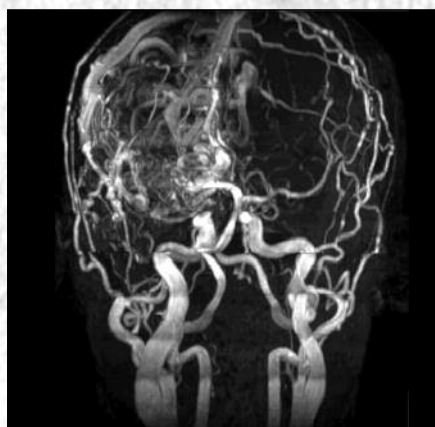
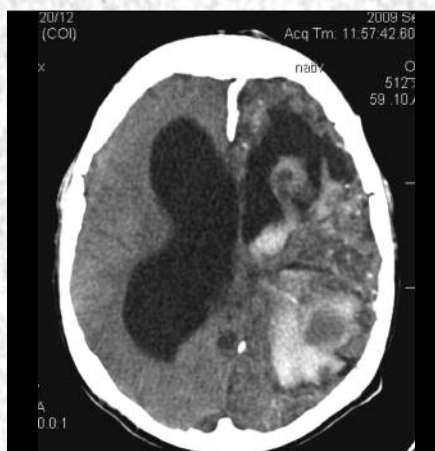


Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

1



Оригинальные статьи

Клиническая неврология

Изучение и лечение черепно-мозговой травмы
Структура атеросклеротических бляшек каротидного синуса
Глиатилин при остром ишемическом инсульте
Ботулотоксинотерапия при спастических парезах

Технологии

Современные методы исследования патологии ликворной системы

Научный обзор

Стентирование позвоночных артерий

Клинический разбор

Гигантская артериовенозная мальформация

Кафедра

К 80-летию кафедры неврологии РМАПО

Информация

I Национальный конгресс «Неотложные состояния в неврологии»

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®

Возрождающая 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 энцефалопатии
- Вертебро-базилярная 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 эпителигликоксипиридина сульфат.

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

**Журнал Научного совета по неврологии РАМН и Минздравсоцразвития России
Научный центр неврологии РАМН**

Главный редактор

З.А. Суслина

Заместители главного редактора

С.Н. Иллариошкин

М.А. Пирадов

Ответственные секретари

Т.С. Гулевская

В.М. Пивоварова

Редакционная коллегия

Г.Н. Авакян

Н.Н. Боголепов

Ю.Я. Варакин

И.А. Завалишин

А.С. Кадыков

Л.А. Калашникова

В.Н. Корниенко

В.Г. Скребицкий

М.М. Танашян

Н.Н. Яхно

Редакционный совет

Г.Н. Бельская

А.А. Болдырев

А.И. Григорьев

М.Ф. Исмагилов

Е.И. Гусев

Л.Б. Лихтерман

С.А. Лимборская

К.В. Лядов

В.В. Машин

М.М. Одинак

П.И. Пилипенко

С.В. Прокопенко

В.И. Скворцова

А.А. Скоромец

А.И. Федин

И.Д. Столяров

Л.А. Черникова

Л.Г. Хаспекров

В.И. Шмырев

В.П. Чехонин

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

Annals of clinical and experimental neurology

Том 4. № 1 2010

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

© Издатель ЗАО «РКИ Соверо пресс». Шеф-редактор В.Б. Тараторкин, арт-директор О.Н. Валентинов, редакторы: М.И. Лаптева и М.Е. Козлова, верстка: Е.В. Анферова.
Россия, 119435 г. Москва, Б. Пироговская, д. 2/6. Телефон-факс: (499) 159 64 26, 156 28 23, e-mail: mail@soveropress.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: рисунки из статьи Кудактовой А.М., Литвинова Н.И., Каленовой И.Е. и др. (с. 50).

В номере:

Оригинальные статьи

4

Клиническая неврология

Современные подходы к изучению и лечению черепно-мозговой травмы

*А.А. Потапов, Л.Б. Лихтерман, А.Д. Кравчук, В.Н. Корниенко, Н.Е. Захарова, А.В. Ошоров, М.М. Филатова –
НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко РАМН, Москва*

Структура атеросклеротических бляшек каротидного синуса
и нарушения мозгового кровообращения

13

Т.С. Гулевская, В.А. Моргунов, П.Л. Ануфриев – Научный центр неврологии РАМН, Москва

Многоцентровое (пилотное) исследование эффективности
глиатилина при остромишемическом инсульте

20

*М.М. Одинак, И.А. Вознюк, М.А. Пирадов, С.А. Румянцев, А.Н. Кузнецов, С.Н. Янишевский, С.Ю. Голохвастов, Н.В. Цыган –
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург; НЦН РАМН, Москва; ГУЗ «ГКБ № 15 имени О.М. Филатова»,
Москва; ФГУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова Росздрава», Москва*

Эффективность применения ботулотоксинотерапии в комплексном
лечении больных с постинсультными спастическими парезами

29

*Е.С. Конева, С.Е. Хатькова, А.В. Албегова, И.В. Сидякина, М.Р. Макарова, Т.В. Шаповаленко, К.В. Лядов –
ФГУ «Лечебно – реабилитационный центр Росздрава», Москва*

Технологии

34

Современные методы исследования патологии ликворной системы

Н.В. Арутюнов, В.Н. Корниенко, Л.Н. Фадеева, Ф.Р. Мамедов – НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко РАМН, Москва

Научный обзор	41
Стентирование позвоночных артерий: проблема рестеноза <i>А.О. Чететкин – Научный центр неврологии РАМН, Москва</i>	
Клинический разбор	49
Врожденная гигантская артериовенозная мальформация <i>А.М. Кудакowa, Н.И. Литвинов, И.Е. Каленова, И.Е. Казанцева, А.Г. Зубанов – ФГУ КБ №1 УДП, Москва</i>	
Кафедра	53
К 80-летию кафедры неврологии Российской медицинской академии последипломного образования <i>В.Н. Шток – Российская медицинская академия последипломного образования, Центр заболеваний экстрапирамидной нервной системы, Москва</i>	
Информация	58
I Национальный конгресс «Неотложные состояния в неврологии» <i>М.А. Пирадов, Е.В. Гнедовская</i>	

Современные подходы к изучению и лечению черепно-мозговой травмы

А.А. Потапов, Л.Б. Лихтерман, А.Д. Кравчук, В.Н. Корниенко, Н.Е. Захарова,
А.В. Ошоров, М.М. Филова

НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н.Бурденко РАМН, Москва

Представлены состояние проблем черепно-мозговой травмы и основные пути их решения. Особое внимание уделено данным литературы и собственному опыту по изучению и уточненной диагностике диффузных и очаговых повреждений головного мозга с помощью диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии (ДТМРТ) и других ее модальностей. Сравнительный анализ данных ДТМРТ у 8 здоровых добровольцев и у 22 пострадавших в коме с тяжелыми диффузным аксональным повреждением мозга (ДАП) в период от 2 до 17 суток с момента травмы показал, что вследствие ДАП возникают обширные изменения проводящих путей мозолистого тела и кортикоспинальных трактов. При этом наиболее чувствительным индикатором их повреждения в ранние сроки после при ДАП являются показатели фракционной анизотропии. Разработанный авторами новый подход к организации лечения пострадавших с сотрясением головного мозга допускает их амбулаторное лечение при исключении очагового повреждения, при шкале комы Глазго (ШКГ) 15 баллов, тщательном неврологическом осмотре и КТ-МРТ исследовании.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, нейтропротекция, магнитно-резонансная томография, диффузные аксональные повреждения, сотрясение головного мозга.

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) относится к важнейшей проблеме здравоохранения и общества в любой стране в силу ее распространенности и тяжести последствий.

Если как причина смерти травма идет вслед за сердечно-сосудистыми, онкологическими и инфекционными заболеваниями, то по количеству недожитых лет она значительно опережает их. В молодом возрасте летальные исходы вследствие травмы превышают смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в 10 раз, от рака — в 20 раз. При этом почти в 60% случаев причина смерти — повреждения именно головного мозга. Черепно-мозговая травма занимает первое место в летальности и инвалидизации населения в возрасте до 44 лет [3].

Эпидемиология

Каждый год от ЧМТ в мире погибает 1,5 млн человек, а 2,4 млн становятся инвалидами.

В США ежегодно получают ЧМТ 1,6 млн человек: 51 тыс. из них погибает, а 124 тыс. становятся пожизненными или на длительный срок инвалидами. Общее количество инвалидов вследствие травмы головного мозга в США превышает 5 млн [16, 26].

В России ежегодно ЧМТ получают около 600 тыс. человек, 50 тыс. из них погибает, а еще столько же становятся официальными инвалидами [6]. В России количество инвалидов вследствие перенесенной ЧМТ превышает 2 млн [6].

Причины черепно-мозгового травматизма значительно разнятся в зависимости от социальных, демографических, географических, климатических и иных факторов. Так, например, в США первое место занимает автомобильная травма, на Тайване — мотороллерная, в Шотландии — падения, в России — нападения и т.д.

Огромную роль в изучении причин и распространенности ЧМТ, ее зависимости от пола, возраста, употребления алкоголя и иных условий сыграли популяционные эпидемиологические исследования, проведенные в конце XX века во многих странах. Частота черепно-мозговой травмы существенно колеблется. В расчете на 1000 населения она составляет в Китае 7,3%, в США — 5,3%, в России — 4%, в Шотландии — 1,1% [3, 4].

Повсеместно распространение черепно-мозгового травматизма среди мужчин в 2–3 раза превышает таковое у женщин с сохранением этой зависимости во всех возрастных категориях, кроме младенцев и стариков. Наиболее часто ЧМТ получают мужчины в возрасте 20–39 лет [3]. В структуре клинических форм повсеместно доминирует (80–90%) легкая черепно-мозговая травма [3, 4, 24].

Экономическая составляющая

Социально-экономическую значимость нейротравматизма подчеркивают приводимые ниже цифры. Согласно материалам доклада конгрессу США [16], прямые и не прямые расходы, связанные с травматическим повреждением мозга, составляют в США 60 млрд долларов в год. Лечение одного больного с легкой ЧМТ обходится в 2700 долларов. Затраты только на первичное лечение в госпиталях пострадавшего с тяжелой черепно-мозговой травмой превышают 150 тыс. долларов. С учетом реабилитации и социальной помощи в США ежегодные расходы на одного больного с последствиями тяжелой ЧМТ, особенно на находящегося в вегетативном состоянии, превышают 2 млн долларов.

Ежегодные экономические потери России вследствие травм составляют 2,6% ВВП (МЗ и СР РФ, 2008). При этом, согласно расчетам Национального НИИ общественного здоровья (О.П. Щепин, 2007), суммарный ущерб, наносимый только нейротравмой, составляет 495 млрд рублей в год.

Патогенез

ЧМТ в зависимости от ее биомеханики, тяжести и вида приводит к различным по степени и распространенности первичным структурно-функциональным повреждениям мозга на молекулярном, субклеточном, клеточном, тканевом и органном уровнях с расстройством центральной регуляции всех систем организма, в том числе жизненно важных. В ответ на повреждение мозга возникают нарушения мозгового кровообращения, ликвороциркуляции, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, проницаемости гематоэнцефалического барьера. Развиваются отек и набухание мозга, что вместе с другими патологическими реакциями обуславливает повышение внутричерепного давления. Развертываются процессы дислокации мозга, которые могут приводить к ущемлению ствола в отверстии намета мозжечка либо в затылочно-шейной дуральной воронке. Это, в свою очередь, вызывает дальнейшее ухудшение кровообращения, ликвороциркуляции, метаболизма и функциональной активности мозга.

Чрезвычайно важна концепция первичных и вторичных повреждений головного мозга [5, 11]. Суть ее в том, что к первичным относят повреждения, обусловленные непосредственным воздействием механической энергии на мозг в момент травмы. Повреждения мозга, которые наступают позже, являются вторичными по своему генезу, отражая реакцию мозга и организма в целом на травму, а также на различные ситуации, связанные с обтурацией дыхательных путей, транспортировкой, неправильным положением потерпевшего, неадекватной медикаментозной терапией и т.д. Отек мозга, гипоксия, артериальная гипотония, нарушения осмотического гомеостаза, воспалительные осложнения и др. играют решающую роль в летальных исходах и глубокой инвалидизации пострадавших. Вместе с тем они могут быть либо предупреждены, либо излечены. Возникновение первичных повреждений мозга не зависит от организации и уровня медицинской помощи. Вторичные же повреждения, напротив, во многом зависят от организации и качества оказываемой urgentной нейрохирургической помощи и являются главным резервом улучшения исходов лечения ЧМТ.

Основные тенденции в развитии современной нейротравматологии

Среди большого числа проблем, порожденных ЧМТ и связанных с лечением и реабилитацией пострадавших, выделим несколько базисных: 1) создание многомерной классификации ЧМТ; 2) внедрение новых технологий нейровизуализации; 3) изучение патогенеза ЧМТ с использованием данных молекулярной биологии и генетики; 4) совершенствование методов реанимации, интенсивной терапии, хирургии и реабилитации пострадавших на основе принципов доказательной медицины.

Классификация черепно-мозговой травмы

Проведенный в США в 2007 г. репрезентативный международный симпозиум «Классификация травматического повреждения мозга для целенаправленной терапии» [24] подтвердил как фрагментарность существующих в мире подходов к рубрикации черепно-мозговой травмы, так и неотложную необходимость создания всеобъемлющей и общепринятой классификации для важнейшего раздела нейротравматологии.

Не вдаваясь здесь в анализ распространенных классификаций ЧМТ (таких, как ШКГ, Брюсселя, Инсбрука, КТ классификация Marshall L.F., клиническая классификация ЧМТ Института нейрохирургии и др.), отметим, что базисом для построения единой классификации должна быть морфологическая характеристика ЧМТ. Вместе с клинической и анатомической тяжестью повреждений следует учитывать их биомеханику, патофизиологические механизмы и возможность адекватного прогностического моделирования.

Нейродиагностика

Наиболее распространенная для оценки тяжести повреждения мозга ШКГ достаточно чувствительна, но абсолютно неспецифична для определения конкретной формы травматической внутричерепной патологии. Кроме того, ШКГ никак не отражает очаговый неврологический дефицит, столь необходимый для топической диагностики повреждений головного мозга. Поэтому каждый пострадавший с ЧМТ требует неврологического обследования.

Методы нейровизуализации коренным образом улучшили и уточнили диагностику ЧМТ. Современные спиральные компьютерные томографы обладают высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике острых повреждений мозгового вещества и костных структур.

Разработанная Marshall L.F. et al. [23] компьютерно-томографическая классификация ЧМТ оказалась полезным инструментом систематизации пострадавших при создании банков данных, проведении национальных и международных клинических исследований эффективности различных методов лечения.

КТ, однако обладает низкой чувствительностью для выявления геморагий и гематом в подострой и хронической стадиях, в диагностике поражений структур задней черепной ямки и ствола мозга, а также патологических изменений, характерных для первичного диффузного

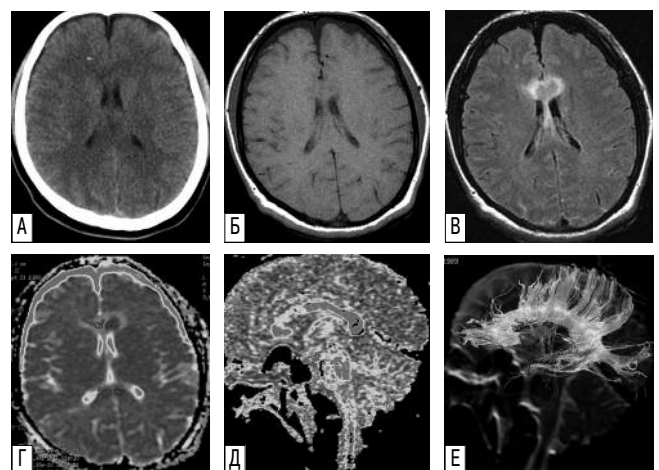


рис. 1: Диффузное аксональное повреждение, 5-е сутки после травмы, кома, 8 баллов по ШКГ.

При КТ-исследовании (А) явных патологических изменений не выявлено; в режиме T1 МРТ (Б) выявляются гидромы в лобных областях. Режим FLAIR (В) показывает распространенность отека и поражение передних отделов мозолистого тела. Выявляется повышение значений коэффициента диффузии (вазогенный отек) (Г) и снижение показателей фракционной анизотропии (Д) в зоне поражения, а также нарушение структуры мозолистого тела при трактографии (Е).

аксонального повреждения мозга. Разрешающие возможности МРТ в этих условиях гораздо шире (рис. 1).

Магнитно-резонансная томография была внедрена в клиническую практику в 80-х годах, однако ее применение в остром периоде ЧМТ и сейчас имеет ряд ограничений и недостатков (нестабильная гемодинамика пострадавших, сравнительная длительность исследования, необходимость седации больных при двигательном и психомоторном возбуждении, наличие металлических имплантатов, обязательное использование амагнитных респираторов и др.).

На основании систематического анализа данных МРТ при тяжелой ЧМТ Firsching R. et al. [17] предложили МРТ-классификацию тяжелой травмы и показали зависимость исходов травмы от уровня поражения головного мозга, особенно стволовых структур (первичного или вторичного характера). Вовлечение стволовых структур мозга характерно для больных с более грубыми нарушениями сознания и менее благоприятными исходами. Эти данные были подтверждены другими авторами, а также исследованиями, проведенными в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко РАМН у пострадавших с ЧМТ разной степени тяжести [2] (рис. 2).

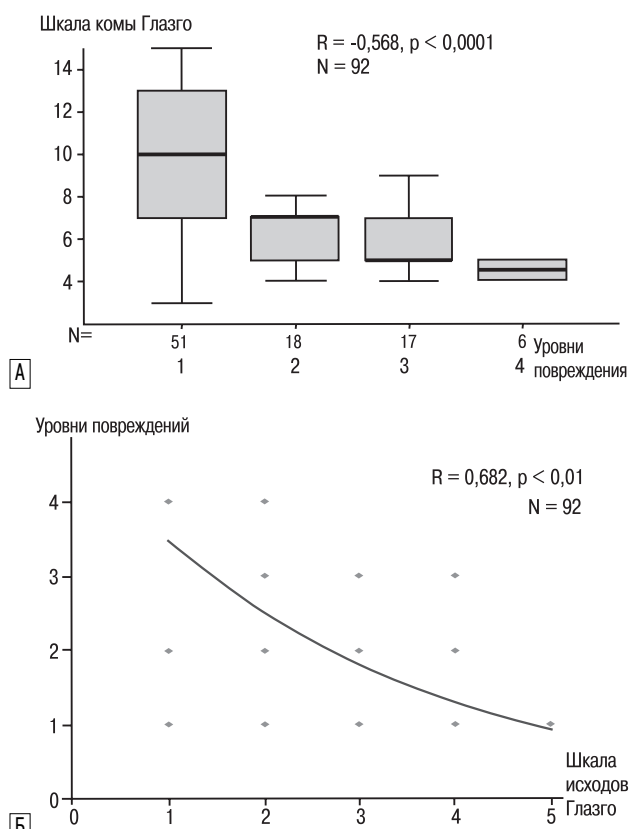


рис. 2: Сопоставление показателей ШКГ и уровней повреждения мозга (по R. Firsching et al.)

(А), где 1 – поражение только супратенториальных структур, 2 – одностороннее поражение ствола мозга на любом уровне +/- супратенториальные повреждения, 3 – двустороннее поражение ствола на уровне среднего мозга +/- супратенториальные повреждения, 4 – двустороннее поражение ствола на уровне моста +/- супратенториальные и любые повреждения других уровней. Сопоставление уровней повреждения мозга и показателей Шкалы исходов Глазго (5 – хорошее восстановление, 4 – умеренная инвалидизация, 3 – глубокая инвалидизация, 2 – вегетативный статус, 1 – смерть). (Б) R – коэффициент корреляции, N – количество пациентов.

Особую ценность в диагностике микроструктурных повреждений приобрела диффузионно-тензорная (ДТ) МРТ, позволяющая *in vivo* количественно оценивать архитектуру белого вещества. ДТМРТ измеряет степень и направленность диффузии воды, т.е. анизотропию, и, таким образом, возможно получение информации об интегрированности (целостности) трактов белого вещества. Наиболее часто применяемыми количественными характеристиками тензоров являются: измеряемый коэффициент диффузии и фракционная анизотропия [9]. ДТМРТ позволяет визуализировать ассоциативные, комиссуральные и проекционные тракты, получать их трехмерное изображение, что особенно важно при диффузном аксональном повреждении (ДАП).

Самый большой тракт белого вещества – мозолистое тело, является особенно уязвимым при ДАП. Волокна мозолистого тела имеют высокую анизотропию и однонаправленную когерентность (связанность). Изучение его повреждений важно с учетом огромной роли этой структуры в обеспечении межполушарной передачи слуховой, визуальной, сенсорной и моторной информации, относящейся к множеству когнитивных процессов.

Проведен сравнительный анализ данных ДТМРТ, выполненной в сроки от 2 до 17 суток с момента травмы у 22 пациентов в коме с тяжелым диффузным аксональным повреждением мозга, а также данных, полученных у 8 здоровых добровольцев [30]. Результаты анализа показали, что в первые 2–17 сут. после тяжелого диффузного повреждения мозга, которое сопровождалось развитием комы и, в последующем различной степенью инвалидизации, имеют место обширные изменения структуры проводящих путей мозолистого тела и кортикоспинальных трактов (КСТ). Наиболее чувствительным индикатором повреждения проводящих путей при ДАП в ранние сроки после травмы явились показатели фракционной анизотропии (ФА). Достоверное снижение этих показателей по сравнению с нормой было выявлено как в структурах мозолистого тела, так и кортикоспинальных трактах на разных уровнях у всей группы пострадавших с тяжелой степенью ДАП.

Характерной особенностью пострадавших с наиболее благоприятными исходами ДАП без четкой пирамидной симптоматики явилось достоверное снижение показателей ФА во всех исследуемых структурах, однако без асимметрии показателей на аналогичных уровнях кортикоспинальных трактов. В то же время у пострадавших с клиническими признаками односторонней пирамидной симптоматики показатели ФА на уровне заднего бедра внутренней капсулы и ножек мозга на контралатеральной гемипарезу стороне, были достоверно ниже, чем в контрольной группе (рис. 3). Кроме того, показатели ФА по ходу КСТ достоверно различались на гомо- и контралатеральной гемипарезу сторонах также на уровне заднего бедра внутренней капсулы и ножек мозга. Наиболее низкие значения ФА с двух сторон на всех уровнях КСТ были получены у пострадавших с тетрапарезом и исходами в глубокую инвалидизацию или вегетативное состояние. Изложенные выше данные свидетельствуют о том, что фракционная анизотропия достоверно отражает повреждение кортикоспинальных трактов при ЧМТ, что является причиной пирамидной симптоматики. Выявленная достоверная корреляция между исходами ДАП и показателями ФА в мозолистом теле и по ходу кортикоспинальных трактов, полученная на 10–17-е сутки после травмы, указывает на высокую прогностическую значимость анизотропии диффузии. Можно

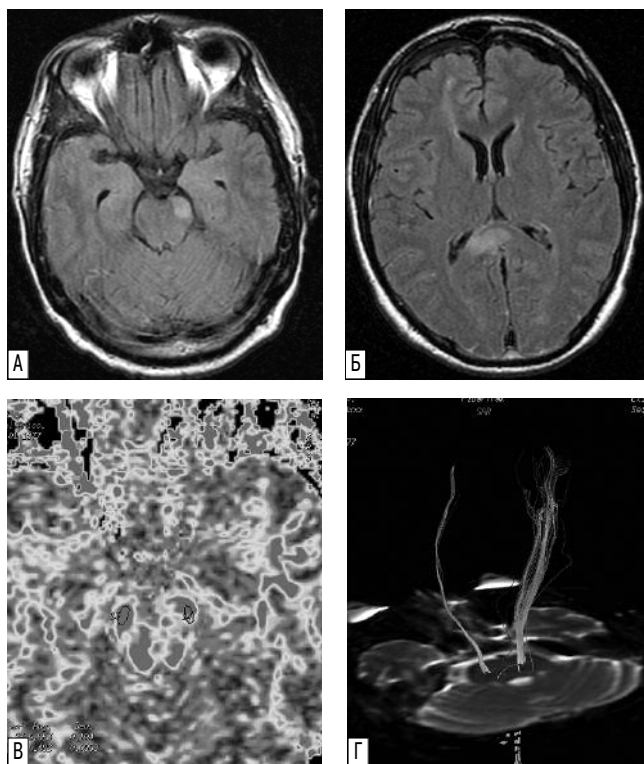


рис. 3: ДАП (10-е сутки после травмы, кома, 7 баллов по ШКГ).

Очаги повреждения в области левой ножки мозга, валика мозолистого тела, белом веществе лобных долей, FLAIR MPT (А,Б). На карте фракционной анизотропии (В) выявляется снижение значений ФА в области левой ножки мозга. При трактографии (Г) определяется асимметрия кортикоспинальных трактов, этому соответствовал контралатеральный гемипарез. Исход – умеренная инвалидизация.

полагать, что первичное повреждение проводящих путей (в структурах КСТ и мозолистого тела) при ДАП приводит к аксональной дегенерации, вызывающей более существенное снижение анизотропии со 2–3-ей недели после травмы. Таким образом, первичные повреждения мозга, и в частности ДАП, являются триггером дегенеративных изменений аксонов и миелиновых оболочек белого вещества мозга, приводящих к их деструкции и атрофии через 2–3 месяца после травмы (рис. 4).

Дальнейшие исследования с использованием ДТМРТ в разные сроки после травмы помогут определить качественные и количественные изменения трактов белого вещества мозга и их клинические корреляции, что позволит глубже проникнуть в основы патогенеза травматической болезни мозга.

Функциональная МРТ позволяет выявлять повышенную или пониженную мозговую активность в ответ на различные нагрузки (речевые, двигательные, чувствительные), а также обнаруживать смещение и сдавление центров речи, движений и других корковых функций. Функциональная МРТ приобретает особую значимость для диагностики и оценки эффективности лечения легкой и среднетяжелой ЧМТ, включая когнитивные функции.

Методы нейровизуализации способствуют изучению патогенеза ЧМТ, прежде всего отека и ишемии мозга. Наиболее тяжелая форма вторичной ишемии мозга и развитие обширного цитотоксического отека наблюдается при транстенториальном вклинении (рис. 5).

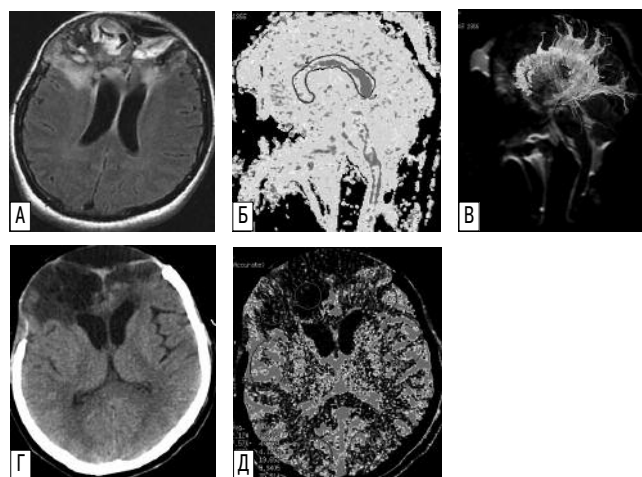


рис. 4: Тяжелая черепно-мозговая травма: сочетание ушибов лобных долей и ДАП.

На МРТ через 1,5 месяца после травмы определяются остатки геморагий и рубцово-атрофические изменения лобных долей (FLAIR – А), атрофия передней половины мозолистого тела, снижение показателей фракционной анизотропии в ней (ФА-карта – Б, трактография – В). Снижение показателей регионарного мозгового кровотока (rCBF) в лобных долях при КТ-перфузии (Г, Д). Исход – глубокая инвалидизация.

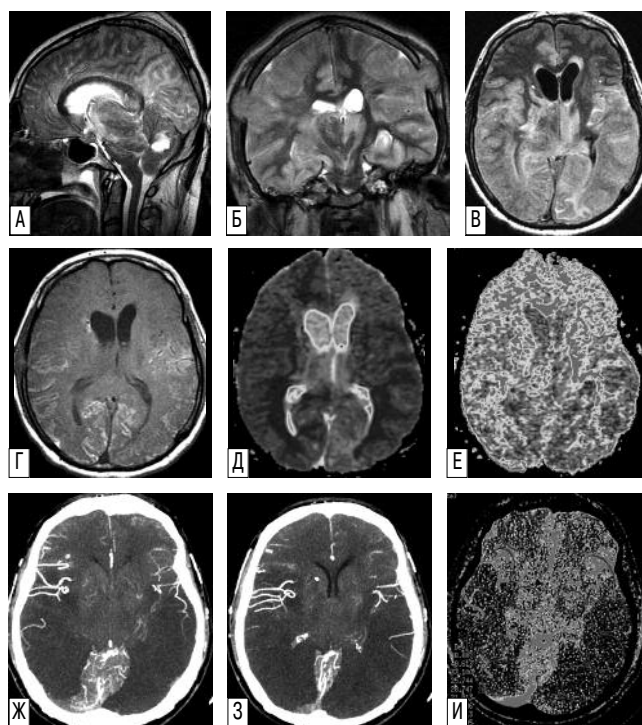


рис. 5: Нисходящее транстенториальное вклинение и развитие вторичной ишемии. 17-е сутки после травмы, атоническая кома, 3 балла по ШКГ. На МРТ в Т2 режиме в сагиттальной (А) и фронтальной (Б) проекциях определяется смещение медиальных отделов височных долей в вырезку намета мозжечка с ущемлением ствола. В режиме FLAIR (В), Т1 (Г), на карте диффузии (Д), карте анизотропии (Е) определяются обширные двусторонние зоны цитотоксического отека и нарушения структуры белого и серого вещества мозга. При КТАГ (Ж, З) и при КТ-перфузии (И) – отсутствие кровотока в зонах ишемии.

Использование КТ-перфузии для исследования регионарного мозгового кровотока при разных видах ЧМТ и в разные ее периоды показало, что этот метод существенно дополняет исследования структурных повреждений коли-

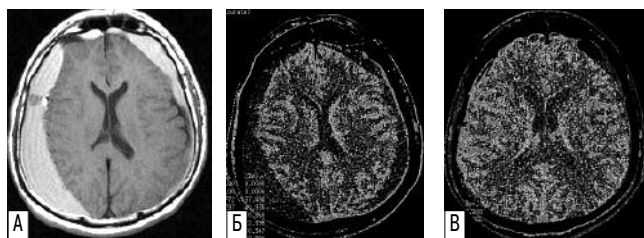


рис. 6: Двухсторонние хронические субдуральные гематомы.

(МРТ T1 – А). При КТ-перфузии (Б) наблюдается снижение регионарного мозгового кровотока в подлежащих гематомам участках и легкая асимметрия кровотока между полушариями. Через 4 недели после дренирования гематом определяется расправление желудочков, при КТ-перфузии обнаружена нормализация показателей rCBF (В).

чественными показателями гемодинамики как при очаговых ушибах, так и при диффузном повреждении мозга [27]. Хронические субдуральные гематомы – четкая модель длительной олигемии мозга. Мы можем наблюдать при помощи КТ-перфузии нормализацию кровотока после закрытого дренирования гематом и восстановление исходного объема мозга (рис. 6).

МР-спектроскопия открывает новые возможности в изучении церебрального метаболизма при нейротравме. В частности, в зонах аксонального повреждения в мозолистом теле определяется повышение холина, снижение N-ацетиласпартата, появление пика лактата. Недавно получены принципиально важные данные о возможностях МР-спектроскопии в идентификации нейрональных стволовых клеток в живом мозге человека, что открывает новые возможности в изучении роли нейрогенеза при различной патологии мозга, в том числе и при ЧМТ [31].

Таким образом, различные нейровизуализационные методы, в совокупности с электроэнцефалографией, магнитной энцефалографией, вызванными потенциалами, неврологической оценкой, помогают раскрыть корреляты сохраненных и нарушенных функций мозга после ЧМТ [2].

Нейропротекция и нейрорегенерация

Главной стратегией лечения в острой фазе ЧМТ является предупреждение или смягчение каскада вторичных повреждений мозга, что требует прежде всего адекватной нейропротекции. Следующей главной стратегией лечения при тяжелой и среднетяжелой ЧМТ является способствование процессу нейрорегенерации (особенно поврежденных нейронов, аксонов) и васкуляризации.

Исследованиями последних лет показано, что имеется генетическая предрасположенность к различной степени выраженности вторичных реакций мозга в ответ на повреждение. Установлено, в частности, что у пострадавших с наличием в гене *Apolipoprotein allele 4* наблюдаются худшие исходы, чем у лиц с отсутствием этого признака [25].

Травма мозга вызывает не только каскад воспалительных реакций, но и одновременно индуцирует цепь нейрорегенеративных процессов. Ключевую роль в этих процессах играют стволовые клетки, локализующиеся в основном в субвентрикулярной зоне и гиппокампе, а также вблизи эпендимы центрального канала спинного мозга. В ответ на повреждение пролиферирующие стволовые клетки начинают мигрировать в поврежденную зону. Экспериментальными исследованиями

показано, что они потенциально способны дифференцироваться в нейрональные или глиальные клетки и осуществлять репарацию в случае травмы [15, 19].

Однако в клинических условиях возможности регенерации и восстановления функции центральной нервной системы значительно ограничены. Решить эту задачу в будущем возможно путем стимуляции нейрогенеза с использованием как эндогенных, так и экзогенных факторов.

Сотрясение головного мозга

Сотрясение головного мозга (СГМ) по частоте занимает первое место в структуре черепно-мозгового травматизма. По данным изучения эпидемиологии ЧМТ, проведенного в 1987–1995 гг. НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко РАМН, среди клинических форм во всех регионах страны доминирует сотрясение мозга, составляя от 63% (Ижевск) до 90% (Санкт-Петербург) [4]. В абсолютных цифрах число пострадавших с сотрясением мозга в России ежегодно достигает 350–400 тыс. В Америке и Европе на «mild brain injury» (легкая травма головного мозга), основу которой составляет сотрясение мозга, также приходится 60–90% всех пострадавших с ЧМТ. У 4/5 всех госпитализированных по поводу ЧМТ ставится диагноз «сотрясение мозга» [4].

Проведенные нами исследования [8] позволяют обсудить ряд важных медицинских, психологических и социальных аспектов, связанных с клиническим течением СГМ во всех его периодах.

Надо учитывать, что, хотя СГМ и ушиб мозга легкой степени тяжести классификационно объединены в рубрику «легкая ЧМТ», патоморфология их различна. СГМ относят к легкой форме диффузного аксонального повреждения, а ушиб мозга легкой степени – к очаговым повреждениям. Поэтому более корректно их раздельное изучение.

Сравнительный анализ результатов обследования в остром периоде ЧМТ сопоставимых групп госпитализированных и негоспитализированных пострадавших с СГМ без отягощенного преморбида не выявил между ними каких-либо существенных различий.

В первые дни после сотрясения мозга тяжесть состояния пациентов была обусловлена выраженностью таких признаков, как головная боль, головокружение, тошнота, слабость. Сроки регресса симптоматики у подавляющего большинства пострадавших обеих групп составляли в среднем 4–5 суток.

В части наблюдений субъективные симптомы при СГМ держались более длительное время по разным причинам, в том числе вследствие установок, связанных с судебно-медицинской экспертизой или бытовыми обстоятельствами, а также психогенных реакций на происшедшее. Под влиянием ЧМТ у пострадавших может обостряться различная дотравматическая церебральная или соматическая патология. Наличие в анамнезе ранее перенесенной ЧМТ также влияет на продолжительность головных болей и другой симптоматики при СГМ.

Важно, что сроки восстановления обычного самочувствия в сочетании с регрессом неврологической симптоматики СГМ не зависели от того, был ли пострадавший госпитализирован.

зирован, или лечился амбулаторно. Следует отметить, что сроки временной нетрудоспособности также статистически достоверно не отличались – в I-й группе в среднем они составляли $14,9 \pm 2,7$ сут., во II-й группе – $14,5 \pm 3,8$ сут.

При анализе объема лечебных мероприятий отмечено совпадение основных групп препаратов, назначаемых как врачами стационара, так и амбулаторной практики. Однако первыми значительно чаще назначались дегидратирующие препараты и анальгетики ($p < 0,05$). Статистически достоверных различий по применению других групп лекарственных средств не выявлено.

При анкетировании обнаружено, что пострадавшие с СГМ, лечившиеся в стационаре, были более ответственны и дисциплинированы в плане приема лекарственных препаратов, в то время как проходившие курс лечения в амбулаторных условиях на фоне быстрого улучшения самочувствия часто принимали лекарства несистематически, от случая к случаю. Подчеркнем, что четкой зависимости результатов лечения СГМ в остром периоде от объема медикаментозной терапии не установлено.

Итак, в целом сравнительный анализ субъективных и объективных симптомов свидетельствует о том, что клиническое течение острого периода СГМ в обеих группах пострадавших – стационарной и амбулаторной – не имеет каких-либо статистически достоверных существенных отличий [8].

