ритмов (табл. 3).

У больных с внутричерепными кровоизлияниями ЭЭГ используют для:

- диагностики причины и глубины нарушения сознания;
- прогнозирования исхода комы;
- регистрации эпилептиформной активности и подбора противосудорожной терапии;
- анализа структуры цикла «сон—бодрствование» (полисомнография);
- подтверждения смерти мозга;
- оценки глубины седации.

Главным ограничением применения ЭЭГ является ее недостаточная надежность в отражении функциональных изменений мозга ниже коры, то есть ЭЭГ-сигнал демонстрирует преимущественно кортикальную активность.

Вызванные потенциалы (ВП) — метод исследования головного мозга, основанный на регистрации электрических реакций нервной системы на предъявляемый сти-

мул. В зависимости от места стимуляции выделяют соматосенсорные, зрительные, акустические и другие вызванные потенциалы. Их совокупность дает представление о сохранности восходящих проводящих путей. Оценить нисходящий пирамидный тракт позволяют двигательные потенциалы, получаемые при помощи транскраниальной магнитной стимуляции коры. Основные изменения ВП состоят либо в увеличении времени прохождения сигнала (латентный период), либо в уменьшении амплитуды возбуждаемых волн.

В заключение следует отметить, что проведение многокомпонентного нейромониторинга существенно влияет на тактику интенсивной терапии больных с внутричерепными кровоизлияниями. По нашим данным проведение терапии, направленной на поддержание уровня ВЧД менее 20 мм рт. ст., позволило уменьшить летальность у больных с внутричерепными кровоизлияниями, находящихся в критическом состоянии, с 70% до 58% и увеличить частоту выздоровления без неврологического дефицита и с минимальным неврологическим дефицитом с 22% до 28%. Использование терапии, направленной на поддержание уровня ВЧД менее 20 мм рт. ст., напряжения кислорода в веществе головного мозга более 20 мм рт. ст. и отношения лактата к пирувату в интерстициальной жидкости мозга менее 25 позволило уменьшить летальность до 29% и увеличить частоту выздоровления с хорошими неврологическими исходами до 50%.

Список литературы

1. Коновалов А.Н., Крылов В.В., Филатов Ю.М. и др. Рекомендательный протокол ведения больных с субарахноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва аневризм сосудов головного мозга // *Вопр. нейрохирур.* 2006; 3: 3–9.
2. Лебедев В.В., Крылов В.В. Неотложная нейрохирургия. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2000.
3. Петриков С.С., Гусейнова Х.Т., Титова Ю.В. и др. Роль мониторинга внутричерепного давления в лечении пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой // В кн.: Современные методы лечения тяжелой черепно-мозговой травмы: Материалы городской научно-практической конференции. М.: НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского, 2009; 211: 35–38.
4. Петриков С.С., Титова Ю.В., Гусейнова Х.Т. и др. Внутричерепное давление, церебральная перфузия и метаболизм в остром периоде внутричерепного кровоизлияния // *Журн. Вopr. нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* 2009; 1: 11–17.
5. Сергеев Д.В. Перфузионная компьютерная томография в диагностике острого ишемического инсульта // *Росс. мед. журн.* 2008; 16 (26): 1758–1764.
6. Andrews P.J., Citerio G. Intracranial pressure. Part one: historical overview and basic concepts // *Intensive Care Med.* 2004; 30: 1730–1733.
7. Baron J.C., Frackowiak R.S., Herholz K. et al. Use of PET methods for measurement of cerebral energy metabolism and hemodynamics in cerebrovascular disease // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1989; 9: 723–742.
8. Bellander B., Cantais E., Enblad P. et al. Consensus meeting on microdialysis in neurointensive care // *Int. Care Med.* 2004; 30: 2166–2169.
9. Bratton S.L., Bullock M.R., Carney N. et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury // *J. Neurotrauma* 2007; 24 (1): 1–106.
10. Broderick J., Connolly S., Feldmann E. et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association /American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group // *Stroke* 2007; 38: 2001–2023.
11. Catafau A.M. Brain SPECT in Clinical Practice. Part I: Perfusion // *J. Nucl. Med.* 2001; 42: 259–271.
12. Czosnyka M., Pickard J.D. Monitoring and interpretation of intracranial pressure // *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 813–821.
13. Friedman J.A., Anderson R.E., Meyer F.B. Techniques of intraoperative cerebral blood flow measurement // *Neurosurg. Focus* 2000; 9: 1–5.
14. 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. Clin. Invest.* 1948; 27: 476–483.

Neuromonitoring in intracranial hemorrhage

S.S. Petrikov, V.V. Krylov

N.V. Sklifosovsky Research Institute for the Emergency Care (Moscow)

Контактный адрес: Петриков Сергей Сергеевич — докт. мед. наук, старш. науч. сотр. отделения неотложной нейрохирургии Научно-исследовательского института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. Москва 129090, Б. Сухареvская 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)

Нейротрансмисмиттерная организация и функциональное значение мозжечка

В.П. Бархатова

Научный центр неврологии РАМН (Москва)

В обзоре обобщены современные представления о нейротрансмисмиттерной организации и функциональном значении мозжечка. Как показали последние исследования, мозжечок участвует в контроле не только двигательных, но и когнитивных функций, аффективных и поведенческих реакций, динамике эмоционально-личностных и психических изменений, а также в регуляции церебрального кровотока и метаболизма. Дальнейшее изучение механизмов взаимодействия и функциональной роли различных нейротрансмисмиттерных систем мозжечка имеет большое значение для понимания патогенеза и разработки подходов к лечению и профилактике связанных с его патологией двигательных и не двигательных нарушений.

Ключевые слова: мозжечок, функциональное значение, нейротрансмисмиттеры

Мозжечок традиционно считается важной областью мозга, участвующей — наряду с двигательной корой и базальными ганглиями — в регуляции двигательных функций. Новые данные, полученные на протяжении двух последних десятилетий с применением морфологических, нейрофизиологических, функциональных нейровизуализационных и нейропсихологических методов исследования, значительно расширили наши представления о функциональном значении мозжечка. Доказана его роль в контроле не только двигательных, но и когнитивных функций, аффективных и поведенческих реакций, развитии эмоционально-личностных и психических изменений, а также в регуляции церебрального кровотока и метаболизма [3, 12, 29, 38]. В то же время нейрофизиологические и нейрохимические механизмы участия мозжечка в осуществлении и контроле различных церебральных функций остаются в настоящее время недостаточно выясненными. В дальнейшем изучении нуждается нейротрансмисмиттерная организация мозжечка и роль нейротрансмисмиттеров в развитии двигательных, когнитивных и других нарушений, связанных с его поражением.

Установлено, что мозжечок выполняет различные двигательные функции, что связано с организацией его нейрональных связей с другими структурами мозга. Мозжечок получает импульсы практически от всех сенсорных систем головного и спинного мозга, а также информацию о планируемых действиях от двигательных областей церебральной коры. И одна из основных функций мозжечка в двигательном контроле заключается в сравнении планируемых действий с сенсорными сигналами об их выполнении и коррекции двигательных программ в случае их отклонения от намеченного плана. В связи с этим мозжечок рассматривается как своеобразный компьютер, который получает информацию как от периферических структур, так и от корковых двигательных центров. После переработки столь объемной информации мозжечок посылает соответствующие модулирующие двигательные действия команды к первичной двигательной коре и двигательным системам мозгового ствола [44]. Мозжечок регулирует также силу

и степень движений, участвует в их подготовке, программировании двигательной коры и двигательном обучении.

Наряду с этим, получены данные, свидетельствующие о роли латеральных полушарий мозжечка в контроле более сложных двигательных функций, связанных с ассоциативными областями церебральной коры. Показано участие мозжечка в механизмах наблюдения, в первую очередь зрительно-пространственного восприятия движений, что имеет большое значение в повседневной жизни и общении людей, а также в понимании значения двигательных действий и предсказании их результата [17, 20, 39].

У больных с поражением левого полушария мозжечка был отмечен дефицит зрительной оценки движений тела. Установлено также ключевое значение мозжечка в генерации и регуляции ощущений времени и временно-го паттерна движений. Нарушение этой функции мозжечка считается важным патофизиологическим механизмом развития дрожания [6, 9, 15].

О роли мозжечка в контроле когнитивных функций свидетельствуют результаты большого количества исследований. Так, показано, что больные с поражением мозжечка испытывают трудности при выполнении заданий, требующих участия когнитивных процессов. С использованием современных методов нейровизуализации отмечалась активация мозжечка при выполнении таких заданий здоровыми людьми.

Идентифицированы двусторонние связи мозжечка с лобной, теменно-височной и затылочной ассоциативными областями церебральной коры. При этом на основании анализа результатов морфологических, клинических и функциональных нейровизуализационных исследований предполагается, что различные функции мозжечка связаны с его разными отделами. Передняя часть мозжечка в основном участвует в двигательном контроле и при нарушении ее связей с церебральными и спинальными двигательными системами развиваются мозжечко-

вые двигательные симптомы (дизметрия, дизартрия, атаксия). Задние отделы мозжечка и их связи с ассоциативными областями церебральной коры вовлекаются в регуляцию когнитивных функций и развитие когнитивных нарушений. В то же время аффективные и психические расстройства могут быть связаны с поражением задних отделов червя мозжечка и его связей с лимбической системой [19, 32].

Описан мозжечковый когнитивный аффективный синдром, включающий классические мозжечковые симптомы (двигательные нарушения, головокружение, нистагм), а также когнитивные расстройства и аффективно-личностные изменения [35]. Показана связь этого синдрома, а также определенных когнитивных и поведенческих дефектов развития (дефицит внимания, гиперактивность) и некоторых психических заболеваний, таких как аутизм, дислексия, шизофрения со структурной патологией мозжечка [11, 43].

Наряду с этим, данные, полученные в последние годы, свидетельствуют о роли мозжечка, в частности его правого полушария, в патофизиологических механизмах языковых нарушений; показано также вовлечение мозжечка в развитие наркомании, которая, как было установлено, связана с изменением активности его синаптических механизмов и реорганизацией функциональных связей с другими структурами мозга [24, 25].

Заслуживают внимания результаты исследования высших психических функций у больных с изолированными инфарктами мозжечка. Так, из 25 наблюдаемых больных определенные когнитивные нарушения (изменения памяти, внимания, абстрактного мышления, речевые и зрительно-пространственные нарушения), свидетельствующие о дисфункции передних и задних ассоциативных областей, были отмечены у 22 (88%). Наиболее выражены они были у больных с поражением задних отделов мозжечка [4]. В одном случае у больной с ишемическим инсультом в области васкуляризации правой верхней и задней нижней мозжечковых артерий при психологическом исследовании выявлялся грубый дефицит рабочей вербальной памяти, опосредуемой лобной и медиально-теменной структурами коры головного мозга [39].

Большой интерес представляют также данные, свидетельствующие о вовлечении nucl. fastigii — глубокого ядра червя мозжечка — в контроль сердечно-сосудистых реакций, церебрального кровотока и метаболизма, а также в механизмы эндогенной защиты мозга от ишемического повреждения [12, 28, 29]. Показано, что электрическая стимуляция этого ядра предотвращает гибель нервных клеток в области пенумбры и значительно уменьшает размеры ишемического инфаркта, вызванного окклюзией средней мозговой артерии. При этом нейропротекторный эффект данной системы является длительным и может сохраняться в течение нескольких недель. На основании полученных данных предполагалась связь этой нейропротекции со снижением иммунореактивности мелких сосудов мозга, уменьшением возбудимости корковых нейронов и блокированием экспрессии NO-синтазы в области пенумбры. При этом нейрональные пути и молекулярные механизмы функционирования нейропротекторной системы nucl. fastigii, которая защищает мозг как при фокальной, так и при глобальной ишемии мозга, во

многом остаются не выясненными и нуждаются в дальнейших исследованиях.

В настоящее время можно считать установленным, что в основе главной функции мозжечка, которая, как свидетельствуют имеющиеся данные, заключается в контроле и координации связи между внешними стимулами и реакцией организма (включая двигательные, временные, пространственные и когнитивные составляющие), лежит сложное взаимодействие различных нейротрансмиссионных систем [1]. Доказано, что трансмиттером гранулярных клеток коры мозжечка — самой многочисленной клеточной популяции как в мозжечке, так и в целом мозге — является глутамат. Аксоны гранулярных клеток (параллельные волокна) оканчиваются на шипах дендритов клеток Пуркинье — проекционных нейронов коры мозжечка и ее интернейронов (звездчатые и корзинчатые клетки, а также клетки Гольджи). При этом активация глутаматных NMDA-рецепторов на клетках Пуркинье является триггером сигнального пути, включающего генерацию нейротрофических соединений и электрической активности, необходимых для дифференциации дендритов клеток Пуркинье, что повышает их взаимодействие с гранулярными клетками [21].

Установлена также возбуждающая глутаматергическая природа афферентных систем мозжечка — мшистых волокон, которые начинаются от латерального ретикулярного и базиллярного ядер варолиевого моста и передают различную по функциональной значимости информацию от спинного и головного мозга, а также от ползущих волокон от нижней оливы. Предполагается, что трансмиттером последних наряду с глутаматом может быть аспартат.

Полученные к настоящему времени данные свидетельствуют, что оливо-цереbellарные связи играют ключевую роль в двигательном контроле. Нарушение этих связей приводит к развитию двигательного дефицита как у человека, так и у экспериментальных животных. Установлена уникальная анатомическая связь между дендритами клеток Пуркинье и ползущими волокнами, которые передают сигналы об ошибочных движениях, что приводит к модификации глутаматергических синапсов, образованных гранулярными клетками на клетках Пуркинье и лежит в основе разных форм синаптической пластичности. При этом через активацию глутаматных AMPA-рецепторов ползущие волокна оказывают как прямое возбуждающее действие на клетки Пуркинье, так и тормозят ингибиторную ГАМК-ергическую трансмиссию к этим клеткам от интернейронов коры мозжечка [10, 34]. Оливо-цереbellарная система вовлекается в контроль более сложного двигательного поведения, являясь генератором временного паттерна в регуляции двигательных, сенсорных и когнитивных функций. В связи с этим даже допускается, что мозжечок и его связи с нижней оливой могут входить в верхний эшелон иерархии функционирования мозга (если такая иерархия существует) [7, 22].

