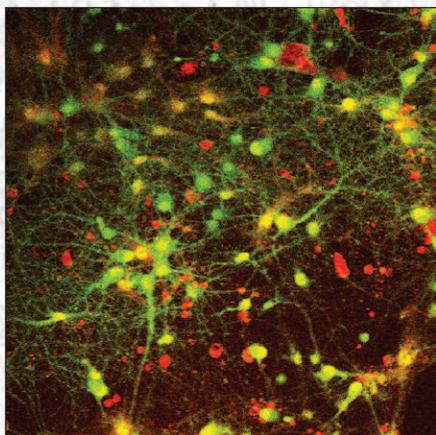


Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

2



Оригинальные статьи

Клиническая неврология

- Стентирование проксимальных отделов ветвей дуги аорты
- Церебральные осложнения при операциях на брахиоцефальных артериях
- Деменция с тельцами Леви и вегетативная регуляция сердечной деятельности
- Диссомния при дисциркуляторной энцефалопатии и метаболическом синдроме
- Клиническая оценка видеоаналитического профиля ходьбы
- Межполушарная асимметрия при системных ревматических заболеваниях

Экспериментальная неврология

- Компьютерное преобразование речи при постинсультных афазиях

Технологии

- Нейронные сети на мультиэлектродной матрице

Клинический разбор

- Ювенильная болезнь Гентингтона

История

- Эпилептология в России: к 100-летию Российской противэпилептической лиги

Кафедра

- Кафедра неврологии им. проф. В.П. Первушина лечебного факультета Пермской государственной медицинской академии им. акад. Е.А. Вагнера

АВОНЕКС®
(интерферон бета-1a)

Препарат первого выбора для длительной защиты от прогрессирования РС



Высокая эффективность с первого эпизода неврологических нарушений

- ▶ Замедление появления развернутой клинической картины рассеянного склероза при назначении сразу после первой клинической атаки

Надёжная защита, с которой пациенту комфортно жить

- ▶ Удобная схема применения (1 раз в неделю)
- ▶ Хорошая переносимость
- ▶ Отличное соблюдение назначений врача

Надёжная и длительная защита благодаря низкой иммуногенности

- ▶ Самая низкая частота появления нейтрализующих антител среди всех интерферонов

Надёжная защита, подтверждённая результатами клинических исследований

- ▶ Достоверная эффективность по параметрам активности и прогрессирования рассеянного склероза



ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»:
ул. Шаболовка, 10, корп. 2, 119049,
Москва, т.: (495) 933 5511, 502 1626,
ф.: (495) 502 1625, www.nycomed.ru

Информация для специалистов
здравоохранения.
Препарат зарегистрирован
МЗ РФ П № 016250/01 от 11.04.2008 г.
Имеются противопоказания.
Полная информация в инструкции по
применению.

NYCOMED

Главный редактор

З.А. Сулина

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. № 2 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, корректура: М.Е. Козлова, верстка: Е.В. Анферова.
Россия, 119435 г. Москва, Б. Пироговская, д. 2/6. Телефон-факс: (495) 622 95 30, e-mail: soveropress@bk.ru, www.soveropress.ru

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства

в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия 16 февраля 2007 года. Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-27224.

Решением президиума ВАК РФ журнал включен в перечень периодических изданий, рекомендованных для публикации работ соискателей ученых степеней.

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

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. 1Ж из статьи И.В. Мухиной, Л.Г. Хаспекоева (с. 45).

В номере:

Оригинальные статьи

4

Клиническая неврология

Ближайшие и отдаленные результаты стентирования проксимальных отделов ветвей дуги аорты

З.А. Сулина, А.О. Четкин, Г.И. Кунцевич, С.И. Скрылев, С.В. Процкий, А.Ю. Коцеев, В.Л. Щипакин, О.В. Лагода, А.В. Красников – Научный центр неврологии РАМН (Москва)

Оценка риска церебральных интраоперационных осложнений при реконструктивных операциях на брахиоцефальных артериях у пациентов с симптомным и асимптомным течением хронической недостаточности мозгового кровообращения

11

О.В. Лысиченкова, С.Г. Суханов, В.В. Шестаков, А.В. Кондратьев – Пермский институт сердца, филиал НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН (Пермь)

Деменция с тельцами Леви и вегетативная регуляция сердечной деятельности

15

И.Г. Тишкова, И.С. Преображенская – Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова (Москва)

Нарушения сна у больных с дисциркуляторной энцефалопатией и метаболическим синдромом

23

О.В. Любина, М.Ю. Максимова – Московский государственный медико-стоматологический университет, Научный центр неврологии РАМН (Москва)

Клиническая оценка видеоаналитического профиля ходьбы

30

С.А. Лихачев, В.А. Лукашевич – Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии (Минск, Республика Беларусь)

Память, внимание, индивидуальный профиль межполушарной асимметрии у пациентов с системными ревматическими заболеваниями

35

Н.В. Пизова, Е.И. Вербицкая, Н.В. Пережигина, А.В. Пизов – Ярославская государственная медицинская академия, Клиническая больница № 8 г. Ярославля, Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова, Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского (Ярославль)

Оригинальный метод оценки корковых афазий и нейродинамических речевых нарушений с использованием компьютерного преобразования временных параметров речи в остром периоде инсульта

С.В. Прокопенко, Е.Ю. Можейко, Т.Г. Визель – Красноярский государственный медицинский университет (Красноярск)

Новая технология в экспериментальной нейробиологии: нейронные сети на мультиэлектродной матрице

*И.В. Мухина, Л.Г. Хаспеков – Нижегородская государственная медицинская академия (Нижний Новгород),
Научный центр неврологии РАМН (Москва)*

Ювенильная болезнь Гентингтона

*Г.Е. Руденская, Н.М. Галева, Д.А. Саввин, В.П. Федотов, С.А. Курбатов, А.В. Поляков
– Медико-генетический научный центр РАМН, Российская детская клиническая больница (Москва),
Воронежская межобластная медико-генетическая консультация (Воронеж)*

Эпилептология в России: к 100-летию Российской противоэпилептической лиги

В.А. Карлов – Московский государственный медико-стоматологический университет (Москва)

Кафедра неврологии им. проф. В.П. Первушина лечебного факультета Пермской государственной медицинской академии им. акад. Е.А. Вагнера

А.А. Шутов – Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера (Пермь)

Ближайшие и отдаленные результаты стентирования проксимальных отделов ветвей дуги аорты

З.А. Суслина, А.О. Чечеткин, Г.И. Кунцевич, С.И. Скрылев, С.В. Процкий,
А.Ю. Кошечев, В.Л. Щипакин, О.В. Лагода, А.В. Красников

Научный центр неврологии РАМН (Москва)

Комплексное клиничко-ультразвуковое исследование проведено 29 пациентам до и после стентирования 29 подключичных артерий (ПКА) и двух плечевоголовных стволов (ПГС). В 28 случаях поражение ПКА/ПГС было представлено стенозами и в трех случаях – окклюзией ПКА. Клиника вертебрально-базиллярной недостаточности и (или) ишемии верхней конечности имела место у 97% больных. Ультразвуковая диагностика состояния ветвей дуги аорты показала высокую информативность метода в выявлении степени поражения ПКА/ПГС. Стентирование технически успешно выполнено в 94% случаев. В динамике обследовано 27 (93%) пациентов при среднем сроке наблюдения 16 месяцев [12, 30]. При проведении цветового дуплексного сканирования рестеноз выявлен в 18,5% наблюдений (пять больных). Рестенозы были клинически асимптомными у трех из пяти пациентов. Курение оказалось единственным статистически значимым фактором риска, ассоциированным с рестенозом.

Ключевые слова: стенозы и окклюзии ветвей дуги аорты, стентирование, позвоночно-подключичный стил-синдром, цветное дуплексное сканирование, рестеноз

Окклюдизирующие заболевания ветвей дуги аорты, в частности подключичных артерий (ПКА) и плечевоголового ствола (ПГС) часто наблюдаются у пациентов с множественным поражением артериального русла и встречаются приблизительно в 17% случаев симптомной патологии магистральных артерий головы. У пациентов с патологией ПКА/ПГС могут развиться клиника вертебрально-базиллярной недостаточности (ВБН) вследствие позвоночно-подключичного стил-синдрома (ППСС), возникнуть ишемия руки с возможной эмболизацией в дистальное артериальное русло или проявиться симптомы каротидной недостаточности в связи с эмболией в бассейн внутренней сонной артерии в случае поражения ПГС [1, 13, 18, 23–25].

В последние десятилетия в перечень реконструктивных сосудистых операций с успехом внедряются эндоваскулярные методы ангиопластики, которые стали достойной альтернативой открытым хирургическим вмешательствам. Использование стентов в дополнение к баллонной дилатации началось с 1990 г. и улучшило эффективность как непосредственных, так и отдаленных результатов эндоваскулярных операций. Установка стента предотвращает острое закрытие сосуда после его баллонной дилатации, уменьшает частоту дистальной эмболии фрагментами оставшейся бляшки, является методом выбора в лечении возникшей в ходе эндоваскулярного вмешательства диссекции сосуда, снижает частоту рестенозов [5, 10, 12, 14]. По данным разных авторов, технический успех при стентировании достигается в 90–100% наблюдений в случае стеноза ПКА и в 70–100% – при ее окклюзии [2, 3, 9, 10, 14, 15, 17, 19, 21, 22]. Однако до сих пор нет четких данных о частоте развития рестенозов и клинической динамике состояния пациентов в послеоперационном периоде.

Цель нашего исследования – оценить ближайшие и отдаленные результаты стентирования проксимальных отделов ветвей дуги аорты по данным клинического и ультразвукового исследований.

Характеристика больных и методов исследования

В исследование были включены 29 пациентов (18 мужчин и 11 женщин) в возрасте от 48 до 82 лет ($63,8 \pm 8,7$). За период с 2003 по 2009 г. баллонная ангиопластика со стентированием выполнена 27 больным на 29 ПКА (двум пациентам с двух сторон), из них в шести случаях – в сочетании с односторонним стентированием позвоночных артерий (ПА). Двум пациентам также проведено вмешательство на ПГС. Показаниями к выполнению эндоваскулярного вмешательства являлись: 1) клиническая картина ВБН и гемодинамически значимый стеноз I сегмента ПКА; 2) поражение I сегмента ПКА при наличии ППСС независимо от степени поражения и тяжести клинической картины заболевания; 3) стеноз ПКА, сопровождающийся выраженной и прогрессирующей ишемией руки на стороне поражения; 4) гемодинамически значимый стеноз ПГС независимо от клинических проявлений.

Объем исследования до операции включал оценку неврологического статуса, цветное дуплексное сканирование (ЦДС) ветвей дуги аорты, магнитно-резонансную или компьютерную томографию головного мозга и диагностическую церебральную ангиографию непосредственно перед вмешательством. Степень и протяженность поражения ПКА или ПГС рассчитывались по данным рентгеноконтрастной ангиографии с помощью компьютерной программы. Первичная оценка результатов стентирования проводилась непосредственно во время эндоваскулярной операции. В ближайшие и отдаленные

ленные сроки после операции проводились клинико-неврологический осмотр и ЦДС.

В 20 (61%) случаях были установлены баллонорасширяемые стенты (Genesis – 16, Jostent – 2) и в 11 (39%) случаях – саморасширяемые нитиноловые стенты (Precise – 6, Zilver – 8, Protégé® Rx – 1, Xact – 1). В семи случаях использовали стенты протяженностью 20 мм, в 24 случаях – 30 мм. Диаметр стентов во всех случаях составил 10 мм.

В течение пяти суток после вмешательства всем пациентам проводили клиническое и ультразвуковое исследования. В сроки от шести до 68 месяцев обследовано 27 (93%) пациентов, из них 15 – через шесть месяцев, 28 – в срок от 12 до 36 месяцев и семь – в срок свыше 36 месяцев. К настоящему времени минимальный срок наблюдения составил 12 месяцев. Проводился анализ факторов, которые могли быть сопряжены с развитием рестеноза. К ним относились: протяженность исходного поражения в артерии; наличие остаточного стеноза непосредственно после операции; тип стента; распространенность атеросклеротического поражения (ишемическая болезнь сердца, синдром Лериша); факторы риска атеросклероза – артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия (ГХС), курение, сахарный диабет (СД), мужской пол.

Статистическая обработка результатов проводилась с применением пакета компьютерных прикладных программ Statistica, версия 6.0 (StatSoft, США). При этом для анализа количественных признаков применялись следующие непараметрические методы: анализ связи (корреляции) двух признаков (метод Спирмена); сопоставление двух и трех независимых групп по количественному признаку (соответственно с использованием U-критерия Манн–Уитни); описательная статистика. Сравнение групп по качественным признакам проводилось с использованием точного критерия Фишера (ТКФ) и критерия Хи-квадрат (χ^2). Статистически значимыми результатами считали данные при $p < 0,05$.

Результаты

В дооперационном периоде в 22 (76%) наблюдениях из 29 имели место клинические проявления ВБН, из них у трех больных – вследствие перенесенного ишемического нарушения мозгового кровообращения. В шести случаях отмечали сочетание ВБН с ишемией руки I степени, согласно классификации А.В. Покровского [4]. У шести (21%) больных выявлены симптомы изолированной ишемии верхней конечности I степени. Клинически асимптомной была одна (3%) пациентка.

Разница артериального давления (АД) на руках ≥ 20 мм рт. ст. выявлена у 15 (62%) пациентов и составила в среднем $32,1 \pm 10,6$ мм рт. ст.

Основным этиологическим фактором поражения проксимальных отделов ветвей дуги аорты во всех случаях был атеросклероз. Ведущие факторы риска развития атеросклероза в группе обследованных больных показаны на рис. 1. У подавляющего большинства пациентов были выявлены АГ (83%) и ГХС (72%), половина пациентов были курильщиками (48%), и только небольшая часть больных страдала СД (17%). Подавляющее большинство пациентов (97%) имели два и более факторы риска развития атеросклероза. Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания были

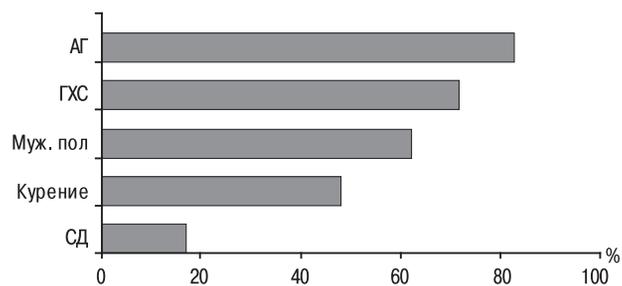


рис. 1: Частота факторов риска атеросклероза у больных с поражением ПкА/ПГС

представлены в 41% случаев (12 пациентов) ишемической болезнью сердца и в 28% случаев (восемь пациентов) – синдромом Лериша.

По данным ЦДС в 27 (93%) наблюдениях имело место распространенное атеросклеротическое поражение ветвей дуги аорты, и только у двух (7%) больных выявлен изолированный стеноз ПкА. Стеноз внутренней сонной артерии более 50% выявлен у десяти (34%) пациентов и окклюзия – у пяти (17%). У 12 (41%) больных обнаружено сочетанное атеросклеротическое поражение ПкА/ПГС и ПА: 13 стенозов ПА более 50% и 2 окклюзии (у трех пациентов двусторонняя патология ПА).

Оценка степени и локализации поражения ПкА по данным ЦДС свидетельствовали о наличии в трех (10%) случаях сегментарной окклюзии и в 26 (90%) – стеноза от 52 до 98% (в среднем $74,3 \pm 14,1$). Значительно чаще выявлялись стеноз (окклюзия) левой ПкА, чем правой (83% и 17% случаев соответственно). Только в одном (3%) случае стеноз локализовался во втором сегменте ПкА. Стеноз ПГС 85–90% был выявлен у двух больных.

Патология в ПкА и ПГС приводила в 25 (86%) наблюдениях к возникновению ППСС: начального – в девяти, переходного – в девяти и постоянного – в семи случаях (табл. 1). Кроме того, в одном наблюдении при поражении ПГС выявлен сонно-подключичный стил-синдром. Степень стеноза у пациентов с латентным стил-синдромом была значительно ниже по сравнению с больными с постоянным стил-синдромом ($61,4 \pm 5,8\%$ против $95,5 \pm 6,8\%$; $p < 0,001$). Получена статистически значимая ассоциация между наличием ППСС и клиническими проявлениями ВБН (ТКФ, $p = 0,002$).

Выявлена статистически достоверная зависимость между степенью стеноза I сегмента ПкА (при одностороннем поражении) и видом ППСС ($p < 0,001$, $R_s = 0,75$). Получена

таблица 1: Вид позвоночно-подключичного стил-синдрома (по данным ЦДС) в зависимости от степени стеноза по данным ретроградной ангиографии

Вид ППСС	Степень стеноза, % (M \pm SD; min, max)	Vps в месте стеноза, см/с (min, max, M \pm SD)	Тип кровотока по ПкА во втором сегменте
Латентный (n = 9)	59,8 \pm 5,9 52–65	162,5 \pm 31,1 120–210	5 – магистральный 4 – магистральный измененный
Переходный (n = 9)	74,3 \pm 7,3 66–85	236,1 \pm 34,5 170–250	6 – магистральный измененный 3 – коллатеральный
Постоянный (n = 7)	95,5 \pm 6,8 85–100	297,5 \pm 30,9 270–340	3 – коллатеральный

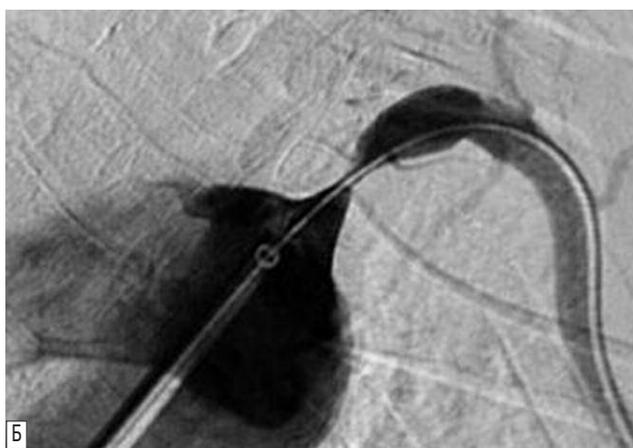
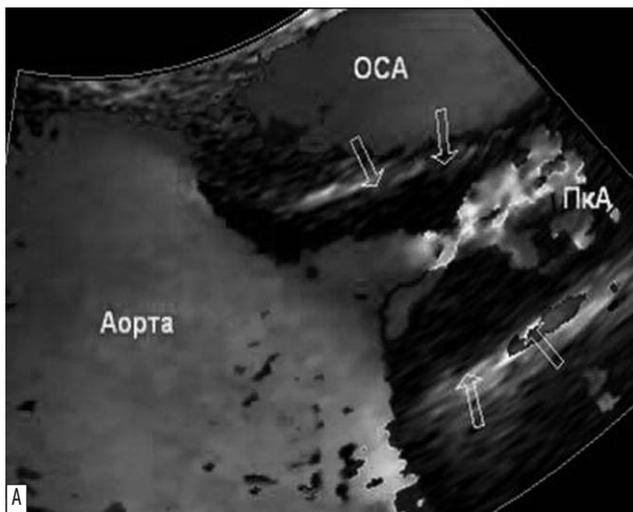


рис. 2: Стеноз проксимального сегмента левой подключичной артерии:
А – цветное дуплексное сканирование (стрелками указаны стенки сосуда);
Б – рентгеноконтрастная ангиография

корреляция между видом синдрома обкрадывания и повышением систолической скорости кровотока (V_{ps}) на участке стеноза ($p = 0,0017$, $R_s = 0,59$), а также разницей АД на руках ($p < 0,001$, $R_s = 0,79$). Не зафиксировано наличия синдрома обкрадывания у четырех (14%) пациентов: у одного больного стеноз ПКА составил 50%, у одного – левая позвоночная артерия отходила от дуги аорты, у одного – имела окклюзия гомолатеральной позвоночной артерии и еще в одном случае стеноз ПКА локализовался во втором сегменте (дистальнее отхождения ПА).

Данные рентгеноконтрастной ангиографии подтвердили результаты ЦДС в 100% случаев. Совпадение оценок наличия, локализации и степени поражения ПКА/ПГС по ангиографии и ЦДС составило 100% (95% ДИ [88–100%]) (рис. 2). Протяженность стеноза (окклюзии) ПКА и ПГС по данным ангиографии колебалась от 0,9 до 2,7 см (в среднем $1,7 \pm 0,5$). Пролонгированный стеноз выявлен в восьми (26%) случаях.

Ближайшие результаты. По данным ангиографии баллонная ангиопластика со стентированием ПКА/ПГС технически удачно была выполнена в 29 (94%) случаях: при стенозах – на 27 артериях и при окклюзиях – на двух артериях. В 22 (76%) случаях стент был расправлен до диаметра интакт-

ного участка ПКА/ПГС, и в семи (24%) случаях диаметр просвета стента оставался меньше на 15–29%. В результате вмешательства средние значения стеноза уменьшились с $74,3 \pm 14,1\%$ до $5,3 \pm 10,4\%$ (0–29%), $p < 0,001$. Ни у одного пациента не отмечено существенной разницы АД на руках.

Хирургические осложнения имели место у трех (10,3%) больных. В одном (3,4%) случае произошла миграция саморасширяющегося нитилонового стента из правой ПКА в брюшную аорту с фиксацией стента дистальнее отхождения почечных артерий. Причиной миграции стента было отсутствие механизма фиксации стента в доставляющей системе, что привело к его преждевременному раскрытию. Мигрировавший стент был сразу же удален, и пациенту успешно проведено повторное стентирование. В двух (6,9%) случаях произошла диссекция левой ПКА: в первом – при проведении проводника субинтимально через зону окклюзии, во втором – пролонгированная диссекция (около 8 см) при прохождении места стеноза проводниковым катетером. В обоих случаях после установки стентов сохранился стеноз, 50 и 30–35% соответственно. Пациентке с пролонгированной диссекцией потребовалось установить последовательно три стента для ремоделирования просвета артерии.

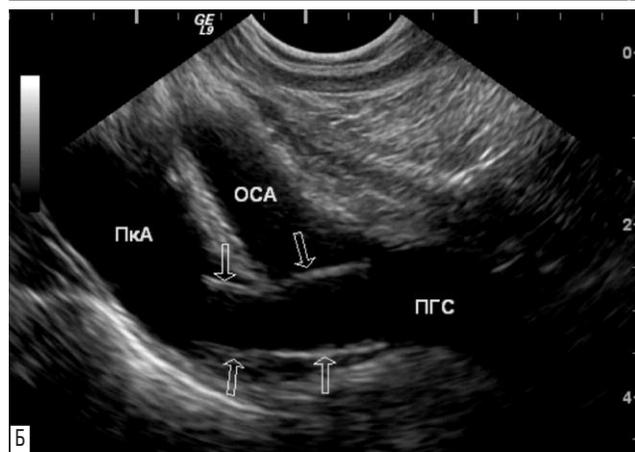


рис. 3: Визуализация правой подключичной артерии в В-режиме:
А – до операции: атеросклеротическая бляшка в дистальном отделе плечеголового ствола с переходом на устье подключичной артерии, приводящая к стенозу 70–75%;
Б – после операции: адекватно расправленный стент (указан стрелками)

таблица 2: Клиническое состояние больных до и после стентирования

До операции	После операции					
	Вертебрально-базиллярная недостаточность				Ишемия руки	
	регресс		без динамики	отрицат. динамика	есть	нет
полный	частичный					
ВБН (n = 14)	4	5	2	3	–	14
ВБН + ишемия руки (n = 6)	4	1	–	1	–	6
Ишемия руки (n = 6)	–	–	–	1	2	4
Асимптомные (n = 1)	–	–	–	–	–	1

Проведение ЦДС в течение первых пяти дней после операции показало хорошее восстановление проходимости ПКА и ПГС в области стента в 30 (97%) наблюдениях (рис. 3). В одном (3%) случае в ПКА был выявлен остаточный (50%) стеноз с наличием латентного ППСС.

Стент визуализировали на всем протяжении в 11 случаях в ПКА и в одном случае – в ПГС, фрагментарно – в 16 случаях в ПКА и в одном случае – в ПГС, стент не визуализировался в двух случаях. Внутренний диаметр стента в ПКА составил $7,9 \pm 1,1$ мм (от 6,2 до 9,8 мм), в ПГС – 8,9 и 9,9 мм. Средние значения V_{ps} в стенте по сравнению с дооперационным стенозированным участком снизились в ПКА с 215 ± 60 до 113 ± 35 см/с, в ПГС – с 270 и 300 до 165 и 150 см/с соответственно. Произошло восстановление магистрального типа кровотока в ПКА и антеградного направления кровотока в гомолатеральной ПА и сонных артериях.

Во время проведения вмешательства и до момента выписки из стационара не было зафиксировано ни одного случая появления новой симптоматики со стороны ветвей дуги аорты.

Отдаленные результаты. Данные клинического обследования 27 пациентов (93%) при среднем сроке наблюдения 16 [12, 30] месяцев представлены в табл. 2. Как следует из данных таблицы, из 20 пациентов, которые до операции имели клинические проявления ВБН, положительная динамика в виде полного либо частичного регресса симптомов отмечена у 14 (70%), клиническое состояние оставалось прежним в двух случаях (10%). Отрицательная динамика выявлена у четырех (20%) больных.

Из шести пациентов с частичным регрессом симптомов ВБН после стентирования ПКА у двух имел место стеноз ПА до 70%: у одного больного – двусторонний стеноз ПА, у одного – рестеноз стентированной ПА около 60%. Из двух больных без клинического улучшения в отдаленном периоде в одном случае также имелся сочетанный стеноз ПА 60–70%, и еще в одном – причина устойчивости клинических проявлений ВБН не была установлена. В группу пациентов с отрицательной динамикой вошли четыре пациента с временным улучшением состояния сразу после операции, но с последующим возобновлением симптомов недостаточности кровообращения в ВБС, которые были обусловлены нарастанием окклюзирующего поражения в ветвях дуги аорты (по данным ЦДС). Так, один больной перенес ишемический инсульт в стволе мозга через три

года после операции вследствие закупорки ПА на фоне уже имеющейся окклюзии другой ПА, у одного пациента развился стеноз противоположной ПКА с появлением синдрома обкрадывания, у одного – произошла окклюзия стентированной ПА, и у одного больного в ПА развился рестеноз в стенте около 90%. Впервые возникли симптомы ВБН после операции у одного пациента на фоне рестеноза в ПГС более 80%; у этого же больного появились транзиторные ишемические атаки в бассейне правой средней мозговой артерии.

Из 27 пациентов у трех (11%) была зафиксирована разница АД на руках более 20 мм рт. ст., обусловленная рестенозом ПКА (два наблюдения) и ПГС (одно наблюдение). При этом только два пациента предъявляли жалобы, характерные для ишемии руки.

Не было клинических симптомов как до, так и после операции у одной пациентки.

Рестеноз от 60 до 85% выявлен у пяти (18,5%) пациентов: после стентирования по поводу стеноза ПКА – у трех больных, окклюзии ПКА – у одной больной и стеноза ПГС – в одном наблюдении (рис. 4). Клинически асимптомные рестенозы наблюдали у трех из пяти пациентов. ППСС регистрировался у трех пациентов: в одном случае латентный и в двух – переходный. У двоих больных синдрома обкрадывания не наблюдали: у одного пациента развился субтотальный стеноз гомолатеральной ПА и еще у одного рестеноз был во втором сегменте ПКА.

Таким образом, клиническое состояние после операции улучшилось в 70% наблюдений, осталось без изменений в 8% случаев и ухудшилось в 22% случаев.

Анализ сроков возникновения рестеноза у пяти больных позволил выявить два периода. У трех пациентов рестенозы развились в срок до 12 месяцев, у двух – в срок более двух лет (из восьми больных с таким длительным сроком наблюдения). Статистически значимым фактором, ассоциированным с рестенозом, оказалось курение (ТКФ, $p = 0,0357$). Среди пациентов с рестенозом ($n = 5$) курили четверо (80%), в то время как среди остальных пациентов ($n = 22$) курили шестеро (27%). Существенным фактором был также остаточный (более 30%) стеноз (ТКФ, $p = 0,0518$). В то же время протяженность исходного поражения в артерии, тип стента, пол, наличие АГ, гиперлипидемии, СД, ишемической болезни сердца, синдрома Лериша не ассоциировались с риском развития рестеноза.

Обсуждение

В доступной литературе мы не встретили работ, посвященных детальному анализу неврологического состояния пациентов до и после стентирования проксимальных отделов ветвей дуги аорты. Согласно нашим данным, у пациентов с ВБН положительная динамика в послеоперационном периоде имела место в 70% наблюдений, клиническое состояние оставалось прежним в 10% и отрицательная динамика наблюдалась в 20% случаев. Очевидно, что возобновление симптомов недостаточности кровообращения в ВБС можно связать с наиболее вероятной причиной – нарастанием степени окклюзирующего поражения в ветвях дуги аорты. Вместе с тем, большое значение здесь может иметь и тактика стентирования артерий ВБС. По нашему опыту, у пациентов с патологией ПКА, подлежащих стенти-

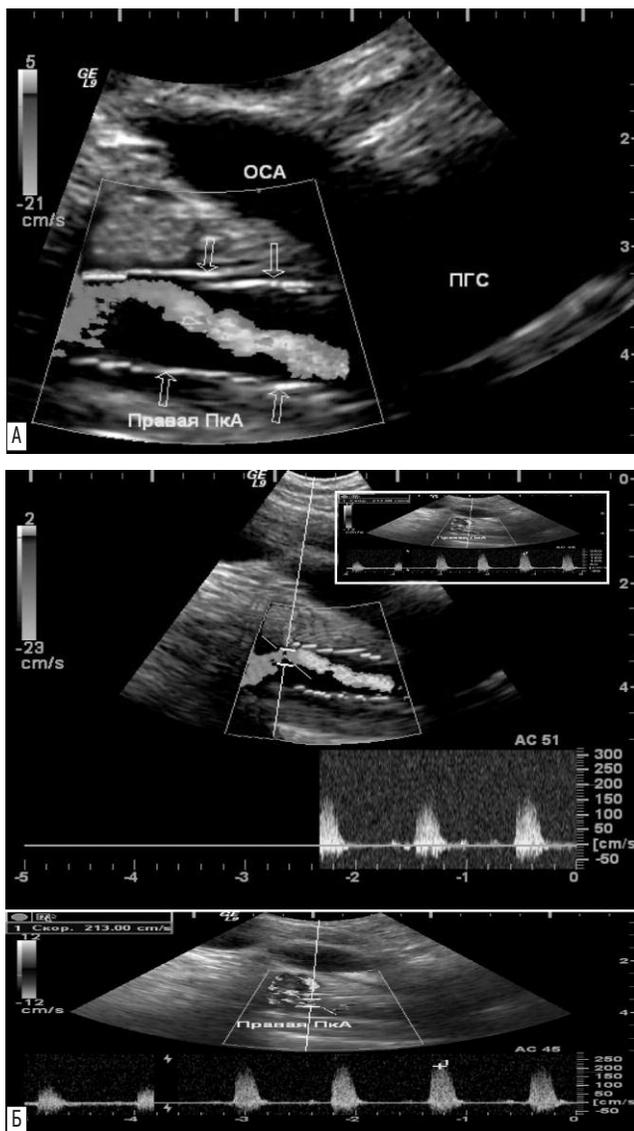


рис. 4: Рестеноз в стенке правой подчлочичной артерии через девять месяцев после операции:

А – дефект окрашивания в просвете стента (стрелками указан гиперэхогенный стент), обусловленный гиперплазией неоинтимы;

Б – на участке рестеноза регистрируется локальное повышение скорости кровотока до 213 см/с

рованию, обязательным этапом должна быть оценка состояния позвоночных артерий и при необходимости – их хирургическая коррекция. Правомерность подобной тактики подтверждается безусловной положительной динамикой, наблюдаемой у больных, перенесших одномоментное стентирование ПКА и ПА.

В этой связи трудно переоценить роль ЦДС в обследовании пациентов, когда необходимо выявить локализацию, распространенность и степень окклюзирующих поражений проксимальных отделов ветвей дуги аорты. Являясь неинвазивным и самым доступным методом диагностики сосудистой системы, ЦДС показывает высокую информативность в определении степени поражения ПКА/ПГС, что было подтверждено результатами ангиографического исследования в рамках настоящей работы и согласуется с данными, полученными другими авторами [12, 16, 29].

Баллонная ангиопластика со стентированием привела к техническому успеху операции (при остаточном стенозе менее 30%) в 94% случаев, что совпадает с литературными данными, свидетельствующими о техническом успехе стентирования ПКА в 90–100% случаев при стенозе и в 70–100% случаев при окклюзии [2, 3, 9, 10, 14, 15, 17, 19, 21, 22]. Во время операции и в ближайшем послеоперационном периоде мы не наблюдали осложнений в виде инсульта, инфаркта миокарда или летального исхода, что также согласуется с результатами других исследователей и свидетельствует о низкой (не более 2,3%) частоте клинических осложнений при эндоваскулярных вмешательствах [5, 9, 10, 21, 22, 24].

Частота непосредственных осложнений в нашем исследовании составила 10,3% и была представлена миграцией стента (3,4%), а также диссекцией оперированной артерии (6,9%), которые были успешно устранены. Эти данные находятся в соответствии с существующим мировым опытом, свидетельствующим о небольшой частоте развития периперационных осложнений в подобных случаях [5–7, 10, 11, 15, 22]. Причинами отдельных неудач и осложнений во время эндоваскулярных вмешательств являются выраженные изгибы артерии – объекта вмешательства, атеросклероз, диссекция интимы, эмболия в сосуды мозга и верхних конечностей.

Особого обсуждения требует проблема рестеноза, которым считается повторное сужение оперированной артерии на 50% и более. Рестеноз развивается в результате гиперплазии неоинтимы и является ответной реакцией гладкомышечных клеток на установку инородного материала [20]. В нашей работе рестеноз стентированных ПКА/ПГС выявлен в 18,5% случаев, а на протяжении первого года наблюдения – в 10,3%. В литературе имеются данные о том, что частота рестеноза после эндоваскулярных операций достаточно вариабельна – от 0 до 26% случаев (в большинстве – 12–16%) [3, 5, 6, 8–10, 21, 22, 27, 28]. Исследования М. Bates et al. [6] показали, что частота рестеноза в срок от 30 дней до двух лет после вмешательства составляет 5,7% и увеличивается до 11% при сроке свыше двух лет у одной и той же группы обследованных пациентов, что согласуется с результатами нашего исследования. В большинстве случаев рестенозы носят асимптомный характер и выявляются либо при контрольном ультразвуковом исследовании, либо по асимметрии уровня АД на руках [28].

Согласно данным литературы, независимыми предикторами рестеноза могут быть протяженность поражения ≥ 2 см, остаточный послеоперационный стеноз и курение [22, 26]. В нашем исследовании только курение достоверно ассоциировалось с развитием рестеноза ($p < 0,05$).

Таким образом, стентирование ПКА и ПГС является достойной альтернативой открытым хирургическим операциям, характеризующаясь небольшим количеством клинических и хирургических осложнений. Проведение эндоваскулярного вмешательства в 70% улучшило клиническое состояние пациентов. При выборе объема хирургического вмешательства необходимо учитывать исходное состояние ПА, одновременная коррекция которых приводит к лучшему клиническому результату. Развивающийся рестеноз чаще всего протекает асимптомно. Проведение операции без остаточного стеноза и отказ от курения, возможно, помогут снизить частоту развития рестеноза.

Список литературы

1. *Верещагин Н.В.* Патология вертебрально-базилярной системы и нарушения мозгового кровообращения. М.: Медицина, 1980.
2. *Волков С.В., Антонов Г.И., Лазарев В.А. и др.* Баллонная ангиопластика и стентирование при стенотических поражениях брахиоцефальных артерий.
http://www.neuro.neva.ru/Russian/Issues/Articles_1_2006/2003.files/06.htm.
3. *Кавтеладзе З.А., Артамонова Ю.В., Бабунашвили А.М. и др.* Ангиопластика и эндопротезирование стенотических поражений подключичных артерий. Междунар. журн. интервенционной кардиоангиологии. (Тез. III Рос. съезда интервенционных кардиоангиологов). М.: 2008; 14: 43–44.
4. *Покровский А.В., Калинин А.А.* Хроническая ишемия верхних конечностей. В кн.: Покровский А.В. (ред.) Клиническая ангиология. Т. 2. М.: Медицина, 2004: 287–295.
5. *Amor M., Eid-Lidt G., Chati Z., Wilentz J.* Endovascular treatment of the subclavian artery: stent implantation with or without predilatation. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2004; 63: 364–370.
6. *Bates M., Broce M., Lavigne P., Stone P.* Subclavian artery stenting: factors influencing long-term outcome. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2004; 61: 5–11.
7. *Broadbent L., Moran Ch., Cross D., Derdeyn C.* Management of ruptures complicating angioplasty and stenting of supraaortic arteries: report of two cases and a review of the literature. *Am. J. Neuroradiol.* 2003; 24: 2057–2061.
8. *Filippo F., Francesco M., Francesco R. et al.* Percutaneous angioplasty and stenting of left subclavian artery lesions for the treatment of patients with concomitant vertebral and coronary subclavian steal syndrome. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2006; 29: 348–353.
9. *Hadjipetrou P., Cox S., Piemonte Th., Eisenhauer A.* Percutaneous Revascularization of atherosclerotic obstruction of aortic arch vessels. *JACC* 1999; 33: 1238–1245.
10. *Henry M., Amor M., Henry I. et al.* Percutaneous transluminal angioplasty of the subclavian arteries. *J. Endovasc. Surg.* 1999; 6: 33–41.
11. *Jagger J., Mathias D., Kempkes U.* Bilateral subclavian steal syndrome: treatment with percutaneous transluminal angioplasty and stent placement. *Ibid.* 1994; 17: 328–332.
12. *Kablak-Ziembicka A., Przewlocki T., Pieniazek P. et al.* Ultrasonography in suspected subclavian artery obstruction and in patient monitoring after subclavian stenting. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2007; 30: 894–900.
13. *Kandarpa K., Becker G., Hunink M. et al.* Transcatheter interventions for the treatment of peripheral atherosclerotic lesions: part 1. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2001; 12: 683–695.
14. *Kumar K., Dorros G., Bates M. et al.* Primary stent deployment in occlusive subclavian artery disease. *Cathet. Cardiovasc. Diagn.* 1995; 34: 281–285.
15. *Martinez R., Rodriguez-Lopez J., Torruella L. et al.* Stenting for occlusion of the subclavian arteries. Technical aspects and follow-up results. *Tex. Heart Inst. J.* 1997; 24: 23–27.
16. *Päiväsalo M., Heikkilä O., Tikkakoski T. et al.* Duplex ultrasound in the subclavian steal syndrome. *Acta Radiol.* 1998; 39: 183–188.
17. *Querd L., Criado F.* The treatment of focal aortic arch branch lesions with Palmaz stent. *J. Vasc. Surg.* 1996; 23: 368–375.
18. *Reivich M., Holling H., Roberts B., Toole J.* Reversal of blood flow through the vertebral artery and its effect on the cerebral circulation. *N. Engl. J. Med.* 1961; 265: 878–885.
19. *Rodriguez-Lopes J., Werner A., Martinez R. et al.* Stenting for atherosclerotic occlusive disease of the subclavian artery. *Ann. Vasc. Surg.* 1999; 13: 254–260.
20. *Rogers C., Edelman E.* Endovascular stent design dictates experimental restenosis and thrombosis. *Circulation* 1995; 91: 2995–3001.
21. *Sadato A., Satow T., Ishii A. et al.* Endovascular recanalization of subclavian artery occlusions. *Neurol. Med. Chir.* 2004; 44: 447–453.
22. *Schillinger M., Haumer M., Schillinger S. et al.* Risk stratification for subclavian artery angioplasty: is there an increased rate of restenosis after stent implantation? *J. Endovasc. Ther.* 2001; 8: 550–557.
23. *Schwend R., Hamsch K., Baker L. et al.* Carotid steal syndrome: A case study. *J. Neuroimaging* 1995; 5: 195–197.
24. *Sheiban I., Dharmadhikari A., Melissano G. et al.* Subclavian artery stenting: Immediate and mid term clinical follow-up results. *Int. J. Cardiovasc. Intervent.* 2000; 3: 231–235.
25. *Smith J., Koury H., Hafner C., Welling R.* Subclavian steal syndrome – a review of 59 consecutive cases. *J. Cardiovasc. Surg.* 1994; 35: 11–14.
26. *Taylor R., Siddiq F., Suri M. et al.* Risk factors for in-stent restenosis after vertebral ostium stenting. *J. Endovasc. Ther.* 2008; 15: 203–212.
27. *Tyagis S., Verna P., Gambhir D. et al.* Early and long-term results of subclavian angioplasty in aortoarteriitis (Takayasu disease): comparison with atherosclerosis. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 1998; 21: 219–224.
28. *Woo E., Fairman R., Velazquez O. et al.* Endovascular therapy of symptomatic innominate-subclavian arterial occlusive lesions. *Vasc. Endovasc. Surg.* 2006; 40: 27–33.
29. *Yip P., Liu H., Hwang B., Chen R.* Subclavian steal phenomenon: a correlation between duplex sonographic and angiographic findings. *Neuroradiol.* 1992; 34: 279–282.