Тактика лечения пострадавших с легкой ЧМТ в остром периоде является предметом дискуссий. При изучении легкой ЧМТ в США было выявлено, что средняя длительность пребывания в госпитале пострадавших, имевших при поступлении 13–14 баллов по ШКГ, составляет 3 дня, а имевших 15 баллов – 2 дня. Аналогична ситуация в Германии, Италии и ряде других стран. Концептуально – основная задача госпитализации при легкой ЧМТ состоит в том, чтобы исключить более тяжелую травму. Но реально большая часть пострадавших с легкой ЧМТ вообще не госпитализируется. В частности, в США из 700 тыс. случаев mild brain injury около 500 тыс. лечатся амбулаторно. Конечно, в приемном покое им предварительно проводится тщательное неврологическое обследование и КТ, при необходимости – другие исследования. В дальнейшем пострадавший в ясном сознании при отсутствии тяжелой головной боли, очаговых и менингеальных симптомов может быть отпущен домой с учетом благоприятных условий и возможности срочного возвращения в стационар при ухудшении самочувствия. Эта тенденция обосновывается тем, что возвращение больного в привычную для него среду способствует более быстрой реабилитации. Напротив, необоснованное нахождение в стационаре с постоянным напоминанием персоналом об опасности нарушения постельного режима считается очевидной ошибкой с негативным ятрогенным воздействием.

Однако СГМ является преимущественно обратимой клинической формой ЧМТ. Поэтому, как подтвердили наши исследования, до 90% наблюдений СГМ при отсутствииотягощающих травму обстоятельств завершаются клиническим выздоровлением пострадавших, в остальных случаях отмечаются последствия неинвалидирующего характера.

Необходимо учитывать, что даже современные исследования по исходам легкой ЧМТ, где главным ее критерием в

остром периоде является констатация 13–15 баллов по ШКГ, оказываются несостоятельными. При таком подходе в группу «легкая ЧМТ» попадает как истинное СГМ, так и переломы черепа, оболочечные гематомы, очаговые ушибы, обнаруживаемые затем на КТ или МРТ. Естественно, что изучение последствий легкой ЧМТ при неадекватных ее критериях в остром периоде даст утяжеленные результаты исходов, особенно при 13 баллах ШКГ.

В нашем исследовании, помимо строгих критериев отбора, все пострадавшие при поступлении имели уровень сознания, соответствующий 15 баллам по ШКГ. КТ и МРТ позволяли исключать более тяжелые формы повреждения головного мозга. Все это в конечном итоге позволяет считать полученные нами результаты достоверными, а выводы о течении и исходах сотрясения головного мозга – корректными.

Основными синдромами промежуточного и отдаленного периодов СГМ, как следует из данных литературы и результатов собственных исследований, являются астенические и вегетативные нарушения, при этом симптоматика ярче проявляется в промежуточном периоде ЧМТ.

При его изучении было отмечено, что спустя 2–3 недели после нормализации самочувствия у определенной категории пострадавших (в среднем 28% от всей группы исследуемых) вновь появляется ряд жалоб, выявляемых в большинстве случаев при анкетировании и активном опросе. Дальнейший анализ позволил установить следующие факторы, способствующие их возникновению.

В большинстве случаев (90%) пострадавшие являлись жертвами несчастного случая или криминальной травмы. В дальнейшем этот факт, являющийся сам по себе стрессогенным, мог, по нашему мнению, оказывать существенное влияние на течение посттравматического периода, «провоцируя» формирование (вольно или невольно) определенных рентных установок со стороны пострадавших. При сравнении с контрольной группой, в которую вошли пострадавшие, не предъявлявшие жалоб через месяц после ЧМТ, установлено, что число жертв криминальной травмы среди этих пострадавших достоверно меньше, составляя лишь 30% ($p < 0,0001$).

Зафиксированные в 68% наблюдений последствия СГМ судебные разбирательства по поводу травмы, а также наличие в 49% случаев нанесения ЧМТ эмоционально значимым для пострадавшего лицом способствовало, по нашему мнению, хронизации части жалоб, в особенности посттравматическую головную боль. В то же время в группе выздоровевших пострадавших судебные разбирательства отмечены всего в 17% случаев ($p < 0,0001$), при этом в большинстве своем (в 88%) травма была нанесена неизвестными лицами.

При анализе особенности личности пострадавших с последствиями СГМ было выявлено, что 76 % из них были пессимистически настроены, фиксированы на заболевании, стремились к повторным курсам лечения. В сравнении укажем, что в группе выздоровевших данные личностные установки отмечены лишь у 9% ($p < 0,0001$).

Как уже было отмечено, группы пострадавших, лечившихся стационарно и амбулаторно, не отличались по возрасту, полу, основным клиническим признакам. Сроки

временной нетрудоспособности у пострадавших также не имели достоверных отличий, составляя у лечившихся в стационаре $15,1 \pm 2,1$ дня, у лечившихся амбулаторно — $14,5 \pm 3,8$ дней. При этом выявлено достоверно большее ($p < 0,001$) количество пациентов, предъявлявших жалобы через месяц, среди получивших лечение в стационаре. Анализируя причины, было установлено, что у 1/3 из них койко-день превышал среднестатистический и равнялся в среднем 10–14 суткам, между тем показания для столь длительного стационарного лечения (плохое самочувствие пациентов, отсутствие регресса неврологической симптоматики) отсутствовали. У 1/4 части пациентов этой же группы в процессе госпитализации сформировалось стойкое представление о непереносимых «грозных последствиях ЧМТ». Данные опасения были вынесены, по словам пациентов, из бесед с окружающими, в том числе с врачами, средним медицинским персоналом, а также из разговоров с другими пациентами и могли повлиять на формирование психовегетативного синдрома.

При изучении экономической составляющей проблемы были рассчитаны прямые (медицинские) расходы, связанные с лечением пострадавших с СГМ в условиях нейрохирургического стационара и в амбулаторно-поликлинических условиях. Прямые расходы рассчитывались по медико-экономическим стандартам стационарной и амбулаторно-поликлинической помощи больным данной категории. При этом у пациентов обеих групп учитывалось среднее число посещений на 1-го больного в течение года после травмы (включая острый период), связанные с ЧМТ, а у пациентов I-й группы также средние сроки пребывания в стационаре.

Анализ расходов показал, что при ведении пострадавших с СГМ в условиях нейрохирургического стационара в среднем в течение года на одного пациента затрачивается в 11,3 раза больше средств, чем при наблюдении этой же категории пострадавших в амбулаторных условиях. Понятно, что необходимо дальнейшее изучение экономической составляющей разных вариантов лечения СГМ. Однако подчеркнем, что главным, безусловно, является создание таких организационных форм лечения ЧМТ, которые бы обеспечивали лучший клинико-социальный эффект.

Итак, с учетом всех обстоятельств допустимо пострадавших с СГМ преимущественно лечить на дому. Однако для адекватного решения в каждом конкретном случае СГМ необходимо неукоснительно соблюдать следующие условия:

Тщательный неврологический осмотр, 15 баллов по ШКГ, с обязательным подкреплением данными КТ или МРТ для исключения очагового повреждения мозга.

Общеклиническое состояние больного с учетом его возраста и преморбида, не требующее активной медикаментозной терапии.

Благоприятные домашние условия с реальной возможностью периодического врачебного контроля и срочной госпитализации при ухудшении состояния. При сочетанной ЧМТ, церебральное состояние которой представлено СГМ, показания к стационарированию диктуются внецеребральными повреждениями.

В заключение подчеркнем: если СГМ является легкой формой ЧМТ, то это не означает облегченного отношения к нему как со стороны врачей, так и стороны пациентов, ибо в таком случае могут быть упущены реальные шансы на полное выздоровление.

Международные рекомендации, основанные на доказательной медицине

Повышение общего уровня оказания помощи населению при нейротравме обеспечивает доказательная медицина, основанная на достоверных мультицентровых кооперативных исследованиях, а также метаанализе публикаций. Такой подход позволяет объективно отбирать наиболее совершенные и эффективные методы диагностики, лечения, прогноза, профилактики, организации помощи при нейротравме [3].

Эта стратегия позволяет существенно улучшить качество лечебно-диагностического процесса, адекватно им управлять и сравнивать его результаты в разных медицинских учреждениях, а также создавать многоцелевые банки данных.

Рекомендации по лечению тяжелой ЧМТ включают следующие разделы: артериальное давление и оксигенация, гипертоническая терапия, гипотермия; показания для мониторинга внутричерепного давления, технология его осуществления, критерии для лечения внутричерепной гипертензии; церебральное перфузионное давление, мониторинг оксигенации мозга, профилактика инфекции, тромбоза глубоких вен; анестезия, обезболивание и борьба с возбуждением; питание, профилактика судорог, гипервентиляция, стероиды [13].

Спектр международных «Рекомендаций» по ЧМТ постоянно расширяется и к настоящему времени охватывает: 1) неотложное медикаментозное лечение тяжелой ЧМТ у младенцев, детей и подростков [12]; 2) хирургическое лечение травматических повреждений мозга [14]; 3) лечение огнестрельных проникающих краиниоцеребральных ранений [10, 21]; 4) легкие травматические повреждения мозга [27]; 5) лечение апаллического синдрома / вегетативного статуса [28]; 6) фармакологическое лечение психических последствий черепно-мозговой травмы [29].

Прогнозирование исходов черепно-мозговой травмы

Предсказание исходов ЧМТ основывается на учете таких факторов, как тяжесть повреждения мозга, механизм травмы, наличие и характер экстракраниальных повреждений, наличие вторичных повреждений мозга, размеры и реактивность зрачков, сохранность или нарушения окулоцефалического и окуловестибулярного рефлексов, характер моторных ответов. Важную роль в прогнозировании течения и исходов ЧМТ имеют данные КТ и МРТ, измерения внутричерепного давления, вызванные потенциалы, исследования биомаркеров повреждения мозга в крови и цереброспинальной жидкости [22].

Наиболее распространенной для оценки исходов травматического повреждения мозга является шкала исходов Глазго [20].

Если раньше основное внимание в предсказании течения и исходов ЧМТ уделяли тяжелой травме, то в настоящее время в сферу прогноза все больше входит среднетяжелая и легкая черепно-мозговая травма. Здесь речь идет не о риске летального исхода, а о прогнозировании сроков и степени восстановления нарушенных функций и работоспособности.

Итак, в нейротравматологии наступила новая эра с решением задач компьютерной визуализации головного мозга и функционального мониторинга, с расширением знаний по патогенезу и саногенезу травматической патологии ЦНС, с разработкой эффективных методов интенсивной терапии, реконструктивной и минимально инвазивной хирургии

нейротравмы и ее последствий в рамках доказательной медицины.

Вместе с тем количество нейротравмы повсеместно растет, ее последствия негативно влияют на демографическую, социальную и экономическую ситуацию. Однако в настоящее время появились возможности интенсификации исследований по изучению механизмов повреждения и регенерации нервной системы, по получению прицельных препаратов для нейропротекции и восстановления поврежденных функций, по организации эффективной медицинской помощи и реабилитации пострадавших.

Список литературы

1. Коновалов А.Н., Потапов А.А., Лихтерман Л.Б. и др. Хирургия последствий черепно-мозговой травмы. М., 2006: 352.
2. Потапов А.А., Кравчук А.Д., Захарова Н.Е. и др. Черепно-мозговая травма. В кн.: Корниенко В.Н., Пронин И.Н. Диагностическая нейрорадиология. М., 2006: 871–968.
3. Потапов А.А., Лихтерман Л.Б., Зельман В.Л. и др. Доказательная нейротравматология. М., 2003: 517.
4. Непомнящий В.П., Лихтерман Л.Б., Ярцев В.В. Эпидемиология черепно-мозговой травмы и ее последствий. В кн.: Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. / Под ред. А.Н. Коновалова, Л.Б. Лихтермана, А.А. Потапова. М.: Антидор, 1998: 129–151.
5. Потапов А.А. Основные звенья патогенеза черепно-мозговой травмы В кн.: Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. / Под ред. А.Н. Коновалова, Л.Б. Лихтермана, А.А. Потапова. М.: Антидор, 1998: т. I: 157–165.
6. Потапов А.А., Лихтерман Л.Б. Черепно-мозговая травма В кн.: Клиническая неврология, ч. I. Основы нейрохирургии / Под ред. А.Н. Коновалова. М.: Медицина, 2004: т. III.
7. Захарова Н.Е., Потапов А.А., Корниенко В.Н., Пронин И.Н., Фадеева Л.М. и др. Исследования регионарного объемного мозгового кровотока и объема крови с помощью КТ-перфузии у больных с черепно-мозговой травмой и ее последствиями. В сб. Матер. IV съезда нейрохирургов России, Москва, 28–22 июня 2006: 504.
8. Лихтерман Л.Б., Кравчук А.Д., Филатова М.М. Сотрясение головного мозга: тактика лечения и исходы. М., 2008: 157.
9. Пронин И.Н., Фадеева Л.М., Захарова Н.Е. и др. Диффузионная тензорная магнитно-резонансная томография и трактография. Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2008; т. 2: 1: 32–40.
10. Aarabi B., Alden T.D., Chesnut R.M. et al. Guidelines for the management of penetrating brain injury. J. Trauma 2001; 51: 1–40.
11. Adams J.H., Graham D.I. (1994). An Introduction to Neuropathology. Churchill Livingstone: Edinburgh.
12. Adelson P.D., Bratton S.L., Carney N. Guidelines for acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children and adolescents. Pediatric. Crit. Care Med 2003; 4: 417–491.
13. Bratton S., Bullock M.R., Carney N. et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury (3d Edition). J. Neurotrauma 2007; 24: 1–100.
14. Bullock R. et al. Guidelines for surgical management of TBI. Neurosurgery, 2000; 58: 3, March, Suppl.: 2–62.
15. Cao Q., Benton R.L., Whittemore S.R. et al. Stem cell repair of central nervous system injury. J. Neurosci Res 2002; 68: 501–510.
16. Conemaugh International Symposium. Report to Congress of the United States of America. A call for Action (2005): 13–16 October: 1–4.
17. Firsching R., Woischneck D., Klein S. et al. Classification of severe head injury based on magnetic resonance imaging. Acta Neurochir. (Wien) 2001; 143: 263–271.
18. Gantwerker B.P., Hoffer A., Preul M.C., Theodore N. Current Concept in Neural Regeneration after Traumatic Brain Injury. Barrow Quarterly 2007; 23: 1: 15–19.
19. Horner P.J., Gage F.H. Regenerating the damaged central nervous system. Nature 2007; 407: 963–970.
20. Jennet B., Bound M. Assessment of outcome after severe brain damage. Lancet 1975; 1: 480–484.
21. Knuth T., Letarte P.B., Ling G. et al. Guidelines for field management of combat related head trauma. Brain Trauma Foundation. N.Y., 2005.
22. Brain injury. The IMPACT Study. J. Neurotrauma (2007); 24: 2: 232–239.
23. Marshall L.F., Marshall S.B., Klauber M.R. et al. (1992). The diagnosis of head injury requires a classification based on computed axial tomography. J. Neurotrauma, 9 Suppl. 1: 287–292.
24. Saatman K.E., Duhaime A.C., Bullock R. et al. Classification of Traumatic Brain Injury for Targeted Therapies. J. of Neurotrauma 2008; 25: 7: 719–738.
25. Teasdale T.W., Murray G.D., Bicol J.A. The association between APOE 4, age and outcome after head injury: a prospective cohort study. Brain 2005; 128: 2556–2561.
26. Traumatic brain injury in the United States (authors Langlois J.A., Rutland-Brown W., Thomas K.E.), USA 2006: 55.
27. Vos P.E., Battistini L., Birbamer G. et al. EFNS Guidelines on mild traumatic brain injury: report of EFNS task force. European. J. of Neurology 2002; 9: 207–219.
28. von Wild K., Gerstenbrand F., Dolce G. et al. Guidelines for Quality Management of Apallic Syndrome/Vegetative State (2007). Eur. J. of Trauma. Emerg. Surg; 3: 268–292.
29. Warden D.L. et al. Guidelines for the Pharmacological Treatment of Neurobehavioural Sequelae of Traumatic Brain Injury (2006). J. Neurotrauma; 23: 10: 1468–1501.
30. Zakharova N., Potapov A., Kornienko V., Pronin I., et al. Diffusion tensor MRI of white matter tracts in diffuse axonal injury. 6th Black Sea Neurosurgical Congress, Istanbul (Turkey), 16–18 October 2009: 178.
31. Manganas L.N., Zhang X., Li Y. et al. Magnetic Resonance Spectroscopy Identifies Neural Progenitor Cells in the Human Brain. Science 2007; 318: 980–985.

Modern approaches to the management of traumatic brain injury

A.A. Potapov, L.B. Likhтерman, A.D. Kravchuk, V.N. Kornienko, N.E. Zakharova, A.V. Oshorov, M.M. Filatova

The Burdenko Neurosurgery Institute, Moscow

Key words: head injury, neuroprotection, MRI, diffuse axonal injury, brain concussion.

The authors report on the problem of Traumatic Brain Injury (TBI) and main ways of its solution. Special emphasis is being placed on literature data bank and personal experience in studying and making precise diagnosis of diffuse and focal brain damage using Diffuse-tensor MRI (DT-MRI) and its other modalities. A comparative analysis of DT-MRI findings in 8 healthy volunteers and 22 patients in coma with severe diffuse axonal injury (DAI) at the period of 2–17 days after trauma demon-

strated significant changes in the corpus callosum and corticospinal tracts (CST) caused by DAI. Fractional anisotropy was considered the most sensitive indicator of their damage in the early stage of DAI. The authors developed and described a new approach to the management of brain concussion which allows out-patient treatment of such patients provided there is no focal damage at GCS 15 and on condition thorough neurological and regular CT- and MRI examinations are performed.

Контактный адрес: Александр Дмитриевич Кравчук – проф., д. м. н., ведущий научный сотрудник НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко РАМН; e-mail: Kravtchouk@nsi.ru

А.А. Потапов – проф., д. м. н., академик РАМН, зам. директора по научной работе НИИ нейрохирургии;

Л.Б. Лихтерман – проф., д. м. н., гл. науч. сотр. НИИ нейрохирургии;

В.Н. Корниенко – проф., д. м. н., академик РАМН, руководитель отделения рентгенологии НИИ нейрохирургии;

Н.Е. Захарова – к. м. н., науч. сотр. НИИ нейрохирургии;

А.В. Ошоров – к. м. н., ст. науч. сотр. НИИ нейрохирургии;

М.М. Филатова – к. м. н., зав. неврологическим отделением республиканской больницы г. Ижевска.

Структура атеросклеротических бляшек каротидного синуса и нарушения мозгового кровообращения

Т.С. Гулевская, В.А. Моргунов, П.Л. Ануфриев

Научный центр неврологии РАМН, Москва

При морфологическом исследовании 200 атеросклеротических бляшек каротидного синуса, полученных при каротидной эндартерэктомии, выявлены структурные компоненты и процессы, характерные для тяжелой формы атеросклероза: очаги атероматоза и отека, некроз коллагеновых и эластических волокон, вновь образованные сосуды и кровоизлияния различной давности, липофаги и лимфоциты, участки фиброза и кальциноза, а также истончение и изъязвление покрышки, тромбы и содержимое бляшек (атероматозные массы, кристаллы холестерина, липофаги, кальцификаты) на их поверхности. Клинико-морфологические сопоставления показали, что у больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе имеются признаки более тяжелого атеросклероза каротидного синуса, чем у больных с асимптомным стенозом. У них чаще выявлялись «нестабильные» атеросклеротические бляшки, характеризующиеся резким преобладанием в них очагов атероматоза над участками фиброза и кальциноза, истончением и разрушением покрышки, формированием тромбов на ее поверхности. Установлено, что существенную роль в патогенезе кровоизлияний в атеросклеротическую бляшку каротидного синуса может играть сопутствующая артериальная гипертензия.

Ключевые слова: атеросклероз, каротидный синус, каротидная эндартерэктомия, структура бляшек.

В последние десятилетия достигнут значительный прогресс в изучении различных форм ишемических нарушений мозгового кровообращения (ИНМК), одной из ведущих причин которых является атеросклероз магистральных артерий головы — внутренних сонных (ВСА) и позвоночных артерий, и в первую очередь атеростеноз (стенозирующий атеросклероз) каротидного синуса (КС). Установлено, что наряду со степенью атеростеноза КС важную роль в патогенезе ИНМК в каротидной системе могут играть структурные особенности атеросклеротических бляшек, а также изменения, происходящие в них в процессе течения и прогрессирования атеросклероза и приводящие к трансформации «асимптомной» бляшки в «симптомную» или «стабильной» в «нестабильную» [4, 8, 10–12, 15, 16]. При этом резко повышается риск возникновения тромбоза КС, артериоартериальной атеро- и тромболии дистальных отделов ВСА и ее ветвей, что приводит, как правило, к тяжелым ИНМК с развитием инфарктов мозга различной величины и локализации.

Одним из приоритетных направлений в изучении патогенеза ИНМК является морфологическое исследование структуры атеросклеротических бляшек КС и сопоставление ее с клиническими данными и результатами клинико-инструментальных исследований. Целью этих исследований и сопоставлений является выявление роли структурных компонентов бляшек в патогенезе ИНМК, а также оценка риска возникновения первичных или повторных ИНМК и решения вопроса о показаниях к каротидной эндартерэктомии (КЭ), проводимой с целью предотвращения ИНМК, операции, которая в последние годы получила широкое распространение в ряде стран, включая Российскую Федерацию [1, 3, 6, 7, 13]. Абсолютными показаниями к КЭ являются преходящие ИНМК или перенесенный ишемический инсульт с неглубоким остаточным неврологическим дефицитом при

атеростенозе КС на 70% и более [18]. Однако необходимость проведения данной операции остается дискуссионной при степени атеростеноза менее 70% у больных, перенесших ИНМК, а также при асимптомном стенозе КС [2, 21]. В связи с этим изучение структурных особенностей «симптомных» и «асимптомных» атеросклеротических бляшек при разной степени стеноза КС имеет значение при уточнении показаний к КЭ.

В настоящее время при решении вопроса о показаниях к КЭ широко практикуется предоперационное ультразвуковое дуплексное сканирование ВСА, с помощью которого определяются степень атеростеноза КС, эхоструктура бляшек, а также состояние их покрышки. При этом соответствие структуры бляшек их эхохарактеристикам отмечается в 67–90% случаев [9, 19]. Довольно большое расхождение результатов исследований указывает на необходимость углубленного изучения структуры бляшек КС и сопоставления ее с данными дуплексного сканирования с целью выявления компонентов и процессов в бляшках, определяющих их ультразвуковые свойства, а также причин несоответствия ультразвуковых характеристик и структуры бляшек. Проведенное нами сопоставление результатов морфологического исследования бляшек, удаленных при КЭ, с данными предоперационного дуплексного сканирования ВСА показало высокую чувствительность (84%) этого метода в определении структуры бляшек [5].

Следует отметить, что при морфологическом исследовании атеросклеротических бляшек, удаленных при КЭ, авторы, как правило, ограничиваются изучением 3–4 компонентов и процессов в небольшом количестве бляшек [8, 10, 14–17]. Это свидетельствует о необходимости проведения более детальных морфологических исследований атеросклеротических бляшек КС, полученных при КЭ, на материале, достаточном для достоверных выво-

дов о характере течения атеросклероза в этом отделе артериальной системы головного мозга, а также о роли тех или иных структурных компонентов и процессов бляшек в патогенезе ИНМК, что и явилось целью настоящей работы.

Материал и методы исследования

Проведено макро- и микроскопическое исследование 200 атеросклеротических бляшек, удаленных при КЭ у 183 больных (у 17 — операция проведена на обеих ВСА), среди которых было 146 мужчин и 37 женщин в возрасте от 45 лет до 81 года; средний возраст больных — 61 год. КЭ выполнялась в отделении сосудистой хирургии НИИ хирургии им. А.В. Вишневского РАМН и в ангионейрохирургическом отделении НЦ неврологии РАМН. Атеростеноз у всех больных был гемодинамически значимым, бляшки суживали просвет КС у большинства из них (84% больных) на 70% и более.

Из 200 бляшек КС 83 удалено у 79 больных с ИНМК в анамнезе, 50 (63%) из которых перенесли ишемический инсульт с негрубым остаточным неврологическим дефицитом, 29 (37%) — преходящие ИНМК в бассейне ветвей оперированной ВСА. У 4 больных выполнена двусторонняя КЭ по поводу преходящих ИНМК. 117 бляшек удалено у 104 больных с асимптомным стенозом КС, при этом 13 из них произведена двусторонняя КЭ. У 58 (73%) больных с ИНМК и у 69 (66%) больных с асимптомным атеростенозом КС диагностирована также артериальная гипертония.

Проведено сопоставление данных морфологического исследования атеросклеротических бляшек, удаленных у больных с ИНМК («симптомные» бляшки) и при асимптомном стенозе КС («асимптомные» бляшки). Сопоставление структуры «симптомных» и «асимптомных» бляшек проводилось с учетом степени стеноза КС, которая определялась в предоперационном периоде с помощью ультразвукового дуплексного сканирования. В зависимости от степени выраженности атеростеноза КС выделены 3 группы атеросклеротических бляшек: стеноз на 50–69% (1-я группа), 70–89% (2-я группа) и 90–95% (3-я группа). 1-ю группу составили 16 «симптомных» бляшек (2 из них удалены у одного больного) и 15 «асимптомных»; 2-ю группу — 46 «симптомных» бляшек и 84 «асимптомных» (удалены у 43 и 71 больного соответственно); 3-ю группу — 21 «симптомная» бляшка и 18 «асимптомных».

Биоптаты после фиксации в растворе формалина разрезали на несколько блоков, ориентируясь на такие видимые макроскопически изменения, как изъязвления поверхности бляшек, тромбы, кровоизлияния в бляшки, максимально выраженный стеноз КС и другие изменения. Блоки заливали в парафин, срезы толщиной 5–8 мкм окрашивали гематоксилином и эозином по ван Гизону; для выявления эластических волокон, соединений железа, извести и фибрина применялись соответственно методы Вейгерта, Перльса, Коссы и Шуенинова. При исследовании биоптатов учитывались их изменения, связанные с хирургическими манипуляциями: полное или частичное отсутствие эндотелия, проникновение (затеки) крови в стенку КС, разрывы и надрывы ее, частичная утрата атероматозного и петрифицированного содержимого бляшки.

Каждая бляшка изучалась с использованием карты морфологического исследования биоптата, которая была разработана в лаборатории патологической анатомии НЦ неврологии РАМН (патент на изобретение № 2319146 от 18.10. 2006 г. «Способ определения причины возникновения ишемического нарушения мозгового кровообращения при атеросклерозе синуса ВСА»). В соответствии с картой проводилась детальная оценка структуры каждой бляшки — учет 24 компонентов и процессов (очаги атероматоза, фиброза, кальциноза, некроза и отека волокнистых структур, липофаги, вновь образованные сосуды, кровоизлияния в бляшку, истончение и изъязвление покрышки и др.), а также количества (малое, умеренное, большое) или степени выраженности (слабая, умеренная, резкая) их; в пределах каких оболочек КС локализуется бляшка; выходит ли бляшка за пределы биоптата, т.е. полностью ли она удалена; что находится в просвете КС — тромбы, части содержимого бляшки. По окончании исследования биоптата в карту заносилось заключение о структуре и особенностях атеросклеротической бляшки.

Статистическая достоверность полученных данных оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента, показатели и их различия считали значимыми при $p < 0,01$.

Результаты исследования и их обсуждение

Из 200 биоптатов 178 (89%) имели форму КС или форму бифуркации общей сонной артерии и начальных отделов внутренней и наружной сонных артерий с атеросклеротическими бляшками в их стенках (рис. 1, А); в остальных случаях биоптаты имели неправильную форму, их поверхности были бугристыми, изъязвленными и распадающимися (рис. 1, Б). В 14 (7%) бляшках обнаружены единичные и множественные кровоизлияния диаметром 0,1–0,3 см, в 10 (5%) биоптатах на поверхности бляшек были видны тромбы (рис. 1, В).

При микроскопическом исследовании в бляшках КС выявлялись структурные компоненты и процессы, характерные для тяжелой формы атеросклероза. В большинстве бляшек были обнаружены атероматозные массы с кристаллами холестерина среди них. В 50% биоптатов атероматозные массы в виде одного или нескольких очагов составляли основной объем бляшек (рис. 1, Г), при этом в части биоптатов поверхностные слои бляшек были истончены (рис. 1, Д) или разрушены. В 57 (29%) бляшках имелись небольшие или средней величины участки атероматоза, расположенные в их глубоких отделах.

В большинстве бляшек были обнаружены пылевидные, глыбчатые и пластинчатые кальцификаты, которые в основном имели небольшую величину и располагались в глубине бляшек. В 60 (30%) бляшках очаги кальциноза занимали не менее 1/4 их объема, при этом в 14 (7%) из них кальцификаты распространялись в поверхностные слои бляшек (рис. 1, Е).

Степень выраженности склеротических процессов в бляшках также была различной: в 18 (9%) бляшках участки фиброза занимали практически всю площадь срезов (рис. 1, Ж), в 132 (66%) — они не уступали по площади таким компонентам, как очаги атероматоза и кальциноза; в 50 (25%) бляшках фиброз был выражен незначительно. Во всех бляшках выявлялись также очаги гиалиноза, в глубоких отделах некоторых бляшек — очаги нек-

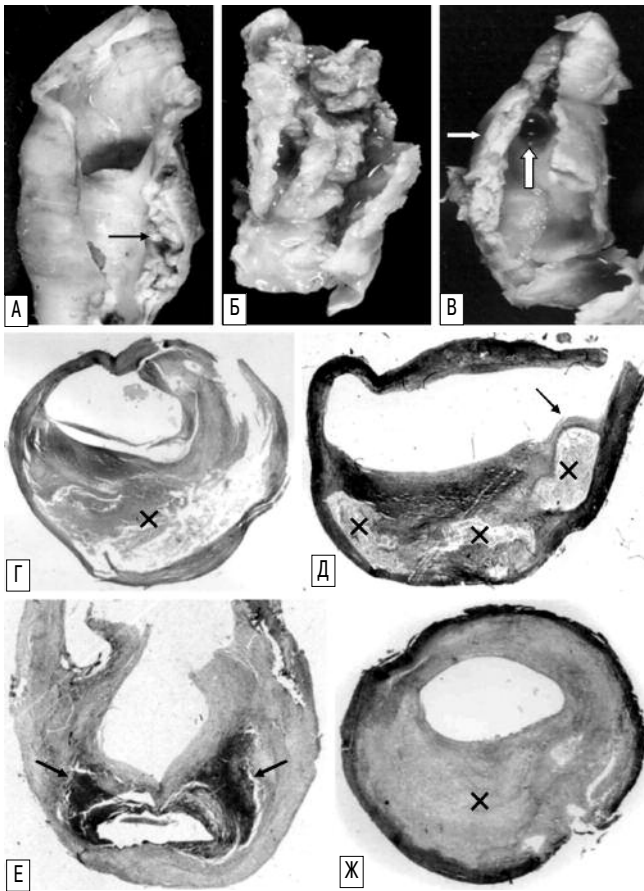


рис. 1: Атеросклеротические изменения каротидного синуса:

А – атеросклеротическая бляшка (обозначена стрелкой) в биоптате каротидного синуса;
Б – атеросклеротическая бляшка с распадающейся поверхностью;
В – атеросклеротическая бляшка (обозначена тонкой стрелкой) с пристеночным тромбом (обозначен толстой стрелкой);
Г – обширный очаг атероматоза (обозначен крестом) в стенозирующей атеросклеротической бляшке;
Д – стенозирующая атеросклеротическая бляшка с несколькими очагами атероматоза (обозначены крестами) и истончением покрышки бляшки над одним из них (обозначена стрелкой);
Е – очаги кальциноза (обозначены стрелками) в атеросклеротической бляшке;
Ж – стенозирующая атеросклеротическая бляшка с преобладанием фиброза;
А, Б, В – макрофото; Г, Е – окраска по методу ван Гизона; Д, Ж – окраска фукселином по методу Вейгера; Г–Ж – $\times 45$.

роза (рис. 2, А) и отека (рис. 2, Б) волокнистых структур, которые располагались в глубоких участках бляшек. В отдельных бляшках очаги отека занимали значительную часть площади их поперечного среза, что, вероятно, могло привести к увеличению объема бляшек, а следовательно, и степени стеноза КС.

Клеточные элементы в бляшках были в основном представлены липофагами (рис. 2, В), а также сидерофагами, лимфоцитами и плазмочитами, расположенными главным образом периваскулярно в виде небольших скоплений и инфильтратов. В 59 (30%) бляшках вблизи атероматозных масс были обнаружены гигантские многоядерные клетки типа гигантских клеток инородных тел, многие из которых содержали в цитоплазме кристаллы холестерина.

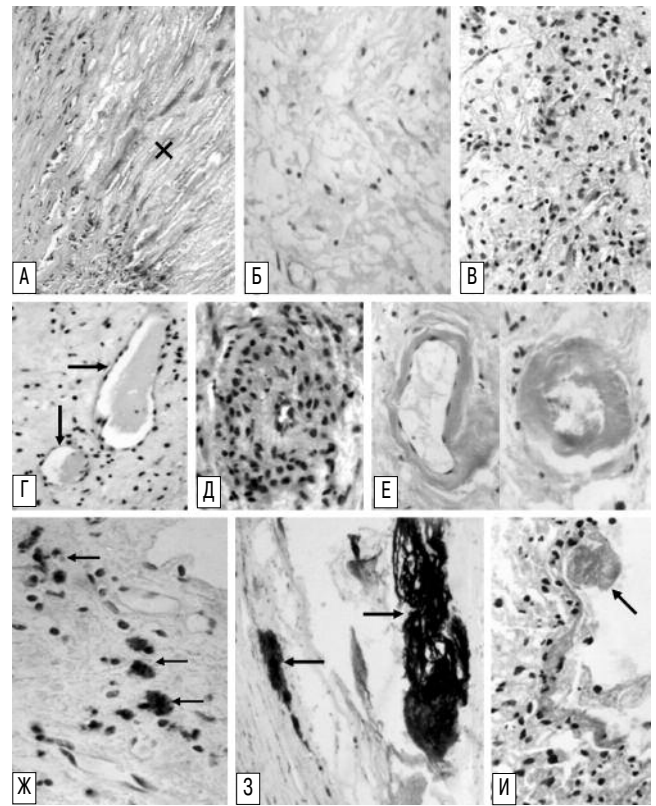


рис. 2: Структурные компоненты и процессы в атеросклеротических бляшках каротидного синуса:

А – очаговый некроз волокнистых структур (обозначен двумя крестами) бляшки;
Б – отек волокнистых структур бляшки;
В – скопление липофагов в бляшке;
Г – тонкостенные сосуды (обозначены стрелками) в бляшке;
Д – сосуд в бляшке, имеющий строение замыкающей артерии;
Е – изменения стенок артерий в бляшке, характерные для артериальной гипертензии: плазматическое пропитывание (слева) и фибриноидный некроз (справа);
Ж – сидерофаги (обозначены стрелками) вблизи тонкостенных сосудов бляшки;
З – «ожелезненные» волокнистые структуры (обозначены стрелками) бляшки;
И – тромбоцитарный агрегат (обозначен стрелкой) на поверхности бляшки;
А–Г, Е, И – окраска гематоксилином и эозином; Д – окраска по методу ван Гизона; Ж, З – окраска по методу Перльса; А, Б, Г – $\times 200$; В, Е, Ж, И – $\times 400$; З – $\times 100$.

Во многих бляшках обнаружены вновь образованные тонкостенные сосуды капиллярного и синусоидного типов, которые располагались диффузно или в виде групп по 3–6 сосудов (рис. 2, Г). Большинство этих сосудов было ориентировано по длиннику КС, некоторые из них сообщались с просветом его. В 47 (24%) бляшках среди тонкостенных сосудов выявлены сосуды диаметром 50–100 мкм, имеющие строение артерий с 1–3 рядами миоцитов и эластических волокон (рис. 2, Д). К отдельным замыкающим артериям непосредственно примыкали тонкостенные сосуды, что характерно для артериоловеноулярных анастомозов. В 4 (2%) бляшках, удаленных у больных с артериальной гипертензией, выявлены характерные для нее изменения вновь образованных бляшек в виде плазморрагий и фибриноидного некроза их стенок (рис. 2, Е).

В 32% биоптатов вблизи или вокруг вновь образованных тонкостенных сосудов выявлялись признаки организованных кровоизлияний в бляшки в виде скоплений сидерофагов в различном количестве (рис. 2, Ж). В 11 (6%) бляшках организованные кровоизлияния обнаружены в поверхностных слоях в области истончения и изъязвления покрышки. К признакам кровоизлияний большой давности можно отнести феномен «ожелезнения» волокнистых структур (рис. 2, З), обнаруженный в 31 (16%) бляшке, при этом «ожелезненные» волокнистые структуры часто выявлялись среди сидерофагов.

Что касается патогенеза кровоизлияния в бляшку, то ранее нами было высказано предположение, что обнаруженные замыкающие артерии формируются в связи с тем, что кровь поступает в сосуды бляшки из просвета КС, т.е. области высокого давления, при этом предполагаемые артериоловенозные анастомозы осуществляют шунтирующую функцию [4]. При несостоятельности функции замыкающих артерий недемпфируемое высокое внутриартериальное давление в КС может передаваться непосредственно на тонкостенные сосуды бляшек — источник кровоизлияний. Основанием для такого суждения послужило обнаружение сидерофагов вблизи таких сосудов. Этот предполагаемый механизм внутрибляшечного кровоизлияния может реализоваться при колебаниях системного артериального давления, особенно при его повышении. К признакам влияния артериальной гипертензии на внутрибляшечные сосуды следует отнести и вышеописанные изменения их стенок.

Особое внимание при исследовании биоптатов уделялось состоянию поверхностных слоев бляшек, отделяющих атероматозные массы от просвета КС, — так называемая покрышка бляшек. Покрышка бляшек имела различную толщину, в ее составе определялись коллагеновые и эластические волокна, нередко с их гиалинозом, в отдельных бляшках — «ожелезненные» волокна. Среди волокон часто обнаруживались фибробласты, немногочисленные миоциты, липофаги, сидерофаги, лимфоциты в разных количествах и соотношениях, в единичных биоптатах — массы фибрина, а также полиморфно-ядерные лейкоциты и эозинофилы.