Глутамат является также основным трансмиттером проекционных нейронов глубоких ядер мозжечка, в которых переключаются все афферентные и эфферентные системы коры мозжечка. Глутаматергические проекции ядер мозжечка идут к ядрам ретикулярной формации мозгового ствола и спинному мозгу, а также к зрительному бугру и различным областям церебральной коры.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что важной функцией глутаматергических систем к спинному мозгу от *nucl. fastigii* и *nucl. interpositus* — глубоких ядер червя и промежуточных полушарий мозжечка — является регуляция мышечного тонуса. Возбуждающие импульсы, идущие от этих ядер, модулируют активность гамма-мотонейронов, иннервирующих мышечные веретена. Поражение *nucl. fastigii* и *nucl. interpositus* приводит к развитию гипотонии, которая, как известно, является одним из клинических признаков поражения мозжечка.

В то же время глутаматергические проекции *nucl. dentatus* — ядра латеральных полушарий мозжечка — участвуют в регуляции более сложных двигательных функций в коре головного мозга, в том числе зрительном контроле произвольных движений и координации временного сокращения мышц-антагонистов, а также являются морфологической основой других, не связанных с движениями, функций мозжечка. Предполагается, что нарушение функционирования этих систем имеет важное значение в механизмах развития интенционного тремора [38].

Основным ингибиторным трансмиссией в мозжечке, так же, как во всем мозге, является ГАМК. В настоящее время доказана ингибиторная ГАМК-ергическая природа клеток Пуркинье — единственных проекционных нейронов коры мозжечка. Прогрессирующая дегенерация этих клеток считается характерным признаком спинocerebellарных атаксий [23]. Сообщалось также о выпадении клеток Пуркинье у большинства (76%) больных эссенциальным тремором [27]. В то же время повышение уровня ГАМК и активация клеток Пуркинье при транскраниальной магнитной стимуляции мозжечка уменьшает дрожание у больных эссенциальным тремором в результате торможения глутаматергических проекций от *nucl. dentatus* и *nucl. interpositus* к *nucl. ventralis intermedius* зрительного бугра, что приводит к снижению возбуждающего влияния последнего на двигательную кору [2].

Ингибиторному влиянию массивной ГАМК-ергической проекции клеток Пуркинье на ядра мозжечка придается ключевое значение в модуляции активности их эфферентных систем. Глубокие ядра мозжечка являются, таким образом, важным интеграционным центром, в котором происходит сложная переработка возбуждающих и тормозных синаптических импульсов и генерируются различные эфферентные потенциалы действия [47]. Наряду с глутаматергическими, в ядрах мозжечка идентифицированы ГАМК-ергические проекции, которые идут к нижней оливе, в свою очередь получающей опосредуемые глутаматом возбуждающие импульсы от спинного мозга, мозгового ствола и церебральной коры [14]. Двусторонним связям мозжечка с нижней оливой, образованным глутамат- и аспартатергическими ветвистыми волокнами и ГАМК-ергическими проекциями глубоких ядер мозжечка, как уже отмечалось, отведена важная роль в регуляции различных двигательных функций.

Получены также данные, свидетельствующие о наличии внутренней ГАМК-ергической системы ядер мозжечка, функциональное значение которой остается недостаточно выясненным [18].

ГАМК является также трансмиссией интернейронов

коры мозжечка, звездчатых и корзинчатых клеток, оказывающих ингибиторное влияние на клетки Пуркинье. В то же время, в интернейронах Гольджи, осуществляющих ингибиторный контроль гранулярных клеток, отмечена колокализация двух ингибиторных нейротрансмиссоров ГАМК и глицина. При этом на гранулярных клетках идентифицированы две популяции ГАМК(А)-рецепторов, которым придается ключевое значение в формировании электрического паттерна и, следовательно, функциональной активности нейронов [13, 45].

Некоторые данные свидетельствуют и о том, что синаптическая трансмиссия в мозжечке может быть опосредована оксидом азота (NO), основным источником которого являются звездчатые интернейроны коры мозжечка. Газ NO легко проникает в мозговую ткань и участвует в механизмах синаптической пластичности, имеющей ключевое значение в двигательном обучении. NO способствует увеличению трансмиссии об ошибочных сигналах из нижней оливы к клеткам Пуркинье, модулируя тем самым активность синапсов, образованных на этих клетках глутаматергическими проекциями гранулярных клеток [36]. В связи с тем, что NO опосредует также сосудистые реакции, одной из функций звездчатых интернейронов коры мозжечка является осуществление связи между нейрональной активностью и кровотоком [46].

Важное значение в нейротрансмиссионных механизмах функционирования мозжечка, которое остается недостаточно выясненным, придается биогенным аминам — норадреналину и серотонину [26]. Проекция *locus coeruleus* — основного норадренергического центра мозга, которые идут в составе глутаматергических мшистых волокон, локализуются главным образом на дендритах клеток Пуркинье, а также на гранулярных клетках, звездчатых и корзинчатых интернейронах. В экспериментальных работах показано, что норадренергическая трансмиссия в коре мозжечка является паракриной и опосредуется бета(2)-адренергическими рецепторами.

Норадреналин оказывает облегчающий эффект на ГАМК-ергическую трансмиссию к клеткам Пуркинье, а также консолидирует изменения их активности под влиянием глутаматергических сигналов, передаваемых гранулярными клетками коры мозжечка и ползущими волокнами нижней оливы [31]. В связи с этим предполагается важная роль норадренергических систем мозжечка в модуляции двигательного обучения, которое основано на постоянной оценке собственных движений с использованием информации, полученной в процессе их выполнения. Эти функции очень важны для адаптации к изменениям окружающей среды, лежат в основе реабилитации больных при инсульте, повреждениях спинного мозга и нейродегенеративных заболеваниях [33].

Афферентные серотонинергические системы мозжечка от ядер шва среднего мозга также идут в составе мшистых волокон. Показана их связь с еще недостаточно изученными ингибиторными интернейронами Люгаро, имеющими синаптические контакты с клетками Гольджи. Заслуживает внимания тот факт, что каждая клетка Люгаро имеет контакты более чем со 100 интернейронами Гольджи. В связи с этим предполагается модулирующее влияние серотонина на взаимодействие нейронов в коре мозжечка. Показана роль нарушений

серотонинергической нейромодуляции в развитии различных типов экспериментальной атаксии, что свидетельствует о важном функциональном значении серотонинергических систем мозжечка, которое нуждается в дальнейших исследованиях [16].

На основании имеющихся данных предполагается также нейротрансмиттерная или нейромодуляторная роль нейропептида — вещества Р и гормона, высвобождающего тиротропин [5, 8]. Показано, что вещество Р участвует в механизмах двигательного обучения, усиливая образование новых синаптических контактов между параллельными волокнами гранулярных клеток и шипами дендритов клеток Пуркинье. Значительное снижение содержания гормона, высвобождающего тиротропин, в коре и ядрах мозжечка, а также количества его рецепторов в клетках Пуркинье, которое наблюдалось при разрушении нижней оливы, приводило к развитию выраженной атаксии у экспериментальных животных.

Большой интерес представляют результаты последних морфологических исследований, свидетельствующие о наличии двусторонних гистаминергических связей мозжечка с гипоталамусом. Идентифицированы прямые гипоталамо-церебеллярные проекции, которые начинаются почти от всех областей гипоталамуса и оканчиваются в коре и ядрах мозжечка. Установлено их возбуждающее влияние на гранулярные клетки, клетки Пуркинье и ядра мозжечка, опосредуемое метаботропными Н(2)- и (или) Н(1)-гистаминовыми рецепторами. Показаны также прямые проекции к различным областям и ядрам гипоталамуса от всех ядер мозжечка.

Нейрофизиологические и нейровизуализационные исследования показали, что гистаминергические связи мозжечка с гипоталамусом вовлекаются в контроль различных как церебральных, так и не церебральных функций,

в том числе эмоционального состояния, а также регуляцию пищеварения, мочеиспускания, сердечно-сосудистой, дыхательной и иммунной систем [37, 42, 48]. По мнению авторов, эти данные подтверждают гипотезу, что мозжечок через связи с гипоталамусом может осуществлять ключевую модуляцию и интеграцию двигательных, висцеральных и поведенческих реакций.

И, наконец, важное значение в модуляции активности нейротрансмиттерных систем мозжечка, так же, как и других структур мозга, придается эндоканнабиноидной сигнальной системе, включающей каннабиноидные рецепторы, эндоканнабиноиды (анандамид и 2-арахидоноилглицерол), а также белки, участвующие в их синтезе, транспорте и метаболизме. Различные элементы эндоканнабиноидной системы были идентифицированы в нижней оливе, коре и глубоких ядрах мозжечка. Показана роль эндоканнабиноидов, главным образом 2-арахидоноилглицерола как ретроградных мессенджеров в синапсах клеток Пуркинье, образованных глутаматергическими параллельными волокнами, ветвистыми волокнами от нижней оливы, а также ГАМК-ергическими интернейронами — звездчатыми и корзинчатыми клетками. Полученные данные дали основания сделать вывод об участии эндоканнабиноидов — через модуляцию высвобождения нейротрансмиттеров — в различных формах синаптической пластичности [30, 40].

В заключение следует отметить, что дальнейшее изучение функциональной роли и механизмов взаимодействия большого количества во многом еще не выясненных нейротрансмиттерных систем мозжечка имеет большое значение для понимания патогенеза, а также разработки подходов к лечению и профилактике связанных с его патологией как двигательных, так и недвигательных нарушений.

Список литературы

1. Бархатова В.П., Завалишин И.А. Нейротрансмиттерная организация двигательных систем головного и спинного мозга в норме и патологии // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2004; 8: 77–82.
2. Бархатова В.П., Карабанов А.В., Иванова-Смоленская И.А. Эссенциальный тремор. Патология нейротрансмиттеров // Неврол. журн. 2007; 2: 4–7.
3. Калашикова Л.А. Роль мозжечка в организации высших психических функций // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2001; 4: 55–60.
4. Калашикова Л.А., Зуева Ю.В., Пугачева О.В., Корсакова Н.К. Когнитивные нарушения при инфарктах мозжечка // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова (Прилож. «Инсульт») 2004; 11: 20–26.
5. Adachi K., Rhue B.N., Li M. et al. Thyrotropin-releasing hormone and its receptor in the cerebellum of inferior olive destroyed rat brain. *Neurol Res.* 2000; 22: 401–403.
6. Avanzino L., Bove M., Tacchino A. et al. Cerebellar involvement in timing accuracy of rhythmic finger movements in essential tremor. *Eur. J. Neurosci.* 2009. Nov. 11 (Epub ahead of print).
7. Azizis A. ...And the olive said to the cerebellum: organization and functional significance of the olive-cerebellar system // *Neuroscientist* 2007; 13: 616–625.
8. Baloyannis S.J., Costa V., Deretzi G., Michmizos D. Intraventricular administration of substance P increases the dendritic arborisation and the synaptic surfaces of Purkinje cells in rat s cerebellum. *Int. J. Neurosci.* 2000; 101: 89–107.
9. Baumel Y., Jacobson G.A., Cohen D. Implications of functional anatomy on information processing in the deep cerebellar nuclei. *Front Cell Neurosci.* 2009; 3: 14.
10. Bloedel J.R., Bracha V. Current concepts of climbing fiber function. *Anat. Rec.* 1998; 253: 118–126.
11. Bugalho P., Correa B., Viana-Baptista M. Role of the cerebellum in cognitive and behavioural control: scientific basis and investigation models. *Acta Med. Port.* 2006; 19: 257–267.
12. Chida K., Iadecola C., Reis D.J. Global reduction in cerebral blood flow and metabolism elicited from intrinsic of fastigial nucleus. *Brain Res.* 1989; 50: 177–192.
13. Cupello A., Robello M. GABA (A) receptor modulation in rat cerebellum granule cells. *Receptors Channels.* 2000; 7: 151–171.
14. De Zeeuw C.I., Simpson J.I., Hoogenraad C.C. Microcircuitry and function of the inferior olive. *Trends Neurosci.* 1998; 21: 391–400.
15. Deuschi G., Wenzelburger R., Löffler K. et al. Essential tremor and cerebellar dysfunction: clinical and kinematic analysis of intention tremor. *Brain* 2000; 123: 1568–1580.