Immediate and long-term outcome of stenting of proximal parts of aortic arch branches

Z.A. Suslina, A.O. Chechetkin, G.I. Kuntshevich, S.I. Skrylev, S.V. Protsky, A.Yu. Koshcheev, V.L. Shchipakin, O.V. Lagoda, A.V. Krasnikov

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

Key words: stenosis and occlusion of aortic branch arches, stenting, vertebral-subclavian steal syndrome, color-coded duplex scanning, re-stenosis

Complex clinical-ultrasound study was carried out in 29 patients before and after stenting of 29 subclavian arteries (SA) and 2 brachiocephalic trunks (BCT). In 28 cases damage of SA/BCT was presented as stenosis and in 3 cases as SA occlusion. Clinical picture of vertebrobasilar insufficiency and/or upper limb ischemia took place in 97% of patients. Ultrasound diagnostics of aortic arch branches showed high informativity of the method in revealing the degree of the

SA/BCT damage. Technical success was achieved in 94% of cases. Twenty seven (93%) patients were examined in dynamics, with average term of observation of 16 months [12, 30]. On color-coded duplex scanning, re-stenosis was detected in 18.5% of observations (5 patients). Re-stenosis was clinical asymptomatic in 3 of 5 patients. Smoking was found to be the only significant risk factor associated with re-stenosis.

Контактный адрес: Четчин Андрей Олегович – канд. мед. наук, стар. науч. сотр. лаборатории ультразвуковых исследований НЦН РАМН. Москва 125367, Волоколамское шоссе, д. 80. Тел.: +7 (495) 490-24-07; e-mail: andreychechetkin@gmail.com

З.А. Суслина – акад. РАМН, директор Научного центра неврологии РАМН (НЦН РАМН);
Г.И. Кунцевич – докт. мед. наук, проф., зав. лабораторией ультразвуковых исследований НЦН РАМН;
С.И. Скрялев – докт. мед. наук, рук. группы сосудистой хирургии НЦН РАМН;
С.В. Процкий – врач нейрохирургического отделения НЦН РАМН;
А.Ю. Кошеев – врач группы сосудистой хирургии НЦН РАМН;
В.Л. Щипакин – канд. мед. наук, стар. науч. сотр. группы сосудистой хирургии НЦН РАМН;
О.В. Лагода – канд. мед. наук, стар. науч. сотр. I неврологического отделения НЦН РАМН;
А.В. Красников – канд. мед. наук, науч. сотр. научно-консультативного отделения НЦН РАМН (Москва)

Оценка риска церебральных интраоперационных осложнений при реконструктивных операциях на брахиоцефальных артериях у пациентов с симптомным и асимптомным течением хронической недостаточности мозгового кровообращения

О.В. Лысиченкова, С.Г. Суханов, В.В. Шестаков, А.В. Кондратьев

Пермский институт сердца, филиал НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН (Пермь)

Во время реконструктивных операций на внутренних сонных и позвоночных артериях были обследованы 60 пациентов в возрасте от 42 до 82 лет с асимптомным и симптомным течением хронической недостаточности мозгового кровообращения. Применялся метод интраоперационного мониторинга соматосенсорных вызванных потенциалов. Выявлено, что риск церебральных интраоперационных осложнений является наименьшим у больных с асимптомным течением (I степень хронической недостаточности мозгового кровообращения). Риск церебральных интраоперационных осложнений повышается в два раза при симптомном течении у больных с IV степенью хронической недостаточности мозгового кровообращения. Для интраоперационной церебральной ишемии характерны снижение амплитуды комплекса N20-P23 до 0, продолжающееся более 10 мин, или повторяющиеся в ходе операции эпизоды снижения амплитуды комплекса N20-P23 более чем на 50% от исходного уровня.

Ключевые слова: соматосенсорные вызванные потенциалы, брахиоцефальные артерии, реконструктивные операции, хроническая недостаточность мозгового кровообращения

Наряду с доказанным преимуществом каротидной эндартерэктомии над консервативным лечением при гемодинамически значимом атеросклерозе сонной артерии, общеизвестно, что риск интраоперационных церебральных осложнений составляет от 4 до 24% [7]. В связи с этим особенно важны информативные методы исследования функционального состояния головного мозга с целью изучения адекватности мозгового кровообращения во время реконструктивных операций на брахиоцефальных артериях (БЦА). Проблема профилактики церебральных интраоперационных осложнений в процессе хирургического лечения больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения (ХНМК) на фоне атеросклероза БЦА с помощью интраоперационного исследования соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) остается недостаточно изученной.

Цель исследования: оценить риск возникновения церебральной ишемии у больных с симптомным и асимптомным течением ХНМК (I–IV степени) во время операций на БЦА с использованием интраоперационного мониторинга (ИОМ) ССВП.

Характеристика больных и методов исследования

Нами обследованы 60 пациентов с ХНМК на фоне стенозов или патологических извитостей БЦА, в том числе мужчин – 40, женщин – две. Возраст – от 42 до 82 лет (в сред-

нем $61,0 \pm 9,2$ года). Перед реконструктивными операциями на БЦА пациентам с ХНМК, наряду с регистрацией ССВП, проводились клинический неврологический осмотр, дуплексное сканирование БЦА, ангиография ветвей дуги аорты, компьютерная томография головного мозга.

Во время реконструктивных операций на БЦА выполнялся ИОМ ССВП. Регистрация ССВП осуществлялась на приборе «НейроМВП-4» по методике, рекомендованной В.В. Гнездицким [6]. Срединный нерв стимулировался на уровне запястья: частота – 5 Гц, длительность – 0,1 мс, интенсивность стимула – до достижения моторного ответа. Регистрация осуществлялась по двум каналам: активные электроды устанавливались на С3' и С4' в точке Эрба референтный электрод – на FpZ, согласно стандартной системе «10–20». Вызванные ответы N20, P23 регистрировались с гомолатерального, на стороне операции, полушария. При трактовке результатов мы основывались на том, что пик N20 отражает активность таламокортикальной радиации, P23 генерируется задней поверхностью центральной борозды [1, 6, 8]. Показатели амплитуды комплекса N20-P23 оценивались в сознании перед операцией, во время ИОМ ССВП на этапах операции: сразу после интубации трахеи, в момент пережатия артерии, через 5, 10, 20 мин после пережатия, в момент снятия зажимов, а также спустя 5, 10, 20 мин после снятия зажимов с артерии. Исходной величиной считалась амплитуда комплекса

N20-P23, зарегистрированного сразу после интубации трахеи. В качестве анестезиологического обеспечения применялась общая анестезия, эндотрахеальный ингаляционный наркоз. Ввод в анестезию проводился тиопенталом натрия в дозе 7–8 мг/кг массы тела. Основной наркоз был сбалансирован на основе ингаляционной анестезии фторотаном с добавлением фентанила, ардуана и релиума.

При анализе клинической картины нами использовалась классификация сосудистых поражений мозга МКБ-10, разделы I60–I69 [11]. В процессе разработки показаний к хирургическим вмешательствам на БЦА мы руководствовались классификацией нарушений мозгового кровообращения НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН (1987) [13] и рубрификацией, предложенной А.В. Покровским (1976) [12]. Согласно последней, асимптомное течение соответствует I степени ХНМК и включает в себя те состояния, когда у больного отсутствуют какие-либо жалобы, указывающие на недостаточность мозгового кровообращения, но при физикальном обследовании или по данным инструментальных методов диагностики имеются указания на различную степень поражения БЦА. Клинически симптомное течение соответствует II, III и IV степени ХНМК: II степень – преходящие нарушения мозгового кровообращения, III степень – дисциркуляторная энцефалопатия (хроническая мозговая недостаточность), IV степень – ишемический инсульт и его последствия.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета статистических программ SPSS, версия 15.0. Вычислялись среднее арифметическое M, стандартное отклонение SD. Для проверки достоверности различий использовался непараметрический критерий Манна – Уитни с вероятностью 0,05. Корреляционный анализ проводился с использованием критерия Пирсона.

Результаты

Анализ клинической картины у 60 больных ХНМК с длительностью сосудистого анамнеза $5,4 \pm 3,3$ года выявил у 30 пациентов асимптомное течение (I степень ХНМК). Симптомное течение, соответствующее II, III, IV степени ХНМК, отмечалось также у 30 больных. IV степень ХНМК установлена у 14 (23,3%) больных, в их числе пять пациентов в анамнезе перенесли малый инсульт в вертебрально-базиллярном бассейне, шесть – в каротидном; большой ишемический инсульт в каротидном бассейне перенесли два пациента. Заболевание, соответствующее II и III степени ХНМК, отмечались у 12 (20%) и четырех (6,7%) больных соответственно. У семи пациентов со II степенью ХНМК наблюдались транзиторные ишемические атаки (ТИА) в вертебрально-базиллярном бассейне кровоснабжения, у пяти – в каротидном.

Компьютерная томография головного мозга проведена 16 пациентам: у десяти (63,6%) выявлено наличие ишемического очага или атрофических изменений головного мозга. Пациентов с поражением нескольких БЦА в нашей выборке было больше (63,5%), чем с поражением одной артерии (36,5%), причем преобладали двусторонние поражения БЦА – 63% лиц. У 33 (54,7%) пациентов наблюдалось одновременное поражение внутренней сонной артерии (ВСА) и позвоночной артерии (ПА). Стеноз ВСА более 60% установлен при ангиографическом исследовании у 31 больного, стеноз ВСА до 60% – лишь у 11. Стенозы ВСА в 24 наблюдениях сочетались с извитостью

ВСА, в 37 случаях – с извитостью ПА. Сочетание атеросклероза БЦА с коронарным атеросклерозом установлено у 37 (61,6%) пациентов, с атеросклерозом артерий нижних конечностей – у 26 (43,3%). У 49 (81,6%) пациентов диагностирована гипертоническая болезнь II–III стадии.

Варианты выполненных реконструктивных операций были следующими: каротидная эндартерэктомия (КЭ) – 26, КЭ и редрессация ВСА – 4, КЭ и редрессация ПА с сонно-позвоночным анастомозом – 12, редрессация ВСА – 10, редрессация ПА с сонно-позвоночным анастомозом – 11. У 18 пациентов в анамнезе имелась ранее проведенная операция на БЦА на противоположной стороне.

Таким образом, пациенты с симптомным и асимптомным течением ХНМК распределились практически в равной пропорции. Длительность сосудистого анамнеза – более пяти лет. Преобладали пациенты с двусторонним поражением БЦА, с одновременным поражением ВСА и ПА. У большинства больных атеросклероз носил мультифокальный характер и сочетался с гипертонической болезнью II–III стадии. Наиболее частым вариантом реконструктивной операции была КЭ.

В ходе выполнения ИОМ ССВП выделились две группы наблюдений. Первая группа – 24 пациента с признаками ишемии по данным ИОМ ССВП, в которой на каком-либо этапе операции возникало снижение амплитуды комплекса N20-P23 в среднем на 74% (до $0,60 \pm 0,43$ мкВ) от исходного показателя ($2,27 \pm 1,27$ мкВ), различия статистически значимы ($p < 0,001$). Вторая группа – 36 пациентов без признаков ишемии по данным ИОМ ССВП, у которых во время операции не наблюдалось существенного снижения амплитуды N20-P23. В первой группе больных IV степень ХНМК была диагностирована у девяти пациентов, III степень – у двух, II степень – у четырех, I степень – у девяти. Все больные первой группы на разных этапах операции по данным ИОМ ССВП перенесли «эпизод ишемии»: девять больных – в начале пережатия артерии, что послужило поводом для установки временного внутрипросветного шунта; восемь пациентов – на пятой или десятой минуте пережатия артерии; у четырех пациентов эпизод ишемии наблюдался на 20-й и 30-й минутах пережатия; у трех – во время оперативного доступа или после снятия зажимов с артерии на фоне временного снижения системного артериального давления. Три пациента первой группы перенесли интраоперационный церебральный ишемический инсульт в гомолатеральном со стороны операции полушарии. При этом эпизод ишемии у двух пациентов отмечался после пережатия ВСА: наблюдалось падение амплитуды комплекса N20-P23 до 0 продолжительностью более 10 мин. У одного больного амплитуда N20-P23 снижалась трижды: в начале пережатия артерии на 50% от исходного уровня, затем спустя 20 мин после наложения зажимов – на 55% от исходного уровня, и в третий раз снижение на 65% зарегистрировано через 5 мин после запуска кровотока по артерии. У всех троих до операции наблюдалось симптомное течение ХНМК – в анамнезе отмечались ТИА или инсульт. Кроме того, в первой группе в раннем послеоперационном периоде (от одного до семи суток) отмечались следующие церебральные осложнения: синдром мозговой гиперперфузии (головная боль с тошнотой, головокружение, общий судорожный припадок, обморок) – у трех пациентов, имеющих II или IV степень ХНМК; синдром преходящих когнитивных (чаще дисмнестических) нарушений – у двоих (пациенты с III степенью ХНМК); транзиторные ишемические атаки – у двоих (пациенты с I и II степенью ХНМК).

Во второй группе без признаков ишемии по данным ИОМ ССВП, к которой были отнесены 70% всех пациентов с I степенью (асимптомным течением) ХНМК и лишь 30% всех больных с симптомным течением ХНМК, интраоперационных церебральных осложнений не наблюдалось.

Согласно результатам корреляционного анализа, наличие признаков ишемии по данным ИОМ ССВП положительно коррелировало со степенью ХНМК ($p < 0,01$): при I степени ХНМК признаки ишемии наблюдались у 30% пациентов, при II степени ХНМК – у 33,3%, при III степени – у 50% и при IV степени ХНМК – у 64,3% больных (рис. 1).

Таким образом, при I степени ХНМК признаки ишемии по данным ИОМ ССВП наблюдались у 30% больных. При IV степени ХНМК признаки ишемии по данным ИОМ ССВП наблюдались у 64,3% пациентов, а риск возникновения церебральной ишемии был выше более чем в два раза. Клинические проявления церебральной ишемии, зарегистрированной по данным ИОМ ССВП, отмечались у десяти (41,6%) пациентов первой группы, в том числе у трех (12,5%) пациентов диагностирован церебральный ишемический инсульт, у семи (29,1%) больных наблюдались переходящие нарушения. Для возникновения интра-

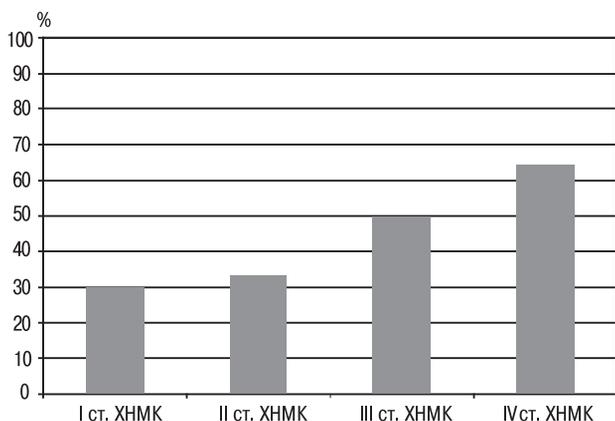


рис. 1: Число пациентов (%) с признаками ишемии при I–IV степени хронической недостаточности мозгового кровообращения во время реконструктивных операций на брахиоцефальных артериях (по данным интраоперационного мониторинга соматосенсорных вызванных потенциалов)

операционного церебрального ишемического инсульта были характерны два варианта изменений ССВП: однократное продолжающееся более 10 мин снижение амплитуды комплекса N20-P23 до 0, или повторяющиеся до трех раз в ходе операции эпизоды снижения амплитуды комплекса N20-P23 более чем на 50% от исходного уровня.

Обсуждение

Согласно многочисленным данным, прогрессирующее течение ХНМК при церебральном атеросклерозе, включающее комплекс структурно-функциональных изменений сосудистой системы, приводит к развитию морфологического поражения головного мозга [3, 5, 14]. При этом мозг становится более чувствительным к ишемии [4, 5]. На фоне изменения глиальных элементов и частичной деструкции проводящих путей уменьшается сумма возбуждаемых волокон и увеличивается временная дисперсия [1, 8]. Известно, что для клинически симптомного течения ХНМК характерны наиболее выраженные изменения ССВП, зарегистрированные с полушария, имеющего очаговые постинсультные изменения: увеличиваются латентные периоды вызванных ответов, снижается их амплитуда [9, 10, 15, 16]. Значительное – более 50% – снижение амплитуды комплекса N20-P23, наблюдающееся на разных этапах реконструктивных операций на БЦА, чаще на этапе пережатия артерий, свидетельствует об изменении функциональной активности нейронов и аксональной реакции чувствительных к ишемии отделов мозга [5, 16]. Данные изменения происходят на фоне нарушения ауторегуляции мозгового кровотока и истощения цереброваскулярного резерва [2, 5, 14]. По мнению И.В. Ганнушкиной [5], вмешательство в процесс адаптивных, деструктивных и репаративных изменений, характерных для атеросклеротической ангиоэнцефалопатии, может нанести значительный ущерб гемодинамической системе и даже разрушить ее. В связи с этим оперативное лечение с целью предупреждения нарушений мозгового кровообращения, обусловленных патогенетически значимыми стенозами БЦА, необходимо осуществлять еще до развития атеросклеротической ангиопатии и морфологического поражения головного мозга. Наш опыт показывает высокий потенциал интраоперационного мониторинга ССВП в профилактике церебральных интраоперационных осложнений при проведении хирургических вмешательств по поводу стенозирующих и окклюзирующих поражений БЦА.

Список литературы

1. Александров Н.Ю. Вызванные потенциалы в диагностике поражений нервной системы: Учеб.-метод. пос. СПб.: РНИИ электростандарт, 2001.
2. Бархатов Д.Ю., Шабалова А.В., Казаков Э.Н., Танашия М.М. Церебральный гемодинамический резерв у пациентов, перенесших операцию аортокоронарного шунтирования. В сб.: Кардионеврология. Труды I Национального конгр. М., 2008; 340.
3. Ворлоу Ч.П., Денис М.С., Ван Гейн Ж. и др. Инсульт. Практическое руководство для ведения больных. СПб.: Политехника, 1998.
4. Верещагин Н.В., Джигладзе Д.Н., Гулевская Т.С. и др. Каротидная эндартерэктомия в профилактике ишемического инсульта у больных с атеросклеротическими стенозами сонных

- артерий. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 1997; 2: 103–108.
5. Ганнушкина И.В. Патопфизиология нарушений мозгового кровообращения. В кн.: Сулина З.А. (ред.). Очерки ангионеврологии. М.: Атмосфера, 2005: 11–49.
6. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. Таганрог: Изд-во ТРТУ, 1997.
7. Жулев Н.М., Яковлев Н.А., Кандыба Д.В., Сокурченко Г.Ю. Инсульт экстракраниального генеза. СПб.: Изд. дом СПбМАПО, 2004.
8. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней: Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2004.

9. Лысиченкова О.В., Кравцов Ю.И. Оценка функций головного мозга в процессе хирургического лечения больных с асимптомным и симптомным течением хронической недостаточности мозгового кровообращения на фоне атеросклероза брахиоцефальных артерий по данным исследования соматосенсорных вызванных потенциалов. Клиническая физиология кровообращения 2008; 2: 49–53.

10. Лысиченкова О.В., Кравцов Ю.И. Соматосенсорные вызванные потенциалы в диагностике хронической недостаточности мозгового кровообращения у пациентов с патологией брахиоцефальных артерий. Ангиология и сосудистая хирургия 2009; 1: 24–28.

11. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. X пересмотр, МКБ-10. Женева, 1995.

12. Покровский А.В., Гашитов Н.Х. Профилактические операции на брахиоцефальных сосудах при сосудистой недостаточности голов-

ного мозга. Журн. невропатол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 1976; 1: 16–17.

13. Спиридонов А.А., Грозовский Ю.Л., Куперберг Е.Б. Аспекты клинической классификации окклюзирующих поражений ветвей дуги аорты. Грудная хирургия 1988; 4: 19–25.

14. Суслина З.А. Сосудистые заболевания головного мозга в России: достижения и нерешенные вопросы. В сб.: Кардионеврология. Труды I Национального Конгр. М., 2008: 7–10.

15. Manninen P., Sarjeant R., Joshi M. Posterior tibial nerve and median nerve somatosensory evoked potential monitoring during carotid endarterectomy. Can. J. Anesth. 2004; 51: 937–941.

16. Manninen P., Tan T., Sarjeant R. Somatosensory evoked potential monitoring during carotid endarterectomy in patients with a stroke. Anesth. Analg. 2001; 93: 39–44.

Assessment of risk of cerebral intra-operative complications during reconstructive operations on brachiocephal arteries in patients with symptomatic and asymptomatic course of chronic brain ischemia

O.V. Lysichenkova, S.G. Sukhanov, V.V. Shestakov, A.V. Kondratyev

Perm Heart Institute, Branch of the A.N. Bakulev Research Center of Vascular and Heart Surgery, Russian Academy of Medical Sciences (Perm)

Key words: Somatosensory evoked potentials, brachiocephal arteries, reconstructive surgery, chronic brain ischemia

During reconstructive operations on internal carotids and vertebral arteries, 60 patients of 42–82 years of age with asymptomatic and symptomatic course of chronic brain ischemia were examined. A method of intra-operative monitoring of somatosensory evoked potentials was applied. It was found that the risk of cerebral intra-operative complications was the lowest in patients with asymptomatic course (stage I of chronic brain ische-

mia). The risk of cerebral intra-operative complications raised twice in symptomatic disease, stage IV of chronic brain ischemia. For intra-operative cerebral ischemia characteristic are: decrease in amplitude of complex N20-P23 (up to zero) lasting 10 min, or repeat intra-operative episodes of decrease in amplitude of complex N20-P23 more than 50% of initial level.

Контактный адрес: Лысиченкова Ольга Васильевна – канд. мед. наук, зав. нейрофизиологической лабораторией диагностического центра «Медлайф». Пермь 614068, ул. Пушкина, д. 109, кв. 42. Тел.: +7 (902) 835-55-55; e-mail: olgakmn@gmail.com.

С.Г. Суханов – докт. мед. наук, проф., директор Пермского института сердца, филиала НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН;

В.В. Шестаков – докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой неврологии Пермской государственной медицинской академии им. акад. Е.А. Вагнера;

А.В. Кондратьев – врач-анестезиолог, диагностический центр «Медлайф» (Пермь)

Деменция с тельцами Леви и вегетативная регуляция сердечной деятельности

И.Г. Тишкова, И.С. Преображенская

Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова (Москва)

При деменции с тельцами Леви (ДТЛ) нейродегенеративный процесс затрагивает не только центральные, но и периферические нервные структуры, наиболее часто – нейроны вегетативных ганглиев, что может лежать в основе вегетативных расстройств, в том числе периферической вегетативной недостаточности. Целью исследования стал анализ вегетативной регуляции сердечной деятельности у больных ДТЛ с помощью оценки вариабельности сердечного ритма. В исследование были включены 23 пациента с вероятной ДТЛ. Контрольную группу составили здоровые испытуемые, сопоставимые по полу и возрасту. При ДТЛ достоверно чаще развивалась периферическая вегетативная недостаточность. Ортостатическая гипотензия возникла уже на ранних стадиях заболевания у половины пациентов. Спектральный анализ сердечного ритма у пациентов с ортостатической гипотензией показал относительное преобладание высокочастотных волн на фоне снижения мощности низкочастотных волн спектра, что свидетельствует о снижении симпатических влияний на сердечный ритм. Относительная парасимпатикотония сочеталась с нарушением ритма сердца в виде наджелудочковых экстрасистол. Анализ влияния на ритм сердца препаратов, применяющихся для лечения когнитивных и двигательных расстройств, показал, что леводопа снижает вариабельность сердечного ритма и парасимпатический тонус за счет стимуляции кардиальных адренорецепторов. Антихолинэстеразные средства не оказывают влияния на вариабельность ритма сердца, однако способны уменьшать выраженность ортостатической гипотензии.

Ключевые слова: деменция с тельцами Леви, вегетативные расстройства, вариабельность сердечного ритма

Деменция с тельцами Леви (ДТЛ) – вторая по частоте причина деменций у пожилых, встречающаяся, по разным данным, в 7–30% случаев деменций [1, 4–7, 23]. Основными клиническими проявлениями ДТЛ являются когнитивные нарушения, достигающие степени деменции, психотические и поведенческие расстройства и паркинсонизм. Важной диагностической особенностью ДТЛ являются значительные флуктуации когнитивных и двигательных функций. Среди других признаков, свидетельствующих в пользу диагноза, можно отметить: частые падения, обмороки, повышенную чувствительность к нейролептикам [7, 23].

Согласно диагностическим критериям, наличие вегетативных нарушений не является обязательным признаком, свидетельствующим в пользу ДТЛ. Однако многие исследования показывают, что частота их возникновения при ДТЛ довольно велика [7–10, 16, 25]. Периферическая вегетативная недостаточность и ортостатическая гипотензия как ее проявления являются типичными клиническими симптомами ДТЛ [7, 9, 16]. По выраженности вегетативных нарушений пациенты с ДТЛ занимают промежуточное положение между пациентами с болезнью Паркинсона и мультисистемной атрофией [30]. Детальный клинический анализ вегетативных нарушений при ДТЛ, проведенный И.С. Преображенской и А.А. Струенко, показал, что основными вегетативными нарушениями у пациентов ДТЛ являются снижение массы тела, непереносимость жары, ангидроз и тазовые расстройства в виде обстипации и нарушения мочеиспускания [7–9]. При оценке вегетативной реактивности на основании исследования глазосердечного, каротидного и солитарного рефлексов было показано, что у пациентов с ДТЛ преобладает парасимпатический тип реакций [7] и нередко обнаруживается гиперчувствительность каротидного синуса [20]. Было также выявлено, что у пациен-

тов с ДТЛ развиваются такие симптомы, как брадикардия, фиксированный пульс, нарушение сердечного ритма, являющиеся проявлениями синдрома кардиальной дисавтономии.

Патогенез кардиальной дисавтономии до конца не ясен. На основании морфологических исследований было показано, что образование телец Леви с последующей гибелью нейронов происходит не только в коре, подкорковых ядрах и вегетативных ядрах головного мозга, но и на периферии, а именно в боковых рогах спинного мозга и симпатических ганглиях [14, 31, 32]. В результате гибели нейронов симпатических ганглиев гибнут и постганглионарные симпатические волокна, что подтверждается при проведении скинтиграфии миокарда с радиоизотопом МИБГ, снижение накопления которого свидетельствует о поражении симпатических постганглионарных волокон [18, 26, 28].

Помимо дифференциально-диагностического значения, изучение вегетативных нарушений при ДТЛ важно еще и для анализа патофизиологии заболевания, поскольку эти нарушения могут лежать в основе дисфункции сердечно-сосудистой системы (ССС), что, в свою очередь, может стать дополнительным фактором, усугубляющим нейродегенеративный процесс [7, 32]. Параллельно с изучением кардиальной дисавтономии оценивается влияние препаратов, используемых для лечения деменции, на состояние ССС при ДТЛ.

Цель данного исследования – оценить наличие и выраженность кардиальной дисавтономии у пациентов с ДТЛ, ее связь с другими клиническими проявлениями заболевания и проанализировать влияние антихолинэстеразных и дофаминергических препаратов на состояние ССС при ДТЛ.

Характеристика пациентов и методов исследования

Обследованы 21 пациент с ДТЛ (восемь мужчин и 13 женщин) и девять здоровых человек (пятеро мужчин и четыре женщины), составивших контрольную группу. Средний возраст пациентов с ДТЛ составил $76,05 \pm 4,8$ года, пациентов контрольной группы — $72,78 \pm 6,2$ года. По полу и возрасту группы были сопоставимы. Диагноз «вероятная ДТЛ» устанавливался в соответствии с критериями I.G. McKeith et al. [23]. Критериями отбора в группы были: отсутствие в анамнезе указаний на перенесенный инфаркт миокарда и другие клинически значимые сердечно-сосудистые расстройства, а именно ишемическую болезнь сердца, гиперхолестеринемию, нарушение проводимости и ритма сердца, атеросклеротический стеноз сонных и позвоночных артерий более 50%. Из исследования исключались также пациенты с грубым двигательным дефектом, затрудняющим проведение активной ортостатической пробы, и пациенты, получающие лечение бета-блокаторами и другими препаратами, влияющими на сердечный ритм и проводимость. Пациентам, получавшим терапию антихолинэстеразными средствами, проводилась регистрация ЭКГ для контроля длительности интервала PQ и исключения замедления внутрисердечной проводимости. При наличии изменений на ЭКГ пациенты исключались из анализа.

Выраженность когнитивных расстройств у пациентов с ДТЛ оценивалась с помощью количественных нейропсихологических шкал (краткой шкалы оценки психического статуса — КШОПС, батареи тестов на лобную дисфункцию — БТЛД, теста последовательного соединения цифр — ТПСЦ, теста рисования часов — ТРЧ и теста исследования памяти в модификации Гробера и Бушке). Когнитивные нарушения у пациентов с ДТЛ согласно баллу КШОПС достигали степени деменции ($20,43 \pm 4,11$).

Выраженность двигательных расстройств у пациентов с ДТЛ оценивалась с помощью унифицированной шкалы оценки болезни Паркинсона (УШОБП), части I—III [13] и шкалы Хена и Яра в модификации Lindvall (1989) [15].

Семь (33,3%) пациентов с ДТЛ получали лечение антихолинэстеразными средствами (реминил или экселон), восемь (38,1%) пациентов принимали антагонист NMDA-рецепторов (мемантин) и два пациента (9,5%) получали сочетанную терапию — мемантин+ингибиторы ацетилхолинэстеразы. Шесть (28,6%) пациентов получали лечение леводопой в среднесуточной дозе 500 мг ($300-750$ мг/сут), из них два пациента получали леводопу в качестве монотерапии и четыре — в дополнение к мемантину (три человека) или реминилу (один человек). Два (9,5%) пациента на момент обследования лекарственной терапии не получали.

Клиническая оценка вегетативных расстройств проводилась с помощью субъективной шкалы вегетативных нарушений, включающей девять наиболее распространенных симптомов вегетативной дисфункции при паркинсонизме (снижение массы тела, наличие симптомов ортостатической гипотензии, потливости, гипогидроза, сухости кожных покровов, слюнотечения, сухости рта, нарушения мочеиспускания и обстипации). Выраженность каждого нарушения оценивалась по трехбалльной системе (0 — отсутствие нарушения, 1 — жалобы выявляются лишь при тщательном опросе, 2 — пациент включает нарушение в круг жалоб, 3 — выраженность нарушения настолько велика, что носит дезаптирующий характер) [9].

Активная ортостатическая проба (без применения поворотного стола) проводилась по методике W. Birkaeier (1976). После 15-минутного отдыха в горизонтальном положении пациенту измерялось артериальное давление (АД) и определялась частота сердечных сокращений (ЧСС). Затем пациент принимал вертикальное положение, в котором сразу же после его подъема и через минутные интервалы в течение 5 мин стояния измерялись ЧСС и АД. Критерием наличия ортостатической гипотензии являлось снижение уровня систолического АД более чем на 20 мм рт. ст. и отсутствие его восстановления через 30–60 с после активного вставания до исходных цифр. При проведении ортостатической пробы с помощью активного опроса у пациента уточнялось наличие субъективных проявлений ортостатических реакций, таких, как головокружение, наличие «мушек перед глазами», предобморочного состояния, выраженной слабости и связанной с ней неустойчивости.

Инструментальная оценка вегетативной регуляции сердечной деятельности проводилась с помощью анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР) — метода, основанного на изучении динамики интервалов RR в покое и при различных пробах. Этот метод активно используется в кардиологии и эндокринологии для оценки вегетативных нарушений у перенесших инфаркт миокарда больных и пациентов с сахарным диабетом [2, 3, 21, 29].

В исследовании использовалась программа «Доктор А» для кратковременной записи сердечного ритма в течение 15–20 мин. Программа автоматически исключает из расчета эктопические несинусовые комплексы. При наличии суправентрикулярной аритмии или большого (более 5%) количества эктопических комплексов пациент исключался из анализа. Запись сердечного ритма проводилась через 1,5–2 часа после еды, после периода адаптации к условиям исследования в горизонтальном положении в течение 15–20 мин в тихой затененной комнате. Оценивались следующие статистические показатели: RR_{ср}, SDNN и RMSSD. RR_{ср} (мс) — средняя длительность интервалов RR. Данный показатель соотносится с частотой сердечных сокращений и позволяет судить о наличии у пациента бради- или тахикардии. SDNN (standard deviation of the NN interval, мс) — стандартное отклонение (SD) величин нормальных интервалов RR (NN). Интервалы RR между комплексами QRS нормальных кардиоциклов принято называть интервалами NN (normal-normal). Аномальные интервалы RR из анализа исключаются. SDNN является интегральным показателем, характеризующим вариабельность сердечного ритма в целом, при снижении которого можно косвенно судить о снижении вегетативных влияний на сердечный ритм, однако он не позволяет достоверно судить, о снижении каких (симпатических или парасимпатических) влияний идет речь. RMSSD (the square root of the mean squared differences of successive NN interval, мс) — квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов NN. Этот показатель учитывает не длительность интервалов NN, а разность длительности соседних интервалов NN. Показатель RMSSD является отражением активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы и позволяет косвенно оценить парасимпатические влияния на сердечный ритм [29].

Геометрический анализ вариабельности сердечного ритма проводился на основании построения графиков Лоренца, на которых продолжительность каждого интервала (RR) сопоставлялась с длительностью последующего интервала

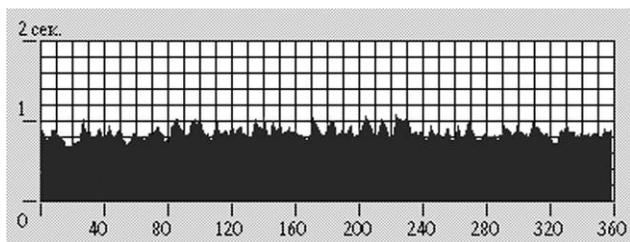


рис. 1: Пример ритмограммы

(RR+ 1). Оценивались ширина (SD1) и длина (SD2) точечного облака (рис. 1). SD2 является интегральным показателем, характеризующим вариабельность сердечного ритма в целом, SD1 отражает динамику изменения последовательных RR-интервалов от удара к удару, обусловленную активностью парасимпатической нервной системы, что позволяет оценить ее влияние на сердечный ритм. Преимущества оценки этих параметров над стандартными статистическими состоит в том, что данные показатели более стабильны и менее подвержены влиянию артефактов.

При изучении ритмограммы (рис. 2) нетрудно убедиться, что она имеет вид периодически повторяющейся волны, а точнее, нескольких волн, которые имеют определенную частоту и амплитуду. Вклад каждой из этих частот в структуру ритма оценивается при помощи анализа Фурье, результатом которого является построение графика зависимости амплитуды колебания от их частоты (спектрограммы). Оценивается мощность (мс^2) колебания (т.е. вычисляется площадь) в пределах определенного частотного диапазона. В норме в спектре выделяют три пика колебаний: высокочастотные волны (ВЧВ) — диапазон 0,15–0,4 Гц, низкочастотные волны (НЧВ) — 0,04–0,15 Гц и очень низкочастотные волны (ОНЧВ) — 0,003–0,04 Гц. Как показывают исследования, мощность ВЧВ совпадает с дыханием пациента и служит отражением парасимпатических влияний на кардиоритм. Мощность НЧВ совпадает с колебаниями частоты пульса пациента и служит отражением как симпатических, так и парасимпатических кардиальных влияний. Мощность ОНЧВ также определяется состоя-

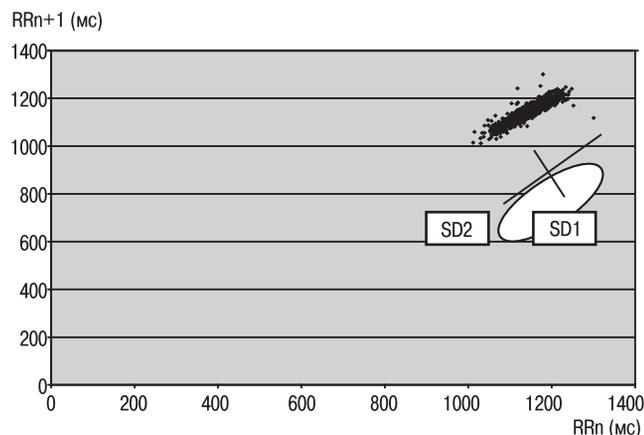


рис. 2: Диаграмма Лоренца

RRn — длительность n-го RR-интервала; RRn+1 — длительность последующего RR-интервала; SD1 — ширина точечного облака, показатель отражает динамику RR-интервалов от удара к удару, обусловленную парасимпатической активностью; SD2 — длина точечного облака, показатель является дисперсией длительности RR-интервалов, отражает вариабельность ритма в целом

нием барорефлекторной реактивности в системе регуляции АД. Механизм происхождения ОНЧВ окончательно не установлен. Мощность этой волновой составляющей спектра сердечного ритма зависит от состояния гормональной и гуморальной регуляции [3, 29].

В исследовании оценивались как абсолютные величины ВЧВ, НЧВ, ОНЧВ (мс^2), так и нормализованные показатели (ВЧВн, НЧВн, %), которые отражают долю ВЧВ и НЧВ в общей мощности спектра, из которого исключены ОНЧВ (ВЧВн = ВЧВ/(общая мощность – ОНЧВ) × 100%; НЧВн = НЧВ/(общая мощность – ОНЧВ) × 100%). Также рассчитывалось отношение НЧВ и ВЧВ (НЧ/ВЧ индекс). Данный показатель характеризует соотношение симпатических и парасимпатических влияний на ритм сердца. Чем меньше данный индекс, тем больше выражены парасимпатические влияния на частоту сердечных сокращений. Нарастание НЧ/ВЧ индекса свидетельствует о степени доминирования симпатических кардиальных влияний [3, 29].

Статистический анализ результатов проводился с помощью программы SPSS, версии 10.0. Данные приведены в виде средних \pm стандартное отклонение. Оценку достоверности различий проводили при помощи непараметрического критерия Вилкоксона. При проведении корреляционного анализа использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. При $p < 0,05$ различия считали достоверными.

таблица 1: Выраженность (в баллах, $M \pm m$) и частота возникновения (%) вегетативных расстройств у пациентов исследуемых групп с помощью субъективной шкалы

Вегетативные расстройства	Контрольная группа	ДТЛ
Снижение массы тела: выраженность частота	0,43 ± 0,79 28,6%	0,65 ± 0,98 39,1%
Ортостатическая гипотензия: выраженность частота	0,14 ± 0,38* 14,3%#	0,78 ± 0,85* 60,9%#
Нарушение мочеиспускания: выраженность частота	0,14 ± 0,38* 14,3% •	0,87 ± 0,97* 56,5% •
Запоры: выраженность частота	0,57 ± 0,98 28,6%	0,96 ± 1,15 52,3%
Дистальный гипогидроз: выраженность частота	0,57 ± 0,98 28,6%	0,87 ± 1,1 43,5%
Гипергидроз: выраженность частота	0 0	0,39 ± 0,84 21,7%
Гиперсаливация: выраженность частота	0,14 ± 0,38 14,3%	0,43 ± 0,79 26,1%
Сухость кожи: выраженность частота	0,57 ± 0,79 42,9%	0,52 ± 0,99 26,1%
Сухость рта: выраженность частота	0,57 ± 0,79 42,9%	0,61 ± 0,99 34,8%

Примечание: * $p < 0,05$; # $p = 0,04$; • $p = 0,061$.

Результаты

Анализ клинических симптомов показал, что вегетативные нарушения разной степени выраженности наблюдались у 60% пациентов с ДТЛ. Наиболее часто у пациентов с ДТЛ имелись тазовые расстройства в виде частых позывов на мочеиспускание (56,5%), запоры (52,3%), ортостатическая гипотензия (60,9%), дистальный гипогидроз (43,5%) и снижение массы тела (39,1%). У пациентов контрольной группы основные жалобы были на сухость кожи (42,9%) и сухость рта (42,9%). Сравнительный анализ вегетативных нарушений у пациентов с ДТЛ и испытуемых контрольной группы показал, что частота встречаемости и выраженность таких симптомов, как ортостатическая гипотензия и нарушения мочеиспускания статистически достоверно выше у пациентов с ДТЛ ($p < 0,05$) (табл. 1).

При проведении ортостатической пробы падение АД более чем на 20 мм рт. ст. наблюдалось у девяти из 21 (42,8%) пациента с ДТЛ, при этом у семи человек (33,3%) последующего восстановления АД не наблюдалось. У трех пациентов ортостатическая гипотензия сочеталась с фиксированным пульсом, а у пяти человек с ОГ наблюдалась артериальная гипертензия в горизонтальном положении. Ни у одного испытуемого контрольной группы при проведении ортостатической пробы ортостатической гипотензии, равно как и гипертензией в положении лежа, не выявлено (рис. 3).