В 20 (10%) бляшках покрышка была истончена в области очагов атероматоза и в 14 (7%) — в области очагов кальциноза, при этом в 5 бляшках очаги кальциноза проникали на их поверхность. В 31 (16%) бляшке в области очагов атероматоза обнаружены изъязвление и разрушение покрышки, большое количество липофагов, инфильтрирующих покрышку бляшки, среди которых нередко обнаруживались лимфоциты. При этом в 18 (9%) биоптатах в просвете КС определялись компоненты атеросклеротической бляшки — атероматозные массы, кристаллы холестерина, мелкие кальцификаты, липофаги. Все перечисленные компоненты могли служить материалом для атероземболии дистальных отделов и ветвей ВСА, обуславливая риск возникновения ИНМК.

К такому же эмбологенному материалу следует отнести и тромбоцитарные агрегаты (рис. 2, И), и организующиеся и организованные пристеночные тромбы, обнаруженные на поверхности 17 (9%) бляшек в области истончения и изъязвления их покрышки; в 4 (2%) случаях они располагались на неизменной поверхности бляшек. Следует отметить, что обнаруженный потенциально эмбологенный материал, по-видимому, не совсем соот-

таблица 1: Основные компоненты и процессы в атеросклеротических бляшках каротидного синуса.

Структурные компоненты и процессы	Частота выявления, % (n = 200)
Участки фиброза	100
Липофаги	88
Вновь образованные сосуды	84
Очаги кальциноза	82
Очаги атероматоза	79
Лимфоциты и плазмоциты	68
Очаги некроза и отека	35
Организованное кровоизлияние	34
Истончение и изъязвление покрышки в области очагов атероматоза	26
Тромбы, тромбоцитарные агрегаты и содержимое бляшки на ее поверхности	20

Примечание: $p < 0,01$.

ветствует действительному положению вещей, так как часть этого материала могла быть утрачена при выполнении КЭ и при изготовлении препаратов для микроскопического исследования.

Основные структурные компоненты атеросклеротических бляшек КС и процессы в них представлены в табл. 1. Обращает на себя внимание большая частота обнаружения атероматоза, фиброза, кальциноза, липофагов, вновь образованных сосудов, лимфоцитов и плазмоцитов, которые являются, с одной стороны, основными компонентами бляшек, с другой — признаками их длительного существования. Остальные процессы, обнаруженные в бляшках намного реже — очаги некроза и отека волокнистых структур, организованные кровоизлияния, изменения покрышки, — отражают в определенной степени острые (подострые) процессы, происходящие в бляшке, и дополняют вышеперечисленные структурные «стационарные» компоненты ее. Обнаружение тромбоцитарных агрегатов, тромбов и содержимого бляшки (липофаги, кристаллы холестерина, кальцификаты, гигантские многоядерные клетки) на ее поверхности характеризует бляшку как осложненную.

В результате сопоставления данных морфологического исследования 83 (42%) «симптомных» бляшек и 117 (58%) «асимптомных» бляшек обнаружены статистически досто-



Примечание: $p < 0,01$ при сравнении показателей.

рис. 3: Частота обнаружения липофагов в атеросклеротических бляшках при стенозе каротидного синуса на 50–69%.

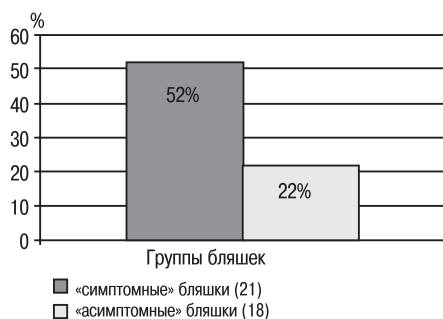
таблица 2: Различия в структуре «симптомных» и «асимптомных» атеросклеротических бляшек при стенозе каротидного синуса на 70–89%.

Структурные компоненты и процессы	Частота выявления, %	
	«симптомные» бляшки (n = 46)	«асимптомные» бляшки (n = 84)
Очаги атероматоза	93	74
Истончение покрышки в области очагов атероматоза	17	5
Большое количество липофогов в покрышке	28	10
Изъязвление покрышки	26	10
Тромбы и тромбоцитарные агрегаты на поверхности бляшки	17	5

Примечание: $p < 0,01$ при сравнении показателей для «симптомных» и «асимптомных» бляшек.

верные различия в их структуре, которые можно расценить как морфологические признаки более тяжелого атеросклероза у больных с ИНМК, чем у больных с асимптомным атеростенозом КС. В «симптомных» бляшках по сравнению с «асимптомными» при стенозе КС на 50–69% в 1,6 раза чаще выявлялись липофаги (рис. 3); при стенозе на 70–89% в 1,3 раза чаще обнаруживались очаги атероматоза, в 2,6 раза чаще определялось изъязвление покрышки, в 3,4 раза чаще обнаруживались ее истончение, тромбоцитарные агрегаты и тромбы на поверхности бляшек, в 2,8 раза чаще определялось большое количество липофогов в покрышке (табл. 2); при стенозе на 90–95% в 2,4 раза чаще выявлялись организованные кровоизлияния в бляшки (рис. 4). Что касается кровоизлияний, то они в 2,4 раза чаще обнаруживались как в «симптомных», так и в «асимптомных» бляшках у больных с артериальной гипертензией, чем при ее отсутствии, — 24 и 10 бляшек соответственно.

Таким образом, полученные данные убедительно свидетельствуют о том, что ИНМК в бассейне артерий каротидной системы могут быть связаны не только с атеростенозом КС как таковым, но и с особенностями структуры бляшек, что полностью согласуется с данными литературы. Так, на основании сопоставления клинических данных с результатами морфологического исследования бляшек, удаленных при КЭ, разными авторами установлено, что в патогенезе ИНМК в бассейне артерий каротидной системы ведущую роль играют, наряду с величиной бляшки и степенью обусловленного ею стеноза, такие процессы в бляшках, как резкое преобла-



Примечание: $p < 0,01$ при сравнении показателей.

рис. 4: Частота обнаружения кровоизлияний в атеросклеротических бляшках при стенозе каротидного синуса на 90–95%.

ние очагов атероматоза над участками фиброза и кальциноза, истончение покрышки и выраженная инфильтрация ее липофагами, изъязвление и разрушение покрышки с проникновением в просвет КС содержимого бляшек (атероматозных масс, кристаллов холестерина, липофогов, кальцификатов) — потенциально эмбологенного материала, формирование на их поверхности тромбов [8, 10–12, 15, 16]. Эти процессы трансформируют «стабильную» бляшку КС в «нестабильную», повышая риск возникновения ИНМК в результате тромбоза КС, атеро- и тромбоэмболии ВСА. На нашем материале подобная структура бляшек была выявлена в 37% случаев «симптомного» и только в 14% случаев «асимптомного» течения атеростеноза КС. При этом следует подчеркнуть, что, несмотря на отсутствие указаний на перенесенные ИНМК в анамнезе, у таких больных с асимптомным стенозом КС нельзя исключить наличие «немых» (бессимптомных) инфарктов мозга, частота которых, по данным литературы, может достигать 28% [7, 20].

Значительное преобладание в «симптомных» бляшках по сравнению с «асимптомными» частоты кровоизлияний указывает на возможную роль этого компонента в возникновении ИНМК в результате резкого увеличения объема бляшки, а следовательно, и степени стеноза КС. Как уже подчеркивалось, один из предполагаемых механизмов кровоизлияния в бляшки может быть связан с несостоятельностью функции обнаруженных нами замыкающих артерий, при этом основным источником кровоизлияний являются вновь образованные тонкостенные капиллярные и синусоидные сосуды бляшек, что согласуется с данными других авторов [14, 17].

Однако этот механизм кровоизлияния в бляшку не исключает и других возможных путей проникновения крови в бляшку, в частности, из просвета КС через разрушенную покрышку бляшки, при повышении проницаемости стенок артерий в момент сосудистого криза у больных с артериальной гипертензией. В качестве причин кровоизлияний в бляшки указывают на такие факторы, как снижение в бляшке тканевого давления по отношению к внутрикапиллярному, что связано с атероматозом и некрозом в ней, нарушения в фибринолитической системе, интенсивная антикоагулянтная терапия [5, 14, 17].

Как уже указывалось, многие вновь образованные сосуды в бляшках были ориентированы по длиннику КС. Это позволяет предположить их функционирование в качестве путей параллельного кровотока, компенсирующего в определенной степени сниженный кровоток в ВСА при резко выраженном атеростенозе КС. Этим, по-видимому, можно объяснить, наряду с другими факторами, отсутствие клинических проявлений у ряда больных с асимптомным атеростенозом КС. Возможный параллельный кровоток внутри бляшек, стенозирующих КС, т.е. своеобразная реканализация бляшек, становится вполне реальным, если учесть тот факт, что ВСА до входа в череп не имеет ветвей, по которым мог бы осуществляться коллатеральный кровоток.

Наше исследование показало, что значительное влияние на структуру атеросклеротических бляшек КС может оказывать артериальная гипертензия, приводящая к резкому нарушению проницаемости сосудистой стенки. В случаях сочетания атеростеноза КС с артериальной

гипертонией обнаружены характерные для нее плазморагии в стенки сосудов атеросклеротических бляшек и фибриноидный их некроз, а также более высокая частота (в 2,6 раза) кровоизлияний в бляшку у больных с артериальной гипертонией, чем при ее отсутствии. Это свидетельствует о существенной роли артериальной гипертонии в патогенезе кровоизлияний в атеросклеротическую бляшку и необходимости эффективной коррекции ее у больных с атеросклерозом КС.

Заключение

Морфологическая структура большинства атеросклеротических бляшек КС свидетельствует о тяжелом прогрессирующем характере течения атеросклероза на этом важнейшем структурно-функциональном уровне артериальной системы головного мозга. На это указывает выявление в бляшках таких структурных компонентов и процессов, как очаги атероматоза и отека, некроз коллагеновых и эластических волокон, вновь образованные сосуды и кровоизлияния различной давности, липофаги и лимфоциты, участки фиброза и кальциноза, а также истончение и изъязвление покрышки, тромбы и содержимое бляшек (атероматозные массы, кристаллы холестерина, липофаги, кальцификаты) на их поверхности.

Сопоставительный анализ структуры «симптомных» и «асимптомных» атеросклеротических бляшек показал, что при одинаковой степени атеростеноза КС в «симптомных» бляшках значительно чаще, чем в «асимптомных» выявляются изменения, характерные для «нестабильных» бляшек. Это резкое преобладание очагов ате-

роматоза над участками фиброза и кальциноза, истончение покрышки и выраженная инфильтрация ее липофагами, изъязвление покрышки, формирование тромбов и другого потенциально эмбологенного материала на разрушенной поверхности бляшек. Эти структурные компоненты и процессы имеют патогенетическое значение в возможности возникновения ИНМК не только по механизму сосудистой мозговой недостаточности, но и в результате атеро- и тромбоэмболии церебральных артерий.

Разумеется, развитие клинической симптоматики при стенозах ВСА обуславливается в конечном счете совокупностью многих факторов, прежде всего таких, как состояние регионарной и системной гемодинамики, коллатерального кровообращения, реологических свойств крови и др. Однако при несомненной значимости перечисленных выше факторов предиктором ИНМК в системе ВСА при атеросклерозе остается бляшка в ней со всеми свойственными ей структурными компонентами и процессами, определяющими ее тромбо- и эмбологенный потенциал и патогенез ИНМК в этой системе в целом.

Таким образом, наше исследование подтверждает, что ИНМК могут быть связаны не только с атеростенозом КС как таковым, но и в меньшей степени с характером течения атеросклероза, что находит отражение в морфологической структуре бляшки и необходимо учитывать при определении показаний к проведению операции КЭ как у больных с ИНМК в анамнезе, так и при асимптомном стенозе КС.

Список литературы

1. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии. М.: Медицина, 1997.
2. Гавриленко А.В., Скрылев С.И., Воронов Д.А. Показания к каротидной эндартерэктомии и ее результаты. Вестник РАМН 2002; 5: 7–12.
3. Гулевская Т.С., Моргунов В.А. Очерки ангионеврологии / Под ред. З.А. Суслиной. М.: Атмосфера. 2005: 49–65.
4. Гулевская Т.С., Моргунов В.А., Ануфриев П.Л. Морфологические особенности сосудов атеросклеротических бляшек синуса внутренней сонной артерии (на материале биоптатов, полученных при каротидной эндартерэктомии). Архив патологии 2002; 6: 47–50.
5. Гулевская Т.С., Моргунов В.А., Ануфриев П.Л. и др. Морфологическая структура атеросклеротических бляшек синуса внутренней сонной артерии и их ультразвуковая характеристика. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2004; 4: 68–77.
6. Покровский А.В. Первичная профилактика ишемического инсульта и возможности сосудистой хирургии. Журн. неврол. и психиатр. Прил. Инсульт 2003; 9: 96–99.
7. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга. М.: МЕДпресс-информ, 2006.
8. Bassiouny H., Sakaguchi Y., Mikucki S. et al. Juxtaluminal location of plaque necrosis and neoformation in symptomatic carotid stenosis. J. Vasc. Surg. 1997; 26: 585–594.
9. Blakeley D., Oddone E., Hasselblad V. et al. Noninvasive carotid artery testing. A metaanalytic review. Ann. Intern. Med. 1995; 122: 360–367.
10. Carr S., Farb A., Pearce W. et al. Atherosclerotic plaque rupture in symptomatic carotid artery stenosis. J. Vasc. Surg. 1996; 23: 755–766.
11. Fisher M., Paganini-Hill A., Martin A. et al. Carotid plaque pathology. Thrombosis, ulceration and stroke pathogenesis. Stroke 2005; 36: 253–257.
12. Golledge J., Greenhalgh R., Davies A. The symptomatic carotid plaque. Stroke 2000; 31: 774–781.
13. Halliday A., Mansfield A., Marro J. et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. Lancet 2004; 8: 1491–1502.
14. Hatsukami T., Ferguson M., Beach K. et al. Carotid plaque morphology and clinical events. Stroke 1997; 28: 95–100.
15. Husain T., Abbott C., Scott J., Gough M. Macrophage accumulation within the cap of carotid atherosclerotic plaques is associated with the onset of cerebral ischemic events. J. Vasc. Surgery 1999; 30: 269–276.
16. Jander S., Sitzer M., Schumann R. et al. Inflammation in high-grade carotid stenosis: a possible role for macrophages and T cells in plaque destabilization. Stroke 1998; 29: 1625–1630.
17. McCarthy M., Loftus J., Thompson M. et al. Angiogenesis and the atherosclerotic carotid plaque: an association between symptomatology and plaque morphology. J. Vasc. Surg. 1999; 30: 261–268.
18. Moore W., Barnett H., Beebe H. Guidelines for carotid endarterectomy. A multidisciplinary consensus statement from the Ad hoc Committee, American Heart Association. Circulation 1995; 91: 566–579.

19. *Nederkoorn P., Mali W., Eikelboom B. et al.* Preoperative diagnosis of carotid artery stenosis. Accuracy of noninvasive testing. *Stroke* 2002; 33: 2003–2006.

20. *Price T., Manolio T., Kronmal R. et al.* Silent brain infarction on MRI and neurological abnormalities in community-dwelling older adults. *Stroke* 1997; 28: 1158–1164.

21. *Rothwell P., Goldstein L.* Carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis: Carotid Asymptomatic Surgery Trial. *Stroke* 2004; 35: 2425–2427.

Structure of carotid sinus atherosclerotic plaques and disturbances of cerebral blood circulation

T.S. Gulevskaja, V.A. Morgunov, P.L. Anufriev

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

Key words: atherosclerosis, carotid sinus, carotid endarterectomy, plaque structure.

A morphological study of 200 atherosclerotic carotid sinus (CS) plaques obtained at carotid endarterectomy revealed the structural components and processes characteristic for severe atherosclerosis: foci of atheromatosis and edema, necrosis of collagen and elastic fibres, newly formed vessels and hemorrhages of various duration, lipophages and lymphocytes, portions of fibrosis and calcification, covering thinning and ulceration, thrombi and the contents of plaques (atheromatous masses, cholesterol crystals, lipophages, calcificates) on their surface. Clinical and mor-

phological comparisons indicated that patients with ischemic stroke in their history had more severe atherosclerosis than those with asymptomatic CS stenosis. They were more commonly found to have vulnerable atherosclerotic plaques that showed a predominance of atheromatosis foci over the portions of fibrosis and calcification, covering thinning and destruction, formation of thrombi on its surface. It was ascertained that concomitant arterial hypertension might play a crucial role in the pathogenesis of hemorrhages into the atherosclerotic CS plaque.

Контактный адрес: Татьяна Сергеевна Гулевская — д. м. н., проф., зав. лабораторией патологической анатомии НЦН РАМН. 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; тел.: 8 (495) 490-22-23;

В.А. Моргунов — к. м. н., ведущий науч. сотрудник лаборатории патологической анатомии НЦН РАМН;

П.Л. Ануфриев — ст. науч. сотрудник лаборатории патологической анатомии НЦН РАМН.

Многоцентровое (пилотное) исследование эффективности глиатилина при остром ишемическом инсульте

М.М. Одинак¹, И.А. Вознюк¹, М.А. Пирадов², С.А. Румянцева³, А.Н. Кузнецов⁴, С.Н. Янишевский¹,
С.Ю. Голохвастов¹, Н.В. Цыган¹

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

² Научный центр неврологии РАМН, Москва

³ ГУЗ «ГКБ № 15 имени О.М. Филатова», Москва

⁴ ФГУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова Росздрава», Москва

В статье представлены результаты многоцентрового (пилотного) исследования эффективности применения глиатилина в лечении пациентов с острым ишемическим инсультом, проводившегося в 2006–2008 гг. в России. В состав исследуемой группы вошли 122 пациента, которые получали базисную терапию, а также глиатилин в течение 3 мес. после дебюта инсульта, который получали по схеме: по 2000 мг в сутки в течение 15 дней, затем по 1000 мг в сутки в течение 15 дней, затем по 800 мг в сутки в течение 60 дней. Всем пациентам исследуемой группы выполнялось неврологическое обследование с оценкой по шкале NIHSS, шкале Rankin, индексу Barthel в динамике, стандартное лабораторное обследование; комплексная сосудистая диагностика с применением церебральной доплерографии и дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий; компьютерная томография либо магнитно-резонансная томография головного мозга в течение 24 часов после дебюта заболевания. 25 пациентам была выполнена магнитно-резонансная томография в расширенном объеме (1-е, 3-и сут. после дебюта инсульта – T1-, T2-, диффузионно-, перфузионно-взвешенная томография; 30-е сут. после дебюта инсульта – T1-, T2-взвешенная томография). Результаты исследования пациентов, получавших только базисную терапию, были получены из литературы. Применение глиатилина для лечения пациентов с ишемическим инсультом способствует уменьшению неврологического дефицита и увеличению способности пациентов к самообслуживанию, что, вероятно, связано с меньшим конечным объемом поражения мозга.

Ключевые слова: ишемический инсульт, глиатилин, объем инфаркта мозга, магнитно-резонансная томография, клинический исход.

Введение

Разнообразие факторов риска, этиологии, особенности церебральной ангиоархитектоники определяют «гетерогенность инсульта» и прогностическую значимость течения острой цереброваскулярной патологии. Существование областей с различной степенью повреждения в регионе нарушенного кровообращения – «ядерной» зоны ишемии и «ишемической полутени» – обусловлено тем, что помимо некротического распада, роль в регуляции клеточного гомеостаза играет процесс отсроченной, программированной гибели (апоптоз) нейронов и нейроглии [5, 9, 13, 14, 24, 27]. Экспериментальные модели с постоянной и преходящей окклюзией, ряд МРТ-исследований (с оценкой диффузионно-взвешенного изображения), выполненных на животных, демонстрируют, что после первоначального восстановления кровотока развивается отсроченное повреждение ткани мозга. Совокупностью причин «реперфузионного» повреждения является высокая активность метаболических процессов, вызванных гипоксией, гипогликемией, метаболическим ацидозом, перифокальным (или диффузным) отеком мозгового вещества и вторичной гипоперфузией, а также продолжающимся воздействием факторов риска/патогенеза [10, 11, 13, 19].

Тем не менее церебральная ишемия в области обратимого повреждения, запущенная гипоксическим каскадом «кальциевой» гибели, имеет пространственные и временные границы. Длительность периода обратимости («терапевтическое окно») индивидуальна и учитывается современной тактикой лечения инсульта. Эта тактика подразумевает решение двух основных задач: максимально раннее восстановление мозгового кровотока и/или проведение нейропротективной терапии [1–4, 6, 9, 24, 27, 32]. Большинство специалистов по нейропротективной терапии выделяют несколько целей при борьбе за выживаемость нейроцитов при состоявшейся ишемии: снижение экспрессии глутамата, нормализация работы ионных насосов и активности Na⁺-K⁺-АТФазы, восстановление уровня фосфатидилхолина, ослабление активности фосфолипазы и снижение уровня арахидоновой кислоты и других медиаторов воспаления [15–18, 21, 22, 25, 26, 37].

Подтверждение способности фосфолипидов и деацетилированных фосфолипидов поддерживать целостность мембран нервных клеток путем восстановления синтеза фосфолипидов и нейротрансмиттера ацетилхолина в поврежденном мозге стало основанием в предположении, что эти соединения могут использоваться в качестве нейрозащитных агентов. Центральные холиноми-

метики (глиатилин, холин альфосцерат), являясь источниками холина и фосфатидилхолина, поддерживая физиологический уровень ацетилхолина, обладают мембраностабилизирующими свойствами, служат средствами, восстанавливающими межнейрональную трансмиссию. Их цитопротективные свойства многократно изучались и были доказаны в эксперименте и в клинических условиях. В большинстве работ подчеркивается эффективность и дозозависимость терапевтического воздействия нейропротекторов.

Среди рассматриваемых препаратов, выдержавших более десятка рандомизированных и так называемых слепых исследований, уже с 1990-х гг. особое внимание уделяется препаратам экзогенного холина: CDP-холин (цитиколин), -GPS (холин альфосцерат, глиатилин), рекогнан. Центральные холиномиметики, являясь источниками холина и фосфатидилхолина, участвуют в поддержании физиологических уровней ацетилхолина, обладают мембраностабилизирующими свойствами, нормализуя энергетику митохондрий и восстанавливая функционирование $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ азы, воздействуют (CDP-холин) на восстановление сниженного ишемией уровня АТФ, уменьшают выброс глутамата. Несмотря на снижение синтеза фосфолипидов в условиях острой ишемии, нейроны используют экзогенный холин и ускоренно синтезируют фосфолипиды. Использование экзогенного холина увеличивает доступность продуктов распада фосфолипидов мембран для синтеза ацетилхолина и снижает энергоемкий холинэргический синтез предшественников, контролирующих выработку трансмиссивов [15, 16, 20, 23, 28–31, 33–36].

Метаанализ четырех крупных клинических исследований (1652 пациента), проведенный для уточнения способности CDP-холина, улучшает общий показатель восстановления функций через 3 мес. после начала терапии, подтвердил эффективность препарата. При лечении инсульта отмечен достоверно лучший исход в сравнении с плацебо при использовании дозы 2 г/сут — повышение шансов благоприятного исхода в сравнении с плацебо на 38%. Warach et al. (2000), объединив данные диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии двух клинических исследований, выявили значительное влияние дозы препарата на изменение объема очага поражения: если в группе плацебо размер очага увеличивался в среднем на 84,7%, то у пациентов, получавших цитиколин в дозе 0,5 г/сут, — на 34%, а у получавших препарат в дозе 2,0 г/сут — всего на 1,8% [20, 31].

Клиническая эффективность и переносимость холин альфосцерата была изучена в нескольких клинических исследованиях, наиболее крупным из которых было исследование Barbagallo S.G. et al. (1994), включавшее в себя 2058 пациентов. Лечение началось не позднее 10 дней после инсульта или транзиторной ишемической атаки. Все результаты подтверждают эффективность холин альфосцерата при восстановлении неврологических и психических расстройств, являющихся следствием цереброваскулярных нарушений, что наиболее очевидно к 3-му месяцу наблюдений. Нами в период с 1997 по 2005 г. проводились сравнительные клинико-морфологические исследования эффективности применения глиатилина при острой церебральной ишемии, подтвердившие высокую клиническую эффективность препарата в достижении регресса как общемозговой, так и гру-

бой очаговой неврологической патологии. Собственные экспериментальные работы, сопровождавшиеся ультраструктурным и гистологическим контролем, позволили обнаружить подтверждения цитопротекторным свойствам глиатилина в момент гипоксического повреждения и стимуляции регенеративных/репаративных процессов в случае стабилизации энергетического гомеостаза мозгового вещества в регионе повреждения [7, 8, 12]. Однако рандомизированных исследований по изучению влияния глиатилина на область формирующегося ишемического инфаркта и сопоставлению с клиническими изменениями при начале лечения с первых суток возникновения симптомов острого заболевания не было.

Цель исследования

Цель данного исследования заключалась в оценке влияния холин альфосцерата (глиатилина) при парентеральном (нутривенном) и пероральном назначении на острое ишемическое повреждение головного мозга и на его клинический исход.

Задачи:

Оценить влияние глиатилина на степень неврологического дефицита и способность пациентов к самообслуживанию к концу 3-го месяца наблюдения.

Количественно оценить динамику объема церебрального инфаркта в конце 30-дневного периода парентерального лечения.

Оценить уровень летальности в группе обследуемых спустя 6 месяцев после рандомизации.

Выявить наличие побочных действий препарата в процессе лечения.

Организация исследования

Исследование GLIA проводилось в 2006–2008 гг. в России на базе 5 клинических центров:

1. Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», г. Санкт-Петербург.
2. Государственное учреждение здравоохранения г. Москвы «Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова».
3. Федеральное государственное учреждение «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова Росздрава», г. Москва.
4. «Научный центр неврологии РАМН», г. Москва.

Дизайн исследования

В ходе исследования было обследовано 800 больных.

Критериями включения пациентов в исследуемую группу явились:

— умеренный или значительный неврологический дефицит (по NIHSS — от 6 до 21 баллов) в течение первых суток после дебюта заболевания;

— исключение субарахноидального кровоизлияния, заболевания центральной нервной системы с псевдоинсультным течением, инфаркта мозга стволовой локализации по данным компьютерной томографии либо магнитно-резонансной томографии головного мозга в течение 24 часов после дебюта заболевания;

— функциональная независимость пациента до инсульта: при первичном инсульте — способность к самообслуживанию и повседневной деятельности по шкале Rankin менее 2 баллов, при повторном инсульте — менее 3 баллов;

— уровень образования не менее 5 классов школы.

Критериями исключения пациентов из исследуемой группы явились:

— спонтанное исчезновение большинства неврологических симптомов в течение 24 часов после дебюта заболевания;

— кома;

— эпилепсия;

— деменция;

— черепно-мозговые травмы либо нейрохирургические вмешательства в течение последних 3 лет;

— онкологические заболевания;

— декомпенсированное течение соматических заболеваний;

— получение пациентом других ноотропных препаратов после дебюта заболевания;

— беременность;

— лактация.

Пациенты, которые соответствовали критериям включения и у которых не было выявлено критериев исключения, вошли в состав исследуемой группы (группа GLIA-1, 122 больных). В соответствии с целью исследования и для повышения эффективности статистического анализа из числа отобранных пациентов дополнительно были выделены подгруппы:

GLIA-2 — пациенты с неврологическим дефицитом по NIHSS более 9 баллов в первые сутки после дебюта инсульта ($n = 46$);

GLIA-3 — пациенты, которым было выполнено расширенное нейровизуализационное обследование с уточнением объема «обратимых» повреждений ($n = 25$);

GLIA-4 — пациенты группы GLIA-3, у которых не было выявлено дополнительных¹ критериев исключения ($n = 15$).

Дизайн исследования не включал формирования группы плацебо. В связи с этим при проведении статистического анализа были использованы представленные в литературе результаты клинко-инструментальных обследований пациентов групп плацебо в других клинических исследованиях.

Источники данных группы плацебо

В ходе анализа отечественной и зарубежной литературы были изучены 35 журнальных статей (1999–2008), содержащих информацию о результатах клинко-инструментального обследования пациентов с ишемическим инсультом, вошедших в состав групп плацебо. В результате анализа литературы было установлено, что по дизайну исследования и по степени неврологического дефицита в первые сутки после дебюта инсульта пациентам группы GLIA-1 в наибольшей степени соответствовали пациенты группы плацебо исследования Clark W.M. et al. (1999). При анализе результатов расширенного нейровизуализационного исследования в качестве данных группы плацебо были использованы результаты обследования пациентов группы плацебо исследования Warach S. et al. (2000) [19, 38].

Статистический анализ полученных результатов

Результаты клинко-инструментального обследования накапливались в электронной базе данных с помощью табличного редактора Microsoft Excel в составе Microsoft Office 2007 с последующим переводом в математико-статистический пакет StatSoft STATISTICA v. 6.0.

В ходе статистического анализа результатов исследования применялись следующие процедуры и методы:

— проверка гипотезы о происхождении групп, сформированных по качественному признаку, из одной и той же популяции, на основе построения таблиц наблюдаемых частот с применением критерия Pearson Chi-square;

— сравнение независимых групп по количественному признаку при помощи параметрического t -критерия Стьюдента (для двух групп);

— корреляционный анализ с использованием коэффициента ранговой корреляции τ -Кендалла.

Применение непараметрических методов сравнения независимых групп было затруднено в связи с тем, что при описании результатов обследования пациентов групп плацебо по данным литературы во всех случаях были представлены результаты, учитывающие только средние значения и стандартные отклонения показателей.

¹ — Дополнительные критерии исключения: возраст пациентов менее 55 лет; наличие стенозирующего атеросклеротического поражения магистральных артерий каротидного бассейна с формированием хронической гипоперфузии; объем диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии в дебюте инсульта более 120 см³; отношение объема перфузионно-диффузионной разницы к объему необратимо поврежденной нервной ткани по данным магнитно-резонансной томографии в дебюте инсульта более чем 17 : 1.

Назначение препарата

Все пациенты группы GLIA-1 получали глиатилин по следующей схеме:

- с 1-х по 15-е сутки после дебюта инсульта — 2000 мг внутривенно капельно 1 раз в сутки;
- с 16-х по 30-е сутки после дебюта инсульта — 1000 мг внутривенно капельно либо внутримышечно 1 раз в сутки;
- с 31-х по 90-е сутки после дебюта инсульта — 400 мг внутрь 2 раза в сутки.

Также всем пациентам проводилась базисная терапия, направленная на коррекцию показателей гемодинамики, реологических свойств крови, осложнений инсульта.

Клинико-инструментальное обследование

Согласно протоколу исследования, клиническое обследование на 1-е, 30-е и 90-е сутки после дебюта инсульта включало в себя:

- неврологический осмотр;
- оценку неврологического дефицита по NIHSS;
- оценку способности пациентов к самообслуживанию и повседневной деятельности по индексу Barthel и шкале Rankin.

Всем пациентам группы GLIA-1 осуществлялись:

- стандартное лабораторное обследование;
- комплексная сосудистая диагностика с применением церебральной доплерографии и дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий;
- компьютерная томография либо магнитно-резонансная томография головного мозга в течение 24 часов после дебюта заболевания.

Пациентам группы GLIA-3 было проведено расширенное нейровизуализационное обследование, направленное на оценку динамики ишемического повреждения головного мозга и включавшее:

- в 1-е и 3-и сутки после дебюта инсульта — T1- и T2-взвешенную магнитно-резонансную, диффузионно-взвешенную, перфузионно-взвешенную томографию;
- на 30-е сутки после дебюта инсульта — T1- и T2-взвешенную магнитно-резонансную томографию.

Протокол выполнения магнитно-резонансной томографии включал получение T2- и T1-взвешенных изображений в аксиальной плоскости, T1-взвешенных изображений в сагиттальной плоскости и T2-взвешенных изображений в коронарной плоскости. В большинстве случаев объем сформировавшегося ишемического очага рассчиты-

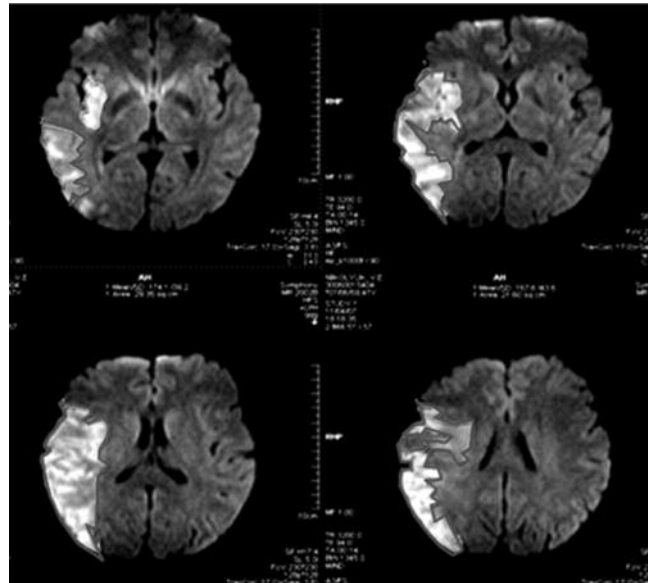


рис. 1: Пример выделения ядра инфаркта в каждом срезе для расчета объема необратимо поврежденной нервной ткани по данным диффузионно-взвешенной МРТ.

вался по данным T2-взвешенных изображений в аксиальной плоскости.

По данным диффузионно-взвешенных изображений с фактором диффузионного взвешивания $b = 1000$ производился расчет объема выявленных изменений интенсивности магнитно-резонансного сигнала, соответствовавших ядру инфаркта мозга (рис. 1).

По данным перфузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии оценивали объем и характер перфузионных нарушений, по данным диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии — объем необратимого повреждения нервной ткани, по данным T2-взвешенной магнитно-резонансной томографии — объем инфаркта мозга. При построении перфузионных карт рассчитывали следующие показатели мозгового кровотока:

ТТР — время до прибытия контрастного вещества;

МТТ — среднее время прохождения контрастного вещества;

СВФ — мозговой кровоток;

СВВ — объем мозгового кровотока.

Расчет объема морфологических и перфузионных изменений проводили с использованием возможностей томографической станции и специально созданной программы, учитывая данные всей серии аксиальных срезов, число и шаг которых являлись постоянными для всех исследований у каждого пациента.

Оценка выживаемости выполнялась через 6 месяцев после дебюта заболевания.

таблица 1: Неврологический дефицит в 1-е сутки после дебюта инсульта у пациентов группы GLIA-2 и группы плацебо исследования Clark W.M. et al. (1999).

Показатель	Группа GLIA-2	Группа плацебо	Достоверность различий
Количество пациентов	46	306	–
Неврологический дефицит по NIHSS в первые сутки	$12,35 \pm 4,2$	11 ± 5	$p > 0,1$

Результаты исследования

В состав группы GLIA-1 вошли 122 человека (80 мужчин, 42 женщины), средний возраст – $63,78 \pm 11,1$ года. В 1-е сутки после дебюта инсульта неврологический дефицит по NIHSS составил $10,78 \pm 4,13$ балла, способность пациентов к самообслуживанию и повседневной деятельности по индексу Barthel – $45,92 \pm 28,12$ балла, по шкале Rankin – $3,6 \pm 1,06$ балла.

Наиболее адекватной для сравнения, сопоставимой по неврологическому дефициту в дебюте инсульта с группой плацебо (Clark W.M. et al., 1999) явилась подгруппа пациентов с неврологическим дефицитом по NIHSS более 9 баллов в дебюте заболевания (GLIA-2). В табл. 1 показана однородность сравниваемых групп пациентов по степени выраженности неврологических симптомов в 1-е сутки заболевания.

В ходе анализа результатов клинического обследования с использованием NIHSS, индекса Barthel, шкалы Rankin изучались показатели в 1-е, 30-е и 90-е сутки после дебюта заболевания, их абсолютная и относительная динамика, а также частоты значений шкал менее пороговых уровней.

В результате проведенного анализа установлено, что к 30-м суткам после дебюта инсульта у пациентов группы GLIA-2 достоверно чаще отмечалось значимое клиническое улучшение, проявлявшееся уменьшением выраженности инвалидирующих симптомов, значимым повышением способности пациентов к самообслуживанию (менее 2 баллов по шкале Rankin) (рис. 2).

Степень выраженности положительных изменений, наблюдавшаяся в остром периоде инсульта, существенно возрастала к концу 3-го месяца восстановительного лечения. На основании анализа можно было утверждать, что к 90-м суткам после дебюта инсульта у пациентов группы GLIA-2 не только формировалась высокая способность пациентов к самообслуживанию (менее 2 баллов по шкале Rankin), но и достоверно чаще, чем в группе плацебо, отмечался умеренный неврологический дефицит (менее 2 баллов по NIHSS) (рис. 3).

Таким образом, применение глатилина для лечения пациентов с ишемическим инсультом способствовало уменьшению выраженности неврологических симптомов, увеличивало степень их независимости от помощи персон-

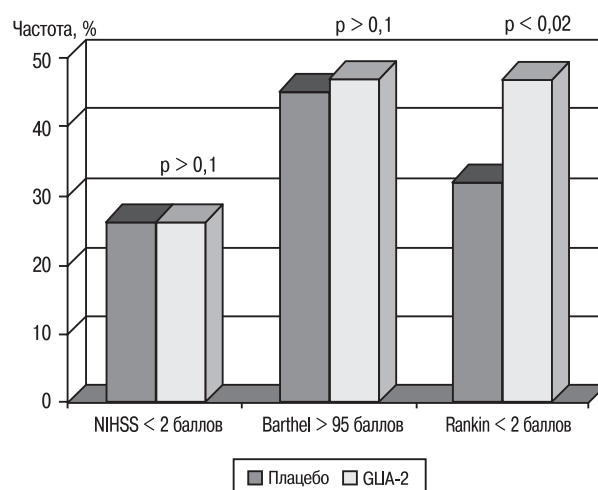


рис. 2: Неврологический дефицит и способность пациентов к самообслуживанию на 30-е сутки после дебюта инсульта у пациентов группы GLIA-2 и группы плацебо исследования Clark W.M. et al. (1999).

