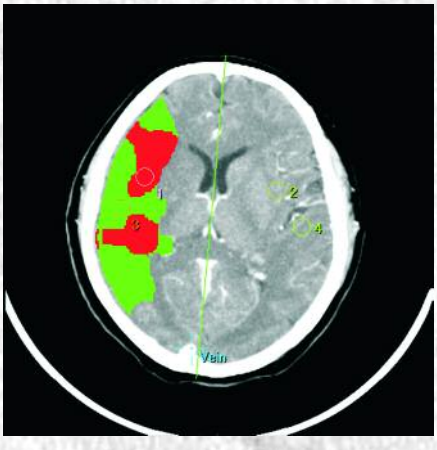
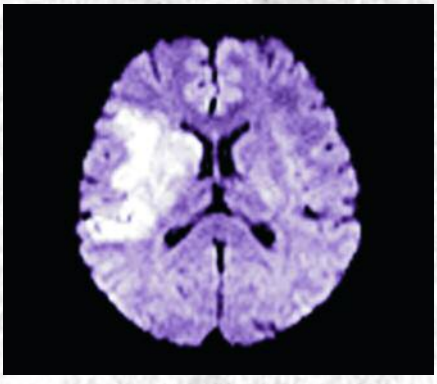
Том 2. №3 2008

Анналы клинической и экспериментальной НЕВРОЛОГИИ

3





Оригинальные статьи

Клиническая неврология

Инсульт и открытое овальное отверстие

АД в острейшем периоде инсульта

Терапевтический лекарственный мониторинг при эпилепсии

Сравнение трех методов ангиографии в диагностике стенозов ВСА

Экспериментальная неврология

Морфологические изменения сосудистых сплетений и стенок желудочков мозга при введении в них крови

Технологии

КТ-перфузия при остром ишемическом инсульте

Клинический разбор

Церебральная амилоидная ангиопатия

Научный обзор

Нейрон-астроглиальные взаимодействия при перинатальной ишемии

История

Памяти Константина Николаевича Монакова (к 155-летию со дня рождения)

Кафедра

Кафедре неврологии факультета усовершенствования врачей Российского государственного медицинского университета – 20 лет

Информация

XX (83-я) сессия Общего собрания РАМН

Журнал Научного совета по неврологии РАМН и Минздравсоцразвития России
Головное учреждение Научного совета – ГУ 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. Хаспеков
В.И. Шмырев В.П. Чехонин

Журнал издается ГУ НЦН РАМН и фармацевтической компанией «Никомед» в рамках совместной программы «Академия неврологии и инсульта»

NYCOMED

Анналы клинической и экспериментальной НЕВРОЛОГИИ

Annals of clinical and experimental neurology

Том 2. №3 2008

Учредители: ГУ 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 В.Н. Шмельков, верстка: Е.В. Анферова.
Россия, 107023 г. Москва, Барабанный пер., 8 А. Телефон-факс: 988 64 77, 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.
Журнал включен решением президиума ВАК РФ 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.
Рукописи и иллюстрации не возвращаются. За содержание рекламных публикаций ответственность несет рекламодатель.
Журнал рецензируемый, выходит 4 раза в год, тираж: 3 000. **Подписной индекс в каталоге «Пресса России»: 29 662.**
На 1-й с. обложки: рис. 2 А, Ж из статьи Д.В. Сергеева, А.Н. Лаврентьевой, М.В. Кротенковой (с. 33).

В номере:

Оригинальные статьи 4

Клиническая неврология

Патогенетическая гетерогенность ишемического инсульта и открытое овальное отверстие

З.А. Суслина, А.В. Фонякин, А.О. Чечеткин, М.В. Глебов, Л.А. Гераскина, Ю.М. Никитин, М.А. Кравченко – Научный центр неврологии РАМН, Москва

Артериальное давление в острейшем периоде ишемического инсульта при различных его подтипах 9

М.И. Кадомская – ГУЗ ВОКБ №1, Воронеж

Терапевтический лекарственный мониторинг при эпилепсии: альтернативные подходы 14

А.А. Родионов, И.А. Кабанова, Р.Д. Сейфулла, А.Б. Тимофеев – Научный центр неврологии РАМН, Москва

Проспективное сравнение компьютерно-томографической ангиографии, магнитно-резонансной ангиографии и дигитальной субтракционной ангиографии для определения степени гемодинамически значимых стенозов внутренних сонных артерий 19

И.С. Давыденко, М.В. Кротенкова, Р.Н. Коновалов, М.А. Пирадов – Научный центр неврологии РАМН, Москва

Экспериментальная неврология 25

Морфологические изменения сосудистых сплетений и стенок желудочков мозга при введении в них крови

А.В. Ширшов , Т.С. Гулевская, В.А. Моргунов, В.Г. Кучеряну – Научный центр неврологии РАМН, Москва; Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва

Технологии 30

Методика перфузионной компьютерной томографии в диагностике острого ишемического инсульта

Д.В. Сергеев, А.Н. Лаврентьева, М.В. Кротенкова – Научный центр неврологии РАМН, Москва

Клинический разбор 38

Церебральная амилоидная ангиопатия
Л.А. Добрынина, Л.А. Калашникова, Р.Н. Коновалов, А.С.Кадыков – Научный центр неврологии РАМН, Москва

Научный обзор 44

Роль нейрон-астроглиальных взаимодействий в дизрегуляции энергетического метаболизма при ишемическом перинатальном поражении головного мозга
А.Б. Салмина, О.С. Окунева, Т.Е. Таранушенко, А.А. Фурсов, С.В. Прокопенко, С.В. Михуткина, Н.А. Малиновская, Г.А. Тагаева – Красноярская государственная медицинская академия

История 52

Памяти Константина Николаевича Монакова (к 155-летию со дня рождения)
О.А. Балунов – Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева

Кафедра 55

Кафедре неврологии факультета усовершенствования врачей Российского государственного медицинского университета – 20 лет

Информация 57

Фундаментальные и клинические проблемы неврологии
XX (83-я) сессия Общего собрания РАМН

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Клиническая неврология

Патогенетическая гетерогенность ишемического инсульта и открытое овальное отверстие

З.А. Суслина, А.В. Фонякин, А.О. Чечеткин, М.В. Глебов, Л.А. Гераскина,
Ю.М. Никитин, М.А. Кравченко

Научный центр неврологии РАМН, Москва

Проведен сопоставительный анализ патогенетических механизмов ишемического инсульта у больных с открытым овальным отверстием (ООО) и с отсутствием право-левого внутрисердечного шунтирования. Обследован 101 пациент с ишемическим инсультом – криптогенным и уточненной этиологии. Всем пациентам проведено КТ/МРТ-исследование головного мозга, исследование параметров системы гемостаза, ЭКГ, трансторакальная эхокардиография, контрастная трансторакальная эхокардиография, контрастное транскраниальное допплеровское мониторирование; 51 пациенту проведена трансэзофагеальная эхокардиография. У половины пациентов с ишемическим инсультом обнаружено ООО. Вместе с тем, парадоксальная эмболия не являлась ведущим фактором риска инсульта в обследованных случаях: инсульт при ООО развивался по уточненному механизму с такой же частотой, как и без ООО. Таким образом, при наличии других конкурирующих факторов риска церебрального поражения ООО не играет самостоятельной патогенетической роли в генезе ишемии мозга.

Ключевые слова: открытое овальное отверстие, парадоксальная эмболия, ишемический инсульт.

В последние годы проблема парадоксальной эмболии (ПЭ) как причины ишемического инсульта вызывает все больший интерес исследователей [4, 16]. Считается, что ПЭ может возникать на фоне целого ряда патологических состояний, основными из которых являются дефекты межпредсердной или межжелудочковой перегородок, незаращенное овальное отверстие и легочный венозно-артериальный шунт [3]. Особое внимание в силу широкой распространенности в популяции привлекает к себе открытое овальное отверстие, расценивающееся как доминирующий путь реализации ПЭ [3, 17]. Одно из первых документированных указаний на возможность парадоксальной эмболии относится к 1877 году, когда J. Cohnheim при вскрытии молодой женщины, умершей от инсульта, обнаружил ООО в сочетании с тромбозом вен ног и сделал предположение о проникновении через него тромбов из венозной системы в церебральные артерии [7]. Последующие исследования убедительно продемонстрировали значительное преобладание выявленного ООО у больных, перенесших инсульт, по сравнению со здоровыми лицами и особо тесную взаимосвязь ООО с криптогенным инсультом, при котором данное состояние обнаруживается в 44–66% случаев [14, 19]. Более того, активное использование трансэзофагеальной эхокардиографии (ТЭЭ) в ангионеврологической клинике позволило обнаружить ООО и другие аномалии, ассоциирующиеся с возможностью ПЭ, и при некардиогенных подтипах ишемического инсульта у пациентов различных возрастных групп [8].

Последнее десятилетие ознаменовалось прогрессом интервенционной медицины. В частности, с целью профилактики повторного инсульта было предложено оперативное вмешательство – транскатетерное закрытие ООО. Однако высокая распространенность ООО и выявление его при уточненных патогенетических подтипах инсульта обусловливают актуальность дальнейших изысканий по уточнению роли право-левого межпредсердного шунта в патогенезе ишемического инсульта, что будет способствовать оптимизации вторичной профилактики.

С этой целью был проведен сопоставительный анализ патогенетических механизмов ишемического инсульта у больных с ООО и с отсутствием право-левого внутрисердечного шунта.

Характеристика больных и методов обследования

Был обследован 101 пациент с ишемическим инсультом, из них 62 мужчины (61%) и 39 женщин (39%). Возраст больных варьировал от 15 до 79 лет, средний возраст составил 50,9±15,6 лет.

Всем больным выполнено рентгеновское компьютерно-томографическое (КТ) или магнитно-резонансное томографическое (МРТ) исследование головного мозга (Magnetom Symphony 1,5 Тл, Siemens, Германия), дуплексное сканирование магистральных артерий головы и интракраниальных артерий (Logic 9 GE, США), исследование гемореологических показателей и параметров системы гемостаза. Помимо стандартной ЭКГ инструментальное кардиологическое обследование включало обязательное проведение трансторакальной эхокардиографии (ТТЭ) (Vivid 3 GE, США) и при необходимости – 24-часового холтеровского мониторирования («Кардиотехника 04», ИНКАРТ, С-Пб.). С помощью ТТЭ определяли передне-задний размер левого предсердия, конечно-систолический и конечно-диастолический размер левого желудочка (ЛЖ), фракцию выброса ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ). Диастолическую функцию ЛЖ оценивали на основании изучения допплеровского спектра трансмитрального кровотока. В исследование не включались больные с окклюзией магистральных артерий головы и одновременным отсутствием транскраниального и трансторакального ультразвукового окна.

По результатам клинико-инструментального обследования установлено, что 30 (30%) больных перенесли лакунарный инсульт на фоне артериальной гипертонии (АГ). Кардиоэмболический инсульт диагностирован у 28 пациентов (28%). Причинами кардиогенной эмболии послужили постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), мерцательная аритмия (МА), ревматический порок, пролапс митрального клапана, протезированные клапаны сердца, эндокардит, атерома аорты, кальциноз митрального кольца. Атеротромботический инсульт вследствие атеросклеротического поражения магистральных артерий головы перенесли 13 больных (13%). У 4 больных (4%) верифицирован гемодинамический инсульт, развитие которого произошло по механизму сосудистой мозговой недостаточности. Гемореологический инсульт выявлен у 2 больных (2%), мигренозный инсульт – еще у 2 пациентов (2%). Эти больные (n=8) были определены в группу пациентов с прочим уточненным подтипом инсульта. Остальные 22 пациента (22%), у которых причина острого нарушения мозгового кровообращения на предварительном этапе обследования установлена не была, составили группу криптогенного инсульта.

С целью выявления ООО всем больным выполнен тест с внутривенным введением контраста. Девяноста шести больным (95%) проведено контрастное транскраниальное допплеровское (ТКД) мониторирование кровотока в обеих средних мозговых артериях, для чего использовали головной шлем с фиксированными к нему двумя ультразвуковыми датчиками 2 МГц (Pioneer TC 2020, Nicolet Biomedical, США). Семидесяти одному пациенту (70%) выполнена проба с контрастированием во время ТТЭ. Использована апикальная четырехкамерная позиция, наиболее оптимальная для визуализации контраста в правых отделах сердца и момента его появления в левом предсердии. Методика контрастирования описана и разрешена для клинического использования Европейской согласительной комиссией [11], а также локальным этическим комитетом НЦН РАМН и проводилась следующим образом. К установленному в локтевую вену катетеру с помощью гибкой полимерной трубки присоединяли тройник с двумя фиксированными к нему шприцами объемом 20 мл каждый. В первый шприц набирали 9 мл физиологического раствора, во второй – 1 мл воздуха. Дополнительно в первый шприц забирали 0,5 мл крови пациента. При помощи поршней содержимое двух шприцев в течение 15–20 с интенсивно смешивали до образования контраста с микропузырьками воздуха и им наполняли один из шприцев. Затем открывали интравенозный доступ и приготовленный контраст вводили в течение 4–5 с. При наличии микроэмболических сигналов в средних мозговых артериях они регистрировались в виде высокоинтенсивных сигналов, выходящих за верхнюю огибающую допплеровского спектра, что характерно для воздушной микроэмболии [6]. При выполнении ТКД критерием диагностики ООО считали регистрацию микроэмболических сигналов в течение первых 20 с от начала внутривенного введения контраста. Далее проводилась повторная процедура с использованием пробы Вальсальвы, способствующей повышению давления в правых отделах сердца и системе легочной артерии и более полному открытию имеющегося право-левого шунта [11]. При ТТЭ о наличии межпредсердного право-левого шунта судили по появлению сигналов в левом предсердии в течение первых 5 с после заполнения контрастом правого предсердия [13].