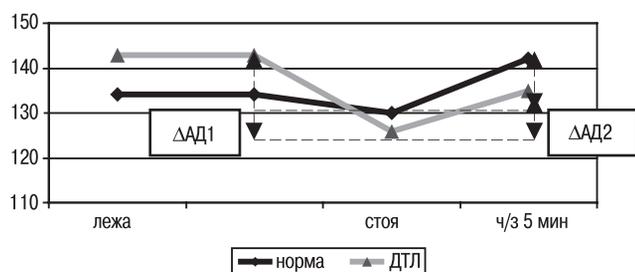


рис. 3: Динамика артериального давления при ортостатической пробе у больных с деменцией с тельцами Леви и в контрольной группе

ΔAD_1 – девиация АД при переходе из положения лежа в вертикальное положение (АД лежа – АД стоя); ΔAD_2 – девиация АД через 5 мин стояния (АД через 5 мин – АД стоя); $p < 0,05$ при сравнении ΔAD_1 в группе больных ДТЛ с АД первой контрольной группы; $p < 0,05$ при сравнении ΔAD_2 в группе больных ДТЛ с АД второй контрольной группы

таблица 2: Анализ показателей variability сердечного ритма в исследуемых группах

Показатель	Контрольная группа	ДТЛ
RR _{ср} , мс	1022,44 ± 80,38	967,52 ± 131,88
SDNN, мс	37,75 ± 13,17	37,57 ± 12,75
RMSSD, мс	21,67 ± 9,19	19,32 ± 7,34
SD1, мс	30,7 ± 15,86	24,39 ± 14,35
SD2, мс	44,1 ± 13,1	39,40 ± 13,39
ВЧВ, мс ² ВЧВн, %	14,9 ± 10,5 46,07	9,84 ± 8,5 38,5
НЧВ, мс ² НЧВн, %	17,32 ± 11,5 52,89	16,72 ± 12,47 60,4
ОНЧВ, мс ²	40,67 ± 42,1	34,6 ± 25,74
НЧ/ВЧ индекс	2,53 ± 3,67	2,23 ± 1,66

Анализ статистических и спектральных параметров variability сердечного ритма у пациентов с ДТЛ и контрольной группы статистически значимых различий между группами не выявил (табл. 2). При графическом изображении RR-интервалов на диаграммах Лоренца (рис. 4) статистически достоверных различий параметров SD1 и SD2 в исследуемых группах также выявлено не было.

Учитывая неоднородность пациентов с ДТЛ, вся группа больных была разделена на две подгруппы, в зависимости от наличия ортостатической гипотензии. Группу пациентов с ортостатической гипотензией (группа 1) составили семь (33,3%) пациентов, средний возраст $76,43 \pm 5,53$ года; группу без ортостатической гипотензии (группа 2) – 14 пациентов (66,7%), средний возраст $75,86 \pm 4,61$ года. Длительность заболевания составила $3,86 \pm 2,79$ года в группе 1 и $3,11 \pm 2,5$ у пациентов группы 2. По длительности заболевания и возрасту пациенты исследуемых групп достоверно не отличались. При оценке когнитивных функций у пациентов с ортостатической гипотензией и без нее достоверных различий выявлено не было. По выраженности паркинсонизма пациенты с ортостатической гипотензией достоверно отличались от пациентов группы 2 (общий балл по УШОБП в группе 1 составил $41,43 \pm 20,01$ и $29,0 \pm 10,47$ – в группе 2, $p = 0,058$), причем преимущественно за счет снижения повседневной активности (балл II части УШОБП у пациентов с ортостатической гипотензией составил $10,29 \pm 5,71$, у пациентов без нее – $6,54 \pm 2,67$, $p = 0,05$). При оценке выраженности вегетативных нарушений на основании субъек-

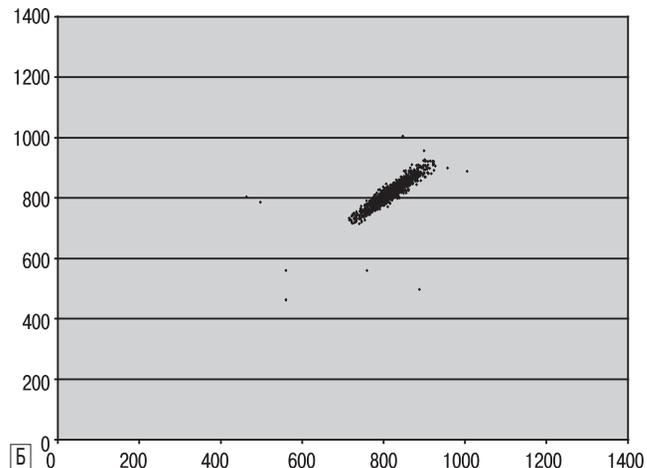
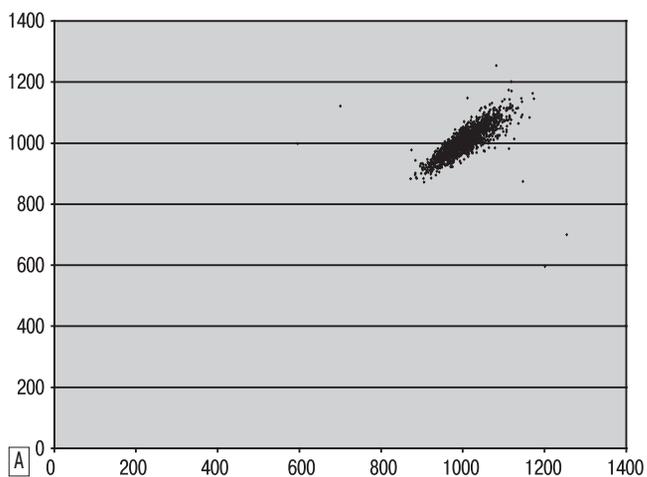


рис. 4: Примеры графиков Лоренца

А – пациент контрольной группы; Б – больной ДТЛ

таблица 3: Анализ показателей variability сердечного ритма у пациентов с ДТЛ с ортостатической гипотензией и без нее в сравнении с контрольной группой

Показатель	Контрольная группа (9)	ДТЛ	
		с ортостатической гипотензией (7)	без ортостатической гипотензии (14)
SDNN, мс	37,75 ± 13,17	33,14 ± 11,68	39,95 ± 13,1
RMSSD, мс	21,67 ± 9,19	17,69 ± 8,1	20,2 ± 7,08
SD1, мс	30,7 ± 15,86	25,17 ± 19,37	23,97 ± 11,88
SD2, мс	44,1 ± 13,1	36,35 ± 18,87	41,06 ± 10,01
ВЧВ, мс ² ВЧВн, %	14,9 ± 10,5 46,07	11,26 ± 13,27 49,14*	9,07 ± 5,04 32,8*
НЧВ, мс ² НЧВн, %	17,32 ± 11,5 52,89	12,38 ± 13,15 49,71*	19,06 ± 11,95 66,16*
ОНЧВ, мс ²	40,67 ± 42,1	22,61 ± 19,82*	41,05 ± 26,9*
НЧ/ВЧ индекс	2,53 ± 3,67	1,69 ± 1,77	2,5 ± 1,6

Примечание: * $p < 0,05$ (Манн-Уитни).

тивной шкалы было обнаружено, что у пациентов группы 1 достоверно больше выражен гипогидроз и обстипация по сравнению с пациентами в группе 2 ($p < 0,05$). В группе пациентов с ортостатической гипотензией достоверно чаще наблюдалась гипертензия в горизонтальном положении ($p < 0,05$). По принимаемым препаратам группы значимо не различались.

Проведенный анализ variability сердечного ритма показал, что показатели существенно отличались у пациентов групп 1 и 2. У пациентов с ортостатической гипотензией было отмечено выраженное снижение variability сердечного ритма, преимущественно за счет мощности ОНЧВ. При этом после исключения из анализа мощности ОНЧВ отмечалось преобладание ВЧВн и снижение НЧВн, что свидетельствует о снижении симпатических и относительном увеличении парасимпатических влияний на сердечный ритм (табл. 3). Указанные различия были статистически достоверными ($p < 0,05$). При сравнении пациентов группы 1 и пациентов контрольной группы достоверных различий получено не было (возможно, в силу малочисленности групп).

Анализ сердечного ритма в исследуемых группах показал, что у больных с ДТЛ чаще, чем в контрольной группе, возникают суправентрикулярные экстрасистолы при переходе в вертикальное положение при активной ортостатической пробе. Так, у 12 из 21 (57%) пациента с ДТЛ были зарегистрированы суправентрикулярные экстрасистолы, причем у девяти из них отмечались множественные экстрасистолы при переходе в вертикальное положение. У испытуемых контрольной группы отмечались единичные экстрасистолы в 20% случаев, что статистически достоверно ($p < 0,05$) отличается от пациентов с ДТЛ. Множественные экстрасистолы в контрольной группе не отмечались. Сравнительный анализ больных ДТЛ с ортостатической гипотензией и без нее показал, что пациенты с ортостатической гипотензией по количеству экстрасистол при вставании достоверно отличались от пациентов без гипотензии и контроля ($p < 0,05$).

Учитывая, что большинство пациентов с ДТЛ получали комбинированную терапию, нельзя исключить влияния лекарственных препаратов на сердечный ритм. Поэтому

таблица 4: Анализ взаимосвязи параметров variability сердечного ритма с приемом препаратов леводопы, мемантина и антихолинэстеразных средств

Показатель	ЛЕВОДОПА без препарата / с препаратом; r , p	МЕМАНТИН без препарата / с препаратом; r , p	АХЭС без препарата / с препаратом; r , p
SDNN, мс	40,06/29,16 $r = -0,349$ $p = 0,011$	31,9/42,49 $r = 0,348$ $p = 0,011$	30,08/40,63 $r = 0,329$ $p = 0,017$
RMSSD, мс	21,56/14,95 $r = -0,340$ $p = 0,014$		15,36/21,53 $r = 0,345$ $p = 0,012$
ВЧВ, мс ²	9,58/5,92 $r = -0,277$ $p = 0,047$		
НЧВ, мс ²			11,3/21,3 $r = 0,342$ $p = 0,013$
ОНЧВ, мс ²	49,56/23,00 $r = -0,275$ $p = 0,048$		23,17/44,6 $r = 0,362$ $p = 0,008$
ΔАД при вставании			16,6/9,3 $r = -0,214$ $p = 0,042$
АД через 5 мин			124,46/142,33 $r = 0,341$ $p = 0,004$

Примечание: Курсивным шрифтом выделены параметры, которые имеют статистическую значимость при проведении многофакторного дисперсионного анализа влияния леводопы, мемантина и антихолинэстеразных средств (АХЭС) на показатели variability сердечного ритма.

был проведен корреляционный анализ (табл. 4) взаимосвязи параметров variability сердечного ритма и принимаемых лекарственных препаратов, который показал, что препараты леводопы оказывали отрицательное влияние на сердечный ритм. Это проявлялось в снижении variability сердечного ритма за счет снижения мощности ВЧВ и ОНЧВ ($R > 0,5$, $p < 0,005$). Была выявлена положительная взаимосвязь между variability сердечного ритма и приемом мемантина ($R > 0,5$, $p < 0,05$). При приеме антихолинэстеразных средств отмечалось увеличение variability сердечного ритма (SDNN) за счет увеличения мощности НЧВ и ОНЧВ в спектре ($R > 0,5$, $p < 0,005$), а также значительно уменьшалась выраженность и представленность ортостатической гипотензии ($p < 0,05$). Для исключения ложных корреляционных взаимосвязей далее был проведен многофакторный дисперсионный анализ, в который в качестве контрольных переменных были включены параметры «диагноз» и «наличие ортостатической гипотензии». Дисперсионный анализ показал, что препараты леводопы снижали variability сердечного ритма и мощность ВЧВ, а следовательно, снижали и парасимпатический тонус. Мемантин и антихолинэстеразные средства на сердечный ритм не оказывали влияния. Однако последние значительно уменьшали выраженность ортостатической гипотензии. На основании четырехпольных таблиц сопряженности методом χ^2 было показано, что случаи ортостатической гипотензии не связаны с терапией антихолинэстеразными средствами ($p = 0,131$), поэтому можно считать наличие ортостатической гипотензии непосредственным проявлением самого заболевания.

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что среди вегетативных нарушений, типичных для ДТЛ, наиболее частым симптомом является ортостатическая гипотензия, выявляемая почти у 50% пациентов. При этом в половине случаев ДТЛ с ортостатической гипотензией наблюдается гипертензия в положении лежа с недостаточным нарастанием пульса в ортостатической пробе. Полученные нами данные согласуются с результатами проведенных ранее исследований, которые показали, что периферическая вегетативная недостаточность характерна для больных ДТЛ и возникает уже на ранних стадиях заболевания [7, 19, 22, 25].

Анализ средних показателей variability ритма сердца во всей группе пациентов с ДТЛ показал отсутствие существенных различий в сравнении с группой здоровых испытуемых. Однако последующий сравнительный анализ при выделении из группы ДТЛ пациентов с ортостатической гипотензией показал, что у таких пациентов отмечается значительное снижение variability сердечного ритма и мощности ОНЧВ. При этом наблюдается смещение симпатопарасимпатического баланса: относительное увеличение доли ВЧВн в спектре над НЧВн и снижение абсолютной величины НЧ/ВЧ индекса у пациентов с ортостатической гипотензией. Это свидетельствует о снижении симпатических влияний на сердечный ритм, что, вероятно, обусловлено нейродегенерацией не только центральных симпатических структур, но и периферических нейронов боковых рогов спинного мозга и симпатических ганглиев. Полученные данные согласуются с результатами исследований, ранее проведенных японскими учеными, которые доказали с помощью I-MIBG скинтиграфии, что у пациентов с ДТЛ наблюдается дегенерация постганглионарных симпатических волокон [18, 28]. Именно выраженность страдания периферических отделов симпатической вегетативной нервной системы отличает ДТЛ от других нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона и мультисистемная атрофия [26]. Исследование показало клиническую неоднородность пациентов с ДТЛ. Это подтверждает факт, что клинический полиморфизм проявлений при ДТЛ зависит от топики и степени выраженности дегенеративного процесса. Метод оценки variability сердечного ритма доступен, прост и достаточно информативен для выявления группы пациентов с риском развития симптомов кардиальной дисавтономии.

Было также обнаружено, что пациенты с ДТЛ и ортостатической гипотензией достоверно чаще, чем здоровые испытуемые и пациенты с ДТЛ без ортостатической гипотензии, демонстрируют развитие суправентрикулярной экстрасистолии в ортостатической пробе. Механизм развития экстрасистол у больных ДТЛ с ортостатической гипотензией не совсем ясен. Мы предполагаем, что при данном заболевании вследствие снижения влияния симпатических вегетативных структур на сердце возможно развитие денервационной гиперчувствительности к гуморальным факторам

проводящей системы сердца, обладающей автоматизмом. Ранее было показано, что, в отличие от больных периферической вегетативной недостаточностью, у больных ДТЛ адреномедуллярные клетки надпочечников остаются интактными, поэтому уровень циркулирующих в крови катехоламинов не изменен [10]. Таким образом, появление суправентрикулярных экстрасистол на фоне кардиальной дисавтономии может быть результатом воздействия норадреналина на десимпатизированный миокард. Сходные механизмы развития вегетативно обусловленных нарушений сердечного ритма были описаны ранее при других заболеваниях, в частности, при сахарном диабете [21].

Выявленные изменения variability сердечного ритма у пациентов с ДТЛ нельзя интерпретировать без учета влияния терапии на сердечный ритм. Анализ влияния на ритм сердца отдельных лекарственных препаратов, применяющихся для лечения когнитивных и двигательных расстройств, показал, что препараты леводопы снижают variability сердечного ритма преимущественно за счет парасимпатических влияний на сердечный ритм. Несмотря на то что современные препараты леводопы содержат в своем составе ингибиторы ДОФА-декарбоксылазы, нельзя полностью исключить возможность образования периферического дофамина, который, стимулируя адренорецепторы сердца, способствует развитию экстрасистолии, вазоконстрикции кардиальных сосудов и, вероятно, относительному снижению парасимпатического тонуса [12]. Учитывая, что даже на фоне приема леводопы в группе больных ДТЛ с ортостатической гипотензией была выявлена относительная парасимпатикотония, полученные при оценке variability ритма изменения можно интерпретировать как проявление самого заболевания, а не как действие терапии на сердечный ритм. При назначении мемантина и антихолинэстеразных средств – галантамина и ривастигмина – влияния на variability сердечного ритма выявлено не было. Проведенные ЭКГ-исследования показали отсутствие удлинения интервала PQ – это свидетельствует, что антихолинэстеразные препараты, вызывая брадикардию, не оказывают влияния на внутрисердечную проводимость. Что касается снижения антихолинэстеразными препаратами выраженности ортостатической гипотензии, мы полагаем, что данный эффект обусловлен облегчением ацетилхолинзависимой передачи импульсов как между нейронами центральной нервной системы, так и на периферии в вегетативных ганглиях между пре- и постганглионарными волокнами, иннервирующими сердце и сосуды [11, 24, 27]. Следует отметить, что ингибиторы ацетилхолинэстеразы, эффективные в отношении ортостатической гипотензии, не потенцируют развития гипертензии в горизонтальном положении [27]. Поэтому данный эффект антихолинэстеразных средств представляется интересным с точки зрения возможности использования указанных препаратов в качестве корректоров ортостатической гипотензии у пациентов без признаков нарушения внутрисердечной проводимости при нейродегенеративных заболеваниях.

Список литературы

1. Артемьев Д.В., Голубев В.Л., Яхно Н.Н. Заболевания с преимущественным поражением экстрапирамидной системы. В кн.: Яхно Н.Н., Штульмана Д.Р. (ред.). Болезни нервной системы: Руководство для врачей. Т. 2. М.: Медицина, 2001: 75–106.
2. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М.: Наука, 1984.
3. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика. М.: МИА, 2002.
4. Дамулин И.В., Яхно Н.Н. Дегенеративные заболевания с когнитивными расстройствами. В кн.: Яхно Н.Н., Штульмана Д.Р. (ред.) Болезни нервной системы: Руководство для врачей. Т. 2. М.: Медицина, 2001: 176–195.
5. Захаров В.В., Хатиашвили И.Т., Яхно Н.Н. Деменция с тельцами Леви. Неврол. журн. 1998; 6: 7–11.
6. Левин О.С. Паркинсонизм. В кн.: Шток В.Н., Иванова-Смоленская И.А., Левин О.С. (ред.). Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению. М.: МЕДпресс-информ, 2002: 87–264.
7. Преображенская И.С. Деменция с тельцами Леви. Дис. ... докт. мед. наук. М., 2005.
8. Преображенская И.С., Струченко А.А. Вегетативные расстройства при деменции тельцами Леви. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2005; 2: 24–28.
9. Струченко А.А. Двигательные и вегетативные нарушения при деменции с тельцами Леви и болезни Паркинсона: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2004.
10. Ballard C., Shaw F., McKeith I. et al. High prevalence of neurovascular instability in neurodegenerative dementias. *Neurol.* 1998; 51: 1760–1762.
11. Ballard C., Lane R., Barone P. et al. Cardiac safety of rivastigmine in Lewy body and Parkinson's disease dementias. *Int. J. Clin. Pract.* 2006; 60: 639–645.
12. Bouhaddi M., Vuillier F., Fortrat J.O. et al. Impaired cardiovascular autonomic control in newly and long-term-treated patients with Parkinson's disease: involvement of L-dopa therapy. *Auton. Neurosci.* 2004; 116: 30–38.
13. Fahn S., Elton R. UPDRS committee. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S., Marsden C., Calne D. (eds.). *Recent developments in Parkinson's disease*. N. Y.: Macmillan, 1987.
14. Hishikawa N., Nashizume Y., Hirayama M. et al. Brainstem-type Lewy body disease presenting with progressive autonomic failure and lethargy. *Clin. Auton. Res.* 2000; 10: 139–143.
15. Hoehn N.H., Yahr M.D. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurol.* 1967; 17: 427–442.
16. Horimoto Y., Matsumoto M., Akatsu H. et al. Autonomic dysfunctions in dementia with Lewy bodies. *J. Neurol.* 2003; 250: 530–533.
17. Iwasaki Y., Yokokawa Y., Aiba I. et al. Autopsy findings in a case of dementia with Lewy bodies with marked autonomic failure and repetitive cardiopulmonary arrest. *Rinsho Shinkeigaku* 2005; 45: 596–599.
18. Kashihara K., Ohno M., Kawada S. et al. Reduced cardiac uptake and enhanced washout of 123I-MIBG in pure autonomic failure occurs conjointly with Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *J. Nucl. Med.* 2006; 47: 1099–1101.
19. Kaufmann H., Nahm K., Purohit. et al. Autonomic failure as the initial presentation of Parkinson disease and dementia with Lewy bodies. *Neurol.* 2004; 28: 1093–1095.
20. Kenny R.A., Shaw F.E., O'Brien J.T. et al. Carotid sinus syndrome is common in dementia with Lewy bodies and correlates with deep white matter lesions. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2004; 75: 966–971.
21. Laederach-Hofmann K., Mussgay L., Winter A. et al. Early autonomic dysfunction in patients with diabetes mellitus assessed by spectral analysis of heart rate and blood pressure variability. *Clin. Physiol.* 1999; 19: 97–106.
22. Larner A.J., Mathias C.J., Rossor M.N. Autonomic failure preceding dementia with Lewy bodies. *J. Neurol.* 2000; 247: 229–231.
23. McKeith I.G., Galasko D., Kosaka K. et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurol.* 1996; 47: 1113–1124.
24. McLaren A.T., Allen J., Murray A. et al. Cardiovascular effects of donepezil in patients with dementia. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2003; 15: 183–188.
25. Oka H., Morita M., Onouchi K. et al. Cardiovascular autonomic dysfunction in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* 2007; 254: 72–77.
26. Orimo S., Amino T., Takahashi A. et al. Cardiac sympathetic denervation in Lewy body disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2006; 12 (Suppl. 2): 99–105.
27. Singer W., Opfer-Gehrking T.L., McPhee B.R. et al. Acetylcholinesterase inhibition: a novel approach in the treatment of neurogenic orthostatic hypotension. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2003; 74: 1294–1298.
28. Taki J., Yoshita M., Yamada M. et al. Significance of 123I-MIBG scintigraphy as a pathophysiological indicator in the assessment of Parkinson's disease and related disorders: it can be a specific marker for Lewy body disease. *Ann. Nucl. Med.* 2004; 18: 453–461.
29. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. «Heart rate variability – Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use». Special report. *Eur. Heart J.* 1996; 17: 354–381.
30. Thaisetthawatkul P., Boeve B.F., Benarroch E.E. et al. Autonomic dysfunction in dementia with Lewy bodies. *Neurol.* 2004; 62: 1804–1809.
31. Yamanaka Y., Asahina M., Hiraga A. et al. Over 10 years of isolated autonomic failure preceding dementia and Parkinsonism in 2 patients with Lewy body disease. *Mov. Disord.* 2007; 15: 595–597.
32. Yume O., Yuji I., Junko A. et al. Lewy bodies in the sinoatrial nodal ganglion: Clinicopathological studies. *Pathol. Int.* 2004; 54: 682–687.

Dementia with Lewy bodies and autonomic regulation of cardiac functions

I.G. Tishkova, I.S. Preobrazhenskaya

Department of Neurology, I.M. Sechenov Moscow Medical Academy (Moscow)

Key words: dementia with Lewy bodies, autonomic disturbances, heart rhythm variability

In dementia with Lewy bodies (DLB) neurodegenerative process affects not only central, but also peripheral nervous structures, most frequently, neurons of autonomic ganglia, which may underlay autonomic dysfunction, including peripheral autonomic failure. The purpose of this study was to analyze autonomic regulation of cardiac functions in patients with DLB with the assessment of the heart rhythm variability. Twenty three patients with probable DLB were enrolled in the study. A control group was composed of healthy individuals comparable by sex and age. In DLB peripheral autonomic failure occurred significantly more frequently. Orthostatic hypotension manifested at already early stages of the disease in half of the patients. Spectral analysis of the heart rhythm in patients with orthostatic hypotension

showed relative predominance of high-frequency waves on the background of decreased power of low-frequency waves of the spectrum, which suggests decrease of sympathetic influence on the heart rhythm. Relative parasympathicotonia combined with heart rhythm abnormalities seen as supraventricular extrasystols. Analysis of the influence on the heart rhythm of drugs used for the treatment of cognitive and motor disorders showed that levodopa decreased the heart rhythm variability and parasympathic tonus because of stimulation of cardiac adrenoreceptors. Anticholinesterase medications do not influence the heart rhythm variability, but can decrease severity of orthostatic hypotension.

Контактный адрес: Преображенская Ирина Сергеевна – докт. мед. наук, вед. науч. сотр. отдела неврологии и клинической нейрофизиологии НИЦ ММА им. И.М. Сеченова. Москва 119 435, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1. Тел.: +7 (499) 246-80-22;
e-mail: preobrajenskaya@mma.science.ru

И.Г. Тишкова – аспирант кафедры нервных болезней лечебного факультета Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова (Москва)

Нарушения сна у больных с дисциркуляторной энцефалопатией и метаболическим синдромом

О.В. Любшина, М.Ю. Максимова

Московский государственный медико-стоматологический университет;
Научный центр неврологии РАМН (Москва)

Жалобы больных дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) I–II ст. и метаболическим синдромом (МЕТС) на неудовлетворительный сон не раскрывают объективную картину диссомнических расстройств как в отношении нарушений дыхания во сне, так и изменения самой структуры сна. Нарушения сна могут быть следствием двух принципиально различных патогенетических процессов: вторичных нарушений сна вследствие апноэ и психофизиологической инсомнии на фоне выраженного психовегетативного синдрома с тревожно-депрессивными расстройствами. Полисомнографическое исследование должно входить в комплекс обязательных параклинических методов обследования больных ДЭ I–II ст. и МЕТС, так как только с его помощью можно точно определить патогенетический характер нарушений сна и определить стратегию фармакотерапии.

Ключевые слова: нарушения сна, дисциркуляторная энцефалопатия, метаболический синдром

Проблема нарушения сна имеет давнюю историю и сохраняет свою актуальность по настоящее время. Одна из основных причин, которая определяет интерес клиницистов к диссомническим расстройствам, – их высокая распространенность. По данным ряда эпидемиологических исследований различных возрастных групп населения, до 95% людей обнаруживают проблемы, связанные со сном. В 16–21% случаев симптомы бессонницы возникают три раза в неделю, в 10–28% они имеют значительную выраженность. Неудовлетворенность сном отмечается в 8–18% случаев. Более 25% пациентов пожилого возраста регулярно или часто употребляют снотворные средства [3, 6, 8, 15, 24]. Современные исследования все больше и больше убеждают в том, что нарушениям сна должна быть отведена в клинике сердечно-сосудистых заболеваний значительная роль, чем это делалось до сих пор. Особое значение получает при этом изучение дыхательных расстройств, связанных со сном.

Синдром ночного апноэ важен для клинициста не только как частое клиническое проявление нарушений сна, но, прежде всего, как опасное для жизни состояние, которое мы до сих пор еще не оценили в полной мере. Декомпенсация кардиальной и цереброваскулярной патологии во сне нередко является непосредственной причиной инфаркта миокарда, инсульта и внезапной смерти [8, 14, 15, 17, 20].

Характер причинно-следственных отношений нарушений сна и патологии системы кровообращения достаточно сложен и многообразен. С одной стороны, расстройства сна могут стимулировать развитие и прогрессирование кардиальных и цереброваскулярных нарушений [3, 19]. В последние годы нарушения сна все чаще рассматриваются в качестве причины неэффективного лечения сердечно-сосудистых заболеваний [9, 17]. С другой – сердечно-сосудистые заболевания могут приводить к значительным изменениям структуры и продолжительности сна [8].

Поэтому выявление у больного общего сосудистого заболевания (артериальной гипертензии, атеросклероза), ведущих факторов риска болезней системы кровообращения и нарушений сна должно ориентировать врача на проведение дополнительного полисомнографического исследования, направленного на распознавание расстройств дыхания во сне [3, 6, 7, 16].

Следует отметить, что ночное апноэ (с остановкой дыхания во сне и последующим пробуждением) более характерно для мужчин во второй половине жизни, однако нередко встречается и у женщин. Обычно этому предшествует длительный период храпа во сне, а затем присоединяется апноэ [3]. Часто уже имеющиеся нарушения сна не проявляют себя клинической симптоматикой расстройств дыхания во сне. Длительное время приступы ночного апноэ могут протекать скрыто, не проявляя себя и дебаютируя серьезными осложнениями, среди которых наиболее распространенными и тяжелыми по своим последствиям являются внезапная смерть, инфаркт миокарда и нарушения мозгового кровообращения. В связи с этим задача ранней диагностики клинически «асимптомных» нарушений дыхания во время сна у больных с сосудистой патологией представляется чрезвычайно актуальной [3, 9, 17].

Проблема метаболического синдрома (МЕТС) является одной из злободневных проблем современной медицинской науки. Клиническая значимость МЕТС заключается в том, что сочетание входящих в него патологических состояний ускоряет прогрессирование атеросклероза. Патогенетически проблема МЕТС тесно связана с дисфункцией интегративных неспецифических структур головного мозга – лимбико-ретикулярного комплекса, что проявляется нейроэндокринно-обменными, эмоциональными, вегетативными, мотивационными и биоритмологическими расстройствами, в том числе нарушением цикла бодрствование – сон [11]. Известно, что у больных МЕТС часто встречаются интрасомнические расстройства в виде синдрома обструктивного апноэ во сне (СОАС), при этом авторы отмечают четкую

зависимость между сонным апноэ, дневной сонливостью, резистентностью к инсулину и атеросклерозом [21, 22]. В свою очередь, СОАС является фактором риска для развития МЕТС [12, 13]. Ряд авторов отмечает, что уровни триглицеридов и мочевой кислоты крови были значительно выше у пациентов с МЕТС, страдающих обструктивными апноэ во сне [10]. Расстройства дыхания во время сна у лиц с МЕТС повышают риск развития тяжелых заболеваний сердечно-сосудистой системы [10, 22]. Нарушения дыхания во сне занимают настолько значительное место в симптоматике МЕТС, что ряд исследователей предлагает расширить рамки МЕТС, включив в него СОАС [5, 23].

Значительно меньше внимания уделено изучению архитектуры сна (характеристика фаз и стадий) при МЕТС, его адаптивной функции и диссомническим расстройствам. Сон представляет собой сложно организованный в нейрофизиологическом и нейрохимическом отношении процесс, жизненно необходимый для организма, он выполняет важные адаптивные функции, так как чутко реагирует на изменения характера бодрствования и параметров окружающей среды. Структура сна находится в определенной связи с интенсивностью и характером эндогенных или экзогенных стрессогенных влияний [1, 2]. Под адаптивной функцией сна следует понимать такую его организацию (поведенческую, нейрофизиологическую и биохимическую), которая в последующий за сном период бодрствования обеспечивает человеку возможность активной деятельности в различных функциональных состояниях [6, 7]. Нарушения цикла бодрствования – сон, диссомния (инсомния, дневная сонливость) могут быть вторичны по отношению к соматической или психогенной патологии (тревожным и депрессивным расстройствам), но в то же время зачастую играют и значительную роль в патогенезе соматической болезни и метаболической дисрегуляции [3, 4]. Известно, что особые вегетативные соотношения в период сна могут служить фактором риска развития или существенного изменения картины различных заболеваний, в том числе и ассоциированных с МЕТС [3].

В связи с этим изучение сна, выявление диссомнических расстройств у больных МЕТС является актуальным с точки зрения подходов к комплексной терапии указанных состояний.

Целью настоящего исследования было определить клиническую и патогенетическую роль нарушений сна у больных с дисциркуляторной энцефалопатией и метаболическим синдромом.

Характеристика больных и методов исследования

В исследование были включены 120 больных (67 женщин и 53 мужчины) в возрасте $53,3 \pm 11,2$ года, страдающих дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) и МЕТС. Диагностика стадии дисциркуляторной энцефалопатии и основного сосудистого заболевания проводилась с использованием общеклинических методов, неврологического осмотра, а также рентгеновской компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головы, ультразвуковой доплерографии и (или) дуплексного сканирования магистральных артерий головы, суточного мониторирования АД, офтальмологического обследования, ЭКГ, эхоКГ.

ДЭ I ст. была диагностирована у 62 (51,7%) больных, ДЭ II ст. – у 58 (48,3%). Основными сосудистыми заболеваниями, обусловившими развитие неврологических нарушений у боль-

шинства больных, были артериальная гипертензия (АГ) – у 60 больных (50%), атеросклероз в сочетании с артериальной гипертензией – у 48 (40%), атеросклероз – у 12 (10%).

Основанием для диагностики МЕТС являлось сочетание основного критерия – абдоминального ожирения – объем талии > 94 см у мужчин и > 80 см у женщин и двух дополнительных факторов. К дополнительным факторам относятся: повышение уровня глюкозы натощак $> 6,1$ ммоль/л; уровень АД $> 140/90$ мм рт. ст.; снижение ХС ЛВП < 1 ммоль/л для мужчин и $< 1,2$ ммоль/л для женщин; повышение триглицеридов $> 1,7$ ммоль/л; повышение ХС ЛНП > 3 ммоль/л. Контрольную группу составили 24 здоровых добровольца (14 женщин и 10 мужчин) в возрасте $49, 3 \pm 8,2$ года.

Психологическое тестирование

Психологическое тестирование включало оценку двух ведущих составляющих эмоциональных расстройств: тревожности и депрессии, – для чего была использована Госпитальная шкала тревоги и депрессии – Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).

Исследование сна

1. *Субъективная оценка нарушений сна.* Для исследования частоты и выраженности диссомнических проявлений у больных использовалась анкета субъективной оценки нарушений сна. В этой анкете больным предлагается оценить следующие параметры сна: 1) длительность засыпания; 2) длительность сна; 3) количество пробуждений; 4) качество сна; 5) количество сновидений; 6) качество утреннего пробуждения. Оценка проводилась по 5-балльной рейтинговой шкале со стандартизированными критериями оценки выраженности каждого из параметров, где минимальные значения соответствовали грубым проявлениям. После заполнения анкеты подсчитывался суммарный балл анкеты. Значения суммарного балла < 18 свидетельствовали о субъективно плохом качестве сна, > 22 – о хорошем качестве сна, в пределах 18–22 баллов – о пограничном качестве сна.

2. *Объективная оценка параметров сна и событий во сне.* Объективная оценка параметров сна проводилась с помощью полисомнографического исследования, включавшего параллельную регистрацию электроэнцефалограммы (ЭЭГ) в центральных и затылочных отведениях, электроокулограммы (ЭОГ), электромиограммы подбородочной мускулатуры (ЭМГ). Идентификация фаз и стадий сна осуществлялась согласно международной классификации по атласу А. Rechtschaffen, A. Kales. Исследование проводилось в условиях, максимально приближенных к условиям ночного сна пациента: в отдельной палате, при выключенном свете (время начала записи совпадало с моментом выключения света), при температуре 22 °С, с предварительной адаптацией пациента в течение 60–120 мин. Визуальной обработке подвергался каждый 30-секундный интервал полиграфической записи. Определялись:

- общая длительность сна (время от момента засыпания – наступления первой стадии сна до полного утреннего пробуждения, с вычетом времени бодрствования, если оно отмечалось в течение ночи);
- количество циклов сна (завершенным циклом считался отрезок сна, который начинался медленным и заканчи-

вался быстрым сном, даже если какие-либо стадии фазы медленного сна в этом отрезке отсутствовали);

- латентный период сна – время, прошедшее от момента начала полиграфической записи (выключения света в помещении) до наступления первой стадии сна;
- длительность стадий и фаз сна (в мин) и их представленность по отношению к общей длительности сна (в %);
- для получения целостной картины нарушений сна использовался международный индекс эффективности сна, который вычислялся по формуле: индекс эффективности сна = (время нахождения в постели / общее время сна) × 100%;
- для оценки событий во сне дополнительно к стандартным параметрам, идентифицирующим стадии сна, оценивались показатели, характеризующие дыхательную и сердечную функцию: ЭКГ, показатель насыщения кислородом (при пульс-оксиметрии), показатель двигательной активности во сне (движения конечностей билатерально с *m. anterior tibialis*), ороназальный поток воздуха, дыхательные движения грудной стенки, дыхательные движения брюшной стенки, показатель выраженности храпа.

Критерием апноэ является уменьшение дыхательного потока ниже 20% от исходного уровня или его полное отсутствие длительностью 10 с и более. Гипопноэ характеризуется уменьшением дыхательного потока более чем на 50%, но не ниже 20% от исходного уровня, длительностью более 10 с.

Статистический анализ полученных в ходе исследования клинических данных выполнялся с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., США). Различия считались достоверными при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Больные ДЭ предъявляли жалобы на головные боли, классифицируемые как головные боли напряжения, в 94% случаев, головокружение несистемного характера – в 20%, шум в голове и ушах – в 20%, расстройства памяти на недавние события – в 30%, снижение работоспособности – в 30%, хронические боли вертеброгенной природы – в 60% случаев, синдром вегетативной дистонии с перманентными (в 88% случаев) и перманентно-пароксизмальными (в 10% случаев) проявлениями.

Субъективные симптомы были ведущими в клинической картине заболевания у больных ДЭ I ст., в неврологиче-

таблица 1: Показатели психовегетативного статуса у больных ДЭ I–II ст. и МЕТС

Показатели, баллы	ДЭ I–II ст. и МЕТС	Контрольная группа
Тревожность	7,3 ± 1,7#	4,3 ± 1,2
Депрессия	8,4 ± 2,1#	5,4 ± 1,7
Вегетативные нарушения	32,7 ± 6,2#	15,5 ± 3,8

Примечание: # – различие с группой контроля, $p < 0,05$.

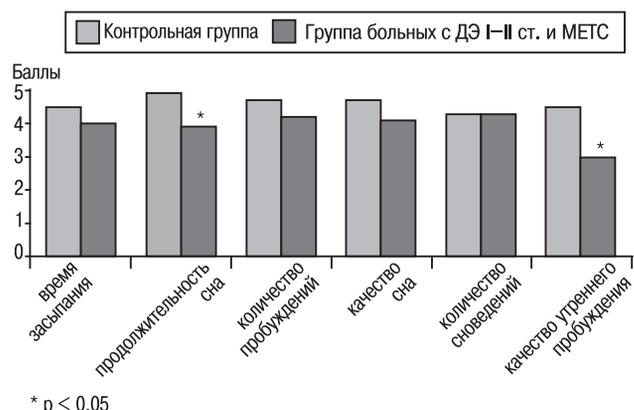


рис. 1: Субъективная оценка сна у больных ДЭ I–II ст. и МЕТС

ском статусе у них выявлялась лишь рассеянная микросимптоматика. При ДЭ II ст. отмечалась большая выраженность как субъективных, так и объективных симптомов заболевания, которые были представлены чаще всего вестибуло-мозжечковыми, а также негрубыми подкорковыми и псевдобульбарными нарушениями.

У больных ДЭ I–II ст. выявлено статистически значимое повышение уровня депрессии (8,4 ± 2,1 балла), тревожности (7,3 ± 1,7 балла) и клинически значимых проявлений синдрома вегетативной дистонии (32,7 ± 6,2 балла) по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$) (табл. 1).

Жалобы на неудовлетворенность ночным сном у больных ДЭ I–II ст. и МЕТС были отмечены в 91% случаев. При субъективной оценке сна отмечалось низкое качество утреннего пробуждения (отсутствие бодрости после сна, увеличение времени включения в активную деятельность, чувство разбитости после сна, утренние головные боли), однако средний суммарный балл оценки качества сна находится в пределах нормальных значений – 24,3 ± 2,2 балла. Детальный анализ полученных результатов показал, что в структуре предъявляемых жалоб преобладали вышеперечисленные постсомнические нарушения, в то время как проблемы засыпания практически отсутствовали, а интрасомнические жалобы выявлялись только при активном расспросе (рис. 1).

При объективном исследовании сна методом полисомнографии было выявлено статистически значимое снижение индекса эффективности сна у больных ДЭ I–II ст. и МЕТС по сравнению с группой контроля (85,1 ± 8,8, 94 ± 3,7% соответственно), $p < 0,05$ (рис. 2, табл. 2). Также у больных ДЭ I–II ст. и МЕТС наблюдалось статистически значимое увеличение представленности времени бодрствования внутри сна (11,3 ± 2,7%) по сравнению с группой контроля (5,5 ± 3,7%), $p < 0,05$, что соответствовало жалобам на частые пробуждения при активном направленном расспросе больных.

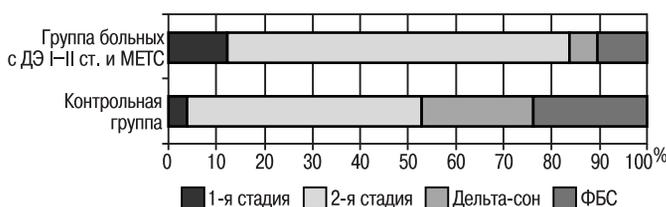


рис. 2: Архитектура сна у больных ДЭ I–II ст. и МЕТС

таблица 2: Объективные показатели структуры сна у больных ДЭ I–II ст. и МЕТС

Показатели сна	ДЭ I–II ст. и МЕТС	Контрольная группа
Индекс эффективности сна, %	85,1 ± 6,8#	94,0 ± 3,7
Общая длительность сна, мин	421 ± 35	442 ± 23
Латентный период 1-й ст., мин	10,3 ± 3,3	9,1 ± 2,9
Бодрствование внутри сна, %	11,3 ± 2,7#	5,5 ± 3,7
1-я ст. сна, %	11,6 ± 3,1#	3,8 ± 2,3
2-я ст. сна, %	68,4 ± 21,3#	48,9 ± 8,1
Дельта-сон 3-я и 4-я ст., %	5,8 ± 4,1#	23,0 ± 3,2
Фаза быстрого сна, %	10,1 ± 3,8#	24,0 ± 3,8
Индекс апноэ, апноэ/ч	17,5 ± 4,7#	4,5 ± 2,8
Сатурация кислородом, %	84,4 ± 5,1#	96,4 ± 3,7

Примечание: # – различие с группой контроля, $p < 0,05$.

При исследовании архитектуры сна было определено, что процентная представленность поверхностных стадий фазы медленного сна (1-ой и 2-ой) статистически выше у больных ДЭ I–II ст. и МЕТС по сравнению с группой контроля (11,6 ± 3,1 и 68,4 ± 21,3%, а также 3,8 ± 2,3 и 48,9 ± 8,1% соответственно), $p < 0,01$. Напротив, представленность глубоких стадий медленноволнового сна (дельта-сон) и фазы быстрого сна у больных ДЭ I–II ст. и МЕТС была статистически значимо ниже, чем в группе контроля (5,8 ± 4,1 и 10,1 ± 3,8%, а также 23,0 ± 3,2, 24,0 ± 3,8% соответственно), $p < 0,01$. При объективном анализе структуры сна у больных ХЦВЗ и МЕТС было выявлено увеличение показателей дыхательных расстройств во сне – индекса апноэ (17,5 ± 4,7 апноэ/ч) и насыщения крови кислородом (84,4%) по сравнению с показателями группы контроля (4,5 ± 2,8 апноэ/ч и 96,4% соответственно), $p < 0,01$.