16. *Dieudonne S., Dumoulin A.* Serotonin-driven long-range inhibitory connections in the cerebellar cortex. *J. Neurosci.* 2000; 20 (5): 1837–1848.
17. *Fuentes C.T., Bastian A.J.* «Motor cognition» — what is it and the cerebellum involved? *Cerebellum.* 2007; 6: 232–236.
18. *Gilerovich E.G.* Immunohistochemical studies of the structural bases of inhibition in the central cerebellar nuclei in mice. *Neurosci. Behav. Physiol.* 2000; 30: 201–206.
19. *Glickstein M., Doron K.* Cerebellum: connections and functions. *Cerebellum.* 2008; 7: 589–594.
20. *Handel B., Their P., Haarmeier T.* Visual motion perception deficits due to cerebellar lesions are paralleled by specific changes in cerebrocortical activity. *J. Neurosci.* 2009; 29: 1526–1533.
21. *Hirai H., Launey T.* The regulatory connection between the activity of granule cell NMDA receptors and dendritic differentiation of cerebellar Purkinje cells. *J. Neurosci.* 2000; 20: 5217–5224.
22. *Jacobson G.A., Rokni D., Jarom J.* A model of the olive-cerebellar system as a temporal pattern generator. *Trends Neurosci.* 2008; 31: 617–625.
23. *Kim B.J., Lee S.Y., Kim H.W. et al.* Optimized immunohistochemical analysis of cerebellar Purkinje cells using a specific biomarker, calbindin d 28k. *Korean J. Physiol. Pharmacol.* 2009; 13: 373–378.
24. *Miquel M., Toledo R., Garcia L.I. et al.* Why should we keep the cerebellum in mind when thinking about addiction? *Curr. Drug. Abuse. Rev.* 2009; 2: 26–40.
25. *Murdoch B.E.* The cerebellum and language: historical perspective and review. *Cortex* 2009; Sep. 24 (Epub ahead of print).
26. *Oertel W.H.* Distribution of synaptic transmitters in motor centers with reference to spasticity. In: *M. Emre, R. Benecke* (eds) *Spasticity. The current status of research and treatment.* NY, 1989; 27–44.
27. *Rajput A.H., Maxod K., Rajput A.* Classic essential tremor changes following cerebral hemorrhage. *Neurology* 2008; 71: 1739–1740.
28. *Reis D.J., Golanov E.V., Galea E., Feinstein D.D.* Central neurogenic neuroprotection: central neural system that protect the brain from hypoxia and ischemia. *Brain Res.* 1998; 785: 279–286.
29. *Sadakane K., Kondo M., Nisimaru N.* Direct projection from the cardiovascular control region of the cerebellar cortex, the lateral nodulus uvula, to the brainstem in rabbits. *Neurosci. Res.* 2000; 36: 15–26.
30. *Safo P.K., Regehr W.G.* Endocannabinoids control the induction of cerebellar LTD. *Neuron.* 2005; 48: 647–659.
31. *Saitow F., Satake S., Yamada J., Konishi S.* Beta-adrenergic receptor-mediated presynaptic facilitation of inhibitory GABA-ergic transmission at cerebellar interneuron-Purkinje cell synapses. *J. Neurophysiol.* 2000; 84: 2016–2025.
32. *Salmi J., Pallesen K.J., Neuvonen T. et al.* Cognitive and motor loops of the human cerebro-cerebellar system. *J. Cogn. Neurosci.* 2009. Nov. 19 (Epub ahead of print).
33. *Sanchez-Campusano R., Gruart A., Delgado-Garcia J.M.* Dynamic associations in the cerebellar-motoneuron network during motor learning. *J. Neurosci.* 2009; 29: 10750–10763.
34. *Satake S., Saitow F., Yamada J., Konishi S.* Synaptic activation of AMPA receptors inhibits GABA release from cerebellar interneurons. *Nat. Neurosci.* 2000; 3: 551–558.
35. *Schmahmann J.D., Sherman J.C.* The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain.* 1998; 121: 561–579.
36. *Schweighofer N., Ferriol G.* Diffusion of nitric oxide can facilitate cerebellar learning: a simulation study. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000; 97: 10661–10665.
37. *Shen B., Li H.Z., Wang J.J.* Excitatory effects of histamine on cerebellar interpositus nuclear cells of rats through H(2) receptors in vitro. *Brain. Res.* 2002; 948: 64–71.
38. *Shumway-Cook A., Wollacott M.H.* Motor control and practical application. Baltimore, 2001: 83–86.
39. *Sokolov A.A., Gharabaghi A., Tatagiba M.S., Pavlova M.* Cerebellar engagement in an action observation network. *Cereb Cortex.* 2009; Jun. 22 (Epub ahead of print).
40. *Suarez J., Bermudez-Silva F.J., Mackie K. et al.* Immunohistochemical description of the endogenous cannabinoid system in the rat cerebellum and functionally related nuclei. *J. Comp. Neurol.* 2008; 509: 400–421.
41. *Tamagni C., Mondadori C.R., Brugger D. et al.* Cerebellum and source memory. *Eur. Neurol.* 2010; 63: 234–236.
42. *Tian L., Wen Y.Q., Li H.Z. et al.* Histamine exits rat cerebellar Purkinje cells via H2 receptors in vitro. *Neurosci. Res.* 2000; 36: 61–66.
43. *Timmann D., Daum J.* Cerebellar contributions to cognitive functions: a progress report two decades of research. *Cerebellum.* 2007; 6 (3): 159–162.
44. *Ugawa Y.* Basic mechanism of magnetic human cerebellar stimulation and its clinical application. *Rinsho Shinkeigaku.* 2009; 49: 621–628.
45. *Voogd J., Glickstein M.* The anatomy of the cerebellum. *Trends Neurosci.* 1998; 21: 370–375.
46. *Yang G., Huard J.M., Beitz A.J. et al.* Stellate neurons mediate functional hyperemia in the cerebellar molecular layer. *J. Neurosci* 2000; 20: 6968–6973.
47. *Zheng N., Raman I.M.* Synaptic inhibition, excitation, and plasticity in neurons of the cerebellar nuclei. *Cerebellum.* 2009; Oct. 22 (Epub ahead of print).
48. *Zhu J.N., Yung W.H., Kwok-Chow B. et al.* The cerebellar-hypothalamic circuits: potential pathways underlying cerebellar involvement in somatic-visceral integration. *Brain Res. Rev.* 2006; 52: 93–106.

Neurotransmitter structure and functional role of cerebellum

V.P. Barkhatova

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

Key words: cerebellum, functional role, neurotransmitters

The review summarizes modern concepts concerning functional role and neurotransmitter organization of the cerebellum. The results of recent studies demonstrated that the cerebellum might be involved not only in motor control, but also in regulation of cognitive functions, affective and behaviour reactions, development of emotional-personality and mental disturbances, as well as in modulation of cerebral blood flow and

metabolism. Further studies of the functional role of different cerebellar neurotransmitter systems and their mechanisms of interaction are very important for understanding the pathogenesis and for the development of approaches to the treatment and prevention of the cerebellum-related motor and non-motor disorders.

Контактный адрес: Бархатова Валентина Павловна — докт. мед. наук, проф., вед. науч. сотр. лаб. клинической и экспериментальной нейрoхимии НЦН РАМН. Москва 125367, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-24-09; e-mail: center@neurology.ru.

Инсультоподобные эпизоды при митохондриальной энцефаломиопатии с лактат-ацидозом

Л.А. Калашникова, Л.А. Добрынина, А.В. Сахарова, Р.П. Чайковская, М.Ф. Мир-Касимов, Р.Н. Коновалов, А.А. Шабалина, М.В. Костырева, В.В. Гнездицкий, С.В. Процкий

Научный центр неврологии РАМН (Москва)

Описаны двое больных (женщина 47 лет и мужчина 42 лет) с митохондриальной энцефаломиопатией, лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами (MELAS). В обоих случаях диагноз MELAS был подтвержден генетическим исследованием (обнаружена мутация митохондриальной ДНК A3243G), мышечной биопсией и повышенным уровнем лактата в крови. Клиническая картина была представлена симптомами поражения преимущественно задних отделов головного мозга (сенсорная и амнестическая афазия, гемипарезы, атаксия), а также головной болью и эпилептическими припадками. У первой больной симптомы рецидивировали и с течением времени почти полностью регрессировали. У второго больного оставался выраженный неврологический дефицит. Другие клинические проявления включали снижение слуха, памяти, кардиомиопатию, повышенную мышечную утомляемость и сахарный диабет 1 типа. МРТ в остром периоде инсультоподобных эпизодов обнаружила корковые очаги преимущественно в задних отделах головного мозга. У первой больной они практически полностью регрессировали, но у второго больного сохранялись более стойко. Обсуждаются вопросы дифференциального диагноза MELAS и ишемического инсульта, подходы к лечению.

Ключевые слова: митохондриальная энцефалопатия, инсультоподобные эпизоды, MELAS, ишемический инсульт в молодом возрасте

Митохондриальная энцефаломиопатия с лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes — MELAS) является одним из основных синдромов митохондриальных цитопатий, в основе которых лежит генетически детерминированное нарушение окислительного фосфорилирования [6, 7, 11, 22, 27]. В 80–85% случаев заболевание связано с заменой аденина на гуанин в нуклеотиде 3243 митохондриального генома, входящем в состав кодона транспортной РНК лейцина (мутация tRNA^{Leu} A>G) [10, 12, 16].

Заболевание наследуется по материнской линии, его симптомы у членов одной семьи весьма вариabельны [17, 19]. Основные проявления включают энцефалопатию (когнитивные нарушения, эпилептические припадки) и инсультоподобные эпизоды (ИПЭ). Могут наблюдаться также головная боль, снижение слуха, непереносимость физических нагрузок, мышечная слабость, низкорослость, сахарный диабет, поражение сердца, почек и др. [1, 8, 9, 22, 25, 26]. Обычно ИПЭ дебютируют до 40 лет и клинически проявляются поражением задних отделов головного мозга (сенсорная и амнестическая афазия, гемипарезы, атаксия), реже — парезами и чувствительными расстройствами. К моменту появления ИПЭ у больных уже могут иметься другие вышеупомянутые клинические проявления.

Очаговая неврологическая симптоматика при ИПЭ в большинстве случаев полностью регрессирует в течение месяца, однако имеется тенденция к рецидивированию. Нейровизуализационное исследование при ИПЭ выявляет очаговые изменения головного мозга преимущественно в коре (чаще слева), расположение которых не соответствует

сосудистым бассейнам и которые с течением времени могут полностью исчезать [1, 15, 26].

Считается, что в генезе ИПЭ имеют значение следующие механизмы: а) метаболические нарушения в мозге с развитием лактат-ацидоза вследствие митохондриальной энергетической недостаточности; б) ишемия мозга, обусловленная митохондриальной ангиопатией на уровне артерий небольшого калибра; в) локальное повышение нейрональной возбудимости вследствие митохондриальной дисфункции в нейронах, астроцитах или эндотелии капилляров, которая постепенно распространяется по коре головного мозга, сочетается с развитием отека и может привести к ламинарному некрозу в коре мозга [14, 18].

Большое значение в диагностике MELAS имеет мышечная биопсия, выявляющая с помощью трехцветного метода Гомори рваные красные волокна (РКВ) — миофибриллы с высоким содержанием мутантного генома и большим числом пролиферирующих измененных митохондрий. Феномен РКВ выявляется и при гистохимическом исследовании на окислительные ферменты — сукцинатдегидрогеназу (СДГ), цитохромоксидазу (ЦО) и др. [6, 7, 23, 27]. Вместе с тем, описаны случаи, в которых феномен РКВ не определялся [8].

Публикации, посвященные ИПЭ при MELAS, в отечественной литературе немногочисленны [1, 4]. Приводим описание двух наблюдавшихся нами больных MELAS, диагноз которых был подтвержден генетическим исследованием и мышечной биопсией.

Наблюдение 1. Больная К., 47 лет, находилась в 3-м неврологическом отделении НЦН РАМН с 21 июля по 21 авгу-

ста 2008 г. и в декабре 2009 г. *Диагноз:* митохондриальная энцефаломиопатия с лактат-ацидозом и инсультподобными эпизодами (MELAS).

Анамнез заболевания. С детства росла худенькой, не любила бегать, играть в подвижные игры, АД было пониженным — 90/60 мм рт. ст. С 14 лет беспокоили частые головные боли по типу мигрени без ауры. Училась хорошо, окончила школу, а затем политехнический институт. С 30 лет периодически стали возникать перебои в сердце, неприятные ощущения в его области. С 44 лет (2005 г.) появилась неустойчивость при ходьбе, повышенная утомляемость. 22 января 2008 г. (46 лет) днем появились «вспышки» ярких полос в правом поле зрения, через три дня произошло выпадение правого поля зрения, появилось и стало нарастать пошатывание.

25 января 2008 г. была госпитализирована в больницу по месту жительства. *Диагноз:* острое нарушение мозгового кровообращения (НМК). В неврологическом статусе выявлялись правосторонняя гемианопсия, умеренный вестибуло-атактический синдром, диффузная мышечная гипотония. При МРТ головного мозга 28 января 2008 г. (на шестые сутки) в коре затылочной и медиобазальных отделах височной доли слева был выявлен очаг повышенной интенсивности МР-сигнала в режимах T2 и T2 FLAIR (рис. 1А, Б) и слабо пониженной — в режиме T1. Субарахноидальное пространство на уровне очага было сглажено.

Проводилось лечение сосудистыми и ноотропными препаратами. Симптоматика полностью регрессировала. Однако 17 февраля 2008 г. развились выраженная слабость и онемение в правых конечностях. Диагностировано повторное НМК. МР-ангиография выявила извитость прекраниальных отделов правой внутренней сонной артерии (ВСА), гипоплазию левой позвоночной артерии (ПА), проходимость всех артерий была сохранена. Повторная МРТ головного мозга не проводилась. При мониторингировании ЭКГ зарегистрированы единичные наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы, преходящее ухудшение процессов реполяризации. ЭХО-КГ выявила пролапс митрального клапана, митральную регургитацию.

В течение двух недель неврологическая симптоматика почти полностью регрессировала, больная была выписана из стационара в удовлетворительном состоянии.

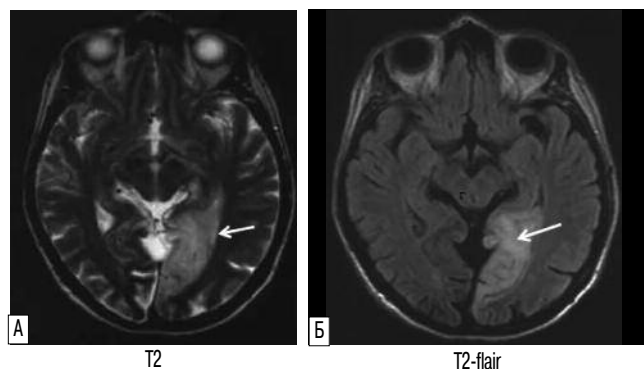


рис. 1: МРТ головного мозга больной К. Первый ИПЭ, 28 января 2008 г. (шестой день заболевания). В коре затылочной и медиобазальных отделах височной доли слева очаг повышенной интенсивности сигнала в режимах T2 (А) и T2-FLAIR (Б) (стрелки). Субарахноидальное пространство на уровне очага сглажено

Оставались частые давяще-пульсирующие лево- или двухсторонние головные боли с тошнотой, фото- и фонофобиями. Впервые заметила снижение слуха, больше справа. До конца мая 2008 г. чувствовала себя удовлетворительно. В марте и апреле провела курс лечения мексидолом и идебеноном.