Кроме этого 51 пациенту (51%) выполнена трансэзофагеальная эхокардиография с помощью омниплановго ультразвукового датчика 8 МГц (Vivid 3 GE, США). Оценивали состояние овального отверстия, межпредсердной и межжелудочковой перегородок, наличие тромбов в левых отделах сердца, клапанных вегетаций и атеромы аорты. При выявлении ООО определяли его размер.

Компьютерная статистическая обработка полученных результатов проводилась на основе пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, США). При нормальном распределении признака результаты описаны в виде среднего значения ± стандартное отклонение (M±SD). Для проверки гипотезы о различии выборок (групп больных) использованы Mann-Whitney U-test, t-test. Для выявления связи признаков применялся непараметрический корреляционный анализ по Spearman. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение

По данным контрастных методов исследования и ТЭЭ, у 50 больных (50%) выявлено ООО, анатомический размер которого колебался от 1 до 12 мм, в среднем – 2,7±1,1 мм. Состояние овального отверстия было положено в основу последующего разделения пациентов на 2 группы. Первую группу составили 50 больных с ООО (50%), остальные (n=51, 50%) включены во 2-ю группу (табл. 1). Пациенты 1-й группы были моложе, реже страдали АГ, ХСН и постоянной формой МА по сравнению с пациентами 2-й группы ($p<0,05$). Также несколько реже в 1-й группе регистрировался ПИКС ($p>0,05$). При этом у 18 больных (36%) инсульт был криптогенным. Таким образом, существующее мнение о том, что больные с ишемическим инсультом

таблица 1: Клиническая характеристика больных в зависимости от наличия открытого овального отверстия

Клиническая и кардиологическая характеристика	**1-я группа (n=50)**	**2-я группа (n=51)**
Пол, м/ж	31/19	31/20
Возраст, годы	46,7±16,0	55,3±13,9 *
АГ, число больных (%)	25 (50%)	38 (75%) *
ХСН, число больных (%)	12 (24%)	33 (65%) **
ПИКС, число больных (%)	3 (6%)	7 (14%)
Приобретенные пороки аортального и/или митрального клапана	-	6 (12%) *
Постоянная МА, число больных (%)	1 (2%)	8 (16%) *
Подтип ишемического инсульта		
Лакунарный, число больных (%)	11 (22%)	19 (37%)
Кардиоэмболический, число больных (%)	11 (22%)	17 (33%)
Атеротромботический, число больных (%)	4 (8%)	9 (18%)
Прочие уточненные, число больных (%)	6 (12%)	2 (4%)
Криптогенный, число больных (%)	18 (36%)	4 (8%) **

* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ при сравнении с 1-й группой.

и ООО – это лица преимущественно молодого возраста с неуточненной причиной сосудистого церебрального поражения, не имеющие серьезной кардиальной патологии, атеросклероза и АГ [13, 15], частично подтверждается полученными результатами. Однако этому факту может быть дана и иная трактовка. В молодом возрасте реже встречаются другие весомые причины инсульта: АГ, атеросклероз, ИБС, аритмии и т.д., поэтому состоявшийся инсульт чаще классифицируется как криптогенный. В этом случае дальнейший поиск причины инсульта, как правило, направлен на идентификацию незаращения овального окна, которое, с учетом его широкой распространенности в популяции, обнаруживается больше чем у половины больных [19]. При наличии других доказанных факторов риска инсульта необходимости в выявлении ООО не возникает. Когда же, несмотря на уточненный генез инсульта, больные обследуются на предмет наличия предпосылок к ПЭ (как в настоящем исследовании), то взаимосвязь ООО с криптогенным инсультом уже не выглядит столь безусловной. Ведущие патогенетические подтипы ишемического инсульта, такие как лакунарный, кардиоэмболический, атеротромботический, гемодинамический и прочие, у больных с ООО регистрировались с той же частотой, как и у пациентов без ООО (табл. 1). Исключением стал лишь криптогенный инсульт, чаще имевший место в 1-й группе по сравнению со 2-й: 18 (36%) против 4 (8%) пациентов соответственно ($p<0,01$). При этом в 1-й группе только у 2 больных с криптогенным инсультом с помощью ТЭЭ обнаружены наряду с ООО иные значимые причины нарушения мозгового кровообращения – аневризма межпредсердной перегородки и инфекционный эндокардит, позволившие в дальнейшем классифицировать инсульт как кардиоэмболический. У остальных пациентов других нарушений, кроме ООО, способных объяснить причину острого нарушения мозгового кровообращения, идентифицировано не было. Таким образом, у большинства больных с ООО имеются конкурирующие патогенетические факторы инсульта, при этом ПЭ не является ведущим механизмом церебрального поражения. Это согласуется с результатами ранее выполненных работ, показавших сходную частоту эмболического поражения мозга у больных с ООО и без него [13, 18].

При сопоставительном анализе внутри 1-й группы больных установлено, что инсульт при наличии ООО чаще развивался по уточненному механизму (64% пациентов), причем возраст этих пациентов (51,0±16,1 лет) не отличался от такового во 2-й группе. В то же время больные с криптогенным инсультом были моложе (38,6±12,6 лет), чем пациенты с уточненным механизмом инсульта ($p<0,001$). Таким образом, результаты нашего исследования показывают, что криптогенный инсульт ассоциируется преимущественно с ООО и молодым возрастом пациентов. В старшем возрасте церебральное поражение сопряжено с прогрессированием других факторов риска и развитие инсульта происходит по тому же патогенетическому механизму, что и у пациентов без ООО; следовательно, в этой группе ООО перестает иметь приоритетное значение в списке причин сосудистого поражения мозга. Понимание того, почему ПЭ при наличии других конкурирующих факторов риска инсульта у больных среднего и пожилого возраста перестает играть самостоятельную патогенетическую роль, следует из анализа строения и физиологической функции ООО.

ООО представляет собой клапанное сообщение между предсердиями, обеспечивающее в пренатальном периоде прохождение артериальной крови из правого в левое предсердие [16]. Указанный механизм необходим для насыщения эмбриона кислородом, и преждевременное внутриутробное закрытие овального окна ведет к гибели плода. После рождения ребенка и с переходом на самостоятельное дыхание усиливается отток крови по легочным венам в левое предсердие, что повышает в нем давление. Клапан ООО из-за изменения давления между предсердиями плотно примыкает к межпредсердной перегородке, и отверстие становится функционально закрытым. В дальнейшем происходит процесс сращения краев клапана с отверстием и наступает анатомическое закрытие овального окна, хотя даже во взрослом состоянии может сохраняться шунт небольших размеров, и подобный вариант развития межпредсердной перегородки считается нормальным [1, 2]. При наличии межпредсердной коммуникации, обусловленной ООО, шунтирующий кровоток носит пульсирующий характер. В норме диастолический градиент давления между предсердиями небольшой (около 2 мм рт. ст.), поэтому врожденные дефекты межпредсердной перегородки достаточно долго протекают благоприятно, а легочная гипертензия в большинстве случаев начинает формироваться после 40-летнего возраста [5, 10]. Наличие минимального лево-правого потока через ООО небольшого диаметра практически не сказывается на функции сердца подобно тому, как, например, не влияют на нее небольшие регургитации на митральном, трикуспидальном или легочном клапане.

Патофизиологическая основа ПЭ обусловливается иными механизмами. Так, у здорового человека в состоянии покоя в начале каждой систолы давление в правом предсердии превышает давление в левом предсердии и при наличии ООО способствует кратковременному появлению право-левого шунтирования [9]. Повышение давления в легочной артерии (при бронхолегочных заболеваниях, при физической нагрузке, аналогичной пробе Вальсальвы) сопровождается удлинением и усилением кровотока справа налево через открывающийся клапан ООО [12]. Поэтому чем больше давление в левом предсердии и, соответственно, выше градиент давления между предсердиями, тем меньше вероятность попадания тромботического фрагмента с током крови из правого предсердия через межпредсердную коммуникацию в левое предсердие. Таким образом, по нашему мнению, правомочна парадоксальная, на первый взгляд, гипотеза о том, что патологические состояния, приводящие к повышению давления в левом предсердии, способствуют более плотному прижатию клапана ООО и делают отверстие функционально непроницаемым для кровотока из правого предсердия, уменьшая тем самым вероятность ПЭ.

Действительно, в 1-й группе количественные характеристики состояния левых отделов сердца, толщины МЖП и ЗСЛЖ в среднем находились в диапазоне нормальных значений [10], что подразумевало минимальный градиент между предсердиями. Напротив, больные 2-й группы чаще ($p<0,05$) страдали АГ, ПИКС, ХСН, МА и приобретенными пороками аортального и митрального клапанов, сопровождающимися патологической перестройкой ЛЖ, в том числе гипертрофией ЛЖ и его диастолической дисфункцией (табл. 2). Кроме того, у этих больных размер левого предсердия, толщина стенок ЛЖ были больше ($p<0,05$), чем в 1-й группе. Ремоделирование ЛЖ, связанное с перечисленными патологическими процессами, приводит к повышению давления в нем, а затем в левом предсердии,

таблица 2: Эхокардиографическая характеристика больных в зависимости от наличия открытого овального отверстия

Показатель	1 группа (n=50)	2 группа (n=51)
Размер левого предсердия, мм	34,5±2,1	41,7±7,6 **
Конечно-диастолический размер ЛЖ, мм	51,0±7,6	51,1±6,4
Конечно-систолический размер ЛЖ, мм	32,5±4,7	32,0±4,7
Фракция выброса ЛЖ, %	66,1±6,5	66,3±7,1
Толщина МЖП, мм	10,2±1,8	11,5±2,2 *
Толщина ЗСЛЖ, мм	9,9±2,2	10,8±1,9 *
Гипертрофия ЛЖ, число больных (%)	10 (20%)	20 (39,2%) *
Диастолическая дисфункция ЛЖ, число больных (%)	11 (22%)	29 (56,9%) **

* – p<0,05, ** – p<0,01 при сравнении с 1-й группой.

которое вследствие этого расширяется [10]. Мы полагаем, что, возможно, именно благодаря повышению давления в левом предсердии у ряда больных 2-й группы овальное отверстие не функционировало и, соответственно, не выявлялось при контрастных тестах даже на фоне пробы Вальсальвы. ТЭЭ была выполнена 15 больным (29%) 2-й группы, поэтому мы не можем утверждать, что у всех больных 2-й группы имелось анатомическое закрытие овального отверстия.

В целях подтверждения существования связи между размером левого предсердия и функциональной величиной шунта, оцененной с помощью контрастного ТКД-мониторирования, был проведен корреляционный анализ, при котором обнаружена статистически значимая отрицательная взаимосвязь этих двух параметров (R=–0,43, p=0,0003). Другими словами, несмотря на наличие ООО, прогрессирование АГ, атеросклероза, ревматизма увеличивает риск инсульта, развивающегося по традиционному сценарию вследствие уточненных причин (кардиоэмболический, лакунарный, атеротромботический и т.д.), и уменьшает вероятность парадоксального право-левого сброса крови на фоне формирующегося нарушения функции ЛЖ и повышения давления в левом предсердии.

Таким образом, у половины пациентов с ишемическим инсультом обнаруживается ООО. Вместе с тем, ПЭ не является ведущим патогенетическим подтипом инсульта: инсульт при ООО преимущественно развивался по уточненному механизму, причем с той же частотой, что и при закрытом овальном окне. При наличии других конкурирующих факторов риска церебрального поражения ООО перестает играть самостоятельную патогенетическую роль. АГ, ИБС и клапанное поражение вызывают ремоделирование левых отделов сердца, а вследствие расширения левого предсердия и повышения давления в нем уменьшается вероятность сброса крови через овальное отверстие. Поэтому криптогенный инсульт, ассоциирующийся с ООО, характерен в большей степени для молодых лиц с нормальной геометрией левых отделов сердца и не имеющих других факторов риска церебрального сосудистого поражения.

Список литературы

1. *Белоконь Н.А., Подзолков В.П.* Врожденные пороки сердца. М.: Медицина, 1990.

2. *Иваницкий А.В., Голухова Е.З., Косенко А.И.* Открытое овальное окно: роль в патогенезе ряда неврологических заболеваний и методы их лечения. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2004; 5: 65–68.

3. *Онищенко Е.Ф.* Открытое овальное окно и инсульт в клинической практике. Спб.: ЭЛБИ-Спб., 2006.

4. *Фонякин А.В., Суслина З.А., Гераскина Л.А.* Кардиологическая диагностика при ишемическом инсульте. Спб.: Инкарт, 2005.

5. Функциональная диагностика в кардиологии. В 2-х т. Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Иваницкий А.В. (ред.) М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2005.

6. Basic identification criteria of Doppler microembolic signals. Consensus Committee of the Ninth International Cerebral Hemodynamic Symposium. Stroke 1995; 26: 1123.

7. *Cohnheim J.* Thrombose und Embolie: Vorlesung ueber allgemeine Pathologie. Berlin: Hirschwald, 1877: 175–177.

8. *Di Tullio M., Sacco R.L., Venketasubramanian N. et al.* Comparison of diagnostic techniques for the detection of a patent foramen ovale in stroke patients. Stroke 1993; 24: 1020–1024.

9. *Eggebrecht H., Naber C.K., Plato C. et al.* Analysis of fossa ovalis membrane velocities by transesophageal Doppler tissue echocardiography: a novel approach to functional assessment of patent foramen ovale. J. Am. Soc. Echocardiogr. 2004; 17: 1161–1166.

10. *Feigenbaum H., Armstrong W.E., Ryan T.* Feigenbaum`s echocardiography, 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

11. *Jauss M., Zanette E.* Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. Cerebrovasc. Dis. 2000; 10: 490–496.

12. *Kizer J.R., Richard B., Devereux M.D. et al.* Patent foramen ovale in young adults with unexplained stroke. N. Engl. J. Med. 2005; 353: 2361–2372.

13. *Lamy C., Giannesini C., Zuber M. et al.* Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale. The PFO-ASA study. Stroke 2002; 33: 706–711.

14. *Lechat P., Mas J.L., Lascault G. et al.* Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. New Eng. J. Med. 1988; 318: 1148–1152.

15. *Overell J.R., Bone I., Lees K.R.* Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. Neurology 2000; 55: 1172–1179.