Таким образом, все пациенты ДЭ I–II ст. и МЕТС клинически характеризовались наличием психовегетативного синдрома с тревожно-депрессивными проявлениями. Жалобы на нарушения сна предъявляли подавляющее большинство больных ДЭ I–II ст. и МЕТС, в большинстве случаев они были связаны с постсомническими (низкое качество утреннего пробуждения) и интрасомническими (пробуждения в течение сна) расстройствами.

Объективно у больных ДЭ I–II ст. и МЕТС была снижена эффективность сна и увеличено время бодрствования внутри сна (фрагментация сна), при этом было выявлено наличие дыхательных расстройств во сне. Архитектура сна у данных больных характеризовалась повышением представленности поверхностных стадий фазы медленного сна, снижением представленности глубоких стадий фазы медленного сна и фазы быстрого сна. Данные изменения отражают снижение адаптивной функции сна, что может приводить к расстройству вегетативных и нейроэндокринных регуляторных механизмов, однако не позволяют судить о первичности и (или) вторичности нарушений в цикле сон – бодрствование.

В заключение можно констатировать, что жалобы больных ДЭ I–II ст. и МЕТС на неудовлетворительный сон не раскрывают объективную картину расстройств сна как в отношении нарушений дыхания во сне, так и в изменении самой структуры сна. Нарушения сна, возможно,

являются следствием двух принципиально различных патогенетических процессов: вторичных нарушений сна вследствие дыхательных расстройств во сне и нарушений в цикле сон – бодрствование как одного из проявлений психовегетативного синдрома – психофизиологической инсомнии.

Классификация больных ДЭ и МЕТС в зависимости от ведущих механизмов нарушений сна

Проведен анализ зависимости нарушений сна у больных ДЭ I–II ст. и МЕТС от преобладания первичных или вторичных механизмов нарушений сна. Все пациенты с ДЭ I–II ст. и МЕТС были разделены на две подгруппы: в первую подгруппу (ДЭ I–II ст. и МЕТС с СОАС) были включены 98 (82%) пациентов с выраженными расстройствами дыхания во сне (индекс апноэ > 10/ч), вторую подгруппу (ДЭ I–II ст. и МЕТС без СОАС) составили 22 (18%) больных без выраженных дыхательных расстройств во сне (индекс апноэ < 10/ч). По возрасту, половому составу и уровню гликемии пациенты данных подгрупп не различались.

Анализ клинической симптоматики, в том числе психовегетативного статуса, в данных подгруппах выявил следующие различия: уровень тревожности и депрессии достоверно был выше у пациентов с ДЭ I–II ст. и МЕТС без СОАС и достигал клинически значимого уровня – 12,2 ± 1,9 и 11,6 ± 1,6 балла соответственно, $p < 0,05$ (табл. 3). Также у этих пациентов был статистически значимо выше уровень вегетативных расстройств – 36,1 ± 3,2 балла, по сравнению с больными ДЭ I–II ст. и МЕТС с СОАС – 29,6 ± 3,1 балла, $p < 0,05$. У пациентов с ДЭ I–II ст. и МЕТС с СОАС значимого повышения уровня тревожности и депрессии не наблюдалось (6,2 ± 1,7 и 6,4 ± 2,1 балла), в то же время у них было достоверно выше уровень систолического и диастолического АД по сравнению с пациентами без СОАС, $p < 0,05$. У больных ДЭ I–II ст. и МЕТС с СОАС индекс массы тела был статистически значимо выше, чем у больных ДЭ I–II ст. и МЕТС без СОАС (35,8 ± 2,6 и 24,9 ± 1,9 кг/м² соответственно), $p < 0,05$. Уровень глюкозы в крови натощак у пациентов ДЭ I–II ст. и МЕТС с СОАС и

таблица 3: Клинические показатели у больных ДЭ I–II ст. и МЕТС с СОАС и без СОАС

Показатели	ДЭ I–II ст. и МЕТС с СОАС	ДЭ I–II ст. и МЕТС без СОАС
Тревожность, баллы	6,2 ± 1,7	12,2 ± 1,9#*
Депрессия, баллы	6,4 ± 2,1	11,6 ± 1,6#*
Вегетативная дистония, баллы	29,6 ± 3,1#	36,1 ± 3,2#*
САД, мм рт. ст.	175 ± 21#*	148 ± 21#
ДАД, мм рт. ст.	108 ± 11#*	86 ± 13
Индекс массы тела, кг/м ²	35,8 ± 2,6#*	24,9 ± 1,9#

Примечание: # – различие с группой контроля, $p < 0,05$; * – различие между группами ДЭ I–II ст. и МЕТС с СОАС и без СОАС, $p < 0,05$.

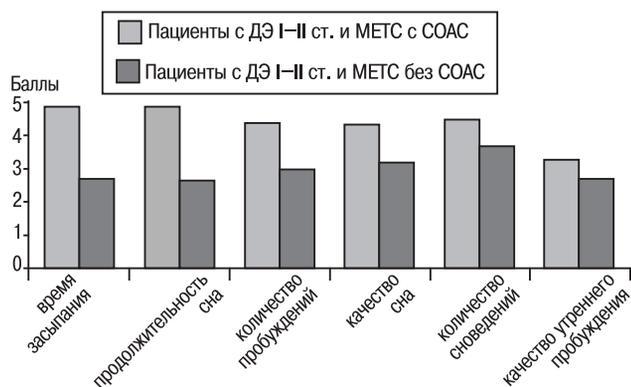


рис. 3: Субъективная оценка сна у больных ДЭ I-II ст. и METC с СОАС и без СОАС

без СОАС не различался – $7,1 \pm 0,4$ и $7,6 \pm 0,7$ ммоль/л соответственно.

При исследовании субъективной оценки сна было выявлено достоверное ухудшение показателей сна в группе ДЭ I-II ст. и METC без СОАС (рис. 3).

Больные ДЭ I-II ст. и METC без СОАС статистически значимо хуже оценивали качество своего сна, были не удовлетворены его продолжительностью, дольше времени проводили в постели до момента наступления сна, чаще просыпались в течение ночи по сравнению с больными ДЭ I-II ст. и METC с СОАС, что указывало на наличие проявлений психофизиологической инсомнии у данных больных. Общий балл оценки сна у больных ДЭ I-II ст. и METC без СОАС был статистически значимо ниже показателя больных ДЭ I-II ст. и METC с СОАС – $17,9 \pm 2,6$ и $26,3 \pm 1,8$ балла соответственно ($p < 0,05$).

При объективном исследовании сна методом полисомнографии было выявлено статистически значимое снижение индекса эффективности сна у больных ДЭ I-II ст. и METC

таблица 4: Объективные показатели структуры сна у больных ДЭ I-II ст. и METC с СОАС и без СОАС

Показатели сна	ДЭ I-II ст. и METC с СОАС	ДЭ I-II ст. и METC без СОАС
Индекс эффективности сна, %	$92,0 \pm 4,9$	$70,1 \pm 4,1\#*$
Общая длительность сна, мин	438 ± 30	$287 \pm 25\#*$
Латентный период 1-й ст., мин	$4,3 \pm 0,4$	$25,1 \pm 3,2\#*$
Бодрствование внутри сна, %	$7,3 \pm 0,6$	$28,1 \pm 4,9\#*$
1-я ст. сна, %	$8,6 \pm 2,1\#$	$24,2 \pm 4,8\#*$
2-я ст. сна, %	$75,7 \pm 11,4\#*$	$47,8 \pm 7,9$
Дельта-сон 3-я и 4-я ст., %	$4,9 \pm 3,1\#*$	$8,5 \pm 2,2\#$
Фаза быстрого сна, %	$9,7 \pm 2,8\#$	$11,2 \pm 3,9\#$
Индекс апноэ, апноэ/ч	$25,1 \pm 3,8\#*$	$8,4 \pm 1,1$
Сатурация кислородом, %	$74,5 \pm 3,9\#*$	$93,4 \pm 4,0$

Примечание: # – различие с группой контроля, $p < 0,05$; * – различие между группами, $p < 0,05$.

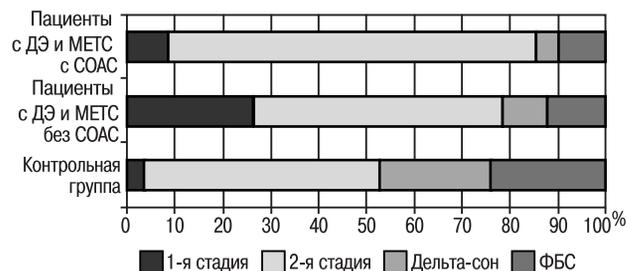


рис. 4: Архитектура сна у больных ДЭ I-II ст. и METC с СОАС и без СОАС

без СОАС по сравнению с больными ДЭ I-II ст. и METC с СОАС и группой контроля ($70,1 \pm 4,1$, $92,0 \pm 4,9$, $94 \pm 3,7\%$ соответственно), $p < 0,05$. Также у больных ДЭ I-II ст. и METC без СОАС наблюдалось статистически значимое снижение общей длительности сна по сравнению с больными ДЭ I-II ст. и METC с СОАС и группой контроля, $p < 0,05$ (табл. 4). У пациентов ДЭ I-II ст. и METC без СОАС было выявлено статистически значимое увеличение латентного периода наступления первой фазы сна и времени бодрствования внутри сна по сравнению с больными ДЭ I-II ст. и METC с СОАС и группой контроля ($p < 0,05$), что соответствовало субъективным жалобам на трудность засыпания и прерывистый сон, частые пробуждения.

При оценке основных стадий и фаз сна было определено, что процентная представленность 1-ой стадии фазы медленного сна статистически значимо была выше в подгруппе ДЭ I-II ст. и METC без СОАС, чем у больных ДЭ I-II ст. и METC с СОАС; показатель 2-ой стадии фазы медленного сна больных ДЭ I-II ст. и METC с СОАС статистически значимо превышал значение контроля и подгруппы ДЭ I-II ст. и METC без СОАС ($p < 0,05$).

У больных ДЭ I-II ст. и METC с СОАС было выявлено статистически значимое снижение представленности глубоких (3-ей и 4-ой) стадий медленноволнового сна по сравнению с подгруппой ДЭ I-II ст. и METC без СОАС ($p < 0,05$). Представленность фазы быстрого сна у больных ДЭ I-II ст. и METC с и без СОАС не различалась ($p > 0,05$).

Таким образом, больные ДЭ I-II ст. и METC с выраженными нарушениями дыхания во сне имели более высокие показатели системного АД, у них был выше индекс массы тела по сравнению с больными ДЭ I-II ст. и METC без СОАС. В свою очередь, больные ДЭ I-II ст. и METC без СОАС характеризовались большей выраженностью психоvegetативного синдрома с тревожно-депрессивными проявлениями.

Архитектура сна больных ДЭ I-II ст. и METC без СОАС отличалась увеличением представленности 1-ой стадии фазы медленного сна (рис. 4), что указывало на недостаточность механизмов инициации и поддержания сна. Подобные изменения являются характерными для психофизиологической инсомнии. У больных ДЭ I-II ст. и METC с СОАС увеличение преимущественно 2-ой стадии фазы медленного сна являлось вторичным по отношению к событиям во сне и было связано с расстройствами дыхания (апноэ) в данной стадии. Эпизоды нарушения дыхания связаны с десатурацией уровня кислорода в крови, гипоксией мозга, что приводит к активационным сдвигам (arousal) и, с одной стороны, препятствует углублению сна, а с другой – способствует переходу на более поверхностную – 1-ую стадию фазы медленного сна.

У всех больных ДЭ I–II ст. и МЕТС наблюдалось снижение представленности глубоких стадий фазы медленного сна и фазы быстрого сна. Однако причина этих изменений была различной. У больных ДЭ I–II ст. и МЕТС без СОАС это характеризовало недостаточность первичных механизмов поддержания сна, в то время как у пациентов с СОАС являлось следствием вторичных активационных сдвигов в результате гипоксии мозга. Снижение представленности фазы быстрого сна у больных ДЭ I–II ст. и МЕТС без СОАС отражало недостаточность циклической организации сна, характерной для первичных инсомнических расстройств, а у больных ДЭ I–II ст. и МЕТС с СОАС – являлось следствием фрагментации периодов быстрого сна вследствие эпизодов апноэ.

Все это свидетельствует о принципиально разных механизмах развития патологии сна у больных ДЭ I–II ст. и МЕТС с СОАС и без СОАС. Первый механизм предполагает преимущественное вовлечение в патологический процесс системы дыхания, возникновение событий во сне в виде дыхательных расстройств и как следствие этого – нарушение внутренней организации сна, причем в наибольшей степени страдает адаптивно-метаболическая функция сна. Второй механизм отражает развитие инсомнических расстройств по стрессогенному типу с первичными нарушениями механизмов инициации и поддержания сна – психофизиологической инсомнии.

Список литературы

1. *Вейн А.М.* Нарушения сна и бодрствования. М.: Медицина, 1974: 384.
2. *Вейн А.М., Хехт К.* Сон человека. Физиология и патология. М.: Медицина, 1989: 272.
3. *Вейн А.М., Елигулашвили Т.С., Полуэктов М.Г.* Синдром апноэ во сне и другие расстройства дыхания, связанные со сном: клиника, диагностика, лечение. СПб.: Эйдос медиа, 2002: 310.
4. *Бабак С.Л., Голубев П.А., Григорьянц Р.А.* Расстройства дыхания во время сна / Под ред. А.Г. Чучалина. М., 1999: 136.
5. *Бутрова С.А.* Метаболический синдром: патогенез, клиническая диагностика, подходы к лечению. Рус. мед. журн. 2004; 1: 3–9.
6. *Инсомния, современные диагностические и лечебные подходы* / Под ред. Я.И. Левина. М.: Медпрактика, 2005.
7. *Левин Я.И.* Клиническая сомнология: проблемы и решения. Неврол. журн. 2004; 9 (4): 4–13.
8. American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999; 22: 667–789.
9. American Medical Association. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–2497.
10. *Gami A.S., Howard D.E., Olson E.J., Somers V.K.* Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1206–1214.
11. *Gruber A., Horwood F., Sithole J. et al.* Obstructive sleep apnoea is independently associated with metabolic syndrome but not the insulin resistance state. *Cardiovasc. Diabetol.* 2006; 5: 22.
12. *Lam J.C.M., Lam B., Lam C.L. et al.* Obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome in community-based Chinese subjects in Hong Kong. *Respir. Med.* 2006; 100: 980–987.
13. *Leineweber C., Kecklung G., Akerstedt T. et al.* *Sleep Med.* 2003; 4 (6): 531–536.
14. *Mendelson W.* Impact of insomnia: wide-reaching burden and a conceptual framework for comorbidity. *Int. J. Sleep Wakefulness* 2008; 1: 118–123.
15. *Newman A.B., Nieto F.J., Guidry U. et al.* Relationship of sleep-disordered breathing to cardiovascular risk factors. The Sleep Heart Health Study. *Am. J. Epidemiol.* 2001; 154: 50–59.
16. *Perlis M.L., Smith M.T., Pigeon W.R.* Etiology and pathophysiology of insomnia. In: Kryger M.H., Roth T., Dement W.C., eds. *Principles and practice of sleep medicine.* 4th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2005: 714–25.
17. *Phillips B., Mannino D.M.* Does insomnia kill? *Sleep* 2005; 28: 965–971.
18. *Reaven G.* Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 286–288.
19. *Redline S., Storfer-Isser A., Rosen C.L. et al.* Association between metabolic syndrome and sleep disordered breathing in adolescents. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 31.
20. *Roux F., D'Ambrosio C., Mohsenin V.* Sleep-related breathing disorders and cardiovascular disease. *Am. J. Med.* 2000; 108: 396–402.
21. *Scheen A.J.* Clinical study of the month. Does chronic sleep deprivation predispose to metabolic syndrome. *Rev. Med. Liege* 1999; 54: 898–900.
22. *Shahar E., Whitney C.W., Redline S. et al.* Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease – cross sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 19–25.
23. *Wilcox I., McNamara S.G., Collins F.L. et al.* «Syndrome Z»: the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease. *Thorax* 1998; 53: 25–28.
24. *Young T., Peppard P.E., Gottlieb D.J. et al.* Epidemiology of obstructive sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 1217–1239.

Sleep disturbances in patients with chronic brain ischemia and metabolic syndrome

O.V. Lyubshina, M.Yu. Maximova

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

Key words: sleep disturbances, chronic brain ischemia, metabolic syndrome

Complaints of patients with chronic brain ischemia (CBI) and metabolic syndrome (MS) on disturbed sleep do not reflect an objective picture of sleep problems, from the viewpoint of both respiratory abnormalities during sleep and changes in the sleep structure. Sleep disturbances may result from two principally different pathogenic processes: secondary sleep abnormalities due to apnea and psychophysiological insomnia on the background of severe

psycho-vegetative syndrome with anxiety and depression. Polysomnographic examination should be a component of a complex of essential para-clinical investigations in patients with CBI and MS, since only this method may allow determining with certainty pathogenic character of sleep disturbances and establishing pharmaco-therapeutic strategy.

Контактный адрес: Любшина Ольга Владимировна – канд. мед. наук, доц. кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии стоматологического факультета Московского государственного медико-стоматологического университета. Москва 125206, ул. Вучетича, д. 21. Тел.: +7 (495) 763-67-68; e-mail: grantgazel@mail.ru

М.Ю. Максимова – докт. мед. наук, глав. науч. сотр. 2-го неврологического отделения Научного центра неврологии РАМН (Москва)

Клиническая оценка видеоаналитического профиля ходьбы

С.А. Лихачев, В.А. Лукашевич

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии (Минск, Республика Беларусь)

Нами предлагается система диагностики постуральных нарушений, выявляемых во фронтальной плоскости посредством аппаратно-программного комплекса видеонализа движений, с выделением видеоаналитического профиля голеностопных суставов. В основную группу вошли 19 пациентов с наличием мозжечковой атаксии. Контрольную группу составили 18 здоровых человек без координаторных нарушений и патологии опорно-двигательного аппарата. В ходе проведенного исследования выделены диагностически значимые и достоверно различимые видеоаналитические критерии пика «перелет» для больных, страдающих мозжечковой атаксией: 1) амплитуда подъема стопы над поверхностью диагностической ступеньки; 2) время установки стопы на поверхность диагностической ступеньки; 3) скорость опускания стопы на поверхность диагностической ступеньки; 4) соотношение времени выполнения подъема к общему времени выполнения движения Step; 5) наличие дополнительных пиков в период опоры, что имеет существенное значение при диагностике мозжечковых нарушений.

Ключевые слова: видеонализ движения, система поддержания равновесия, постуральные нарушения, мозжечковая атаксия, диагностика

В клинике часто встречаются неврологические симптомы и синдромы, обусловленные нарушениями в системе поддержания равновесия. Нарушения устойчивости в вертикальной позе до сих пор остаются наименее изученными. Между тем, они могут значительно ограничивать двигательную активность, приводя к снижению качества жизни, затруднению выполнения профессиональных обязанностей, а иногда и к невозможности самообслуживания. Следовательно, распознавание постуральных нарушений на начальных стадиях заболевания, когда лечебные и реабилитационные мероприятия особенно эффективны, является весьма актуальной проблемой неврологии. Поддержание постоянства позы в условиях изменяющейся среды обеспечивается реактивным постуральным контролем, реализующимся в виде различных постуральных стратегий, в частности, в виде «голеностопной постуральной стратегии» [3, 14]. Базисной его задачей является активация постуральных мышечных синергий с целью коррекции незапланированных внешних воздействий.

Одним из основных способов оценки выраженности постуральных нарушений является постурография в виде статического и динамического ее вариантов. При статической постурографии происходит анализ отклонений общего центра масс (ОЦМ). При динамической постурографии главным образом анализируется характер нарушений афферентных информационных каналов и степень их участия в обеспечении постуральной устойчивости. При этом остается актуальным вопрос создания простых в применении и трактовке полученной информации диагностических методов для локомоторных нарушений при заболеваниях, сопровождающихся постуральной дисфункцией. В настоящее время объективизация и диагностика нарушений двигательных функций человека являются наиболее сложной проблемой в сфере биомеханики, а исследования в этой области зачастую носят описательный характер [11, 17]. Во многих руководствах приводятся различные показатели основного вида локомоторной функции – ходьбы, с рас-

пределением по возрастам и по различным нозологиям [5, 17]. Но в клинической (а тем более в амбулаторной) практике данная информация не находит должного применения по следующим причинам: 1) громоздкость и затруднение одномоментной регистрации локомоции смежных суставов за счет значительных ограничений их подвижности (с помощью датчиков угла, прикрепленных к исследуемому кинематическому звену) [8]; 2) трудоемкость и размер помещений, требуемых для проведения исследований при выполнении импегнационных методик [7]; 3) экономически неоправданное использование высокоточной аппаратуры при электроихнографии [6] и т.д.

Перспективным инструментом диагностики локомоторных функций человека являются оптические системы. Их главное отличие состоит в возможности дистанционной регистрации двигательного акта, без установления на тело испытуемого устройств (датчиков, кабелей), ограничивающих его свободное перемещение. При применении видеонализа движений регистрация локомоторных функций осуществляется в сагитальной плоскости и охватывает конкретные звенья локомоторной системы. Недостатком этих методов является высокая вариабельность полученных данных [4, 6].

Высокая значимость голеностопного сустава в обеспечении постуральной устойчивости доказана корреляцией изменения его угла с отклонением корпуса [2, 10]. Также в ряде исследований показано, что стимуляция мышц голени, участвующих в обеспечении постуральной устойчивости, приводит к изменению положения тела только во фронтальной плоскости [12]. При этом функция мышц голени, являющихся наиболее активным динамическим компонентом в статике [1, 13], заключается и в осуществлении регулирования постуральных возмущений [15, 16].

Целью исследования явилась клиническая оценка диагностики нарушения ходьбы посредством метода видеозахвата и видеонализа шагового движения.

Характеристика больных и методов исследования

Аппаратно-программный комплекс

Нами предлагается система диагностики постуральных нарушений, выявляемых во фронтальной плоскости посредством аппаратно-программного комплекса видеонализа StarTrase при выполнении функционально усложненного шагового движения Step.

Непосредственно аппаратно-программный комплекс состоит из: 1) цифровой видеокамеры, посредством которой осуществляют съемку исследуемого двигательного акта; 2) маркеров для выделения исследуемых локомоторных звеньев; 3) программного обеспечения, осуществляющего видеозахват и распознавание маркеров, а также цифровую обработку полученных данных; 4) диагностической ступеньки, на которую обследуемый пациент совершает шаговое движение; 5) тест-объекта, необходимого для преобразования траектории движущихся маркеров в цифровые выражения (рис. 1, 2).

Исследование начинается с видеосъемки неподвижного тест-объекта, размещенного на уровне расположения пациента и имеющего вид прямоугольного треугольника со сторонами известной длины. Пациенту излагают суть проводимой методики и поясняют, что шаговое движение начинается сразу же после фразы проводящего исследование специалиста – «начинаем движение». Это делается для синхронизации при последующей оцифровке. Так как в основе диагностической системы лежит оценка динамики изменения значений вертикальных координат (ОУ) дистальных отделов ног как наиболее четких индикаторов локомоторной несостоятельности при дисфункции постуральной системы, то для осуществления аппаратного видеозахвата двигательного акта специальные маркеры закреплялись перпендикулярно оси нижних конечностей, чуть выше голеностопного сустава, по наружной его поверхности. Таким образом, активная часть маркера выступала сзади и располагалась примерно на уровне ахилового сухожилия. При подобном смещении мар-

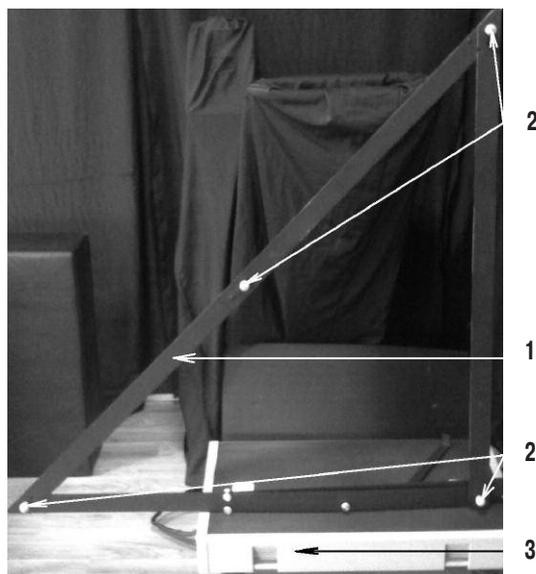


рис. 1: Тест-объект, расположенный на диагностической ступеньке: 1 – тест-объект; 2 – маркеры тест-объекта; 3 – диагностическая ступенька

кера методика более чувствительна к девиациям опорной стопы, в частности, при переносе общего центра масс с пятки на носок и наоборот. В процессе выполнения движения Step регистрировались вертикальные координаты голеностопных суставов с частотой кадрирования в 0,02 с (200 Гц), при этом выводился графический профиль перемещения выбранных анатомических ориентиров, названный нами *видеоаналитический профиль (ВАП)*.

Тестируемое шаговое движение Step

Известно, что общий цикл шага разделяется на цикл правой ноги и цикл левой ноги; в свою очередь, каждый из них разделяется на период двойной опоры и период одиночной опоры (для опорной ноги) или период переноса (для неопорной ноги). Исходным положением в выполнении движения Step считается расположение обследуемого лица на расстоянии длины его собственной ладони от ступеньки (высота ступеньки – 220 мм), при этом ноги располагаются на ширине плеч. В течение всего периода выполнения диагностического теста взор испытуемого фиксируется на зрительном объекте, представляющем собой круглый маркер белого цвета диаметром 5 см, который прикреплялся на уровне глаз на черной шторе на расстоянии 1,5 м. Перед выполнением шагового теста пациенту дается возможность проделать несколько тренировочных циклов.

Вышеуказанный период расположения пациента с опорой на обе ноги перед платформой обозначается как *период двойной опоры (ПДО) Low (№ 1)*. Во время выполнения теста происходит чередование периодов двойной опоры с периодами одиночной опоры. Далее, по сигналу, пациент поднимает вверх левую ногу, переносит ее вперед и опускает на платформу. Момент отрыва левой стопы от опорной поверхности является началом *периода переноса (ПП) Up левой ноги (№ 2)* и продолжается до момента постановки стопы на платформу. Далее начинается *период двойной опоры ПДО Sin (№ 3)*, при котором обе ноги соприкасаются с опорными поверхностями: левая – с платформой, правая – с полом.



рис. 2: Выполнение пациентом шагового движения на платформу: 1 – диагностическая ступенька; 2 – маркеры для видеозахвата

Следующий период – *период переноса (ПП) Ур правой ноги (№ 4)*, он абсолютно схож с ПП Ур левой ноги. Далее идет ПДО High (№ 5). Период характеризуется контактом обеих стоп с платформой. Затем левая нога сходит с платформы – ПП Down левой ноги (№ 6) и опускается на поверхность пола – ПДО Dex. (№ 7). То же движение выполняет правая нога – ПП Down правой ноги (№ 8). Завершается цикл постановкой правой ноги рядом с левой, у платформы – ПДО Low (№ 9). Далее вышеобозначенные периоды повторяются для цикла правой ноги, при котором движение начинается соответственно с правой ноги. В результате движения Step состоит из 18 периодов.

Пациенты и контрольная группа

В основную группу вошли 19 пациентов с наличием мозжечковой атаксии. Из них 12 человек (десять мужчин и две женщины) в возрасте от 20 до 40 лет страдали рассеянным склерозом (РС) со стволово-мозжечковым синдромом в стадии ремиссии. Первые признаки заболевания у всех были обнаружены в возрасте до 35 лет. Длительность заболевания варьировала от нескольких месяцев до пяти лет: до одного года – у четырех (33,3%) больных, от года до трех лет – у шести (50%), от трех до пяти лет – у двоих (16,7%). Первично-прогредиентное течение имело место у одного (8,3%) больного, у остальных (91,7%) – отмечалось вторично-прогредиентное течение. Ведущим клиническим синдромом у больных РС являлся мозжечковый, характеризующийся атактической походкой, интенционным дрожанием, мимопаданием при выполнении координаторных проб, неустойчивостью в пробе Ромберга. Мышечный тонус был изменен по гипотоническому типу у восьми (66,6%) больных, по спастическому типу – у двоих (16,7%), у двоих пациентов отмечалось сочетание повышения тонуса в одних конечностях и нормального или пониженного тонуса – в других. У шести пациентов выявлено повышение сухожильных рефлексов с расширением рефлексогенных зон, еще у шести – гиперрефлексия сочеталась с анизорефлексией. Поражение зрительной сферы выявлено у восьми (66,6%) больных. Во всех случаях выявлялся синдром клинической диссоциации, проявляющийся нормальной остротой зрения при изменениях глазного дна, координаторными нарушениями без жалоб на головокружение, изменением рефлексов без изменения мышечной силы.

Семь больных (пять мужчин и две женщины) в возрасте от 27 до 46 лет имели мозжечковую атаксию дегенеративного генеза (оливопонтоцеребеллярная дегенерация и другие формы). При МРТ головного мозга выявлялся диффузный или локальный (в области мозжечка) атрофический процесс. Длительность заболевания составила от одного года до шести лет: от одного года до трех лет – у двоих (28,6%) пациентов, от трех до шести лет – у пяти (71,4%). Во всех наблюдениях в клинической картине выявлялись умеренно выраженные координаторные нарушения в виде статической и динамической мозжечковой атаксии, изменение мышечного тонуса по типу гипотонии выявлено у пяти (71,4%) больных.

Контрольную группу составили 18 здоровых человек без координаторных нарушений и патологии опорно-двигательного аппарата в возрасте от 18 до 32 лет (соотношение мужчин и женщинам 1:1).

Результаты и обсуждение

Видеоаналитический профиль здорового человека имеет П-образную форму с нижним и верхним плато, которые образуют периоды двойной и одиночной опоры и не содержат каких-либо дополнительных зубцов (рис. 3А). Ровная линия горизонтального направления свидетельствует об устойчивости стоп при выполнении шагового движения. Верхнее плато отражает пребывание испытуемого на ступеньке и имеет два пика «перелета». Их физиологический смысл заключается в следующем. При установке ноги на ступеньку она поднимается на высоту, немного превосходящую высоту самой ступеньки, и наоборот, при сходе ноги со ступеньки она вначале немного приподнимается над поверхностью и лишь затем опускается вниз. В норме амплитуда (А) этих пиков (рис. 3Б) варьирует от 45,4 до 123,9 мм ($75,25 \pm 2,2$ мм). Очевидно, имеет значение и время, в течение которого стопа приподнимается над поверхностью ступеньки для последующей установки на нее либо на пол; в норме это от 0,42 до 0,89 с ($0,64 \pm 0,06$ с), что составляет 4,56–9,67% ($6,96 \pm 0,08\%$) к общему циклу выполнения движения Step. Отношение амплитуды движения ко времени его осуществления – число, которое косвенно отражает скорость (V) выполнения движения, при этом его значения варьировали от 108,09 до 156,42 мм/с ($117,58 \pm 3,08$ мм/с).

Наблюдение 1. Испытуемый К., 32 года. Жалоб не предъявляет, считает себя здоровым. Спортom не занимается, однако выполняет утреннюю гимнастику с отягощениями. Служил в Вооруженных силах; работает инженером-программистом. По результатам объективного обследования – соматически и неврологически здоров. Проведено исследование шагового движения Step на комплексе видеоанализа движений. ВАП приведен на рис. 3А. Кривые движения стоп не имеют дополнительных зубцов. Пики «перелетов» установки стопы на поверхность ступеньки и снятия ее практически симметричны, их высота колеблется от 75,41 до 84,11 мм, время установки стопы на поверхность диагностической ступеньки – от 0,51 до 0,58 с ($4,81$ – $5,47\%$ к общему времени выполнения всего шагового движения). Ориентировочная скорость выполнения движения составила 147,9 мм/с. Двойной черной линией сверху над ВАП обозначен период двойной опоры, одиночной – период одиночной опоры. Движения правой и левой нижней конечности имеют равновеликие параметры. Таким образом, шаговое движение в норме характеризуется отсутствием дополнительных установочных пиков в периоде опоры, низкой амплитудой «перелетов» и небольшой их скоростью.

При наличии атаксии и других симптомах поражения нервной системы у больных РС и мозжечковыми дегене-

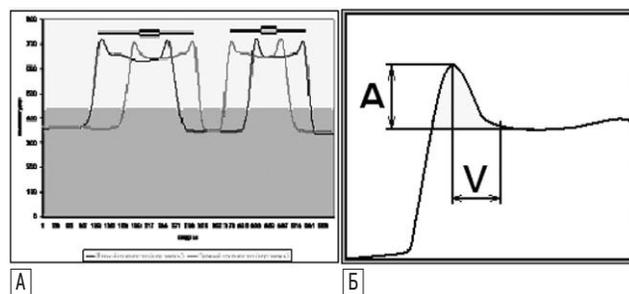


рис. 3: Видеоаналитический профиль стоп здорового испытуемого

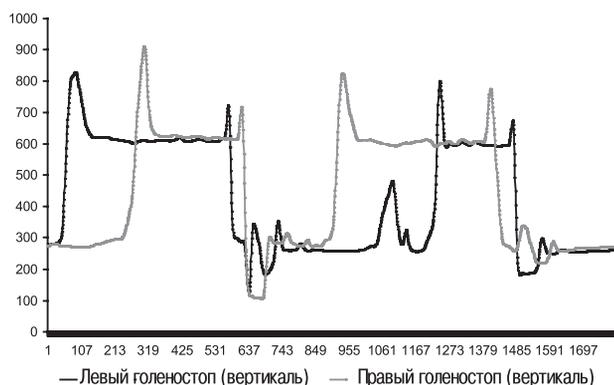


рис. 4: Видеоаналитический профиль стоп пациента, страдающего атаксией

рациями высота П-образных зубцов не отличается от той, которая выявлялась в норме (рис. 4). Однако в период двойной и одиночной опоры выявляются дополнительные зубцы, свидетельствующие о «перетоптывании» пациента с целью сохранения равновесия и о невозможности начать движение точно. Пики «перелетов» имеют другую форму — они выше, их амплитуда составляет от 150,64 до 310,18 мм ($226,83 \pm 3,1$ мм), время их выполнения гораздо короче — от 0,17 до 0,39 с ($0,26 \pm 0,04$ с), что составляет 0,92–2,12% к общему времени выполнения всего шагового движения. В результате скорость выполнения «перелетов» становится гораздо выше — от 795,33 до 886,12 мм/с ($832,42 \pm 12,64$ мм/с). Это говорит о том, что движение больного значительно размашистее, чем в норме. Он стремится сохранить равновесие в период переноса и как следствие быстрее завершить его. В табл. 1 приведены значения критериев ВАП для здоровых людей и пациентов, страдающих мозжечковой атаксией при РС.

Наблюдение 2. Пациент Л., 35 лет. Поступил с жалобами на шаткость при ходьбе, неловкость при выполнении мелких движений, чувство опьянения. Болен в течение восьми лет. В возрасте 27 лет появилось снижение зрения на левый глаз, выпадение участков зрительного поля. Симптомы исчезли через два месяца. Лечился по поводу ретробульбарного неврита, в течение трех лет наблюдалась ремиссия. Затем появились чувствительные расстройства (гиперестезия, гиперпатия левой половины тела) и пошатывание при ходьбе. На МРТ головного мозга выявлялись перивентрикулярные очаги демиелинизации. В ходе лечения кортикостероидами наступило улучшение: чувствительные нарушения исчезли, пошатывание при ходьбе уменьшилось.

таблица 1: Критерии ВАП для здоровых лиц и пациентов, страдающих мозжечковой атаксией при рассеянном склерозе

		Амплитуда подъема, мм	Время установки, с	Соотношение с общим временем, %	Скорость, мм/с
Здоровые люди	диапазон значений	45,45–123,91	0,42–0,89	4,56–9,67	108,09–156,42
	средняя величина	$75,25 \pm 2,2$	$0,64 \pm 0,06$	$6,96 \pm 0,08$	$117,58 \pm 3,08$
Пациенты с атаксией	диапазон значений	150,64–310,18	0,17–0,39	0,92–2,12	795,33–886,12
	средняя величина	$226,83 \pm 3,1$ ($p < 0,05$)	$0,26 \pm 0,04$ ($p < 0,05$)	$1,41 \pm 0,03$ ($p < 0,05$)	$832,42 \pm 12,64$ ($p < 0,05$)

Очередное обострение наступило через три года: значительно усилилась атаксия туловища, появилась слабость в правой руке. Вновь лечился глюкокортикостероидами с умеренным и неполным эффектом.

При осмотре: больной эйфоричен. Горизонтальный нистагм в обе стороны; элементы межъядерной офтальмоплегии. Сглажена правая носогубная складка. Девиация языка вправо. Мышечная сила достаточная, тонус мышц низкий. Сухожильные и периостальные рефлексы высокие, с расширением зон (D > S). Брюшные и подошвенные рефлексы отсутствуют. Патологически знаки Россолимо с обеих сторон. Пальценосовую и пяточно-коленную пробу выполняет с интенцией, адиодохокинез с обеих сторон. Походка с умеренной атаксией. Гиперестезия на стопах. Обследован отоневрологом — умеренный стволово-мозжечковый синдром. Акустические стволовые вызванные потенциалы: замедление проведения слуховой афферентации на медулло-понтотомезенцефальном уровне, более выраженное справа.

При проведении исследования шагового движения Step пациента Л. (рис. 4) в ВАП регистрируется большое количество дополнительных пиков в периоде одиночной опоры. П-образные волны правой и левой ноги имеют различную продолжительность, они асимметричны. Амплитуда пиков «перелета» достигает 285,37 мм. Время установки стопы на поверхность диагностической ступеньки вариативно от 0,19 до 0,22 с, что составляет 0,99–1,15% к общему времени выполнения всего шагового движения, а показатели скорости подъема стопы достигают до 1,29 м/с. Таким образом, у данного пациента симптомы мозжечковой атаксии удастся объективизировать с помощью программы Step.

В результате проведенного исследования доказано, что методика диагностики нарушения ходьбы, основанная на выделении видеоаналитического профиля голеностопных суставов, позволяет объективизировать как динамику вертикальных девиаций дистальных отделов нижних конечностей, так и характер угловых колебаний в голеностопном суставе в опорных периодах исследуемой конечности, что значительно облегчает диагностику нарушения походки и объективизирует данные нарушения.

Таким образом, нами выделены диагностически значимые и достоверно различимые видеоаналитические критерии пика «перелет» для больных, страдающих мозжечковой атаксией, в виде:

- 1) амплитуды подъема стопы над поверхностью диагностической ступеньки;
- 2) времени установки стопы на поверхность диагностической ступеньки;
- 3) скорости спуска стопы на поверхность диагностической ступеньки;
- 4) соотношения времени выполнения подъема к общему времени выполнения движения Step;
- 5) наличия дополнительных пиков в период опоры, что имеет существенное значение при диагностике мозжечковых нарушений.

Список литературы

1. Гурфинкель В.С., Коц Я.М., Шик М.Л. Регуляция позы человека. М.: Медицина, 1965.
2. Гурфинкель В.С., Липшиц М.И., Мори С., Попов К.Е. Стабилизация положения корпуса – основная задача позы регуляции. Физиология человека 1981; 3: 400–410.
3. Карпова Е.А., Иванова-Смоленская И.А., Черникова Л.А., Иллариошкин С.Н. Постуральные нарушения при болезни Паркинсона. Неврол. журн. 2003; 2: 36–42.
4. Лихачев С.А., Лукашевич В.А. К вопросу применения методики видеонализа движений. Мед. новости 2008; 12: 38–44.
5. Скворцов Д.В. Клинический анализ движений. Анализ походки. М.: МБН, 1996.
6. Солопова И.А., Иваненко Ю.П., Левик Ю.С. Позные вибрационные реакции человека во фронтальной плоскости при стоянии на различных типах неустойчивых опор. Физиология человека 2002; 3: 76–81.
7. Фишкин И.В. Восстановительное лечение закрытых переломов пяточной кости с применением устройства для внешней фиксации: Дис. ... канд. мед. наук. Иваново, 1986.
8. Чирсков М.Я. Задачи и методы экспериментального исследования механических параметров протезов. Автореф. дис. ... канд. техн. наук. М., 1954.
9. Янсон Х.А., Гольдштейн И.З. Устройство для регистрации перемещения человека при ходьбе. А.с. СССР № 479473, 1975.
10. Bonnet M., Gurfinkel V.S., Lipshits M.I., Popov K.E. Central programming of lower limb muscular activity in the standing man. Agressolc 1976; 17: 35.
11. Gage J.R. Gait analysis in cerebral palsy. Mac Keith Press, 1991.
12. Ivanenko Y.P., Solopova I.A., Levik Y.S. The direction of postural stability affects postural reactions to ankle muscle vibration in humans. Neurosci. Lett. 2000; 292: 103.
13. Mori S. Servo-control of quiet standing. Amsterdam: Excerpta Medica, 1972.
14. Nashner L.M., McCollum G. The organization of human postural movements: a formal basis and experimental synthesis. Behav. Brain Sci. 1985; 8: 135–172.
15. Nashner L.M. Sensory feedback in human posture control. Cambridge: Mass M. I. T., 1970.
16. Nashner L.M. Vestibular and reflex control of normal standing. In: Stein R. et al. (ed.). Control of posture and locomotion. N.Y.: Plenum Press, 1973: 291.
17. Perry J. Gait analysis normal and pathological function. SLACK Inc., 1992.