В конце мая 2008 г. на фоне волнения и переутомления появились выраженная раздражительность, сменявшаяся апатией, сонливость, общая слабость, снизился аппетит. В начале июня развились речевые нарушения: плохо понимала обращенную речь, неправильно называла предметы. Сонливость усилилась. 8 июня 2008 г. была госпитализирована. В неврологическом статусе: грубая сенсорная и амнестическая афазия, диффузная мышечная гипотония, рефлекс Бабинского справа, вестибуло-атактический синдром. В течение следующих двух дней состояние продолжало ухудшаться: перестала узнавать окружающих, не отвечала на вопросы, не ела. 10–14 июня 2008 г. проведена пульс-терапия солу-медролом с ежедневным введением 1 г препарата, после чего состояние быстро улучшилось: стала говорить, узнавать родных, принимать пищу, ходить с посторонней помощью. МРТ головного мозга (17 июня 2008 г. — 20-й день третьего ИПЭ): в коре височных областей, преимущественно слева, выявляются очаги повышенной интенсивности МР-сигнала в режиме T2 и T2 FLAIR, слабо пониженной интенсивности МР-сигнала в режиме T1. Субарахноидальные пространства на уровне очагов сглажены. Очаговые изменения в затылочной коре и медиобазальных отделах височной доли слева, выявлявшиеся при исследовании 28 января 2008 г., отсутствуют (рис. 2А–В).

19 июня 2008 г. ночью развились два генерализованных тонико-клонических припадков, купированных внутривенным введением реланиума.

8 июля 2008 г. возникли повторные судороги в правых конечностях, после которых в течение двух дней в них сохранялись небольшая слабость, подергивание правого уголка рта. 12 июля 2008 г. появилась сильная головная боль, характер и локализацию которой не помнит, следующие три-четыре дня возникали повторные судороги в левых конечностях. Дуплексное сканирование магистральных артерий головы (ДС МАГ) не выявило патологии. Уровень антител к кардиолипину (аКЛ) и нативной ДНК был в пределах нормы. На фоне лечения идебеноном и цитофлавином состояние улучшилось: прекратились судороги в конечностях, исчезла головная боль, полностью восстановились речь, движения, уровень бодрствования. Вместе с тем впервые заметила снижение памяти.

По-прежнему ставился диагноз НМК, причина которого оставалась неясной. Дифференциальный диагноз проводился между спонтанной диссекцией церебральных артерий, антифосфолипидным синдромом, системным васкулитом. Направлена в НЦН РАМН для уточнения диагноза. Госпитализирована 21 июля 2008 г.

Наследственность: мать 70 лет с молодости страдает приступообразными головными болями. У прадеда, бабушки и тетки по линии отца отмечалось снижение слуха.

При поступлении: астенического телосложения, кифосколиоз грудного отдела позвоночника, гипермобильность

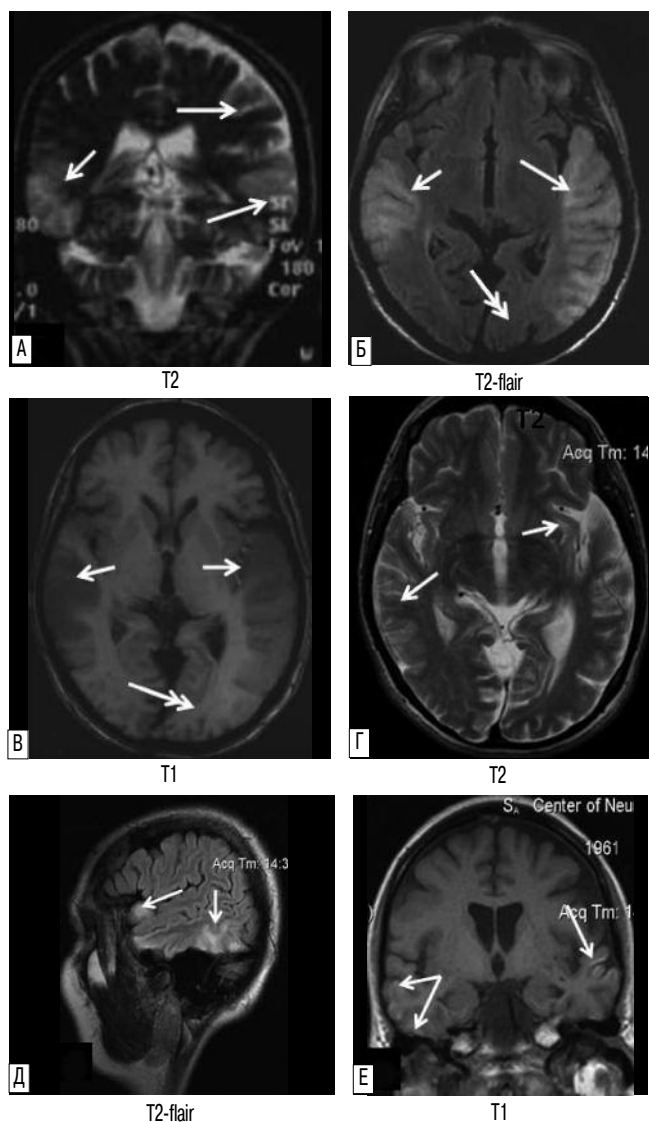


рис. 2: МРТ головного мозга больной К. Третий ИПЭ, 17 июня 2008 г. (20-е сутки ИПЭ). В коре обеих височных областей, больше слева, очаги повышенной интенсивности сигнала в режимах Т2 (А) и Т2-FLAIR (Б), слабо пониженной — в режиме Т1 (В) (стрелки); очаг в коре затылочной и медиобазальных отделах височной долей слева, выявлявшийся 28 января 2008 г., не определяется (двойные стрелки). 22 июля 2009 г. (56-й день ИПЭ): Д) значительный регресс очагов в обеих височных долях, режимы Т2 (Г) и Т2-FLAIR (стрелки); Е) узкая полоска гиперинтенсивного сигнала в Т1, повторяющая форму коры — ламинарный некроз (стрелки)

суставов, плоскостопие. Пульс 84 удара в минуту, ритмичный. АД — 110/80 мм рт. ст. В сознании. Ориентирована. Речь замедленная. На вопросы отвечает правильно, быстро истощается. Парезов нет. Диффузная мышечная гипотония. Сухожильные рефлексы живые, немного выше слева. Непостоянный рефлекс Бабинского с двух сторон. Рефлексы орального автоматизма с двух сторон. Координационные пробы выполняет неуверенно, чуть хуже слева. В пробе Ромберга неустойчива. Четких чувствительных нарушений нет. Функции тазовых органов контролирует.

Результаты основных лабораторных и инструментальных исследований: лактат крови — 5,82 ммоль/л (норма 0,50–2,22), холестерин — 8–9,5 ммоль/л (норма 3,3–6,2), при молекулярно-генетическом тестировании обнаружена мутация мтДНК А3243G.

МРТ головного мозга от 22 июля 2008 г. (56-й день третьего ИПЭ): очаговые изменения в обеих височных долях (режимы Т2 и Т2-FLAIR) в значительной степени регрессировали (рис. 2Г–Д). Отмечается узкая полоска гиперинтенсивного сигнала в режиме Т1, повторяющая форму коры — ламинарный некроз (рис. 2Е). Отсутствие изменений в режиме Т2-гео исключает петехиальные кровоизлияния. МРТ головного мозга от 20 августа 2008 г. (85-й день третьего ИПЭ): существенных изменений по сравнению с предыдущим исследованием нет.

ЭЭГ: выраженные общемиозовые изменения в виде замедления корковой активности и диффузной медленной активности, генерализованная эпилептиформная активность, нарастающая при гипервентиляции и фотостимуляции. При трехмерной локализации источников эпилептиформности выявлена зона первичной генерации в медиальных отделах левой височной доли.

Биопсия правой дельтовидной мышцы: при гистологическом исследовании выявлено увеличение количества стромы в эндомизии, дистрофические изменения многих мышечных волокон, некроз единичных волокон, а также атрофия отдельных волокон. При окраске модифицированным методом Гомори определено большое количество РКВ (рис. 3А, Б). Гистохимическое исследование обнаружило резко сниженную реакцию на ЦО, неравномерное распределение в различных участках срезов СДГ и четко выраженный СДГ-феномен РКВ в ряде мышечных волокон. Выявленные изменения характерны для митохондриальной миопатии (рис. 3В).

ЭКГ: изменение миокарда передней стенки левого желудочка.

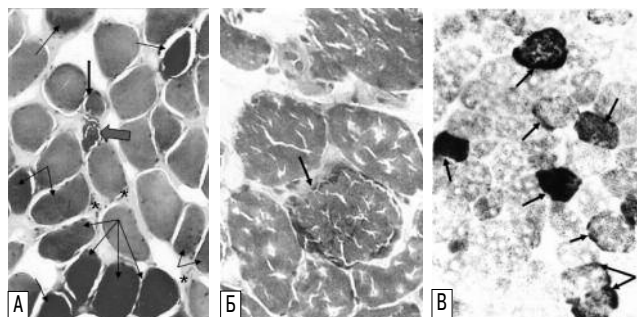


рис. 3: Гистологическое и гистохимическое исследование биоптата четырехглавой мышцы бедра больной К.

А) поперечный срез: большое количество красных рваных волокон (тонкие стрелки); увеличение количества стромы в эндомизии (звездочка); атрофированное волокно (толстая стрелка); погибающее волокно (полая стрелка). Модифицированный трехцветный метод Гомори, увеличение 200 х.

Б) поперечный срез: «классическое» красное рваное волокно (стрелка). Модифицированный трехцветный метод Гомори, увеличение 400 х.

В) гистохимическая реакция на СДГ: СДГ-позитивный феномен РКВ в многих волокнах (стрелки); снижение реакции на СДГ в части мышечных волокон. Увеличение 200 х

ЭХО-КТ: небольшой гипокинез передне-перегородочного и переднего сегментов в среднем отделе левого желудочка.

Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий: артерии проходимы, двойной угловой изгиб правой внутренней сонной артерии дистальнее устья.

Консультация отоневролога: двусторонняя хроническая нейросенсорная тугоухость.

Консультация терапевта: кардиомиопатия, гиперхолестеринемия.

Не выявлено патологии при следующих исследованиях: коагулограмма, агрегация тромбоцитов, антитела к фосфолипидам и ДНК, антинуклеарный фактор, гормоны щитовидной железы, УЗИ органов брюшной полости и почек.

Лечение: цитофлавин, мексидол, L-карнитин, мильгамма, идебенон, финлепсин, аевит, кудесан, дуовит, вестибулярная гимнастика. Состояние улучшилось: стала увереннее ходить, окрепла физически, уменьшились головные боли. В последующем постоянно принимала финлепсин, почти постоянно — идебенон, мексидол, курсами — кудесан. Эпилептических припадков и ИПЭ не было. Достаточно часто беспокоили головные боли дергающего характера, с фото- и фонофобией, усиливающиеся при движении (диффузные или левосторонние). В целом, их выраженность и

частота были меньше, чем ранее. В апреле и июне лечилась стационарно в связи с усилением общей слабости и пошатывания.

МРТ головного мозга от 17 декабря 2009 г.: существенных изменений по сравнению с исследованием от 20 августа 2008 г. не выявлено.

Наблюдение 2. Больной У., 40 лет, находился на обследовании и лечении в НЦН РАМН с 1 декабря по 24 декабря 2008 г., затем повторно с 30 ноября по 17 декабря 2009 г.

Диагноз: митохондриальная энцефаломиопатия с лактацидозом и инсультподобными эпизодами (MELAS). Сенсорная и амнестическая афазия. Сахарный диабет 1 типа, инсулинозависимый, средней тяжести, стадия субкомпенсации. Нейросенсорная тугоухость.

Анамнез заболевания. С 15 лет (1984 г.) отмечена задержка роста (162 см). С 21 года (1990 г.) после стресса стал снижаться слух на правое ухо, с 24 лет — на левое, с 35 лет пользуется слуховым аппаратом. В 32 года (2001 г.) выявлен сахарный диабет 1 типа, в связи с неэффективностью таблетированных средств, находится на лечении инсулином.

В 2008 г. (39 лет) на фоне длительной стрессовой ситуации за три месяца похудел на 10 кг. 30 августа 2008 г. появилась сильная диффузная головная боль, пошатывание, наруше-