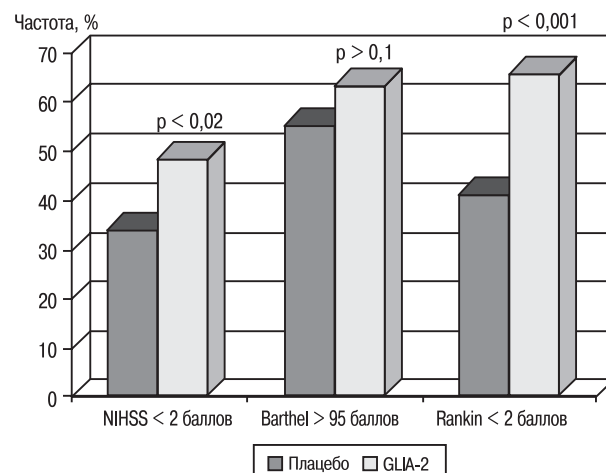


рис. 3: Неврологический дефицит и способность к самообслуживанию на 90-е сутки после дебюта инсульта у пациентов группы GLIA-2 и группы плацебо исследования Clark W.M. et al. (1999).

нала и родственников, способствуя формированию самообслуживания.

При анализе результатов магнитно-резонансной томографии, полученных в группе пациентов GLIA-3, в качестве плацебо-контроля использовались результаты обследования пациентов плацебо-группы в исследовании Warach S. et al. (2000).

Для повышения достоверности полученных данных кроме фактических данных магнитно-резонансной томографии было проведено тщательное сопоставление характеристик пациентов по всевозможным параметрам, в том числе по возрасту и степени выраженности неврологических расстройств (табл. 3).

Как следует из таблицы, наличие достоверных различий в возрасте пациентов и степени неврологического дефицита в 1-е сутки после дебюта инсульта не позволило сравнивать

таблица 3: Возраст и неврологический дефицит в 1-е сутки после дебюта инсульта у пациентов группы GLIA-3 и группы плацебо исследования Warach S. et al. (2000).

Показатель	Группа GLIA-3	Группа плацебо	Достоверность различий
Количество пациентов	25	40	–
Возраст пациентов на момент дебюта инсульта	66,54 ± 9,74	72,1 ± 1,9	p < 0,01
Неврологический дефицит по NIHSS в первые сутки после дебюта инсульта	10,7 ± 3,97	12,7 ± 0,9	p < 0,05

результаты обследования пациентов группы GLIA-3 и группы плацебо-контроля. Кроме того, в исследование Warach S. et al. (2000) были включены пациенты с объемом необратимого повреждения нервной ткани по данным диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии от 1 до 120 см³ в 1-е сутки после дебюта заболевания.

Для достижения большей однородности анализируемого материала и выделения группы, более сравнимой с группой плацебо-контроля, нами были установлены дополнительные критерии исключения:

- возраст пациентов менее 55 лет;
- наличие стенозирующего атеросклеротического поражения магистральных артерий каротидного бассейна с формированием хронической гипоперфузии;
- объем диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии в дебюте инсульта более 120 см³;
- отношение объема перфузионно-диффузионной разницы к объему необратимо поврежденной нервной ткани по данным магнитно-резонансной томографии в дебюте инсульта более чем 17 : 1.

Таким образом, опираясь на дополнительные критерии, из числа пациентов группы GLIA-3 была выделена группа GLIA-4, которая оказалась однородной с группой плацебо-контроля по основным клинико-неврологическим и инструментальным показателям. Проведенное сравнение позволило подтвердить отсутствие достоверных различий между пациентами выбранных для анализа групп (табл. 4). Сравнительному анализу были подвергнуты объемные характеристики инфаркта мозговой ткани, полученные при исследовании в 1-е и 30-е сутки наблюдения. А именно для оценки степени изменений объема необратимого повреждения нервной ткани использовалась относительная разница между:

- объемом необратимого повреждения по данным диффузионно-взвешенной МРТ в 1-е сутки после дебюта инсульта по картам (ДВИ МРТ) с коэффициентом взвешивания b = 1000;

таблица 4: Основные показатели клинико-инструментального обследования пациентов группы GLIA-4 и группы плацебо исследования Warach S. et al. (2000).

Показатель	Группа GLIA-4	Группа плацебо	Достоверность различий
Количество пациентов	15	40	–
Возраст пациентов на момент дебюта инсульта	68,27 ± 8,8	72,1 ± 1,9	p > 0,1
Неврологический дефицит по NIHSS в первые сутки после дебюта заболевания	10,87 ± 4,16	12,7 ± 0,9	p > 0,05
Объем необратимо поврежденной нервной ткани по данным диффузионно-взвешенной МРТ в первые сутки после дебюта инсульта (по картам с коэффициентом взвешивания b = 1000)	25,4 ± 33,05	31,9 ± 5,7	p > 0,1
Объем перфузионных нарушений по данным перфузионно-взвешенной МРТ в первые сутки после дебюта инсульта (по картам гМТТ)	111,84 ± 90,35	97,4 ± 15,5*	p > 0,1
Объем перфузионно-диффузионной разницы по данным перфузионно-взвешенной (карты гМТТ) и диффузионно-взвешенной (карты с коэффициентом взвешивания b = 1000) МРТ в первые сутки после дебюта инсульта	86,43 ± 79,82	67,6 ± 13,1*	p > 0,1

* n = 36

- объемом инфаркта мозга по данным T2-взвешенной МРТ на 30-е сутки после дебюта инсульта (группа GLIA-4) и на 90-е сутки после дебюта инсульта (плацебо-группа). Указанная динамика в сравнении с данными плацебо представлена в табл. 5.

Примененный сравнительный анализ позволяет считать, что использование глиатилина по предложенной схеме оказалось эффективным. Лечение с применением глиатилина, начатое с 1-х суток острого периода ишемического инсульта, достоверно предотвращало ожидаемое (потенциально возможное) значительное увеличение конечных размеров мозгового инфаркта – морфологического дефекта мозговой ткани. В среднем у пациентов группы GLIA-4 к концу острого периода наблюдалось увеличение конечного объема инфаркта мозга по сравнению с объемом необратимого повреждения в 1-е сутки

таблица 5: Динамика объемов необратимого повреждения головного мозга у пациентов группы GLIA-4 и группы плацебо Warach S. et al. (2000).

Показатель	Группа GLIA-4	Группа плацебо	Достоверность различий
Количество пациентов	15	40	–
Срок выполнения T2-взвешенной МРТ после дебюта инсульта (сутки)	30	90	–
Относительная разница между объемом необратимого повреждения по данным диффузионно-взвешенной МРТ в первые сутки после дебюта инсульта (по картам с коэффициентом взвешивания $b = 1000$) и объемом инфаркта мозга по данным повторной T2-взвешенной МРТ	12,78% ± 71,62%	180,2% ± 106,8%	$p < 0,001$

только на 13%, в то время как у пациентов плацебо-группы конечный объем повреждения к концу периода наблюдения достоверно возрастал на 180%.

Для выявления зависимостей, связанных с динамикой размеров необратимого повреждения нервной ткани, в группе GLIA-4 был проведен корреляционный анализ с использованием коэффициента ранговой корреляции τ -Кендалла. В ходе проведенного анализа не было установлено зависимостей, связанных с динамикой размеров необратимого повреждения нервной ткани. При анализе результатов обследования пациентов группы GLIA-3 были установлены корреляционные связи, отражающие зависимость клинического исхода от динамики объемов ишемического повреждения головного мозга:

– отрицательная умеренной силы ($\tau = -0,3$, $p = 0,04$) корреляционная связь между преобладанием конечного

объема инфаркта над объемом необратимо поврежденной ткани в 1-е сутки после дебюта заболевания и относительной динамикой неврологического дефицита по NIHSS с 1-х по 30-е сутки после дебюта инсульта;

– отрицательная умеренной силы ($\tau = -0,34$, $p = 0,035$) корреляционная связь между преобладанием конечного объема инфаркта над объемом необратимо поврежденной ткани в 1-е сутки после дебюта заболевания и относительной динамикой способности пациента к самообслуживанию и повседневной деятельности с 1-х по 90-е сутки после дебюта инсульта.

Нежелательные явления и клинические исходы

В ходе исследования было зарегистрировано 7 случаев нежелательных явлений (пароксизм мерцательной аритмии, острые эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки, пневмония, гидроторакс), не связанных с приемом препарата глиатилин. Один пациент отказался от продолжения участия в исследовании, в 6 случаях отмечался летальный исход.

Заключение

Проведенное исследование позволило установить, что применение глиатилина для лечения пациентов с острым ишемическим инсультом способствует уменьшению неврологического дефицита и увеличению способности пациентов к самообслуживанию. Количественная оценка конечного объема инфарктной зоны в группе обследованных больных дает возможность говорить об эффективном сохранении массы мозгового вещества в области обратимых изменений у больных с ишемическим инсультом средней степени тяжести. Полученные результаты также позволяют предположить, что большая степень восстановления нарушенных функций при использовании глиатилина в лечении пациентов с ишемическим инсультом может быть объяснена меньшим конечным объемом поражения мозга.

Для уточнения полученных результатов и более глубокой клинической и фармакологической оценки многогранного действия глиатилина при остром ишемическом повреждении головного мозга необходимы дальнейшие исследования.

Список литературы

1. Верещагин Н.В., Пирадов М.А. Принципы ведения и лечения больных в острейшем периоде инсульта. Интенсивная терапия острых нарушений мозгового кровообращения. Орел, 1997: 3–11.
2. Виленский Б.С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение. СПб.: Фолиант, 2002: 397.
3. Виленский Б.С. Современная тактика борьбы с инсультом. СПб.: Фолиант, 2005: 288.
4. Вознюк И.А., Голохвастов С.Ю., Фокин В.А. и др. Нарушения церебрального кровотока и перфузионные расстройства в ост-

ром периоде ишемического инсульта. Инсульт (Прилож. к Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова) 2007. Спец. вып. 242–243.

5. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001: 327.

6. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. М.: МЕДпресс-информ, 2008: 283.

7. Одинак М.М., Вознюк И.А. Новое в терапии при острой и хронической патологии мозга. СПб.: ВМедА, 2000: 31.

8. Одинак М.М., Вознюк И.А., Янишевский С.Н. Ишемия мозга (нейропротективная терапия, дифференцированный подход). СПб.: ВМедА, 2002: 75.
9. Одинак М.М., Вознюк И.А. Ишемия мозга — преимущество в решении проблемы. Мед. акад. журн. 2006; т. 6: 3: 88–94.
10. Одинак М.М., Вознюк И.А., Голохвастов С.Ю. и др. Мониторинг перфузионных нарушений в острой стадии ишемического инсульта. Вестн. Рос. воен.-мед. акад. 2005; 2: 25–30.
11. Одинак М.М., Вознюк И.А., Голохвастов С.Ю., и др. Особенности ранней нейровизуализационной диагностики при острых нарушениях мозгового кровообращения. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2007; 1: 113–114.
12. Одинак М.М., Вознюк И.А., Янишевский С.Н. Инсульт. Вопросы этиологии, патогенеза. Алгоритмы диагностики и терапии. СПб.: ВМедА, 2005: 192.
13. Труфанов Г.Е., Одинак М.М., Фокин В.А. Магнитно-резонансная томография в диагностике ишемического инсульта. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2008: 271.
14. Труфанов Г.Е., Фокин В.А., И.В. Пьянов и др. Рентгеновская компьютерная и магнитно-резонансная томография в диагностике ишемического инсульта. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005: 192.
15. Barbagallo S.G., Barbagallo M., Giordano M. et al. Glycerophosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks. An Italian multicenter clinical trial. Pharmacology of Aging Process (Annals of the New York Academy of Sciences). 1994; 717: 253–269.
16. Bergamaschi M., Piccolo O. Deacylated phospholipids: Chemistry and therapeutic potential. Phospholipids: characterization, metabolism, and novel biological applications / Ed. by G. Cvec, F. Paltauf. AOCs Press, USA 1995: 228–247.
17. Blusztajn J.K., Wurtman R.J. Choline and cholinergic neurons. Science 1983; 221: 19–22.
18. Casamenti F., Mantovani P., Amaducci L., Pepeu G. Effect of phosphatidylserine on Ach output from the cerebral cortex of the rat. J. Neurochem 1979; 32: 529–533.
19. Clark W.M., Wissman S., Albers G.W. et al. Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator (Alteplase) for Ischemic Stroke 3 to 5 Hours After Symptom Onset. The ATLANTIS Study. J. Am. Med. Association 1999; 282: 21: 2019–2026.
20. D'Orlando J.K., Sandage B.W. Citicoline (CDP-choline): mechanism of action and effects in ischemic brain injury. Neurol. Res. 1995; 17: 281–284.
21. Delwaide P.J., Gyeselync A.M., Hurlet A., Yliff M. Double-blind randomized controlled study of phosphatidylserine in senile patients. Acta Neurol. Scand 1986; 73: 136–140.
22. Dorman P.J., Sandercock P.A. Considerations in the design of clinical trials of neuroprotective therapy in acute stroke. Stroke 1996; 27: 9: 1507–1515.
23. Dross K., Kevitz H. Concentration and origin of choline in the rat brain. N.S. Arch. Pharmacol. 1972; 274: 91–10.
24. Fisher M., Takano K. The penumbra, therapeutic time window and acute ischemic stroke. Baillieres Clin. Neurol. 1995; 4: 2: 279–295.
25. Flentge F., Van Der Berg C.J. Choline administration and Ach in brain. J. Neurochem 1979; 32: 1331–1333.
26. Freeman J.J., Jenden D.J. The source of choline for Ach synthesis in brain. Life Science 1976; 19: 949–962.
27. Heiss W.-D. Detection of the penumbra as a rationale for therapy of ischemic stroke. Журн. неврол. и психиат. (Прилож. «Инсульт»). 2003; 9: 13–15.
28. Jope R.S. Effects of phosphatidylcholine administration to rats on choline in blood and choline and Ach in brain. J. PET 1982; 220: 322–328.
29. Jope R.S., Jenden D.J. Choline and phospholipid metabolism and synthesis of Ach in rat brain. J. Neuroscience Res. 1979; 4: 69–82.
30. Loffelholz K. Receptor regulation of choline phospholipid hydrolysis. Biochemical Pharmacol. 1989; 38: 1543–1544.
31. Sandage Jr. et al. Reduction of infarct volume using citicoline. United States Patent 1999; 5: 872.
32. Schehr R.S. New treatments for acute stroke. Nature Biotechnol. 1996; 14: 1549–1554.
33. Schmidt D.E., Wecker L. CNS effects of choline administration: evidence for temporal dependence. Neuropharmacol. 1981; 20: 535–539.
34. Secades J.J., Frontera G. CDP-choline: Pharmacological and clinical review. Methods Find Exp. Clin. Pharmacol. 1995; 17; Suppl. B.: 2–54.
35. Studies on the pharmacological and biochemical effects of alfa-glycerolphosphorylcholine in experimental animals. Report from Shionogy Research Laboratories.
36. Tommasina C., Manzano M., Novello P., Pastorino P. Studio clinico dell'efficacia terapeutica e della tollerabilità della colina alfoscerato in 15 soggetti con compromissione delle funzioni cognitive successiva ad ischemia cerebrale focale acuta. Rivista di Neuropsichiatria e Scienze Affini. 1991; 37: 21–28.
37. Wurtmann R.J., Hefil F., Melamed E. Precursor control of neurotransmitter synthesis. Pharmacological Rev. 1981; 32: 331–335.
38. Warach S., Pettigrew L.C., Dashe J.F. et al. Effect of citicoline on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Citicoline 010 Investigators. Ann. Neurol. 2000; 48: 5: 713–722.

Multicentral pilot clinical trial of gliatilin in treatment of acute ischemic stroke

M.M. Odinak¹, I.A. Voznyuk¹, M.A. Piradov², S.A. Rumyantseva³, A.N. Kuznetsov⁴, S.N. Yanishevskiy¹, S.Yu. Golokhvastov¹, N.V. Tsygan¹

¹ Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

² Stroke research center of Russian academy of medical sciences, Moscow, Russia

³ Clinical hospital № 15, Moscow, Russia

⁴ National medico-surgical center of N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Key words: ischemic stroke, gliatilin, brain infarct volume, magnetic resonance imaging, clinical outcome

The multicentral pilot clinical trial of gliatilin in treatment of acute ischemic stroke was held in 2006–2008 in Russia. The trial involved 122 patients, who received basic treatment and gliatilin during 3 months after the stroke onset (1–15 days – 2000 mg per day, 16–30 days – 1000 mg per day, 31–90 days – 800 mg per day). All patients underwent clinical examination (including repeated NIHSS, Rankin scale, Barthel index assessment), laboratory and ultrasound examination, computer tomography or magnetic resonance imaging during 24 hours after the stroke

onset. 25 patients underwent repeated multimodal magnetic resonance imaging (T1-, T2-, diffusion-, perfusion-weighted imaging). The results of examination of patients who received basic treatment alone were taken from literature. The trial results show, that treatment of acute ischemic stroke with gliatilin promotes neurological recovery and increase of patient's self-care ability, which is probably concerned with the smaller final volume of brain infarct.

Контактный адрес: Игорь Алексеевич Вознюк – д. м. н., зам. начальника кафедры нервных болезней по клинической работе Военно-медицинской академии; e-mail: voznjouk@yandex.ru;

М.М. Одинак – д. м. н., проф., чл.-корр. РАМН, гл. невролог МО РФ, зав. кафедрой нервных болезней Военно-медицинской академии;

М.А. Пирадов – д. м. н., проф., зам. директора по научной работе НЦН РАМН;

С.А. Румянцева – д. м. н., проф. кафедры нервных болезней ФУВ РГМУ;

А.Н. Кузнецов – д. м. н., проф., первый зам. генерального директора – клинический директор ФГУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова Росздздрав», гл. невролог – руководитель Национального центра патологии мозгового кровообращения, заведующий кафедрой неврологии с курсом нейрохирургии ИУВ;

С.Н. Янишевский – к. м. н., ассистент кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии;

С.Ю. Голохвастов – к. м. н., начальник отделения клиники нервных болезней Военно-медицинской академии;

Н.В. Цыган – к. м. н., ст. ординатор клиники нервных болезней Военно-медицинской академии.

Эффективность применения ботулотоксинотерапии в комплексном лечении больных с постинсультными спастическими парезами

Е.С. Конева, С.Е. Хаткова, А.В. Албегова, И.В. Сидякина, М.Р. Макарова, Т.В. Шаповаленко, К.В. Лядов

ФГУ «Лечебно – реабилитационный центр Росздрава», Москва

Проведено изучение эффективности применения ботулотоксина типа А в комплексном лечении 51 больного с постинсультным спастическим гемипарезом давностью от 3 месяцев до 14 лет. У всех больных в неврологическом статусе наблюдалась выраженная спастичность (средняя степень по шкале Ashworth – 3,7±1,0). Больные были рандомизированы в 3 группы: первая группа (n=14) (БТТ+СВЛ) получала ботулотоксинотерапию (БТТ) и стандартное восстановительное лечение (СВЛ). Вторая группа (n=18) (БТТ+СВЛ+«АРМЕО») помимо БТТ и СВЛ получала целенаправленные тренировки на аппарате «АРМЕО». Третья группа (n=19) (БТТ) была контрольной и получала только ботулотоксинотерапию. Сравнительное исследование показало, что наиболее значительное улучшение функции руки через 8 месяцев от начала лечения наблюдалось в группе больных, в которой ботулотоксинотерапия проводилась в комплексе со стандартной восстановительной терапией и специализированным функциональным тренингом на аппарате «АРМЕО». Можно сделать заключение, что для повышения уровня независимости в повседневной жизни пациентов с постинсультной спастичностью в руке БТТ целесообразно использовать в комплексе с функциональным тренингом на аппарате «АРМЕО».

Ключевые слова: ботулотоксинотерапия, реабилитация, функциональный тренинг на аппарате «АРМЕО».

В России уровень инвалидизации через год после перенесенного инсульта колеблется от 76 до 85%, в то время как в странах Западной Европы этот показатель составляет 25 – 30%. В нашей стране среди пациентов, перенесших инсульт, не более 10 – 12% возвращаются к трудовой деятельности, а 25 – 30% остаются до конца жизни глубокими инвалидами [5]. Таким образом, в нашей стране проживают более 1 млн человек, перенесших инсульт, причем 80% из них являются инвалидами, а примерно 55% доживших до конца 3-го года после перенесенного инсульта в той или иной мере не удовлетворены качеством своей жизни [2].

Выраженная спастичность мышц руки является частым осложнением у больных, перенесших инсульт. Только у очень небольшого числа таких пациентов (приблизительно 5%) восстанавливаются функциональные возможности паретичной руки [14], а перспективы выздоровления позднее 3-х месяцев после перенесенного инсульта являются обычно незначительными [17]. Высокая спастичность препятствует реализации движений, отрицательно влияет на восстановление амплитуды движений и мышечной силы, навыков самообслуживания. Патологическое повышение мышечного тонуса часто является серьезным препятствием к проведению кинезотерапии [3].

На современном этапе развития медицины лечение спастичности возможно проводить несколькими методами [1]. Наиболее распространенным, легко осуществимым методом является медикаментозный, однако антиспастические лекарственные средства обладают системным действием и могут приводить к диффузному снижению тонуса, ухудшая функциональное состояние пациента, кроме того, уже после

нескольких месяцев лечения развивается толерантность к препарату и требуется повышение дозировок [5]. Лечение спастичности также осуществимо методом химической деструкции с помощью местного введения фенола или спирта, что дает быстрый и длительный эффект, однако этот способ не получил широкого применения из-за возникновения парестезий, боли, аллергических реакций, разрушения в месте инъекции мышечной ткани, приводящего к фиброзу [13], кроме того, его применение нецелесообразно при обширных двигательных расстройствах. Другим, из давно применяющихся методов при лечении спастичности является лечебная физкультура в виде как специальных упражнений и механотерапии, так и специальных корригирующих укладок с помощью лангет и физиотерапии (ФТ), но лечебный эффект этих приемов непродолжителен – от 4 до 6 часов. Радикальным методом лечения спастичности является хирургический метод, применяемый в случаях развития контрактур, этот метод используется ортопедами для тенотомии и нейрохирургами для селективных ризотомий или продольных задних миелотомий [1].

В последние годы ботулотоксин типа А (БТА) показал эффективность в качестве антиспастического средства [9]. Данный метод используется уже более 15 лет и дает положительные результаты [16], так как, в отличие от хирургических методик, малоинвазивен и не обладает тем системным эффектом, который дает медикаментозная антиспастическая терапия. БТА при внутримышечном введении вызывает блокирование нервно-мышечной передачи, обусловленное подавлением высвобождения нейромедиатора ацетилхолина в синаптическую щель. Использование БТА обоснованно при наличии синдрома спастичности и при отсутствии контрактур [6]. Клинический эффект после инъекции БТА отмечается спустя несколько дней и сохраняется в течение 3–5

месяцев, после чего обычно требуется повторная инъекция. Использование БТА для лечения спастичности руки имеет несколько преимуществ. Этот метод прост в исполнении и может быть выполнен как амбулаторная процедура без анестезии, кроме того, токсин не вызывает потерю чувствительности. Лечение спастичности путем введения БТА приводит к улучшению функции (подвижности и ловкости) и как следствие облегчению реабилитации, уменьшению боли, предотвращению развития контрактур, облегчению выполнения гигиенических процедур и улучшение качества жизни пациента. Функциональный эффект, несомненно, является главной целью лечения, достижение которой, однако, не может быть ожидаемым в случаях с ограниченными или отсутствующими активными движениями в суставе [12]. Rogers D. пришел к заключению, что в будущем лечение спастичности станет, вероятнее всего, наиболее распространенным показанием к использованию БТА [18]. Необходимо отметить, что использование БТА рассматривается как часть интенсивной антиспастической терапии, включающей физиотерапию и направленную на предупреждение тех проблем, которые могут возникнуть при сохранении спастичности. Во всех случаях после применения БТА у больных, перенесших инсульт, требуется активная ФТ и реабилитация [7].

Однако широкое применение ботокса при спастичности в значительной степени ограничивается высокой стоимостью препарата. Но проведенное в Германии исследование [19] по изучению эффективности трех вариантов лечения постинсультной спастичности – ФТ, БТА + ФТ, баклофен + ФТ – показало, что снижение спастичности при сочетании БТА и ФТ было в 3 раза выше, чем при использовании баклофена и ФТ, и в 10 раз больше, чем при применении одной ФТ. Оценка показателя «стоимость-эффективность» лечения постинсультной спастичности, определяемого как стоимость снижения спастичности на 1 балл (по шкале Ashworth), была ниже при использовании БТА и ФТ, чем при других методах лечения. Таким образом, применение БТА у больных, перенесших инсульт, во всех случаях должно сочетаться с процедурами восстановительного лечения. Лечение БТА не заменяет ФТ, лечебную гимнастику, что составляет основу реабилитационной программы, а представляет интегральную часть комплексной терапии для многих больных с постинсультным парезом конечности.

В последние годы появились высокотехнологичные устройства для тренировки функций руки, которые можно использовать в комплексе с обычными методиками с целью достижения максимального эффекта в функциональном восстановлении пораженной руки. Использование виртуальной реальности позволяет в игровой форме тренировать бытовые навыки пациентов (резание овощей, мытье окна и т.п.), а оснащение прибора БОС позволяет тренировать и закреплять навыки, одним из таких приборов является «АРМЕО» (Насома, Швейцария).

Цель исследования заключалась в изучении эффективности применения БТА в комплексе с восстановительным лечением, в том числе и с функционально направленным тренингом паретичной руки у больных с постинсультным спастическим гемипарезом.

Материал. Под нашим наблюдением находился 51 пациент (15 женщин и 36 мужчин) в возрасте от 38 до 79 лет (средний возраст составил 60,9 года), перенесших острое нарушение мозгового кровообращения. Диагноз инсульта был

определен в соответствии с критериями ВОЗ [8]. Все больные дали согласие на участие в данном исследовании, в соответствии с требованиями этического комитета.

Больные с постинсультным гемипарезом и тяжелой или умеренной мышечной спастичностью были рекрутированы в период от 3 недель до 14 лет (в среднем 33,8 месяца) после перенесенного инсульта, при этом у большинства больных давность инсульта была не более 2 лет. 38 пациентов перенесли НМК по ишемическому типу, что составило 74,5% и 13 пациентов перенесли НМК по геморрагическому типу, что составило 25,5% от общего количества больных. 24 (47%) пациента перенесли НМК в правом полушарии, 25 (49%) пациентов перенесли НМК в левом полушарии и 2 (4%) пациента – стволовой инсульт. Основным заболеванием, приведшим к развитию ОНМК, являлись: атеросклероз в 3 (6%) случаях, ГБ у 5 (10%) больных, атеросклероз в сочетании с ГБ – в 20 (39%) случаях, патология сердца у – 3 (6,0%) больных, ГБ в сочетании с патологией сердца – у 20 (39%) больных. У всех больных в клинической картине отмечался спастический гемипарез разной степени выраженности. Степень пареза в руке была 0 – 2,0 балла (по шкале MAS).

Методы оценки. Для объективной оценки тяжести пареза применялась шкала MAS (Motor assessment Scale), степень спастичности оценивалась по шкале Ashworth (Ashworth, 1964), оценка повседневной бытовой активности и социально-ролевых ограничений проводилась по шкале FIM (Functional Independence Measure).

Кроме того, для объективной оценки амплитуды произвольных движений в суставах руки использовался метод гониометрии. Для точности и воспроизводимости измерения амплитуды движений в суставах использовались: 1) стандартный, универсальный угломер; 2) стандартные исходные позиции для каждого сустава; 3) костные ориентиры для стандартизации расположения branшей угломера; 4) расположение неподвижного плеча угломера на центральном, а подвижного – на периферическом сегменте сустава. Все измерения проводились при вертикальном положении туловища.

Исследование пациентов проводилось трижды: до введения БТА, через 5 недель после введения препарата БТА (в период сочетанного эффективного действия препарата БТА и восстановительного лечения, антиспастической направленности) и через 8 месяцев от введения препарата БТА.

Для обработки данных использовался непараметрический метод (СТАТИСТИКА 6), данные представлены в виде медианы и квартили (25% и 75%).

Методы лечения. Всем пациентам вводился БТА в спастически измененные мышцы руки. Инъектировали следующие мышцы: *m. biceps brachii*, *m. flexor digitorum profundus*, *m. flexor digitorum superficialis*, *m. flexor carpi ulnaris*, *m. flexor carpi radialis*. При выборе места инъекции мы руководствовались стандартными точками электромиографии, а непосредственное место инъекции определяется пальпацией. Все мышцы, кроме *m. biceps brachii*, подвергались инъекции в одной точке. *M. biceps brachii* инъектировали в двух точках. Максимально применяемая доза составляла 1000 Ед, распределенных между указанными мышцами. *M. biceps brachii* 300–400 Ед, *m. flexor digitorum profundus* 150 Ед, *m. flexor digitorum superficialis* 150–250 Ед, *m. flexor carpi ulnaris* 150 Ед, *m. flexor carpi radialis* 150 Ед. Клиническое улучшение наступает

в течение 2-х недель после инъекции. В настоящем исследовании препарат БТА вводился однократно.

Реабилитационное лечение в первой и второй группах начиналось в 1-е сутки от введения БТА и проводилось ежедневно 5 раз в неделю на протяжении 6–8 месяцев от момента введения препарата БТА (процедуры кинезиотерапии осуществлялись непрерывно, процедуры ФТ обычными курсами) (до 2 месяцев в условиях стационара, в дальнейшем – в амбулаторных условиях).

Переносимость лечения оценивалась путем анкетирования пациента о субъективном впечатлении переносимой реабилитации и по наличию осложнений – декомпенсации соматической патологии. Все больные, включенные в исследование, проводимые реабилитационные процедуры переносили хорошо. Ни у одного больного, ни в течение процедуры, ни в период ее последствий не возникало неприятных ощущений или ухудшения самочувствия.

Все больные были рандомизированы на три группы: первая группа (n = 14) (БТТ + СВЛ) получала ботулотоксинотерапию (БТТ) и стандартное восстановительное лечение (СВЛ), которое включало лечение положением, лечебную гимнастику, механотерапию, лечебную электростимуляцию, игло-рефлексотерапию, теплотечение, лечебный классический массаж. Вторая группа (n = 18) (БТТ + СВЛ + «АРМЕО») помимо БТТ и СВЛ получала целенаправленные тренировки, основанные на использовании БОС и направленные на формирование компенсаторных навыков и социально – бытовую адаптацию пациента (на аппарате «АРМЕО»). Третья группа (n = 19) (БТТ) была контрольной и получала только ботулотоксинотерапию.

Результаты. Проведенное исследование показало, что через 5 недель (на пике действия БТА) значимое снижение степени пареза отмечалось во всех группах больных, но более значительное было отмечено во второй группе, в которой БТА использовался в комплексе с функциональным тренингом. Через 8 месяцев от начала лечения и после полного прекращения действия препарата БТА в контрольной группе наблюдалось некоторое увеличение степени пареза по сравнению с данными, полученными при тестировании на пике действия БТА (5 недель). Однако следует отметить, что степень пареза оставалась выше исходного уровня. В двух других группах больных также наблюдалось некоторое увеличение степени пареза, но оно не достигало исходного уровня (табл. 1).

Тестирование степени спастичности по шкале Ashworth продемонстрировало, что через 5 недель значимое снижение патологически повышенного мышечного тонуса отмечалось во всех группах больных, но более значительное было отмечено в первой и во второй группе. Через 8 месяцев от начала лечения во

таблица 2: Средние значения (медиана) степени пареза по Ashworth Scale в сравниваемых группах больных.

Группы больных	Степень спастичности в баллах по Ashworth Scale		
	исходно	через 5 недель	через 8 месяцев
БТТ + СВЛ (n = 14)	4,0 [3; 4]	2,0 [1; 2] *	3,0 [2; 3] ^
БТТ + СВЛ + «АРМЕО» (n = 18)	3,5 [3; 4]	2,0 [1; 2] *	3,0 [2; 3] ^
БТТ (n = 19)	4,0 [3; 4]	3,0 [3; 3] *	3,0 [3; 4] ^^

* p < 0,001 – между исходными и показателями через 5 недель от начала лечения;

^ p < 0,001 – между исходными и показателями через 8 месяцев от начала лечения;

^^ p < 0,01 – между исходными и показателями через 8 месяцев от начала лечения;

БТТ – ботулотоксинотерапия, СВЛ – стандартное восстановительное лечение.

всех группах тонус мышц в паретичной руке вновь усилился, однако он оставался ниже исходных цифр (табл. 2).

Мониторинг гониометрии продемонстрировал увеличение амплитуды движения в суставах руки: через 5 недель более значимое увеличение амплитуды в первой и второй группах по сравнению с контрольной, через 8 месяцев, после прекращения эффективного действия БТА объем движения в суставах снижался во всех группах, однако оставался большим по сравнению с исходными величинами и был более значимым в первой и второй группах (рис. 1).

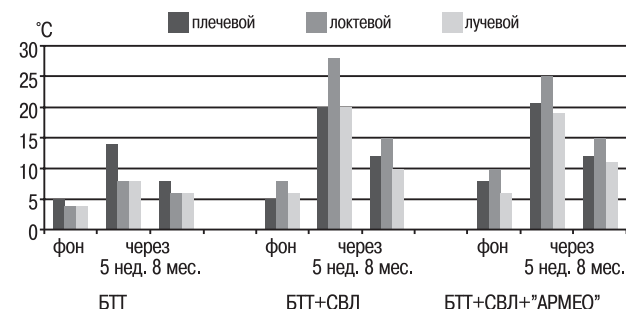


рис. 1: Амплитуды движения в плечевом, локтевом и лучезапястном суставах в сравниваемых группах больных.

Проведенное тестирование по шкале FIM (табл. 3) продемонстрировало значимое увеличение функциональных возможностей пациентов через 5 недель лечения – более всего во второй группе, несколько меньшее в первой группе и минимальное в контрольной группе. Через 8 месяцев отмечалось снижение функциональных возможностей во всех группах, хотя наименее значимо оно снижалось во второй группе.

Обсуждение результатов. Выраженный гипертонус мышц руки является частым осложнением у больных, перенесших инсульт. Только у 5% таких пациентов восстанавли-

таблица 3: Средние значения (медиана) функциональных возможностей по шкале FIM в сравниваемых группах больных.

Группы больных	Степень функциональных возможностей в баллах по шкале FIM		
	исходно	через 5 недель	через 8 месяцев
БТТ + СВЛ (n = 14)	9,0 [9; 26]	16,0 [13; 30] *	12,0 [11; 28] ^
БТТ + СВЛ + «АРМЕО» (n = 18)	9,0 [9; 27]	22,0 [22; 36] *	18,5 [18; 34] ^
БТТ (n = 19)	9,0 [9; 26]	11,0 [10; 28] *	10,0 [9; 26] ^

* p < 0,001 – между исходными и показателями через 5 недель от начала лечения;

^ p < 0,001 – между исходными и показателями через 8 месяцев от начала лечения;

БТТ – ботулотоксинотерапия, СВЛ – стандартное восстановительное лечение.

таблица 1: Средние значения (медиана) степени пареза по шкале MAS в сравниваемых группах больных.

Группы больных	Степень пареза в руке в баллах по шкале MAS		
	исходно	через 5 недель	через 8 месяцев
БТТ + СВЛ (n = 14)	0,0 [0; 2]	4,5 [4; 6] *	3,0 [2; 4] ^
БТТ + СВЛ + «АРМЕО» (n = 18)	2,0 [0; 12]	11,0 [6; 18] *	8,0 [5; 16] ^
БТТ (n = 19)	0,0 [0; 10]	3,0 [2; 12] *	2,0 [1; 10] ^

* p < 0,001 – между исходными и показателями через 5 недель от начала лечения;

^ p < 0,001 – между исходными и показателями через 8 месяцев от начала лечения;

БТТ – ботулотоксинотерапия, СВЛ – стандартное восстановительное лечение.

ваются функциональные возможности паретичной руки [3]. При этом известно, что именно рука является важнейшей составляющей, обеспечивающей независимость пациента в повседневной жизни (прием пищи, выполнение личной гигиены, одевание и пр.). Таким образом, качество жизни пациента с постинсультным спастическим парезом тесно коррелирует с восстановлением функциональной способности пораженной руки [4].

В последние годы была доказана эффективность использования БТА для снижения патологически повышенного мышечного тонуса у пациентов с постинсультной спастичностью в руке [9, 10, 11, 15, 20]. Тем не менее вопрос о моторном и функциональном улучшении на фоне снижения спастичности до сих пор остается открытым. Так, исследование, проведенное Ozcakir S. and Sivrioglu K. [21] по изучению эффективности БТТ в отношении снижения постинсультной спастичности в руке указало, что изолированное введение БТА снижает патологически повышенный мышечный тонус, но при этом улучшения функциональных возможностей паретичной руки при тестировании по Barthel ADL, шкале FIM и SF-36 не отмечалось.