Clinical assessment of the gait video-analytic profile

S.A. Likhachev, V.A. Lukashevich

Republican Research and Practical Centre of Neurology and Neurosurgery (Minsk, Belarus)

Key words: video-analysis of motion, system for maintenance of balance, postural disturbances, cerebellar ataxia, diagnostics

We propose a system for the diagnostics of postural disturbances that may be revealed in the frontal surface with an original complex of motion video-analysis, with allocation of video-analytic profile of the ankle-joints. Main group comprised 19 patients with cerebellar ataxia, and control group comprised 18 healthy individuals without coordination problems and pathology of musculo-skeletal locomotor system. In this study, we determined diagnostically significant and distinguishable video-analytic criteria of the “over the

target” peak for patients suffering from cerebellar ataxia: 1) amplitude of foot raising over the surface of the “diagnostic step”; 2) time of foot placing on the surface of the “diagnostic step”; 3) speed of foot descent on the surface of the “diagnostic step”; 4) ration of time of execution of foot raising to total time of execution of the movement “Step”; 5) presence of additional peaks in the support period, which is of importance in the diagnosis of cerebellar disturbances.

Контактный адрес: Лихачев Сергей Алексеевич – докт. мед. наук, проф., зав. неврологическим отделом Республиканского научно-практического центра неврологии и нейрохирургии. Республика Беларусь, г. Минск 220114, ул. Ф. Скорины, 24. Тел.: +375-29-148-34-02; e-mail: sergeilikhachev@mail.ru

В.А. Лукашевич – канд. мед. наук, науч. сотр. неврологического отдела Республиканского научно-практического центра неврологии и нейрохирургии (Минск, Республика Беларусь)

Память, внимание, индивидуальный профиль межполушарной асимметрии у пациентов с системными ревматическими заболеваниями

Н.В. Пизова, Е.И. Вербицкая, Н.В. Пережигина, А.В. Пизов

Ярославская государственная медицинская академия;

Клиническая больница № 8 г. Ярославля;

Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова;

Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского (Ярославль)

Повреждения центральной нервной системы (ЦНС) достаточно часто встречаются у пациентов с системными ревматическими заболеваниями (СРЗ). В числе поражений ЦНС у таких пациентов одно из центральных мест занимают когнитивные расстройства. Нами обследованы 96 больных с различными формами СРЗ. Индивидуальный профиль функциональной межполушарной асимметрии (ИПФМА) определялся согласно специальному стандартизированному протоколу. У обследованных больных были выявлены четыре варианта ИПФМА: правый (44,8%), преимущественно правый (41,6%), смешанный (12,5%) и преимущественно левый (1,1%). В зависимости от разновидности ИПФМА в работе установлены определенные особенности памяти и внимания у больных СРЗ.

Ключевые слова: системные ревматические заболевания, когнитивные расстройства, индивидуальный профиль функциональной асимметрии

Ревматические болезни относятся к группе заболеваний, которые характеризуются развитием аутоиммунных процессов против антигенов почти всех органов и тканей, что нередко сочетается с образованием аутоантител с органоспецифическими свойствами. Эти заболевания регистрируются у 5–7% населения земного шара, чаще развиваются у женщин и рассматриваются как одна из наиболее частых причин хронической патологии человека. Спектр аутоиммунных заболеваний достаточно широк. Потенциальными мишенями для иммунной агрессии могут быть различные антигены нервной ткани [10, 11]. Системные ревматические заболевания отличаются мультифакториальной этиологией и сложными патогенетическими механизмами, выраженной вариабельностью клинической картины и в большинстве случаев непредсказуемым прогнозом.

Поражение центральной нервной системы (ЦНС) при системных ревматических заболеваниях (СРЗ) может быть первичным или вторичным. Первичное поражение – это симптомы болезни, имеющие связь с активностью процесса. Вторичное поражение – синдромы (симптомы) вовлечения ЦНС, которые связаны с лекарственными воздействиями (например, интракраниальное кровоизлияние при употреблении антикоагулянтов), присоединением инфекционных поражений ЦНС при сниженном иммунитете, гипоплазии или дисфункцией других органов. Нейропсихические нарушения входят в структуру основных симптомов и синдромов поражения нервной системы при различных нозологических формах СРЗ. Когнитивные расстройства (КР) являются неотъемлемой составляющей нейропсихических нарушений у этих пациентов. Американская коллегия ревматологов [25] для пациентов с системной красной волчанкой, у

которых когнитивная дисфункция является одним из критериев постановки диагноза поражения нервной системы, рекомендует проведение длительного (не менее 1 ч) нейропсихологического тестирования, включающего исследование преморбидных вербальных способностей, внимания, способности к обработке информации, психомоторного темпа, когнитивной пластичности, вербальной и фигуральной памяти. Эти же тесты будут правомочными и для других форм СРЗ. По данным различных исследований, КР регистрируется у большинства пациентов с системной красной волчанкой, однако наблюдается большой разброс в частоте этих нарушений – от 12 до 87% [15–18, 22]. Если суммировать результаты многочисленных работ об особенностях КР у пациентов с СКВ, то следует отметить, что при этой форме встречаются *легкие (43%), умеренные (30%) и выраженные (6%) КР с преимущественными нарушениями вазомоторных реакций, вербальной и зрительной памяти* [15].

Основными факторами, способствующими возникновению и прогрессированию КР, являются артериальная гипертензия, поражение церебральных артерий (атеросклероз, васкулит), сахарный диабет, гиперхолестеринемия – вот тот соматический фон, который представляет результат системности основного иммунопатологического процесса; имеют значение также последствия длительного приема преднизолона и высокий уровень депрессии [19].

Другими причинами развития когнитивной дисфункции служат сосудистые нарушения – васкулопатия и (или) васкулит сосудов различного калибра, вызывающие формирование множественных микроинфарктов в коре и белом веществе головного мозга, инфаркты в стратегических для когнитивных функций зонах коры и развитие лейкоэнце-



рис. 1: Когнитивная дисфункция и мозг

фалопатии [22, 26]. Обсуждается вопрос о роли антинейрональных, антифосфолипидных, антиглиальных, антилимфоцитарных, анти-Р и других антител [18, 27]. У большинства пациентов с СКВ имеется сочетание нескольких факторов риска.

При синдроме Шегрена, который ассоциируется с анти-Ро и анти-La антителами, неврологические проявления включают болевую нейропатию и другие симптомы поражения периферических нервов, а среди поражений ЦНС наиболее частым синдромом является когнитивная дисфункция. На МРТ головного мозга у этих пациентов наблюдается мультифокальное очаговое поражение, а по данным ОФЭКТ у пациентов с КР регистрируется гипоперфузия, даже при отсутствии изменений на МРТ головного мозга. КР включают нарушения внимания, снижение быстроты вербальной продуктивности, нарушения исполнительных функций, а деменция преимущественно носит характер субкортикальной или мультиинфарктной [14, 20, 21].

Среди пациентов с болезнью Бехчета поражение ЦНС встречается в 38% случаев, при этом в 97% наблюдений неврологические симптомы диагностируются в первые пять лет от клинической манифестации заболевания, а данные нейропсихологических тестов показывают нарушения исполнительных функций, ухудшение памяти, личностные изменения (апатия и др.), деменцию [23, 24].

Когнитивные функции представлены как в правом, так и в левом полушарии головного мозга (рис. 1). Проблема функциональной межполушарной асимметрии – одна из наиболее актуальных и сложных в современной науке о мозге. Специализация полушарий и межполушарные отношения во многом определяют психофизиологическую и нейропсихологическую индивидуальность человека [9, 13]. Для каждого субъекта характерно определенное сочетание функциональных асимметрий (моторных, сенсорных и психических), что является его индивидуальным профилем функциональной межполушарной асимметрии (ИПФМА) [3]. При различных патологических процессах в организме человека функциональная межполушарная асимметрия играет существенную роль, часто определяя особенности течения заболевания и успешность терапии [3, 6, 8]. При любом очаговом поражении головного мозга возникают сложные изменения межнейрональных связей в разных отделах обоих полушарий, подкорковых структурах [1, 2]. Включение механизмов пластичности позволяет компенсировать нарушение неврологических функций

при очаговом поражении головного мозга у человека [5, 12]. Причем процессы компенсации и адаптации, течение заболевания, регресс неврологического дефицита у правой и левой при повреждении ипсил- и контралатеральных полушарий протекают по-разному [3, 4]. Основные проявления в зависимости от пораженного полушария головного мозга включают:

- у правой при поражении левого полушария – нарушение речи, нарушение сознания, нарушение вербальной памяти;
- у левой при поражении левого полушария – расстройство кожно-оптического чувства, нарушение сна, развитие эндогенной депрессии, способность к зеркальным феноменам, более быстрый регресс психических нарушений, парадоксальная реакция на лекарственные препараты (например, в ответ на введение психостимулятора – наступление седативного эффекта);
- у правой при поражении правого полушария – обонятельные галлюцинации, нарушение образного мышления, нарушение топографической памяти.

Характеристика больных и методов исследования

Нами обследованы 96 больных с СРЗ (средний возраст $45,5 \pm 12,1$ года, преобладание женщин – 89,6%) и 65 лиц соответствующего пола и возраста в качестве группы контроля. У обследованных больных в основном определялись умеренная (57,3%) активность основного патологического процесса и хроническое (62,5%) течение заболевания.

ИПФМА определялся у всех больных и представителей контрольной группы, для чего был использован протокол обследования из 48 заданий [3, 7]. Основной диагностической методикой исследования памяти была методика «10 слов» в стандартной процедуре по А.Р. Лурия [9], для исследования внимания использовали пробу Бурдона.

Пробы проводились дважды с интервалом в 1–1,5 года.

Результаты и обсуждение

В группе больных СРЗ распределение вариантов ИПФМА оказалось следующим: правый – у 43 (44,8%) человек, преимущественно правый – у 40 (41,6%), смешанный – у 12 (12,5%) и преимущественно левый – у одного (1,1%).

При первичном исследовании больные СРЗ при всех ИПФМА имели практически одинаковый невысокий объем памяти, после четвертого повторения десяти слов наилучший темп показывали пациенты со смешанным профилем. У этих больных отмечались также трудности ретенции следа (не набирали десяти слов), самый низкий отсроченный объем памяти ($3,7 \pm 0,4$ слов), быстрая истошаемость. Пациенты с правым и преимущественно правым профилями практически не отличались друг от друга и от группы в целом по темпу набора слов, отсроченное воспроизведение составляло $4,1 \pm 0,3$ слова. В целом больные во время выполнения пробы с трудом воспроизводили десять слов, у них также регистрировалась тенденция к платообразованию (рис. 2). При повторном исследовании памяти статистически значимо лучшие результаты ($p < 0,05$) по темпу набора слов показали больные с правым профилем, а наилучший –

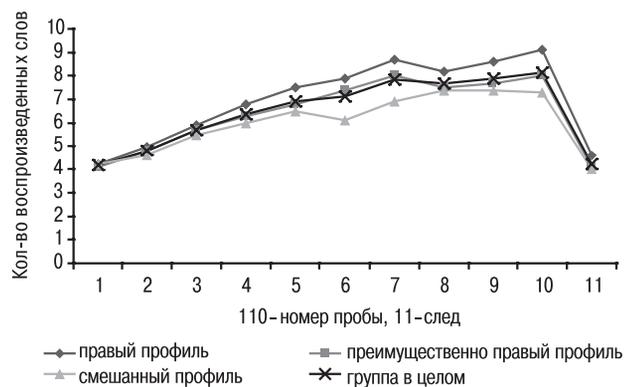


рис. 2: Графики теста «10 слов» у больных СРЗ при первичном исследовании

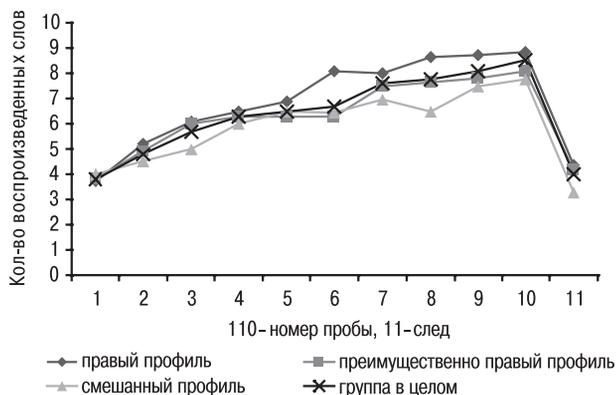


рис. 3: Графики теста «10 слов» у больных СРЗ при повторном исследовании

по-прежнему отмечался при смешанном профиле. Больные со смешанным и преимущественно правым ИПФМА имели низкий темп набора слов, быструю истошаемость, проблемы с ретенцией следа. Самый низкий отсроченный объем памяти отмечался при смешанном профиле – $3,3 \pm 0,4$ слова (рис. 3). По сравнению с первичным обследованием кривая памяти у этих больных ухудшилась, в отличие от пациентов с правым профилем, которые показали лучшие результаты при повторном исследовании.

При первичном исследовании внимания с помощью пробы Бурдона в группе СРЗ наиболее высокая ($p < 0,05$) продуктивность отмечалась у больных с правым профилем ($107,2 \pm 12,6$ знака), а самая низкая – при смешанном профиле ($97,0 \pm 7,6$ знака) (рис. 4). При преимущественно правом профиле у больных выявлялось наибольшее количество ошибок программирования ($12,7 \pm 3,7$) и небольшое количество зрительных ошибок ($2,5 \pm 0,7$) по сравнению с другими профилями и группой в целом ($4,2 \pm 0,1$ и $4,8 \pm 0,2$ соответственно). При повторном обследовании через 1–1,5 года хороший темп внимания отмечался у больных с правым профилем (рис. 5), но они делали больше ошибок (ошибки программирования – $10,6 \pm 1,9$, зрительные ошибки – $2,2 \pm 1,1$). Быстрое истощение, отсутствие вработываемости, средний темп были характерны для пациентов с преимущественно правым и смешанным ИПФМА, но при этом при смешанном профиле выявлялось больше ошибок-пропусков ($10,5 \pm 2,3$). В целом у больных СРЗ при повторном обследовании внимания был ровный вариант выполнения пробы, без четкой динамики. Наиболее стабильными в динамике оказались больные с правым профилем.

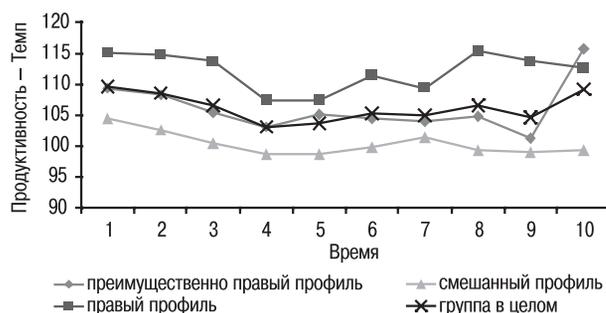


рис. 4: Графики «Продуктивность – Темп» у больных СРЗ при первичном обследовании

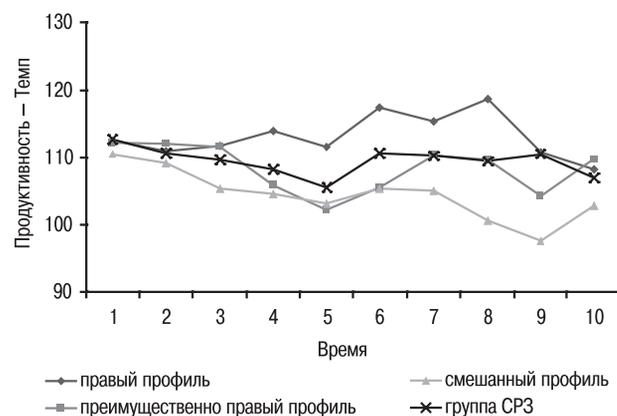


рис. 5: Графики «Продуктивность – Темп» у больных СРЗ при повторном обследовании

Больные СРЗ при сопоставлении с контрольной группой достоверно отличались низкими показателями памяти и внимания, которые сохранялись при повторном обследовании. Когнитивные расстройства у пациентов с СРЗ были более выраженными при остром и подостром течении основного заболевания ($r = 0,73$; $p = 0,04$), нарастали по мере увеличения возраста больных ($r = 0,80$; $p = 0,03$) и длительности течения заболевания ($r = 0,69$; $p = 0,04$) и зависели от возраста манифестации заболевания.

Таким образом, проведенное исследование показало, что больные СРЗ со смешанным профилем характеризовались более выраженными нарушениями памяти как при первичном, так и при повторном обследовании. Пациенты с правым ИПФМА отличались стабильными показателями внимания и памяти, хорошим темпом и продуктивностью, но совершали большое количество ошибок программирования. Если анализировать полученные данные с точки зрения нозологической формы СРЗ, то можно отметить следующие закономерности: 1) пациенты с системной красной волчанкой характеризовались неустойчивым вниманием, быстрой истошаемостью и плохой вработываемостью при преимущественно правом и смешанном ИПФМА; 2) больные с системной склеродермией характеризовались наличием как модально-неспецифических, так и модально-специфических нарушений внимания без четких различий в зависимости от профиля; 3) пациенты с системными васкулитами с преимущественно правым профилем имели самые высокие показатели памяти и внимания как при первичном, так и при повторном обследовании по сравнению с другими вариантами ИПФМА.

Список литературы

1. Белова А.Н. Нейрореабилитация: Руководство для врачей. М.: Антитор, 2000.
2. Боголепова А.Н. Особенности нарушений высших психических функций у больных ишемическим инсультом в зависимости от локализации очага поражения. В кн.: Актуальные вопросы функциональной межполушарной асимметрии: Сб. матер. Второй Всерос. науч. конф. М., 2003: 46.
3. Брагина Н.Н., Доброхотова Т.А. Функциональные асимметрии человека. М.: Медицина, 1988.
4. Введенский Г.Е. К изучению индивидуального профиля асимметрии у психически больных. Взаимоотношения полушарий мозга. Тбилиси, 1982: 163–164.
5. Гусев Е.И., Камчатнов П.П. Пластичность нервной системы. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2004; 3: 75–76.
6. Добронравова И.С. Значение межполушарной асимметрии в развитии компенсаторных процессов мозга человека. Журн. высш. нервн. деятельности. 1989; 5: 819–826.
7. Доброхотова Т.А., Брагина Н.Н. Левши. М.: Книга, 1994.
8. Ефремов В.С. Функциональная асимметрия полушарий мозга в процессе зрительного восприятия у больных шизофренией с продуктивной и негативной симптоматикой. Журн. невропатол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 1986; 1: 97–102.
9. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека. М.: Академический проект, 2000.
10. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П. Васкулиты и васкулопатии. Ярославль: Верхняя Волга, 1999.
11. Насонова В.А., Иванова М.М., Калашиникова Е.А. и др. Актуальные проблемы нейрориммунологии. Вестн. РАМН 1994; 1: 4–7.
12. Фокин В.Ф. Стабильность и изменчивость функциональной асимметрии мозга. В кн.: Структурно-функциональные и нейрохимические закономерности асимметрии и пластичности мозга: Сб. статей Всерос. науч. конф. с междунар. участием. М., 2005; 290–296.
13. Хомская Е.Д., Ефимова И.В., Будыка Е.В., Ениколопова Е.В. Нейропсихология индивидуальных различий. М., 1997.
14. Alexander E.L., Ranzenbach M.R., Kumar A.J. et al. Anti-Ro(SS-A) autoantibodies in central nervous system disease associated with Sjögren's syndrome (CNS-SS): clinical, neuroimaging, and angiographic correlates. *Neurol.* 1994; 44: 899–908.
15. Brey L., Holliday S.L., Saklad A.R. et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus. Prevalence using standardized definitions. *Ibid* 2002; 58: 1214–1220.
16. Carboite R.M., Denburg S.D., Denburg J.A. Prevalence of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1986; 174: 357–364.
17. Carlomagno S., Migliaresi S., Ambrosone L. et al. Cognitive impairment in systemic lupus erythematosus: a follow-up study. *J. Neurol.* 2000; 247: 273–279.
18. Hanly J.G., Hong C., Smith S., Fisk J.D. A prospective analysis of cognitive function and anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1999; 42: 728–734.
19. Kozora E., Thompson L.L., West S.G. et al. Analysis of cognitive and psychological deficits in systemic lupus erythematosus patients without overt central nervous system disease. *Ibid* 1996; 39: 2035–2045.
20. Malinow K.L., Molina R., Gordon B. et al. Neuropsychiatric dysfunction in primary Sjögren's syndrome. *Ann Intern. Med.* 1985; 103: 344–349.
21. Mauch E., Volk C., Kratzsch G. et al. Neurological and neuropsychiatric dysfunction in primary Sjögren's syndrome. *Acta Neurol. Scand.* 1994; 89: 31–35.
22. Mok C.C., To C.H., Mak A. Neuropsychiatric damage in Southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Med. (Baltimore)* 2006; 85: 221–228.
23. Motomura S., Tabira T., Kuroiwa Y. A clinical comparative study of multiple sclerosis and Neuro-Behcet's syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1980; 43: 210–213.
24. Robin C., Gonnaud P.M., Durieu I. et al. Dïmence lupique progressive. Deux cas avec anticorps antiphospholipides ou non. *Rev. Neurol. (Paris)* 1995; 151: 699–707.
25. The American College of Rheumatology nomenclature and care definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum.* 1999; 42: 599–608.
26. Tomietto P., Annese V., D'Agostini S. et al. Neuropsychological tests, MRI and SPECT in the evaluation of CNS involvement in SLE. *Reumatismo* 2003; 55: 171–180.
27. Tzioufas A.G., Tzortzakis N.G., Panou-Pomonis E. et al. The clinical relevance of antibodies to ribosomal-P common epitope in two targeted systemic lupus erythematosus populations: a large cohort of consecutive patients and patients with active central nervous system disease. *Ann. Rheum. Dis.* 2000; 59: 99–104.

Memory, attention and individual profile of inter-hemispheric functional asymmetry in patients with systemic rheumatic diseases

N.V. Pizova, E.I. Verbizkaya, N.V. Perezhigina, A.V. Pizov

Yaroslavl State Medical Academy;

Municipal Clinical Hospital № 8;

P.G. Demidov Yaroslavl State University;

K.D. Ushinsky Yaroslavl State Pedagogic University (Yaroslavl)

Key words: systemic rheumatic diseases, cognitive impairment, inter-hemispheric functional asymmetry

Disturbances of the central nervous system (CNS) occur rather frequently in patients with systemic rheumatic diseases (SRD). Among symptoms of the CNS dysfunction, cognitive impairment plays a very important role. We studied 96 patients with different forms of SRD. The profile of brain inter-hemispheric functional asymmetry was studied by a special standardized pro-

ocol. All the examined patients can be divided into 4 groups: right-profile subjects (44.8%), predominantly right-profile subjects (41.6%), mixed profile subjects (12.5%) and predominantly left-profile subjects (1.1%). Some specific features of memory and attention were identified depending on inter-hemispheric functional asymmetry profile.

Контактный адрес: Пизова Наталья Вячеславовна – докт. мед. наук, проф. кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом медицинской генетики Ярославской государственной медицинской академии. Ярославль 150049, ул. Городской вал, д. 16, кв. 4. Тел.: +7 (4852) 45-81-95; e-mail: pizova@yandex.ru

Е.И. Вербицкая – канд. мед. наук, зав. приемным отделением Клинической больницы № 8 г. Ярославля;
Н.В. Пережигина – канд. психол. наук, доц. кафедры психологии Ярославского государственного университета им. П.Г. Демидова;
А.В. Пизов – канд. биол. наук, доц. кафедры методики преподавания естественно-математических дисциплин Ярославского государственного педагогического университета им. К.Д. Ушинского (Ярославль)

Оригинальный метод оценки корковых афазий и нейродинамических речевых нарушений с использованием компьютерного преобразования временных параметров речи в остром периоде инсульта

С.В. Прокопенко, Е.Ю. Можейко, Т.Г. Визель

Красноярский государственный медицинский университет (Красноярск)

Целью исследования явилось установление объективных критериев дифференциальной диагностики корковых и нейродинамических афазий с использованием метода компьютерного преобразования временных параметров речи. Обследованы больные в остром периоде инсульта с речевыми нарушениями в виде корковой афазии (40 человек) и нейродинамических нарушений речи (31 человек). Установлены особенности темпо-ритмовой структуры речи в зависимости от стойкости речевого синдрома, степени тяжести афазии и преобладающего дефекта (моторной или сенсорной стороны речи). Выявлены критерии диагностики нейродинамических нарушений речи – выраженность флуктуаций речевого синдрома, объективно зарегистрированная с использованием метода компьютерного преобразования временных параметров речи.

Ключевые слова: нейродинамические нарушения речи, временные параметры речи, компьютерное преобразование

Афазии встречаются в 25–30% всех случаев острых нарушений мозгового кровообращения [1, 3, 7]. Диагностика афазий является трудоемким процессом, особенно в острой стадии инсульта, когда симптомы очагового поражения сочетаются с общемозговой симптоматикой, нейродинамическими нарушениями. В целом ряде случаев возникает необходимость дифференцирования корковых видов афазий и нейродинамических нарушений речи, имеющих вид той или иной афазии, но характеризующихся сохранностью корковых речевых зон. По данным многочисленных работ [4, 7, 11, 13, 15, 16], именно при последнем виде речевой патологии имеются наибольшие потенциальные возможности для полного устранения речевого дефекта.

Ряд диагностических возможностей метода компьютерного преобразования временной структуры речи был показан в предыдущих исследованиях [8]. Так, в частности, были описаны характерные особенности компьютерного преобразования речи при моторной и сенсорной афазиях. Целью настоящего исследования явилось установление объективных критериев дифференциальной диагностики корковых и нейродинамических афазий с использованием метода компьютерного преобразования временных параметров речи в остром периоде инсульта.

Характеристика больных и методов исследования

Были обследованы 40 пациентов с корковыми моторными афазиями и 31 – с нейродинамическими нарушениями

речи в остром периоде инсульта, а также 30 клинически здоровых лиц. Всем больным проводились клиничко-неврологическое обследование, афазиологическое тестирование по методике Л.С. Цветковой, нейропсихологическое тестирование по методу А.Р. Лурия, компьютерное преобразование временных параметров речи по авторской методике (С.В. Прокопенко, В.А. Руднев, Д.В. Похабов, О.Н. Никольская), были применены методы нейровизуализации.

Суть метода компьютерного преобразования заключается в компьютерном аналого-цифровом преобразовании речи трехминутного монолога (или чтения) с выделением времени звукопроизношения и пауз. Полученная запись речи, представленная в графическом виде, анализируется с использованием специально созданной программы.

Результаты

Динамические изменения временной структуры речи в норме

На первом этапе исследования был оценен диапазон динамических изменений показателей компьютерного преобразования временных параметров речи у здоровых индивидуумов с целью сопоставления при повторных исследованиях полученных данных с результатами компьютерного преобразования речи больных с нейродинамическими нарушениями. Обследованы 30 клинически здоровых индивидуумов в возрасте 19–55 лет (14 мужчин, 16 женщин). Для всех испытуемых получены кривые распределе-

ния, имеющие сходную конфигурацию с единственным максимумом в диапазоне 0,1–0,3 с, плавным спадом (квазиэкспоненциальное распределение) продолжительностью 1,5–1,7 с, что подтвердило результаты ранее проведенных исследований [8].

В результате анализа записей речи в динамике в течение трех дней наблюдения (с использованием пакета Statistica 6.0) не выявлено значимых отличий в средних значениях, максимальном и минимальном значениях параметров компьютерного преобразования в группе здоровых индивидуумов в разные дни обследования. Полученные данные свидетельствуют о том, что параметры темпоритмовой структуры речи в норме являются относительно постоянными величинами.

Компьютерное преобразование речи в диагностике корковых афазий

У больных афазией в остром периоде инсульта компьютерное преобразование отрывков монологической речи пациентов производилось в течение трех дней подряд – на шестой-восьмой день с момента развития синдрома афазии, а также троекратно – перед выпиской (на 18–28-й дни после развития речевой патологии). В качестве примера приводим результаты компьютерного преобразования временных параметров речи больного С. с моторной афазией (рис. 1).

Установленные особенности временной организации речи при корковых афазиях соответствовали результатам проведенных ранее исследований и характеризовались разной степенью деформации кривой распределения значений в зависимости от выраженности синдрома. Как следует из представленных графиков, результаты компьютерного преобразования временных параметров речи у больных с моторной корковой афазией характеризуются увеличением протяженности графика (что соответствует появлению в речи пациента длинных пауз, запинок, торможений переключения). Кривая теряет монофазный характер с единственным пиком, характерный для нормы (что соответствует уменьшению относительной частоты встречаемости коротких временных интервалов в речи).

Исследование речи больных афазией в динамике методом непараметрического дисперсионного анализа Кендалла для множества связанных групп (см. выше) не выявило статистически значимых различий, что связано со стойкостью синдрома корковой афазии, несмотря на наличие спонтанного неполного восстановления речи в отдельных случаях.

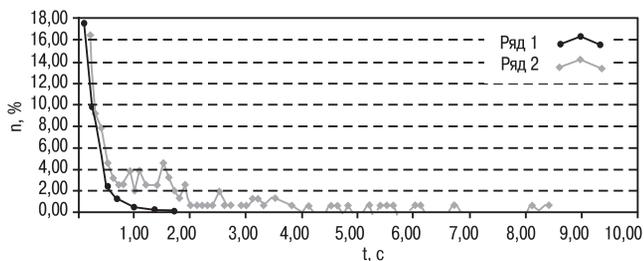


рис. 1: Результат компьютерного преобразования временных параметров речи больной С. с моторной афазией (ряд 2) в сравнении с нормой (ряд 1)

По оси X – длительности временных интервалов (Δt , с), по оси Y – относительная частота в речи того или иного интервала (n , %)

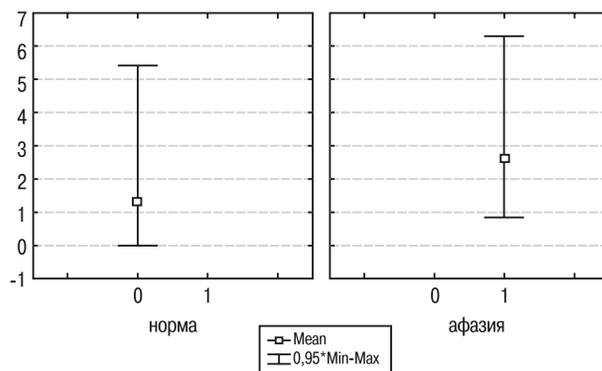


рис. 2: Категоризованные графики сравнения варибельности значений параметра «частота встречаемости интервала 1 с» у пациентов с корковой афазией в остром периоде инсульта и здоровых индивидуумов

По оси X – группы наблюдения; по оси Y – процентное соотношение встречаемости интервала 1 с в графике компьютерного преобразования речи

Варибельность параметров компьютерного преобразования временной структуры речи в группе больных корковой афазией не отличалась статистически значимо от показателей варибельности речи в нормативной группе (рис. 2).

Как следует из представленных графиков, относительные частоты встречаемости отдельных временных интервалов в речи пациентов с моторной афазией и в нормальной речи имеют сопоставимые малые диапазоны динамических колебаний значений. Несмотря на выраженные различия в средних значениях, отсутствуют различия в варибельности параметров компьютерного преобразования между группами больных с моторной афазией и нормальной речью, что подтверждает стойкость выявленного дефекта речи при обследовании в динамике.

Таким образом, по результатам компьютерного преобразования, речь больного с моторной афазией в остром периоде инсульта статистически значимо отличается от нормальной речи. Динамика темпоритмовой структуры речи при корковых моторных афазиях является крайне низкой и сопоставима с аналогичными параметрами в контрольной группе.

Компьютерное преобразование речи в диагностике нейродинамических афазий

При однократном проведении компьютерного преобразования временных параметров речи у больных с нейродинамическими нарушениями речи по типу эфферентной моторной афазии получены значения, неотличимые от таковых при корковых моторных афазиях. Отсутствие статистически значимых различий по всем основным параметрам компьютерного преобразования подтверждалось при использовании теста Манн–Уитни для несвязанных групп.

Вместе с тем, одним из характерных признаков речевого дефекта у всех больных с нейродинамическими нарушениями являлись флуктуации речевых функций. Так, в течение нескольких дней наблюдения, на протяжении одних суток, иногда – одного занятия мы наблюдали выраженную изменчивость степени тяжести и качественных характеристик дефекта речевых функций. С целью объективной регистрации указанного феномена, подтверждающего

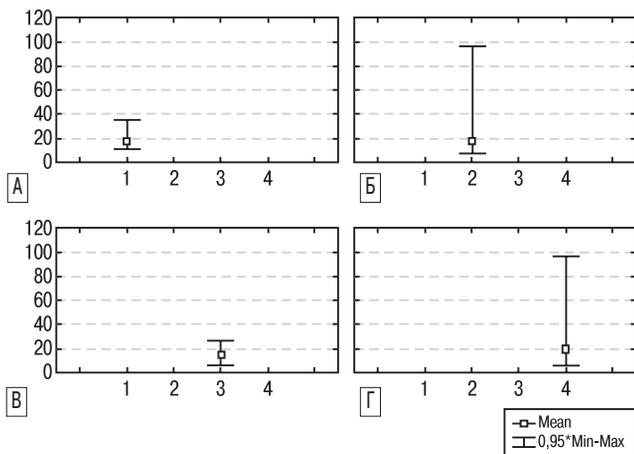


рис. 3: Вариабельность значений параметра «частота встречаемости интервала «звук + пауза» продолжительностью 0,3 с» компьютерного преобразования временной структуры речи у больных с нейродинамическими нарушениями речи и корковыми афазиями в остром и восстановительном периодах инсульта:

А – корковые афазии в остром периоде инсульта; Б – нейродинамические афазии в остром периоде инсульта; В – корковые афазии в восстановительном периоде инсульта; Г – нейродинамические афазии в восстановительном периоде инсульта

диагноз нейродинамических речевых нарушений, нами производилось повторное компьютерное преобразование временных параметров речи. Исследовалась монологическая речь на тему «Моя семья». Было проведено сравнение вариабельности параметров компьютерного преобразования речи в группах больных с нейродинамическими нарушениями речи и с корковыми афазиями. Результаты представлены на рис. 3. Под вариабельностью значений результатов компьютерного преобразования речи понимается разброс показателей конкретных параметров преобразования в разные дни обследования. На представленном рисунке отражена статистически значимо низкая вариабельность значений преобразования речи при корковых афазиях (график А) и высокая – при нейродинамических нарушениях речи (график Б) в остром периоде инсульта.

Эта закономерность может быть проиллюстрирована диаграммами (рис. 4). Как следует из представленных графиков компьютерного преобразования, параметры темпоритмовой структуры речи у одного и того же больного с нейродинамическими нарушениями речи в разные дни исследования подвержены значительным изменениям. Об этом свидетельствует различная величина столбцов – показателей частоты встречаемости интервалов в 0,3 с, 1 с, 1,4 с и т.д. и принципиальные изменения конфигурации кривых распределения значений, которые то приближаются к нормативному графику, то вновь деформируются за счет появления «пиков», соответствующих длинным паузам в речи больного.

Обсуждение

По мнению ведущих афазиологов [1, 2, 4, 10, 14], реабилитация нарушений речи после инсульта часто оказывается недостаточно эффективной, поэтому своевременная диаг-

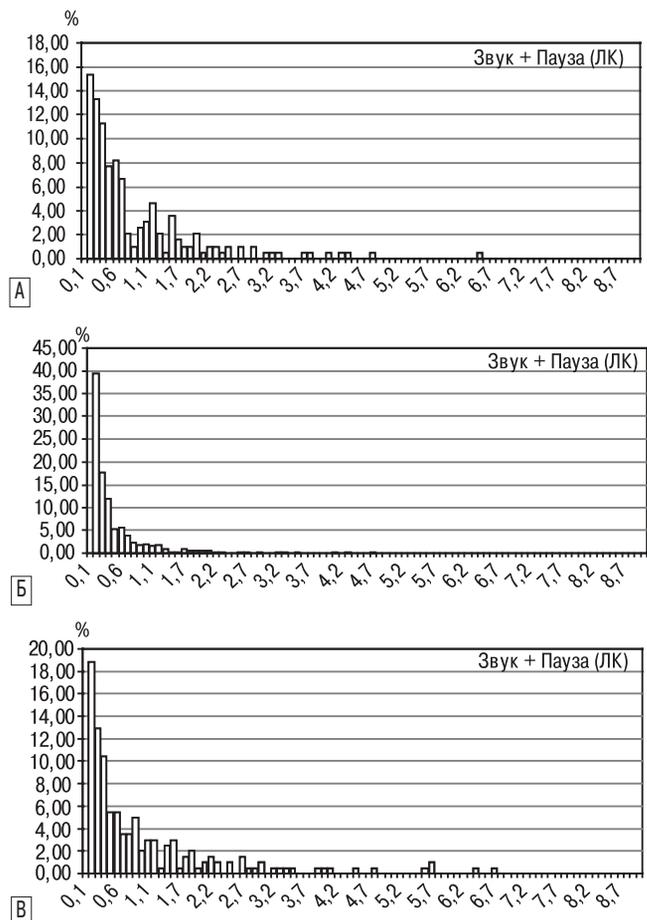


рис. 4: Результаты компьютерного преобразования речи больного Е. с нейродинамическими речевыми нарушениями по типу комплексной моторной афазии в первый (А), второй (Б) и третий (В) день с момента поступления в стационар. Монолог

Анализируется параметр «звук + пауза». По оси X – длительности временных интервалов (Δt , c); по оси Y – относительная частота появления в речи того или иного интервала (n, %)

ностика наиболее перспективных в плане восстановления речи нарушений является актуальной задачей [6, 7, 9, 10]. В результате использования метода компьютерного преобразования временных параметров речи получены характерные диагностические признаки корковых и подкорковых афазий. При повторном шестикратном обследовании пациентов с корковыми афазиями выявлена выраженная стойкость речевого синдрома, сопоставимая со стойкостью нормальных параметров речи при динамическом ее обследовании. Данный симптом, наблюдаемый клиницистами в остром периоде инсульта, определяет трудность восстановления истинно корковых афазий. В случае нейродинамических нарушений речи имеет место клинически определяемая флукуативность речевых расстройств, которая в результате настоящего исследования подтверждена объективно выраженной вариабельностью значений параметров компьютерного преобразования речи. Данный симптом может быть использован как критерий диагностики для отбора перспективных с точки зрения прогноза пациентов для ранней реабилитации.

Список литературы

1. Варлоу Ч.П., Деннис М.С., Ван Гейн Ж. и др. Инсульт: Практическое руководство для ведения больных: Пер. с англ. М., 2001.
2. Визель Т.Г. Нестандартные нарушения речи и других высших психических функций. В сб.: 1-й Междунар. конф. памяти А.Р. Лурия. М., 1997: 317–325.
3. Власенко А.Г., Коновалова Е.В., Кадыков А.С. Клинические синдромы и изменения мозговой гемодинамики и метаболизма при подкорковой локализации инсульта. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 1999; 11: 51–54.
4. Калашникова Л.А., Гулевская Т.С., Кашина Е.М. Нарушение высших психических функций при локализации инфарктов в зрительном бугре и в области таламофронтальных путей. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 1998; 6: 8–13.
5. Калашникова Л.А., Кадыков А.С., Кашина Е.М. и др. Нарушение высших мозговых функций при инфарктах мозжечка. Неврол. журн. 2000; 1: 15–21.
6. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. М.: Академический проспект, 2000.
7. Очерки ангионеврологии / Под ред. З.А. Суслиной. М.: Атмосфера, 2005.
8. Руднев В.А., Прокопенко С.В. Новые принципы реабилитации двигательных и речевых функций человека. Красноярск: Гротеск, 1999.
9. Цветкова Л.С. Нейропсихологическая реабилитация больных. Речь и интеллектуальная деятельность: Учеб. пос. М.: МПСИ, 2004.
10. Berthier M.L. Poststroke aphasia: epidemiology and pathophysiology. *Drugs Aging* 2005; 22: 163–182.
11. Charron M., Pluchon C., Besson M.N. et al. Communication disorders after decline in sub-cortical aphasia: the role of fronto-sub-cortical disconnection? *Rev. Neurol. (Paris)* 2004; 160: 666–671.
12. Friederici A.D., Von Cramon D.Y., Kotz S.A. Language related brain potentials in patients with cortical and subcortical left hemisphere lesions. *Brain* 1999; 122: 1033–1047.
13. Kuljic-Obradovic D.C. Subcortical aphasia: three different language disorder syndromes? *Eur. J. Neurol.* 2003; 10: 445–448.
14. Nadeau S.E., Crosson B. Subcortical Aphasia. *Brain Lang.* 1997; 58: 355–402.
15. Robles S.G., Gatignol P., Capelle L. et al. The role of dominant striatum in language: a study using intraoperative electrical stimulations. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2005; 76: 940–946.
16. Saggese J.A., Tobaada E.O., Duhart J.E. et al. Aphasia of deep localization. *Neurol.* 1989; 4: 233–23

Original method of assessment of cortical aphasias and neurodynamic speech impairment using computed transformation of speech in the acute period of stroke

S.V. Prokopenko, E.Yu. Mozheyko, T.G. Vizel

Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk)

Key words: neurodynamic speech impairments, tempo-rhythmic parameters of speech, computed transformation

The purpose of this study was to establish objective criteria for differential diagnosis of cortical and subcortical aphasias using a method of computed transformation of tempo-rhythmic parameters of speech. Patients with cortical aphasia (40) and neurodynamic speech disturbances (31) were examined in acute stage of stroke. The features of tempo-rhythmic structure of speech, associated with stability of speech syndrome, severity of aphasia

and predominant defect (motor or sensory component of speech), were identified. Criteria for diagnostics of neurodynamic speech disturbances have been proposed, such as the degree of fluctuations of speech functions which were objectively registered with the help of computed transformation of speech time parameters.