16. *Patten B.M., Taggart W.B.* An unusual type of atrial heart. Arch. Pathol. 1929; 8: 894.

17. *Petty G.W., Khandheria B.K., Meissner I. et al.* Population-based study of the relationship between patent foramen ovale and cerebrovascular ischemic events. Mayo Clin. Proc. 2006; 81: 597–601.

18. *Ranoux D., Cohen A., Cabanes L. et al.* Patent Foramen Ovale: Is stroke due to paradoxical embolism? Stroke 1993; 24: 31–34.

19. *Sievert H., Taaffe M.* Patent foramen ovale: the jury is still out. Eur. Heart J. 2004; 25: 361–362.

Pathogenic heterogenety of ischemic stroke and patent foramen ovale

Z.A. Suslina, A.V. Fonyakin, A.O. Chechetkin, M.V. Glebov, L.A. Geraskina, Yu.M. Nikitin, M.A. Kravchenko

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

Key words: patent foramen ovale, paradoxical embolism, ischemic stroke.

The comparative analysis of pathogenic mechanisms of ischemic stroke in patients with and without Patent Foramen Ovale (PFO) was performed. 101 patients with cryptogenic stroke and stroke of known etiology were examined. All patients underwent a diagnostic protocol including brain CT/MRI scan, haemostatic system testing, ECG, standard echocardiography, transthoracal echocardiography with bubble test and transcranial Doppler with bubble test; 51 patient underwent transesophageal echocardiography. PFO was found in half of the patients with ischemic stroke. However, the paradoxical cerebral embolism could not be considered as a main stroke risk factor in the studied cases: the mechanism of stroke in PFO was clarified with the same frequency, as in patients without PFO. So, in the presence of other competing risk factors of cerebral lesion, PFO does not play independent pathogenic role in the genesis of brain ischemia.

Артериальное давление в острейшем периоде ишемического инсульта при различных его подтипах

М.И. Кадомская

ГУЗ ВОКБ № 1, Воронеж

С целью изучения особенностей артериального давления (АД) в острейшем периоде ишемического инсульта (ИИ) при различных подтипах обследовано 160 пациентов. В момент развития инсульта степень повышения систолического и диастолического давления при всех подтипах достоверно сопряжена с тяжестью и длительностью артериальной гипертонии до инсульта и максимальна при лакунарном подтипе. В первые сутки инсульта выявлена зависимость уровня АД от наличия гипертонической болезни и сахарного диабета в анамнезе. Наибольшая степень снижения АД в первые 24 часа отмечена при лакунарном подтипе. У большинства больных в острейшем периоде инсульта выявляется артериальная гипертония. Частота выявления, ее степень и динамика сопряжены с подтипом ишемического инсульта и обусловлены как патогенетической ролью артериальной гипертонии в развитии инсульта, так и видом основного сосудистого поражения, вызвавшего его развитие.

Ключевые слова: артериальное давление, острый ишемический инсульт, подтипы инсульта.

Сосудистые заболевания головного мозга являются одной из наиболее сложных и социально значимых проблем современной неврологии, что определяется их распространенностью, тенденцией к росту, высокой смертностью и тяжелой инвалидизацией больных. Известно, что повышение АД в первые сутки инсульта отмечается у 60-93% пациентов [5, 10, 18, 19], при этом не только у лиц с артериальной гипертензией (АГ), но и у людей с нормальным АД до возникновения инсульта. В качестве причин преходящего повышения АД в первые дни инсульта рассматриваются: компенсаторный ответ организма на ишемию мозга, нарушение ауторегуляции мозгового кровообращения, реакция пациента на стрессовую ситуацию (госпитализация, появление парезов, нарушение речи и др.), развитие внутричерепной гипертензии, активация симпатической (адренергической), ренин-ангиотензин-альдостероновой и кортизольной систем [4, 9]. Важным доказательством защитного (компенсаторного) ответа организма в виде транзиторного повышения АД при ИИ может служить факт спонтанной нормализации АД в результате успешной церебральной реваскуляризации с помощью медикаментозного тромболизиса [16]. Значительное повышение АД при инсульте в большинстве наблюдений имеет преходящий характер и к 3-10-м суткам спонтанно регрессирует [10, 16], поэтому столь важно постоянное мониторирование артериального давления в эти сроки с учетом проводимой антигипертензивной терапии.

Уровень АД, оптимальный для острейшего и острого периода ишемического инсульта, считается одним из самых сложных вопросов в ангионеврологии. Как высокое, так и низкое АД может быть в эти сроки причиной неблагоприятного раннего и отдаленного прогнозов [11, 12, 14]. При ИИ необходимость снижения повышенного АД обосновывается риском геморрагической трансформации инфаркта, возможным повышением внутричерепного давления и нарастанием отека головного мозга при сохранении высоких значений АД. Однако снижение АД чревато ухудшением перфузии мозга в периинфарктной области, что способно привести к гибели все еще жизнеспособных клеток в зоне ишемической "полутени". Поддержание АД на стабильном оптимальном уровне обеспечивает адекватную перфузию мозга, препятствует расширению зоны редуцированного кровотока и способствует восстановлению функционирования нейронов в области «ишемической полутени». Кроме того, улучшение метаболизма ткани мозга в этих условиях ведет к уменьшению отека, предупреждает расширение зоны инфаркта и потенциально может способствовать лучшему последующему регрессу неврологического дефицита. Вместе с тем, до сих пор точно не определена тактика ведения больных с острым ишемическим инсультом в зависимости от уровня АД и подтипа инсульта: проводить ли гипотензивную терапию или ожидать спонтанного возвращения к нормальным цифрам, какая должна быть степень активности антигипертензивной терапии, каковы сроки ее начала и темпы снижения повышенного АД?

В доступной нам литературе до настоящего времени изучение особенностей артериального давления при инсульте проводилось выборочно в различные сутки острого периода. Не осуществлялось постоянного мониторирования АД, что позволило бы определить особенности его вариабельности в дневные и ночные часы для каждых суток в течение острейшего периода. Не анализировались влияние АД при развитии инсульта и его динамика на тяжесть и исход заболевания. Все еще недостаточно освещены и особенности профилей АД, характерные для каждого подтипа ишемического инсульта.

Учитывая изложенное, мы сконцентрировали свое внимание на изучение особенностей суточных параметров АД в острейшем периоде при разных подтипах ишемических инсультов во взаимосвязи с предшествующей АГ, локализацией и объемом инфаркта мозга, изменением клинической картины заболевания для углубления понимания

механизмов развития острой цереброваскулярной патологии и совершенствования тактики антигипертензивной терапии.

Объем и методы исследования

Обследованы безвыборочно 160 больных с ИИ в острейшем периоде заболевания. Среди них 81 мужчина и 79 женщин в возрасте от 26 до 88 лет (средний возраст 67 [56; 75] лет). Степень неврологического дефицита оценивалась по классической шкале NINDSS. Мониторирование АД проводилось с помощью монитора для анестезиологии и интенсивной терапии МАИТ-01 «Данко» с 2-часовыми интервалами в течение 1–7 суток. В части случаев дополнительно проводилось суточное мониторирование АД с помощью носимого амбулаторного монитора BPLAb (Россия). Изучались показатели: 1) дневного и ночного систолического и диастолического АД (САД, ДАД); 2) вычисленные средние величины дневного, ночного, среднесуточного систолического, диастолического, системного, пульсового АД.

АД при начале инсульта оценивалось по цифрам, зафиксированным бригадами скорой медицинской помощи. Изучались особенности течения и лечения АГ до инсульта по данным анамнеза и медицинских документов (длительность АГ, степень повышения АД, характер гипотензивной терапии).

Диагноз подтверждался с помощью высокопольной магнитно-резонансной томографии (МРТ) в режимах Т1, Т2-Flair, DWI, которая выполнялась в первые сутки заболевания всем пациентам, а также при ухудшении состояния и у части больных – на 7-е сутки. Нейровизуализационные исследования проводились на магнитно-резонансном томографе GE SIGNA EXCITE 1,5T. Определялась локализация и размеры очагового поражения мозга, а с помощью программы Osiris, использованной для обработки полученных изображений, полуавтоматически измерялся объем инфаркта по DWI с коэффициентом диффузионного взвешивания b1000. Также определялось наличие гидроцефалии, лейкоареоза, «немых инфарктов». Для оценки патологии экстра- и интракраниальных сосудов больным проводились ультразвуковая и транскраниальная допплерография (УЗДГ, ТКДГ), дуплексное сканирование (ДС). Состояние сердца оценивалось с помощью ЭКГ, трансторакальной эхокардиографии (Эхо–КГ). Всем больным выполнялись также нейроофтальмологическое обследование, биохимическое исследование крови и другие стандартные общеклинические обследования.

Комплексная медикаментозная терапия в соответствии с общепринятыми методическими рекомендациями [3, 8] проводилась всем пациентам. По показаниям (превышение уровня АД свыше 180–200/100–110 мм рт. ст., наличие острого инфаркта миокарда) с первых суток инсульта гипотензивная терапия была начата у 68% пациентов. Назначались препараты группы иАПФ, при недостаточной эффективности которых добавлялся индопамид.

Статистический анализ данных выполнялся с использованием пакета программ Statistica 6.1 (StatSoft, Inc., США) [7]. Описательная статистика количественных признаков представлена медианами и квартилями (в формате Me [Q1; Q3]). Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами. Для сравнения несвязанных групп по количественным и порядковым признакам применялся непараметрический дисперсионный анализ по Краскел-Уоллису, множественные post hoc сравнения групп по Сигэл и Кастеллан, тест Манна-Уитни, для сравнения связанных групп (анализа признаков в динамике) – непараметрический дисперсионный анализ по Фридмену. Сравнение несвязанных групп по качественным признакам проводилось с использованием теста Хи-квадрат и точного критерия Фишера. Непараметрический корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. При проверке гипотез статистически достоверными считались результаты при достигнутом уровне значимости $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ анамнестических данных и результатов клинического, инструментального и лабораторного обследования позволил диагностировать у больных следующие патогенетические подтипы инсульта: атеротромботический (АТИ) – у 43 (27%) пациентов, кардиоэмболический (КЭИ) – у 45 (28%), лакунарный (ЛИ) – у 49 (31%), неопределенный (НИ) – у 23 (14%) больных. При неопределенном инсульте точно определить его подтип было невозможно из-за наличия двух и более равновероятных причин его развития или недостатка диагностических данных. Предшествующая артериальная гипертония чаще наблюдалась у пациентов с лакунарным и атеротромботическим подтипами. Общая характеристика пациентов с различными патогенетическими подтипами ИИ представлена в табл. 1

таблица 1: Общая клиническая характеристика пациентов с различными подтипами инсульта

Признак	АТИ (n=43)	КЭИ (n=45)	ЛИ (n=49)	НИ (n=23)
Возраст, лет	68 [56;75]*	75 [68;78]†	60 [54;70] *	49 [44;55]
Гипертоническая болезнь в анамнезе, %	90%*	79%	97%*	64%
Гипертоническая болезнь в анамнезе, лет	10 [5;10]	10 [3;20]	10 [5;20]	5 [3;5]
Сахарный диабет в анамнезе, %	18%	7%	18%	-
САД до развития инсульта, мм рт. ст.	140 [130;150]	160 * [140;160]	160 * [140;160]	120 [120;120]
ДАД до развития инсульта, мм рт. ст.	90 [80;90]	90 [90;100]*	90 [80;100]	80 [80;80]
ИБС в анамнезе, %	25%	47%	29%	12%
Нарушение ритма в анамнезе, %	-	62%	3%	-
Перенесенные НМК в анамнезе, %	31%	41%	35%	35%
NINDSS при поступлении, баллы	9 [7;12]†	8 [5;10]†	5 [4;6]	7 [4;8]
Объем инфаркта мозга в первые сутки инсульта, $см^3$	41 [9;65]†	22 [5;65]†	3 [1,5; 6]	3 [1,5; 56]

$p<0,05$ в сравнении с НИ (*), ЛИ (†).

таблица 2: Состояние АД в течение острейшего периода при различных подтипах инсульта

Признак	АТИ (n=43)	КЭИ (n=45)	ЛИ (n=49)	НИ (n=23)
САД при развитии инсульта, мм рт. ст.	160 [150;180]	170 [160;200]	190 [165;220] *	140 [120;160]
ДАД при развитии инсульта, мм рт. ст.	100 [80;100]	100 [90;100]	100 [90;120]*	90 [80;90]
Применение АГТ в острейшем периоде инсульта, %	77%	66%	78%	35%
САД в 1-е сутки, мм рт. ст.	148 * [140;161]	142 [130;168]	167 [147;179]*	133 [123;146]
ДАД в 1-е сутки, мм рт. ст.	89 [83; 96]	87 [80; 99]	96 [85; 106]	89 [78; 90]
Системное АД в 1-е сутки, мм рт. ст.	105 [102;115]	106 [99;116]	113 * [107;121]	101 [96;105]
САД на 3-5-е сутки, мм рт. ст.	138 * [128;154]	138 [126;147]	143 [132;155] *	126 [116;139]
ДАД на 3-5-е сутки, мм рт. ст.	85 [80;88]	85 [80;90]	88 [83;92] *	81 [73;87]
Системное АД на 3-5-е сутки, мм рт. ст.	103 [98;108]	103 [96;109]	106 [101;112]	94 [88;102]
NINDSS на 7-е сутки, баллы	6 [4;10]†	6 [4;8]†	3 [3;4]	5 [2;6]

p<0,05 в сравнении с ЛИ (†), НИ (*). АГТ – антигипертензивная терапия.