Ни у кого не вызывает сомнений, что для более эффективного снижения патологически повышенного тонуса необходимо проводить комплексное реабилитационное лечение после БТТ. Так, например, в исследовании Wallesch C.-W. et al. [19] было показано, что снижение спастичности наиболее эффективно при сочетании БТТ и физиотерапии. Однако указанное исследование не включало в себя функциональный тренинг паретичной руки и не было, таким образом, направлено на повышение уровня независимости пациентов в повседневной жизни. Исследование, проведенное Shu-Fen Sun et al. [20], по изучению эффективности сочетания БТТ и Modified Constraint-Induced Movement Therapy (описание одного клинического случая) продемонстрировало уменьшение спастичности по Ashworth Scale и улучшение функциональных возможностей паретичной руки в результате тестирования пациента по шкалам, оценивающим независимость пациента в повседневной жизни и возможность выполнения основных двигательных навыков в руке. Безусловно, данное исследование подчеркивает важность функционального тренинга пациента после проведения БТА, однако представленная работа является описанием лишь одного клинического случая, а предложенная методика Modified Constraint-Induced Movement Therapy очень трудоемка (до 5 часов тренинга пациента в сутки) в случае длительной реабилитации пациента.

В аспекте реабилитации функций верхней конечности двигательные стереотипы руки можно свести к двум основным: хватательный, выражающийся в двух видах — grasp — силовой хват и precision grasp — точностной хват, и reaching — двигательный стереотип верхней конечности «по достижению цели». В связи с этим наши реабилитационные усилия были в первую очередь сосредоточены именно на аспекте восстановления основных двигательных стереотипов руки. Поэтому помимо стандартного восстановительного лечения на фоне введения БТА нами впервые использовался функционально-направленный тренинг, который проводится в игровой виртуальной форме и позволяет выполнять сложнокоординированные задания, основанные на применении БОС и выстроенные на осуществлении элементарных бытовых навыков (на аппарате «APMEO»).

В результате проведенного исследования было отмечено, что во всех трех группах в результате проведенного лечения отмечается снижение патологически повышенного мышечного тонуса, снижение степени пареза и увеличение амплитуды движения в суставах пораженной руки. Безусловно, в первой и второй группах, где применялось стандартное восстановительное лечение, антиспастический и моторный эффект был достоверно выше, что было продемонстрировано такими методами оценки, как тестирование по шкалам MAS и Ashworth, а также результатами гониометрии суставов пораженной верхней конечности. Оценка же эффективности восстановления функциональных способностей руки по шкалам, оценивающим уровень независимости в повседневной жизни, в нашем исследовании указала на недостаточность одного лишь спазмолитического эффекта путем проведения БТТ в контрольной группе или сочетанного воздействия БТТ и восстановительного лечения в первой группе сравнения на повышение уровня социально-бытовой адаптации без целенаправленного моторного обучения пациента, с целью совершенствования его социально-бытовых навыков и формирования новых компенсаторных в ответ на утраченные. Тестирование по шкалам ADL в группе пациентов, проходящих тренинг на аппарате «APMEO», показало наибольший результат в отношении социально-бытовой адаптации пациентов с постинсультной спастичностью в руке. Таким образом, для повышения уровня независимости в повседневной жизни пациентов с постинсультной спастичностью в руке помимо БТТ и стандартного восстановительного лечения в комплексное восстановительное лечение целесообразно включать функциональные тренинги на аппарате «APMEO».

Список литературы

1. Беляев В.И. Спастика: оценка, лечение, гипотезы. М., 2003: 225.
2. Епифанов В.А. Реабилитация больных, перенесших инсульт. М.: МЕДпресс-информ, 2006: 5.
3. Кадыков А.С. Реабилитация после инсульта. М.: Миклош, 2003: 176.
4. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В., Черникова Л.А. и др. Продолжительность двигательной и речевой реабилитации после инсульта. Неврол. вестн. 1994; т. XXVI: 3–4: 18–21.
5. Ковальчук В.В., Скоромец А.А. Воздействие лечебной физической культуры на восстановление функций у больных после инсульта. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечеб. физкультуры 2007; 4: 26–28.
6. Применение токсина ботулизма типа А в клинической практике: Руководство для врачей / О.Р. Орлова, Н.Н. Яхно. М., 2001: 23.
7. Парфенов В.А. Применение ботулинического токсина при постинсультной спастичности. Клин. геронтология 2001; т. 7: 3–4: 64–68.
8. Aho K., Harmsen P., Hatano S., Marquardsen J., Smimov V.E., Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. Bull World Health Organ 1980; 58: 113–130.
9. Bakheit A.M.O., Thilmann A.F., Ward A.B. et al. Рандомизированное двойное-слепое плацебо-контролируемое дозо-ранжирующее сравнительное исследование эффективности

и безопасности трех доз ботулинического токсина типа А (Dysport) с плацебо при лечении постинсультной спастичности руки. *Stroke* 2000; 31: 2402–2406.

10. *Bhakta B.B., Cozens J.A., Bamford J.M., Chamberlain M.A.* Use of botulinum toxin in stroke patients with severe upper limb spasticity. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1996; 61.

11. *Ferreira J.J., Pinto A.A., Crespo M., Ferro J.M., Castro-Caldas A.* Botulinum toxin type A for the treatment of arm and hand spasticity in stroke patients. *Clin. Rehabil* 1997; 11: 3–7.

12. *Rogers D.* Botulinum toxin A for spasticity-effect of over 400 treatments. *Arch. Pharmacol* 2002; 365: 36.

13. *Hesse S., Reiter F., Konard M., Jahnke M.T.* Botulinum toxin type A and short-term electrical stimulation in the treatment of upper limb flexor spasticity after stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin. Rehabil* 1998; 12: 381–388.

14. *Gowland C.* Management of hemiplegic upper limb. *Stroke Rehabilitation* 1987: 217–245.

15. *Katrak P.H., Cole A.M.D., Poulos C.J., McCauley J.C.K.* Objective assessment of spasticity, strength and function with early exhibition of

dantrolenesodium after cerebro-vascular accident: a randomized, double-blind study. *Arch. Med. Rehabil* 1992; 73: 4–9.

16. *Reiter F., Danni M., Ceravolo M.G., Provinciali L.* Disability changes after treatment of upper limb spasticity with botulinum toxin. *J. Neurol. Rehab* 1996; 10: 47–52.

17. *Wade D.T., Wood V.A., Langton-Hewer R.* Recovery after stroke: the first three months. *Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1985; 47: 7–13.

18. *Rogers D.* Botulinum toxin A for spasticity-effect of over 400 treatments. *Arch. Pharmacol* 2002; 365: 36.

19. *Wallesch C.-W., Maes E., Lecomte P., Bartels C.* Cost-effectiveness of botulinum toxin type A injection in patients with spasticity following stroke: a German perspective. *Eur. J. Neurol* 1997; 4, Suppl. 2: 53–57.

20. *Shu-Fen Sun, Chien-Wei Hsu, Chiao-Wen Hwang, Pei-Te Hsu, Jue-Long Wang and Chia-Lin Yang.* Application of Combined Botulinum Toxin Type A and Modified Constraint-Induced Movement Therapy for an Individual With Chronic Upper-Extremity Spasticity After Stroke. *PHYS THER* ; 86: 10, October 2006: 1387–1397.

21. *Ozcakir S., Sivrioglu K.* Botulinum Toxin in Poststroke Spasticity. *Clin. Medicine & Research*; 5: 2: 132–138.

Application efficiency and effectiveness of Botulinum neurotoxin type A in complex treatment of patients with post – stroke spasticity in arm

E.S. Koneva, S.E. Khatkova, A.V. Albegova, I.V. Sidiyagina, M.R. Makarova, T.V. Shapovalenko, K.V. Lyadov

Federal State Institution "Treatment and Rehabilitation Center", Moscow

Key words: Botulinum neurotoxin type A, standard restoring therapy, functional training using device «ARMEO».

Studying of efficiency of application botulinum neurotoxin type A in complex treatment 51 patients with poststroke spastic hemiparesis with mean time from stroke onset 33,8 months. It was observed severe spasticity (mean of scale of Ashworth – 3,3±1,0) at all patients in the neurologic status. Patients were divided in three groups. The first group (n = 14) received botulinum neurotoxin type A in a complex with standard restoring therapy (BtxA+SRT). In the second group (n = 18) the patients received BtxA+SRT in a com-

plex with specialized functional training using device «ARMEO». The third group (n = 19) received only BtxA. Comparisons of scores on the MAS, AS, FIM and goniometry at baseline, week 5 and the 8-month follow-up are revealed the most considerable improvement of hand function in second group which received BtxA+SRT in a complex with specialized functional training using device «ARMEO». We believe that BtxA must use with complex therapy including the functional training of hand with device «ARMEO».

Контактный адрес: Елизавета Сергеевна Конева – зав. отделением ЛФК ЦВМР ФГУ «Лечебно – реабилитационный центр Росздрава». Москва, Ивановское шоссе, д. 3, тел.: 8 (499) 190-08-81; e-mail: cvmr@bk.ru, elizavetakneva@rambler.ru; моб. тел.: 8 (910) 402-07-65;

С.Е. Хаткова – к. м. н., зав. неврологическим отделением ФГУ «Лечебно – реабилитационный центр Росздрава»;

А.В. Албегова – инструктор-методист ЛФКА.В. Албегова – инструктор-методист ЛФК;

И.В. Сидякина – к. м. н., зав. отделением нейрореабилитации ЦВМР;

М.Р. Макарова – к. м. н., доцент кафедры физиотерапии и клинической реабилитологии, с курсом ЛФК и спортивной медицины факультета ФППО врачей, зам. руководителя ЦВМР;

Т.В. Шаповаленко – к. м. н., гл. врач клиники, руководитель ЦВМР;

К.В. Лядов – д. м. н., проф. кафедры физиотерапии и клинической реабилитологии, с курсом ЛФК и спортивной медицины факультета ФППО врачей, чл.-корр. РАМН, директор клиники.

Современные методы исследования патологии ликворной системы

Н.В. Арутюнов, В.Н. Корниенко, Л.Н. Фадеева, Ф.Р. Мамедов

НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко РАМН, Москва

Совершенствование программного обеспечения магнитно-резонансных томографов позволяет рентгенологам все чаще отказываться от инвазивных методов исследования в пользу более щадящих методик. Среди них магнитно-резонансная миелография, магнитно-резонансная цистернография, комбинированный метод компьютерно-томографической и магнитно-резонансной цистернографии. Для оценки ликвотока с получением числовых характеристик – линейного и объемного ликвотока, используется метод фазово-контрастной магнитно-резонансной томографии. Сегодня эти методы становятся рутинными и выполняются всем больным с соответствующей патологией ликворной системы. Спектр диагнозов достаточно широк – все виды гидроцефалии, арахноидальные кисты, опухоли средней линии и расположенные в просвете ликворной системы, «пустое» седло, различные виды ликвореи, патология Арнольда–Киари, аномалии развития мозга и желудочков, вентрикулостомы (искусственные и спонтанные), постоперационные скопления ликвора, конвексительные гигромы. Методы магнитно-резонансной миелографии и магнитно-резонансной цистернографии могут успешно заменить инвазивные методики визуализации ликворных пространств головного и спинного мозга. Фазовоконтрастная магнитно-резонансная томография эффективна в выявлении степени открытой формы гидроцефалии и постоперационного контроля при патологии Арнольда–Киари.

Ключевые слова: магнитно-резонансная миелография, магнитно-резонансная цистернография, фазовоконтрастная магнитно-резонансная томография, открытая гидроцефалия, патология Арнольда–Киари, ликворная фистула.

Нейрохирургические заболевания часто приводят к изменению ликворной системы различной степени выраженности. При этом нарушается нормальное анатомическое строение арахноидальных пространств и желудочковой системы. Нарушаются физиологические константы ликворопродукции, резорбции ликвора, внутричерепного давления, скорости ликвотока. Эти изменения не только сопутствуют основному заболеванию, но зачастую приводят к ухудшению качества жизни нейрохирургических больных, их инвалидизации. Своевременное выявление нарушений ликворной системы у больных, динамическое наблюдение за регрессом выявленных симптомов в ходе консервативного или постхирургического лечения – актуальная проблема нейрорентгенологии, нейрохирургии и неврологии.

Современные высокотехнологичные методы исследования мозга все чаще позволяют рентгенологам отказываться от инвазивных методик в пользу более щадящих – неинвазивных. Успешно применяемые для визуализации и изучения ликворной системы неинвазивные методы – магнитно-резонансная цистернография (вентрикулография) (МРЦГ/ВГ) и магнитно-резонансная миелография (МРМГ) практически вытеснили из повседневной работы инвазивные – цифровую рентгеновскую миелографию, компьютерно-томографическую миелографию (КТМГ), вентрикулографию и компьютерно-томографическую вентрикуло-кистографию (КТКГ/ВГ). Эти неинвазивные методики, дополненные данными прицельной спиральной компьютерной томографии (СКТ), дают исчерпывающую диагностическую информацию и в большинстве случаев заменяют необходимость контрастного усиления. Тем не менее, в некоторых сложных наблюдениях следует приме-

нять дополнительное контрастное усиление ликворных пространств и выполнять одномоментную компьютерно-томографическую цистернографию (КТЦГ) и магнитно-резонансную цистерномиелографию (МРЦМГ) с комбинированным неионным контрастным веществом (КНКВ), разработанным и внедренным в диагностическую практику в НИИ нейрохирургии.

Среди неинвазивных методов исследования ликвотока в норме и при патологии особое место принадлежит разработанному и адаптированному к нуждам нейрохирургической клиники методу фазовоконтрастной магнитно-резонансной томографии (ФКМРТ) с кардиосинхронизацией. Этот функциональный метод, основанный на эффектах потока, возникающих в магнитном резонансе, позволяет не только визуализировать движение ликвора, но количественно оценить основные ликвородинамические параметры в зонах интереса: линейный и объемный ликвороток, ударный объем, взаимосвязь изменения амплитуд внутричерепного давления и т.д.

В диагностической практике выбор метода исследования ликворной системы и связанной с ней патологии основывается на предварительном диагнозе больного (стандартная МРТ) и конкретных клинических задачах. Разработанные с этой целью протоколы исследования ликворной патологии реализованы на высокопольных МРТ с напряженностью магнитного поля 1.5 T (Signa, General Electric Medical Systems). Основу протоколов составляет ряд импульсных последовательностей; это последовательности градиентного эха SSFP (или PSIF), FIESTA, а также спинного эха Fast SE, Single Shot SE, – все они обеспечивают высокий МР-сигнал от ликвотока по отношению к веществу мозга.

За последние 10 лет с помощью этих методов в НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко обследовано более 1,5 тыс. больных с различной патологией.

Большинство из применяемых методов исследования составил метод МРЦГ (54%). Показаниями к проведению МРЦГ явились: все виды гидроцефалии, арахноидальные кисты, опухоли, располагающиеся в просвете ликворной системы, «пустое» седло, различные виды ликвореи, патология Арнольда–Киари, аномалии развития мозга и желудочков, вентрикулостомы (искусственные и спонтанные), постоперационные скопления ликвора, конвексительные гиромы.

Метод МРЦГ основан на последовательностях градиентного эха. Так, по протоколу на основе SSFP последовательности с использованием головной катушки и параметров TR 18 мс/TE 28 мс/FA 80, FOV – 220 мм, при толщине среза – 60 мм, NEX – 1, матрицей 256*192, время исследования составило 5,3 минуты. В некоторых наблюдениях дополнительно использовался миелографический протокол.

В наших исследованиях 16% составили случаи, при которых выполнялась неинвазивная МРМГ. Это пациенты с дисковым остеохондрозом, арахноидальными и периневральными кистами спинного мозга, гидромиелией и некоторыми видами опухолей спинного мозга, радикулоцеле. МРМГ проводилась с использованием протоколов на основе FSE последовательности в формате как двухмерной, так и трехмерной МРТ. В некоторых случаях применялся протокол FIESTA на основе технологии градиентного эха.

Протокол МРМГ, составленный на основе импульсной последовательности 2D/3D FSE с параметрами TR/TE – 9000 мс/270 мс, полем обзора FOV = 300 мм, матрицей 256*192, количеством повторов (NEX) – 1, толщиной среза – 3 мм, временем исследования – 4 минуты, позволял получить 3D – изображения с помощью построения моделей с максимальной интенсивностью сигнала (MIP обработка). Обработка данных проводилась на рабочих станциях Advantage Windows 2.0*4.0 (General Electric Medical Systems).

В последнее время для исследования ликворотока успешно применяется протокол, реализованный на основе импульсной последовательности 3D FIESTA, который используется для визуализации ликворных пространств, как головного, так и спинного мозга. Параметры протокола – TR 70 мс/TE 1.7 мс(min)/FA 65, FOV – 240 мм, матрица изображения 256*128, NEX – 1, толщина среза – 0.8 мм; при толщине среза – 50 мм, время исследования составляет 4,3 минуты.

В сложных диагностических случаях, при которых неинвазивная МРЦГ в комбинации с СКТ, выполненной на мультиспиральных компьютерных томографах HiSpeed (General Electric Medical Systems) и Brillanсе (Philips) являлась недостаточно информативной, применялся разработанный нами метод одномоментной инвазивной КТЦГ и МРЦГ с комбинированным неионным контрастным веществом (7%). Это были больные с невыявленными другими методами ликвореями, некоторыми радикулоцеле, пооперационными кистами.

КНКВ состоит из смеси неионного рентгеноконтрастного вещества Омнипак-240 (из расчета 0,15 мл/кг) и неионного магнитно-резонансного контрастного вещества, дополненного 5 мл раствора Омнискана (из расчета 0,44

мкМ/кг). КНКВ вводится эндолюмбально с последующим приведением больного в положение Транделенбурга. Далее выполняются КТЦГ и МРЦГ на основе импульсной последовательности FLAIR с параметрами TR 11000 мс/TE 154 мс/TI 2300 мс, толщиной среза – 3–5 мм.

Функциональная ФКМРТ с кардиосинхронизацией (23%) применялась для анализа и количественной оценки параметров ликворотока у больных с открытыми формами гидроцефалии (преимущественно посттравматической) (58%) и патологией Арнольда–Киари (32%), для оценки состоятельности III-ей вентрикулостомы (7%), в редких случаях (3%) – в наблюдениях больных гидромиелией. Протокол проведения ФКМРТ предусматривает привязку процесса сканирования к сердечному циклу больного и основан на использовании двухмерной последовательности фазового контраста 2DVASC-PC с параметрами TR 26 мс/TE 11 мс/FA 20, матрицей изображения 256*160, количеством повторов NEX – 2, FOV – 200 мм. Референсный срез/срезы выставляется перпендикулярно току ликвора в зоне интереса. Для записи кривой сокращения сердца используется периферический плетизмограф. Связь фазовых линий К-пространства и фазы сердечного цикла осуществляется с помощью опции «Gating». При этом время сканирования зависит от числа сердечных сокращений и может несколько отличаться от расчетного; в среднем, в наших исследованиях оно составляло – 4,5 минут. За кардиоцикл регистрировалось 16 изображений, соответствующих различным составляющим кардиоцикла. Кодировка скорости движущихся в потоке спинов (VENC-Velocity ENCoding) обычно равнялась 10 см/с, а в случае появления артефактов от гиперпульсации – параметр VENC увеличивался до 15–20 см/с. В результате исследования методом ФКМРТ для каждого больного были получены два набора фазовых изображений: первый – в сагиттальной плоскости, демонстрирующий перемещение ликвора в течение сердечного цикла и отображающий качественный характер ликворотока; второй набор данных – изображения в аксиальной плоскости, которые затем обрабатывались программным пакетом Flow Analysis с получением значений линейного и объемного ликворотока.

Неинвазивная МРМГ сегодня является методом выбора у пациентов с грыжами межпозвонковых дисков и дает со стандартными T1- и T2-томограммами практически полную картину состояния межпозвонкового диска, изменений связочного аппарата, степени компрессии дурального мешка, корешков спинного мозга и его мешочков (рис. 1). Получаемые данные не уступают по информативности данным стандартной миелографии, а при проведении МРТ



рис. 1: Сагиттальная (А) и аксиальная (Б) проекции в режиме T2 больного с крупной заднепарамедианной грыжей межпозвонкового диска и сопутствующей компрессией дурального мешка, более четко выявляемой при МРЦГ после полипроекционной 3D-обработки на рабочей станции (В, Г).

в послеоперационном периоде, например, в случаях установки у больного титановых стабилизирующих систем, не имеют значительных артефактов, снижающих диагностическую информативность по сравнению со стандартными томограммами в режимах T1- и T2, а также и при рентгеновской КТ [1–3].

Недостатком метода МРМГ является неспецифичность к изменению со стороны костных структур. Поэтому в случаях выраженного остеохондроза (наличия крупных или множественных остеофитов, обызвествления связочного аппарата) и при планировании операционных вмешательств целесообразно дополнять данные МРТ компьютерно-томографическим исследованием.

Основной методикой выявления ликворных фистул основания черепа является КТЦГ с неионными КВ. Эта методика является высокоинформативной, но инвазивной и имеет те же недостатки, что и рентгеновская КТМГ. Альтернативой этому методу является МРЦГ в сопоставлении с прицельной СКТ, что позволяет избежать инвазии с возможными нежелательными побочными эффектами, включая болевые реакции (рис. 2, 3). Эти наблюдения

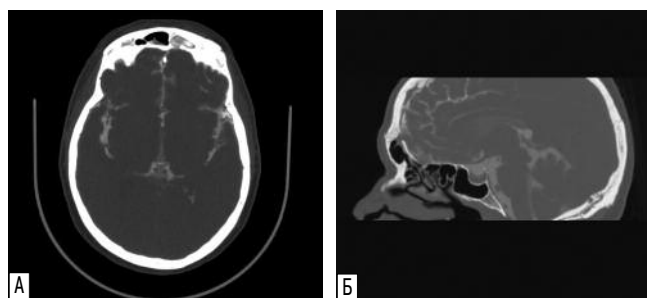


рис. 2: КТЦГ аксиальной (А) и сагитальной (Б) проекциях больного с назальной ликвореей, обусловленной фистулой посттравматического генеза. Выявляется костный дефект в задней стенке лобной пазухи парамедианно слева с затеканием КВ в ее полость

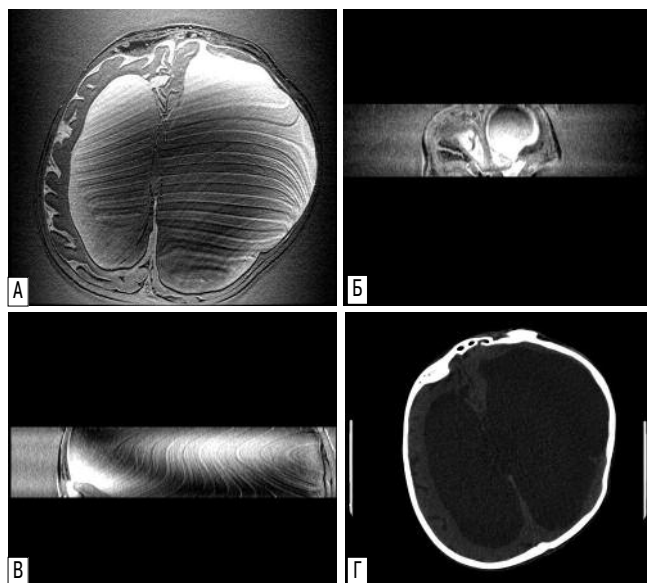


рис. 3: Стеноз водопровода, асимметричная гидроцефалия. КТЦГ на основе 3D FIESTA в аксиальной (А), фронтальной (Б) и сагитальной (В) проекциях демонстрирует прорыв ликвора через переднюю стенку бокового желудочка в костный дефект задней стенки лобной пазухи, подтвержденный прицельной СКТ (Г).

демонстрируют новые возможности применения двух различных методов, позволяющих не только поставить диагноз, но и избежать инвазии.

Методы КТ и МР цистерно- и миелографии позволяют оценивать структурно-анатомические характеристики ликворной системы, визуализировать геометрию ликворных пространств с медленным движением ликвора. К достоинствам также следует отнести возможность проведения 3D-исследований, которые могут использоваться для количественных оценок параметров ликворной системы, таких как объемы желудочковой системы и субарахноидальных ликворных пространств, а также объем свода черепа и паренхимы мозга. Однако, визуальная оценка динамических характеристик ликворотока (скорости, ускорения) методами КТЦГ и МРЦГ, а также получение количественных характеристик ликворотока пока невозможны.

В 8–10% наблюдений данные МРЦГ и КТЦГ не позволяют выявлять ликворные фистулы [4]. Одной из причин является высокая чувствительность импульсных последовательностей градиентного эха к неоднородности магнитного поля и возникновению различных артефактов (например, при наличии металла, выраженная гиперпульсация ликвора, пограничные зоны «ткань — жидкость» и т.д.). В случае проведения МРЦГ на основе последовательности, взвешенной по T2, могут возникнуть трудности дифференцирования воспаленной слизистой пазух и ликворных скоплений, в обоих случаях имеющих высокий МР-сигнал [7]. При проведении КТЦГ трудности диагностики часто возникают из-за высококонтрастных характеристик КВ и костей основания черепа. Примером этому могут служить случаи ушной ликвореи, где КВ, заполняющее ячеи пирамидки височной кости, трудноотличимо от последней. Применяемая в данном случае субтракция костных структур не позволяет получить адекватные результаты. В этих наблюдениях полезно выполнять режим FLAIR (рис. 4).

Рядом зарубежных авторов и нами в подобных случаях предложено контрастирование ликворных пространств при МРТ [5, 6]. Эта методика получила название инвазивная магнитно-резонансная миело-цистернография. Однако концентрации гадолиния, вводимого в ликворное пространство для усиления визуализации ликвора настолько мала, что не позволяет даже при приведении больного в позу Транделенбурга проникнуть в субарахноидальное пространство основания мозга. Этот эффект связан с малым удель-



рис. 4: А – сагитальная МРЦГ на основе градиентного эха у больного с сочетанием «пустого» седла и ликворной фистулы основания черепа. Визуализация фистулы затруднена из-за артефактов от металла зубов. Б – сагитальная инвазивная МРЦГ в режиме FLAIR у того же больного демонстрирует четкое заполнение полости ликворной фистулы в области сетчатой пластинки и затекание комбинированного КВ в решетчатый лабиринт.

ным весом магнитно-резонансного КВ и повышенной пульсацией ликвора на уровне краниовертебрального перехода. Для избежания этих эффектов нами предложено смешивание рентгеновского КВ (Арутюнов Н.В., Корниенко В.Н. и соавт., 2000 [8]), обладающего большим удельным весом и легко заполняющего зоны интереса ликворных пространств при изменении положения больного, с магнитно-резонансным КВ. Проведенные нами исследования позволили разработать высокоэффективный метод доставки МР-контрастного вещества на основе черепа, в базальные цистерны и борозды основания.

Метод успешно применяется для выявления патологии ликворных пространств спинного мозга и у больных со сложно выявляемыми радикулоцеле (рис. 5).

Предложенная методика контрастирования ликворных пространств позволила улучшить визуализацию ликвор-

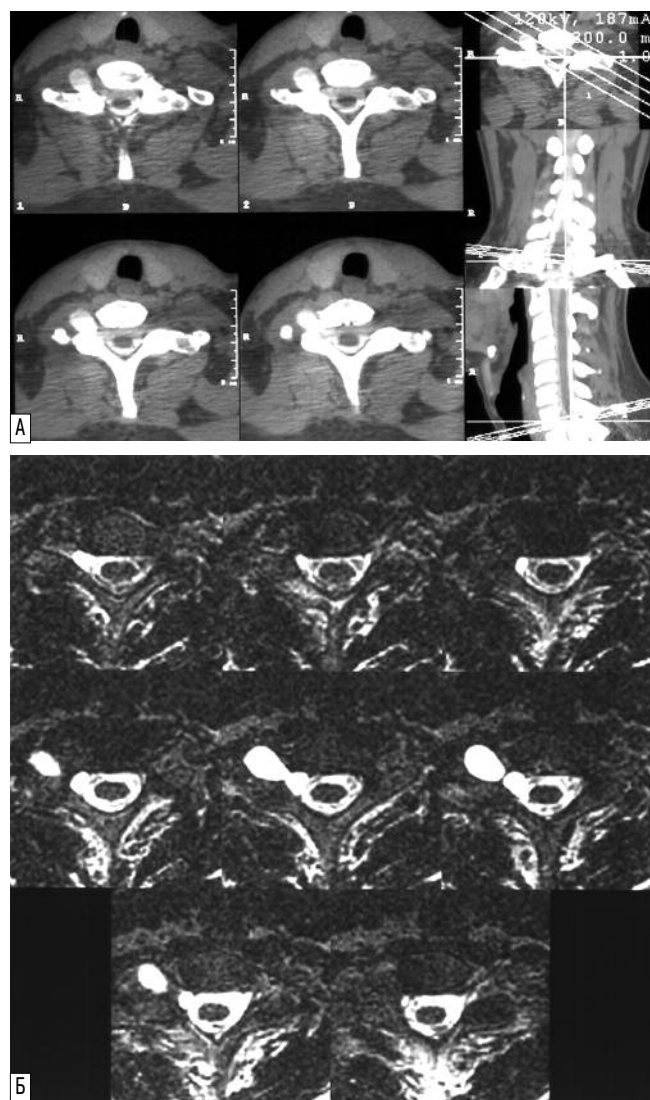


рис. 5: А – аксиальная КТМГ больного с травматическим радикулоцеле. Исследование дает диагностическую информацию о состоянии тела позвонка, его боковых масс и отростков, четко визуализируется спинной мозг на фоне КВ. Визуализация радикулоцеле затруднена. Б – аксиальная инвазивная МРМГ с КНКВ демонстрирует четкое заполнение полости травматической радикулоцеле.

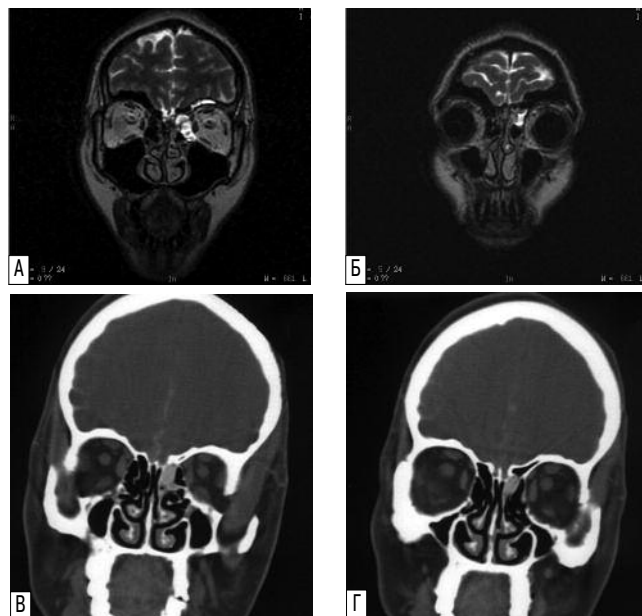


рис. 6: Фронтальная инвазивная МРЦГ в режиме FLAIR на разных уровнях (А, Б) демонстрирует две небольших размеров фистулы в области ситовидной пластинки. Фронтальное КТЦГ того же больного подтверждает наличие костного дефекта в области фистул (В, Г).

ных фистул на основании мозга по сравнению с КТЦГ (рис. 6). Отмечается более высокий МР-сигнал от усиленного с помощью КВ ликвора содержимого фистулы. Визуально последовательность FLAIR демонстрирует более высокий контраст от скопления ликвора в фистуле по отношению к окружающим тканям. Однако визуализация костных структур затруднена; дополнительное проведение КТЦГ позволяет решить эту проблему.

Изучение ликвороциркуляции методом ФКМРТ началось в конце 80-х начале 90-х годов. В ранних работах авторы пытались определить количественные критерии оценки движения ликвора, обсуждалась методология исследования ликворной системы. Самые первые данные, полученные с помощью ФКМРТ, революционизировали устоявшиеся в медицине представления о ламинарном одностороннем движении ликвора. Было показано, что для потока ликвора характерно пульсирующее разнонаправленное движение, зависящее от анатомических особенностей ликворосодержащих пространств [9–13].

Движение ликвора имеет сложный пульсирующий характер, связанный с сердечной деятельностью. Измерение количественных показателей ликвотока необходимо при многих патологических состояниях ликворной системы. Наиболее значимые эти данные явились у больных с различными формами гидроцефалии и при до- и послеоперационном контроле данных ликвотока при патологии Арнольда–Киари.

В случаях окклюзионной гидроцефалии ликвороток в водопроводе мозга снижен до минимальных значений. Этим больным проводились исследования до и после операции для контроля состоятельности и значимости проведенной ликворостомы (рис. 7).

С каждым годом растет количество шунтирующих операций для восстановления нормальной физиологии и функционирования ликвора. Однако при подготовке к шунти-

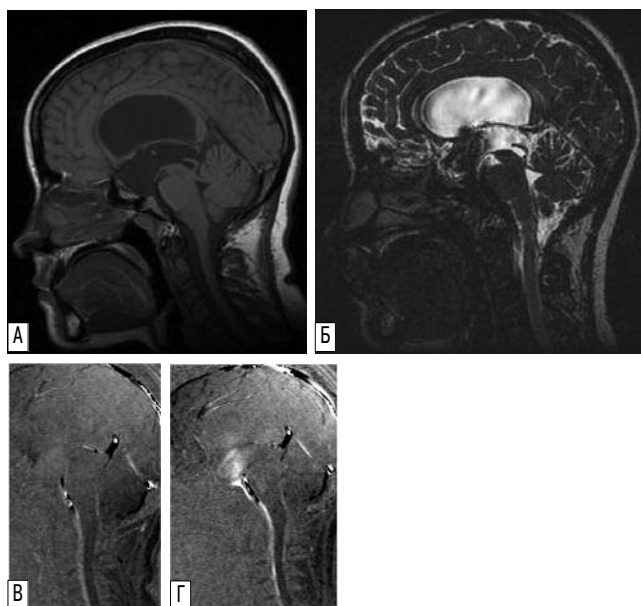


рис. 7: Сагиттальная МРТ в режиме T1 (А) демонстрирует окклюзию каудальных отделов водопровода мозга. Имеется выраженное расширение просвета водопровода, боковых и 3-го желудочков. Сагиттальная МРЦГ (Б) на основе FSS демонстрирует ликворную пульсовую волну, распространяющуюся из передних отделов 3-го желудочка через проведенную III вентрикулостому в переднюю цистерну моста. При сравнении сагиттальных ФКМРТ до (В) и после (Г) операции визуализируется значительное увеличение ликворотока в области фистулы, что также подтвердилось при расчете количественных показателей ликворотока.

рующей операции существует ряд проблем: например, прогноз результатов операции и отбор пациентов для таких операций, а также выбор клапана для шунтирующей системы. Статистический анализ большого клинического материала показал, что проведение шунтирующих операций при гидроцефалии не является безопасной процедурой – более 10% людей, которым была выполнена шунтирующая операция, страдают от синдрома гипердренирования, либо от закупорки шунтирующей системы. При нарушении функционирования шунтирующей системы нередки летальные исходы. Особенно затруднен прогноз операций внутреннего шунтирования – эндоскопическая перфорация дна 3-го желудочка [14, 15].

При открытых формах гидроцефалии, как правило, наблюдается гиперпульсация ликвора в водопроводе мозга, задних отделах 3-го желудочка, в 4-м желудочке, большой затыл-

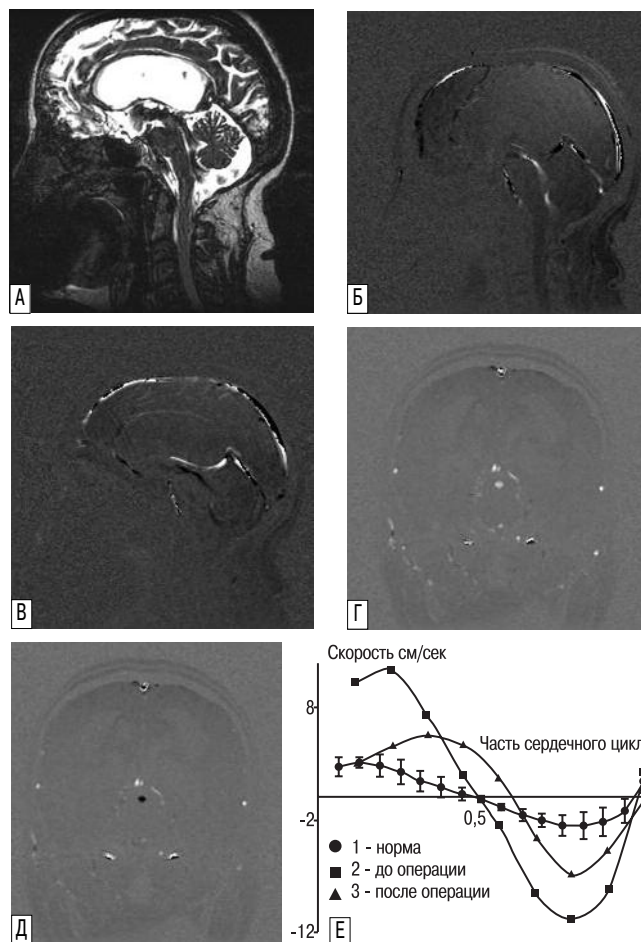


рис. 8: Открытая форма гидроцефалии. Сагиттальная МРЦГ (А) демонстрирует гиперпульсацию ликвора в полостях 3-го и 4-го желудочков, водопроводе мозга, большой затылочной цистерне. Данные сагиттальной ФКМРТ в систолу (Б) и диастолу (В) показывают изменения МР-сигнала от разнонаправленного тока ликвора в водопроводе мозга. Расчетные ФКМРТ через водопровод мозга (Г) и (Д) с графическим отражением результатов (Е).