Контактный адрес: Можейко Елена Юрьевна – канд. мед. наук, асс. кафедры нервных болезней, традиционной медицины с курсом последипломного образования Красноярского государственного медицинского университета (КрасГМУ) им. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Красноярск 660049, проспект Мира, д. 16, кв. 20. Тел.: +7 (391) 298-57-49; e-mail: el_mozhejko@mail.ru

С.В. Прокопенко – зав. кафедрой нервных болезней, традиционной медицины с курсом последипломного образования КрасГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого;

Т.Г. Визель – асс. кафедры нервных болезней, традиционной медицины с курсом последипломного образования КрасГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск)

Новые технологии в экспериментальной нейробиологии: нейронные сети на мультиэлектродной матрице

И.В. Мухина, Л.Г. Хаспеков

Нижегородская Государственная медицинская академия (Нижегород);
Научный центр неврологии РАМН (Москва)

Мультиэлектродная система (Multielectrode Arrays, или MEA система), регистрирующая in vitro нейронную активность в самоорганизующейся, функционально гетерогенной нейронной сети культивируемых клеток ЦНС, является новой уникальной технологией для выяснения закономерностей формирования межнейронных связей, а также исследования механизмов нейродеструктивных процессов и поиска способов их фармакологической коррекции. Основным преимуществом применения MEA систем в электрофизиологических экспериментах является возможность длительной (в течение месяцев) неинвазивной регистрации сигналов и стимуляции культивируемых клеток мозга, в сочетании с прижизненной структурной и функциональной визуализацией ионных токов в нейронах и глияльных клетках in vitro с использованием лазерной сканирующей конфокальной микроскопии. Культивирование ткани и клеток мозга на MEA системах позволяет в хроническом эксперименте тестировать соединения, оказывающие нейротоксический и нейропротекторный эффект. Большой объем и хорошая воспроизводимость получаемых результатов, а также возможность их количественной оценки позволяют отнести нейронные сети, культивируемые на MEA системах, к биосенсорам, с помощью которых можно проводить эффективный фармакологический скрининг при моделировании in vitro различных форм нейродегенеративных заболеваний, таких, как ишемия, травма, эпилепсия, болезнь Альцгеймера и др.

Ключевые слова: мультиэлектродные матрицы, культуры ткани и клеток мозга, нейронные сети *in vitro*, биосенсор, ишемия, травма, эпилепсия, болезнь Альцгеймера

Функционирование нейронных сетей является основой запоминания и хранения информации в ЦНС, что в конечном счете определяет формирование сознания. Изучение динамических процессов в нейронных сетях, так же как и их реакций на фармакологические воздействия, представляет собой одно из важных фундаментальных научных направлений в современной экспериментальной и практической неврологии.

При выборе способа исследования нарушенных функций нервной системы следует учитывать, что функциональные свойства нейронных сетей *in vivo* и *in vitro* обладают высокой степенью сходства. Общепринятая нейробиологическая методика «пэтч-кламп» (метод фиксации мембранного потенциала) подходит для тестирования соединений, воздействующих на одиночную и известную мишень – ионный канал. Срезы мозга наиболее пригодны для кратковременных исследований и наименее – для длительных экспериментов и общего скрининга токсических соединений. В то же время длительно культивируемые многоклеточные нейронные ансамбли могут использоваться для скрининга, основанного на применении спонтанно активных и самоорганизующихся сложных сетей с межнейронными связями, функционирующими в течение многих месяцев [17, 18].

В последние годы в исследованиях функциональных свойств и пластичности нейронных сетей в норме и патологии все более широкое распространение получают контактные мультиэлектродные методы внеклеточного отведения биоэлектрической активности и электростимуляции с применением мультиэлектродных матриц (*multielectrode array system, или MEA системы*).

В начале 70-х годов прошлого века были опубликованы первые статьи об использовании MEA систем для регистрации электрической активности нейронов в культуре нервных клеток [49] и ткани [46]. Позднее удалось зарегистрировать потенциалы амплитудой около 50 мкВ у единичных нейронов в одно- и трехнедельной культуре, а также стимулировать их импульсами с амплитудой 0,5 В и длительностью 1 мс [35]. Для регистрации электрической активности в срезе гиппокампа была применена 32-электродная матрица [56]. Этими же авторами было показано распространение эпилептиформной активности вдоль среза гиппокампа со скоростью 0,250 м/с. В 1989 г. была предложена 61-электродная матрица, основа которой состояла из тонкого стекла, что позволяло изучать структуру нейронных сетей и тканей в инвертированном микроскопе [40]. В 1991 г. MEA систему использовали для регистрации постсинаптических потенциалов при одновременном оптическом имиджинге (voltage-sensitive dye recording) [13]. В конце 1990-х годов группа японских ученых создала 64-электродную матрицу для экспериментов с диссоциированными культурами нейронов, а также срезами и эксплантатами гиппокампа [26].

Культивирование ткани и клеток различных структур мозга на MEA системах позволяет не только исследовать изменения морфофункциональных свойств живых нейронов в хроническом эксперименте, но и тестировать соединения, оказывающие нейротоксический и нейропротекторный эффект при моделировании различных патологических состояний ЦНС. Сформированные на мультиэлектродной матрице сети нейронов, выделенные из развивающихся структур ЦНС и культивируемые в течение длительного времени, обладают спонтанной активностью,

генерируя как одиночные спайки, так и их пачки. Эти сети представляют собой стабильные нейробиологические структуры, проявляющие на упрощенном уровне основные функциональные свойства нервной системы, что дает уникальную возможность проведения экспериментальных нейрофармакологических исследований. Основным преимуществом применения MEA систем является возможность длительной (в течение месяцев) неинвазивной регистрации сигналов и стимуляции культивируемых клеток мозга и проведение с ними фармакологических манипуляций, в том числе лекарственного скрининга. При этом появляется возможность одновременно вести прижизненную структурную и функциональную визуализацию с использованием лазерной сканирующей конфокальной микроскопии, регистрирующей ионные токи в нейронах и глиальных клетках *in vitro* [48].

Для изготовления мультиэлектродных матриц в MEA системе используется фотолитографическая техника, распространенная в полупроводниковой индустрии. В стеклянное основание маленькой чашки Петри вмонтирована матрица, содержащая от 60 до 256 электродов (рис. 1). Постоянно контактируя с клетками на поверхности матрицы и не повреждая их, микроэлектроды неинвазивно осуществляют длительный мониторинг биоэлектрической активности в различных участках нейронной сети. Для культивирования используются как диссоциированные клетки, так и эксплантаты различных структур ЦНС.

Нейронные сети, культивируемые на MEA системах, будучи высокочувствительными к добавляемым в питательную среду нейроактивным соединениям, трансформируют их воздействие в регистрируемые паттерны спайковой активности гистотипически, т.е. характер их реакции зависит от типа структуры мозга, из ткани которой они приготовлены, а значит, и от набора в ней клеточных рецепторов. Таким образом, эти сети представляют собой своеобразные биологические сенсоры и могут использоваться для исследования свойств и особенностей фармакологического дей-

ствия новых нейроактивных соединений при моделировании *in vitro* различных форм патологии ЦНС [19, 27].

Диссоциированные и органотипические культуры ткани гиппокампа, коры, мозжечка, спинного мозга, культивируемые на MEA системах, в настоящее время широко используются для изучения эффектов нейромедиаторов и антагонистов их рецепторов, межклеточных регуляторов синаптической передачи, нейротоксинов и многих других биологически активных веществ [12, 57]. Например, печечная и спайковая активность нейронной сети может модулироваться специфическими агонистами, действующими на ионотропные глутаматергические рецепторы, что дает возможность исследовать вклад NMDA- и не-NMDA-рецепторов в спонтанную активность нейронной сети при аппликации низких концентраций различных фармакологических агентов, специфически влияющих на глутаматергические синапсы. В частности, активация высокоаффинных NMDA-рецепторов низкими, микромолярными концентрациями NMDA вызывает изменения в следовании печечных разрядов. Эти изменения коррелируются с эффектами глутаматергической передачи, опосредуемыми высвобождением нейромедиатора. При длительном культивировании к шестой неделе *in vitro* число спайков значительно возрастает и печечные разряды трансформируются из синхронизованных спайков в неупорядоченные. Ингибирование GABA-рецепторов биккукулином вызывает синхронизацию пачек во всех активных участках сети. Таким образом, тормозные GABA-нейроны ингибируют чрезмерную генерацию спонтанной активности главным образом на ранних стадиях развития, а позднее, по мере созревания сети, стабилизируют печечные разряды. Непрерывная длительная регистрация активности нейронов дает возможность выявить ответы нейронной сети на фармакологические воздействия в процессе ее развития.

MEA система позволяет также отличить необратимые повреждения нейронов, приводящие к их гибели, от функциональной нейротоксичности, которая сопровождается

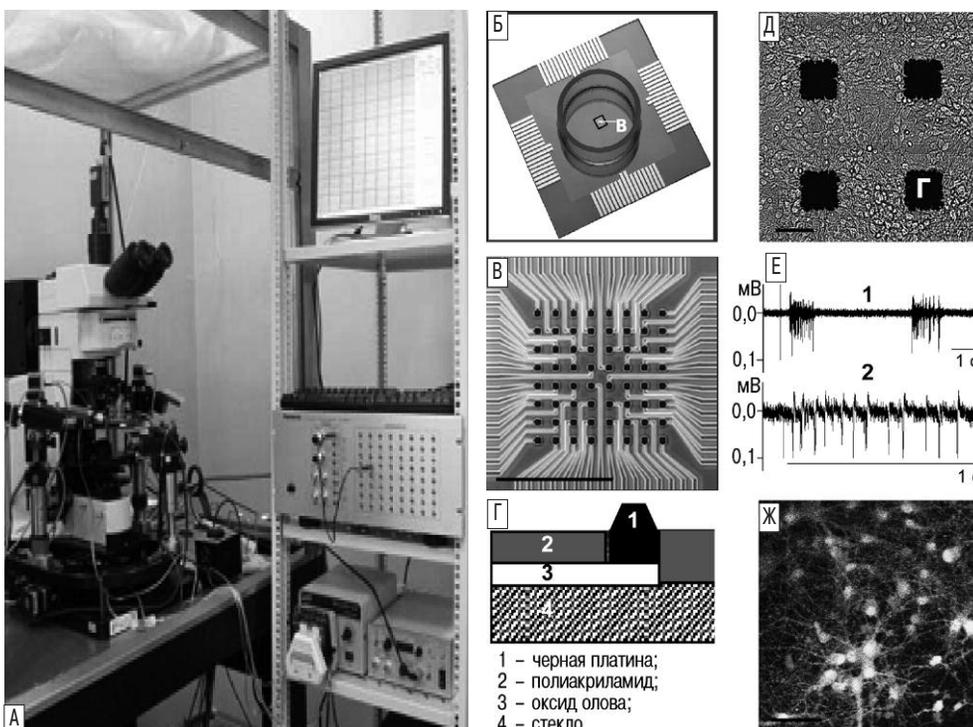


рис. 1: Мультиэлектродная система (Alpha MED Sciences, Japan) на основе 64-электродной матрицы в составе исследовательского комплекса

А – исследовательский комплекс, включающий микроскоп Olympus BX51WI, мультиэлектродную систему и системы регистрации и электростимуляции; Б – мультиэлектродная система со стеклянным основанием; В – мультиэлектродная матрица, содержащая 64 микроэлектрода (черные точки); Г – конструкция микроэлектрода; Д–Ж – культура клеток гиппокампа (20 дней *in vitro*) на поверхности мультиэлектродной матрицы [1]; Д – микрофотография в фазовом контрасте; Е – спонтанная печечная активность (1) и одиночная пачка (2), зарегистрированные с одного микроэлектрода; Ж – суммарное изображение каналов флуоресценции сульфорадомина 101 (маркер глии) и Oregon Green 488 BAPTA-1 (маркер внутриклеточного кальция) при регистрации кальциевых осцилляций на лазерном сканирующем микроскопе Zeiss LSM 510 NLO DuoScan. Масштаб 1 мм (В), 50 мкм (Д, Ж).
Примечание: цветную версию рис. 1X см. на обложке

либо обратимой блокадой пре- и постсинаптических механизмов синаптической передачи, либо изменением распространения потенциала действия. Нервная ткань генерирует паттерны электрической активности, являющиеся проявлением ее физиологической функции, и любое их изменение, вызываемое токсическим воздействием, может служить функциональным, специфическим для нейронов и достаточно точным признаком нейротоксичности [19]. Нарушение этих паттернов токсическими агентами может приводить к функциональным изменениям, наблюдаемым ранее любых других изменений. Однако прекращение электрической активности, даже если оно не сопровождается повреждением клеток (функциональная нейротоксичность), чревато гибелью всего организма [16]. Это состояние можно исследовать путем анализа тех или иных нарушений функциональных взаимодействий внутри многоклеточной нейронной сети, которые воспроизводятся именно в первичных культурах нейронов [4], поскольку перманентные нейрональные клеточные линии (опухоли) либо не обладают достаточной электрической активностью, либо не образуют функциональных сетей.

Обнаружены *in vivo* и *in vitro* типичные нормальные паттерны сетевой электрической активности и их изменения под влиянием различных потенциально нейротоксических соединений с хорошо известным механизмом действия, таких как наркотики, седативные средства, анестетики, анальгетики, опиоиды и другие рецепторные агонисты и антагонисты, а также блокаторы ионных каналов и аксонального транспорта [31].

Расширению перспективы исследований пластичности нейронных сетей с помощью МЭА технологий способствует предпринятое в последние годы культивирование на матрицах нейральных стволовых прогениторных клеток животных [5, 23, 24, 34] и человека [20, 37, 38], которое обнаружило способность этих клеток к самообновлению и дифференциации в функциональные нейронные сети, генерирующие спонтанную электрическую активность с разнообразными паттернами импульсных разрядов. Синхронизованные пачки импульсов в сетях нейронов животных и человека сходны между собой, регистрируются на протяжении четырех и более месяцев *in vitro* и специфически модулируются антагонистами NMDA-, AMPA- и GABAА-рецепторов, что указывает на формирование в сети функционирующих возбуждающих и тормозных синапсов.

Для количественной характеристики состояния нейронной сети используется ряд воспроизводимых параметров, таких как, общая активность (интенсивность спайков и пачек), активность самих пачек (их амплитуда), синхронизация пачек и спайков во времени, осцилляции и регулярность их воспроизведения, форма пачек и их внутренняя структура [8]. Используя эти параметры, каждое из исследуемых соединений можно охарактеризовать на основе его способности к подавлению активности, изменению характера пачек и их ритмичности, возбудимости нейронов и обратимости оказываемого эффекта [7, 43].

Экспериментальное исследование механизмов цитотоксического повреждения нейронов на биологических моделях, культивируемых на МЭА системе, способствует, с одной стороны, раскрытию этих механизмов, а с другой – поиску новых терапевтических подходов к лечению различных форм патологии ЦНС, в частности, таких, как ишемия, травма, эпилепсия, болезнь Альцгеймера.

Ишемия

Моделирование ишемии *in vitro* направлено на исследование воздействия различных ее факторов (эксайтотоксичности глутамата, глюкозной депривации, окислительного стресса, гипоксии, ацидоза и др.) на функциональную активность и жизнеспособность культивируемых клеток. Органотипическая культура гиппокампа на мультиэлектродной матрице использовалась в исследовании нейротоксичности агонистов глутаматных рецепторов и защитного эффекта их антагонистов [44]. Хроническое воздействие агонистов глутаматных рецепторов, NMDA (10 мкМ) и AMPA (1 мкМ), вызывало в течение 3 ч быстрое уменьшение амплитуды синаптических ответов нейронов, соответственно, на 85 и 55%, а через 24 ч после воздействия – на 90 и 75%, но не сопровождалось необратимым повреждением нейронов и поэтому могло быть следствием длительной деполяризации. Устранение агонистов почти полностью восстанавливало исходный уровень синаптической активности после их 40-минутного воздействия и частично – после 24-часового воздействия, после которого степень уменьшения амплитуды ответов нейронов в поле CA1 прямо коррелировала со снижением их вызываемости. Таким образом, низкие концентрации агонистов глутаматных рецепторов, не оказывающие быстрого нейротоксического эффекта, вызывают длительную деполяризацию, которая может быть важным фактором последующей гибели нейронов. Неконкурентные антагонисты NMDA-рецепторов, МК801 и мемантин, препятствовали как изменениям синаптических ответов под влиянием NMDA и AMPA, так и их нейротоксичности.

Использование нейронной сети, образованной на МЭА системе диссоциированными клетками гиппокампа, позволило исследовать влияние длительной кислородно-глюкозной депривации (КГД) на синаптическую активность [54]. КГД в течение 3 мин вызвала значительное возрастание частоты спайков, которая через 30 с возвращалась к исходному уровню. Тетродотоксин полностью блокировал генерацию спайков. Эти данные указывают, что самым ранним проявлением КГД является быстрое и преходящее усиление импульсной активности, которое может быть обусловлено ускоренной спонтанной реализацией глутамата.

Исследовано влияние альдолазы С (АльдС), специфического фермента, накапливающегося в цереброспинальной жидкости пациентов с инсультом, на нейронную сеть, сформированную на МЭА системе клетками новой коры крысиных эмбрионов [30]. При кратковременном воздействии низких концентраций АльдС (1 мкМ) происходило быстрое и обратимое снижение частоты спонтанных ритмических разрядов, а при воздействии 10 мкМ в течение 20 мин их генерация почти полностью и также обратимо прекращалась. Ингибирующее влияние АльдС на формирование потенциалов действия нейронной сети *in vitro* указывает на вероятность участия этого белка в патофизиологических механизмах инсульта, при котором он может высвободиться из ишемического очага ткани мозга, достигая во внеклеточном пространстве концентрации 30 мкМ и более, и отрицательно влияя на функциональное состояние нейронов, сохранившихся в зоне, окружающей ишемический очаг (пенумбре).

Травматическое повреждение нервной ткани

Травму центральных нейронов в культуре клеток новой коры моделировали на деформируемой матрице, конструкция которой позволяла путем кратковременного механического растяжения опорного субстрата вызывать резкое повышение ионной проницаемости цитоплазматических мембран нейронов, приводившее к последующему повреждению значительной части нейронной популяции [39]. Наиболее характерная реакция нейронной сети заключалась в быстром и вариабельном увеличении интервалов между пачками спайков, что отражало нарушение спонтанной синхронизованной активности, во многом сходное с электрофизиологическими показателями *in vivo* после травмы мозга. О важной роли нарушения проницаемости цитоплазматических мембран в изменениях спонтанной активности нейронной сети на МЕА системе свидетельствует их сходство с изменениями, наблюдаемыми при действии ионофоров, повышающем проницаемость мембран к катионам.

Возможности исследования механизмов нейротравмы расширяют длительное культивирование органотипических эксплантатов нервной ткани на поверхности матрицы, деформируемой растяжением, параметры которого могут строго контролироваться. При этом регистрация активности и стимуляция одного и того же участка эксплантата, а также компьютерный анализ результатов возможны в автоматическом режиме до, во время и после его механического повреждения [59, 60]. Сразу после повреждения в течение примерно 20 с возникали интенсивные спонтанные синхронизованные пачки импульсов, отсутствовавшие ранее, которые в течение дальнейших 3 мин сменялись редкими одиночными синхронизованными спайками, исчезающими в течение последующих девяти дней. Наряду с этим количество возбудимых нейронов в эксплантате в течение двух недель после травмы прогрессивно снижалось.

Для защиты мозга от травматического повреждения при хирургических вмешательствах часто применяется гипотермия [32]. Использование МЕА системы позволило на клеточном уровне исследовать последствия прямого влияния гипотермии на нейронную сеть. Воздействие температуры, сниженной с 37 °С до 19 °С, на культивируемую сеть нейронов новой коры крысиных эмбрионов сразу же приводило к резкому падению частоты синхронизованных пачечных разрядов и количества спайков в каждой пачке, сохранявшегося на всем протяжении гипотермии (20 ч) и сопровождавшегося постепенным уменьшением длительности пачек и числа спайков в пачке [41]. После гипотермии, несмотря на необратимое повреждение определенной части нейронов, функциональные характеристики нейронной сети возвращались к исходному уровню. Эти результаты служат доказательством способности нейронной сети как целостной системы переживать эффекты охлаждения и указывают на возможность применения данной модели для исследования последствий длительного воздействия на нервную систему низких температур. С другой стороны, ингибирование пачечной сетевой активности *in vitro* во время гипотермии позволяет объяснить результаты экспериментов, согласно которым охлаждение использовалось для прекращения эпилептических судорог у животных и человека [28, 58]. Кроме того, данные, полученные с использованием МЕА системы, указывают на возможность сети поддерживать

свои пространственно-временные паттерны в активном состоянии после ингибирования активности гипотермией, что, по-видимому, отражает на сетевом уровне отсутствие ее пагубного воздействия на сохранение памятных следов. Аналогичные результаты были получены и после более глубокого (до 12 °С) охлаждения нейронной сети, продолжавшегося в течение 1 ч [42].

Эпилепсия

Органотипическая культура ткани мозга, так же как и срезы мозга в остром эксперименте, позволяют воспроизвести синхронизованные эпилептиформные разряды нейронов путем разбалансировки активности нейронной сети блокадой тормозных GABA_A рецепторов [14]. При моделировании эпилепсии в различных участках эксплантата гиппокампа регистрируется пространственно-временная синхронизация активности нейронов. Этот переход между сбалансированной десинхронизованной спайковой и синхронизованной распространяющейся популяционной активностью представляет собой особенный интерес в связи с тем, что отражает начальную фазу развития эпилептических судорог, на которые можно оказывать терапевтическое воздействие до их генерализации.

Эпилептиформная пачечная активность в нейронной сети *in vitro*, аналогичная *status epilepticus* головного мозга *in situ*, индуцируется в срезах гиппокампа 4-аминопиридином или удалением из инкубационной среды ионов магния [21]. С увеличением срока культивирования частота следования пачек возрастает. Антиконвульсанты фелбамат и фенобарбитал уменьшают длительность пачек в поле СА1 гиппокампа и не изменяют ее в поле СА3, что позволяет обнаруживать регионально-специфический эффект этих соединений. Таким образом, мультиэлектродная регистрация одновременно с различных участков среза дает возможность достоверно выявить области гиппокампа, преимущественно вовлеченные в эпилептиформную активность, и идентифицировать пачки импульсов для их последующего количественного анализа, а также тестировать новые антиконвульсанты. К числу последних можно отнести и некоторые фитоканнабиноиды. Один из них, каннабидиол, в той же модели эпилепсии регионально-специфически снижает амплитуду пачек синхронной локальной активности сети, а также длительность пачек и их частоту, а *in vivo* облегчал тяжесть судорог, вызванных пентилентетразолом [25]. Аппликация другого фитоканнабиноида, D9-тетрагидроканнабаварина, как до, так и во время индукции стабильной эпилептиформной активности в срезах периформной коры крыс в безмагниевой среде сокращала число пачек, а также уменьшала амплитуду и частоту пароксизмальных разрядов по механизму, опосредуемому каннабиноидными рецепторами 1-го типа [22].

В патогенезе эпилепсии важную роль играет нарушение синтеза белков семейства синапсинов (Syn 1, 2 и 3). Эти белки вовлечены в ключевые физиологические процессы, происходящие как в возбуждающих, так и в тормозных синапсах, и, таким образом, участвуют в регуляции импульсной активности корковых нейронных сетей. Поэтому мутации генов Syn-белков приводят к нарушениям синаптической передачи и пластическим перестройкам синапсов и могут быть эпилептогенными. Возможно, что это единственные гены белков синаптических пузырьков (СП), с мутациями которых связана эпилепсия у человека [3]. Нейронная сеть клеток новой коры мышей,

нокаутных по гену *Syn1*, позволяет создать модель эпилепсии с непрерывным, в течение длительного времени, исследованием динамики сетевой активности. В культуре от нормальных мышей как спайковая, так и пачечная активность усиливается от очень низкого уровня на ранних стадиях развития (7–10 DIV) до максимального (18–20 DIV), после чего достигает стационарного состояния, при котором генерируются оба типа активности [9, 50, 53]. В сети нейронов нокауты происходит возрастание числа пачек и их длительности, которое становится наиболее выраженным на поздних стадиях развития (31–35 DIV), что сильно отличает параметры ее активности от таковых у нормальных мышей. Гипервозбудимость нейронов нокауты, заметная уже на ранних стадиях развития *in vitro*, подтверждается их непрерывными и длительными пачечными ответами на низкочастотную фокальную электростимуляцию.

При блокаде тормозных синапсов бикикулином в сети нейронов нормальных мышей происходит выраженная синхронизация разрядов с преобладанием пачечной активности, скоплением спайков в пачки и увеличением длительности пачек [11], что приводит к сходу параметров этой активности с параметрами, наблюдаемыми в сети нейронов нокауты. Таким образом, устранение гена белка *Syn1* вызывает диффузную гипервозбудимость в сети корковых нейронов. Такая комплексная разбалансировка функций возбуждающих и тормозных синапсов облегчает появление у животных и человека спонтанных или вызванных стимуляцией эпилептических судорог, обусловленных мутацией гена белка *Syn1*.

Хотя некоторые формы эпилепсии являются врожденными, значительное число случаев этого заболевания имеет известную причину и обозначается как «приобретенная эпилепсия». Одной из таких причин может быть инсульт. Локальное повреждение вследствие инсульта вызывает повышение концентрации внеклеточного глутамата, приводящее к гибели нейронов. В новой системе *in vitro* [47] культивируемые нейроны гиппокампа, подвергнутые кратковременному воздействию глутамата, претерпевают повреждение, сходное с их повреждением при инсульте, при этом в сети переживающих нейронов генерируются спонтанные повторяющиеся разряды эпилептиформного типа. По мере изменений ионной проницаемости мембран нейронов изменения в функциональной организации свойств нейронной сети в этой модели *in vitro*, так же как и в других экспериментальных моделях эпилепсии, приобретают характер, подобный генерации гиперсинхронизованной активности [45]. Импульсная активность нейронов регистрируется в виде популяционных спайков [10, 15, 50, 53]. В первую неделю *in vitro* эта активность характеризуется неупорядоченными вспышками спайков. Через 14–15 дней *in vitro* возникает синхронизованная спонтанная активность, которая отражает активность всей сети (сетевые пачки) и усиливается по мере ее дальнейшего развития [10, 50]. После аппликации глутамата нейронная сеть становится гипервозбудимой и гиперсинхронизованной и генерирует сетевые пачки импульсов с повышенной частотой и измененной топологией пачек. Графическое картирование пачечной активности, позволяющее понять закономерности взаимодействия отдельных нейронов в пачке, проводилось путем анализа последовательности спайков, с использованием кросс-ковариантного метода и теории графов. Этот анализ показал, что распределение параметров активности под действием глутамата трансформируется от экспоненциального к нормальному (гауссовскому).

Болезнь Альцгеймера

При болезни Альцгеймера (БА) тяжесть нарушений памяти и других когнитивных функций прямо коррелирует со степенью накопления в ткани мозга амилоидных β -пептидов (А β П), в частности, А β П₁₋₄₂. В эксперименте А П при введении в структуры ЦНС избирательно блокируют длительную посттетаническую потенциацию (ДПТП), которую считают синаптическим аналогом памяти, и быстро нарушают когнитивные функции. Механизмы, опосредующие дисфункцию синапсов и, возможно, связанную с нею последующую нейродегенерацию при БА, изучены недостаточно. Длительное культивирование сети нейронов новой коры [17] и гиппокампа [6, 51] позволило в хроническом эксперименте провести мультипараметрическое исследование влияния А β П₁₋₄₂ на спонтанную синхронизованную синаптическую активность функциональной нейронной сети. Действие сублетальных (менее 5 мкМ) концентраций А β П₁₋₄₂ вызывало быстрое преходящее ингибирование спонтанных осцилляций нейронной активности. Подавление спайков происходило на фоне снижения пачечной активности и увеличения межспайковых интервалов, причем эффект возник уже при концентрации 10–100 нМ и имел прямую концентрационную зависимость. Преинкубация культур с антителами к А β П₁₋₄₂ полностью устраняла эффект пептида.

Молекулярный механизм подавления активности сети, индуцированного А β П₁₋₄₂, имеет сложную природу. Нейронная сеть в культуре, как и *in vivo*, интегрирует комплексную функцию синапсов, дендритов и аксонов, отражающуюся в сложных формах спайковой и пачечной активности [29]. На клеточном уровне были показаны различные факторы воздействия А β П₁₋₄₂, в том числе оксидативный стресс [55], активация никотиновых ацетилхолиновых рецепторов [36] и усиление NMDA-токов, опосредованное изменениями локализации глутаматных рецепторов [52]. Показано ингибирование спонтанной синаптической активности, вызываемое А β П₁₋₄₂ в результате торможения P/Q-типа кальциевых токов [33]. Быстрый эффект А β П₁₋₄₂ в нейронной сети указывает на прямое участие в нем рецепторных ионных каналов. Кратковременность этого эффекта может быть обусловлена ферментативной нейтрализацией А β П₁₋₄₂ или другими формами его дегградации, а также адаптационными механизмами (например, десенситизацией рецепторов). Независимо от того или иного механизма, снижение активности нейронной сети под влиянием А β П₁₋₄₂ может ограничивать в ней динамический контроль передачи сигналов и поэтому нарушать когнитивные процессы *in vivo*. Таким образом, нейронная сеть, образованная клетками новой коры на MEA системе, пригодна для исследования синаптических связей при моделировании БА *in vitro* на очень ранних стадиях ее развития и позволяет в течение длительного времени с помощью различных воздействий выявлять самые первые признаки дисфункции синапсов, а в перспективе – осуществлять подбор соответствующих нейропротекторных соединений. В качестве одного из таких соединений был испытан куркумин, ингибитор олигомеризации А β П₁₋₄₂ растительного происхождения, который устранял тормозное действие А β П₁₋₄₂ на синаптическую активность [51].

Другим типом культур, позволившим в MEA системе длительно моделировать воздействие патогенетических факторов БА на центральные нейроны, явились органотипические эксплантаты гиппокампа [2]. Возможность вводить

исследуемые соединения в течение длительного времени и вести одновременную регистрацию ответов с различных участков одного и того же эксплантата гиппокампа позволила осуществлять всесторонний анализ изменений синаптической активности с высоким пространственным разрешением. На этой модели, интегрированной с 64 электродами, была получена устойчивая и воспроизводимая ДППП, индуцированная в поле СА1 высокочастотной стимуляцией коллатералей Шаффера и продолжавшаяся до 48 ч, и исследована синаптическая функция в течение кратковременного (30 мин) и длительного (24 ч) воздействия Аβ₁₋₄₂. Независимо от продолжительности, воздействие не влияло на параметры исходной синаптической активности (амплитуду вызванных ответов, крутизну полевых ВПСП, порог интенсивности как кратковременного, так и длительного стимула). Однако Аβ₁₋₄₂ оказывал ингибирующий эффект на механизмы, опосредующие ДППП, в той же группе нейронов эксплантата гиппокампа, в которых она была до этого индуцирована. Использование МЕА системы позволило провести пространственный анализ изменения пластичности нейронов по всему эксплантату, получить информацию от множества его участков и одновременно оценить степень индукции в них ДППП при стимуляции на всем протяжении коллатералей Шаффера. Таким образом, эта система предоставляет уникальную возможность длительно исследовать интенсивность и область индукции ДППП в эксплантате гиппокампа и ее изменения под влиянием Аβ₁₋₄₂. Отсутствие ДППП после воздействия Аβ₁₋₄₂ в каждом из нескольких участков поля СА1, контактирующих с электродами, позволяет судить о степени и распространенности вызванных этим пептидом изменений.

Приведенные выше данные, полученные с использованием МЕА системы, свидетельствуют о важной роли нарушения пластических свойств центральных нейронов в патогенезе БА и расширяют перспективу поиска и практического использования нейропротекторных соединений, препятствующих этим нарушениям.

Таким образом, мультиэлектродная система, регистрирующая *in vitro* нейронную активность в самоорганизующейся, функционально гетерогенной сети, содержащей возбуждающие и тормозные нейроны и глиальные клетки, является адекватной модельной системой для исследования многочисленных нейродеструктивных процессов и поиска способов их коррекции. Мультипараметрический анализ электрической и метаболической активности ансамблей нервных клеток позволяет определять механизмы токсического и терапевтического действия нейротропных средств. Большой объем и хорошая воспроизводимость получаемых результатов, а также возможность количественной оценки позволяют отнести нейронные сети к биосенсорам, с помощью которых можно проводить эффективный фармакологический скрининг при моделировании *in vitro* различных форм патологии ЦНС.

Работа поддержана грантами РФФИ (09-04-12254, 09-04-12304, 09-04-97090, 08-04-12213-офи) и аналитической ведомственной целевой программы Министерства образования и науки РФ 2.1.1/6223.

Список литературы

1. Мухина И.В., Казанцев В.Б., Хаспеков Л.Г. и др. Мультиэлектродные матрицы – новые возможности в исследовании пластичности нейрональной сети. *Совр. технол. в медицине* 2009; 1: 6–15.
2. Ahuja T.K., Mielke J.G., Comas T. et al. Hippocampal slice cultures integrated with multi-electrode arrays: a model for study of long-term drug effects on synaptic activity. *Drug Devel. Res.* 2007; 68: 84–93.
3. Baldelli P., Fassio A., Valtorta F., Benfenati F. Lack of synapsin I reduces the readily releasable pool of synaptic vesicles at central inhibitory synapses. *J. Neurosci.* 2007; 27: 13520–13531.
4. Bal-Price A.K., Sunol C., Weiss D.G. et al. Application of *in vitro* neurotoxicity testing for regulatory purposes: Symposium III summary and research needs. *Neurotoxicology* 2008; 29: 520–531.
5. Ban J., Bonifazi P., Pinato G. et al. Embryonic stem cell-derived neurons form functional networks *in vitro*. *Stem Cells* 2007; 25: 738–749.
6. Benilova I., Kuperstein I., Broersen K. et al. MEA neurosensor, the tool for synaptic activity detection: acute amyloid-β oligomers synaptotoxicity study. In: IFMBE Proceedings, O. Dössel and W.C. Schlegel (eds.). Springer, 2009: 314–316.
7. Brette R., Rudolph M., Carnevale T. et al. Simulation of networks of spiking neurons: A review of tools and strategies. *J. Comput. Neurosci.* 2007; 23: 349–398.
8. Chen Y., Guo C., Lim L. et al. Compact microelectrode array system: tool for *in situ* monitoring of drug effects on neurotransmitter release from neural cells. *Anal. Chem.* 2008; 80: 1133–1140.
9. Chiappalone M., Boveb M., Vato A. et al. Dissociated cortical networks show spontaneously correlated activity patterns during *in vitro* development. *Brain Res.* 2006; 1093: 41–53.
10. Chiappalone M., Novellino A., Vajda I. et al. Burst detection algorithms for the analysis of spatio-temporal patterns in cortical networks of neurons. *Neurocomputing* 2005; 65–66: 653–662.
11. Chiappalone M., Vato A., Berdondini L. et al. Network dynamics and synchronous activity in cultured cortical neurons. *Int. J. Neur. Syst.* 2007; 17: 87–103.
12. Chiappalone M., Vato A., Tedesco M. et al. Networks of neurons coupled to microelectrode arrays: a neuronal sensory system for pharmacological applications. *Biosens. Bioelectr.* 2003; 18: 627–634.
13. Chien C.B., Pine J. Voltage-sensitive dye recording of action potentials and synaptic potentials from sympathetic microcultures. *Biophys. J.* 1991; 60: 697–711.
14. Egert U. Networks on chips: Spatial and temporal activity dynamics of functional networks in brain slices and cardiac tissue. In: BioMEM, G. Urban (ed.), Springer 2006: 309–349.
15. Eytan D., Marom S. Dynamics and effective topology underlying synchronization in networks of cortical neurons. *J. Neurosci.* 2006; 26: 8465–8476.
16. Gopal K.V., Miller B.R., Gross G.W. Acute and sub-chronic functional neurotoxicity of methylphenidate on neural networks *in vitro*. *J. Neural Transm.* 2007; 114: 1365–1375.
17. Gortz P., Opatz J., Siebler M. et al. Transient reduction of spontaneous neuronal network activity by sublethal amyloid β (1–42) peptide concentrations. *Ibid* 2009; 116: 351–355.
18. Gramowski A., Jugelt K., Weiss D.G., Gross G.W. Substance identification by quantitative characterization of oscillatory activity in murine spinal cord networks on microelectrode arrays. *Eur. J. Neurosci.* 2004; 19: 2815–2825.

19. Gross G.W., Harsch A., Rhoades B.K., Gopel W. Odor, drug and toxin analysis with neuronal networks in vitro: extracellular array recording of network responses. *Biosens. Bioelectr.* 1997; 12: 373–393.
20. Heikkilä T.J., Ylä-Outinen L., Tanskanen J.M.A. et al. Human embryonic stem cell-derived neuronal cells form spontaneously active neuronal networks in vitro. *Exp. Neurol.* 2009; 218: 109–116.
21. Hill A.J., Jones N.A., Williams C.M. et al. Development of multi-electrode array screening for anticonvulsants in acute rat brain slices. *J. Neurosci. Meth.* 2010; 185: 246–256.
22. Hill A.J., Weston S.E., Jones N.A. D9-Tetrahydrocannabinol suppresses in vitro epileptiform and in vivo seizure activity in adult rats. *Epilepsia* 2010; epub ahead.
23. Illes S., Fleischer W., Siebler M. et al. Development and pharmacological modulation of embryonic stem cell-derived neuronal network activity. *Exp. Neurol.* 2007; 207: 171–176.
24. Illes S., Theiss S., Hartung H.-P. et al. Niche-dependent development of functional neuronal networks from embryonic stem cell-derived neural populations. *BMC Neurosci.* 2009; 10: 93–109.
25. Jones N.A., Hill A.J., Smith I. et al. Cannabidiol displays antiepileptiform and antiseizure properties in vitro and in vivo. *J. Pharm. Exp. Ther.* 2010; 332: 569–577.
26. Kamioka H., Jimbo Y., Charlety P.J., Kawana A. Planar electrode arrays for long-term measurement of neuronal firing in cultured cortical slices. *Cellular Eng.* 1997; 2: 148–153.
27. Kang G., Lee J.-H., Leeb C.-S., Nam Y. Agarose microwell based neuronal micro-circuit arrays on microelectrode arrays for high throughput drug testing. *Lab. Chip.* 2009; 9: 3236–3242.
28. Karkar K.M., Garcia P.A., Bateman L.M. et al. Focal cooling suppresses spontaneous epileptiform activity without changing the cortical motor threshold. *Epilepsia* 2002; 43: 932–935.
29. Keefer E.W., Gramowski A., Gross G.W. NMDA receptor-dependent periodic oscillations in cultured spinal cord networks. *J. Neurophysiol.* 2001; 86: 3030–3042.
30. Linke S., Goertz P., Baader S.L. et al. Aldolase C/Zebulin II is released to the extracellular space after stroke and inhibits the network activity of cortical neurons. *Neurochem. Res.* 2006; 31: 1297–1303.
31. Madhavan R., Chao Z.C., Potter S.M. Plasticity of recurring spatiotemporal activity patterns in cortical networks. *Phys. Biol.* 2007; 4: 181–193.
32. McIntyre A.L., Ferguson A.D., Hebert C.P. et al. Prolonged therapeutic hypothermia after traumatic brain injury in adults: a systematic review. *JAMA* 2003; 22: 2992–2999.
33. Nimmrich V., Grimm C., Draguhn A. et al. Amyloid beta oligomers (A β 1–42) globulomer suppress spontaneous synaptic activity by inhibition of P/Q-type calcium currents. *J. Neurosci.* 2008; 28: 788–797.
34. O'Shaughnessy T.J., Liu J.L., Ma W. Passaged neural stem cell-derived neuronal networks for a portable biosensor. *Biosens. Bioelectr.* 2009; 24: 2365–2370.
35. Pine J. Recording action potentials from cultured neurons with extracellular microcircuit electrodes. *J. Neurosci. Meth.* 1980; 2: 19–31.
36. Pettit D.L., Shao Z., Yakel J.L. Beta-amyloid (1–42) peptide directly modulates nicotinic receptors in the rat hippocampal slice. *J. Neurosci.* 2001; 21: RC120: 1–5.
37. Pizzi R.M.R., Cino G., Gelain F. et al. Learning in human neural networks on microelectrode arrays. *Biosystems* 2007; 88: 1–15.
38. Pizzi R.M.R., Rossetti D., Cino G. et al. A cultured human neural network operates a robotic actuator. *Ibid* 2009; 95: 137–144.
39. Prado G.R., Ross J.D., DeWeerth S.P., LaPlaca M.C. Mechanical trauma induces immediate changes in neuronal network activity. *J. Neural Eng.* 2005; 2: 148–158.
40. Regehr W.G., Pine J., Cohan C.S. et al. Sealing cultured neurons to embedded dish electrodes facilitates long-term stimulation and recording. *J. Neurosci. Meth.* 1989; 30: 91–106.
41. Rubinsky L., Raichman N., Baruch I. et al. Study of hypothermia on cultured neuronal networks using multi-electrode arrays. *Ibid* 2007; 160: 288–293.
42. Rubinsky L., Raichman N., Lavee J. Spatio-temporal motifs 'remembered' in neuronal networks following profound hypothermia. *Neural Netw.* 2008; 21: 1232–1237.
43. Ruaro M.E., Bonifazi P., Torre V. Toward the neurocomputer: image processing and pattern recognition with neuronal cultures. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2005; 52: 371–383.
44. Shimono K., Baudry M., Panchenko V., Taketani M. Chronic multi-channel recordings from organotypic hippocampal slice cultures: protection from excitotoxic effects of NMDA by noncompetitive NMDA antagonists. *J. Neurosci. Meth.* 2002; 120: 193–202.
45. Srinivas K.V., Jain R., Saurav S., Sikdar S.K. Small-world network topology of hippocampal neuronal network is lost, in an in vitro glutamate injury model of epilepsy. *Eur. J. Neurosci.* 2007; 25: 3276–3286.
46. Shtrik M.B., Ratushnyak A.S., Voskresenskaya L.V., Olenov S.N. A multielectrode perfusion chamber for tissue culture research. *Bull. Exp. Biol. Med.* 1974; 78: 1090–1092.
47. Sun D.A., Sombati S., Blair R.E., DeLorenzo R.J. Long-lasting alterations in neuronal calcium homeostasis in an in vitro model of stroke induced epilepsy. *Cell Calcium*, 2004; 35: 155–163.
48. Takayama Y., Moriguchi H., Kotani K., Jimbo Y. Spontaneous calcium transients in cultured cortical networks during development. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2009; 56: 2949–2956.
49. Thomas C.A., Springer P.A., Loeb G.E. et al. A miniature microelectrode array to monitor the bioelectric activity of cultured cells. *Exp. Cell Res.* 1972; 74: 61–66.
50. Van Pelt J., Vajda I., Wolters P.S. et al. Dynamics and plasticity in developing neuronal networks in vitro. *Prog. Brain Res.* 2005; 147: 173–188.
51. Varghese K., Molnar P., Das M. et al. A new target for amyloid beta toxicity validated by standard and high-throughput electrophysiology. *PLoS One* 2010; 5: e8643.
52. Venkitaramani D.V., Chin J., Netzer W.J. et al. Beta-amyloid modulation of synaptic transmission and plasticity. *J. Neurosci.* 2007; 27: 11832–11837.
53. Wagenaar D.A., Pine J., Potter S.M. An extremely rich repertoire of bursting patterns during the development of cortical cultures. *BMC Neurosci.* 2006; 7: 11–29.
54. Wahl A.-S., Buchthal B., Rode F. Hypoxic/ischemic conditions induce expression of the putative pro-death gene *C1cl1* via activation of extrasynaptic N-methyl-D-aspartate receptors. *Neurosci.* 2009; 158: 344–352.
55. Wang Q., Rowan M.J., Anwyl R. Beta-amyloid-mediated inhibition of NMDA receptor-dependent long-term potentiation induction involves activation of microglia and stimulation of inducible nitric oxide synthase and superoxide. *J. Neurosci.* 2004; 24: 6049–6056.
56. Wheeler B.C., Novak J.L. Current source density estimation using microelectrode array data from the hippocampal slice preparation. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 1986; 33: 1204–1212.
57. Xiang G., Pan L., Huang L. et al. Microelectrode array-based system for neuropharmacological applications with cortical neurons cultured in vitro. *Biosens. Bioelectr.* 2007; 22: 2478–2484.
58. Yang X.F., Chang J.H., Rothman S.M. Long-lasting anticonvulsant effect of focal cooling on experimental neocortical seizures. *Epilepsia* 2003; 44: 1500–1505.
59. Yu Z., Graudejus O., Tsay C. et al. Monitoring hippocampus electrical activity in vitro on an elastically deformable microelectrode array. *J. Neurotrauma* 2009; 26: 1135–1145.
60. Yu Z., Tsay C., Lacour S.P. et al. Stretchable microelectrode arrays – a tool for discovering mechanisms of functional deficits underlying traumatic brain injury and interfacing neurons with neuroprosthetics. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2006; Suppl.: 6732–6735.