Состояние АД при развитии инсульта

В результате проведенного исследования установлено, что ишемический инсульт при всех его подтипах развивался на фоне повышенного АД (табл. 2). В целом показатели систолического и диастолического давления по всем 160 больным в первые часы инсульта составили соответственно: 170 мм рт. ст. [160; 200] (в т.ч. у 45% пациентов – от 140 до 180 мм рт. ст. и у 45% – более 180 мм рт. ст.) и 100 мм рт. ст. [90; 110] (в т.ч. у 59% больных более 100 мм рт. ст.). Максимальное повышение САД и ДАД отмечалось у больных с лакунарным инсультом, что может быть объяснено прежде всего более частой и тяжелой предшествующей артериальной гипертонией при этом подтипе. При АТИ и КЭИ уровни артериального давления существенно не отличались друг от друга, но были достоверно ниже (p<0,02), чем при ЛИ. При сравнительном анализе анамнестических данных обследованных пациентов выявлена четкая зависимость степени повышения АД при развитии инсульта при всех его подтипах от тяжести и длительности АГ в анамнезе (p<0,03).

Состояние АД в течение первых 24 часов инсульта

В первые сутки инсульта при различных его подтипах сохраняется наблюдавшееся в первые часы повышение как систолического, так и диастолического АД, однако его величины в абсолютных цифрах становятся более низкими, чем вначале, что объясняется прежде всего проводимой гипотензивной терапией. Показатели дневного, ночного, суточного САД, ДАД и среднего системного АД в первые сутки инсульта значимо связаны уже не только с длительностью и степенью артериальной гипертонии до инсульта, но и с наличием сахарного диабета в анамнезе, гипертрофией миокарда левого желудочка и «немыми очагами» в головном мозге по данным МРТ (p<0,05).

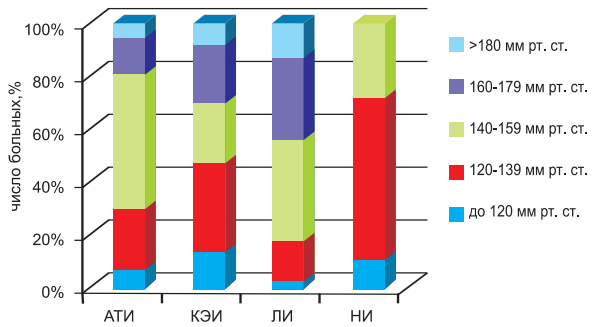


рис. 1: Распределение больных с различными подтипами ИИ по величине среднесуточного САД в 1-е сутки

Систолическое артериальное давление к концу первых суток становится достоверно выше не только при ЛИ, но и при АТИ по сравнению с КЭИ и НИ (p<0,05), что, вероятно, обусловлено компенсаторной реакцией организма на ограничение притока крови в мозг вследствие выраженных стенозов и окклюзий, наблюдавшихся у больных с АТИ, для повышения церебрального перфузионного давления. Следует также отметить, что в эти сроки уровень АД не коррелирует с тяжестью неврологического дефицита.

Величины АД в первые сутки инсульта различны для каждого подтипа (рис. 1). При АТИ повышенное АД отмечено у 70% пациентов, при КЭИ – у 53%, при ЛИ – у 82%, при НИ – у 28%. При сравнительном анализе у больных с АТИ в половине случаев наблюдались значения АД на уровне 140–160 мм рт. ст., а в 20% – 160–180 мм рт. ст. и выше. При этом независимо от локализации очага ишемии высокое АД в первые сутки после атеротромботического инсульта коррелировало с тяжестью ИИ, на что указывают и другие исследователи [21]. АД менее 140/90 мм рт. ст. было зафиксировано у трети пациентов – половина из них имела в анамнезе гипертоническую болезнь (ГБ) и получала гипотензивные препараты в острейшем периоде инсульта.

При КЭИ с равной частотой наблюдалось АД в пределах 140–160 и 160–180 мм рт. ст. (по 22%), АД более 180 мм рт. ст. выявлено только в 9% случаев. Более высокие значения АД отмечались у больных при более тяжелом инсульте с геморрагической трансформацией. АД менее 140/90 мм рт. ст. отмечено у 47% пациентов, причем половина из них имели в анамнезе гипертоническую болезнь и получали гипотензивные препараты в острейшем периоде инсульта. АД менее 120 мм рт. ст. ассоциировалось с сердечной недостаточностью.

При ЛИ преобладало АД 160–180 мм рт. ст. и выше (в 43%), а в целом наблюдались более высокие цифры АД по сравнению с другими подтипами, что отмечают и другие исследователи [19, 22]. Высокое АД коррелировало не только с наличием в анамнезе ГБ, ее степенью и длительностью, сахарным диабетом, но и заболеваниями сердца (инфаркт миокарда в анамнезе, низкий сердечный выброс). Среднесуточное АД менее 130/80 мм рт. ст. было зафиксировано лишь у 12% пациентов с нарушениями мозгового кровообращения (НМК) в вертебрально-базиллярном бассейне. Генез инсульта в данном случае, вероятно, можно объяснить механизмом сосудистой мозговой недостаточности, реализуемым при снижении системного АД.

В первые сутки инсульта дневное САД было выше при ЛИ и не различалось достоверно при АТИ и КЭИ. Сред-

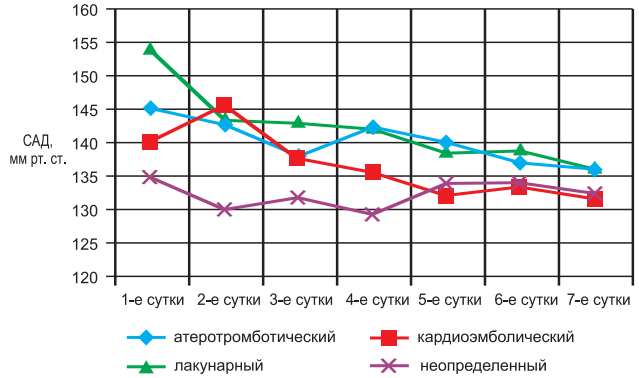


рис. 2: Динамика среднесуточного систолического давления в течение первых 7 суток инсульта при разных его подтипах

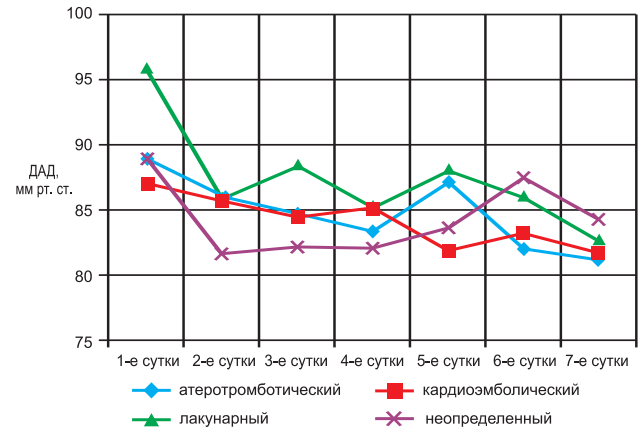


рис. 3: Динамика среднесуточного диастолического давления в течение первых 7 суток инсульта при разных его подтипах

несуточное и ночное САД было выше у больных с ЛИ ($p<0,004$) и АТИ ($p<0,05$). Среднесуточные значения АД были максимальными при ЛИ ($p<0,05$).

При мониторировании суточного АД в первый день развития инсульта выявлено резкое снижение САД при ЛИ (в среднем на 5–10%). При КЭИ и АТИ снижение АД было более постепенным. Снижение АД > 15 мм рт. ст. в течение первых 24 часов при АТИ ассоциировалось с большей тяжестью инсульта.

Динамика АД в течение острейшего периода инсульта

В течение первых дней после развития инсульта отмечается спонтанное снижение АД как при проведении гипотензивной терапии, так и без нее. Такая тенденция наблюдалась у части пациентов при всех подтипах инсульта, наиболее выраженная при изначально более высоких цифрах АД и на фоне применения гипотензивной терапии: при АТИ – у 65%, при КЭИ – у 60%, при ЛИ – у 74%, при НИ – у 48% пациентов. В течение всего острейшего периода САД было выше при ЛИ и АТИ.

Степени снижения систолического, диастолического, системного АД в течение первых 7 суток при разных подтипах отличались статистически незначительно. Быстрее снижалось АД при более высоких значениях АД до инсульта и в первые сутки его, а медленнее – при больших объемах инфаркта мозга и тяжести инсульта. Выявлена определенная стадийность динамики при каждом подтипе, причем при анализе выявляются характерные «пики» изменения АД по дням (рис. 2, 3). Ко 2-м суткам цифры АД остаются повышенными, хотя наблюдается снижение его при всех подтипах.

Величина снижения системного АД в острейшем периоде при всех подтипах инсульта зависела от степени артериальной гипертонии до инсульта ($p<0,02$), уровня среднесуточного САД и ДАД в первые 24 часа ($p<0,0001$) и была сопряжена с клинической динамикой к 3-м суткам ($p<0,04$), а обратная зависимость выявлялась с величиной объема инфаркта в первые сутки ($p<0,02$).

Возвращение АД к уровню до инсульта

Проведен сравнительный анализ групп пациентов, сопоставимых по подтипам инсульта, частоте применения гипотензивных средств в острейшем периоде по оценке темпа возвращения к цифрам АД до инсульта ко 2-м и 5–10-м суткам НМК. Выявлена прямая взаимосвязь «скорости» возвращения АД к доинсультному уровню с уровнем САД и ДАД в первые сутки инсульта ($p<0,05$). Не выявлено зависимости от возраста, наличия в анамнезе ИБС, сахарного диабета, тяжести инсульта, объема и локализации инфаркта мозга, применения гипотензивных средств в острейшем периоде НМК. Возвращение к цифрам АД до инсульта ко 2-м суткам НМК несколько чаще наблюдалось при ЛИ (статистически незначимо, $p=0,443$).

В результате проведенного комплексного исследования по оценке состояния АД в острейшем и остром периодах ишемического инсульта в зависимости от его подтипов установлено, что для каждого такого подтипа характерны свои особенности. Они определяются частотой выявления, степенью и динамикой изменения АД и обусловлены как патогенетической ролью артериальной гипертонии в развитии инсульта, так и механизмом основного сосудистого процесса, вызвавшим его развитие.

Степень повышения систолического и диастолического давления при развитии ишемического инсульта при всех подтипах достоверно сопряжена с тяжестью и длительностью артериальной гипертонии до инсульта и максимальна при лакунарном подтипе. Установлено, что степень повышения АД в течение первых 24 часов при всех подтипах инсульта достоверно связана с наличием сахарного диабета, тяжестью и длительностью артериальной гипертонии до НМК, поражением органов-мишеней (гипертрофией миокарда левого желудочка, наличием «немых очагов» в головном мозге по данным МРТ). Максимальный уровень показателей АД и наибольшее его снижение за первые сутки вновь отмечаются при ЛИ.

В острейшем периоде для всех подтипов инсульта установлена прямая зависимость степени редукции системного АД от тяжести артериальной гипертонии до инсульта, уровня систолического и диастолического давления в первые сутки НМК и обратная зависимость – от величины объема инфаркта мозга. При анализе «скорости» возвращения АД к доинсультному уровню определяется тесная взаимосвязь со степенью повышения САД и ДАД в течение первых суток, не выявляется зависимости от подтипа и тяжести инсульта, объема и локализации инфаркта мозга и применения гипотензивных средств в острейшем периоде НМК.

Список литературы

1. *Варакин Ю.Я.* Эпидемиологические аспекты профилактики нарушений мозгового кровообращения. Атмосфера. Нервные болезни 2005; 2: 4–10.

2. *Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С.* Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии. М., 1997.

3. *Верещагин Н.В., Пирадов М.А., Суслина З.А.* (ред.) Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики. М., 2002.

4. *Ворлоу Ч.П., Денис М.С., ван Гейн Ж. и др.* Инсульт. Практическое руководство для ведения больных. Спб., 1998.

5. *Парфенов В.А., Вахнина Н.В.* Артериальная гипертония и гипотензивная терапия при ишемическом инсульте. Неврологический журнал 2001; 4: 19–22.

6. *Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Маренич А.В. и др.* Современная терапия артериальной гипертензии (Рекомендации Европейского общества по гипертензии и Европейского общества кардиологов, 2003 г.). Кардиология 2003; 12: 91–103.

7. *Реброва О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2002.

8. *Суслина З.А., Пирадов М.А., Танашян М.М.* Принципы лечения острых ишемических нарушений мозгового кровообращения. В кн.: Суслина З.А. (ред.) Очерки ангионеврологии. М.: Атмосфера, 2005.

9. *Harold P. Adams, Gregory del Zoppo, Mark J. Alberts et al.* Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke. AHA/ASA Guideline. Stroke, 2007; 38: 1670–1673.

10. *Bath P., Chalmers J., Powers W. et al.* International Society of Hypertension (ISH): statement on the management of blood pressure in acute stroke. Which Parameters of Beat-to-Beat Blood Pressure and Variability Best Predict Early Outcome After Acute Ischemic Stroke? J. Hypertens. 2003; Apr., 21(4): 665–72.

11. *Boysen G.* Editorial comment-persisting dilemma: to treat or not to treat blood pressure in acute ischemic stroke. Stroke 2004; 35: 526–527.

12. *Dawson S.L., Manktelow B.N., Robinson T.G. et al.* Which parameters of beat-to-beat blood pressure and variability best predict early outcome after acute ischemic stroke? Stroke 2000; 31: 463–468.

13. *Kario K., Shimada K.* Change in diurnal blood pressure rhythm due to small lacunar infarct. Lancet 1994; 344.

14. *Keezer M.R., Yu A.Y., Zhu B. et al.* Blood pressure and antihypertensive therapy as predictors of early outcome in acute ischemic stroke. Cerebrovasc. Dis. 2008; 25(3): 202–8.

15. *Marcheselli S., Cavallini A., Tosi P. et al.* Impaired blood pressure increase in acute cardioembolic stroke. J. Hypertens. 2006; Sep.; 24(9): 1849–56.

16. *Mattle H.P., Kappeler L., Arnold M. et al.* Blood pressure and vessel recanalization in the first hours after ischemic stroke. Stroke 2005; 36: 264–272.