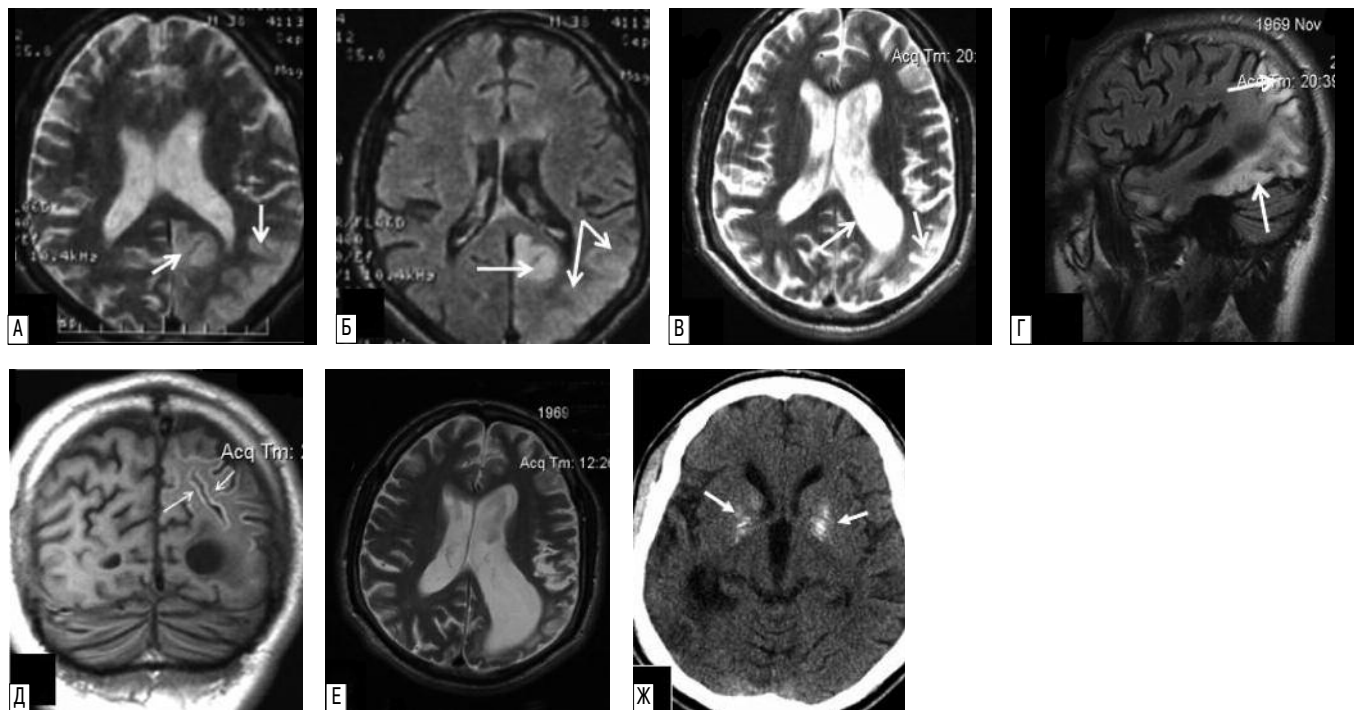


рис. 4: МРТ и КТ головного мозга больного У. 5 сентября 2008 г. (седьмой день заболевания): в коре задних отделов теменной и затылочной долей слева с небольшим расширением на субкортикальное белое вещество выявляется очаг повышенной интенсивности сигнала в режиме T2 (А) и T2 flair (Б). Боковые желудочки расширены. 8 декабря 2008 г. (около 3,5 месяцев от развития ИПЭ): в режиме T2 (В) и T2 flair (Г) очаги в коре задних отделов височной и теменной долей слева уменьшились в размере, приобрели четкие границы — глиоз (стрелки). Характерной постинфарктной кисты нет. Очаг в медиальных отделах левой затылочной доли не определяется. Задний рог левого бокового желудочка значительно расширен, окружен зоной локального лейкоареоза (В). В режиме T1 слева выявляется сигнал повышенной интенсивности повторяющий форму извилин коры теменной доли — ламинарный некроз (Д). 7 сентября 2009 г. (год после развития ИПЭ): корковый очаг прежней локализации в режиме T2 (Е), увеличилось расширение левого бокового желудочка; Ж) на КТ головного мозга выявляются очаги повышенной плотности (кальцификаты) в лентокулярных ядрах.

ние координации в руках, сонливость, стал неадекватным, эйфоричным. АД — 120/80 мм рт. ст. Лечение кавинтоном, кетаролом, церебролизин — без эффекта. Появились и стали нарастать речевые нарушения. 5 сентября 2008 г. в связи с усилением головной боли был госпитализирован в ГКБ им. Боткина с диагнозом «острое НМК».

При поступлении: заторможен, плохо выполняет инструкции, правосторонняя гемипарез, парезов нет, сухожильные рефлексы равномерно снижены. Неточность при выполнении координаторных проб с двух сторон. Легкая сенсорная афазия. Состояние больного продолжало постепенно ухудшаться: усилились речевые нарушения, развился умеренный правосторонний гемипарез, расстроилось чтение, письмо, счет, снизилась кратковременная память, перестал узнавать знакомые лица, предметы.

МРТ головного мозга от 5 сентября 2008 г. (седьмой день заболевания): в режиме T2 и T2-FLAIR в коре задних отделов височной и теменной долей, а также в медиальных отделах затылочной доли слева с небольшим распространением на субкортикальные отделы белого вещества выявлены очаги повышенной интенсивности сигнала с нечеткими границами. Субарахноидальные пространства в их области плохо визуализируются, задний рог левого бокового желудочка немного сдавлен. Боковые желудочки умеренно, а четвертый — выражено расширены. Выраженное расширение субарахноидального пространства и червя полушарий мозжечка (рис. 4А, Б).

Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий: гемодинамически незначимая извитость правой внутренней сонной и обеих позвоночных артерий на превентебральном уровне.

Проводилось лечение антиоксидантами, нейротрофическими и сосудистыми препаратами. Прекратилась головная боль, улучшилась речь, уменьшилась слабость в правых конечностях. Выписан 23 сентября 2008 г. с диагнозом: «Ишемический инсульт. Сахарный диабет 1 типа. Двусторонняя нейросенсорная тугоухость».

В ноябре 2008 г. консультирован в НЦН РАМН, заподозрена митохондриальная патология, в связи с чем был направлен на ДНК-диагностику, которая обнаружила мутацию мтДНК А3243G, характерную для синдрома MELAS. Госпитализирован 1 декабря 2008 г. в НЦН РАМН для дообследования.

Объективно при поступлении: пациент небольшого роста, в неврологическом статусе определяются сенсорная и амнестическая афазия, дислексия, дисграфия, дискалькулия, конструктивно-пространственные трудности при изображении простых геометрических фигур, снижение памяти, особенно кратковременной. Утрачены бытовые и профессиональные навыки. Парезов, расстройств чувствительности, атаксии нет.

Результаты основных лабораторных и инструментальных исследований: сахар — 10,7 ммоль/л, лактат крови — 5,51 ммоль/л. Антитела к фосфолипидам — отрицательные.

ЭКГ: изменения миокарда нижней и боковой стенок гипертрофированного левого желудочка. Синдром ранней реполяризации желудочков.

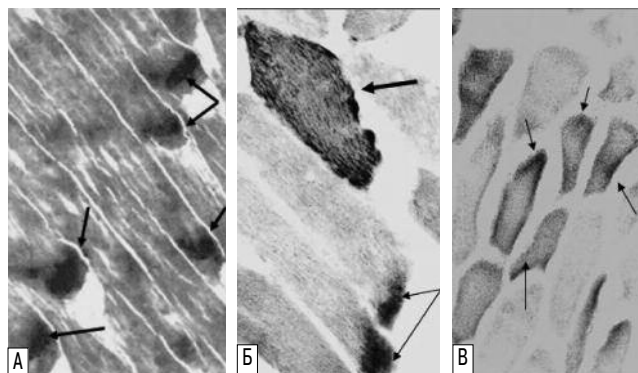


рис. 5: Гистологическое и гистохимическое исследование биоптата четырехглавой мышцы бедра больного У.:

А) продольный срез: рваные красные волокна (позитивная реакция в краевых участках волокон) (стрелки). Модифицированный трехцветный метод Гомори. Увеличение 200 х.

Б) гистохимическая реакция на СДГ: СДГ-позитивный феномен КРВ в косоперечном срезе мышечного волокна (толстая стрелка). Снижение реакции на СДГ в продольных срезах волокон с СДГ-позитивным феноменом КРВ в краевых участках (тонкие стрелки). Увеличение 400 х.

В) поперечный срез: гистохимическая реакция на СДГ; смещение митохондрий к периферии мышечных волокон (стрелки), расценивающееся как СДГ-положительный феномен КРВ. Увеличение 200 х

ЭХО-КТ: умеренная несимметричная гипертрофическая кардиомиопатия без обструкции выносящего тракта левого желудочка. Митральная регургитация 1 степени.

МРТ головного мозга от 8 декабря 2008 г. (около 3,5 месяцев от развития ИПЭ): в режиме T2 и T2 FLAIR в коре задне-теменно-височной области выявляется гиперинтенсивный очаг с более четкими границами, чем при исследовании 5 сентября 2008 г. Выраженное расширение заднего рога левого бокового желудочка, сигнал от белого вещества вокруг него повышен (локальный лейкоареоз). В режиме T1 в коре теменно-височной доли слева выявляется сигнал повышенной интенсивности (ламинарный некроз) (рис. 4В-Е). В режиме гемо признаки кровоизлияний в коре отсутствуют. Сигнал от медиальных отделов лентиккулярных ядер симметрично повышен в режиме T1 и снижен в режиме T2.

КТ головного мозга от 8 декабря 2008 г. (около 3,5 месяцев от развития ИПЭ): зона неоднородно пониженной плотности в височно-теменно-затылочной области слева. Очаги повышенной плотности (кальцификаты) в медиальных отделах лентиккулярных ядер с двух сторон (рис. 4Ж), слабо выраженное диффузное снижение плотности белого вещества вокруг боковых желудочков мозга. Умеренно расширены боковые желудочки, больше левый, и субарахноидальные пространства.

ЭЭГ: выраженные общемозговые изменения в виде замедления основного коркового ритма с редукцией его в задних отделах левого полушария. Пароксизмальная медленная активность в лобных отделах левого полушария. Эпилептиформные знаки также больше выражены в лобных отделах слева, усиливаются при гипервентиляции.

Не выявлено патологии при следующих исследованиях: коагулограмма, агрегация тромбоцитов, антител к фосфолипидам и ДНК, антинуклеарный фактор, УЗИ органов брюшной полости и почек.

Биопсия четырехглавой мышцы: при гистологическом и гистохимическом исследовании обнаружены признаки, характерные для митохондриальной цитопатии — атрофические изменения единичных мышечных волокон, наличие рваных красных волокон при окраске по Гомори, снижение реакции на ЦО, СДГ- и ЦО-позитивный феномены РКВ в ряде волокон (рис. 5).

МРТ от 7 сентября 2009 г. (год после развития ИПЭ): корковый очаг прежней локализации в режиме T2, увеличилось расширение левого бокового желудочка. В режиме T1 гиперинтенсивный сигнал по извилинам уменьшился. Признаков петехиальных кровоизлияний нет. Проводилось лечение милдронатом, нобеном, витаминами группы В, цитофлавином. Отмечено улучшение понимания обращенной речи, чтения. После выписки постоянно проводились повторные курсы энерготропной и трофической терапии (нобен, кортексин, церебро, витамины). До января 2010 г. состояние оставалось стабильным.

Наследственность: мать с 44 лет страдает сахарным диабетом 1 типа, отмечает небольшое снижение слуха. В декабре 2008 г. у нее выявлена мутация мтДНК в гетероплазмическом состоянии, характерная для MELAS-синдрома.

Обсуждение

Диагноз MELAS и наличие ИПЭ у наших больных не вызывали сомнения; диагноз основывался на типичных клинических и нейровизуализационных проявлениях (рис. 1–2, 4), лактат-ацидозе, характерных гистологических и гистохимических изменениях в мышечных биоптатах (рис. 3, 5), а также обнаружении мутации митохондриальной ДНК A3243G.

Представленные наблюдения наглядно демонстрируют трудности диагностики ИПЭ при MELAS, которые ошибочно трактовались как ишемический инсульт (ИИ). Между тем, дифференциальный диагноз ИИ и ИПЭ имеет большое практическое значение, поскольку ИПЭ связаны не с ишемией головного мозга вследствие нарушения кровообращения, а с метаболическими расстройствами, в первую очередь, в нейронах и других клеточных элементах мозга, а также в эндотелии микроциркуляторного русла мозга [14, 18]. Различия патогенеза ИИ и ИПЭ определяют различную лечебную тактику, как в остром периоде, так и в ходе вторичной профилактики.

При дифференциальном диагнозе ИПЭ и инфаркта мозга учитываются следующие симптомы.

- Постепенное, на протяжении нескольких дней нарастание очаговых неврологических симптомов, отмечавшееся у обоих наших больных, что не характерно для ишемического инсульта, и на что обращается внимание в литературе [13, 15]. Патологической основой такого темпа развития служит постепенное нарастание энергетической недостаточности мозга вследствие нарушения окислительного фосфорилирования в митохондриях.
- Постепенное снижение уровня бодрствования, которое находится в диссонансе с относительно неглубоким очаговым неврологическим дефицитом, не сопровождается вторичным стволовым синдромом и, следовательно, не может быть объяснено нарастанием инфаркта мозга и

отека. В основе указанных симптомов также лежит расстройство метаболизма, обусловленное нарушением энергетического обеспечения мозга.

- Развитие в остром периоде повторных локальных и генерализованных эпилептических припадков (первая больная), которые, по данным литературы, встречаются у 2/3 больных с ИПЭ [14]. Припадки не связаны с НМК, так как источником их генерации служит разрядная активность в обоих полушариях головного мозга, а не в структурах, приуроченных к определенному бассейну мозговых артерий. Рецидивирующий характер припадков и отсутствие выраженной стойкой очаговой неврологической симптоматики также не характерны для острого инфаркта мозга.
- Полная проходимость артерий мозга по данным дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий и церебральной ангиографии, что не типично для ИИ.
- Особенности нейровизуализационной картины: преимущественно корковая локализация очагов и их «заднее расположение», что характерно для MELAS и объясняется большей уязвимостью нейронов этих областей в связи их большей энергетической потребностью [14, 26]. Еще одной нейровизуализационной особенностью служит исчезновение некоторых очагов, в основе которых, по-видимому, лежит отек, а не некроз вещества мозга вследствие метаболических нарушений (наблюдение 1). В тех случаях, когда развивается некроз, он носит ламинарный характер и выглядит на МРТ в режиме T1 как светлая полоска, повторяющая форму коры головного мозга, а не как инфаркт корково-подкорковой локализации, характерный для нарушения кровообращения в более крупных артериях мозга. Диагностическую помощь может оказать и КТ головного мозга, которая обнаруживает характерные для MELAS кальцификаты во внутренних отделах лентикулярных ядер [8, 9, 25]. Они были найдены у больного У., которому проводилась КТ головного мозга (рис. 5). При МРТ кальцификаты обнаруживаются хуже.
- ЭЭГ при ИПЭ выявляет генерализованную эпилептическую активность, обусловленную повышенной разрядной активностью нейронов из-за нестабильности их мембранного потенциала, поддержание которого зависит от митохондриальной энергопродукции. Отмеченные изменения не характерны для инфарктов мозга, при которых, как правило, выявляются локальные медленные, реже локальные эпилептические знаки [20].

Регресс очаговых неврологических симптомов при ИПЭ у больных с MELAS различен и зависит от выраженности метаболических нарушений, обусловленных энергетической недостаточностью нейронов. В тех случаях, когда не развивается выраженный некроз коры головного мозга, как это было у первой нашей больной, происходит практически полное восстановление неврологических функций. Напротив, значительные некротические изменения коры сопровождаются выраженными остаточными явлениями, как это отмечалось во втором нашем наблюдении.