лочной цистерне и отверстиях Монро. При наиболее «злокачественной» посттравматической гидроцефалии показатели ликворотока могут превышать значения нормальных показателей объемного ликворотока в десятки раз. Увеличение ударного объема имеет четкую корреляцию с площадью поперечного сечения водопровода мозга, которая также значительно увеличивается. В таких случаях для планирования и кодирования скорости потока VENC всегда

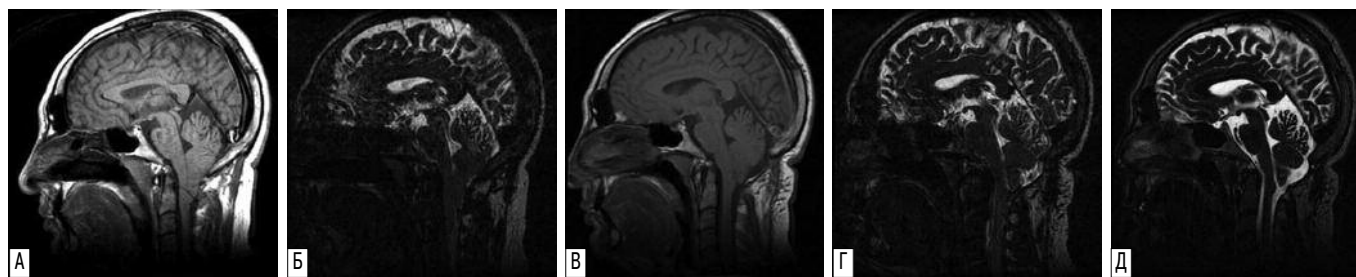


рис. 9: Патология Арнольда–Киари. На сагиттальных МРТ в режиме T1 (А) и МРЦГ (Б) до операции миндалики мозжечка пролабируют в БЗО до уровня С2, полость большой затылочной цистерны и верхнее субарахноидальное пространство спинного мозга сдавлены. На подобных томограммах после операции (В, Г) и при МРЦГ на основе T2 (Д) нижний край миндалик располагается на уровне БЗО, открылся просвет БЗЦ, в полости которой отмечается пульсация ликвора, освободились отверстия Моханди и Люшка, четко визуализируется субарахноидальное пространство спинного мозга.

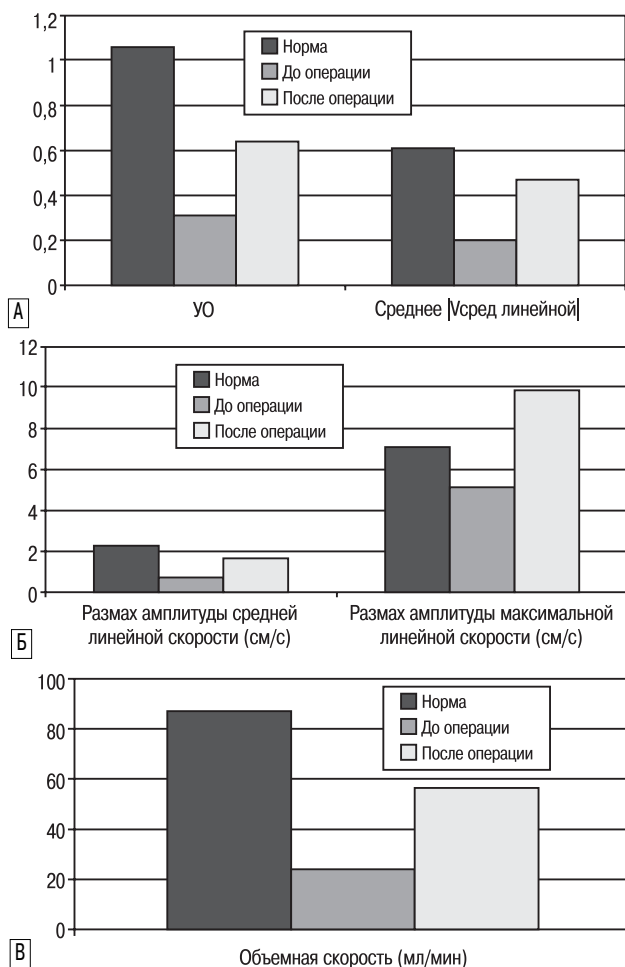


рис. 10: Сравнение ударного объема и средней линейной скорости (А), размаха амплитуды линейной скорости и размаха амплитуды максимальной линейной скорости (Б), объемной скорости (В) на уровне краниоцервикального сочленения в норме и при мальформации Арнольда–Киари I до и после операции.

проводится сагиттальная МРЦГ на основе FSS, позволяющая предварительно оценить степень гиперпульсации ликвора (рис. 8). По этой же томограмме планируется аксиальная расчетная ФКМРТ на уровне передней трети водопро-

вода мозга перпендикулярно его просвету. Дополнительно на этом же уровне проводится аксиальная томография в режиме T1 высокого разрешения для более точного расчета площади поперечного сечения водопровода мозга. Эти исследования мы проводим больным посттравматической гидроцефалией до шунтирования, сразу после операции и в динамике с интервалом через сутки, до 2-х недель после шунтирования. Показатели линейного и объемного ликворотока, а также площадь поперечного сечения, значительно превышающие до шунтирования нормальные значения, существенно снижались, и эта тенденция сохранялась в раннем послеоперационном периоде.

Патология Арнольда–Киари является одной из основных проблем, требующих изучения ликворотока [16, 17]. С патологией Арнольда–Киари проводится МРТ в стандартных режимах и режимах МРЦГ на основе FSE и T2 до и после операции. ФКМРТ проводится на уровне С3 до и после операции, постоперационные данные сравниваются с нормальными значениями ликворотока на уровне С2–С3, полученными у здоровых добровольцев (рис. 9).

В результате наших исследований были получены результаты, отраженные на графиках (рис. 10). Исходя из полученных данных, следует, что у больных мальформацией Арнольда–Киари I, ударный объем, размах амплитуды средней линейной и максимальной линейной скоростей, размах амплитуды объемной скорости, средняя линейная и объемная скорости на краниоцервикальном уровне достоверно ниже, чем в норме. После проведенного оперативного лечения отмечается достоверное повышение всех параметров ликворотока до нормального уровня.

Методы МРМГ и МРЦГ могут успешно заменить инвазивные методики визуализации ликворных пространств головного и спинного мозга. ФКМРТ эффективна в выявлении степени открытой формы гидроцефалии и постоперационного контроля при патологии Арнольда–Киари. Сегодня эти методы становятся рутинными и выполняются всем больным с соответствующей патологией ликворной системы. Спектр диагнозов достаточно широк: все виды гидроцефалии, арахноидальные кисты, опухоли средней линии и располагающиеся в просвете ликворной системы, «пустое» седло, различные виды ликвореи, аномалии развития мозга, вентрикуломы, постоперационные скопления ликвора, конвекситальные гиромы.

Список литературы

1. Birchall D., Connelly D., Walker L. et al. Evaluation of magnetic resonance myelography in the investigation of cervical spondylotic radiculopathy. Br. J. Radiol. 2003; 76: 525–531.
2. Ferrer P., Mart-Bonmat L., Molla E. et al. MR-myelography as adjunct to the MR examination of the degenerative spine. MAGMA 2004; 16: 203–210.
3. Miller G., Krauss W. Myelography: still the gold standard. AJNR 2003; 24: 298.
4. Eberhardt K., Hollenbach H., Deimling M. et al. MR cisternography: a new method for diagnosis of CSF fistulae. Eur. Radiol. 1997; 7–9: 1485–1491.
5. Aydin K., Guven K., Sencer S. et al. MRI cisternography with gadolinium-containing contrast medium: its role? Advantages and lim-

- itations in the investigation of rhinorrhea. Neuroradiol. 2004; 46: 75–80.
6. Greitz D. Cerebrospinal fluid circulation and associated intracranial dynamics. A radiologic investigation using MR imaging and radionuclide cisternography. Acta Radiol. Suppl. 1993; 386: 1–23.
7. Holodny A., Kornienko V., Aroutiunov N. et al. Aqueductal stenosis leading to herniation of the frontal horn of the lateral ventricle into the frontal sinus. J. Comp. Assisted Tomogr. 1997; 21: 5: 837–839.
8. Kornienko V., Aroutiunov N., Petraikin A. et al. FLAIR application with CSF spaces contrasting for diagnosis of rhinorrhea in compare with CT. В материалах 17th Ann. Meeting Eur. Society 2000.

9. *Edelman R., Wedeen V., Davis K. et al.* Multiphasic MR imaging: a new method for direct imaging of pulsatile CSF flow. *Radiol.* 1986; 161 (3): 779–783.
10. *Enzmann D., Pelc N.* Normal flow patterns of intracranial and spinal cerebrospinal fluid defined with phase-contrast cine MR imaging. *Radiol.* 1991; 178 (2): 467–474.
11. *Enzmann D., Pelc N.* Cerebrospinal fluid flow measured by phase-contrast cine MR. *AJNR* 1993; 14 (6): 1301–1310.
12. *Nitz W., Bradley W., Watanabe A. et al.* Flow dynamics of cerebrospinal fluid: assessment with phase-contrast velocity MR imaging performed with retrospective cardiac gating. *Radiol.* 1992; 183: 2: 395–405.
13. *Lisanti C., Carlin C., Banks K. et al.* Normal MRI appearance and motion-related phenomena of CSF. *AJR* 2007; 188: 716–725.

14. *Stoquart-El Sankari S., Lehmann P., Gondry-Jouet C. et al.* Phase-Contrast MR Imaging Support for the Diagnosis of Aqueeductal Stenosis. *AJNR* 2009; 30: 209–214.
15. *Stivaros S., Sinclair D., Bromiley P.* Endoscopic Third Ventriculostomy: Predicting Outcome with Phase-Contrast MR Imaging. *Radiol.* 2009; 252: 25–332.
16. *Haughton V., Korosec F., Medov J. et al.* Peak systolic and diastolic CSF velocity in the foramen magnum in adult patients with Chiari I malformations and in normal control participants. *Am. J. Neuroradiol.* 2003; 24: 169–176.
17. *Haughton V., Iskandar B.* Measuring CSF flow in Chiari I malformations. *The Neuroradiol. J.* 2006; 19: 427–43.

Modern methods of investigation CSF pathology

N.V. Arutyunov, V.N. Kornienko, L.M. Fadeeva, F.R. Mamedov

Burdenko Neurosurgery Institute, RAMS, Moscow

Key words: Magnetic Resonance Myelography, Magnetic Resonance Cisternography, phase-contrast MRI, CSF flow, Arnold-Chiari malformation.

Modern MRI (Magnetic Resonance Imaging) programme support modification more and more often makes a radiologist to refuse the invasive techniques in favour of more safe methods like Magnetic Resonance Myelography, Magnetic Resonance Cisternography, combination of CT and MR-cisternography. To evaluate CSF flow and obtain quantitative characteristics of linear and regional CSF flow the method of phase-contrast MRI is used. Today these methods have become a routine practice and may be indicated for all patients with the corresponding CSF system pathology. The spectrum of diagnoses is rather large: all types of hydrocephalus, arachnoid cysts, midline tumours and

tumors located in the CSF lumen, «empty» saddle, different types of CSF leakage, Arnold-Chiari malformations, anomalous development of the brain and brain ventricles, ventriculostoma (artificial and spontaneous), postoperative CSF collections, convexital hygromas. Magnetic Resonance Myelography and Magnetic Resonance Cisternography can successfully replace the invasive methods of visualization of cerebral and spinal CSF spaces. Phase-contrast MRI has proved to be efficient in demonstrating open hydrocephalus and providing postoperative control in Arnold-Chiari malformations.

Контактный адрес: Никита Викторович Арутюнов — к. м. н., ст. науч. сотрудник НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко РАМН, отделение рентгенодиагностических методов диагностики и лечения. E-mail: arut@nsi.ru;

В.Н. Корниенко — д. м. н., проф., академик РАМН, руководитель отделения рентгенодиагностических методов диагностики и лечения НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко РАМН;

Л.М. Фадеева — инженер-математик отделения рентгенодиагностических методов диагностики и лечения НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко РАМН;

Ф.Р. Мамедов — аспирант отделения рентгенодиагностических методов диагностики и лечения НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко РАМН.

Стентирование позвоночных артерий: проблема рестеноза

А.О. Чететкин

Научный центр неврологии РАМН, Москва

Баллонная ангиопластика со стентированием является современным, малоинвазивным и безопасным методом лечения стенозов позвоночных артерий, имеющим высокий уровень технического успеха. Однако высокая частота развития рестенозов является ведущей проблемой эндоваскулярного вмешательства. В представленном обзоре рассматривается проблема развития рестеноза при стентировании проксимального отдела позвоночных артерий, а также его клинические проявления, возможные причины и факторы, способствующие его образованию, и вероятные направления решения этой проблемы.

Ключевые слова: вертебрально-базилярная недостаточность, стеноз позвоночной артерии, стентирование, рестеноз.

В популяции при атеросклеротическом поражении ветвей дуги аорты стеноз позвоночных артерий (ПА), излюбленной локализацией которого является область устья артерии, встречается в 25–40% случаев, [3, 8, 36, 42, 51, 56, 62, 74]. Обычно одностороннее окклюзирующее поражение ПА редко приводит к клиническим проявлениям ишемии в вертебрально-базилярной системе (ВБС) благодаря нескольким путям адекватного коллатерального кровоснабжения: противоположная ПА, шитостейный ствол, сонные артерии [3, 6, 38, 76]. Комбинированные поражения с вовлечением в патологический процесс противоположной ПА (окклюзия, стеноз, гипоплазия, аплазия, выраженные деформации) или основной артерии являются более вероятной причиной симптомов вертебрально-базилярной недостаточности (ВБН). Среди ишемических инсультов различной локализации приблизительно 25–30% приходится на инсульты в бассейне артерий ВБС [3, 10, 12, 27, 60]. Возникновение транзиторных ишемических атак (ТИА) в ВБС ассоциируется в 22–35% случаев с риском развития инсультов в 5-летний период, летальность при которых достигает 20–30% [28, 32, 54, 75].

Лечение окклюзирующего атеросклеротического поражения ПА может быть медикаментозным, открытым хирургическим либо эндоваскулярным. Обычно лечение начинают с консервативной терапии, включающей прием антиагрегантов, антикоагулянтов или их комбинацию. При отсутствии эффекта от проводимой консервативной терапии, при недостаточном развитии коллатерального кровообращения, связанным со стенозом, окклюзией или гипоплазией противоположной ПА, при сопутствующем окклюзирующем поражении сонных артерий, пациентам рекомендуют проведение оперативного вмешательства [19, 74].

Открытые хирургические вмешательства на ПА включают эндартерэктомию, реимплантацию ПА в подключичную артерию или имплантацию в общую сонную артерию и шунтирование ПА с подключичной артерией. Операции приводят к хорошему техническому успеху, но в 10–20% случаев ассоциируются с такими осложнениями как синдром Горнера, повреждение лимфатических путей, пневмоторакс, тромбоз ПА, повреждение нервов (гортанного, диафрагмального, блуждающего, грудного) [4, 11, 22, 36,

64]. Летальный исход в периоперационный период достигает, по данным некоторых авторов, 4% [21, 42].

Внедрение метода баллонной ангиопластики при стенозе проксимального отдела ПА с начала 80-х годов прошлого столетия привело к снижению объема открытых хирургических операций [35, 44]. Однако частота рестенозов в течение первого года после вмешательства достигала 75–100% [15, 20, 33, 34, 39, 50]. Манипуляции на ПА нередко сопровождались периоперационными осложнениями, включающими обратное эластическое спадение просвета артерии и диссекцию сосудистой стенки, а в отдаленном послеоперационном периоде сохранялся риск дистальной эмболии [18, 34, 47]. Указанные осложнения были успешно преодолены в начале 90-х годов, благодаря внедрению в клиническую практику ангиопластики со стентированием, что привело к повторной волне активности в проведении эндоваскулярных вмешательств на ПА. Вместе с тем, несмотря на хорошие непосредственные результаты стентирования (уровень технического успеха в восстановлении проходимости сосуда составляет 94–100%), высокая частота развития рестеноза (повторное сужение оперированной артерии на 50% и более) в послеоперационном периоде остается главной проблемой. По данным разных авторов частота рестеноза значительно варьирует и составляет от 1 до 48% [5, 8, 14, 15, 19, 21, 26, 30, 31, 37, 42, 44, 65, 67, 68]. До сих пор остаются неясными патофизиология и предикторы рестеноза при стентировании ПА. В представленном обзоре рассматривается проблема развития рестеноза при стентировании проксимального отдела позвоночных артерий, а также его клинические проявления, возможные причины и факторы, способствующие его образованию, и вероятные направления решения этой проблемы.

Имплантация стента вызывает моментальную адгезию тромбоцитов на его поверхности, развитие острого воспаления, образование грануляционной ткани, инфильтрацию ее гигантскими клетками и пролиферацию гладкомышечных клеток [70]. Сужение внутри стента в зависимости от сроков после стентирования происходит за счет интимальной гиперплазии или прогрессирующего атеросклероза. Результаты исследования стентов в коронарных артериях показали, что стент к 3-му месяцу полностью покрывается эндотелием и формируется неинтима. Спустя 10 месяцев в стенке может начаться процесс формирования атеросклеротической бляшки [61].

таблица 1: Суммарные результаты ангиопластики и стентирования артерий вертебрально-базилярной системы (Eberhardt O. et al., 2006)

Анализируемые данные	Стентирование проксимальной части ПА	Стентирование дистальной части ПА и ОА
Количество работ, включенных в анализ	20	45
Количество пациентов, включенных в анализ	313	283
Поражение контралатеральной ПА	64,6%	—
Частота технического успеха	99%	97,5%
Частота периоперационных осложнений:		
инсульт	1,3%	10,6%
ТИА	1,6%	0,7%
летальный исход	0,3%	3,2%
другие осложнения, включая диссекцию	2,6%	6%
Инсульт / ТИА в ВБС в динамике	0,7% / 9,5%	5,8% / 2,1%
Частота ежегодного инсульта в ВБС	0,6%	1,9%
Средний срок клинического наблюдения	14,2 ± 7,7 мес.	13,0 ± 7,6 мес.
Средний срок ангиографического контроля	11,8 ± 5,3 мес.	7,5 ± 7,6 мес.
Частота рестеноза	25,7%	18,6%

ОА – основная артерия.

Частота рестеноза и его клинические проявления при стентировании ПА

В обзоре литературы, представленном Eberhardt O. et al. [24], обобщены результаты 596 случаев стентирования артерий ВБС (табл. 1).

Из приведенной таблицы видно, что частота периоперационных осложнений была значительно ниже при стентировании проксимальной части ПА (главным образом, в области устья). Частота рестеноза при стентировании ПА в проксимальном сегменте составляла 25,7% случаев (от 0 до 43%) при среднем сроке динамического наблюдения 11,8 месяца (от 3 до 25 месяцев). Анализ литературы показывает, что рестеноз у большинства пациентов не сопровождается появлением клинических симптомов недостаточности кровообращения в ВБС (табл. 2).

В качестве наглядного примера показательна работа Albuquerque F. et al. [8], где не выявлено ожидаемой высокой частоты послеоперационных симптомов ВБН в группе больных с рестенозом. У 6 из 8 пациентов с умеренными (50–74%) рестенозами (все были симптомные до операции) наблюдали улучшение или полное разрешение симптомов. Из 5 больных с тяжелыми (75–100%) рестенозами у 2 ранее симптомных пациентов после операции не отмечали симптомов ВБН, а 2 пациента оставались асимптомными как до, так и после стентирования. В отличие от этого, в группе больных без рестеноза удалось добиться полного регресса симптомов только у 8 из 17 пациентов.

Инструментальные методы диагностики за состоянием стента

В процессе наблюдения за оперированными пациентами в динамике Albuquerque F. et al. (2003) [8] пришли к выводу, что неинвазивные лучевые и ультразвуковые изображения стентируемого сегмента ПА являются недостаточно

таблица 2: Клинические проявления после стентирования проксимальной части ПА

Авторы, год	Albuquerque F., 2003 [8]	Ko Y.-G., 2004 [42]	Hatano T., 2005 [30]	Lin Y., 2006 [44]	Tsutsumi M., 2007 [68]	Taylor R., 2008 [67]
Кол-во пациентов (из них асимптомных)	33 (3)	25 (14)	101 (0)	80 (0)	12 (0)	44 (11)
Срок динамического наблюдения	16,2 мес.	25 мес.	> 6 мес.	38 ± 24 мес.	31,5 мес.	7,7 ± 4,3 мес.
Кол-во пациентов, осммотренных в динамике	30	22	94	79	12	44
Рестеноз, кол-во стентов	43,3% (13)	30,8% (4)	9,5% (8)	28% (11)	8% (1)	48% (23)
ТИА/инсульт в ВБС	1 (без рестеноза)	1	2 (у всех рестеноз)	3 (у 1 рестеноз)	—	1 (без рестеноза)
Клиническая симптоматика после операции	С рестенозом у 8 полный или частичный регресс симптомов, 3 без динамики, 2 асимптомные	Все пациенты с рестенозом асимптомные	58% пациентов улучшение состояния	Остальные пациенты асимптомные	Не было симптомов	5 симптомных рестенозов
Рентген-ангиография в динамике – срок и кол-во пациентов	16,2 мес., 30 (91%)	22 ± 6 мес., 13 (52%)	> 6 мес., 94 (93%)	11,7 ± 9,6 мес., 35 (44%)	12 мес., 12 (100%)	7,7 ± 4,3 мес., 44 (100%)

информативными. При магнитно-резонансной и компьютерно-томографической ангиографиях стентируемый сегмент получается с артефактами, что мешает точной оценке наличия и степени рестеноза. Ультразвуковое исследование зарекомендовало себя как надежный метод динамического контроля при стентировании сонных артерий [57]. Однако его информативность оказалась несколько хуже при стентировании позвоночных артерий (особенно в области устья). При цветовом дуплексном сканировании не всегда удается четко визуализировать стент и получить адекватное окрашивание его просвета. Повышение скорости кровотока в просвете стента позволяет с большей вероятностью предположить наличие рестеноза, хотя точное измерение его степени является затруднительным. В работе Kantarci F. et al. [40] при ультразвуковом исследовании в 3 из 4 случаев подтвердили рестеноз, обнаруженный при проведении рентгенангиографии. Диагностические возможности современных ультразвуковых аппаратов экспертного класса значительно повысили информативность цветового дуплексного сканирования, что позволяет использовать его в качестве скрининг-метода. Таким образом, все вышеперечисленные методы в большинстве случаев не дают возможности качественно получить отображение кровотока в просвете стента, поэтому золотым стандартом в оценке состояния проходимости стента остается рентгеноконтрастная ангиография. О точности указанного метода говорит тот факт, что если учитывалось сужение просвета стента в ПА от 25%, то частота выявления гипер-

плазии неоинтимы достигала 66,7% [8]. В большинстве исследований, где частота рестеноза составила менее 10%, рентгеноконтрастная ангиография проводилась только пациентам, у которых появлялась клиника ишемии в ВБС [5, 15, 24, 31, 37]. Однако, как показывает практика, нет равенства между клиническими проявлениями ВБН и проходимость стента [8, 65, 67, 73]. Даже пациенты с тяжелым рестенозом ПА могут иметь стабильную симптоматику, в то время как у пациентов с незначительным рестенозом или без него могут периодически наблюдаться симптомы ВБН, что предполагает наличие других причин, которые обуславливают клинические проявления ишемии в ВБС. Кроме того, асимптомность большинства пациентов с рестенозом после стентирования наводит на мысль, что неоинтимальная гиперплазия в стенте обладает более низким риском тромбоэмболических эпизодов, чем атеросклеротическое поражение.

Влияние особенностей анатомии, гистологии и геометрического хода ПА на развитие рестеноза

Анализ литературы показывает, что к повышенному риску развития рестеноза при стентировании ПА могут приводить особенности анатомии и гистологического строения устья, небольшой диаметр ПА, наличие извитости в начальном отделе первого сегмента. Строение стенки устья ПА во многом схоже со строением коронарных и почечных артерий, для которых характерно наличие большого количества эластических и гладкомышечных волокон, что может приводить к сильному давлению на стентированный сегмент после операции [8, 16, 20, 25, 35]. Это находит свое подтверждение в результатах стентирования почечных и коронарных артерий, где более высокая частота рестеноза отмечена при вмешательстве на устье, чем на дистально расположенном участке сосуда [13, 25, 43, 48, 77]. В триале SSYLVA (Stenting of Symptomatic Atherosclerosis Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries) рестеноз более 50% развивался чаще при вмешательстве на экстракраниальном уровне (42,9%), чем интракраниальном (32,4%) [65]. Большая частота рестенозов (67%) отмечена в устье ПА по сравнению с установкой стентов на другом участке экстракраниального сегмента ПА (25%). Небольшой диаметр ПА, вероятно, также относится к неблагоприятным анатомическим факторам, влияющим на развитие рестеноза, хотя мнения исследователей расходятся. Lederman R. et al. [43], проанализировали встречаемость рестеноза в зависимости от диаметра стентируемых почечных артерий. Данные показали, что артерии с диаметром менее 4,5 мм были подвержены рестенозу в 36% по сравнению с 12% у пациентов диаметром артерий более 4,5 мм. Это нашло свое подтверждение в ряде работ при стентировании ПА, где небольшой диаметр артерии был также предиктором рестеноза [24, 65]. Однако Taylor R. et al. [67] не нашли такой взаимосвязи при анализе 48% ангиографически выявленных рестенозов ($p = 0,756$). Близость устьев как почечных, так и коронарных артерий к аорте сопровождается высокой скоростью сдвига кровотока, что предрасполагает к развитию рестеноза [8]. Возможно, этот же гемодинамический эффект играет определенную роль и для устья ПА, отходящей от подключичной артерии, которая относится к артериям крупного калибра.

Теоретически изменение анатомического хода ПА в виде деформаций в начальном отделе первого сегмента при стентировании может обусловить развитие интимальной гиперплазии и ускорять процесс рестенозирования. В начальном отделе первого сегмента ПА часто извиты. При напряженном выпрямлении артерии с помощью стента может про-

изоить повреждение сосудистой стенки, приводящее к активации процессов, лежащих в основе рестеноза. Кроме того, вновь созданный прямолинейный ход артерии является для нее неестественным состоянием. Это приводит к новым гемодинамическим условиям и, вероятно, вызывает противодействие со стороны стенки сосуда, направленное на возвращение артерии в исходное состояние и усиливающее ее эластическое сжатие [52]. Однако обладает ли стентирование большим повреждающим действием при извитой артерии, чем при прямом ее ходе, остается неясным.

Влияние технических хирургических погрешностей на развитие рестеноза

Ряд технических погрешностей во время эндоваскулярного вмешательства также могут оказывать влияние на формирование рестеноза в стенте. Диаметр стента должен максимально точно соответствовать диаметру интактной части ПА. В исследованиях на животных было показано, что стенты диаметром больше, чем просвет сосуда, повреждали внутреннюю оболочку и растягивали среднюю оболочку. Такие микроскопические повреждения инициировали миофибропластическую и неоинтимальную гиперплазию, в результате ускоряя развитие рестеноза. Недостаточная дилатация или меньший размер стента могут нарушать ламинарный ток крови, приводя к образованию участков со стазом крови и формированию воронкообразных зон (зон с турбулентией), тем самым создавая благоприятные условия для развития рестеноза [14, 23, 71].

Возникающие в ряде случаев трудности в визуальной оценке устья ПА на ангиограммах могут привести к ошибочной субинтимальной постановке стента [52]. Что касается протяженности стента, то его длина должна быть таковой, чтобы полностью покрывать пораженный участок артерии. Вместе с тем, как было показано в работе Lin Y.-H. et al. [44], чрезмерная длина стента не ассоциировалась с повышенной частотой рестеноза.

В случае поражения ПА в устье считается оптимальным, чтобы проксимальный конец стента на 2–3 мм находился в просвете подключичной артерии. Частичное расположение стента в подключичной артерии является важным условием, так как бляшка чаще всего исходит именно из этой артерии. Однако чрезмерное захождение проксимального участка стента в просвет подключичной артерии может приводить к неблагоприятным гемодинамическим условиям и формированию зон турбулентии [8, 52, 74].

Важным представляется анализ факторов риска, способствующих развитию рестеноза. В проспективном триале SSYLVA предикторами рестеноза через 6 месяцев после операции оказались сахарный диабет, локализация поражения в устье ПА, остаточный постоперационный стеноз, небольшой диаметр сосуда и пожилой возраст пациентов. Хотя Taylor R. et al. [67] не нашли взаимосвязи между развитием рестеноза и наличием сахарного диабета, а также диаметром стентируемой артерии. Из всех анализируемых факторов риска в их работе только курение достоверно ассоциировалось с рестенозом ($p = 0,025$). Остаточный стеноз (по критериям большинства авторов это сужение просвета сосуда в месте установки стента 20–30% сразу после операции) является важным гемодинамическим фактором, способствующим развитию рестеноза после вмешательства.

В работе Lin Y.-H. et al. [44] проведенный кокс-регрессионный анализ показал, что независимым предиктором рестеноза является длина атеросклеротического поражения ПА ($p = 0,039$). Рестеноз в группе больных с протяженностью стеноза 5 мм составил 21%, от 5 до 10 мм – 29%, 10 мм и более – 50% ($p = 0,486$). По мнению авторов, протяженность поражения с выраженным атеросклеротическим стенозом, по-видимому, являются повышенным источником миграции и пролиферации гладкомышечных клеток, формирующих неинтиму.

К факторам, влияющим на высокую частоту рестеноза в стенте, относят распространенность атеросклеротического поражения в магистральных артериях головы. Wehman J. et al. [72] указывают, что частота рестеноза ПА на экстракраниальном уровне выше, если есть сопутствующий стеноз сонных артерий. В работе Albuquerque F. et al. [8] (43,3% рестенозов) против данных Chastain H. et al. [14] (10% рестенозов) было больше симптомных пациентов (91% и 78%, соответственно) и чаще была скомпрометирована противоположная ПА в виде окклюзии, стеноза или гипоплазии (82% и 54%, соответственно). Хотя соотношение пациентов с симптомами ВБН или билатеральным стенозом ПА в исследовании Lin Y.-H. et al. [44] было значительно ниже, чем в перечисленных работах (рестеноз 28%), однако у большинства пациентов (в 88% случаев) в атеросклеротический процесс были вовлечены другие ветви дуги аорты.

Не последнюю роль в увеличении частоты рестеноза могут играть сроки проведения ангиографического исследования и количество пациентов, которым оно было выполнено. Средний срок ангиографического наблюдения в работе Albuquerque F. et al. [8] был значительно больше, чем в исследовании Chastain H. et al. [14], и составил 16,2 месяца против 6 месяцев, что отразилось на частоте обнаружения рестенозов 43,3% и 10%, соответственно, при одинаковом количестве обследованных больных (90%). Промежуточное положение (28% рестенозов) занимают результаты Lin Y.-H. et al. [44], которые провели ангиографию в сроки $11,7 \pm 9,6$ месяцев. Однако, в отличие от данных предыдущих авторов, в динамике ангиография была выполнена только 44% больных, что могло привести к недооценке истинной частоты встречаемости рестеноза. Из вышесказанного можно предположить, что большая часть рестенозов развивается спустя 6 месяцев после эндоваскулярного вмешательства.

Одним из осложнений эндоваскулярного лечения в отделенном периоде, которое может привести к формированию рестеноза, является повреждение (надлом, излом) стента. Только в нескольких работах сообщается о повреждении стентов, установленных в устье ПА. Albuquerque F. et al. [8] сообщают о 2 (6%) таких случаях, Weber W. et al. [70] также в 2 (5%) случаях выявили повреждения стентов, которые в этих работах ассоциировались с рестенозом. Однако не все исследователи находят прямую зависимость между повреждением стента и развитием рестеноза. Так, Tsutsumi M. et al. [68] в 3 (25%) случаях обнаружили повреждение стентов и ни в одном случае они не сопровождалась рестенозом при среднем сроке наблюдения 31,5 месяцев. По мнению авторов, несколько причин могут вести к этому осложнению. При движении в шейном отделе позвоночника в начальном отделе ПА может возникать деформация, которая вызывает частую травматизацию металлического каркаса стента и при длительном воздействии приводит к его повреждению [59, 72]. Не исключено,

что исходная извитость ПА может также способствовать нарушению целостности стента. Выпрямление изгиба при стентировании вызывает реакцию со стороны стенки ПА, направленную на возвращение сосуда вместе со стентом в первоначальное состояние, тем самым приводя к повреждению стента. Высказано предположение, что баллонрасширяемые коронарные стенты с открытой ячейкой обладают повышенным риском развития повреждений. Несмотря на свою хорошую прилегаемость к стенкам сосуда и гибкость, чрезмерные движения в шейном отделе позвоночника или прогрессирование деформации ПА могут привести к разрушению не жестко скрепленных ячеек стента. Ввиду того, что повреждения стентов могут возникать без клинических проявлений, авторы считают, что необходима ранняя диагностика таких осложнений, которые могут быть обнаружены не только при рентгеноконтрастной ангиографии, но и с помощью рентгенологического исследования шейного отдела позвоночника. Лечение рестеноза, вызванного повреждением стента, может включать баллонную ангиопластику, повторное стентирование или шунтирование, как это и выполняется на сосудах других бассейнов. Однако такие виды лечения для устья ПА не описаны, хотя можно предположить, что раздувание баллона внутри стента с повреждением может привести к разрыву сосуда острыми фрагментами стента [55, 58].

Не исключено, что одним из направлений в решении проблемы рестеноза будет использование новых материалов, конструкций (геометрия, конфигурация) и дизайна стентов. Теоретически идеальный стент должен иметь следующие свойства: легкую проходимость для достижения участка поражения, свободное расправление, радиальную прочность, высокий уровень рентгеноконтрастности, низкий процент уменьшения просвета сосуда после расправления и вероятность рестеноза, приближающаяся к нулю. Несмотря на относительное противоречие отдельных представленных требований, современные стенты успешно сочетают в себе большинство характеристик идеальной конструкции. Сплавы, в состав которых входит кобальт, позволяют делать более тонкие прутья стента, сохраняя при этом достаточно высокую радиальную прочность конструкции, необходимую для противодействия эластическому сжатию в устье ПА. Уменьшение диаметра самого прута стента увеличивает как его гибкость, так и внутренний просвет сосуда, что является важным фактором при создании стентов для сосудов среднего калибра, к которым относятся ПА. Было показано, что использование более тонких (50 μm) прутьев стента связано со снижением уровня рестеноза при коронарном стентировании [41]. Использование кобальтхромовых стентов (Multi-Link Vision stent) при коррекции стенозов ПА в исследовании Taylor R. et al. [67] привело к низкой частоте развития рестеноза ($p = 0,005$) и меньшей выраженности стеноза по сравнению со стентами из нержавеющей стали, причем разные типы последних незначительно отличались по степени выраженности стеноза между собой. Рестенозы при рентгеноконтрастной ангиографии в послеоперационном периоде были выявлены только в 2 (14%) из 14 кобальтхромовых стентов против 21 (62%) случая из 34 некобальтхромовых стентов ($p = 0,002$), из которых 28 были из нержавеющей стали. Это может служить еще одним подтверждением того, что стенты из нержавеющей стали чаще реакционны в отношении неинтимальной гиперплазии, чем кобальтхромовые.

Возможными шагами к снижению частоты рестеноза в области стента в устье ПА может стать использование стентов с лекарственным покрытием, ингибирующим неоинтимальную гиперплазию. На протяжении последних лет стенты, покрытые сиролимусом (рамапицином) и паклитакселем, активно использовались в кардиологической практике и показали низкую частоту развития рестеноза по сравнению с непокрытыми металлическими стентами [1, 2, 45, 69]. Однако их эффективность при стентировании ПА еще неизвестна в связи с малочисленностью работ и небольшим количеством пациентов, включенных в исследования. С одной стороны получены обнадеживающие данные, схожие с результатами при коронарном стентировании, показавшие 0–12% рестеноза [7, 29, 45, 69]. Однако настораживают и заставляют задуматься о пользе стентов с лекарственным покрытием результаты Lugmayr H. et al. [46]. Авторы сообщили о первом опыте имплантации стентов, покрытых сиролимусом, при лечении экстракраниальных стенозов ПА. Через 6 месяцев после вмешательства при проведении рентгеноконтрастной ангиографии была выявлена поразительно высокая частота рестенозов, составившая 62,5% (в 5 из 8 установленных стентов). Таким образом, еще предстоит выяснить, так ли эффективны стенты с лекарственным покрытием в лечении стенозов в области устья ПА, особенно в отдаленные сроки после операции, когда повышается риск развития поздних тромбозов в стенте. В основе позднего тромбоза лежит отсроченная эндотелизация и воспалительная реакция на полимерное покрытие стентов. Не последнее место занимает и экономический вопрос. Высокая стоимость стентов с лекарственным покрытием по сравнению с непокрытыми стентами диктует необходимость тщательного анализа полученных в будущем результатов и выработки четких рекомендаций для какой категории больных в плане снижения риска развития рестеноза такие стенты будут необходимы (возможно, больным сахарным диабетом, курильщикам).

Говоря о рестенозе в стенте, нельзя не сказать о медикаментозной терапии, назначаемой пациентам на разных этапах эндоваскулярного вмешательства, главным образом направленной на профилактику тромбоза в стенте. Антиагрегантная и антитромботическая терапия до, во время и после процедуры имеет огромное значение для предотвращения образования тромбов и дистальной эмболии. Для снижения риска развития подострого тромбоза стента, который может развиваться вследствие эндотелиального повреждения и повреждения бляшки при стентировании, до операции пациенты должны находиться на антиагрегационной терапии. Обычно минимум за 4 дня до операции пациенты начинают принимать аспирин (325 мг в день) и клопидогрель (75 мг в день) или тиклопидин (250 мг дважды в день) [74]. Выбор этих лекарств основан на опыте их использования при коронарном стентировании. Во время проведения эндоваскулярного вмешательства на ПА вводят гепарин. После проведения стентирования клопидогрель назначают в течение первого месяца после процедуры, а аспирин обычно рекомендуют принимать постоянно. Препараты обладают разным механизмом действия и в комплексе оказывают более благоприятный эффект, чем монотерапия. Период двойной антиагрегационной терапии может длиться от 3 до 12 месяцев, если устанавливаются стенты с лекарственным покрытием, для профилактики развития позднего тромбоза в стенте [1, 53]. В кардиологической практике попытались выяснить наличие взаимосвязи между отменой приема

антитромботических средств и возникновением тромбоза стента в коронарных артериях. Оказалось, что если пациент одновременно прекращал прием аспирина и клопидогреля, то тромбоз стента с лекарственным покрытием наступал в среднем через 7 дней, а если больной прекращал прием только клопидогреля – в среднем через 30 дней [9].