17. *Oliveira-Filho J., Silva S.C., Trabuco C.C. et al.* Detrimental effect of blood pressure reduction in the first 24 hours of acute stroke onset. Neurology 2003; 61: 1047–1051.

18. *Semplicini A., Calo L.* Antihypertensive drugs after acute ischemic stroke: timing is everything. Can. Med. Assoc. J. 2005; March 1, 172(5): 625–626.

19. *Semplicini A., Maresca A., Boscolo G. et al.* Hypertension in acute ischemic stroke: a compensatory mechanism or an additional damaging factor? Arch. Intern. Med. 2003; 163(27): 211–216.

20. *Toyoda K., Okada Y., Fujimoto S. et al.* Blood Pressure Changes During the Initial Week After Different Subtypes of Ischemic Stroke. Stroke 2006; 37: 2637.

21. *Vemmos K.N., Spengos K., Tsivgoulis G. et al.* Factors influencing acute blood pressure values in stroke subtypes. J. Hum. Hypertens. 2004; 18: 253–259

22. *Vemmos K.N., Tsivgoulis G., Spengos K. et al.* Blood pressure course in acute ischemic stroke in relation to stroke subtype. Blood Press Monit. 2004; Jun, 9(3): 107–14

23. *Yong M., Diener H.-C., Kaste M. et al.* Characteristics of Blood Pressure Profiles as Predictors of Long-Term Outcome After Acute Ischemic Stroke. Stroke 2005; 36 (12): 2619–2625.

Blood pressure in acute ischemic stroke subtypes

M.I. Kadomskaya

Voronezh Regional Hospital №1

Key words: blood pressure, acute ischemic stroke, stroke subtypes.

Characteristics of blood pressure were studied in various pathogenetic subtypes of ischemic stroke of 160 patients. During the development of stroke there was revealed the dependence of the level of the increase systolic and diastolic blood pressure from burden and continuance of arterial hypertension in past history under all stroke subtypes and maximum of patients with lacunar stroke.

Within first 24 hours of stroke there was revealed the dependence of blood pressure from arterial hypertension and diabetes mellitus in past history and great extent decrease of patients with lacunar stroke. Most patients with an acute ischemic stroke had arterial hypertension. Frequency, degree and dynamic were related to the subtype of ischemic stroke.

Терапевтический лекарственный мониторинг при эпилепсии: альтернативные подходы

А.А. Родионов, И.А. Кабанова, Р.Д. Сейфулла, А.Б. Тимофеев

Научный центр неврологии РАМН, Москва

Терапевтический лекарственный мониторинг является важнейшим звеном противоэпилептической терапии, и поиск альтернативных неинвазивных методов такого мониторинга представляет собой актуальную задачу клинической неврологии. С этой целью проведено определение содержания антиконвульсанта карбамазепина после его однократного приема в виде таблетки в дозе 200 мг в пробах плазмы и слюны здоровых добровольцев в возрасте 18–25 лет методом хроматомасс-спектрометрии. Максимальная концентрация препарата, достигнутая в плазме, составила 2,6–2,7 мкг/мл, в слюне – 0,75 мкг/мл; отношение концентрации препарата в слюне к его уровню в плазме составило в среднем 0,3. Время достижения максимальной концентрации было одинаковым как в крови, так и в слюне – 6–7 часов. Время полувыведения карбамазепина для крови и слюны также одинаково: T1/2 = 15–16 часов. Выявлена значимая корреляция между концентрацией карбамазепина в плазме и в слюне (R2=0,893). Таким образом, при лечении больных эпилепсией карбамазепином представляется возможным использовать слюну в качестве адекватной биологической пробы при проведении неинвазивного лекарственного мониторинга.

Ключевые слова: эпилепсия, терапевтический лекарственный мониторинг, карбамазепин, плазма, слюна.

Эпилепсия относится к числу важнейших медицинских и социальных проблем современного общества: на ее долю приходится почти треть всех заболеваний головного мозга (еще выше встречаемость эпилептических припадков, особенно в детском возрасте), а в общей популяции доля лиц, страдающих различными формами эпилепсий, достигает 0,75–1% [4, 5, 9]. Не случайно к данной группе заболеваний на протяжении многих десятилетий приковано пристальное внимание практических врачей и исследователей – неврологов, психиатров, педиатров, фармакологов, специалистов в области экспериментальных нейронаук и др. Современный прогресс нейрофизиологии, молекулярной биологии и нейрофармакологии способствовал раскрытию ряда ключевых звеньев эпилептогенеза и молекулярных основ развития различных форм эпилепсий, а также привел к появлению значительного числа новых противоэпилептических препаратов [7, 10]. В настоящее время известно уже свыше 25 хорошо изученных антиконвульсантов, принадлежащих более чем к десятку различных химических групп [1, 10], и не вызывает сомнений, что процесс создания и внедрения в практику все новых и новых противоэпилептических препаратов будет весьма интенсивно развиваться в ближайшие годы.

Большинство применяемых в настоящее время в неврологии антиконвульсантов характеризуются линейной фармакокинетикой, однако для ряда препаратов (таких как фенитоин, карбамазепин и др.) чрезвычайно важным для повышения адекватности проводимой терапии является мониторирование их уровня в крови – либо на протяжении суток, либо в определенные фиксированные моменты времени [3, 4, 19]. С учетом возможности индукции микросомальных ферментов печени и взаимодействия различных антиконвульсантов проблема терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) особенно важна при назначении двух и более противоэпилептических препаратов. То же справедливо и для некоторых категорий пациентов с нередко непредсказуемой фармакокинетикой лекарственных соединений, например, для больных пожилого возраста, имеющих обычно целый ряд сопутствующих соматических заболеваний.

Для целого ряда препаратов назначение так называемых средних доз без учета создаваемой при этом концентрации препарата в крови может в некоторых случаях приводить либо к передозировке и осложнениям, либо к недостаточной эффективности лечения. Особенно это касается препаратов, имеющих узкий «терапевтический коридор», в частности, антиконвульсантов. Например, терапевтическая концентрация карбамазепина расположена в сравнительно узком «коридоре» от 4 до 12 мкг/мл. Концентрации ниже 4 мкг/мл считаются мало эффективными, а выше 12 мкг/мл – токсическими (табл. 1). Однако иногда положительный терапевтический эффект может быть достигнут при меньших концентрациях препарата в крови, чем нижняя граница «коридора». Бывает и так, что положительный эффект при отсутствии токсических проявлений достигается при концентрациях препарата выше верхней границы терапевтической зоны. В таких случаях врач подбирает оптимальную дозировку лекарства либо путем последовательного приближения, либо на основании результатов индивидуального ТЛМ.

Обобщая вышесказанное и мнения ряда авторов [8], можно заключить, что ТЛМ целесообразно проводить в следующих случаях:

– при значительной межиндивидуальной вариабельности фармакокинетических параметров препарата, приводящей к существенным различиям в конкретных значениях стационарных концентраций в крови пациента (особенно важно внимательно относиться к фармакотерапии у детей, у которых имеются существенные различия в массе тела и скорости метаболизма);

– при нелинейной кинетике препарата, когда нет прямой зависимости между дозой препарата и его концентрацией в крови в пределах терапевтического уровня;

– при очень узком «терапевтическом коридоре» (опасность получения нежелательных побочных и токсических проявлений);

– при специфическом контингенте пациентов (беременные и кормящие женщины, лица пожилого возраста, грудные дети и т.д.), у которых фармакокинетические параметры и, следовательно, границы безопасного «терапевтического коридора», значительно отличаются от обычных известных средних значений;

– при нарушениях функции почек, печени или желудочно-кишечного тракта, влияющих на фармакокинетические параметры;

– при политерапии, когда нельзя исключить взаимовлияния нескольких препаратов и трудно смоделировать процессы, приводящие к нормализации фармакокинетических параметров;

– при сомнении в регулярности приема препарата пациентом.

Проведение ТЛМ, наряду с фармакокинетическими и фармакодинамическими исследованиями в I–II фазе клинических испытаний и исследованиями биоэквивалентности лекарственных препаратов, как правило, предполагает измерение полного фармакокинетического профиля (кривая концентрации препарата в крови и нередко в моче) после однократного или многократного приема исследуемого препарата [2, 3, 6, 19]. Моменты взятия проб крови выбираются для каждого изучаемого препарата с учетом того, чтобы была доступна полная информация как о процессе абсорбции, так и о распределении и выведении данного препарата; обычно продолжительность измерений составляет 3–4 периода полувыведения препарата или до достижения нижнего предела его концентрации, который зависит от чувствительности используемого метода. Измерения, число которых больше параметров фармакокинетической/фармакодинамической модели, позволяют оценить необходимые параметры структурно идентифицируемой модели любым традиционным способом – методом наименьших квадратов, методом максимального правдоподобия и т. п. [2].

Однако подобные исследования сопровождаются рядом трудностей, связанных как с собственно процессом забора крови (установка кубитального катетера требует соответствующей квалификации медицинского персонала и оборудования процедурного кабинета), так и со снижением качества жизни пациентов (испытуемых). Сама по себе установка катетера нередко приводит к возникновению гипотонии, тромбоза, контактного дерматита в месте введения, вторичного инфицирования и т. п. И если здоровые добровольцы, несмотря на указанные сложности, относительно легко переносят участие в фармакокинетических исследованиях, то больные, особенно дети, зачастую с трудом переносят все соответствующие манипуляции.

Таким образом, в неврологии и других областях клинической медицины чрезвычайно актуальной задачей является разработка альтернативных подходов к проведению в различных группах пациентов и здоровых испытуемых (добровольцев) фармакокинетических исследований, не связанных с частыми заборами венозной крови.

Многие лекарственные препараты (карбамазепин и др.) широко распределяются по органам и тканям [11] и могут быть обнаружены в различных биологических жидкостях организма, например, в спинномозговой жидкости [15] или слюне [13]. У больных, оперированных по поводу очаговой эпилепсии, была выявлена достоверная корреляция между содержанием карбамазепина в головном мозге и его содержанием в крови [15]. Было показано, что концентрация карбамазепина в слюне детей, страдающих эпилепсией, коррелирует с его концентрацией в крови [13]. В настоящее время слюна, в связи с простотой и неинвазивностью отбора проб для анализа, представляет особый интерес как объект для изучения фармакокинетики лекарственных препаратов. Весьма актуальными представляются исследования, которые подтверждали бы корреляционную зависимость между фармакокинетическими параметрами, полученными при анализе образцов крови и слюны (как и других доступных биологических жидкостей). Внедрение подобной методики позволит значительно усовершенствовать ТЛМ и поднять на качественно новый уровень проведение клинико-кинетических исследований [2].

Иллюстрацией путей решения поставленной задачи может служить полученный нами опыт сравнительного анализа фармакокинетических параметров одного из базовых противоэпилептических препаратов – карбамазепина – в крови и слюне добровольцев.

таблица 1: Основные фармакологические характеристики карбамазепина

Механизм действия	Уменьшение пароксизмальных разрядов нейронов (блокада натриевых каналов) и ослабление влияния возбуждающих аминокислот (глутамат)
Время достижения пика концентрации	4–8 ч (таблетки)
Период полураспада	8–20 ч
Клиренс	25–96 мл/ч/кг
Связывание с белками	75%
Биодоступность	75–85% (таблетки)
Метаболизм	Почти полностью метаболизируется посредством окисления в 10, 11-эпоксид, который обладает собственным антиконвульсантным эффектом и, вероятно, усиливает эффект карбамазепина; далее – преобразование 10,11-эпоксида в карбамазепин-10,11-дигидродиол
Способ применения	Пероральный (таблетки, таблетки пролонгированного действия, суспензия), ректальный
Кратность приема	1–4 раза в день
Начальная доза	5 мг/кг
Поддерживающая доза	15–30 мг/кг
Терапевтическая концентрация	15–45 мкмоль/л (4–12 мкг/мл)
Токсическая доза	Начальные признаки интоксикации: 63 мкмоль/л (15 мкг/мл) Серьезные признаки интоксикации: 200 мкмоль/л (50 мкг/мл)

Карбамазепин – 5Н-Дибенз[b,f]азепин-5-карбоксамид – противоэпилептическое средство (производное дибензазепина), оказывающее также нормотимическое, антиманиакальное, антидиуретическое (при несахарном диабете) и анальгезирующее (у больных с невралгией) действие. В таблице 1 в обобщенном виде представлены основные характеристики карбамазепина [10, 19]. Биодоступность его таблетированной формы оценивается как 75–85%, а то же соединение в виде 2%-ного сиропа при приеме внутрь обладает абсолютной биодоступностью [12]. Различные исследователи [3, 9, 19] сходятся во мнении, что примерно 70–86% карбамазепина связывается протеинами плазмы, и эта величина незначительно варьируется у разных индивидуумов. Достаточно большой объем распределения карбамазепина (1–2 л/кг) [12] свидетельствует о его проникновении в различные органы и ткани [11]. Метаболизируется препарат главным образом в печени.

В основном карбамазепин выводится в результате его биотрансформации, и только менее 1–3% введенной дозы в неизмененном виде определяется в моче. В настоящее время идентифицированы 32 различных метаболита карбамазепина [14]. Основные пути биотрансформации препарата – преобразование его в карбамазепин-10,11-эпоксид (CBZEPX) и последующее преобразование эпоксида в карбамазепин-10,11дигидродиол. Основной метаболит CBZEPX также обладает противосудорожными свойствами и определяется в крови, цереброспинальной жидкости и головном мозге пациентов, получающих терапию карбамазепином. У больных эпилепсией концентрация основного метаболита в крови обычно составляет 10–26% от уровня самого карбамазепина, а соотношение концентраций CBZEPX/карбамазепин для цереброспинальной жидкости оценивается как 0,4–0,6 [16].

Предполагается, что проникновение карбамазепина в центральную нервную систему происходит путем пассивного транспорта [17]. Рост уровня препарата в головном мозге и цереброспинальной жидкости практически параллельно отражает динамику его концентрации в крови [15].

Методы исследования

Обследованы клинически здоровые добровольцы (n=8) в возрасте 18–25 лет; обследование в качестве обязательной процедуры включало получение информированного согласия.