При диагностике ИПЭ большое значение имеет комплексная оценка клинических проявлений MELAS. У обоих больных имелись клинические и нейровизуализационные признаки энцефалопатии (снижение памяти, атаксические расстройства, расширение желудочков мозга, субарахноидаль-

ных пространств мозга и мозжечка). Энцефалопатия служит одним из основных клинических проявлений MELAS, значимость и патофизиологическая основа которой отражены в названии заболевания. При этом ее признаки, обусловленные хронической энергетической недостаточностью головного мозга, могут предшествовать ИПЭ или появляться после них. Так, у первой пациентки клинические признаки энцефалопатии (снижение памяти) выявились после ИПЭ. В отличие от этого случая, у второго больного МРТ-признаки энцефалопатии (расширение желудочков и субарахноидальных пространств) уже имелись к моменту развития первого ИПЭ.

Наряду с энцефалопатией диагностическое значение имеет присутствие других неврологических или системных проявлений MELAS: нейросенсорной тугоухости, мигреноподобных головных болей, кардиомиопатии, сахарного диабета, низкорослости, непереносимости физических нагрузок, повышенной мышечной утомляемости [9, 25, 26]. Различное сочетание этих признаков имелось у обоих наших пациентов. По-видимому, следует обращать внимание не только на низкорослость, но и на астеническую, субтильную конституцию пациентов, которая патогенетически также может быть связана с митохондриальной недостаточностью в мышцах и подкожно-жировой клетчатке.

Наконец, немаловажное значение при диагностике имеет семейный анамнез: заболевание наследуется по материнской линии, так как мтДНК передается только с яйцеклеткой [5]. При этом необходимо учитывать, что степень выраженности и характер клинических проявлений у членов одной семьи могут значительно варьировать [13, 26]. Так, мать первой пациентки страдала мигренью, а второго больного — сахарным диабетом, тогда как типичные проявления MELAS у них отсутствовали.

Течение заболевания в целом, а не каждого конкретного ИПЭ, характеризуется прогрессивностью с рецидивированием ИПЭ и нарастанием симптомов энцефалопатии [21, 24]. Наблюдение за нашими больными на протяжении более года после постановки правильного диагноза позволяет предполагать, что регулярный прием препаратов, улучшающих функцию дыхательной цепи митохондрий (кудесан, идебенон) и антиоксидантов (мексидол) позволяет стабилизировать состояние больных. Именно эти препараты рекомендуются при митохондриальной недостаточности [2, 3]. Однако достоверная оценка их профилактической эффективности требует большего срока наблюдения за большим числом больных.

Следует подчеркнуть, что подходы к лечению ИПЭ отличаются от таковых при инфарктах мозга и направлены на улучшение функции дыхательной цепи митохондрий (идебенон, актовегин, глителин, цитофлавин), тогда как применение сосудистых препаратов, широко используемых при ишемическом инсульте, патогенетически не обосновано. Выраженный положительный эффект пульс-терапии метипредом у нашей первой больной, очевидно, связан в противоотечным действием препарата, поскольку именно вазогенный отек лежит в основе ИПЭ, поддающихся значительному регрессу. Выраженное улучшение состояния больной после пульс-терапии заслуживает особого внимания, поскольку в литературе имеется предостережение об ее применении при митохондриальной патологии [8].

В заключение еще раз следует подчеркнуть, что ишемические НМК у лиц молодого возраста необходимо дифференцировать с ИПЭ при MELAS. Дифференциальный диагноз основывается на особенностях клинических, нейровизуализационных, электрофизиологических проявлений, а также на патогномоничных для MELAS, результатах мышечной биопсии и генетического обследования.

Список литературы

1. Темин П.А., Никанорова М.Ю., Николаева Е.А. Синдром MELAS (митохондриальная энцефалопатия, лактат-ацидоз, инсультоподобные эпизоды): основные проявления, критерии диагностики, возможности лечения // Неврол. журн. 1998; №2: 43–48.
2. Иллариошкин С.Н. Первичная и вторичная митохондриальная недостаточность в неврологии и подходы к ее коррекции // Consilium medicum. 2007; № 8: 105–106.
3. Лукьянова Л.Д. Новые возможности коррекции митохондриальной дисфункции в лечении неврологических заболеваний // Consilium medicum. 2007; № 8: 102–103.
4. Смирнова И.Н., Кистенев Б.А. и др. Инсультоподобное течение митохондриальной энцефалопатии (синдром MELAS) // Атмосфера. Нервные болезни. 2006; №1: 33–36.
5. Cummins J.M., Wakayama T., Yanagimachi R. Fate of microinjected sperm components in the mouse oocyte and embryo. *Zygote* 1997; 5: 301–308.
6. DiDonato S. Multisystem manifestations of mitochondrial disorders. *J. Neurol.* 2009; 256: 693–710.
7. Filosto M., Tomelleri G., Tonin P. et al. Neuropathology of mitochondrial diseases. *Biosci. Rep.* 2007; 27: 23–30.
8. Finsterer J. Central nervous system manifestations of mitochondrial disorders. *Acta Neurol. Scand.* 2006; 114: 217–238.
9. Finsterer J. Genetic, pathogenetic, and phenotypic implications of the mitochondrial A3243G tRNA^{Leu} (UUR) mutation. *Acta Neurol. Scand.* 2007; 116: 1–14.
10. Goto Y-I., Nonaka I., Horai S. A mutation in the tRNA^{Leu}(UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 1990; 348: 651–653.
11. Haas R.H., Parikh S., Falk M.J. et al. The depth evaluation of suspected mitochondrial disease. *Mol. Genet. Metab.* 2008; 94: 16–37.
12. Hirano M., Ricci E., Koenigsberger M.R. et al. MELAS: an original case and clinical criteria for diagnosis. *Neuromuscul. Disord.* 1992; 2: 125–135.
13. Hirano M., Pavlakis S.G. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS): *J. Child Neurol.* 1994; 9: 4–13.
14. Iizuka T., Sakai F. Pathogenesis of stroke-like episodes in MELAS: Analysis of neurovascular cellular mechanisms. *Curr. Neurovasc. Res.* 2005; 2: 29–45.
15. Iizuka T., Sakai F., Suzuki N. et al. Neuronal hyperexcitability in stroke-like episodes of MELAS syndrome. *Neurology* 2002; 59: 816–824.
16. Kobayashi Y., Momoi M.Y., Tominaga K. et al. A point mutation in the mitochondrial tRNA^{Leu}(UUR) gene in MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1990; 173: 816–822.

17. Macmillan C., Lach B., Shoubridge E.A. Variable distribution of mutant mitochondrial DNAs (tRNA^{Leu}[3243]) in tissues of symptomatic relatives with MELAS: the role of mitotic segregation. *Neurology* 1993; 43: 1586–1590.
18. Michelson D.J., Ashwal S. The pathophysiology of stroke in mitochondrial disorders. *Mitochondrion* 2004; 4: 665–674.
19. Naviaux R.K. The spectrum of mitochondrial disease. In: *Mitochondrial and metabolic disorders- a primary care physician's guide*. NJ: Psy-Ed Corp., 1997: 3–10.
20. Nunes B., Barros J., Correia M., Lopes J.C. Epilepsy and cerebrovascular diseases in an outpatient clinic. *Cerebrovasc. Dis.* 1994; 4: 96–100.
21. Pachalska M., MacQueen B.D. Episodic aphasia with residual effects in a patient with progressive dementia resulting from a mitochondrial cytopathy (MELAS). *Aphasiology* 2001; 15: 599–615.
22. Pavlakis G.S., Phillips P.C., DiMauro S. et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes: a distinctive clinical syndrome. *Ann. Neurol.* 1984; 16: 481–488.
23. Sarnat H.B., Marin-Garcia J. Pathology of mitochondrial encephalomyopathies. *Can. J. Neurol. Sci.* 2005; 32: 152–166.
24. Sartor H., Loose R., Tucha O. et al. MELAS: a neuropsychological and radiological follow-up study. *Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke*. *Acta Neurol. Scand.* 2002; 106: 309–313.
25. Sparaco M., Simonati A., Cavallaro T. et al. MELAS: clinical phenotype and morphological brain abnormalities. *Acta Neuropathol.* 2003; 106: 202–212.
26. Sproule D.M., Kaufmann P. Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. Basic concepts, clinical phenotype, and therapeutic management of MELAS syndrome. *Ann. NY. Acad. Sci* 2008; 1142: 133–158.
27. Zeviani M., S.Di Donato. Mitochondrial disorders. *Brain* 2004; 127: 2153–2172.

Stroke-like episodes in mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis

L.A. Kalashnikova, L.A. Dobrynina, A.V. Sakharova, R.P. Chaykovskaya, M.F. Mir-Kasimov, R.N. Kononov, A.A. Shabalina, M.V. Kostyreva, V.V. Gnezditsky, S.V. Protsky

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

Key words: mitochondrial encephalomyopathy, stroke-like episodes, MELAS, ischemic stroke in young adults

We described two patients (female, 47 years and male, 42 years) with mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS). Diagnosis was confirmed by genetic study (A3243G mitochondrial DNA mutation was found), muscle biopsy and elevated lactate level in the blood. Clinical picture of stroke-like episodes was presented by symptoms of mainly involvement of the posterior brain area (fluent and amnesic aphasia, hemianopia, paresis, ataxia), as well as by headache and epileptic seizures. In the first patient stroke-like episodes recurred but their symptoms almost completely

regressed with time. The second patient had severe residual neurological deficit. Other clinical manifestations included hearing loss, memory deterioration, cardiomyopathy, fatigue and type 1 diabetes mellitus. MRI in acute period of stroke-like episodes found cortical lesions mainly in the posterior parts of the brain. They completely disappeared in the first case, but persisted in the second patient. The differential diagnosis of stroke-like episodes and ischemic stroke and approaches to treatment are discussed.

Контактный адрес: Калашникова Людмила Андреевна — докт. мед. наук, проф., главн. науч. сотр. 3-го неврологического отделения Научного центра неврологии РАМН. Москва 125367, Волоколамское шоссе, дом 80. Тел.: +7 (495) 490-22-17;
e-mail: kalashnikovaNCN@yandex.ru

Л.А. Добрынина — канд. мед. наук, науч. сотр. 3-го неврологического отделения Научного центра неврологии РАМН;

А.В. Сахарова — канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории патологической анатомии Научного центра неврологии РАМН;

Р.П. Чайковская — врач-патологоанатом лаборатории патологической анатомии Научного центра неврологии РАМН;

М.Ф. Мир-Касимов — мл. науч. сотр. лаборатории патологической анатомии Научного центра неврологии РАМН;

Р. Н. Коновалов — канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения лучевой диагностики Научного центра неврологии РАМН;

А.А. Шабалина — канд. мед. наук, науч. сотр. лаборатории гемореологии и гемостаза с группой клинических анализов Научного центра неврологии РАМН;

М.В. Костырева — врач-лаборант лаборатории гемореологии и гемостаза с группой клинических анализов Научного центра неврологии РАМН;

В.В. Гнездицкий — докт. мед. наук, проф., зав. лаб. клинической нейрофизиологии Научного центра неврологии РАМН;

С.В. Процкий — врач-нейрохирург нейрохирургического отделения Научного центра неврологии РАМН (Москва)

История кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Ростовского государственного медицинского университета

В.А. Балязин

Ростовский государственный медицинский университет (Ростов-на-Дону)



Коллектив кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Ростовского государственного медицинского университета

В ноябре 2008 г. была отмечена знаменательная дата — 150-летие со дня рождения выдающегося отечественного невролога профессора Ливерия Осиповича Даркшевича. Л.О. Даркшевич был учеником Алексея Яковлевича Кожевникова — основоположника отечественной неврологии и создателя московской неврологической школы.

В конце XIX в. профессор Л.О. Даркшевич, став руководителем кафедры нервных и душевных болезней Казанского университета, создал свою неврологическую школу. Одним из видных ее учеников был профессор Павел Иосифович Эмдин. В 1920 г. П.И. Эмдин после успешной защиты докторской диссертации переезжает в Ростов-на-Дону и начинает работать в должности приват-доцента на кафедре нервных и душевных болезней медицинского факультета Донского, бывшего Варшавского университета.

В 1924 г. после разделения общей кафедры на кафедру нервных болезней и кафедру психиатрии получивший звание профессора П.И. Эмдин возглавил кафедру нервных

болезней. С этого времени начинается история кафедры нервных болезней Ростовского государственного медицинского университета, которую можно условно разделить на шесть основных периодов.

1924–1941 гг. Под влиянием идей выдающегося отечественного невролога профессора Владимира Михайловича Бехтерева и своего учителя профессора Л.О. Даркшевича о необходимости внедрения в неврологию нейрохирургии, профессор П.И. Эмдин начинает применять в неврологической работе нейрохирургические методы диагностики и лечения. Поэтому ростовская кафедра и школа с первых дней своего создания стали формироваться одновременно как неврологическая и нейрохирургическая. Причем, в отличие от московской и ленинградской школ, которые формировались в это же время, кадры нейрохирургов в ростовской школе стали готовить не из хирургов, а из неврологов. Так возникла необходимая для того времени специальность невролог-нейрохирург. В этом была оригинальность, самобытность и прогрессивность ростовской неврологической школы.

С момента создания кафедры получает собственную клинику, расположенную в отдельном здании в клиническом городке медицинского факультета университета. Сначала там было 30, позже — 100 коек. При клинике открываются операционная и физиотерапевтический кабинет, лекционный зал, учебные комнаты для студентов и научные лаборатории.

Первыми неврологами-нейрохирургами стали ученики профессора П.И. Эмдина — Х.И. Гаркави, Д.Г. Шефер, В.А. Никольский, а несколько позже — К.А. Шпиглер, Л.Я. Бляхман, Я.И. Бегун и Н.Д. Мехтиева. Первыми неврологами этой школы были Н.М. Иценко, Я. Н. Корганов, П.М. Миниович, С.А. Гинзбург, И.С. Журид, Е.Ф. Воронкина и Л.И. Шурова.