Недостаточно убедительная корреляция между выраженностью клинической симптоматики и степенью рестеноза, полученная во многих работах, порождает очень важный вопрос: являлся ли стеноз в устье ПА ведущим патологическим механизмом в развитии клиники ВБН? Отсюда вытекает еще один вопрос, волнующий клиницистов и хирургов: является ли стентирование устья ПА клинически полезной процедурой? Хотя сама процедура технически несложная и связана с низкой частотой осложнений, ее польза в профилактике первичного и повторного инсульта остается под сомнением. Как и при любой интервенционной процедуре, польза от операции должна превышать риск самой операции. Особенно остро стоит вопрос: какова тактика лечения при выявлении асимптомных стенозов ПА? Адекватный коллатеральный кровоток при поражении ПА не влияет на риск формирования тромбоза в месте стеноза и не снижает вероятность развития дистальной эмболии. Как говорилось выше, окклюзирующее поражение экстракраниального участка ПА клинически зачастую дебютирует в виде инсульта без предварительных ТИА, приводя к высокой частоте инвалидизации и смертности пациентов. По мнению некоторых авторов [31, 42, 74], проведение эндоваскулярного вмешательства может считаться оправданным в случае асимптомного течения процесса у пациентов с повышенным риском развития инсульта при: 1) стенозе ПА 70% и более, 2) быстро прогрессирующем стенозе, 3) поражении доминирующей или единственной ПА, 4) грубом окклюзирующем поражении других ветвей дуги аорты.

CAVATAS является единственным рандомизированным триалом, где проводился сравнительный анализ эндоваскулярного и медикаментозного (антиагреганты, антикоагулянты, статины, коррективка сосудистых факторов риска) лечения пациентов с симптоматическими стенозами ПА [19]. Ни один из пациентов, которых лечили медикаментозно (8 пациентов) или эндоваскулярно (8 пациентов), не перенес инсульт в ВБС в течение среднего срока динамического наблюдения 4,7 лет. Таким образом, триал CAVATAS не выявил существенных различий между двумя видами лечения. Однако основным недостатком работы являлось небольшое количество больных, включенных в исследование. Совершенно очевидно, что для оценки эффективности методов лечения при атеросклеротическом поражении ПА (особенно в области устья) необходимо проведение крупных рандомизированных триалов, сравнивающих результаты медикаментозного лечения и стентирования у пациентов с одинаковыми сопутствующими заболеваниями и тяжестью клинических симптомов. Первые серьезные результаты ожидаются от 5-летнего рандомизированного триала VAST (Vertebral Artery Stenting Trial), начатого в 2008 г., в котором планируется проведение сравнения оптимального медикаментозного лечения и стентирования 180 пациентов, недавно перенесших ТИА или нетяжелый ишемический инсульт в ВБС, со стенозом ПА 50% [17].

Заключение

Стентирование ПА является относительно новым методом профилактики ишемического инсульта в ВБС, обладающим высоким техническим успехом и небольшим количеством периоперационных осложнений. Высокая частота развития рестенозов является ведущей проблемой эндоваскулярного вмешательства, которая требует решения в

самое ближайшее время. Возможные пути решения этой проблемы лежат в использовании новых материалов и дизайна стентов, а также в установке стентов с различными лекарственными покрытиями. Необходимы проспективные рандомизированные триалы по сравнению результатов терапевтического и эндоваскулярного видов лечения с выработкой четких рекомендаций для проведения того или иного вида лечения в каждом конкретном случае.

Список литературы

1. Бокерия Л.А., Алекия Б.Г., Голухова Е.З. и др. Применение стентов с лекарственным антипролиферативным покрытием в лечении больных ишемической болезнью сердца. Креативная кардиол. 2007; 1–2: 183–199.
2. Буза В.В., Карпов Ю.А., Самко А.Н. и др. Оценка течения ишемической болезни сердца после установки стентов с лекарственным покрытием и непокрытых металлических стентов: данные трехлетнего наблюдения. Кардиология 2008; 12: 34–41.
3. Верещагин Н.В. Патология вертебрально-базиллярной системы и нарушения мозгового кровообращения. М.: Медицина, 1980.
4. Метелкина Л.П., Щипакин В.Л. Реконструктивная хирургия при вертебрально-базиллярной недостаточности и нейрохирургия. Нейрохирургия 2006; 1: 7–10.
5. Федорченко А.Н., Ткачев В.В., Усачев О.С. и др. Ближайшие результаты эндоваскулярного лечения поражений вертебральной артерии при интактной второй. Междунар. журн. интервенционной кардиоангиологии. Тез. Третьего Рос. съезда интервенционных кардиоангиологов. 2008; 14: 118.
6. Шмидт Е.В., Лунев Д.К., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного и спинного мозга. М.: Медицина, 1976.
7. Akins P., Kerber C., Pakbaz R. Stenting of vertebral artery origin atherosclerosis in high-risk patients: bare or coated? A single-center consecutive case series. J. Invasive Cardiol. 2008; 20 (1): 14–20.
8. Albuquerque F., Fiorella D., Han P. et al. A reappraisal of angioplasty and stenting for the treatment of vertebral origin stenosis. Neurosurg. 2003; 53 (3): 607–614.
9. Artang R., Dieter R. Analysis of 36 reported cases of late thrombosis in drug-eluting stents in coronary arteries. Am. J. Cardiol. 2007; 99 (6): 779–784.
10. Bamford J., Sandercock P., Dennis M. et al. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. Lancet 1991; 337: 1521–1526.
11. Berguer R. Vertebrobasilar ischaemia: indications, techniques, and results of surgical repair. In: Saunders W. (eds.) Vascular Surgery 5th edn. Philadelphia, 2000: 1823–1837.
12. Bogousslavsky J., van Melle G., Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. Stroke 1988; 19: 1083–1092.
13. Bush R., Najibi S., MacDonald M. et al. Endovascular revascularization of renal artery stenosis: Technical and clinical results. J. Vasc. Surg. 2001; 33: 1041–1049.
14. Chastain H., Campbell M., Iyer S. et al. Extracranial vertebral artery stent placement: in-hospital and follow-up results. J. Neurosurg. 1999; 91 (4): 547–552.
15. Cloud G., Crawley F., Clifton A. et al. Vertebral artery origin angioplasty and primary stenting: safety and restenosis rates in a prospective series. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2003; 74: 586–590.
16. Cloud G., Markus H. Diagnosis and management of vertebral artery stenosis. QJM 2003; 96: 27–54.
17. Compter A., van der Worp H., Schonewille W. et al. VAST: Vertebral Artery Stenting Trial. Protocol for a randomised safety and feasibility trial. Trials 2008; 9 (65). <http://www.trialsjournal.com/content/9/1/65>.
18. Courtheoux P., Tournade A., Theron J. et al. Transcatheter angioplasty of vertebral artery atheromatous ostial stricture. Neuroradiol. 1985; 27: 259–264.
19. Coward L., McCabe D., Ederle J. et al. Long-term outcome after angioplasty and stenting for symptomatic vertebral artery stenosis compared with medical treatment in the Carotid And Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS). A randomized trial. Stroke 2007; 38: 1526–1530.
20. Crawley F., Brown M., Clifton A. Angioplasty and stenting in the carotid and vertebral arteries. Postgrad Med. J. 1998; 74: 7–10.
21. Dabus G., Gerstle R., Derdeyn C. et al. Endovascular treatment of the vertebral artery origin in patients with symptoms of vertebrobasilar ischemia. Neuroradiol. 2006; 48 (12): 917–923.
22. Diaz F., Ausman J., los Reyes R. et al. Surgical reconstruction of the proximal vertebral artery. J. Neurosurg. 1984; 61: 874–881.
23. Duprat G., Wright K., Charnsangavej C. et al. Selfexpanding metallic stents for small vessels: An experimental evaluation. Radiol. 1987; 162: 469–472.
24. Eberhardt O., Naegle T., Raygrotzki S. et al. Stenting of vertebrobasilar arteries in symptomatic atherosclerotic disease and acute occlusion: case series and review of the literature. J. Vasc. Surg. 2006; 43 (6): 1145–1154.
25. Ellis S., Roubin G., King S. et al. Importance of stenosis morphology in the estimation of restenosis risk after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty. Am. J. Cardiol. 1989; 63: 30–34.
26. Fessler R., Wakhloo A., Lanzino G. et al. Stent placement for vertebral artery occlusive disease: preliminary clinical experience. Neurosurg. Focus 1998; 5 (4): 15.
27. Flossmann E., Rothwell P. Prognosis of vertebrobasilar transient ischaemic attack and minor stroke. Brain 2003; 126: 1940–1954.
28. Floumann E., Rothwell P. Prognosis of vertebrobasilar transient ischaemic attack and minor stroke. Brain 2003; 126: 1940–1954.
29. Gupta R., Al-Ali F., Thomas A. et al. Safety, feasibility, and short-term follow-up of drug-eluting stent placement in the intracranial and extracranial circulation. Stroke 2006; 37: 2562–2566.
30. Hatano T., Tsukahara T., Ogino E. et al. Stenting for vertebrobasilar artery stenosis. Acta Neurochir. Suppl. 2005; 94: 137–141.
31. Henry M., Henry I., Klonaris C. Чрескожная транслюминальная ангиопластика и стентирование стенозов экстракраниальных вертебральных артерий. В кн.: Алекия Б.Г., Анри М., Спиридонов А.А., Тер-Акопян А.В. Эндоваскулярная хирургия при патологии брахиоцефальных артерий. М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2001: 124–136.
32. Heyman A., Wilkinson W., Hurwitz B. et al. Clinical and epidemiologic aspects of vertebrobasilar and nonfocal cerebral ischemia. In: Berguer R., Bauer R. (eds.) Vertebrobasilar arterial occlusive disease. Medical and Surgical Management. N. Y.: Raven Press, 1984: 27–36.
33. Higashida R., Hieshima G., Tsai F. et al. Percutaneous transluminal angioplasty of the subclavian and vertebral arteries. Acta Radiol. Suppl. 1986; 369: 124–126.
34. Higashida R., Tsai F., Halbach V. et al. Transluminal angioplasty for atherosclerotic disease of the vertebral and basilar arteries. J. Neurosurg. 1993; 78: 192–198.

35. *Imparato A., Riles T., Kim G.* Cervical vertebral angioplasty for brain stem ischemia. *Surg.* 1981; 90: 842–852.
36. *Imparato A.* Vertebral arterial reconstruction: A nineteen-year experience. *J. Vasc. Surg.* 1985; 2: 626–634.
37. *Jenkins J., White C., Ramee S. et al.* Vertebral artery stenting. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2001; 54 (1): 1–5.
38. *Jenkins J., White C., Ramee S. et al.* Vertebral insufficiency: When to intervene and how? *Curr. Interv. Cardiol. Rep.* 2000; 2: 91–94.
39. *Kachel R., Endert G., Basche S. et al.* Percutaneous transluminal angioplasty (dilatation) of carotid, vertebral, and innominate artery stenoses. *Cardiovasc. Intervent Radiol.* 1987; 10: 142–146.
40. *Kantarci F., Mihmanli I., Albayram M. et al.* Follow-up of extracranial vertebral artery stents with Doppler sonography. *AJR* 2006; 186: 779–787.
41. *Kastrati A., Mehilli J., Dirschinger J. et al.* Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO) trial. *Circulation* 2001; 103: 2816–2821.
42. *Ko Y.-G., Park S., Kim J.-Y. et al.* Percutaneous interventional treatment of extracranial vertebral artery stenosis with coronary stents. *Yonsei Medical J.* 2004; 45 (4): 629–634.
43. *Lederman R., Mendelsohn F., Santos R., Phillips H. et al.* Primary renal artery stenting: Characteristics and outcomes after 363 procedures. *Am. Heart J.* 2001; 142: 314–323.
44. *Lin Y.-H., Liu Y., Tseng W. et al.* The impact of lesion length on angiographic restenosis after vertebral artery origin stenting. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2006; 32: 379–385.
45. *Lin Y.-H., Hung Ch.-Sh., Tseng W.-Y. et al.* Safety and feasibility of drug-eluting stent implantation at vertebral artery origin: The first case series in Asians. *Med. Assoc.* 2008; 107 (3): 253–258.
46. *Lugmayr H., Kastner M., Frohler W. et al.* Sirolimus-eluting stents for the treatment of symptomatic extracranial vertebral artery stenoses: early experience and 6-month follow-up. *Rofo* 2004; 176: 1431–1435.
47. *Marks M., Marcellus M., Norbash A. et al.* Outcome of angioplasty for atherosclerotic intracranial stenosis. *Stroke* 1999; 30: 1065–1069.
48. *Mathias D., Mooney J., Lange H. et al.* Frequency of success and complications of coronary angioplasty of a stenosis at the ostium of a branch vessel. *Am. J. Cardiol.* 1991; 67: 491–495.
49. *Moses J., Leon M., Popma J. et al.* Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 1315–1323.
50. *Motarjeme A., Keifer J., Zuska A.* Percutaneous transluminal angioplasty of the vertebral arteries. *Radiol.* 1981; 139: 715–717.
51. *Moufarrij N., Little J., Furlan A. et al.* Vertebral artery stenosis: Long-term follow-up. *Stroke* 1984; 15: 260–263.
52. *Mukherjee D., Roffi M., Kapadia S. et al.* Percutaneous intervention for symptomatic vertebral artery stenosis using coronary stents. *J. Invasive Cardiol.* 2001; 13: 363–366.
53. *Ong A., McFadden E., Regar E. et al.* Late angiographic stent thrombosis (LAST) events with drug-eluting stents. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45 (12): 2088–2092.
54. *Patrick B., Ramirez-Lassepas M., Synder B.* Temporal profile of vertebrobasilar territory infarction. Prognostic implications. *Stroke* 1980; 11: 643–648.
55. *Phipp L., Scott D., Kessel D., Robertson I.* Subclavian stents and stent-grafts: cause for concern? *J. Endovasc. Surg.* 1999; 6: 223–226.
56. *Rocha-Singh K.* Vertebral artery stenting: Ready for prime time? *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2001; 54: 6–7.
57. *Ringer A., German J., Guterman L., Hopkins L.* Follow-up of stented carotid arteries by Doppler ultrasound. *Neurosurg.* 2002; 51: 639–643.
58. *Sacks B., Miller A., Gottlieb M.* Fracture of an iliac artery Palmaz stent. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 1996; 7: 53–55.
59. *Sakaguchi M., Kitagawa K., Hougaku H. et al.* Mechanical compression of the extracranial vertebral artery during neck rotation. *Neurol.* 2003; 61: 845–847.
60. *Savitz S., Caplan L.* Vertebrobasilar disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 2618–2626.
61. *Schwartz R., Henry T.* Pathophysiology of coronary artery restenosis. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2002; 3 (Suppl. 5): 4–9.
62. *Schwartz C., Mitchell J.* Atheroma of the carotid and vertebral arterial systems. *Br. Med. J.* 1961; 5259: 1057–1063.
63. *Sousa J., Costa M., Abizaid A. et al.* Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 2001; 103: 192–195.
64. *Spetzler R., Hadley M., Martin N. et al.* Vertebrobasilar insufficiency. Part 1: Microsurgical treatment of extracranial vertebrobasilar disease. *J. Neurosurg.* 1987; 66: 648–661.
65. *Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSYLVA): Study Results.* *Stroke* 2004; 35: 1388–1392.
66. *Stone G., Ellis S., Cox D. et al.* A polymerbased, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 221–231.
67. *Taylor R., Siddiq F., Suri M. et al.* Risk factors for in-stent restenosis after vertebral ostium stenting. *J. Endovasc. Ther.* 2008; 15 (2): 203–212.
68. *Tsutsumi M., Kazekawa K., Onizuka M. et al.* Stent fracture in revascularization for symptomatic ostial vertebral artery stenosis. *Neuroradiol.* 2007; 49 (3): 253–257.
69. *Vajda Z., Miloslavski E., Guthe T. et al.* Treatment of stenoses of vertebral artery origin using short drug-eluting coronary stents: Improved follow-up results. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2009; 30 (9): 1653–1656.
70. *Virmani R., Farb A.* Pathology of in-stent restenosis. *Curr. Opin. Lipidol.* 1999; 10: 499–506.
71. *Wakhloo A., Tio F., Lieber B. et al.* Self-expanding nitinol stents in canine vertebral arteries: Hemodynamics and tissue response. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 1995; 16: 1043–1051.
72. *Weber W., Mayer T., Henkes H. et al.* Efficacy of stent angioplasty for symptomatic stenoses of the proximal vertebral artery. *Eur. J. Radiol.* 2005; 56: 240–247.
73. *Weber W., Mayer T., Henkes H. et al.* Stent-angioplasty of intracranial vertebral and basilar artery stenoses in symptomatic patients. *Eur. J. Radiol.* 2005; 55: 231–236.
74. *Wehman J., Hanel R., Guidot Ch. et al.* Atherosclerotic occlusive extracranial vertebral artery disease: Indications for intervention, endovascular techniques, short-term and long-term results. *J. Interv. Cardiol.* 2004; 17 (4): 219–232.
75. *Whisnant J., Cartlidge N., Elvebach L.* Carotid and vertebral-basilar transient ischemic attacks: Effects of anticoagulants, hypertension, and cardiac disorders on survival and stroke occurrence – a population study. *Ann. Neurol.* 1978; 3: 107–115.
76. *Wityk R., Chang H., Rosengart A. et al.* Proximal extracranial vertebral artery disease in the New England Medical Center Posterior Circulation Registry. *Arch. Neurol.* 1998; 55: 470–480.
77. *Zampieri P., Colombo A., Almagor Y. et al.* Results of coronary stenting of ostial lesions. *Am. J. Cardiol.* 1994; 73: 901–903.

Vertebral artery stenting: problem of restenosis

A.O. Chechetkin

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

Key words: vertebrobasilar artery insufficiency, vertebral artery stenosis, stenting, restenosis.

Balloon angioplasty with stenting is actual uninvase and safe method of vertebral arteries stenosis treatment, having high level of technical success. But high rate of restenosis development is leading problem of endovascular intervention. In review the

problem of restenosis development after vertebral artery proximal part stenting is being discussed as well as its clinical onset, possible cause and factors promoting its formation and probable direction of this problem solving.

Контактный адрес: Андрей Олегович Чечеткин – 127237, г. Москва, Керамический проезд, д. 51; e-mail: andreychetkin@gmail.com

Врожденная гигантская артериовенозная мальформация

А.М. Кудакowa, Н.И. Литвинов, И.Е. Каленова, И.В. Казанцева, А.Г. Зубанов

ФГУ КБ «№ 1 УДП», Москва

Артериовенозные мальформации (АВМ) представляют собой врожденную аномалию сосудов, при которой в веществе мозга образуются сплетения патологических артерий и вен. По данным мировых статистик, частота встречаемости АВМ составляет от 0.89 до 1.24 на 100 тыс. населения в год. Смерть наступает у 10–15% пациентов, у которых развивается кровоизлияние. Разрыв артериовенозной мальформации обычно происходит в возрасте 20–40 лет и часто является первым проявлением заболевания. В редких случаях артериовенозная мальформация бывает настолько большой, что вызывает ишемию соседних участков головного мозга по механизму обкрадывания и клинически протекает подобно опухоли головного мозга. Чаще всего такие мальформации встречаются в бассейне средней мозговой артерии и распространяются от коры мозга до желудочков, часто сопровождаются гидроцефалией. Описан клинический случай благоприятного течения повторных субарахноидальных кровоизлияний у пациента с врожденной гигантской артериовенозной мальформацией на фоне консервативной терапии.

Ключевые слова: артерио-венозная мальформация, спонтанное субарахноидальное кровоизлияние, ликворофильтрация.

Введение

Артерио-венозная мальформация (АВМ) представляет собой врожденную аномалию сосудов, при которой в веществе мозга образуются сплетения патологических артерий и вен. При этом артериальная кровь из артерий попадает прямо в вены, минуя капиллярную сеть. Стенки этих артерий лишены полноценного мышечного слоя, в результате чего часто происходит разрыв сосуда. Вены в этом конгломерате обычно расширяются, так как принимают дополнительный объем крови. Мальформации могут располагаться на поверхности мозга или в глубоких отделах (таламусе, базальных узлах). По размерам они варьируют от небольших (диаметром несколько миллиметров) до гигантских размеров, занимающих целые доли мозга. По данным мировых статистик частота встречаемости АВМ составляет от 0.89 до 1.24 на 100 тыс. населения в год. Несмотря на то, что только в США 300 тыс. пациентов имеют выявленные АВМ, лишь 12% из них проявляют себя клинически. Летальные исходы составляют 10–15% и обусловлены кровоизлияниями. Разрыв АВМ обычно происходит в возрасте 20–40 лет.

Основные механизмы патологического влияния артериовенозной мальформации на головной мозг следующие:

1. Разрыв патологически измененных сосудов клубка или аневризм артерий, питающих АВМ.
2. Хроническая недостаточность кровообращения, вызванная артериовенозным шунтированием.
3. Синдром прорыва нормального перфузионного давления (синдром Клиппеля–Треноне).

В редких случаях артериовенозная мальформация бывает настолько большой, что вызывает ишемию соседних участков головного мозга по механизму обкрадывания. Чаще всего такие мальформации встречаются в бассейне средней мозговой артерии и распространяются от коры мозга до желудочков, обычно сопровождаются гидроцефалией.

По типу течения АВМ можно выделить:

1. Геморрагический тип – встречается в 50–70% случаев. Для этого типа характерно наличие у больного артериальной гипертензии, небольшой размер узла мальформации, дренаж ее в глубокие вены, а также мальформации задней черепной ямки. Первое проявление заболевания – разрыв аневризмы.
2. Торпидный тип – характерен для больных с АВМ больших размеров, локализацией ее в коре, кровоснабжением ветвями средней мозговой артерии. Часто проявляется судорожным синдромом (у 26–67% больных), кластерными головными болями, прогрессирующим неврологическим дефицитом, как и при опухолях головного мозга.

таблица 1: Классификация артериовенозных мальформаций по Spetzler-Martin, 1986

По размеру: менее 3 см – 1 балл; 3–6 см – 2 балла; более 6 см – 3 балла По локализации: Вне функционально значимой зоны – 0 баллов. В пределах функционально значимой зоны (сенсомоторная зона, центры Брока и Вернике, затылочные доли, таламус, глубинные структуры височной доли, ствол) – 1 балл По характеру дренирования: Отсутствие глубоких дренирующих вен – 0 баллов. Наличие глубоких дренирующих вен (дренирующие вены, впадающие в систему большой вены мозга, прямого синуса) – 1 балл	По этой классификации большинством нейрохирургов определяется степень операбельности мальформации. Существует 5 градаций мальформации: при I градации (1 балл) риск оперативного вмешательства незначительный, при V градации (5 баллов) возникают большие технические сложности, высок риск глубокой инвалидизации и летального исхода
---	---

Лечение АВМ является комплексным. Применяется открытое хирургическое вмешательство, радиохирургия, эндоваскулярная эмболизация. Открытым хирургическим вмешательством является радикальная экстирпация АВМ с приемлемым риском неврологических осложнений при поверхностных АВМ вне функционально значимых зон головного мозга. Удаление АВМ с градацией 4–5 по

шкале Spetzler–Martin сопряжено с большими техническими сложностями, очень высоким риском глубокой инвалидизации и летального исхода. АВМ, расположенные в глубинных отделах и стволе мозга, практически недоступны. При радиохирургическом методе возможна полная облитерация АВМ диаметром менее 3 см у 85% больных (на протяжении 2 лет). В течение всего этого периода времени у больных сохраняется риск кровоизлияния. Эндоваскулярный (эндартериальный) метод в последние годы стал методом выбора при лечении АВМ. Эндоваскулярные операции малоинвазивны, при этом величина, локализация АВМ не влияют на риск процедуры. Как правило, риск осложнений менее 3% (что меньше, чем годовой риск кровоизлияния). Часто применяются комбинированные методы лечения АВМ, что позволяет еще более снизить риск осложнений и радикальность вмешательства.

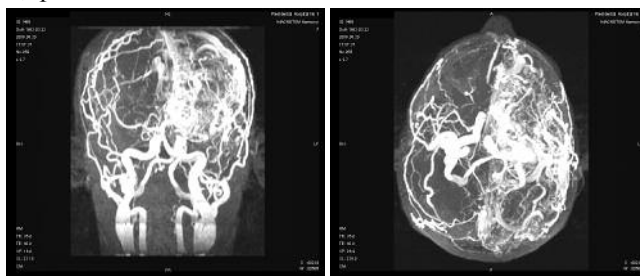
В настоящей статье мы приводим необычный клинический случай консервативного ведения больного с гигантской АВМ.

В неврологическом отделении нашей клиники наблюдался мужчина 27 лет с диагнозом «разрыв врожденной гигантской артериовенозной мальформации левого полушария головного мозга. Повторные субарахноидально-паренхиматозные кровоизлияния. Симптоматическая эпилепсия. Каротидно-кавернозное соустье слева. Рецидивирующие носовые кровотечения. Хроническая постгеморрагическая железодефицитная анемия».

Анамнез заболевания. В 5-летнем возрасте отмечался эпизод утраты сознания с судорогами. Обследован в НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко РАМН, где при ангиографии выявлена артериовенозная мальформация в левом полушарии головного мозга. В связи с выраженным объемом мальформации и высоким операционным риском от открытого хирургического лечения было принято решение воздержаться, назначена симптоматическая терапия. Непродолжительное время получал тегретол. В последующие годы судорог не отмечалось. Обучался до 11 лет в обычной школе, развивался без существенных отклонений, у психологов и неврологов не наблюдался. В дальнейшем отмечалось нарастание мышечных атрофий в правых конечностях, появление контрактуры правой кисти, усиление сосудистого рисунка на лице слева. В течение многих лет имели место носовые кровотечения. За 3 недели до госпитализации в наш стационар кровотечения участились. Снижился аппетит, стал вялым, часто жаловался на боли в шейном отделе позвоночника. 14.08.2009 утром упал, потеряв сознание, был обнаружен родственником лежащим на полу, отмечались судорожные подергивания в левых конечностях, была однократная рвота. С этого же времени стал жаловаться на непостоянные боли в поясничном и шейном отделах позвоночника. Амбулаторно были сданы анализы крови, отмечено резкое снижение уровня сыровоточного железа, гемоглобина. Для обследования и лечения госпитализирован в КБ № 1.

При поступлении в стационар 20.08. состояние тяжелое; в неврологическом статусе обращали на себя внимание: астеническое телосложение, выраженная бледность кожных покровов, череп гидроцефальной формы, значительная выраженность сосудистого рисунка на лице слева, экзофтальм (больше слева), спастический правосторонний гемипарез с развитием мышечной гемигипотрофии и спастических контрактур. Общий анализ крови: Нв – 69 г/л,

эритроциты – $4,06 \times 10^{12}$, тромбоциты – 360, лейкоциты – $5,4 \times 10^9$, п/я – 6%, с/я – 69%, эо – 1%, баз – 0%, лимф – 19%, мон – 5%, СОЭ – 3 мм/ч. В биохимическом анализе крови, коагулограмме и общем анализе мочи изменений не выявлено. При ЭЭГ: Диффузные изменения ЭЭГ. Основной ритм покоя слева дезорганизован, замедление биопотенциалов над левым полушарием. На фоне гипервентиляции регистрируется генерализованная островолновая активность пароксизмального характера над левым полушарием. МРТ головного мозга (20.08). Гигантская артериовенозная мальформация левого полушария головного мозга с тотальной атрофией всего полушария, гидроцефалия.



МРТ, ангиорежим 20.08.2009.

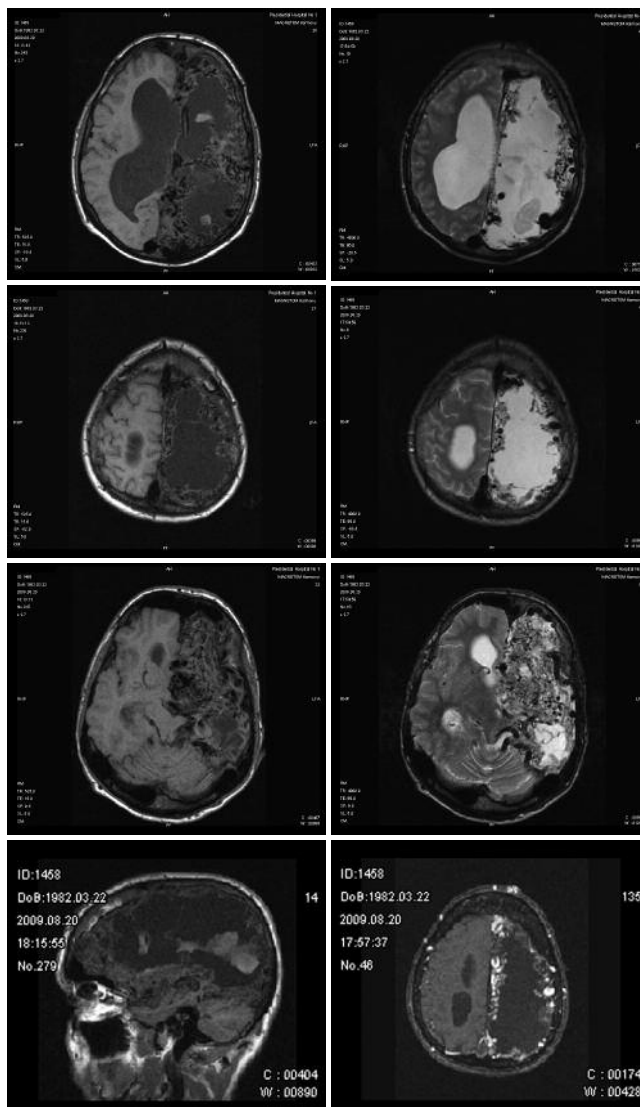


рис. 1: МРТ 20.08.2009.

Дуплексное исследование магистральных артерий головы: расширение обеих ОСА, ПА и левой ВСА. Небольшая извитость обеих ВСА. Признаки снижения периферического сопротивления в сосудах основания мозга, наиболее выраженные в бассейне левой ВСА.

Течение заболевания:

При поступлении осмотрен лор-врачом, проведена коагуляция кровоточащих сосудов в зоне Киссельбаха слева, начата терапия препаратами железа. В ночь с 24.08 на 25.08 начал жаловаться на головную боль, боли в шейном, а затем поясничном отделе позвоночника, отмечено появление нечеткой менингеальной симптоматики, затем резкое ухудшение состояния в виде появления судорог. В неврологическом статусе — свето- и звукобоязнь, грубая ригидность мышц затылка до 4 пальцев, двусторонний симптом Кернига. Был переведен в реанимационное отделение, где при проведении люмбальной пункции получен геморрагический ликвор, вытекающий под повышенным давлением. При КТ головного мозга от 26.08.2009 в заднем роге правого бокового желудочка и периферических отделах вещества головного мозга левого полушария — геморрагическое содержимое. Неоднократно консультирован нейрохирургами НИИ им. Склифосовского, ММА им. И.М. Сеченова, в оперативном лечении отказано из-за высокого риска.

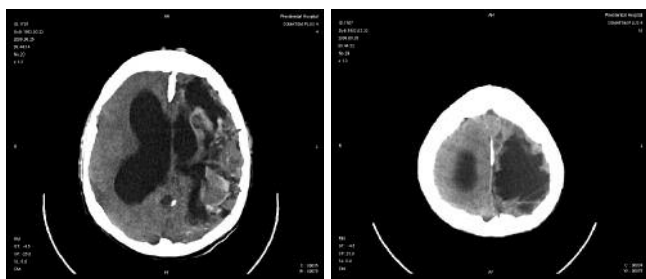


рис. 2: КТ головного мозга от 26.08.2009.

Длительное время находился в блоке интенсивной терапии, где в первую неделю практически ежедневно на фоне терапии антиконвульсантами повторялись судорожные приступы, в связи с чем был консультирован epileptологом с назначением соответствующей терапии. Далее при повторных люмбальных пункциях и КТ диагностировано повторное субарахноидальное кровоизлияние. На КТ от 01.09.2009 отмечается отрицательная динамика в виде увеличения размеров мальформации за счет полости в геморрагическом содержимом, которая пролабирует в полость правого бокового желудочка. Есть подозрение на наличие свободной крови в левом боковом желудочке.

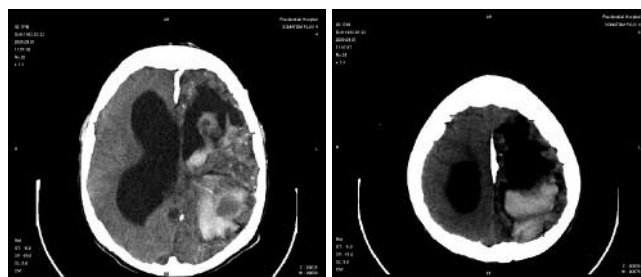


рис. 3: КТ головного мозга от 26.08.2009.

На состоявшемся консилиуме принято решение о проведении процедур ликворофильтрации. Всего было проведено 2 процедуры экстракорпоральной фильтрации ликвора однопрокольным «маятниковым» методом. После проведения первой процедуры и санации геморрагического ликвора частота судорожных припадков уменьшилась, равно как и общемозговые симптомы (головная боль, тошнота, сонливость). При этом наблюдалось значительное снижение клеток в ликворе. Осложнений после процедур ликворофильтрации не было.

С 04.09.2009 у больного отмечалась стойкая лихорадка, палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы крови влево без лейкоцитоза, признаки острого бронхита, в дальнейшем имела место плевропневмония и антибиотикассоциированная диарея. Получал цефтриаксон (как стартовая антибиотикотерапия), абактал (смена с учетом чувствительности бактериального агента), ванкомицин (в составе комплексной терапии диареи).

На фоне проводимого лечения постепенно уменьшилась лихорадка, нормализовались водно-электролитные показатели, нормализовался стул, вырос уровень гемоглобина (112 г/л при выписке), прекратились носовые кровотечения. Судорожные приступы не повторялись с 22.09. Постепенно начаты реабилитационные мероприятия. У пациента сохранялись головные боли, легкий менингеальный синдром. 3.11.2009 выписан домой, но продолжает наблюдаться специалистами нашей клиники.

Столь длительное относительно благоприятное течение гигантской артериовенозной мальформации с повторными субарахноидальными кровоизлияниями и без проведения оперативного вмешательства является большой редкостью и представляет, с нашей точки зрения, безусловный интерес для клиницистов.

Список литературы

1. Астахова Л.С. Клиника и диагностика внутричерепных артериовенозных мальформаций и аневризм у детей и подростков. Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 1995.
2. Белоусова О.Б., Филатов Ю.М., Сазонова О.Б. и др. III съезд нейрохирургов России. Матер. съезда. СПб., 2002: 303–304.
3. Вознесенская Н.Н., Свистов Д.В., Максимец В.А. и др. III съезд нейрохирургов России. Матер. съезда СПб., 2002: 310–311.
4. Дзяк Л.А. Артериальные аневризмы и артериовенозные мальформации головного мозга. М., 2003.

5. Загородний В., Щеглов В. Особенности артериовенозных мальформаций головного мозга у детей. Матер. 4-го съезда нейрохирургов России. М., 2006: 261.
6. Зубков Ю.Н., Хилько В.А., Янкин В.Ф. Внутрисосудистая нейрохирургия. М.: Медицина, 1982: 200.
7. Злотник Э.И., Набежко И.И. Вопросы нейрохирургии 1977; 2: 11–13.
8. Никитин Ю.М., Труханов А.И. Ультразвуковая доплеровская диагностика сосудистых заболеваний. М., 1998.

9. Коновалов А.Н. Хирургическое лечение артериальных аневризм головного мозга. М.: Медицина, 1973: 326.
10. Крылов В.В., Ткачев В.В., Добровольский Г.Ф. Микрохирургия аневризм виллизиева многоугольника. М.: Медицина, 2004: 159.
11. Лебедева Б.В. Справочник по неврологии детского возраста. М.: Медицина, 1995: 22–23.
12. Лебедев В.В. Крылов В.В. Щелковский В.Н. Клиника, диагностика и лечение внутричерепных артериальных аневризм в остром периоде кровоизлияния. М.: Медицина, 1996: 189.
13. Луговский А.Г., Шаверский А.В., Цимейко О.А., Вербова Л.Н. Гигантская мешотчатая аневризма бифуркации основной артерии. Вопросы нейрохирургии 2001; 1: 27–28.
14. Медведев Ю.А., Забродская Ю.М. Коррективы к классификации аневризм головного мозга. 1991 г. Новая классификация. Нейрохирургия 2001; 3: 20–26.
15. Олешкевич Ф.В., Скороход А.А. Успешное лечение больной с гигантской аневризмой офтальмического сегмента внутренней сонной артерии. Нейрохирургия 2005; 2: 42–44.
16. Орлов М.Ю. Артериовенозные мальформации головного мозга у детей. Украинський нейрохірургічний журн. 2007; 1.
17. Рамешвили Т.Е., Свистов Д.В., Труфанов Г.Е., Фокин В.А. Лучевая диагностика сосудистых мальформаций и артериальных аневризм головного мозга. 2-е изд. М., 2008.
18. Смянович В.А., Смянович А.Ф. Артериовенозные мальформации задней черепной ямки (диагностика, хирургическое лечение). ГУ НИИ неврологии, нейрохирургии и физиотерапии МЗ РБ, РБ ГУ ЛП СКУ УД Президента РБ, г. Минск. Матер. конф. 2002; т. 2: 179–182.
19. Филатов Ю.М., Элиава М.М. Вопросы нейрохирургии 1985; 6: 19–27.
20. Batjer, Samson D.J. Neurosurg. 1986; 64: 849–856.
21. Giller C.A. Acta neurochir. (Wien) 1991; 108: 1: 7–14.
22. Krivoshapkin A., Golub A., Jacobson M. Proceedings Intern. Cong. On Advances in Brain Revascularization. Eilat. 1993: 47.
23. Hansen P.A., Knudsen F., Jacobsen M., Haase J., Bartholdy N. J. Neurosurg. Anesthesiol. 1995; 7: 2: 117–20.
24. Morgan M.K., Day M.J., Little N., Grinnell V., Sorby W. J. Neurosurg. 1995; 82: 2: 296–9.
25. Kader A., Young W.L. Neurosurg. Clin. N. Am. 1996; 7: 4: 767–81.
26. Miyasaka Y., Yada K., Ohwada T., Kitahara T., Endon M., Saito M., Kurata A., Ohtaka H. J. Neurosurg. 1990; 72: 540–545.
27. Hademenos G.J., Massoud T.F., Stroke. 1996; 27: 1072–83.
28. Sekhon L.H.S., Morgan M.K., Spence I. J. Neurosurg. 1997; 86: 3: 519–524.