Для определения содержания карбамазепина в плазме крови и слюне использовалась методика хроматомасс-спектрометрии с предварительной экстракцией из биоматериала [18, 19]. Анализ проводили на газовом хроматомасс-спектрометре Agilent Technologies 5975 Inert XL MSD с детектором 6850 series II Network GC System, колонка DB1. В качестве газа-носителя использовали гелий (8 мл/мин).

Для определения содержания препарата в каждую пробирку с образцами сыворотки крови и слюны (объем 0,2 мл), включая нулевую и стандарт (1 мкг/мл), добавляли 50 мкл 2М NaOH. Затем к пробам добавляли по 2,5 мл диэтилового эфира и проводили экстракцию путем энергичного встряхивания образцов в течение 5 мин на аппарате Vortex. После встряхивания пробы центрифугировали при 4000 об/мин в течение 10 мин для отделения слоя диэтилового эфира. Отделившийся верхний слой отсасывали пипеткой, помещали в чистые сухие пробирки и выпаривали диэтиловый эфир в потоке воздуха при 30^0C. Сухой остаток растворяли в этилацетате, инжектировали в колонку, осуществляли запись хроматограммы и определяли масс-спектры. Образцы хроматограммы и соответствующего масс-спектра представлены на рисунке 1.

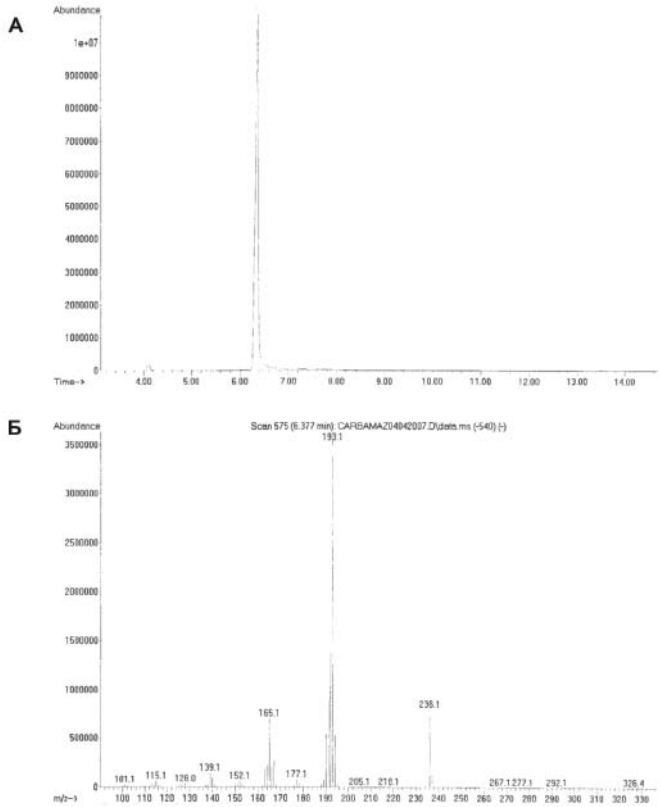


рис. 1: Образцы хроматограммы и масс-спектра исследуемой пробы
А – хроматограмма пробы. По оси абсцисс – время (мин), по оси ординат – величина, характеризующая количество ионизированных частиц в исследуемой пробе. Б – масс-спектр пробы с пиками, характерными для ионизированных «осколков» карбамазепина. По оси абсцисс – отношение массы ионизированной частицы к ее заряду, по оси ординат – величина, характеризующая количество ионизированных частиц.

Количественное определение исследуемого соединения проводили методом абсолютной калибровки. Для этого готовили стандартные растворы эталонной субстанции в концентрациях 0,1; 0,25; 0,5; 1,0; 2,0 и 3,0 мкг/мл. Калибровочная зависимость для карбамазепина носила линейный характер в диапазоне концентраций 0,1–3,0 мкг/мл.

Результаты и обсуждение

Усредненные фармакокинетические профили карбамазепина в сыворотке крови и в слюне добровольцев после одноразового приема препарата внутрь в дозе 200 мг представлены на рисунке 2.

Как видно на данном графике, характер кривых, отражающих содержание препарата в обеих биологических жидкостях, практически одинаков. Установлено, что концентрация карбамазепина медленно нарастает в крови и слюне: максимальная концентрация (Cmax) в обеих исследуемых жидкостях достигается спустя 6–7 часов

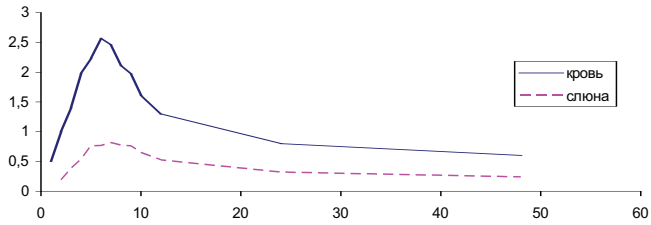


рис. 2: Динамика изменения содержания карбамазепина в сыворотке крови и слюне

По оси абсцисс – время, прошедшее после приема карбамазепина (ч), по оси ординат – концентрация карбамазепина в крови и в слюне (мкг/мл).

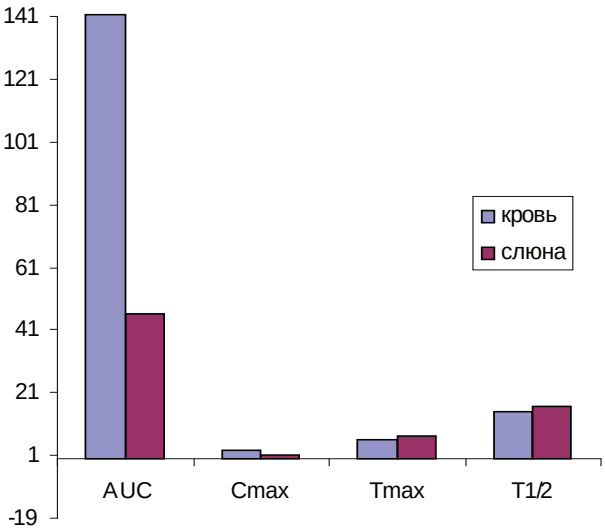


рис. 3: Фармакокинетические параметры карбамазепина, рассчитанные по изменениям его концентрации в плазме крови и слюне

AUC – площадь под кривой, Cmax – максимальная концентрация карбамазепина в крови и слюне (мкг/мл), Tmax – время достижения максимальной концентрации (ч), T1/2 – время достижения половины от максимальной концентрации (период полувыведения, ч).

(Tmax) после приема препарата. Для крови Cmax составляет 2,6–2,7 мкг/мл, для слюны – 0,75 мкг/мл (рис. 2, 3). Процесс выведения препарата из исследуемых биологических жидкостей происходит практически параллельно.

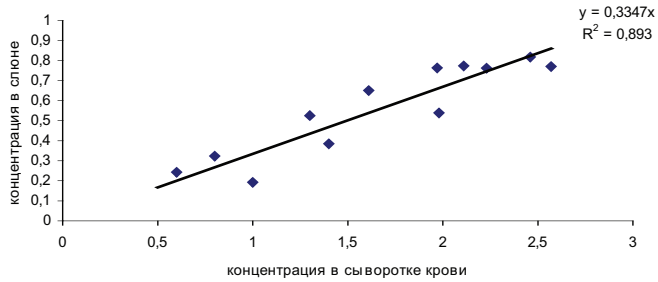


рис. 4: График регрессионной зависимости концентрации карбамазепина в слюне от его концентрации в сыворотке крови

По оси абсцисс – концентрация карбамазепина в сыворотке крови (мкг/мл), по оси ординат – концентрация карбамазепина в слюне (мкг/мл).

Скорость абсорбции карбамазепина достаточно низкая: период полувыведения T1/2 для крови и слюны составляет 15,5 и 16,2 часа, соответственно (рис. 2, 3).

В слюне концентрация карбамазепина составляет 30% от сывороточной, что соответствует свободной фракции препарата, оцениваемой приблизительно как 0,3; это согласуется с данными литературы [3].

Анализируя полученные результаты, необходимо отметить высокую степень линейной корреляции между средними значениями концентраций препарата в плазме крови и слюне во всех временных точках (R2=0,893, график линейной регрессии представлен на рис. 4). Эти данные позволяют сделать вывод о возможности прогнозирования биодоступности карбамазепина на основании исследования концентрации препарата в слюне, что, в свою очередь, открывает новые возможности для терапевтического мониторинга.

Таким образом, можно заключить, что исследование слюны в качестве доступной биологической жидкости представляет удобную альтернативу при проведении ТЛМ антиконвульсантов у больных эпилепсией. Очевидно, что этот метод может иметь и более широкое значение в клинике применительно к другим заболеваниям и самым различным группам лекарственных препаратов.

Список литературы

1. *Авакян Г.Н.* Современные аспекты лечения эпилепсии. Атмосфера. Нервные болезни. 2005; 4: 4–8.

2. *Бондарева И.Б.* Математическое моделирование в фармакокинетике и фармакодинамике. Дис. ... докт. биол. наук. М., 2001.

3. *Гусев Е.И., Белоусов Ю.Б., Гехт А.Б.* Лечение эпилепсии: рациональное дозирование антиконвульсантов. Спб.: Речь, 1999.

4. *Карлов В.А.* Эпилепсия. М.: Медицина, 1990.

5. *Карлов В.А.* Эпилепсия. В кн.: Яхно Н.Н. (ред.) Болезни нервной системы. В 2-х т. Т. 2. М.: Медицина, 2005: 208–245.

6. *Мирошниченко И.И., Тюляев И.И., Зуев А.П.* Биодоступность лекарственных средств. М.: Гамотей, 2003.

7. *Мухин К.Ю., Петрухин А.С.* Идиопатические формы эпилепсии. Систематика, диагностика, терапия. М.: Арт-Бизнес-Центр, 2000.

8. *Соколов А.В.* Терапевтический лекарственный мониторинг. Качеств. клин. практика 2002; 1: 6–11.

9. *Эди М.Ж., Тайрер Дж. Х.* Противосудорожная терапия (пер. с англ.). М.: Медицина, 1983.

10. *Brodie M.J., Dichter M.A.* Antiepileptic drugs. New Engl. J. Med. 1996; 334: 168–175.

11. *Bush D.M., Levine B.S., Smyth D.F. et al.* A fatal intoxication involving carbamazepine, desipramine, and ethylene glycol. J. Anal. Toxicol. 1986; 10: 213–216.

12. *Gerardin A., Dubois J.P., Moppert J. et al.* Absolute bioavailability of carbamazepine after oral administration of a 2% syrup. Epilepsia 1990; 31: 334–338.

13. *Goldsmith R.F., Ouvrier R.A.* Salivary anticonvulsant levels in children: a comparison of methods. Ther. Drug Monit. 1981; 3: 151–157.

14. *Lertratanangkoon K., Horning M.G.* Metabolism of carbamazepine. Drug Metab. Dispos. 1982; 10: 1–10.

15. *Rambeck B., Jurgens U.H., May T.V. et al.* Comparison of brain extracellular fluid and serum concentrations of antiepileptic drugs mea-

sured intraoperatively in patients with intractable epilepsy. Epilepsia 2006; 47: 681–694.

16. *Schoeman J.F., Elyas A.A., Brett E.M., Lascelles P.T.* Altered ratio of carbamazepine-10,11-epoxide/carbamazepine in plasma of children: evidence of anticonvulsant drug interaction. Dev. Med. Child Neurol. 1984; 26: 749–755.

17. *Strandjord R.E., Johannessen S.I.* Single-drug therapy with carbamazepine in patients with epilepsy: serum levels and clinical effect. Epilepsia 1980; 21: 655–662.

18. *Toseland P.A., Albani M., Gauchel F.D.* Organic nitrogen-selective detector used in gas chromatographic determination of some anticonvulsant and barbiturate drugs in plasma and tissues. Clin. Chem. 1975; 21: 98–103.

19. *Warner A., Privitera M., Bates D.* Standards of laboratory practice: antiepileptic drug monitoring. Clin. Chem. 1998, 44: 1088–1095.

Therapeutic drug monitoring in epilepsy: an alternative approach

A.A. Rodyonov, I.A. Kabanova, R.D. Seifulla, A.B. Timofeev

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

Key words: epilepsy, therapeutic drug monitoring, carbamazepine, plasma, saliva.

Therapeutic drug monitoring is an important part of antiepileptic therapy, and the search for alternative non-invasive methods of such monitoring represents an actual task for clinical neurology. For this purpose, we determined by gas chromatography and mass spectroscopy the levels of the anticonvulsant carbamazepine in the plasma and saliva of healthy volunteers aged 18–25 years after one oral dose of 200 mg. Maximal drug concentration was 2.6–2.7 μg/ml in the plasma and 0.75 μg/ml in the saliva; mean saliva/plasma drug level ratio was 0.3. Time necessary to reach maximal concentration was 6–7 hrs for both plasma and saliva. T1/2 was also equal for both sources: 15–16 hrs. Significant correlation between the plasma and saliva carbamazepine concentrations was revealed (R2=0,893). Thus, while treating epilepsy patients with carbamazepine, it is possible to use the saliva as an adequate biological sample for conducting non-invasive drug monitoring.

Проспективное сравнение компьютерно-томографической ангиографии, магнитно-резонансной ангиографии и дигитальной субтракционной ангиографии для определения степени гемодинамически значимых стенозов внутренних сонных артерий

И.С. Давыденко, М.В. Кротенкова, Р.Н. Коновалов, М.А. Пирадов

Научный центр неврологии РАМН, Москва

Целью настоящего исследования является определение информативности компьютерно-томографической ангиографии (КТА) и бесконтрастной магнитно-резонансной ангиографии (МРА) в сравнении с дигитальной субтракционной ангиографией (ДСА) при атеросклеротическом поражении внутренних сонных артерий. Обследовано 70 пациентов со стенозами внутренних сонных артерий. Всем больным наряду с неврологическим осмотром проводились бесконтрастная МРА, КТА и ДСА экстракраниальных артерий. В каждом случае анализировалась проекция, на которой степень стеноза была максимальной. Для характеристики исследуемых методик использовались индексы чувствительности и специфичности, а также индекс позитивного высказывания. Частота совпадений результатов КТА с данными ДСА составила 95%, для МРА – 89%. КТА и бесконтрастная МРА могут быть использованы для адекватной оценки стенозов внутренних сонных артерий.