Учебную работу со студентами и врачами вели практически все сотрудники кафедры. Это было необходимо, так как вопрос о подготовке кадров специалистов — неврологов и особенно неврологов-нейрохирургов, стоял в то время очень остро. Причем кроме неврологии, на кафедре преподавали и основы нейрохирургии. Так было и все последующие годы, пока нейрохирургия как предмет не была включена в учебный план всех вузов страны.

Основное внимания в лечебной и научной работе на кафедре в этот период уделялось эпидемическому энцефалиту, поразившему Ростов-на-Дону и Донской край. Изучались и другие заболевания нервной системы в частности опухоли головного и спинного мозга. Разрабатывались и внедрялись методы малой нейрохирургии: люмбальная, субокципитальная и вентрикулярная пункции. Делались первые шаги и в большой нейрохирургии: обработка травм периферических нервов и черепно-мозговых травм и даже удаление опухолей головного мозга. Особенно успешно развивалась хирургия внутрипозвоночных опухолей. Этому способствовало внедрение в практику миелографии с водонерастворимым контрастным веществом для уточнения уровня локализации опухоли.

Почти все научные работы сотрудников кафедры этого периода были защищены как кандидатские или докторские диссертации, а некоторые из них были изданы как монографии.

Постепенно доктора наук становятся профессорами, избираются заведующими кафедр нервных болезней других вузов и покидают Ростов. На новом месте они создают уже свои школы: Х.И. Гаркави — школу неврологов и нейрохирургов в Горьком, Д.Г. Шефер — в Свердловске, Н.М. Иценко — вначале в Иванове, а затем в Воронеже, Я.Н. Корганов — в Ереване, П.А. Миниович — в Донецке. Профессор В.А. Никольский остается в Ростове-на-Дону, занимая на кафедре должность доцента.

1941–1944 гг. Во время Великой Отечественной войны кафедра, как и весь мединститут, была эвакуирована в Куйбышев. Большинство сотрудников были призваны в армию: ушли на фронт или работали в тыловых госпиталях. Сведений об этом периоде в жизни кафедры мало, однако известно, что на второй день войны кафедра полностью сформировала и направила на фронт четыре нейрохирургические бригады в виде так называемых отдельных рот медицинского усиления — ОРМУ. Эти бригады возглавили сотрудники кафедры В.А. Никольский, К.А. Шпиглер, Л.Я. Бляхман и Л.И. Бегун. Двое из них — Л.Я. Бляхман и Я.И. Бегун — погибли в 1943 г. на Западном



П.И. Эмдин, зав. кафедрой нервных болезней и нейрохирургии Ростовского медицинского института с 1924 по 1952 гг.

фронте. Все участники войны и работники тыла — сотрудники кафедры, за успешную работу были награждены орденами и медалями.

П.И. Эмдин во время войны по возрасту в действующей армии не служил, он работал главным военным нейрохирургом в госпиталях Среднеазиатского военного округа. Его лечебная и научная работа этого времени нашла отражение в сборнике трудов «Военная медицина глубокого тыла», изданном в 1945 г.

Сотрудники кафедры не прекращали научной работы и на фронте. В.А. Никольский в 1943 г. на прифронтовой конференции военных врачей выступает с большим докладом о хирургическом лечении огнестрельных ранений головы, а затем успешно защищает докторскую диссертацию по первичным внутрипозвоночным опухолям. С.А. Гинзбург, работая в военном госпитале, в 1944 г. защищает кандидатскую диссертацию по травматической эпилепсии.

1944–1952 гг. В конце 1944 г. Ростовский медицинский институт и кафедра нервных болезней возвращаются из эвакуации в родной город.

Довоенное здание кафедры было разрушено, и поэтому кафедра и клиника разместились в сохранившемся здании института, где было развернуто всего 60 коек и небольшая операционная.

Кафедру вновь возглавляет профессор П.И. Эмдин. Руководство нейрохирургической работой поручается демобилизованному В.А. Никольскому. На кафедру возвращаются и другие демобилизованные из армии сотрудники: неврологи-нейрохирурги К.А. Шпиглер и Н.Д. Мехтиева, невропатолог С.А. Гинзбург. Коллектив кафедры пополняется и неврологами-нейрохирургами — И.Н. Дьяконовой и В.А. Парубец, и новыми неврологами — Ц.Е. Кларнет и Р.И. Домбровской.

Начинается восстановление кафедры, возобновляется учебная, лечебная и научная работа. Естественно для того времени, основное внимание уделяется в учебной работе подготовке кадров, а в лечебной и научной — долечиванию раненных больных: трепанационному синдрому и краниопластике, хирургическому лечению посттравматических абсцессов, травматической эпилепсии и другим, более поздним осложнениям военных травм. Определенное внимание уделяется и лечению опухолей головного и спинно-



В.А. Никольский — зав. кафедрой нервных болезней и нейрохирургии Ростовского медицинского института с 1952 по 1975 гг.

го мозга, хирургическому лечению невралгии тройничного нерва — бульбарной трактотомии, других заболеваний нервной системы.

Практически все работы сотрудников кафедры этого периода были защищены как кандидатские диссертации.

В январе 1952 г. профессор П.И. Эмдин был репрессирован и заведовать кафедрой стал к тому времени уже профессор Виктор Александрович Никольский.

1952—1975 гг. Главная черта этого периода истории кафедры: нейрохирургическое направление становится основным в лечебной и научной работе. Это было обусловлено не только личными интересами нового руководителя кафедры профессора В.А. Никольского и других сотрудников кафедры — неврологов-нейрохирургов, но и требованиями времени. К этому времени кафедра стала как фактически, так и юридически нейрохирургическим центром не только для Ростова-на-Дону и Ростовской области, но и для всех краев и республик юга России и Северного Кавказа.

За этот период клиника как база кафедры вначале реконструируется и расширяется до 65 коек, а затем усилиями В.А. Никольского и Э.С. Темирова на месте старого здания строится новое трехэтажное, со стационаром на 125 коек, хорошо оборудованным операционным блоком и другими необходимыми для нейрохирургии лабораториями и кабинетами: офтальмологическим, отоларингологическим и рентгеновским, а также электрофизиологической, гистологической и биохимической лабораториями. Было расширено и дооснащено уже существующее физиотерапевтическое отделение и построен бассейн для подводного вытяжения позвоночника.

Появляется и совершенствуется новое, третье поколение неврологов и нейрохирургов — Э.С. Темиров, Н.Н. Голыш, а несколько позже и четвертое поколение — В.А. Балязин, В.С. Бойченко, М.И. Кравченко, Т.А. Шлепова. Новое поколение врачей сравнительно быстро овладевает специальностью и вносит значительный вклад в учебную, лечебную и научную работу кафедры.

Важным достижением этого периода можно считать организацию при кафедре анестезиологического и реанимационного отделения, что позволило перейти при операциях к общему обезболиванию и значительно расширило

объем, диапазон и переносимость большими нейрохирургическими операциями.

Другим, не менее важным, достижением этого периода явилась разработка, усовершенствование и внедрение в практику метода церебральной ангиографии. Это привело к значительному улучшению диагностики ряда заболеваний головного мозга — опухолей, аневризм и гематом. Развитие церебральной ангиографии на кафедре достигло такого уровня, что в 1953 г. В.А. Никольский и Э.С. Темиров были приглашены на заседание Московского научного общества нейрохирургов с докладами по ангиографии. В 1959 г. в г. Ростове-на-Дону была проведена Всесоюзная конференция по ангиографии, а в 1961 г. на II Международном конгрессе нейрохирургов в Вашингтоне был представлен программный доклад по ангиографической диагностике опухолей головного мозга. Докладчиками на этих форумах были В.А. Никольский и Э.С. Темиров.

За это время были выполнены работы по математическим методам диагностики опухолей головного мозга, электрофизиологической диагностике эпилепсии и других заболеваний головного мозга, ангиографической диагностике опухолей головного мозга с помощью не только каротидной, но и вертебральной ангиографии и синусографии. Причем и вертебральная ангиография, и каротидная, были разработаны и доведены В.А. Балязиным до уровня широкого практического применения.

Разрабатывались и внедрялись и другие рентгеноконтрастные методы: спондилорадикулосаккография для диагностики грыж межпозвонковых дисков, позволившая не только уточнять уровень грыжи, но и выработать показания к операции, миелография с водонерастворимыми и растворимыми контрастными веществами и веноспондилография для диагностики внутрипозвоночных опухолей, венография орбит для диагностики внутриорбитальной патологии.

Часть работ этого периода была посвящена хирургическому лечению различных заболеваний нервной системы: невралгии тройничного нерва, паркинсонизма путем стереотаксической деструкции глубоких структур головного мозга. Выполнены также работы по радикальному удалению парасагитальных, базальных и менингиом боковых желудочков и по радикальному удалению глиом больших полушарий головного мозга путем резекции долей и их частей, а также по удалению внутричерепных хронических субдуральных гематом. Были модифицированы операция А. Торкильдсена и операция при краниостенозе. Начата разработка операций по радикальному удалению невринома слухового нерва.

Некоторые работы этого периода имели прикладное значение для нейрохирургии. Это были работы по изучению обмена веществ в головном мозгу и состоянию желез внутренней секреции при мозговых опухолях.

Неврологическими проблемами в этот период занимались значительно меньше. Но была выполнена большая работа по клинике и морфологии бульбоспинальной амиотрофии и несколько работ по рассеянному склерозу, инсультам и эпилепсии.

Большинство работ этого периода были защищены как кандидатские диссертации, а работы В.В. Мартиросяна, Ю.П. Полосина, И.Н. Дьяконовой и Н.Н. Голыша — как

докторские. Из этого поколения сотрудников кафедры три доктора наук позднее перешли на самостоятельную работу и создали свои неврологические и нейрохирургические школы: Ю.П. Полосин — в Ивановском медицинском институте, И.Н. Дьяконова — в Казанском, а Н.Н. Голыш — в Ставропольском.

В 1975 г. профессор В.А. Никольский по возрасту перешел на должность второго профессора кафедры, а профессор-невролог В.В. Мартиросян стал заведующим кафедрой. Руководство нейрохирургической работой было поручено ассистенту Э.С. Темирову.

1975–1990 гг. Этот период истории кафедры характеризуется не только дальнейшим развитием нейрохирургического направления в лечебной и научной работе, но и более широкой разработкой неврологических проблем. Этого требовала прежде всего необходимость улучшения неврологической помощи населению региона. Конечно, свою роль сыграл и приход к руководству кафедрой профессора-невролога.

В учебной работе кафедры этот период знаменателен и тем, что с 1975 г. начинается официальное систематическое преподавание студентам кроме курса неврологии и курса нейрохирургии. До этого преподавания нейрохирургии на кафедре не велось и лишь в курсе неврологии освещались некоторые важные вопросы нейрохирургии. Сам факт, что преподавание нейрохирургии в медицинских вузах страны стало проводиться именно на базе кафедр неврологии, а не хирургии, подтверждает правоту ростовской неврологической школы о целесообразности подготовки нейрохирургов из неврологов.

Достижением этого периода явилось, прежде всего, оснащение кафедры компьютерным томографом. Этот новый метод позволил впервые визуализировать вещество головного мозга и морфологические изменения в нем, что значительно улучшило диагностику опухолей и других заболеваний головного мозга.

К более старшему поколению неврологов — М.И. Кравченко, В.С. Бойченко, Т.А. Шлеповой — присоединяется и молодое — Э.В. Сагертянц, И.В. Черникова и В.В. Ефремов. Новое поколение неврологов и нейрохирургов успешно вливается в коллектив кафедры и впитывает в себя его традиции.

Среди неврологических проблем особое внимание уделяется диагностике и лечению рассеянного склероза и эпилепсии. Широко изучаются также изменения в иммунной системе больного при различных заболеваниях нервной системы.

Разрабатываются, совершенствуются и внедряются новые нейрохирургические методы диагностики: ультразвуковые, ангиографические, компьютерно-томографические. Много внимания уделяется разработке и усовершенствованию хирургических методов лечения внутричерепных менингиом, гематом и других заболеваний. Основательно разрабатывается диагностика и хирургия опухолей задней черепной ямки и ствола головного мозга, начинает широко применяться радикальное удаление невринома слухового нерва.

Почти все работы этого периода защищены как кандидатские диссертации, а фундаментальная работа В.А. Балязина — как докторская диссертация.



В.В. Мартиросян, зав. кафедрой нервных болезней и нейрохирургии Ростовского медицинского института с 1975 по 1990 гг.

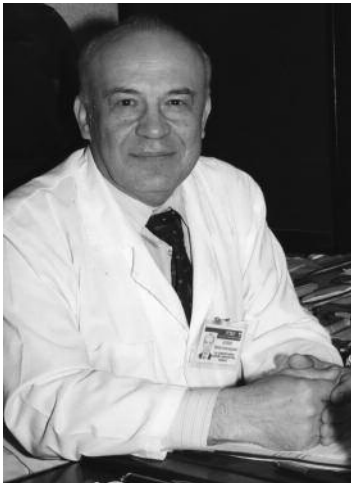
В 1990 г. профессор В.В. Мартиросян по возрасту переходит на должность второго профессора, а руководителем кафедры избирается профессор В.А. Балязин.

1990 г. — по настоящее время. Как и ранее, неврологи и нейрохирурги нескольких поколений работают на кафедре как единое целое. К ведущему поколению неврологов и нейрохирургов: В.В. Мартиросяну, М.И. Кравченко, Э.С. Темирову, В.А. Балязину, И.В. Черниковой, В.В. Ефремову, Э.В. Сагертянцу, — присоединяются молодые неврологи и нейрохирурги — З.А. Гончарова, Е.В. Будаева, В.В. Столяров. Ассистентом З.А. Гончаровой запланирована докторская диссертация, посвященная изучению патогенеза и лечению рассеянного склероза.