New technology in experimental neurobiology: neuronal networks coupled with multielectrode array

I.V. Mukhina, L.G. Khaspekov

*Nizhny Novgorod State Medical Academy (Nizhny Novgorod);
Research Centre of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)*

Key words: multielectrode array, brain cell and tissue cultures, neuronal network *in vitro*, biosensor, drug screening, neurodegenerative disorders

Multielectrode arrays (MEA) as the recording and stimulating system for self-organizing, functionally heterogeneous neuronal network formed by developing CNS cells *in vitro* is a new, unique technology for investigation of mechanisms of pathological neurodestructive processes and for searching the means of their pharmacological corrections. The principal advantages of the MEA are the precise noninvasive long-term network stimulation and measurement of the electric signals, pharmacological testing and drug screening, optical structural and functional imaging of

metabolic ionic current into neurons and glial cells using confocal laser scanning microscopy. The brain cells and tissues coupled *in vitro* with MEA enables neuroprotective and/or neurotoxic drug testing in different models of the central nervous system pathological states. Data-intensive part, good reproducibility and quantitative assessment capability make it possible to relate the neuron networks cultured to the MEA with biosensors, allowing to perform effective pharmacological screening *in vitro* for the models of ischemia, trauma, epilepsy, Alzheimer's disease, etc.

Контактный адрес: Хаспеков Леонид Георгиевич – докт. биол. наук, зав. лабораторией экспериментальной нейробиологии отдела исследований мозга НЦН РАМН. Москва 105064, пер. Обуха, д. 5. Тел./факс: +7 (495) 917-92-63; e-mail: khaspekleon@mail.ru (Москва)

И.В. Мухина – докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой нормальной физиологии и ЦНИЛ НИИ прикладной и фундаментальной медицины НижГМА (Нижний Новгород)

Ювенильная болезнь Гентингтона

Г.Е. Руденская, Н.М. Галеева, Д.А. Саввин, В.П. Федотов, С.А. Курбатов, А.В. Поляков

Медико-генетический научный центр РАМН;

Российская детская клиническая больница (Москва);

Воронежская межобластная медико-генетическая консультация (Воронеж)

Ювенильная болезнь Гентингтона (ЮБГ) начинается на первом-втором десятилетиях жизни и составляет 2–9% всех случаев болезни Гентингтона. Механизмы ее формирования связаны с феноменами генетической антиципации и импринтинга. Для ЮБГ характерны преобладание акинетико-ригидного синдрома, наследование от больного отца и мутации гентингтина с особо большим числом тринуклеотидных повторов ЦАГ (> 60); вместе с тем нередки атипичные случаи, возможно материнское наследование. В исследовании представлены семь больных из шести семей, болезнь подтверждена анализом ДНК; четверо больных, включая двух братьев, обследованы клинически. У троих больных, в том числе одного из братьев, была акинетико-ригидная форма с началом в семь-восемь лет; второй брат заболел в 20 лет и имел гиперкинетическую форму болезни без деменции. Этот больной имел мутацию с числом ЦАГ-повторов 57, у остальных шести пациентов число повторов находилось в интервале 63–81. Все наблюдения носят семейный характер, в семьях выражена антиципация; у одного ребенка ЮБГ развилась за четыре–пять лет до начала болезни у отца, в другой семье дед заболел в 60 лет, спустя шесть лет после начала болезни у внуки. Такие случаи маскируют доминантное наследование и затрудняют диагностику. В трех семьях отмечено атипичное наследование ЮБГ от матерей: одна из них страдала ЮБГ, начавшейся в 19 лет, у двух других болезнь началась в 27–30 лет и длилась три-девять лет. У четырех клинически обследованных лиц ЮБГ была заподозрена на 7–18 лет позже появления первых симптомов, что указывает на недоучет ЮБГ на практике. Возможность ЮБГ надо иметь в виду даже в случаях без явной семейной отягощенности и шире включать ДНК-скрининг на болезнь Гентингтона в схему обследования больных.

Ключевые слова: ювенильная болезнь Гентингтона, гентингтин, ДНК-диагностика, ЦАГ-повторы, антиципация, клиническое разнообразие, медико-генетическое консультирование

Болезнь Гентингтона (БГ) — классический пример моногенной болезни с поздним началом: средний возраст манифестации этого аутосомно-доминантного заболевания составляет около 40 лет, в ряде случаев БГ начинается значительно позже, вплоть до 85 лет. Вместе с тем существует относительно редкая ювенильная БГ (ЮБГ), начинающаяся на первом-втором десятилетиях жизни (до 21 года). Помимо возраста начала ЮБГ отличается от БГ взрослых более тяжелым течением и характером неврологической симптоматики: в структуре экстрапирамидного синдрома преобладают акинезия и ригидность, а не хореические гиперкинезы. Кроме того, неврологические проявления ЮБГ более разнообразны: для нее характерны эпилепсия, атаксия, миоклонии, дистония и другие расстройства, нетипичные для «классической» БГ. Давно известны генеалогические особенности ЮБГ: она развивается преимущественно при наследовании болезни от отца. Раскрытие в начале 1990-х годов молекулярно-генетической природы БГ пролило свет на особые механизмы возникновения ЮБГ. В силу ряда причин семейная отягощенность при ЮБГ часто не очевидна, что, наряду с клиническим разнообразием и редкостью ЮБГ, затрудняет диагностику и задерживает молекулярно-генетическую верификацию.

В МГНЦ РАМН с 1993 г. проводится ДНК-диагностика БГ, включая доклиническую и дородовую диагностику. До 2007 г. это исследование констатировало только отсутствие или наличие мутации в гене гентингтина: соответственно нормальное (< 35) или увеличенное (> 36) число тринуклеотидных повторов «цитозин — аденин — гуанин» (ЦАГ). С 2007 г. мы определяем точное число ЦАГ-повторов в мутантном аллеле, что позволяет в определенной мере прогнозировать течение болезни; за это время мы диагностировали ряд случаев ЮБГ.

Характеристика больных и методов исследования

Основными наблюдениями стали три неродственные семьи: С. из Магнитогорска, Г. из Алтайского края и М. из Воронежа. Семьи Г. и С. клинически обследованы в отделении психоневрологии РДКБ и научно-консультативном отделе МГНЦ РАМН, семья М. — в Воронежской медико-генетической консультации. Молекулярно-генетическое обследование проведено в лаборатории ДНК-диагностики МГНЦ РАМН трем пробандам, больному брату пробанда М. и члену семьи С. из группы риска. Выделение геномной ДНК проводилось из лейкоцитов периферической крови с помощью готового набора реактивов для выделения DLatom™ DNA Prer100 по протоколу производителя. Амплификацию необходимых фрагментов ДНК проводили методом ПЦР на программируемом термоцикле МС2 фирмы «ДНК-технология» (Россия) в 25 мкл реакционной смеси следующего состава: 0,1–1 мкг геномной ДНК; 0,25 мкМ каждого оригинального олигопраймера; по 200 мкМ каждого нуклеозидтрифосфата; 1 единица активности ДНК-полимеразы Biotaq («Биомастер»); буфер для ПЦР (67 мМ Tris-HCl; 16,6 мМ (NH₄)₂SO₄; 0,01% Tween-20; pH 8,8); 20–30 мкл минерального масла; 1,6 М Betaine, 1мМ MgCl₂. В реакции использовали праймеры: F- CCTTCGAGTCC-CTCAAGTCCTTC и R-CGGCTGAGGAAGCTGAGGAG-GC (последний праймер мечен красителем FAM). Температура отжига праймеров 63 °С. Результаты амплификации оценивали методом фрагментного анализа на приборе 3130 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Japan).

Результаты

Приводим клинические описания.

1. **Больная С.** впервые обследована в возрасте 14 лет. Поступила с жалобами на нарушение походки и движений рук, снижение интеллекта и памяти, нарушения поведе-

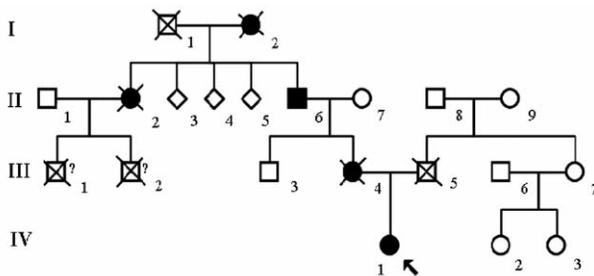


рис. 1: Родословная семьи С.

ния. Диагноз при обращении: акинетико-ригидный синдром неясного генеза. Родословная представлена на рис. 1. Отец (III-5) умер в 33 года от септического эндокардита, осложненного генерализованным сепсисом и абсцессом мозга; его родственники здоровы. Мать (III-4) умерла в 30 лет от болезни, расценивавшейся как рассеянный склероз; заболела в 19 лет (после родов): изменилась походка, нарушилась речь, развилась общая скованность; явной деменции не было; в конце жизни была почти обездвижена, истощена, непосредственная причина смерти – отек легких. Девочка воспитывается бабушкой и дедом по линии матери. Дед 60 лет (II-6) считается здоровым, но при целенаправленном расспросе бабушки выяснено, что в последние месяцы он менее уверенно ходит, «заторможен», стал хуже справляться с работой и уволился с нее сразу по достижении пенсионного возраста. Сестра деда (II-2) с 42–43 лет страдала прогрессирующим неврологическим заболеванием с гиперкинезами, умерла в 50 лет; ее дети (III-1, 2) страдали наркотической зависимостью и умерли молодыми, подробных сведений нет. Прабабка (I-2) умерла в 62 года от рака, в последние годы жизни у нее наблюдались гиперкинезы.

Девочка родилась недоношенной, развивалась нормально, в шесть лет перенесла сотрясение мозга. В восемь лет в школе обратили внимание на снижение памяти, медлительность, трудности письма; позже появился насильственный смех. Болезнь прогрессировала. Лечилась по месту жительства, получала наком, который вначале дал явный эффект, но в дальнейшем не оказывал действия, и его отмена не вызвала ухудшения. В 11 лет, после смерти матери, у ребенка развились психомоторное возбуждение и агрессивность; в течение 1,5 мес. находилась в психиатрическом стационаре, где эти явления были купированы. В дальнейшем нарастали неврологические расстройства и снижение интеллекта; до 13 лет посещала школу, затем училась на дому, с учебой не справлялась. Соматически здорова. Ранее исключена гепатолентикулярная дегенерация.

Объективно: больная астенического телосложения, пониженного питания; оценка неврологического статуса затруднена из-за поведения: расторможена, плохо выполняет инструкции, немотивированно смеется, не критична к своему состоянию. В статусе: гипомимия, дизартрия; мышечный тонус повышен по экстрапирамидному типу, сухожильные рефлексы высокие, с ног $S > D$, симптом Бабинского и клонус стопы слева, брадикинезия, походка паркинсоническая с элементами атактической, в руках атаксии нет; непостоянный торсионно-дистонический гиперкинез в мышцах плечевого пояса $D > S$; гипергидроз кистей и стоп; брадифрения, деменция.

На ЭЭГ выявлены значительные общемозговые изменения в виде снижения уровня биоэлектрической активности,

доминирования по всем отделам медленноволновой активности дельта- и тета-диапазона частотой 4–6 Гц, отсутствия альфа-ритма, сглаженности региональных различий; эпилептическая активность не зарегистрирована, фотостимуляция не вызывает изменений, гипервентиляционная проба не проводилась (больная не выполняет инструкций).

МРТ: повышение МР-сигнала в режимах T2 и режиме FLAIR билатерально от скорлупы, форма подкорковых ядер сохранена; также имеется зона повышения МР-сигнала в перивентрикулярном белом веществе правой теменной доли; желудочковая система вторично расширена.

С учетом семейного анамнеза была предположена ЮБГ, подтвержденная анализом ДНК: число ЦАГ-повторов в одном из аллелей гена гентингтина составило 78 (норма ≤ 35).

Больная получала тиапридаль, коэнзим Q10, церебролизин, антиспастические, сосудистые, витаминные препараты; проводились ЛФК, кинезитерапия; пробное назначение накома явно усилило гиперкинезы. В дальнейшем девочка поступала в РДКБ в 15 и 15,5 года: выросли психические расстройства, появились гиперкинезы в виде частого запрокидывания головы (назначенный по этому поводу клоназепам вызвал побочные явления). Лечение дает частичный, но нестойкий эффект. Картина МРТ без динамики.

У деда за это время усилились психические расстройства и нарушения походки, заметных гиперкинезов нет. ДНК-диагностика у деда не проводилась (по морально-этическим соображениям: чтобы не подчerkнуть его «ответственность» за болезнь дочери и внуки). У 26-летнего дяди (III-3) мутации не найдено.

2. *Больная Г.* впервые поступила в РДКБ в 13 лет с диагнозом: прогрессирующее дегенеративное заболевание ЦНС. Жалобы на неустойчивость и замедленность ходьбы, неловкость движений рук, эпизодические подергивания рук и ног, нечеткость речи, трудности учебы, ухудшение памяти, эмоциональную лабильность.

Родословная выглядела неотягощенной: девочка – единственный ребенок в семье; родители развелись, когда 28-летний отец был здоров, в последующие десять лет не поддерживал связи с семьей, сведений о его здоровье не имеется; дед по линии отца умер до 40 лет от неизвестной причины; другие родственники здоровы.



рис. 2: Больная Г., 14 лет. Диагноз: ювенильная болезнь Гентингтона

У ребенка с раннего возраста отмечались умеренная дизартрия и легкий логоневроз (с положительной динамикой при логопедической коррекции), в остальном была здорова, в семь лет пошла в школу. Тогда же изменилась походка (спотыкалась, падала), ухудшилась речь, позже возникли непостоянные подергивания конечностей, особенно по ночам; стала медлительной; нарастали трудности учебы, с 11 лет училась на дому; появились плаксивость, немотивированная обидчивость. Соматически здорова. Ранее исключена гепатолентикулярная дегенерация.

Больная высокого роста, астенического телосложения, пониженного питания; распространенная угревая сыпь на лице и туловище (рис. 2). Изменения в неврологическом статусе: гипомимия, дизартрия, гиперсаливация, олигобрадикинезия, мышечный тонус повышен по экстрапирамидному типу, сухожильные рефлексы оживлены, при разговоре появляются гиперкинезы мимических мышц (блефароспазм, насильственное моргание), при выполнении координаторных проб возникает торсионно-дистонический и атетодный гиперкинез в руках. Снижены интеллект, память, критика к своему состоянию, бытовые навыки сохранены, поведение упорядоченное, психотических явлений нет.

Существенное снижение интеллекта подтверждено психологическим тестированием (тест Векслера). Картина ЭЭГ сходна с таковой у больной С.; при гипервентиляционной пробе в затылочных областях регистрируются редкие низкоамплитудные (20 мкВ) колебания альфа-диапазона частотой 8–9 Гц.

МРТ: повышение МР-сигнала в режимах T2 и FLAIR билатерально от оград, вторичная венрикуломегалия, умеренно выраженные атрофические изменения коры (рис. 3).

Назначались коэнзим Q10, L-карнитин, цитохром С в/в, церебролизин, витаминные препараты, мидокалм; проводилась ЛФК. Как и у С., назначение накома усилило гиперкинезы, по той же причине был отменен баклофен.

Проводился дифференциальный диагноз с рядом наследственных болезней, в частности, лабораторно исключены

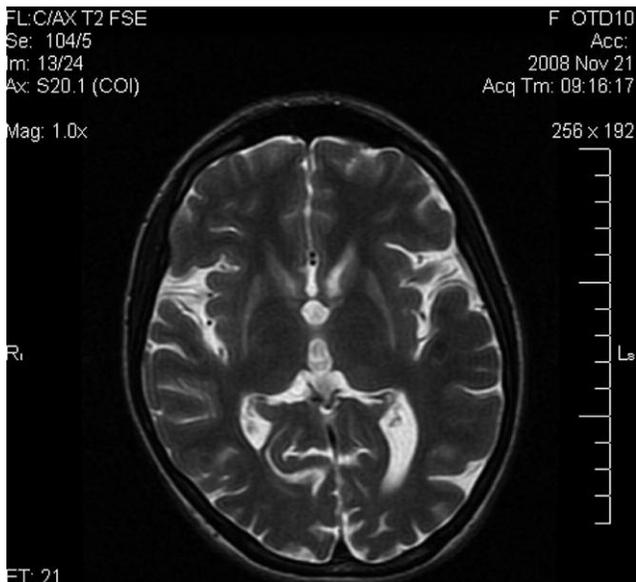


рис. 3: МРТ больной Г. Описание в тексте

ганглиозидозы GM1 и GM2 (атипичные ювенильные формы с экстрапирамидной симптоматикой). ДНК-диагностика БГ проведена при повторном обращении через год. За это время симптоматика выросла, девочка перестала учиться на дому. По нашей рекомендации мать получила сведения о состоянии здоровья отца: выяснилось, что на протяжении четырех–пяти лет он страдает выраженными психическими расстройствами и гиперкинезами, т. е. имеет типичную БГ, очевидно унаследованную по линии рано умершего отца.

Уже не вызывающий сомнений диагноз ЮБГ у ребенка подтвержден анализом ДНК: в одном аллеле гентингина обнаружена 81 копия ЦАГ-повторов. Мать получила информацию о низком риске БГ для потомства в новом браке.

3. В семье М. четверо больных: 28-летний пробанд, 30-летний брат, умершие мать и бабушка. Бабушка заболела в 36 и умерла в 50 лет, мать – в 30 и 39 лет соответственно; в 32 года у матери диагностирована БГ с типичной картиной.

Пробанд, Ал-р М., обследован в 25 лет. Анамнестические данные неполные (получены от отца, давно не живущего с семьей). Раннее развитие без отклонений; в анамнезе два генерализованных эпилептических припадка: в шесть и 12 лет. С начала учебы испытывал выраженные трудности, дублировал 1-й класс. В старшем школьном возрасте стали заметны замедленность движений, дрожание головы. Окончил девять классов формально, получил специальность слесаря, но не работал. Наблюдался с диагнозом: последствия раннего органического поражения ЦНС с гидроцефалией, эпилепсией. Был признан негодным для службы в армии. Направлен в медико-генетическую консультацию с учетом семейного анамнеза.

При осмотре: акинетико-ригидный синдром (олигобрадикинезия, повышение тонуса по экстрапирамидному типу с феноменом «зубчатого колеса»), редкие хореические гиперкинезы, выраженные интеллектуально-мнестические расстройства.

МРТ: выраженное симметричное расширение боковых желудочков и конвексительных субарахноидальных пространств, очаговых изменений вещества мозга нет.

При анализе ДНК найдена мутация гентингина с 63 копиями ЦАГ-повторов.

Одновременно обследован 27-летний брат, Ал-й М. В детстве и юности был здоров. В 20 лет в период службы в армии появились гиперкинезы, которые медленно нарастают. Больной женат, работает столяром. При осмотре: умеренные хореические гиперкинезы на фоне мышечной гипотонии, интеллект сохранен. МРТ: умеренное асимметричное расширение боковых желудочков, очаговых изменений вещества мозга нет. При анализе ДНК найдена мутация в гене гентингина с числом ЦАГ-повторов 57. Больному сообщено о 50%-м риске БГ для потомства и о возможности пренатальной ДНК-диагностики. В последующие два года его состояние относительно стабильно, с 29 лет – инвалид III гр.

Таким образом, клиническая картина у трех пробандов сходна (начало в 7–8 лет, выраженные интеллектуально-мнестические расстройства, преобладание акинетико-

ригидного синдрома над гиперкинезами), но у пациенток Г. и С. болезнь течет быстрее, чем у Ал-ра М. У обеих девочек особенно велико число ЦАГ-повторов (81 и 78). Выражены различия между братьями М.: Ал-й М., заболевший в пограничном возрасте начала ЮБГ, имеет картину гиперкинетической БГ с довольно медленным течением и сохранным интеллектом; число ЦАГ-повторов у него (57) меньше, чем у брата (63). Все случаи имеют семейный характер, однако в семьях С. и Г. диагноз БГ впервые был установлен у пробандов: больные родственники имели ошибочный диагноз (мать С.) либо заболели позже (отец Г., дед С.) ЮБГ у всех больных диагностирована спустя годы после начала болезни: даже в семье М. с ранее диагностированной БГ у матери подозрение на ЮБГ у пробанда возникло лишь почти через 20 лет после появления первых симптомов. Больная Г. имеет типичное отцовское наследование, тогда как С. и М. унаследовали ЮБГ от матерей: мать С. страдала нераспознанной ЮБГ, унаследованной от отца; мать братьев М. имела весьма тяжелую «классическую» БГ, унаследованную по материнской линии. Антиципация по возрасту начала («омоложение» болезни в нисходящих поколениях) прослеживается во всех семьях, особенно у С.: дед заболел в 60 лет, через семь лет после начала болезни у внучки.

Накопленный в лаборатории ДНК-диагностики МГНЦ РАМН материал по тестированию на мутации гентингтина не позволяет проанализировать все случаи ЮБГ, поскольку ряд проходящих ДНК-диагностику семей не обследуются в центре клинически, а пробы крови могут поступать без клинических сведений о больных. Ориентируясь на характер мутации, мы обнаружили в архиве лаборатории еще пять дополнительных случаев с типичным для ЮБГ числом ЦАГ-повторов более 60. Эти больные из разных регионов не обследованы нами клинически, но о трех из них есть генеалогические данные:

- 1) у 10-летнего пациента Т. с типичной картиной ЮБГ и 77 копиями ЦАГ-повторов больны отец (с 20 лет) и дед (с 30 лет);
- 2) у 15-летней девочки Мр. число ЦАГ-повторов составило 63, у 40-летнего отца – 45, больной дед умер в 60 лет;
- 3) у 17-летней пациентки Р. с 67 копиями ЦАГ-повторов были больны мать (заболела в 27, умерла в 30 лет), дед (в 30 и 38 лет соответственно) и прадед. В этих семьях также имеется антиципация, есть случай наследования ЮБГ от матери.

Обсуждение

ЮБГ описана J. Hoffmann еще в 1888 г., через 16 лет после публикации J. Huntington, причем в силу клинических отличий ее нозологическая общность с «классической» БГ была установлена не сразу. В дальнейшем ЮБГ, называемая также акинетико-ригидным вариантом БГ или формой Вестфалия, многократно диагностировалась и описывалась. Еще в 1960-х годах отмечено избирательное наследование ЮБГ от больных отцов. В 1993 г. был идентифицирован ген БГ – *IT-15*, или гентингтин, содержащий у больных аномально увеличенное число тринуклеотидных повторов ЦАГ в кодирующей области. По характеру мутации БГ относится к полиглютаминовым болезням, а с точки зрения тонких патогенетических механизмов входит в группу конформационных болезней мозга [1]. Фенотип БГ тесно свя-

зан с числом ЦАГ-повторов в мутантном аллеле: чем их больше, тем раньше начинается и тяжелее течет болезнь. Если при БГ взрослых в 90% случаев это число колеблется в интервале 40–50, то при ЮБГ обычно превышает 60, достигая 100, а изредка 200 и более. Размер вставки повторов нестабилен и при передаче мутантного аллеля в последующие поколения может меняться, как правило, увеличиваться. Этим объясняется антиципация по возрасту начала и течению болезни, отмеченная и во всех наших семьях. Оценить антиципацию на молекулярно-генетическом уровне можно в семье Мр.: вставка у девочки на 18 повторов больше, чем у отца (в других семьях родители не обследованы). Как и при некоторых других болезнях, характер передаваемой ребенку мутации зависит от пола родителя – носителя мутации (генетический импринтинг). При БГ мейотическая нестабильность ЦАГ-повтора типична для мужского гаметогенеза, поэтому антиципация особенно выражена при наследовании от отца (в отличие, например, от миотонической дистрофии, где преобладает антиципация при наследовании от матери). Нестабильность вставки ЦАГ-повторов наблюдается и в женском гаметогенезе, но при передаче от отца вставка увеличивается гораздо больше, в частности, до размеров, характерных для ЮБГ. Так, в наблюдении A. Rasmussen et al. [21] число повторов у ребенка с ЮБГ было в три раза больше, чем у еще не заболевшего отца.

Формирование фенотипа при БГ зависит и от других факторов. В качестве возможных модификаторов фенотипа, прежде всего возраста начала, активно изучают различные гены-кандидаты и их продукты [8, 14, 16, 29, 33, 34]. Играет роль фактор пола [6, 28, 34]. S. Siesling et al. [28] по данным о 53 больных ЮБГ из голландского регистра показали более ранний дебют и более быстрое течение у больных мужского пола. V. Wheeler et al. [34] показали, что нестабильность мутации, прежде всего, зависит от пола и числа повторов у родителя, но в случаях материнской передачи имеет значение также пол потомка: для потомства мужского пола отмечена тенденция к увеличению вставки повторов, женского – к уменьшению. Уменьшение может быть значительным: описана семья, где передача мутантного аллеля от больной матери ребенку сопровождалась уменьшением вставки повторов с 48 до 34 [30].

Доля ЮБГ в структуре БГ, по разным данным, колеблется, не превышая 10%: в венесуэльской популяции с самой высокой в мире частотой БГ (вследствие эффекта родоначальника) она составила 9% [33], у бразильских больных – 8% [23], по результатам наших исследований российских популяций – от 4,7 до 6,4% [4, 5], у больных из Научного центра неврологии РАМН и Франции – 2% [2, 22], а в мексиканской выборке только 2% пришлось на случаи с началом до десяти лет [21]. ЮБГ встречается всюду параллельно с БГ взрослых. Исключением является популяция Крита, где преобладает особая поздняя форма БГ с небольшой экспансией ЦАГ-повторов до 36–42 копий [11].

Основной патоморфологический субстрат при ЮБГ тот же, что при БГ взрослых – гибель нейронов стриопаллидарного комплекса, но при ЮБГ эти изменения особенно выражены и сопровождаются массивным глиозом [1, 26]. Клиническая картина имеет качественные отличия. Типичная ЮБГ включает акинетико-ригидный синдром, деменцию и поведенческие расстройства (как у наших пробандов). Гиперкинезы – хореические, торсионно-дистонические, миоклонические – выражены меньше или совсем отсутствуют. Значительно чаще, чем при БГ взрослых,

наблюдаются эпилепсия и (или) изменения ЭЭГ эпилептического характера, причем эпилепсия может быть первым признаком болезни, особенно в ранних случаях [7, 13, 29, 31]. Эпилептический припадок, очевидно, был первым симптомом у Ал-ра М., хотя эпилепсия у него не стала стойкой. Нередки также атаксия, пирамидные симптомы.

ЮБГ течет быстрее, чем БГ взрослых, продолжительность жизни больных меньше. Дифференциальная диагностика акинетико-ригидной формы проводится с другими экстрапирамидными болезнями детского и юношеского возраста: гепатолентикулярной дегенерацией, ювенильным паркинсонизмом, болезнями Галлервордена—Шпатца, Нимана—Пика типа С, Фара, Ли, первичной торсионной дистонией, ювенильными формами метахроматической лейкодистрофии, болезни Краббе, ганглиозидозов GM1 и GM2. В атипичных случаях дифференциально-диагностический круг может быть шире.

Как и в наших наблюдениях, ЮБГ часто диагностируется спустя годы после начала болезни, особенно в семьях без явной отягощенности БГ (а порой даже при ее наличии, как в семье М.) По данным P. Ribaï et al. [22], средний срок между дебютом и установлением диагноза составил 9 ± 6 лет (от 0 до 21 года).

Клинико-молекулярно-генетические сопоставления и данные МРТ расширили представления о характеристиках ЮБГ. Это касается, в частности, первых проявлений, оказавшихся более разнообразными и неспецифичными, чем считалось. В группе 29 больных ЮБГ, обследованной P. Ribaï et al. [22], самым частым (66%) было начало с психических и когнитивных расстройств (как у наших пробандов С. и М.). У отдельных больных этой группы первыми признаками были атаксия, миоклонический тремор головы, психоз, тяжелая алкогольная или наркотическая зависимость (возможно, наркомания у двух членов семьи С. была дебютом БГ), а хореические гиперкинезы были начальным симптомом только в трех случаях с дебютом болезни в 18–20 лет (как у Ал-я М.)

G. Yoon et al. [37] описали трех больных с ранней ЮБГ (число ЦАГ-повторов 120, 100 и 93), у которых первым признаком была задержка речевого развития, предшествовавшая двигательным симптомам по меньшей мере на два года; затем развились дизартрия, поведенческие расстройства, а первым двигательным нарушением была атаксия. Описана ранняя ЮБГ с числом ЦАГ-повторов 108, при которой первым признаком было учащенное моргание, а типичные симптомы присоединились лишь два года спустя [36]. Манифестацию ЮБГ могут спровоцировать медикаментозные препараты: у ребенка восьми лет с синдромом гиперактивности и дефицита внимания после назначения психостимулятора неамфетаминового ряда метилфенидата за четыре недели утратились тонкие двигательные навыки, развились дизартрия, интенционный тремор, гипотония, сохранившиеся после отмены препарата; тогда же стало известно о БГ у отца. У ребенка обнаружили мутацию гентингина с 75 повторами. Такой эффект агонистов дофамина надо учитывать при их назначении лицам с риском БГ [32].

A. Gambardella et al. [7] наблюдали девятилетнюю больную, с шести лет страдавшую прогрессирующей миоклонус-эпилепсией; родители были здоровы, но тетки отца предположительно страдали БГ, в связи с чем ребенку про-

вели ДНК-диагностику БГ и обнаружили мутацию со 115 повторами. Известны и другие ранние случаи с очень большим числом повторов [9, 25, 35].

Атипичная картина и наибольшее число повторов описаны при наиболее ранних случаях ЮБГ. J. Milunsky et al. [17] диагностировали ЮБГ у пятилетней девочки, с рождения воспитывавшейся в приемной семье. В полтора года у нее появилась «косолопость» (дистония), быстро утратилась ходьба, развились дизартрия, затем атаксия, миоклонии, расстройство глотания. МРТ в два года была нормальной, в три года отмечены выраженная атрофия мозжечка и расширенный IV желудочек. К 3,5 годам девочка была на зондовом питании, в четыре года появились хореоформные гиперкинезы. Выявленная мутация гентингина содержала 265 (!) ЦАГ-повторов. После установления диагноза стало известно о БГ у биологического отца. У другой девочки, имевшей мутацию с 214 повторами, болезнь проявилась в три года эпилепсией и регрессом развития; при МРТ выявлены корково-подкорковая атрофия, атрофия мозжечка и базальных ганглиев [27].

S. Sakazume et al. [24] наблюдали девочку, у которой ЮБГ манифестировала в два года неустойчивостью ходьбы и дизартрией; при МРТ помимо поражения базальных ганглиев выявлена грубая атрофия червя и полушарий мозжечка; мутация содержала 160 повторов, причем была унаследована от матери, имевшей мутацию с 60 повторами.

Сходное наблюдение принадлежит F. Nahhas et al. [18]: девочка заболела в 3,5 года (первыми симптомами были расстройства координации и дизартрия) и умерла в семь лет; число повторов у ребенка 130, у заболевшей в 18 лет матери — 70. В двух последних описаниях сами матери страдали ЮБГ, как в нашей семье С.

ЮБГ может развиваться и при числе ЦАГ-повторов менее 60 [15, 22, 23, 33], но БГ взрослых с числом повторов более 60 не описана. В выборке P. Ribaï et al. [22] доля ЮБГ с 45–58 повторами оказалась неожиданно большой — 46%, однако это были только больные с дебютом в 15–20 лет (как наш пациент Ал-й М., имевший мутацию с 57 повторами).

Наследование ЮБГ от больных матерей, имеющее место в семьях С., М. и Р., считается редким, особенно при начале болезни в течение первого десятилетия жизни. Доля случаев с материнским наследованием необычно высока в выборке P. Ribaï et al. — 25% [22], но это тоже только случаи с дебютом на втором десятилетии (14–20 лет); антиципация по возрасту начала в этой выборке составила при наследовании от матери 18 ± 9 лет, от отца — 25 ± 11 лет. В семье, описанной F. Laccone и W. Christian [12], было пять здоровых сибсов и две больные сестры с числом повторов 66 и 57 и началом болезни в 16 лет и 23 года соответственно; мутантный аллель унаследован от здоровой матери с пограничным числом повторов 36, других случаев БГ в семье нет. Авторы объясняют эту ситуацию гонадным мозаицизмом у матери. Случаи материнского наследования мутаций с числом повторов больше 100 единичны [18–20, 24]. В наблюдении M. Nance et al. [19] унаследованная от матери мутация содержала 250 повторов (!), ее выявление потребовало особых методических подходов.

Разнообразие ЮБГ, особенно ранней, прослеживается и в изменениях МРТ, которые часто не ограничиваются пора-

жением базальных ганглиев [17, 23, 24, 27]. Вместе с тем иногда поражение базальных ганглиев не визуализируется, как у братьев М. С.А. Ключников и соавт. [3] описали большого с дебютом в 20 лет, у которого единственным изменением МРТ была агенезия мозолистого тела, не связанная с БГ.

Что касается отсутствия БГ в семье, теоретически это может быть связано с мутацией *de novo*; описана также неполная пенетрантность гена, связанная с аллелями пограничной длины. Однако такие ситуации крайне редки, и на практике несемейный характер БГ обычно является кажущимся, связанным с неполными сведениями о родственниках, ошибочными диагнозами, а также с нередкой при ЮБГ ситуацией, когда болезнь ребенка опережает начало болезни у родителя. Большое значение имеет

детальный сбор генеалогических данных с учетом возраста смерти родственников, случаев других болезней ЦНС, суицидов и т.д. При ЮБГ особую роль приобретают психологические и морально-этические аспекты, связанные с диагностикой БГ и медико-генетическим консультированием семей. В силу тяжести ЮБГ для большинства больных вопрос планирования потомства не имеет практического значения, многие не доживают до детородного возраста, но если БГ в семье не была диагностирована ранее, возникают вопросы клинического и генетического статуса родителей, сибсов и других родственников. Надо подчеркнуть, что в соответствии с международными рекомендациями [10] и общемировой практикой ДНК-диагностику БГ детям и подросткам проводят лишь при клинических признаках болезни, а доклиническое ДНК-тестирование — только совершеннолетним лицам по их желанию.

Список литературы

1. *Иллариошкин С.Н.* Конформационные болезни мозга. М.: Янус-К, 2003.
2. *Ключников С.А., Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А.* Молекулярный анализ полиглутаминовых заболеваний в России. В кн.: Иллариошкин С.Н., Яхно Н.Н. (ред.). Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Руководство для врачей по матер. I Национального конгр. М., 2008: 69–75.
3. *Ключников С.А., Иллариошкин С.Н., Устюжанина Е.К. и др.* Агенезия мозолистого тела у пациента с хореей Гентингтона. Атмосфера. Нервные болезни, 2006: 4 (www.atmosphere-ph.ru).
4. *Руденская Г.Е.* Наследственные болезни нервной системы в российских и среднеазиатских популяциях: клиничко-генетико-эпидемиологическое исследование: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1998.
5. *Юдина Г.К., Соловых Н.Н., Шоломов И.И.* Клиничко-генетическая характеристика наследственных экстрапирамидных заболеваний в Саратовской области. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2005; 5: 52–55.
6. *Cannella M., Gellera C., Maglione V. et al.* The gender effect in juvenile Huntington disease patients of Italian origin. *Am. J. Med. Genet.* 2004; 125: 92–98.
7. *Gambardella A., Muglia M., Labate A. et al.* Juvenile Huntington's disease presenting as progressive myoclonic epilepsy. *Neurol.* 2001; 57: 708–711.
8. *Gayán J., Brocklebank D., Andresen J. et al.* Genomewide linkage scan reveals novel loci modifying age of onset of Huntington's disease in the Venezuelan HD kindreds. *Genet. Epidemiol.* 2008; 32: 445–453.
9. *Gencik M., Hammans C., Strehl H. et al.* Chorea Huntington: a rare case with childhood onset. *Neuroped.* 2002; 33: 90–92.
10. Genetic testing in asymptomatic minors: recommendations of the European Society of Human Genetics (ESHG). *Eur. J. Hum. Genet.* 2009; 17: 720–721.
11. *Kartsaki E., Spanaki C., Tzagourmissakis M. et al.* Late-onset and typical Huntington disease families from Crete have distinct genetic origins. *Int. J. Mol. Med.* 2006; 17: 335–346.
12. *Laccione F., Christian W.* A recurrent expansion of a maternal allele with 36 CAG repeats causes Huntington disease in two sisters. *Am. J. Hum. Genet.* 2000; 66: 1145–1148.
13. *Landau M., Cannard K.* EEG characteristics in juvenile Huntington's disease: a case report and review of the literature. *Epileptic Disord.* 2003; 5: 145–148.
14. *Li J., Hayden M., Almqvist E. et al.* A genome scan for modifiers of age at onset in Huntington disease: The HD MAPS study. *Am. J. Hum. Genet.* 2003; 73: 682–687.
15. *Liu Y., Shen Y., Li H. et al.* Intergeneration CAG expansion in a Wuhan juvenile-onset Huntington disease family. *Neurosci. Bull.* 2007; 23: 198–202.
16. *Metzger S., Rong J., Nguyen H. et al.* Huntingtin-associated protein-1 is a modifier of the age-at-onset of Huntington's disease. *Hum. Mol. Genet.* 2008; 17: 1137–1146.
17. *Milunsky J., Maher T., Loose B. et al.* XL PCR for the detection of large trinucleotide expansions in juvenile Huntington's disease. *Clin. Genet.* 2003; 64: 70–73.
18. *Nahhas F., Garbern J., Krajewski K. et al.* Juvenile onset Huntington disease resulting from a very large maternal expansion. *Am. J. Med. Genet. A.* 2005; 137A: 328–331.
19. *Nance M., Mathias-Hagen V., Brenningstall G. et al.* Analysis of a very large trinucleotide repeat in a patient with juvenile Huntington's disease. *Neurol.* 1999; 52: 392–394.
20. *Papapetropoulos S., Lopez-Alberola R., Baumbach L. et al.* Case of maternally transmitted juvenile Huntington's disease with a very large trinucleotide repeat. *Mov. Disord.* 2005; 20: 1380–1383.
21. *Rasmussen A., Macias R., Yescas P. et al.* Huntington disease in children: genotype-phenotype correlation. *Neuroped.* 2000; 31: 190–194.
22. *Ribaí P., Nguyen K., Hahn-Barma V. et al.* Psychiatric and cognitive difficulties as indicators of juvenile Huntington disease onset in 29 patients. *Arch. Neurol.* 2007; 64: 813–819.
23. *Ruocco H., Lopes-Cendes I., Laurito T. et al.* Clinical presentation of juvenile Huntington disease. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2006; 64: 5–9.
24. *Sakazume S., Yoshinari S., Oguma E. et al.* A patient with early onset Huntington disease and severe cerebellar atrophy. *Am. J. Med. Genet.* 2009; 149A: 598–601.
25. *Sathasivam K., Amaechi I., Mangiarini L., Bates G.* Identification of an HD patient with a (CAG)180 repeat expansion and the propagation of highly expanded CGA-repeats in lambda phage. *Hum. Genet.* 1997; 99: 692–695.
26. *Schapiro M., Cecil K., Doescher J. et al.* MR imaging and spectroscopy in juvenile Huntington disease. *Pediatr. Radiol.* 2004; 34: 640–643.
27. *Seneca S., Fagnart D., Keymolen K. et al.* Early onset Huntington disease: a neuronal degeneration syndrome. *Eur. J. Pediatr.* 2004; 163: 717–721.
28. *Siesling S., Vegter-van der Vlis M., Roos R.* Juvenile Huntington disease in the Netherlands. *Pediatr. Neurol.* 1997; 17: 37–43.
29. *Taherzadeh-Fard E., Saft C., Andrich J. et al.* PGC-1alpha as modifier of onset age in Huntington disease. *Mol. Neurodegener.* 2009; 4: 10–16.