Ключевые слова: стеноз внутренней сонной артерии, компьютерно-томографическая ангиография, магнитно-резонансная ангиография, дигитальная субтракционная ангиография.

Одной из наиболее частых причин нарушений мозгового кровообращения являются атеросклеротические стенозы сонных артерий. Стенозы наиболее часто локализуются в устьях и в области сифонов внутренних сонных артерий. Поражение экстракраниальных отделов сонных артерий встречается в 4 раза чаще интракраниальных.

«Золотым стандартом» диагностики состояния сонных артерий много лет является дигитальная субтракционная ангиография. Однако в связи с высокой степенью риска данного исследования продолжают активно развиваться неинвазивные и малоинвазивные методы исследования, такие как компьютерно-томографическая ангиография и магнитно-резонансная ангиография.

Целью настоящего исследования является определение информативности КТА и бесконтрастной МРА в сравнении с ДСА при атеросклеротическом поражении внутренних сонных артерий (ВСА).

Материалы и методы

Пациенты

В период с сентября 2004 по сентябрь 2007 года было обследовано 70 пациентов (24 женщины и 46 мужчин) в возрасте от 25 до 78 лет (средний возраст 59 ± 9,5 лет) со стенозами ВСА, перенесших ишемический инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения. Пациенты были распределены по трем группам.

Первую группу составили пациенты со стенозами ВСА до 50% (рис. 1). Вторую – больные со стенозами от 51% до 75% (рис. 2). Третью – со стенозами свыше 75% (рис. 3).

Степень стеноза ВСА при распределении пациентов по группам определялась по данным ДСА. Всем больным наряду с неврологическим осмотром применялись различные методы исследования, в том числе МРА, КТА и ДСА внутренних сонных артерий. В тех случаях, если у пациен-

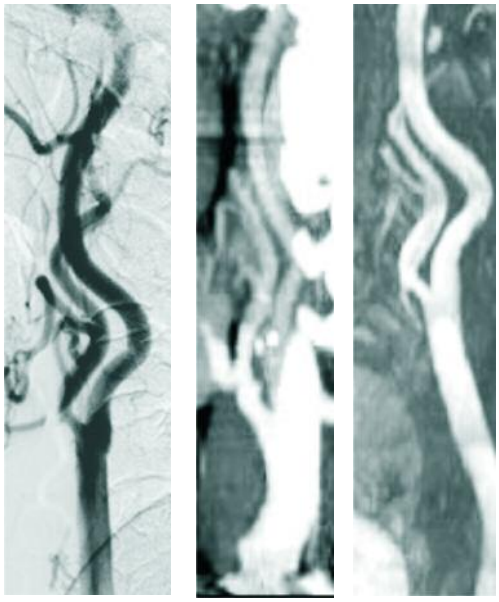


рис. 1: Группа стенозов до 50%. Стеноз правой ВСА – 20%. Слева – ДСА, в центре – КТА, справа – МРА без контрастного усиления.

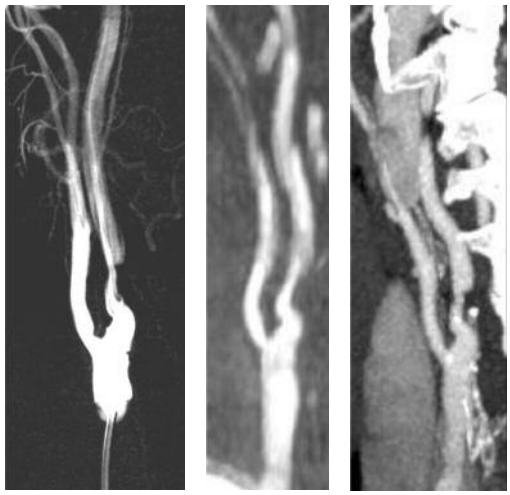


рис. 2: Группа стенозов от 50% до 75%. Левая ВСА – стеноз 70%, изъязвленная и частично кальцинированная бляшка. Слева – ДСА, в центре – КТА, справа – МРА без контрастного усиления.

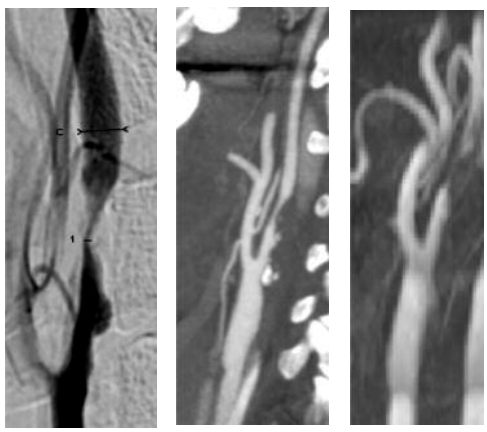


рис. 3: Группа стенозов свыше 75%. Стеноз 90% левой ВСА. Слева – ДСА, в центре – КТА, справа – МРА без контрастного усиления.

тов имелись противопоказания к проведению какого-либо из данных исследований (повышенный уровень креатинина в сыворотке, наличие искусственного водителя ритма и др.), они не включались в дальнейший анализ. Всего были получены данные о состоянии 140 внутренних сонных артерий.

Методы получения изображений

ДСА проводилась на ангиографической установке Innova 3100 (General Electric) при помощи катетеризации бедренной артерии. После получения изображений дуги аорты выполнялась селективная катетеризация общей сонной артерии. При каждой катетеризации были получены изображения в передне-задней и боковой проекциях, при необходимости некоторым пациентам проводились исследования в двух косых проекциях (-45^0 и +45^0). Для получения изображений использовались следующие параметры: поле обзора (FOV) – 30 см, матрица – 1024x1024, пространственное разрешение – 0,32x0,32 мм.

Для проведения КТА и ДСА применялось неионное мономерное трийодированное водорастворимое контрастное средство Ультравист 350. Активный ингредиент, йогексол, содержался в данных препаратах в концентрации, соответствующей 350 мг йода/мл.

КТА проводилась на мультисрезовом компьютерном томографе Brilliance 16P (Philips) в положении на спине с максимально запрокинутой головой для уменьшения артефактов от зубных протезов. Сканирование проводилось от уровня дуги аорты до максимально возможного уровня в краниальном направлении. Параметры сканирования: коллимация – 16:15, скорость движения стола – 3 мм/с, поле обзора – 150x150 мм, толщина среза – 1,0 мм, длительность сканирования – 25–30 с. При помощи автоматического инжектора в кубитальную вену вводилось 80 мл неионного контрастного вещества со скоростью 2,5 мл/с. Спиральное сканирование проводилось по методике автоматического определения поступления болюса в дугу аорты. Длина сканируемой области составила 180–200 мм. Для анализа изображений использовались мультипланарные реконструкции (MPR) в режиме максимальной интенсивности (MIP) в сагиттальной и коронарной плоскостях, а также трехмерная визуализация оттененных поверхностей (SSD 3D).

МРА без контрастного усиления проводилась на магнитно-резонансном томографе Magnetom Symphony (Siemens) с величиной магнитной индукции 1,5 Тесла. Использовались 3D TOF последовательности с последующим получением MIP и SSD 3D реконструкций. Сканирование выполнялось с уровня дуги аорты до основания черепа при помощи технологии быстрого сканирования со следующими параметрами: - TR – 44 мс, TE –7,22 мс; угол поворота – 25^0; толщина среза – 0,8 мм; поле обзора – 200x200 мм; матрица – 512x192; пространственное разрешение – 1,0x1,0x1,0 мм; длительность сканирования – 12 мин 14 сек.

Анализ изображений

Оценка качества изображений, полученных при ДСА, КТА и МРА, проводилась нейрорентгенологом. Учитывалось качество изображений в целом, включая интенсивность сигнала от сосудов, подавление сигнала от вен и наличие артефактов. Данные других обследований были скрыты от

исследователя. Результаты ДСА использовались в качестве стандарта.

Стеноз ВСА оценивался по критериям, использованным в Северо-американском рандомизированном исследовании NASCET [3, 4, 5]. Анализировалась проекция, на которой степень стеноза была максимальной. Степень стеноза (в процентах) вычислялась по формуле:

$$\% \text{ стеноза} = (1 - \frac{d}{D}) \times 100, \text{ где}$$

D – диаметр ВСА дистальнее стеноза;
d – диаметр участка артерии с максимальным стенозированием.

Статистическая обработка

Сравнительный анализ КТА, МРА и ДСА в плане степени и протяженности стеноза сосуда проводился при помощи непараметрического индекса межклассовой корреляции Spearman (Rs), а различия средних значений определялось с помощью критерия Стьюдента в программе STATISTICA, версия 6 StatSoft, Inc. (2001). Анализ точности диагностического метода выполнялся путем расчета его операционных характеристик и способов анализа согласованности независимых диагностических заключений для испытаний медицинских интерпретирующих приборов по программе, представленной компьютерным отделом МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского [2].

Использовались методы, разработанные для испытания интерпретирующих приборов с помощью трехзначной схемы квалификации, при которой учитываются крайние и промежуточные результаты измерений, такие как выраженная патология или слабо выраженная патология, в отличие от бинарной схемы квалификации, где учитываются только два показателя (патология и норма). Задача оценки качества состояла в идентификации достигнутых томографами его уровней, по числу назначенных взаимонезависимых характеристик. Уровни качества при этом опирались на "измеряемые" показатели, которые выражались каким-либо формальным способом, пригодным для сравнения однородной группы приборов (числовыми значениями). Для характеристики исследуемых методик использовались индексы чувствительности и специфичности, а также индекс позитивного высказывания.

Индекс чувствительности (Ip): характеристика того, что патология (в том числе и слабовыраженная) классифицируется как патология (в том числе и слабовыраженная).

Индекс специфичности (Is): характеристика того, что норма, включая и пограничное состояние, классифицируется как норма, включая пограничное состояние.

Индекс ценности позитивного высказывания (I+): характеристика того, что классифицированная патология (в том числе и слабовыраженная) это действительно патология (в том числе и слабовыраженная).

Проводя такое сравнение, важно знать, насколько хорошо приборы (компьютерные и магнитно-резонансные томографы) классифицируют норму и патологию, а детализированная информация о вероятности отнесения нормы к слабовыраженной патологии или отнесения слабовыраженной патологии к выраженной патологии лишь загромождает числами общую картину. Поэтому целесообразно определить такие комбинированные показатели исходов классификации "за" и "против", каждый из которых характеризуется не одним, а двумя числами: верхней и нижней вероятностями исхода.

Кроме того, в трехзначной схеме квалификации определялся показатель чувствительности парой значений: общая чувствительность (верхняя вероятность) и чувствительность к выраженной патологии (пропорциональна нижней вероятности), а показатель специфичности – значениями общей специфичности и специфичности к норме.

Чувствительность к выраженной патологии (Рвыр): частотная оценка вероятности того, что выраженная патология классифицируется как выраженная патология.

Общая чувствительность (Робщ): частотная оценка вероятности того, что патология (в том числе и слабовыраженная) классифицируется как патология (в том числе и слабовыраженная).

Специфичность к норме (Snорм): частотная оценка вероятности того, что норма классифицируется как норма.

Общая специфичность (Sобщ): частотная оценка вероятности того, что норма, включая и пограничное состояние, классифицируется как норма, включая пограничное состояние.

При статистической обработке в трехзначной схеме расчетов за слабо выраженную патологию были приняты стенозы от 50 до 75%, за выраженную патологию – стенозы свыше 75%; стенозы до 50% были приняты за норму.

Результаты

Степень стеноза

В результате проведенных исследований была выявлена высоко значимая корреляция между данными КТА, бесконтрастной МРА и ДСА при оценке степени и протяженности стеноза внутренних сонных артерий для стенозов свыше 50%. Корреляция между результатами КТА и ДСА составила 0,93 ($p<0,001$) и между результатами МРА и ДСА – 0,92 ($p<0,001$).

Степень стенозирования оказалась недооцененной в 5 случаях по данным КТА и в 7 случаях по данным МРА. Перео-

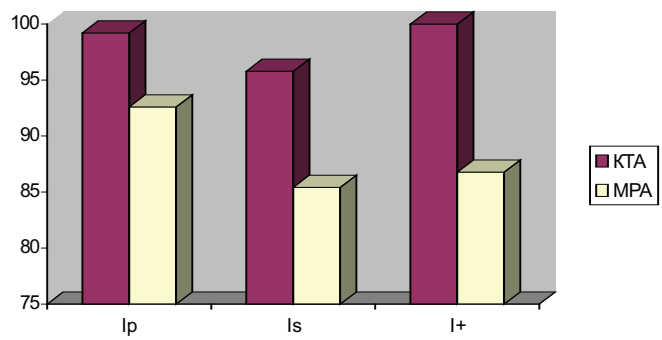


рис. 4: Сравнительная диаграмма информативности КТА и МРА по отношению к ДСА (принята за 100%). Ip – индекс чувствительности, Is – индекс специфичности, I+ – индекс ценности позитивного высказывания.

ценка степени стеноза при КТА выявлена в 3 случаях, при МРА – в 13 случаях. Переоценка степени стеноза при МРА определялась преимущественно при тяжелых стенозах (свыше 75% по данным ДСА).

Информативность КТА оказалась выше бесконтрастной МРА по всем трем анализируемым индексам. Индекс чувствительности составил для МРА – 92,59%; для КТА – 99,2%. Индекс специфичности составил для МРА – 85,42%; для КТА – 95,79%. Индекс ценности позитивного высказывания для МРА – 86,78%; для КТА – 100% (рис. 4). По данным параметрам информативность КТА была достоверно выше МРА, однако в целом оба метода оказались близкими по своим показателям к ДСА.