Совершенствуется учебная работа кафедры. В университете в дополнение к лечебному, педиатрическому и медико-профилактическому факультетам открываются новые — вечерний, а затем военный и стоматологический. Начинает действовать курс при кафедре, а теперь и самостоятельная кафедра постдипломной подготовки врачей-неврологов и нейрохирургов во главе с доцентом И.В. Черниковой, ассистентами неврологами И.А. Сафоновой, Е.В. Балязиной и нейрохирургом В.В. Столяровым. Ассистентом этой кафедры Е.В. Балязиной (Афанасьевой) запланирована докторская диссертация, посвященная изучению патогенетических механизмов классической невралгии, выпущена монография «Невралгия тройничного нерва».

Вводится мультимедийный метод обеспечения учебного процесса, разрабатываются и внедряются алгоритмы лекционных и практических занятий, издается ряд методических пособий, внедряется рейтинговая оценка знаний студентов и врачей. Кроме преподавания неврологии и нейрохирургии на кафедре начинается преподавание медицинской генетики.

Благодаря внедрению в повседневную практику ультразвуковых методов диагностики, рентгенокомпьютерной и магниторезонансной томографии, микрохирургической техники, интраоперационной диагностики с использованием цитологического метода и, конечно, совершенствованию анестезиологической и реанимационной служб, улучшается диагностика и расширяются диапазон и объем, усиливается радикальность операций. К примеру, возросла радикальность операций по поводу менингиом основания черепа, которые проходят без летальных исходов на протяжении последних 20 лет.



В.А. Бальязин, зав. кафедрой нервных болезней и нейрохирургии Ростовского государственного медицинского университета с 1990 г.

Помимо вмешательств при опухолях, травмах, аневризмах головного мозга и остеохондрозе позвоночника внедряются операции на периферической нервной системе, шунтирующие операции при открытых формах гидроцефалий. Разработано и внедрено в повседневную практику радикальное удаление невринома слухового нерва, внутриорбитальных опухолей, внутрикостных менингом клиновидной кости и менингиом стока венозных сосудов.

Значительным достижением этого периода можно признать разработку, усовершенствование и внедрение В.А. Бальязиным в практику впервые на юге России операции микровазкулярной декомпрессии корешков черепных нервов при невралгии тройничного и языкоглоточного нервов, лицевом гемиспазме. Операция оказалась весьма эффективной, о чем свидетельствует уже накопленный большой опыт. Таких значимых ближайших и отдаленных результатов не имела ни одна из применявшихся до этого операций.

Работы по неврологическим проблемам касались диагностики и патогенетической терапии рассеянного склероза, сосудистых заболеваний головного мозга, эпилепсии и вегетососудистых пароксизмов при гипоталамическом синдроме.

По велению времени ряд работ этого периода посвящен изучению изменений нервной системы у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. Это были работы по диагностике и лечению вегетососудистых расстройств и дисциркуляторной энцефалопатии у ликвидаторов.

Большинство из работ этого периода было защищено как кандидатские диссертации. Новаторство и оригинальность

некоторых из них были подтверждены авторскими свидетельствами и патентами. В 2007 г. доцентом В.В. Ефремовым защищена докторская диссертация на тему: «Иммуноопосредованные аспекты патогенеза церебро-васкулярной и аутоиммунной патологии центральной нервной системы и возможности коррекции».

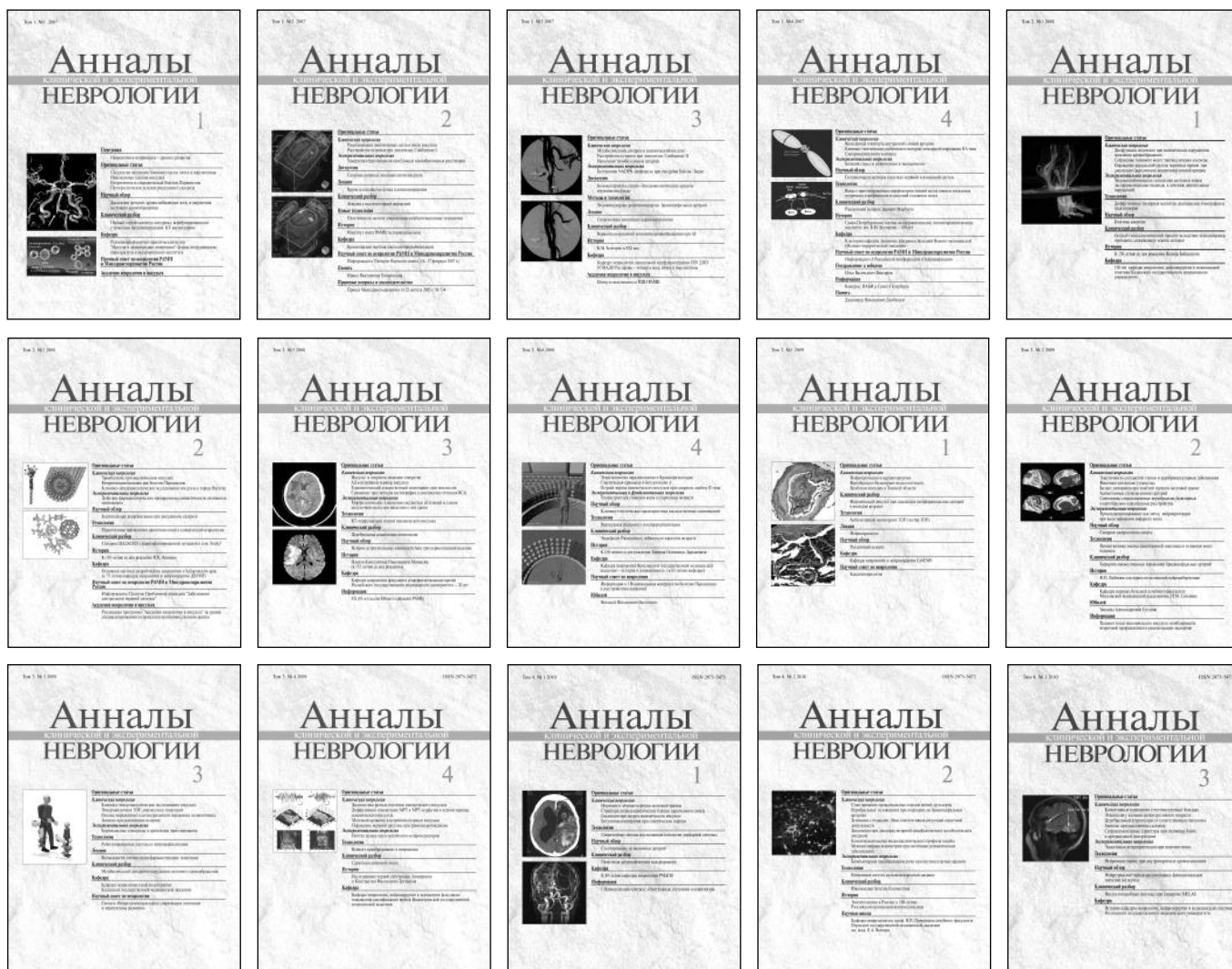
Показателем высокого авторитета кафедры этого периода является признание ее межобластным нейрохирургическим центром не только Северо-Кавказского региона, а всего Южного федерального округа (ЮФО). Руководителем центра был назначен профессор В.А. Бальязин.

Являясь нейрохирургическим центром Северокавказского региона кафедра организовала и провела ряд научно-практических конференций по неврологии и нейрохирургии: в 1990 г. во Владикавказе, в 1991 г. в Ростове-на-Дону, в 1992 г. в Нальчике, в 1993 г. в Махачкале, в 1994 г. в Черкесске. Как нейрохирургический центр ЮФО кафедра в 1999, 2002, 2005, 2008 гг. провела научно-практические конференции по неврологии и нейрохирургии для врачей не только Ростова-на-Дону и Ростовской области, но и всего ЮФО с участием гостей из Москвы, Санкт-Петербурга и других городов России. К каждой конференции был издан фундаментальный сборник научных трудов.

В течение всех лет работы коллектив кафедры готовил кадры квалифицированных врачей-специалистов. За эти годы было проведено более 80 выпусков врачей, среди которых значительное количество неврологов и нейрохирургов. Кроме того кафедра готовила высококвалифицированных врачей специалистов через ординатуру и аспирантуру. На кафедре учились и учатся иностранные студенты, ординаторы и аспиранты из разных стран мира. В среднем за год подготовку на кафедре проходит от пяти до 20 и более ординаторов и аспирантов, в том числе иностранцы. Ученики Ростовской неврологической школы успешно работают во многих регионах нашей страны и других странах мира: США, Ливане, Сирии, Йемене, Палестине, Саудовской Аравии, Португалии, Панаме, Венесуэле, Колумбии, Доминиканской Республике, Индии и Шри-Ланке и др.

Кафедра вела и ведет большую научную работу. Было выполнено и успешно защищено 14 докторских диссертаций, из них четыре — за последние годы. Выполненных и защищенных кандидатских диссертаций — более 60, из них за последние годы — 22. Было издано пять монографических работ, из них за последние годы — две. Ежегодно публикуются от десяти до 20 и более статей. Общее число авторских свидетельств — 22. Большинство из них приходится также на последние годы.

Контактный адрес: Бальязин Виктор Александрович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Ростовского государственного медицинского университета. Ростов-на-Дону 344022, пер. Нахичеванский, д. 38.
Тел. и факс: +7 (8632) 63-56-05; e-mail: balyazin@aaanet.ru.



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 (колонтикул) для помещения в верхней части страницы журнала.

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

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

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

Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру:

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

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

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

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

Таблицы. Каждая из них печатается на отдельной странице через два интервала и должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (при необходимости в таблицах можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. В таблицах желательно указывать статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и значимости полученных различий.

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

Подписи к иллюстрациям. Печатаются на отдельной странице через два межстрочных интервала с нумерацией арабскими цифрами соответственно номерам рисунков. Подпись к каждому рисунку

состоит из его названия и легенды, разъясняющей части рисунка, символы, стрелки и другие детали, которые могут быть неясны широкой аудитории читателей. В подписях к микрофотографиям указываются окраска (при необходимости) и степень увеличения.

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

научно – практическая олимпиада

МЕКСИДОЛ®
**10 лет врачебной
практики – гарантия
эффективности и
безопасности**

Обобщение опыта клинического
применения и научных исследований
препарата Мексидол®

*Фармасофт собирает друзей
10 лет ВМЕСТЕ!*

Организатор олимпиады - российская фармацевтическая компания
«Фармасофт» - производитель оригинального препарата **Мексидол®**

Сроки проведения: март 2010 – март 2011

Подробно всю информацию Вы можете узнать на нашем сайте www.mexidol.ru
в разделе «Олимпиада». E-mail: olimpiada@pharmasoft.ru

Организатор - компания  **ФАРМАСОФТ**



Мексиприм®

Надежное восстановление утраченного



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

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



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

ОБЩЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

Annals of clinical and experimental neurology

Уважаемые подписчики!

Напоминаем Вам, что в 2010 – 2011 гг.

во всех почтовых отделениях РФ

продолжается подписка на журнал

«Анналы клинической и экспериментальной неврологии»

Подписной индекс в каталоге «Пресса России»

29662

на 1-е полугодие – с 1 сентября до конца ноября;

на 2-е полугодие – с 1 апреля до конца мая.

Стоимость подписки на 2011 год:	
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.

Подписку можно также осуществить через редакцию журнала.

Для этого необходимо заполнить реквизиты и оплатить квитанцию.

Получатель платежа:

ЗАО «РКИ Соверо пресс»

119435 г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2/6

Р/с 40702810500170000407

В ОАО «Банк Москвы» (отделение «Хамовническое»)

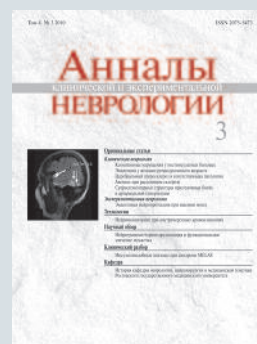
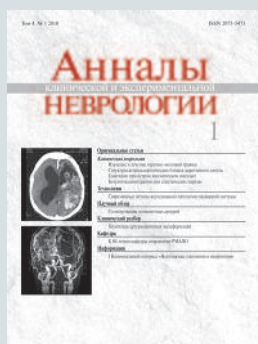
К/с 30101810500000000219

ИНН 7704193721 БИК 044525219

КПП 770401001

Тел./ факс: (499) 159-64-26, (499) 159-94-77 E-mail: soveropress@bk.ru

Подписка на сайте <http://www.soveropress.ru>



NYCOMED

АКТОВЕГИН®

энергия жизни



www.actovegin.ru
www.nycomed.ru

Универсальный антигипоксant и антиоксидant, 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 Дистрибушн Сентэ»:
119049 г. Москва, ул. Шаболовка, 10, корпус 2, 4 этаж.
Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25

Рег. номер: № П.Н. 014635/01 от 28.02.2008, № П.Н. 014635/02 от 14.03.2008, № П.Н. 014635/03 от 19.12.2007, № П.Н. 014635/04 от 19.12.2007, № П.Н. 014635/05 от 14.03.2008, № П.Н. 014635/06 от 29.02.2008, № П.Н. 014635/07 от 17.03.2008

NYCOMED

ferrer

Цераксон®

ЦИТИКОЛИН

НЕ УПУСТИ ВРЕМЯ

Инновационный нейропротектор с доказанной эффективностью

- Уменьшает объем поражения мозга при ишемическом инсульте¹
- Способствует восстановлению неврологических нарушений при инсульте и ЧМТ²
- Улучшает когнитивную функцию³



Информация для специалистов здравоохранения.
Рег. номер: ЛСР 000089 от 31.05.2007 для перорального раствора, ЛСР 002287/07 от 17.08.07 для инъекционных форм. Имеются противопоказания. Полная информация в инструкции по применению.

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

ООО «Никомед Дистрибушн Сентэ»: 119049, Москва, ул. Шаболовка, 10, корп. 2.
Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25, www.nycomed.ru; www.ceraxon.ru

J.Phyteu/11185
SRV02765

Плавикс®

(Клопидогреля гидросульфат)

Таблетки 75 мг

ОКС

Инсульт

Инсульт

ОКС

ЗПА

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

ДОКАЗАНО ЖИЗНЬЮ

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

Давос — 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



Рег. номер П №015542/01 от 05.03.2009.
RU.CLO.10.02.02