Congenital huge arterio-venous malformation

A.M. Kudakova, N.I. Litvinov, I.E. Kalyonova, I.V. Kazantseva, A.G. Zubanov

Presidential Clinical Hospital № 1, Moscow

Key words: arterio-venous malformation, spontaneous subarachnoid hemorrhage, liquorofiltration.

Arterio-venous malformation represent congenital anomaly of vessels at which inside a brain tissue texture of pathological arteries and veins are formed.

Under the world data frequency of occurrence ABM makes from 0.89 till 1.24 on 100 000 population in a year. The lethality is 10–15%, death reason is usually the development of hemorrhage. Rupture of arteriovenous malformation usually occurs at the age of 20–40 years and often is the first display of disease. In

rare instances arterio-venous malformation happens so big that causes an ischemia of the next sites of a brain and clinically proceeds like a brain tumour. More often such malformations meet in pool of an average brain artery and extend from a bark of a brain to ventricles, often accompanied by a hydrocephaly.

The clinical case of a favorable outcome of repeated subarachnoid hemorrhages at the patient with congenital huge arterio-venous malformation under conservative therapy is described.

Контактный адрес: Ирина Евгеньевна Каленова – к. м. н., зав. неврологическим отделением для больных с ОНМК с палатами РИТ. Моб. тел.: 8 (916) 619-45-54; e-mail: kaira30@yandex.ru;

А.М. Кудакова – врач-невролог неврологического отделения для больных с ОНМК с палатами РИТ;
Н.И. Литвинов – врач-невролог неврологического отделения для больных с ОНМК с палатами РИТ;
И.В. Казанцева – к. м. н., зав. 1-м неврологическим отделением;
А.Г. Зубанов – к. м. н., зав. отделением лучевой диагностики.

К 80-летию кафедры неврологии Российской медицинской академии последипломного образования

В.Н. Шток

Российская медицинская академия последипломного образования, Центр заболеваний экстрапирамидной нервной системы, Москва

Излагаются этапы развития кафедры неврологии ГОУ ДПО РМАПО со дня основания и до наших дней — 80 лет. Представлены научно-практические достижения сотрудников кафедры за этот период, а также работа Центра заболеваний экстрапирамидной нервной системы в течение последних десятилетий — диагноз и лечение экстрапирамидных расстройств, в том числе клинические исследования препаратов, применяемых при лечении болезни Паркинсона.

Центральный институт усовершенствования врачей (ЦИУв) был учрежден в 1930 г. В числе первых его семи кафедр была и кафедра нервных болезней. Все сотрудники кафедры со дня ее основания и до настоящего времени были и являются воспитанниками Московской неврологической школы, основатель которой — Алексей Яковлевич Кожевников воспитал славную плеяду ярких неврологов — Л.С. Минора, В.К. Рота, Л.О. Даркшевича, Г.И. Россолимо, В.Н. Муратова, Г.И. Прибыткова, Е.К. Сеппа.

Первым руководителем кафедры нервных болезней ЦИУв врачей был ученик В.К. Рота Михаил Семенович Маргулис. До этого М.С. Маргулис на протяжении 25 лет работал в нервной клинике Старо-Екатерининской больницы — одной из первых клинических неврологических баз медицинского факультета МГУ. В этой больнице в 1918 году были открыты «повторительные курсы» для врачей, а в 1923 г. на их основе «Московский клинический институт для усовершенствования врачей» (МОКИ, впоследствии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского). Таким образом, Старо-Екатерининская больница является цитаделью последипломного образования неврологов.

Значителен вклад М.С. Маргулиса в подготовку неврологов. Совместно с академиками М.Б. Кролем и Н.И.

Проппером (Н.И. Гращенко) он подготовил выдержавший три издания 2-х томный «Учебник нервных болезней» для врачей. М.С. Маргулис являлся одним из крупнейших специалистов в области нейроинфекций. Он предложил оригинальную классификацию нейроинфекций, изучал пути распространения инфекции и целостность реакции организма на нейроинфекцию. В 1917–1947 гг. опубликовал ряд монографий о сифилисе



Михаил Семенович Маргулис.



Старо-Екатерининская больница и неврологический корпус.



нервной системы. В первом отечественном «Руководстве по неврологии» (1946) был автором тома, посвященного инфекционным заболеваниям нервной системы. С 1943 по 1951 г. — одновременно с руководством кафедрой нервных болезней ЦИУв, заведовал патогистологической лабораторией экспериментальных нейроинфекций Центрального института эпидемиологии и микробиологии. М.С. Маргулис явился одним из основоположников изучения демиелинизирующих заболеваний нервной системы. Подробно описал клинику и патогистологические изменения нервной системы при остром рассеянном энцефаломиелите и рассеянном склерозе в монографиях «Демиелинизирующие болезни нервной системы» (1947), «Демиелинизирующие энцефаломиелиты» (1947), «Острый рассеянный энцефаломиелит и множественный склероз» (1959).

Николай Иванович Гращенко возглавил кафедру нервных болезней ЦИУв в 1951 г., будучи уже членом-корреспондентом АН СССР, академиком АМН СССР, академиком АН БССР. Профессиональная деятельность Н.И. Гращенко столь многогранна, что испытываешь понятное затруднение при попытке выделить основные ее черты и направления. Он был неустанным создателем новых научных направлений и организатором новых учреждений.



Николай Иванович Гращенко — первый директор 1-го ММИ; консультант по неврологии и нейрохирургии 33 армии, консультант эвакогоспиталя № 2943 в годы ВОВ; заместитель Генерального секретаря ВОЗ.

Много времени и сил отдал Н.И. Гращенко медицинскому образованию в разные годы своей жизни. Закончив медицинский факультет МГУ, он прошел все ступени преподавательской работы, от ассистента до профессора кафедры нервных болезней лечебного факультета. Он был деканом медицинского факультета МГУ в ответственный период преобразования этого факультета в самостоятельный ВУЗ — 1-й Московский медицинский институт (1929) и первым директором 1 ММИ — 1930—1931 гг., директором Института высшей нервной деятельности (1932—1933), зав. отделом физиологии и патологии органов чувств Всесоюзного института экспериментальной медицины (1933—1944).

Н.И. Гращенко участвовал в создании АМН СССР и ее институтов, в том числе и НИИ неврологии. В 1947 г. Н.И. Гращенко был откомандирован в Белорусскую ССР, где был избран президентом Академии наук БССР, создал НИИ неврологии и физиотерапии при АН БССР. К тому же периоду относятся его исследования по нейрофизиологии механизмов передачи нервных импульсов, которые нашли выражение в монографии «Межнейронные аппараты связи — синапсы, их роль в физиологии и патологии».

В 1951 г. Н.И. Гращенко возглавил кафедру нервных болезней ЦИУв. Под его руководством при кафедре были организованы четыре лаборатории для научных исследований: по электрофизиологии нервной системы, физиологии и патофизиологии сосудов, биохимии, патогистологии, подготовлены монографии «Физиология и патология дизэнцефальной области головного мозга» (1963), «Гипоталамус, его роль в физиологии и патологии» (1964). В те же годы Н.И. Гращенко организовал командировку в Китай группы ученых-медиков для овладения методом иглорефлексотерапии. Доцент М.К. Усова, вернувшись из этой командировки, создала на кафедре нервных болезней ЦИУв лабораторию и курс иглоукалывания. Позднее курс трансформировался в кафедру рефлексотерапии РМАПО (зав. кафедрой — проф. В.С. Гойденко).

В 1956—1958 гг. — Николай Иванович стал заместителем генерального секретаря Всемирной организации здравоохранения в Женеве. По возвращении из ВОЗ он возглавил кафедру нервных болезней 1-го ММИ (ныне — ММА им. И.М. Сеченова). С переходом Н.И. Гращенко в клинику нервных болезней 1-го ММИ туда же была переведена «Лаборатория нервных и гуморальных регуляций». Позднее она была трансформирована в Отдел вегетативной патологии 1-го ММИ.

Цукер Мария Борисовна в течение 20 лет проработала в своей alma mater — кафедре нервных болезней в клинике им. А.В. Кожевникова на Девичьем Поле, где прошла путь от ординатора до профессора. В сотрудничестве с Е.К. Сеппом и Е.В. Шмидтом была автором книги «Нервные болезни», которая многократно переиздавалась и служила учебником для многих поколений студентов и врачей-неврологов. На этой кафедре в течение многих лет М.Б. Цукер руководила студенческим неврологическим кружком, в котором воспитала славную плеяду неврологов. Многие из воспитанников кружка стали видными деятелями отечественной неврологии. Об этом сохранилась памятная фотография.

Научные интересы М.Б. Цукер были многообразны. Она изучала поражения нервной системы при экзантематозных инфекциях, токсоплазмозе, лейкозе, полиомиелите, энтеровирусных инфекциях, ревматизме. Но делом всей ее жизни стала детская неврология. В клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова на Девичьем Поле (кафедра нервных болезней 1 МГУ — 1 ММИ) руководила детским отделением. Детской неврологии посвящены и основные труды М.Б. Цукер: «Основы невропатологии детского возраста» (1947), «Инфекционные заболевания у детей» (1963), «Введение в невропатологию детского возраста» (1970), «Менингиты и энцефалиты у детей» (1975), «Клиническая невропатология детского возраста» (1-е издание 1978, 2-е издание 1986).

Профессиональная судьба М.Б. Цукер была непростой. В 1952 г. — в год процесса над «врачами-убийцами в белых халатах», она была уволена из 1-го МОЛМИ и стала врачом детского психоневрологического диспансера. Однако, прежние коллеги и друзья по совместной работе в клинике А.Я. Кожевникова на Девичьем Поле поддерживали ее в эти трудные годы. Н.В. Коновалов пригласил М.Б. Цукер на должность руководителя поликлинического отделения НИИ неврологии (1953—1956), потом Н.И. Гращенко — на работу профессором кафедры нервных болезней ЦОЛИУв. В связи с обязанностями заместителя генерального секретаря ВОЗ Н.И. Гращенко был в частых зарубежных командировках, и поэтому М.Б. Цукер была фактическим



Мария Борисовна Цукер – руководитель детского отделения (кафедра нервных болезней 1-го МГУ – 1-го ММИ).

руководителем кафедры в эти годы. В 1965 г. в ЦИУ врачей была создана кафедра неврологии детского возраста, и М.Б. Цукер была избрана ее первым заведующим. Этой кафедрой М.Б. Цукер руководила до 1974 г.

Николай Сергеевич Четвериков заведовал кафедрой нервных болезней ЦИУв с 1959 по 1967 годы. Он был учеником проф. Г.И. Россолимо и под его руководством описал эпидемический летаргический энцефалит в монографии «Сонная болезнь» (1924). Научно-практические интересы и направления деятельности Н.С. Четверикова формировались в клиниках Всесоюзного института экспериментальной медицины (ВИЭМ) – предтечи Академии медицинских наук, где он выполнял обязанности зам. директора неврологической клиники (директор – М.Б. Кроль), а потом и главного врача всех клиник ВИЭМ.

Н.С. Четвериков был заведующим кафедрой нервных болезней Куйбышевского мединститута (1936–1938) и Московского медицинского института МЗ РСФСР (1949–1950). В Московском областном научно-исследовательском клиническом институте (МОНКИ) он организовал и руководил клиникой вегетативной патологии



Николай Сергеевич Четвериков.

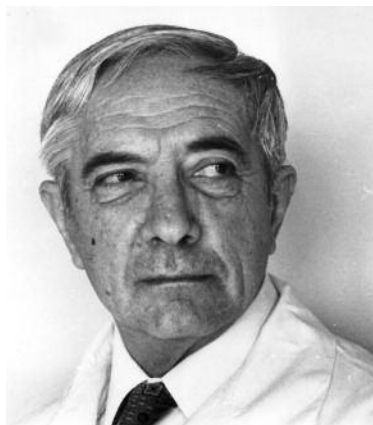
(1943–1949), был одним из первых в нашей стране неврологов-вегетологов. Впоследствии Н.С. Четвериков напишет монографии: «Заболевания вегетативной нервной системы» (1968), «Лекции по клинике заболеваний вегетативной нервной системы» (1968).

С 1953 до 1959 г. он руководил неврологической клиникой НИИ курортологии и физиотерапии, принимал непосредственное участие в создании и развитии этой дисциплины, написал монографию «Санаторно-курортное лечение нервноболезных» (1956).

Возглавив кафедру ЦИУв, Н.С. Четвериков в свете задач, стоящих перед кафедрой нервных болезней ЦОЛИУв – головного института последипломного образования в стране, активно занимался научно-методической и учебно-методической работой. На кафедре были разработаны первая унифицированная программа для последипломного образования неврологов и программы и учебные планы циклов тематического усовершенствования, которые пришли на смену полугодовым циклам специализации. Н.С. Четвериков был открытым и доступным руководителем, сторонником демократичного и коллегиального решения профессиональных вопросов и пользовался большим уважением и авторитетом у сотрудников кафедры.



М.Б. Цукер среди членов студенческого кружка. Верхний ряд слева направо: Н.В. Верещагин – академик РАМН, директор НИИ неврологии, П.В. Мельничук – зав. кафедрой нервных болезней ММА, Н.А. Ильина – профессор ММА, перед М.Б. Цукер – Д.Р. Штульман – профессор ММА, в левом нижнем углу – М.Е. Сыроечковская – доцент кафедры неврологии детского возраста РМАПО, левый крайний – профессор К.Г. Уманский, в первом ряду – в середине – И.А. Смирнова – невролог, ст. н. сотр. НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко РАМН.



Лев Сергеевич Петелин.

Лев Сергеевич Петелин руководил кафедрой невропатологии ЦИУ врачей с 1967 по 1990 г. Основными вехами работы кафедры невропатологии под руководством Л.С. Петелина стали два научно-практических направления: изучение экстрапирамидной патологии и клиническое испытание новых лекарственных средств. В 1970 г. после защиты докторской диссертации, Л.С. Петелин опубликовал монографию «Экстрапирамидные гиперкинезы» и усилил сотрудников кафедры в дальнейшем были сосредоточены на выполнении научных тем именно в этой области. В эти годы активно проводились исследования по лечению и генетике паркинсонизма: «Биохимические основы лечения паркинсонизма» (Петелин Л.С., Котенева, 1975), «Генетика болезни Паркинсона» (Петелин Л.С., Атаджанов М.А., 1977), работы по экспериментальному воспроизведению паркинсонизма (аминазинный паркинсонизм). Под редакцией Л.С. Петелина в 1968–1974 гг. осуществлялось издание сборников научно-практических работ сотрудников кафедры по экстрапирамидной патологии. Большая работа коллектива кафедры была высоко оценена неврологической общественностью. 9 марта 1978 г. в Минздраве СССР был издан приказ «О создании Всесоюзного центра по экстрапирамидным заболеваниям нервной системы» в рамках ЦИУ врачей, а 21 августа 1978 г. – приказ ректора ЦИУ врачей «О возложении функций Всесоюзного центра по экстрапирамидным заболеваниям нервной системы на кафедру невропатологии ЦИУ». Уже в 1980 г. увидели свет методические рекомендации «Лечение паркинсонизма» (Л.С. Петелин, В.Н. Шток, В.А. Пигарев), сборники работ под редакцией Л.С. Петелина – «Экстрапирамидные заболевания нервной системы» (1982), «Актуальные вопросы паркинсонизма» (1985).

Большую роль в выборе основных научно-практических направлений работы кафедры сыграла инициатива Л.С. Петелина – включиться в работу по клиническому испытанию новых лекарственных средств. Были проведены исследования многих вазоактивных средств, написаны соответствующие методические рекомендации и статьи. Одновременно проводились клинические испытания новых противопаркинсонических лекарственных препаратов. Результаты этих исследований нашли отражение в многочисленных статьях сотрудников кафедры в периодических журналах, сборниках трудов, докладах на симпозиумах. Под руководством Л.С. Петелина защищено 35 кандидатских и 3 докторские диссертации.

Кафедра неврологии РМАПО и Центр заболеваний экстрапирамидной нервной системы в 1990–2010 гг.

Выше мы рассказали о работе только руководителей кафедры. Однако огромный объем работы выполнял весь ее коллектив: профессора З.Л. Лурье, Р.А. Шахнович, Л.Б. Перельман, Г.Н. Кассиль, Г.А. Севостьянова; доценты Г.Х. Быховская, М.К. Усова, Ю.Н. Сахаров, Ю.Д. Смирнов, М.А. Фокин, Б.А. Борисов; ассистенты А.Б. Роговер, В.А. Кислов, В.А. Черкасова, Л.И. Гольденберг, В.А. Пигарев.

Были переработаны и в 2004 г. вышли 4-ым изданием «Квалификационные тесты по неврологии». Был разработан и издан «Справочник по формулированию развернутого клинического диагноза нервных болезней» (под ред. В.Н. Штока и О.С. Левина, 2006).

В настоящее время лечебная работа кафедры осуществляется на клинической базе 3-х неврологических отделений (180 коек) и в консультативной поликлинике ГКБ имени С.П. Боткина. На этой клинической базе осуществляется и подготовка клинических ординаторов (ежегодное поступление и выпуск составляют 10–12 специалистов).

Научная работа кафедры неврологии РМАПО в настоящее время проводится по двум основным направлениям – изучение экстрапирамидной патологии и клиническое испытание новых лекарственных средств. На базе кафедры и Центра заболеваний экстрапирамидной нервной системы по вопросам экстрапирамидной патологии были защищены 2 докторские диссертации: Н.В. Федоровой «Лечение и реабилитация паркинсонизма» (1996) и О.С. Левина – «Клинико-нейропсихологические и нейровизуализационные аспекты дифференциальной диагностики паркинсонизма» (2004), а также 20 кандидатских диссертаций по различным аспектам экстрапирамидной патологии. Одним из весомых результатов мы считаем разработку клинической синдромологической классификации, которая систематизирует экстрапирамидные расстройства на основании доминирующего клинического синдрома, каковыми могут быть паркинсонизм, тремор, дистония, хорей, миоклония, тики.

Клинические испытания новых лекарственных средств проводятся на кафедре с 1962 г. В первые годы исследования касались испытания вазоактивных препаратов. Результаты этих исследований послужили материалом для кандидатской диссертации Н.В. Федоровой «Лечение дисциркуляторной энцефалопатии» (1988) и докторской диссертации В.Н. Штока «Лечебные эффекты вазоактивных средств при хронических формах сосудистых заболеваний головного мозга» (1989), а также для его монографии «Лекарственные средства в ангионеврологии» (1984). Исследование противопаркинсонических средств (ППС) ведутся с 1968 г. За многие годы были исследованы 33 противопаркинсонических препарата разных фармакологических групп. Результаты послужили материалом для докторской диссертации Н.В. Федоровой «Лечение и реабилитация паркинсонизма» (1996) и монографии «Лечение паркинсонизма» (В.Н. Шток и Н.В. Федорова, 1997), а также ряда кандидатских диссертаций.

Активно проходит сотрудничество с другими научными учреждениями. Вместе с сотрудниками Научного центра неврологии РАМН – проф. И.А. Ивановой-Смоленской, проф. С.Н. Иллариошкиным, проф. В.П. Бархатовой, без-

временно ушедшей Е.Д. Марковой, а также при участии проф. В.Л. Голубева (ММА им. И.М. Сеченова) и проф. В.А. Шабалова (НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко) подготовлена и издана монография «Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению» (под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской,

О.С. Левина, 2002). Многие годы продолжается сотрудничество с группой функциональной нейрохирургии НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко РАМН (руководитель - проф. В.А. Шабалов) на тему «Неврологическая оценка результатов стереотаксических операций на базальных узлах (деструкция, стимуляция) при паркинсонизме».

The 80th anniversary of neurological department of Russian Medical Academy of Postgraduate Education

V.N. Shtok

The Center of movement disorders, neurological department of Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

The development of the neurology department of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education since its foundation 80 years ago is presented. The scientific and practical achievements of the department's researchers for this period are

described. The accomplishments of the Center of movement disorders for the last 30 years, the diagnosis and treatment of movement disorders, and trials of new drugs for Parkinson's disease treatment are also presented.

Контактный адрес: Валентин Нахманович Шток — д. м. н., проф., зав. кафедры неврологии Российской медицинской академии последипломного образования. 123995, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, РМАПО; e-mail: tekaeva@tekaev.com; тел.: 8 (499) 728-83-63; факс: 8 (495) 653-10-70

I Национальный конгресс «Неотложные состояния в неврологии»

М.А. Пирадов, Е.В. Гнедовская



В декабре 2009 года в Москве состоялся I Национальный конгресс «Неотложные состояния в неврологии». Инициатором проведения этого крупного общероссийского мероприятия выступили Российская академия медицинских наук и Научный центр неврологии РАМН. Конгресс был посвящен одному из наиболее значимых и интенсивно развивающихся направлений современной неврологии — проблеме критических состояний и стал важным этапом в развитии нейрореаниматологии в России.

Это был первый за многие годы национальный конгресс по проблеме неотложных состояний в неврологии, охвативший в своей программе практически все основные научные направления неотложной неврологии: комы и другие состояния измененного сознания, смерть мозга; кровоизлияния в мозг, инфаркты мозга и субарахноидальные кровоизлияния; церебральный венозный тромбоз; нервно-мышечные заболевания; эпилептический статус; внутричерепную гипертензию, отек мозга и гидроцефалию; энцефалиты и менингиты; нейромониторинг. Самое пристальное внимание на конгрессе было уделено нейрореаниматологии, как самостоятельному научному и клиническому направлению медицины. Более половины заседаний были посвящены ключевым позициям, на которых базируется нейрореаниматология.

Коррекция внутричерепной гипертензии и неврогенных нарушений дыхания признаны первоочередной задачей нейрореаниматологов. Именно эти осложнения у подавляющего большинства больных определяют характер течения и прогноз тяжелых неврологических заболеваний в их острой фазе. Подчеркивалось, что качественная длительная ИВЛ — тот фундамент, на котором возможно построение высококласного нейрореанимационного центра для лечения любых критических состояний, связанных с поражением нервной системы (синдром Гийена-Барре, злокачественная миастения, дифтерийная полинейропатия, кровоизлияние в ствол головного мозга и др.). Объективная оценка внутричерепного давления (ВЧД) и своевременно налаженный его мониторинг позволяют эффективно корректировать тактику лечения, снизить риск ятрогенных ошибок.

Все шире внедряется в клиническую практику нейромониторинг, на основе которого в нейрореаниматологии принимается большинство врачебных решений по дальнейшей тактике ведения больного, и которому на конгрессе было посвящено отдельное заседание. Впечатляет разнообразие методов нейромониторинга — от базовой оценки неврологического статуса по специальным шкалам до методов оценки мозгового кровотока (радиоизотопные методы, лазерная флуорометрия, транскраниальная доплерография), мониторинга внутричерепного давления (вентрику-

лярные катетеры, интрапаренхиматозные, эпидуральные и субдуральные датчики, субдуральные болты), мониторинга церебрального перфузионного давления, мониторинга биоэлектрической активности мозга (продолжительный ЭЭГ-мониторинг, мультимодальные вызванные потенциалы), методов нейровизуализации (МР диффузия и перфузия, КТ-перфузия и др.) и методов оценки состояния метаболизма мозга (югулярная оксиметрия, церебральная оксиметрия, метод микродиализа).

На сессии, посвященной комам и другим состояниям измененного сознания, ряд докладов касался одного из важнейших вопросов в нейрореаниматологии — констатации смерти мозга. В настоящее время это ключевая проблема трансплантологии и правовая основа для решения вопроса о прекращении реанимационных мероприятий у данной категории больных. Согласно впервые представленным на конгрессе результатам анкетирования, проведенного Европейской Федерацией неврологических обществ в 2008 г., национальные критерии России по смерти мозга, действующие в РФ с 2001 г., признаны одними из лучших среди европейских стран.

На пленарных заседаниях и научных сессиях конгресса были освещены современные достижения в диагностике и лечении основных неотложных неврологических состояний — стратегии терапии ишемического инсульта, алгоритм антигипертензивной терапии в остром периоде инсульта, подходы к лечению кровоизлияний в головной мозг, состояние проблемы хирургии патологии сосудов головного мозга, хирургическое лечение и интенсивная терапия субарахноидальных кровоизлияний, прикладные и фундаментальные аспекты травмы мозга, эпилептический статус судорожных и бессудорожных припадков, неотложная помощь при энцефалитах и менингитах.

Особое внимание на конгрессе было уделено тромболитической терапии, которая все шире внедряется в клиническую практику как в отдельных госпиталях, городах, областях, так и на федеральном уровне. Уникальным опытом по раскрытию механизмов, оценке эффективности тромболитической терапии и проведению тромболитизиса поделились ведущие клинические центры России.

Научная сессия конгресса по нервно-мышечным заболеваниям отличалась уникальностью представленного материала — от современной диагностики и лечения больных с синдромом Гийена-Барре и миастеническими кризами до первично-мышечных заболеваний как причины критических состояний в неврологии и порфириной полиневропатии. Во время работы мастер-класса по дифференциальной диагностике острого вялого тетрапареза оригинальный алгоритм дифференциальной диагностики у этой сложной категории больных был проиллюстрирован клиническими примерами больных с полиневропатией при отравлении таллием, с гипокалиемическим параличом при передозировке солодкой и с редкой формой наследственного гипокалиемического паралича — синдромом Андерсена.

Системные и соматические осложнения острых неотложных неврологических состояний нашли отражение в научной сессии конгресса по общим вопросам нейрореаниматологии. В программу сессии вошли вопросы коррекции водно-электролитных расстройств, диагностики и лечения нозокомиальной пневмонии, тромбоэмболии легочной артерии и синдрома полиорганной недостаточ-



ности, а также эффективная программа нутритивной поддержки у больных с инсультом.

Большой интерес вызвали доклады на научной сессии «Боль», на которой острые болевые синдромы рассматривались как urgentные неврологические состояния. Представлены особенности клиники, диагностики и лечения мигрени, пучковой головной боли, психогенных болевых синдромов, радикулопатии и острой неспецифической боли в спине.

Включение в программу конгресса заседания по неотложным состояниям в детской неврологии было обусловлено актуальностью и значимостью этой проблемы. Современные базовые принципы проведения интенсивной терапии при неврологических заболеваниях у детей дополнялись особенностями ведения пациентов с ишемическим инсультом, фебрильными судорогами, эпилептическим статусом, пароксизмальными нарушениями сознания эпилептического и неэпилептического генеза.

По материалам конгресса подготовлены «Труды», содержащие аннотированные доклады и тезисы. Появление этой книги — своевременно и актуально, так как до сих пор в отечественной медицинской литературе практически отсутствовали публикации, освещающие проблему неотложных состояний в неврологии с современных позиций. Между тем, стремление многих неврологов самим активно участвовать в неотложных мероприятиях, часто проводимых в отделениях реанимации и интенсивной терапии, равно как и необходимость для врачей других специальностей — терапевтов, кардиологов, реаниматологов, нейрохирургов, лечить тяжелых неврологических

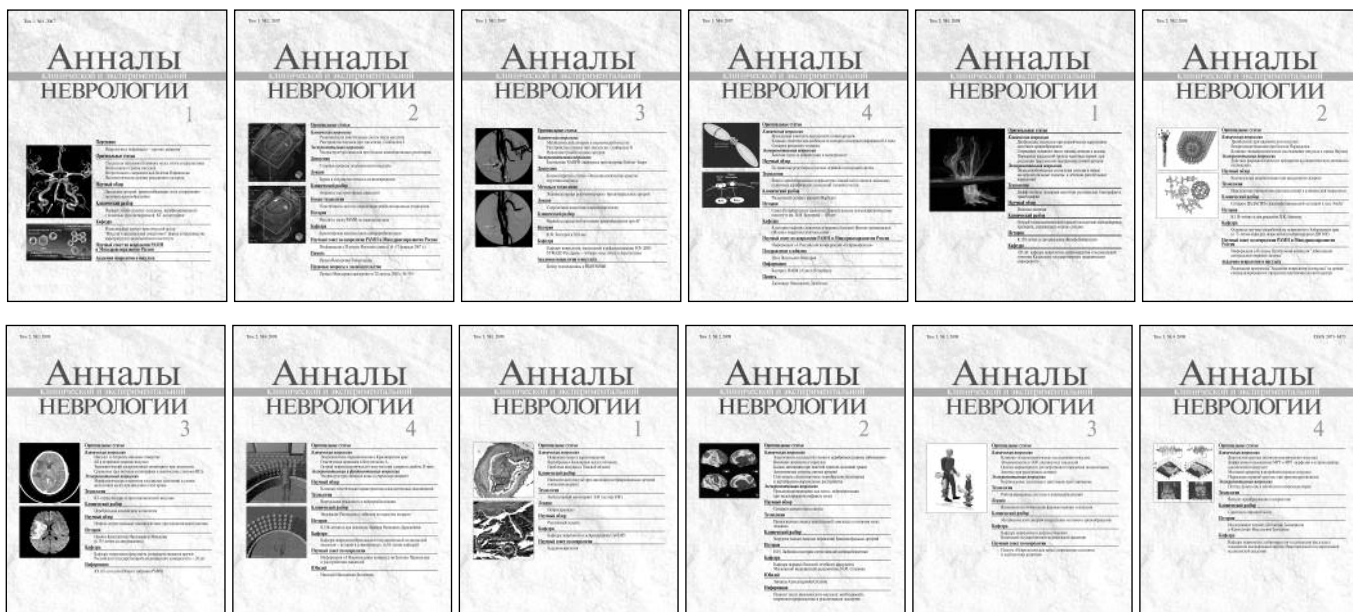
больных, обуславливает большой интерес к данному разделу медицины. В этом издании сделана попытка обобщить накопленный к настоящему времени опыт лечения основных наиболее тяжелых неотложных неврологических состояний, а также представлен ряд других аспектов данной проблемы. Несомненно книга станет полезной для широкого круга врачей, ежедневно оказывающих помощь больным с острыми поражениями центральной и периферической нервной системы.

Во время работы конгресса зарегистрировано 1500 слушателей из 125 городов России (Москва, Санкт-Петербург, Рязань, Тула, Калуга, Смоленск, Саратов, Самара, Петропавловск-Камчатский, Краснодар, Красноярск, Архангельск, Ханты-Мансийск, Казань, Сыктывкар, Воронеж, Хабаровск, Новосибирск, Новокузнецк, Нижний Новгород и др.) и стран СНГ (Украины, Казахстана, Белоруссии, Молдовы, Абхазии и Киргизии).

По итогам конгресса было вынесено постановление считать проблемы неотложных состояний, одними из приоритетных в неврологии и имеющими большую социальную и медицинскую значимость. Основываясь на высокой эффективности современных методов нейрореанимации,

необходимо ускоренное создание на базе областных и скорпомощных городских стационаров в городах с населением свыше 500 тыс. человек специализированных нейрореанимационных центров, что позволит серьезно улучшить исходы многих тяжелых заболеваний нервной системы, а при некоторых из них, — синдроме Гийена-Барре, различных видах полинейропатий, миастении, — возвращать обществу полностью трудоспособных граждан.

Перспективы дальнейшего прогресса нейрореаниматологии следует связывать прежде всего с развитием методов трансплантации и имплантации потентоспособных клеток и тканей, с исследованиями рецепторного аппарата мозга, раскрытием механизмов центральной демиелинизации, определением гормона(ов)—гена(ов)смерти, установлением и коррекцией генетических факторов, увеличивающих риск развития осложненного инсульта, проведением контролируемых испытаний новых классов нейропротекторов, противотечных средств, селективных тромболитиков, методов хирургического лечения, созданием новых технологий нейромониторирования, включая методы определения мозгового кровотока, ликворообращения и церебрального метаболизма.



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 2 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, номера телефонов и факса, адрес электронной почты автора, ответственного за контакты с редакцией; 5) сокращенный заголовок (колонтитул) для помещения сверху страниц журнала.

Резюме печатается на отдельной странице, оно должно быть четким, информативным, компактным и полностью отражать основ-

ное 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 3 до 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

Обязательно представление резюме **на английском языке**, включая названия 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 2-х 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 2 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 2 интервала, каждый источник с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются по алфавитному принципу: сначала отечественные авторы (или зарубежные, опубликованные 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 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилий), при больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и др.» (в иностранной литературе «et al.»). Если в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители, после фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

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

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

Примеры библиографического оформления источников:

Книги

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

Журналы

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

Тезисы докладов

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

Электронные публикации и базы данных

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

Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

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

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



Положи руку на сердце

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 Дистрибушн Сентз»:
119049, Москва, ул. Шаболовка, 10, корп. 2
т.: (495) 933 5511, 502 1626,
ф.: (495) 502 1625,
www.nycomed.ru

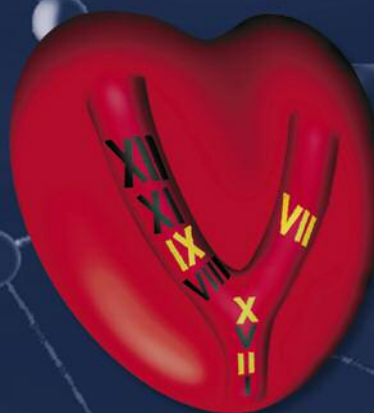
Рег. № МЗ РФ: П № 013875/01 от 25.12.2007.
Информация для специалистов
здравоохранения.
Полная информация в инструкции
по применению.

ВАРФАРИН НИКОМЕД

Мировой стандарт современной
антикоагулянтной терапии

Лечение и профилактика тромбозов и эмболии

- Вторичная профилактика тромбоза и тромбоемболии при мерцании предсердий, после инфаркта миокарда
- Повторный инфаркт миокарда
- Острый венозный тромбоз и эмболия легочной артерии (вместе с гепарином)
- Повторная эмболия легочной артерии
- Послеоперационный тромбоз
- В качестве дополнительного мероприятия при проведении хирургического или медикаментозного (тромболитического) лечения тромбоза, а также при электрической кардиоверсии мерцания предсердий
- Рецидивирующий венозный тромбоз
- Наличие протезов сердечных клапанов или протезов кровеносных сосудов (возможна комбинация с ацетилсалициловой кислотой)
- Тромбоз периферических, коронарных и мозговых артерий



NYCOMED



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

Рег. уд. П №013469/01 от 25.12.2007.
Подробная информация в инструкции
по медицинскому применению.
Информация для специалистов
здравоохранения.

Варфарин Никомед – таблетки 2,5 мг № 50 и №100 в упаковке.
Производитель Никомед Дания АпС, Дания

Цераксон[®]

ЦИТИКОЛИН

НЕ УПУСТИ ВРЕМЯ



Инновационный нейропротектор с доказанной эффективностью

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



1. Andersen M, Overgaard K, Meden P, et al. Stroke 1999; 30: 1464-1471. 2. Tazaki Y, Sakai F, Otomo E, et al. Stroke 1988; 19: 211-216. 3. Spiers PA, Myers D, Hochanadel GS, et al. Arch Neurol 1996; 53: 441-448.
Рег. номер: ЛСР 000089 от 31.05.2007 для перорального раствора,
ЛСР 002287/07 от 17.08.07 для инъекционных форм.

Информация для специалистов здравоохранения.
Имеются противопоказания. Полная информация в инструкции по применению.
ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»: ул. Шаболовка, 10, корп. 2, 119049, Москва, т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625.
www.nycomed.ru www.ceraxon.ru

АКТОВЕГИН[®]

энергия жизни



Универсальный антигипоксикант и антиоксидант, применяющийся в комплексной терапии различных неврологических заболеваний

- Острый период инсульта, постгипоксической энцефалопатии, ЧМТ:

1000 - 2000 мг внутривенно капельно 10-14 дней, далее по 400-800 мг внутривенно (до 5 мл в/м) 10 дней, далее по 1-2 таблетки 3 раза в день, не менее 3 недель

- Реабилитационный период:

400-800 мг внутривенно капельно (до 5 мл в/м) 10-14 дней, далее по 1-2 таблетки 3 раза в день, не менее 3 недель

- Дисциркуляторная энцефалопатия различного генеза:

200 - 1000 мг внутривенно капельно (до 5 мл в/м) 10-14 дней, далее по 1-2 таблетки 3 раза в день, не менее 3 недель

Дозы зависят от степени тяжести и выраженности симптомов заболевания



ПРОДОЛЖАЕТСЯ ПОДПИСКА
на общероссийский научно-практический журнал

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

Annals of clinical and experimental neurology

Журнал Научного совета по неврологии РАМН
Главное 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: mail@soveropress.ru
www.soveropress.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

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
Плюс — здоровье

Представительство АО «Санофи-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