30. Tang Y., Wang Y., Yang P. et al. Intergeneration CAG expansion and contraction in a Chinese HD family. *Am. J. Med. Genet.* 2006; 141B: 242–244.
31. Ulrich N., Riviello J., Darras B., Donner E. Electroencephalographic correlate of juvenile Huntington disease. *J. Child Neurol.* 2004; 19: 431–543.
32. Waugh J., Miller V., Chudnow R., Dowling M. Juvenile Huntington disease exacerbated by methylphenidate: case report. *J. Child Neurol.* 2008; 23: 807–809.
33. Wexler N., Lorimer J., Porter J. et al. Venezuelan kindreds reveal that genetic and environmental factors modulate Huntington's disease age of onset. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004; 101.
34. Wheeler V., Persichetti F., McNeil S. et al. Factors associated with HD CAG repeat instability in Huntington disease. *J. Med. Genet.* 2007; 44: 695–701.
35. Wojaczyńska-Stanek K., Adamek D., Marszał E., Hoffman-Zacharska D. Huntington disease in a 9-year-old boy: clinical course and neuropathologic examination. *J. Child Neurol.* 2006; 21: 1068–1073.
36. Xing S., Chen L., Chen X. et al. Excessive blinking as an initial manifestation of juvenile Huntington's disease. *Neurol. Sci.* 2008; 29: 275–277.
37. Yoon G., Kramer J., Zanko A. et al. Speech and language delay are early manifestations of juvenile-onset Huntington disease. *Neurol.* 2006; 67: 1265–1267.

Juvenile Huntington's disease

G.E. Rudenskaya, N.M. Galeeva, D.A. Savvin, V.P. Fedotov, S.A. Kurbatov, A.V. Polyakov

*Research Center for Medical Genetics, Russian Academy of Medical Sciences;
Russian State Pediatrics Hospital (Moscow);
Voronezh Genetic Counseling Department (Voronezh)*

Key words: juvenile Huntington's disease, huntingtin, DNA testing, CAG repeats, anticipation, clinical variability, genetic counseling

Juvenile Huntington's disease (JHD) manifests in 1st–2nd decades of life and accounts for 2–9% of all cases of Huntington's disease; its pathogenic mechanisms are related to genetic anticipation and imprinting. Typical features of JHD are akinesia and rigidity, and paternal inheritance and huntingtin mutations with particularly large number of CAG repeats (> 60); however, atypical cases exist, and maternal inheritance is possible. We report 6 families with 7 JHD cases confirmed by DNA testing; 4 patients, including two brothers, were clinically examined. Three patients, one of the brothers among them, had an akinetic-rigid form with onset at 7–8 years; in the second brother the disease manifested at 20 years as a hyperkinetic form of the disease without dementia. This patient had mutation with 57 CAG repeats, while in the rest six patients the number of

repeat copies varied from 63 to 81. All cases were familial, and anticipation in families was evident; in one child with JHD the disease manifested 4–5 years earlier than in the father, and in another family grandfather first noticed symptoms at 60 years, 6 years after the JHD onset in his granddaughter. Such cases 'mask' dominant inheritance and complicate the diagnosis. Three families showed rare maternal transmission of JHD: one of the affected mothers had JHD, and in two mothers the disease developed at 27–30 years and lasted for 3–9 years. In 4 clinically examined patients, JHD was supposed 7–18 years after its onset which shows underestimation of the disease in practice. JHD should be considered even in seemingly non-familial cases, and DNA testing for huntingtin mutations should be used more widely.

Контактный адрес: Руденская Галина Евгеньевна – докт. мед. наук, вед. науч. сотр. научно-консультативного отдела Медико-генетического научного центра РАМН. Москва 115478, ул. Москворечье, д. 1. Тел.: +7 (499) 324-87-72; e-mail: gerud@ihome.ru

Н.М. Галеева – науч. сотр. лаборатории ДНК-диагностики МГНЦ РАМН;
Д.А. Саввин – врач отделения психоневрологии Российской детской клинической больницы (Москва);
В.П. Федотов – канд. мед. наук, зав. Воронежской межобластной медико-генетической консультацией;
С.А. Курбатов – врач Воронежской межобластной медико-генетической консультации (Воронеж);
А.В. Поляков – докт. мед. наук, проф., зав. лабораторией ДНК-диагностики МГНЦ РАМН (Москва)

Эпилептология в России: к 100-летию Российской противоэпилептической лиги

В.А. Карлов

Московский государственный медико-стоматологический университет (Москва)

Научное исследование эпилепсии в России началось с А.Я. Кожевникова, выступившего 21 января 1894 г. на заседании Московского общества невропатологов и психиатров с докладом «Особая форма кортикальной эпилепсии» (*epilepsia corticalis sive partialis continua*). В этом докладе было не только представлено описание клиники заболевания, но и дан непревзойденный клинический анализ его механизмов. Уже предложенным им названием заболевания А.Я. Кожевников фактически подтвердил выдвинутое Джексоном положение о том, что эпилептический припадок отражает события, происходящие в сером веществе головного мозга, а именно в мозговой коре. А.Я. Кожевников особо подчеркивал, что данная форма эпилепсии отличается от обычной наличием более мягких, но зачастую постоянных проявлений — очаговых клонических судорог, отсюда составляющее название эпилепсии: *epilepsia partialis continua*. «Следовательно, можно сказать, что у наших больных судорожный эпилептический припадок не прекращался, а был постоянно в большей или меньшей степени, этим болезнь наших пациентов резко отличалась от обыкновенной типической кортикальной эпилепсии». Таким образом, с сегодняшних позиций очевидно, что А.Я. Кожевников фактически описал парциальный эпилептический статус как основное проявление кожевниковской эпилепсии.

Другой крупный вклад был сделан В.М. Бехтеревым. Именно в России, в его лаборатории было доказано, что вазомоторные нарушения являются не причиной, а следствием эпилептического приступа, и, таким образом, опровергнута вазомоторная концепция Нотнагеля о припадке как проявлении деятельности эпилептического судорожного центра в варолиевом мосту. Широта подхода В.М. Бехтерева к эпилепсии проявилась также в понимании социальной значимости этой проблемы. Он создал первую в мире специальную больницу «для эпилептиков» и отстаивал права этих пациентов в обществе. Благодаря активности В.М. Бехтерева в России уже в январе 1910 г., через четыре месяца после создания Международной лиги борьбы с эпилепсией, была основана Российская противоэпилептическая лига, столетие которой недавно торжественно отмечалось в Санкт-Петербурге на конгрессе, посвященном этому выдающемуся событию.

Механизмы эпилептогенеза получили развитие в трудах В.А. Муратова (1900 г.) Анализируя одно из важных проявлений эпилептического приступа — ауру — он пришел к выводу, что отсутствие ауры в припадке объясняется двумя факторами: расположением очага в немых областях мозга или очень высокой «эпилептогенностью мозга», в резуль-

тате чего вместо начального местного эффекта сразу может развиваться общесудорожный припадок. Таким образом, был поставлен принципиальный вопрос о значении очагового эпилептогенного раздражения в происхождении генерализованного эпилептического припадка.

К сожалению, незаслуженно забытыми оказались опубликованные 30–40-х годах прошлого столетия и имевшие концептуальный уровень работы Е.К. Сеппа. Представленная им концепция была основана на обширных комплексных исследованиях различий гуморальных показателей у больных эпилепсией в динамике, а именно в межприступный и предприступный периоды заболевания, а также во время самого приступа. Е.К. Сепп рассматривал эпилепсию как сложный процесс борьбы противоположных тенденций — патогенных и компенсаторных. Большой эпилептический припадок — это срыв всех компенсаторных механизмов, а явление декомпенсации — приступ *petit mal* с мгновенным исключением сознания — является выражением гиперкомпенсации. Таинственная «эпилептическая готовность» обусловлена характером и напряженностью компенсаторных реакций, определяющих близость декомпенсации. Трудно поверить, что это концепция, отражающая в известной степени сущность нейрофизиологии эпилепсии, была создана Е.К. Сеппом в доэлектронцефалографическую эру изучения эпилепсии в России только на основе исследования динамики биохимических показателей.

Столь же концептуальной оказалось выдвинутая С.Н. Давиденковым в 1940-е годы унитарная теория происхождения эпилепсии, в основе которой, как полагал автор, всегда лежит различное сочетание двух факторов — конституционального (предрасположения) и экзогенного (обычно органического) поражения мозга. В силу этого всех больных эпилепсией можно ранжировать в континуум, на одном конце которого находится, если говорить современным языком, идиопатическая, а на другом — симптоматическая эпилепсия, а между ними — криптогенная эпилепсия. Интересно, что с течением времени концепция С.Н. Давиденкова не только не теряет своего значения, но, наоборот, приобретает все большую значимость, получая новые подтверждения. В связи с этим нельзя забывать замечательного клинициста Хаим-Бер Гершоновича Ходоса, создавшего иркутскую неврологическую школу, руководство по нервным болезням которого выдержало ряд изданий и в течение десятилетий было настольной книгой каждого невропатолога (так ранее назывался клинический невролог). В период, когда генетика в Советском Союзе была объявлена буржуазной наукой, Х.-Б.Г. Ходос стоял на своем: есть генетическая форма эпилепсии — генуинная

эпилепсия. В те времена надо было иметь большое мужество, чтобы выступить против директив партии – за это можно было поплатиться не только карьерой.

Большое значение в понимании механизмов эпилептогенеза сыграли работы Н.П. Бехтеревой (Ленинград) и Г.Н. Крыжановского (Москва). Г.Н. Крыжановский на базе экспериментальных исследований, а Н.П. Бехтерева – на основе стереотаксических исследований на человеке показали роль эпилептического очага в коренной перестройке режима функционирования мозга. Фактически и тот и другой установили, если пользоваться словами Н.П. Бехтеревой, что эпилептический очаг «управляет деятельностью мозга» («детерминантный очаг», по Г.Н. Крыжановскому).

Тема, которой в 1957 г. занялся я, «Паралич Тодда», была первой эпилептологической темой в Институте педиатрии МЗ РСФСР и, видимо, среди других неврологических учреждений Москвы. Некоторое внимание эпилепсии уделяла известный детский психиатр профессор Груня Ефимовна Сухарева, которая позволила мне ходить на ее амбулаторные приемы. Фактически, она была моим первым учителем по практической эпилептологии. Впрочем, в Институте психиатрии МЗ РСФСР было отделение, куда госпитализировались больные эпилепсией и где велась работа по изучению эпилепсии и ее лечению. Амбулаторные больные наблюдались и лечились в психиатрических диспансерах, и, как следствие, пожизненно носили «ярлык» психических больных. В последующие годы психиатры «вырастили» своего эпилептолога Александра Ивановича Болдырева, возглавившего эпилептологические отделения Института психиатрии МЗ РСФСР, защитившего докторскую диссертацию по изменениям психики в дебюте эпилепсии, а неврологи – меня. В 1969 г. я защитил докторскую диссертацию на тему «Эпилептический статус». Реализация разработанной патогенетической терапии позволила снизить летальность при эпилептическом статусе с 25 до 7%.

Принципиальное событие случилось в 1967 г.: решением Президиума АМН СССР была создана Проблемная комиссия союзного значения по эпилепсии, возглавляемая великолепным клиницистом и ученым-неврологом, академиком РАМН СССР, профессором Петром Михайловичем Сараджишвили. Эта комиссия созывалась регулярно и много сделала для развития эпилептологии в СССР.

В конце 1950-х годов П.М. Сараджишвили организовал и в последующем прекрасно оснастил Институт экспериментальной и клинической неврологии в г. Тбилиси. Экспериментальный отдел института возглавил молодой, но очень талантливый нейрофизиолог Вожа Михайлович Окуджава. В 1964 г. в Тбилиси была большая конференция, посвященная 70-летию П.М. Сараджишвили, где достаточно солидно были представлены эпилептологи. Мне посчастливилось с 70-х годов быть членом и затем заместителем председателя Проблемной комиссии по эпилепсии, в связи с чем я часто встречался и затем подружился с Петром Михайловичем. Он был высокообразованным и интересным человеком, получившим медицинское образование во Франции. Петр Михайлович был единственным представителем эпилептологов Советского Союза, принимавшим фактическое участие в составлении Словаря эпилептологических терминов под руководством Гасто.

Передовые рубежи тогда занимал и Ленинградский институт нейрохирургии, где эпилепсия была одной из основных тем исследований. Непосредственно в послевоенные годы в этом институте, возглавляемом тогда профессором В.М. Угрюмовым, применялись хирургические методы лечения эпилепсии, но это были в основном операции на открытом мозге. Позже институт был оснащен современной аппаратурой, в частности, использовались с целью идентификации эпилептического очага погружные электроды для стереоэлектронцефалографии и стереостимуляции.

На мой взгляд, основной вклад в патофизиологию эпилепсии был сделан в этом институте Татьяной Сергеевной Степановой и Кириллом Владимировичем Грачевым. В их трудах получила разработку концепция эпилептической системы, которая оказалась весьма плодотворной и получила дальнейшее развитие в наших исследованиях. Было показано, что основное значение в формировании того или иного эпилептического приступа принадлежит эпилептической системе. Нами в клинко-нейрофизиологических исследованиях впервые установлено очаговое происхождение бессудорожного генерализованного эпилептического припадка – абсанса (Карлов В.А., Овнатанов В.С., 1987), что определило на десятилетие зарубежные публикации. Позже было показано, что при одном и том же очаге может возникать как абсанс, так и сложный парциальный либо другой гипомоторный припадок – псевдоабсанс. В настоящее время нами выделена система регионарного абсанса и система, реализующая генерализованный эпилептический припадок у больных с микродисонтогенезией, а именно префронтальной нейрональной эктопией.

В последующем в наших исследованиях был сделан акцент на механизмах противозипилептической защиты. В ходе клинических и экспериментальных исследований, впервые установлена роль префронтальной коры как ключевого звена системы противозипилептической защиты (Карлов В.А., 1974; Карлов В.А., Петренко С.Е., 1980). На последнем этапе этой работы совместно с профессором В.В. Гнездицким (Научный центр неврологии РАМН) с использованием метода многошаговой дипольной локализации (МДЛ) и раздельного анализа спайка и после-спайковой медленной волны указанные данные нашли полное подтверждение (Карлов В.А., Гнездицкий В.В., 2000, 2008).

В 50–60-е годы прошлого столетия в Советском Союзе сформировалось несколько мощных эпилептологических школ, в свою очередь организовавших крупные регионарные эпилептологические центры. О тбилисской школе было уже сказано. На Урале в Свердловске (ныне Екатеринбург) соответствующая школа (центр) была создана замечательным неврологом и нейрохирургом Давидом Григорьевичем Шефером, разрабатывавшим хирургию височной эпилепсии. Д.Г. Шефер занимался и «диэнцефальной эпилепсией». Он был остроумным человеком, жизнелюбом, многие его выражения стали крылатыми. Он воспитал ряд талантливых учеников, возглавивших кафедры, клиники. Один из них – Лев Николаевич Нестеров, с которым нас связывала большая взаимная симпатия. Лев Николаевич возглавлял в Куйбышеве (ныне Самара) кафедру неврологии, которую превратил в кафедру неврологии и нейрохирургии. Основной научной темой была эпилепсия, а нейрохирургической – хирургия эпилепсии Кожевникова. Рано и трагически оборвалась жизнь этого талантливого человека.

Из учеников Д.Г. Шефера еще хочу упомянуть профессора Юрия Иннокентьевича Беляева, возглавлявшего клинику в Тюмени. Вспоминаю 1969 г., когда там состоялась конференция по височной эпилепсии. Юрий Иннокентьевич продемонстрировал семилетнюю девочку с детским церебральным параличом и некурабельной эпилепсией, которую он прооперировал тремя годами ранее. Было удалено все пораженное полушарие (гемисферэктомия). Результат был удивительный: не только прекратились припадки, но девочка заговорила, пошла затем во вспомогательную школу и у нее улучшилась моторика. К сожалению, Ю.И. Беляеву пришлось в 80-х годах покинуть Тюмень и переехать в Алма-Ату, где он затерялся.

Другая эпилептологическая школа – региональный центр в Омске. Ее создал профессор Юрий Николаевич Савченко. Он стажировался в клинике самого Пенфилда (насколько я знаю, вместе с А.Г. Земской). Данные стереотаксиса и результатов операции большой эпилепсией были использованы им для разработки патофизиологии эпилепсии.

Несомненный вклад в проблему был сделан уникальным советским неврологом, моим большим другом, ныне увы, покойным, Александром Моисеевичем Вейном. Им были рассмотрены принципиальные вопросы патогенеза циркаднозависимых эпилепсий и особенности взаимоотношения эпилептического очага и неспецифических структур мозга при эпилепсии сна и эпилепсии бодрствования.

В 1991 г. в Киеве состоялся последний пленум Общества неврологов Советского Союза, посвященный пароксизмальным состояниям в неврологии. Он начался с моего доклада «Классификация пароксизмальных состояний в неврологии». Затем был заслушан доклад А.М. Вейна

«Механизмы пароксизмальных состояний». Здесь впервые был применен термин «пароксизмальный мозг» и поставлена проблема, которая затем параллельно разрабатывалась А.М. Вейном и мной. Результаты наших исследований обобщены в статьях и отдельной главе моего руководства «Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин» (В.А. Карлов, 2010).

В 1993 г. в нашей стране возобновило работу национальное отделение Международной противоэпилептической лиги – Российская противоэпилептическая лига (председатель – профессор Г.Н. Авакян, генеральный секретарь – профессор А.Б. Гехт), основной упор в работе которой в настоящее время успешно сделан на развитие и внедрение образовательных программ по эпилепсии, что нашло международное признание.

Отдавая должное региональным эпилептологическим центрам, я хотел бы закончить свой рассказ обзором работы московского центра.

В Москве как мегаполисе (главный невролог города – профессор А.Н. Бойко) найдено другое решение: созданы окружные эпилептологические кабинеты, к настоящему времени укомплектованные квалифицированными эпилептологами. На базе крупнейших многопрофильных больниц организованы три межокружные службы по эпилепсии и пароксизмальным состояниям, где работают высококвалифицированные специалисты. В настоящее время проводится укомплектование этих служб соответствующей аппаратурой. Накопленный опыт показывает рентабельность и целесообразность такой организационной структуры в мегаполисе.

Контактный адрес: Владимир Алексеевич Карлов – член-корр. РАМН, проф. кафедры нервных болезней лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета. Москва 103473, ул. Делегатская, д. 20/1.
Тел.: +7 (499) 261-10-67; e-mail: neurodis_msmsu@mail.ru (Москва)

Кафедра неврологии им. проф. В.П. Первушина лечебного факультета Пермской государственной медицинской академии им. акад. Е.А. Вагнера

А.А. Шутов

Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера (Пермь)



Коллектив кафедры неврологии им. проф. В.П. Первушина лечебного факультета Пермской государственной медицинской академии им. акад. Е.А. Вагнера (2009 г.)

Кафедра неврологии им. проф. В.П. Первушина лечебного факультета Пермской государственной медицинской академии им. акад. Е.А. Вагнера имеет достойное «генеалогическое древо»: ее основателем, первым заведующим, основоположником первой на Урале научно-практической неврологической школы был профессор В.П. Первушин – воспитанник профессора Л.О. Даркшевича, одного из многочисленных учеников А.Я. Кожевникова. Пермская неврология, таким образом, является ветвью московско-казанской неврологии.

Всеволод Прокопьевич Первушин (27 ноября 1869 г. – 21 декабря 1954 г.), уроженец Перми, получил врачебное образование в Казанском университете в клинике своего учителя, где с 1894 г. за четверть века прошел путь от ординатора до приват-доцента. В 1918 г. он был удостоен ученой степени доктора медицины без защиты диссертации за монографию «Острый передний полиомиелит у детей». В 1904 г. в Казани вышел трехтомный «Курс нервных болезней» Л.О. Даркшевича – первое отечественное руководство по неврологии. В предисловии автор написал: «Я искренне благодарю ассистента клиники В.П. Первушина:

его специальные работы по ряду клинических вопросов, равным образом и труды в помощь мне при изготовлении к печати издания, много способствовали моему «Курсу» принять тот вид, в котором он появляется на свет». Уже в казанский период работы В.П. Первушина поражает разнообразие его общественной деятельности: в клинике он вел два приват-доцентских учебных курса, был главным врачом первой в России лечебницы для алкоголиков, одним из организаторов и руководителей женского медицинского института, стоял у истоков Казанского института усовершенствования врачей, возглавляя в нем научно-учебную часть и клинику нервных болезней.

В Пермь В.П. Первушин вернулся уже известным ученым, зрелым клиницистом, опытным преподавателем и организатором здравоохранения, возглавив в 1921 г. кафедру и клинику нервных болезней медицинского факультета Пермского университета. Вскоре она стала образцовой, а В.П. Первушин возглавил учебно-научный отдел вуза, приобрел высокий авторитет и дважды выдвигался коллективом университета на должность ректора. Много лет разные поколения пермских студентов изучали неврологию с

привлечением руководств В.П. Первушина «Схема исследования нервных больных» (1927 г.), «План клинического исследования нервной системы» (1941 г.), «Нервная система и ее заболевания» (1942 г.) В.П. Первушин положил начало пермской научной школе неврологии. Круг его научных интересов был широк: полиомиелит, мышечные атрофии, нейросифилис, поражение нервной системы при пеллагре, артериальной гипертензии, опухоли головного мозга и др., — но основной проблемой коллектива кафедры стало изучение клещевого энцефалита — новой для того времени нейроинфекции. Изучению клещевого энцефалита на Западном Урале В.П. Первушин посвятил весь пермский период своей жизни. Кстати, ему принадлежит первое в отечественной литературе описание больного клещевым энцефалитом, сделанное еще в 1894 г. в Казани. Тогда он ошибочно истолковал заболевание как «прогрессирующую форму двустороннего неврита плечевого сплетения», но позднее переосмыслил свой диагноз.

В.П. Первушина отличали высочайшие трудолюбие, скромность и интеллигентность. Он активно участвовал в общественной жизни города, избирался депутатом областного Совета, выступал в городской прессе по вопросам здравоохранения (около 200 публикаций), являясь одним из самых уважаемых людей Пермской области. Был награжден орденами Ленина, «Знак Почета», медалями за труд в период Великой Отечественной войны. Привлекателен портрет семьи В.П. Первушина: младший сын, Юрий, — невролог, доктор медицинских наук, профессор, заведовал кафедрой в Астраханском медицинском институте, внук — кандидат медицинских наук, правнук — профессор анатомии. Старший сын, Николай, — экономист-международник, доктор гуманитарных наук Норвичского университета и профессор университетов Оттавы и Монреаля, автор исследовательских работ о творчестве Тургенева и Достоевского.

В.П. Первушин заведовал кафедрой более 30 лет — до 1952 г. В 1954 г. он ушел из жизни. Кафедра сохраняет светлую память о замечательном ученом, и в 2008 г. решением ученого совета ПГМА кафедре неврологии лечебного факультета присвоено имя профессора В.П. Первушина.

Из клиники В.П. Первушина вышло пять профессоров (Д.Т. Куимов, А.А. Печеркин, В.Р. Овечкин, А.П. Иерусалимский, Ю.В. Первушин — младший сын профессора), которые возглавили кафедры в Новосибирском, Астраханском, Читинском, Пермском (стоматологическом) медвузах страны. Кандидатами медицинских наук стали шесть сотрудников кафедры.

Так сложилось, что прямые ученики профессора В.П. Первушина по разным причинам покинули Пермь и на руководство кафедрой в дальнейшем по конкурсу избирались профессора из других научных школ.

В 1954–1965 гг. заведование кафедрой осуществлял профессор Эммануил Моисеевич Визен (1892–1970), который ранее возглавлял кафедру нервных болезней в Ижевском медицинском институте. В начале 1965 г. Э.М. Визен вышел на заслуженный отдых и после некоторого периода «безвластия» кафедру в 1966 г. возглавил избранный по конкурсу профессор А.Н. Шаповал. Алексей Никитович Шаповал (род. в 1909 г.) — представитель ленинградской (Санкт-Петербургской) неврологической научной школы, много лет проработал в Военно-медицинской академии, а в 1959 г. организовал кафедру нервных болезней в

Кемеровском медицинском институте и заведовал ею до 1966 г. А.Н. Шаповал был уже известным ученым, одним из пионеров изучения на Дальнем Востоке «русского энцефалита» — клещевого энцефалита (за что и был награжден орденом Ленина), автором многих монографий, в том числе по виллюскому и японскому энцефалитам, многочисленных научных публикаций по другой нейроинфекционной патологии. В Перми А.Н. Шаповал возобновил интенсивную работу по дальнейшему изучению клещевого энцефалита в регионе Западного Урала. В научные исследования были вовлечены практические врачи и клинические ординаторы, проводилась постоянная работа в эпидемиологических очагах клещевого энцефалита в сотрудничестве с эпидемиологами, иммунологами и другими специалистами. Коллектив кафедры подробно исследовал «живую» вакцину против клещевого энцефалита, эффективность и безопасность которой, к сожалению, не подтвердились.

Стали проводиться разного уровня научные конференции, издаваться сборники статей. По проблеме клещевого энцефалита в Пермской области под руководством А.Н. Шаповала защищено пять кандидатских диссертаций (врачи Г.Г. Ванеева, Г.М. Розман, аспирант А.В. Зотов, ассистенты М.Ф. Гаришина, Э.П. Харитонов) и завершены две докторские диссертации — ассистентов И.С. Ерхова («Иннервация мозговых сосудов в норме и при некоторых нарушениях мозгового кровообращения», 1971 г.) и А.А. Шутова («Статокинетические нарушения при опухолях больших полушарий головного мозга», 1972 г.), выполненные при научном консультировании иногородних профессоров.

А.Н. Шаповал обладал поразительной трудоспособностью и научной плодотворностью. В Перми он издал несколько монографий по клещевому энцефалиту, серозным менингитам, а также две книги по пропедевтике заболеваний нервной системы для студентов медицинских вузов, был редактором многих сборников научных работ. А.Н. Шаповал, как, кстати, все заведующие кафедрой неврологии, возглавлял активную работу правления Пермского отделения Всесоюзного научно-практического (тогда еще единого) общества невропатологов и психиатров, созданного в Перми профессором В.П. Первушиным.

А.Н. Шаповал придавал большое значение организации учебного процесса. Он, в частности, посещал каждое пленарное заседание студенческого научного кружка кафедры, проводил беседы с каждой студенческой группой, обучающейся на кафедре.

В 1973 г. А.Н. Шаповал добровольно оставил должность заведующего кафедрой и еще семь лет работал на ней профессором-консультантом.

С 1973 г. по настоящее время кафедру возглавляет профессор Александр Алексеевич Шутов (род. в 1933 г.), выпускник Пермского медицинского института (1959 г.) После двух лет работы неврологом МСЧ на строительстве Воткинской ГЭС, он в 1961–1964 гг. обучался в целевой аспирантуре на кафедре нервных болезней и нейрохирургии Свердловского (ныне Уральского, в г. Екатеринбурге) медицинского института под руководством заслуженного деятеля науки РФ, профессора Д.Г. Шефера. Кандидатскую диссертацию защитил в 1964 г., докторскую — в 1972 г., обе посвящены проблеме клинической диагностики опухолей мозга.

Приход на должность заведующего кафедрой А.А. Шутова – ученика профессора Д.Г. Шефера – знаменательно тем, что пермская ветвь московско-казанского неврологического «древа» через П.И. Эмдина (Ростов) – тоже ученика Л.О. Даркшевича и Д.Г. Шефера (Свердловск-Екатеринбург) – уже ученика П.И. Эмдина – продолжилась в новом поколении в лице генетического представителя этой уважаемой неврологической династии.

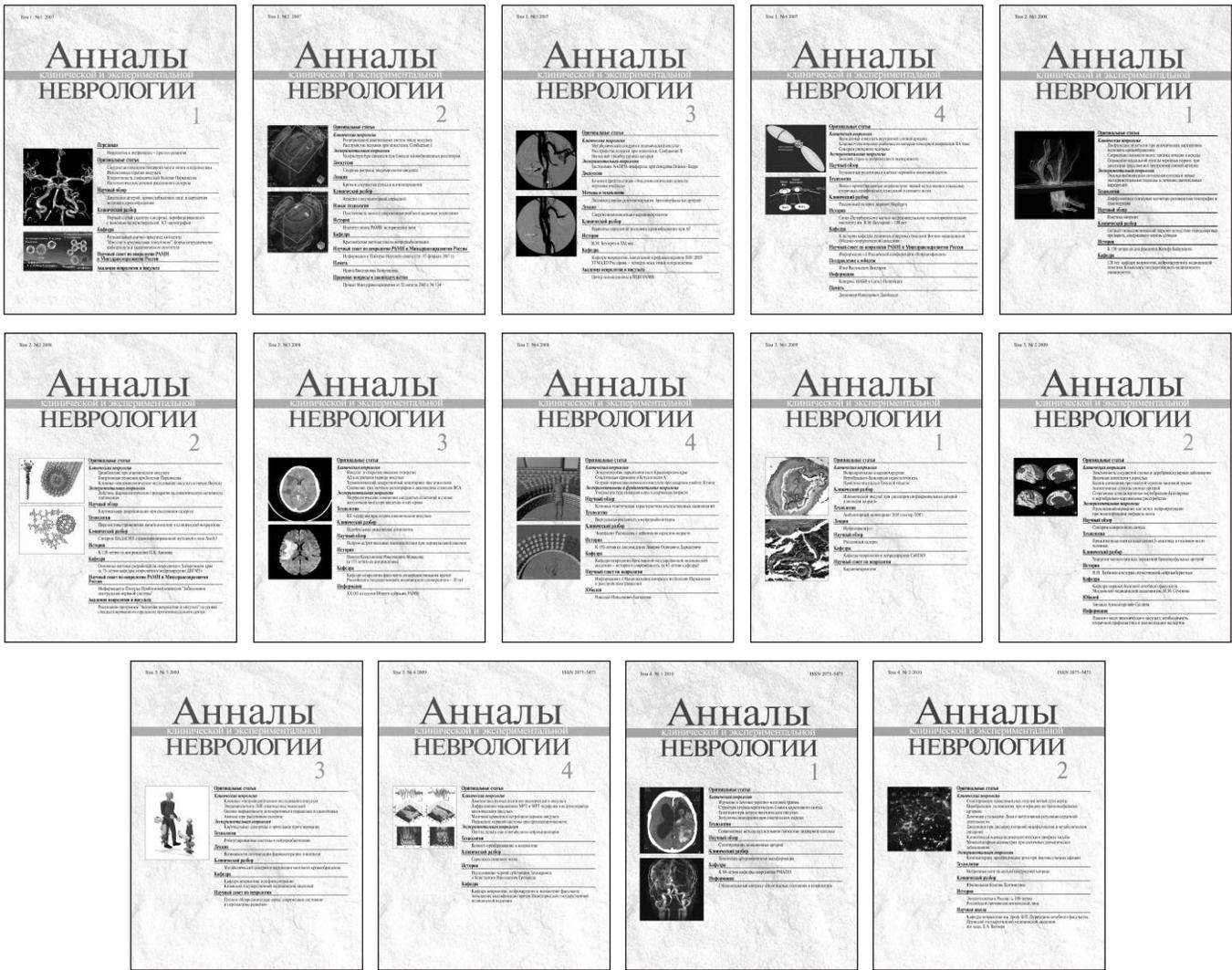
Учебно-методической работе все 36 лет заведования кафедрой А.А. Шутовым, как и прежде, традиционно отдается несомненный приоритет. Научные интересы А.А. Шутова и коллектива кафедры сосредоточены на патологии вегетативной нервной системы при неврологических, психогенных и соматических заболеваниях человека, эпилепсии, черепно-мозговой (в том числе боевой) травме, цереброваскулярной патологии, рассеянном склерозе, паркинсонизме, хронических болевых синдромах. По этим проблемам защищено шесть докторских (В.В. Шестаков, Е.Ю. Кравцова, П.Н. Барламов, М.А. Шерман, Т.В. Байдина, Ю.В. Каракулова) и 50 кандидатских диссертаций не только неврологами, но и акушерами-гинекологами, кардиологами, терапевтами, отоларингологами. Сотрудники кафедры получили 15 патентов на изобретение и более десятка удостоверений на интеллектуальный продукт. Они выиграли несколько престижных грантов, в том числе два гранта Президента России (для научной работы за рубежом – аспирант Н.Д. Демчук, для докторов наук в возрасте до 40 лет – Ю.В. Каракулова). Многие аспиранты являются обладателями именных стипендий Пермского края. Активно работает студенческий научный кружок кафедры, постоянно занимающий в рейтинге академии место в первой тройке. Практически все сотрудники кафедры прошли

школу этого научного кружка, в котором проводятся не только интенсивные научные исследования (студенты являются дипломантами многих престижных конференций), но осуществляется и воспитательная работа (дискуссии о врачах-труентах, ярких представителях отечественной и мировой неврологии, об изображении неврологии в литературе и искусстве, деятельность студенческого клуба находчивых неврологов).

Кафедра явилась организатором трех республиканских научно-практических конференций (1976, 1980, 1981 гг.) по вегетативной и кардио-церебральной патологии. Профессор А.А. Шутов опубликовал семь монографий, в числе которых уникальный «Неврологический раритет» (1982 г.), и более 400 статей в отечественной и зарубежной литературе. В 2002 г. ему присвоено звание «Заслуженный деятель науки РФ». В течение семи лет А.А. Шутов был научным руководителем СНО академии, 12 лет – председателем совета по аспирантуре, семи лет – проректором академии по научной работе. Около 20 лет он является председателем вначале кандидатского, а затем докторского диссертационного совета по нервным болезням. Многие годы А.А. Шутов возглавлял правление областного научно-практического общества невропатологов и психиатров и научно-курортный совет базового регионального курорта «Усть-Качка».

Из состава кафедры выделились две дочерние кафедры: в 1980 г. – кафедра неврологии педиатрического факультета (заведующий – питомец Самарского медицинского университета профессор Ю.И. Кравцов), а в 1990 г. – кафедра неврологии ФПК и ППС, которую достойно возглавил ученик А.А. Шутова профессор В.В. Шестаков.

Контактный адрес: Александр Алексеевич Шутов – докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой неврологии им. В.В.Первухина лечебного факультета Пермской государственной медицинской академии им. акад. Е.А. Вагнера. Пермь 614990, ул. Куйбышева, д. 39.
Тел.: +7 (342) 239-30-41 (Пермь)



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 (колонтитул) 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 перифузионной 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.

NYCOMED

АКТОВЕГИН®

энергия жизни



www.actovegin.ru
www.nycomed.ru

Универсальный антигипоксанта и антиоксиданта, 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.01.4835/01 от 28.02.2006, № П.Н.01.4635/02 от 14.03.2006, № П.Н.01.4635/03 от 18.12.2007, № П.Н.01.4635/04 от 19.12.2007, № П.Н.01.4635/05 от 14.03.2008, № П.Н.01.4635/06 от 29.02.2008, № П.Н.01.4635/07 от 17.03.2008

NYCOMED



Цераксон®

ЦИТИКОЛИН

НЕ УПУСТИ ВРЕМЯ

Иновационный 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. Подробная информация в инструкции по применению.
1. Andersen M, Overgaard K, Madsen P, et al. Stroke 1999; 30: 1464-1471. 2. Tazaki Y, Saka 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

SRV02765

NYCOMED

КАРДИОМАГНИЛ®

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

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

ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»:
119049, Москва, ул. Шаболовка, 10, корп. 2
т.: (495) 933 5511, 502 1626,
ф.: (495) 502 1625.
www.nycomed.ru

Рег. № МЗ РФ: П № 013875/01 от 25.12.2007.
Информация для специалистов
здравоохранения.
Полная информация в инструкции
по применению.

 *Положи руку на сердце*

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

ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»
Ул. Шаболовка, 10-2
Москва, Россия,
119049
Т: (495) 933 5511
Ф: (495) 502 1625
www.nycomed.ru
www.xefocam.ru
www.painclinic.ru

1. Norholt S.E. et al. Pain 67(2-3), 335-343. 1996.
2. Hitzberger 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

Информация для специалистов здравоохранения.
Рег. номера МЗ РФ: П №014845/01-2003,
ЛС-000323, П №011189.
Имеются противопоказания.
Полная информация в инструкции по применению.



 **Актилизе**[®]
алтеплаза

«... для пациентов, прошедших курс лечения **Актилизе**, ~ на 30% повышается вероятность полного восстановления физической активности или сохраняются лишь минимальные нарушения в течение трех месяцев после перенесенного инсульта...»

В случае введения препарата в течение первых трех часов после появления симптомов*

**Он перенес инсульт...
но вовремя получил **Актилизе**[®]**

*Группа по изучению инсульта, Национальный институт неврологических нарушений и инсульта (NINDS Stroke Study Group), New Engl J Med 333, 1995

Препарат **Актилизе** одобрен к применению Управлением США по контролю за продуктами и лекарственными средствами (FDA) в 1996 г.

Применение **Актилизе** у больных с острым ишемическим инсультом одобрено Институтом доклинической и клинической экспертизы лекарственных средств (ИДКЭЛС) от 21 марта 2005 года №592-Пр/05.



Представительство компании
«Берингер Ингельхайм Фарма ГмБХ»:
119049, Москва, ул. Донская 29/9, стр. 1,
Тел: (495) 411 78 01, факс: (495) 411 78 02

 **Boehringer
Ingelheim**

Боли в спине?



С самого начала...

МИЛЬГАММА®

сохраняет нервные волокна



- ✓ Прямое нейротропное действие
- ✓ Неотъемлемый компонент терапии болевых и корешковых синдромов, остеохондроза позвоночника, полиневропатии, мононевропатии, миалгии
- ✓ Безболезненные инъекции



PHARMA

www.woerwagpharma.ru

ОБЩЕРОССИЙСКИЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

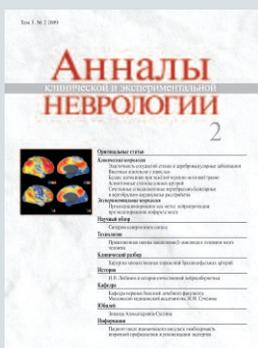
Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

Annals of clinical and experimental neurology

Журнал Научного совета по неврологии РАМН
Головное учреждение Научного совета –
Научный центр неврологии РАМН



Учредители: Научный центр неврологии РАМН
и ЗАО «РКИ Соверо пресс».

Главный редактор – академик РАМН
З.А. Суслина

Журнал включен решением ВАК РФ
в перечень периодических изданий,
рекомендованных для публикации
работ соискателей ученых степеней.

Издание рецензируемое, выходит с 2007 г.,
4 раза в год, тираж 3000 экз.
e-mail: soveropress@bk.ru
www.soveropress.ru
www.neurology.ru

Подписка на журнал
в любом почтовом отделении РФ
или на сайте www.soveropress.ru:
на 1-е полугодие – с 1 сентября до конца ноября;
на 2-е полугодие – с 1 апреля до конца мая.

Подписной индекс в каталоге «Пресса России»
29662

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

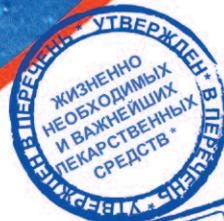


МЕКСИДОЛ®
Возрождает энергию жизни!

Оригинальный российский
антиоксидант и антигипоксикант
прямого действия

Применение Мексидола в неврологии:

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



 ФАРМАСОФТ

www.mexidol.ru
www.pharmasoft.ru

* Утвержден распоряжением Правительства РФ от 30 декабря 2009 г. N 2135-р под группировочным названием этилметилгидроксипиридина сульфат.

** Утвержден приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 1 августа 2007 г. N 513 под группировочным названием этилметилгидроксипиридина сульфат.

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
Плавикс — здоровье

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (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