Для вариантов исходов тестирования КТА и МРА в трехзначной схеме определялись показатели чувствительности парой значений: общая чувствительность (верхняя вероятность) и чувствительность к выраженной патологии (пропорциональна нижней вероятности), а показатель специфичности – значениями общей специфичности и специфичности к норме [2]. Были получены следующие результаты: чувствительность к выраженной патологии (Рвыр): МРА – Рвыр=88,89%; КТА – Рвыр=94%. Общая чувствительность (Робщ): МРА – Робщ=95,24%; КТА – Робщ=98,61% (рис. 5). Специфичность к норме (Sнорм): МРА – Sнорм=86,88%; КТА – Sнорм=100%. Общая специфичность (Sобщ): МРА – Sобщ=86,92%; КТА – Sобщ=97,1% (рис. 6). По данным критериям КТА также превосходит МРА, но показатели обоих методов безусловно высокие. Различия по степени стеноза между КТА и ДСА, а также между ДСА и МРА, вычислялись по критериям Стьюдента. Средняя степень стеноза для ДСА составила 76,9% (+ 19,5), для КТА – 78,9% (+ 19,4), для МРА – 81,9% (+ 20,1). Различия по степени стеноза между МРА и ДСА были достоверны ($t – 7,6$; $p < 0,00001$), равно как и по степени стеноза между КТА и ДСА ($t – 4,8$; $p < 0,000008$).

Протяженность стеноза

При оценке протяженности стеноза была выявлена значимая корреляция между тремя методами визуализации. Наилучшей оказалась корреляция протяженности стеноза по данным МРА и ДСА – коэффициент корреляции составил 0,84 ($p<0,001$); при сравнении протяженности стеноза по данным КТА и МРА коэффициент корреляции оказался равным 0,79 ($p<0,001$) и при сравнении протяженности стеноза по данным ДСА и КТА – 0,70 ($p<0,001$).

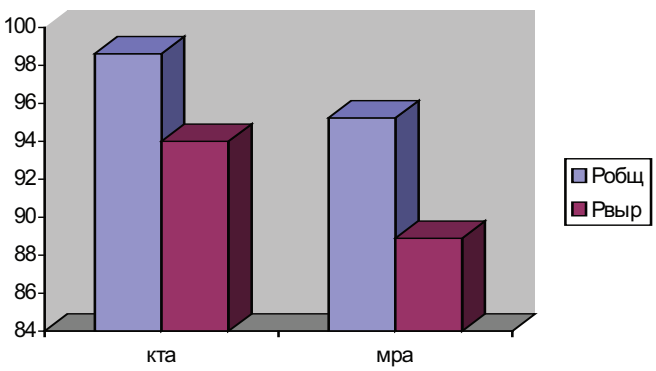


рис. 5: Диаграмма вариантов тестирования чувствительности в трехзначной системе. Робщ – общая чувствительность, Рвыр – чувствительность к общей патологии.

Обсуждение

До настоящего времени ДСА считается «золотым стандартом» для оценки степени стеноза сонных артерий. Однако этот метод позволяет получить лишь ограниченное количество изображений под различными углами обзора, следствием чего может быть недооценка степени стеноза вплоть до 40% при сравнении с гистологическим исследованием [7]. Кроме того, ДСА является весьма дорогостоящей процедурой, требующей множества дополнительных ресурсов. Наконец, ДСА, будучи высокоинвазивной манипуляцией, сопряжена с определенной степенью риска развития серьезных осложнений, связанных с самим исследованием (транзиторные ишемические атаки, инсульты и др.), что является наиболее важным фактором, ограничивающим сегодня применение этого метода. Согласно данным комитета исследования ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study) Trial, риск стойкого неврологического дефицита и смерти вследствие ДСА составляет 1,2%, лишь немного уступая риску при самом хирургическом вмешательстве, для подготовки к которому (каротидная эндартерэктомия) чаще всего и выполняется ДСА – 1,5% [5]. В Североамериканском исследовании каротидной эндартерэктомии при симптомном стенозе было показано, что общий риск периоперационного развития стойкого неврологического дефицита или смерти составляет 5,8%, при этом на долю ДСА приходится 0,7% [11]. Таким образом, существует насущная потребность применения альтернативных неинвазивных и малоинвазивных методик, позволяющих оценивать стенозы сонных артерий.

Ключевым фактором оценки степени стеноза является хорошее качество изображения. Качество всех КТА-снимков, полученных в ходе данного исследования, удовлетворяло требованиям, необходимым для определения степени стеноза. Для получения высококачественных изображений при КТА достаточно, чтобы пациент не двигался и не глотал в течение 1 мин. Задержки дыхания при этом не требуется. Что касается МРА, то по сравнению с ДСА наиболее серьезным недостатком МРА является низкое пространственное разрешение [8]. В 13 случаях (11%) при бесконтрастной МРА диагностирована окклюзия у пациентов с критическими стенозами (по данным ДСА) вследствие отсутствия изображения просвета сосуда, что связано с турбулентностью, низкой скоростью кровотока и другими техническими причинами.

КТА является высокоточным методом для определения степени стеноза. Частота совпадений результатов с данны-

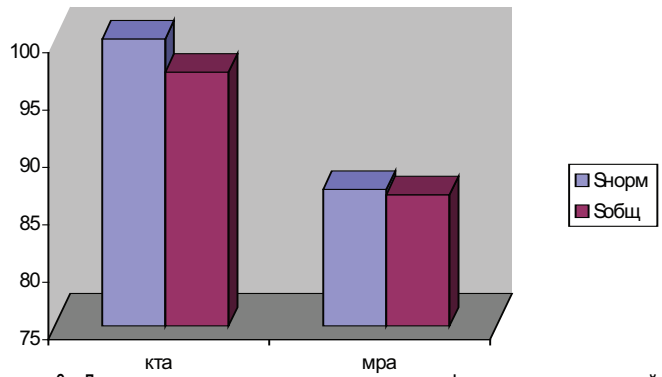


рис. 6: Диаграмма вариантов тестирования специфичности в трехзначной системе. Sнорм – специфичность к норме, Sобщ – общая специфичность.

ми ДСА составила 95%, что было даже несколько выше результатов других исследований, согласно которым эта величина находится в диапазоне от 82 до 92% [6, 9, 12]. Недооценка степени стеноза была зарегистрирована при КТА в 5 случаях, а переоценка – в 3 случаях. Считается, что точность исследования для КТА и МРА в большей степени зависит от метода измерения, чем от параметров получения изображения [5, 11]. Точность определения степени стеноза зависит от расположения плоскости сканирования, используемой для получения увеличенных поперечных изображений, которая в оптимальном случае должна располагаться перпендикулярно сонной артерии.

Ряд авторов считает, что кальцинированная бляшка может стать препятствием к оценке результатов КТА [15]. Это ограничение возможно преодолеть при использовании многоплоскостной объемной реконструкции даже в случае кольцевых кальцинированных бляшек. С использованием этой технологии мы вначале получаем изображение заданной области в целом, включая кальцинированные участки. Затем, уменьшая степень объемной реконструкции, выводим четкое изображение остаточного просвета в области максимального стенозирования даже в том случае, если оно располагается вблизи зон интрамуральной кальцификации. В случае невозможности получения трехмерных изображений возможно использовать поперечные косые реконструкции. Таким образом, в настоящее время кальцинированные бляшки не являются препятствием к оценке результатов КТА.

МРА без контрастного усиления – безусловно, адекватный метод для оценки стеноза ВСА. Частота совпадений результатов с данными ДСА составила 91%. С его помощью клинически значимый стеноз и окклюзия ВСА определяются с хорошей степенью чувствительности и специфичности. В нашем исследовании при проведении МРА недооценка степени стеноза была зарегистрирована в 7 случаях. Только в 1 случае тяжелый стеноз, выявленный при ДСА, был расценен как умеренный при МРА, что могло привести к выбору нехирургической тактики лечения в случае, если бы МРА оказалась единственным методом диагностики. Ряд исследований показал, что при МРА имеется тенденция к переоценке степени стеноза [14, 16]. В нашей серии наблюдений переоценка степени стеноза при МРА была зарегистрирована в 13 случаях, когда она оказалась >75% и просвет сосуда не визуализировался (рис. 3), что произвольно расценивалось как тяжелый стеноз [13]. Эти артефакты могли стать причиной большой толщины срезов, что приводило к частичному объемному эффекту [10]. В случае, если степень стеноза >75%, потеря сигнала может быть объяснена техническими возможностями метода, например, влиянием изменений кровотока. Известно, что уменьшенный вследствие стеноза кровоток приводит к замедлению тока крови и турбулентности и, как следствие, к «выпадению» сигнала, что подчас приводит к переоценке степени стеноза при МРА, особенно при исследовании стеноза в небольших сосудах [1].

Таким образом, КТА и МРА без контрастного усиления являются надежными и эффективными методиками, позволяющими оценить степень стеноза ВСА. КТА обладает рядом существенных преимуществ перед традиционной ангиографией, среди которых – точность результатов и меньшая по сравнению с ДСА инвазивность исследования, что подтверждается рядом других авторов [17]. Кроме того, КТА является методикой, позволяющей иметь надежные анатомические ориентиры за счет хорошей визуализации костных структур. К факторам, ограничивающим ее применение, относятся ионизирующее излучение и необходимость использования контрастного вещества. Трехмерная МРА без контрастного усиления является полностью неинвазивной и практически безопасной методикой. Ее основными ограничивающими факторами в данном случае являются наличие металла в теле пациента (кардиостимулятор и др.) и низкое пространственное разрешение, однако МРА позволяет быстро получить изображение артерий от дуги аорты до основания черепа [1].

Поскольку нами была выявлена тесная корреляция между результатами МРА без контрастного усиления, КТА и ДСА для определения степени стеноза сонных артерий, можно заключить, что первые две методики визуализации могут быть широко использованы для получения адекватной оценки стенозов сонных артерий и представляют собой корректную альтернативу ДСА, что находит свое подтверждение в проводившихся параллельно с нашими других исследованиях [6, 9, 12].

Внедрение в широкую клиническую практику КТ- и МР-ангиографических исследований, а также различных компьютерных программ обработки и реконструкции полученных данных, позволяет получить важную дополнительную информацию о состоянии магистральных артерий головы, а также дает возможность выбора адекватной диагностики и тактики лечения, проведение коррекции изменений сосудистого русла в результате ангиореконструкции, тромболизиса, стентирования.

Использование новейшего программного и аппаратного обеспечения современных томографов позволяет надежно диагностировать практически все виды цереброваскулярной патологии, определять показания к дальнейшему лечению и осуществлять контроль за адекватностью выполненных манипуляций.

Список литературы

1. *Беличенко О.И., Абрамова Н.Н., Терновой С.К.* Магнитно-резонансная томо- и ангиография в диагностике поражений экстра- и интракраниальных артерий у больных с цереброваскулярными заболеваниями. Медицинская радиология и радиоционная безопасность. 1996; 41(6): 5–11.

2. *Булыгин В.П.* Представление неточных и слабовыраженных данных в инструментальных медицинских экспертных системах. В кн.: Актуальные проблемы медицины. М., 1993: 105–109.

3. *Barnett H.J., Taylor D.W., Eliasziw M. et al.* Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. N. Engl. J. Med. 1998; 339: 1415–1425.

4. *Eliasziw M., Streifler J.Y., Fox A.J. et al.* Significance of plaque ulceration in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. Stroke 1994; 25: 304–308.

5. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis: Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. JAMA 1995; 273: 1421–1428.

6. *Hacklander T., Wegner H., Hoppe S. et al.* Agreement of multislice CT angiography and MR angiography in assessing the degree of carotid artery stenosis in consideration of different methods of postprocessing. J. Comput. Assist. Tomogr. 2006; May-Jun., 30 (3): 433–42.

7. *Hatsukami T.S., Ferguson M.S., Beach K.W. et al.* Carotid plaque morphology and clinical events. Stroke 1997; 28: 95–100.

8. *Ho V.B., Foo T.K.* Optimization of gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography using an automated bolus-detection algorithm. Invest. Radiol. 1998; 33: 515–523.

9. *Lell M., Fellner C., Baum U. et al.* Evaluation of carotid artery stenosis with multisection CT and MR imaging: influence of imaging modality and postprocessing. AJNR Am. J. Neuroradiol. 2007; Jan., 28 (1): 104–10.

10. *Levy R.A., Prince M.R.* Arterial-phase threedimensional contrast-enhanced MR angiography of the carotid arteries. AJR Am. J. Roentgenol. 1996; 167: 211–215.

11. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70–99%) or with mild (0–29%) carotid stenosis—European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Lancet 1991; 337: 1235–1243.

12. *Nael K., Villablanca J.P., Pope W.B. et al.* Supraaortic arteries: contrast-enhanced MR angiography at 3.0 T—highly accelerated parallel acquisition for improved spatial resolution over an extended field of view. Radiology 2007; Feb., 242 (2): 600–9.

13. *Remonda L., Heid O., Schroth G.* Carotid artery stenosis, occlusion, and pseudo-occlusion: first-pass, gadolinium-enhanced, three-dimensional MR angiography— preliminary study. Radiology 1998; 208: 95–102.

14. *Scarabino T., Carriero A., Magarelli N. et al.* MR Angiography in carotid stenosis: a comparison of three techniques. Eur. J. Radiol. 1998; 28: 117–125.

15. *Schwartz R.B., Jones K.M., Chernoff D.M. et al.* Common carotid artery bifurcation: evaluation with spiral CT. Radiology 1992; 185: 513–519.

16. *Slosman F., Stolpen A.H., Lexa F.J. et al.* Extracranial atherosclerotic carotid artery disease: evaluation of non-breath-hold three-dimensional gadolinium-enhanced MR angiography. AJR Am. J. Roentgenol. 1998; 170: 489–495.

17. *Vanninen R., Manninen H., Koivisto K. et al.* Carotid stenosis by digital subtraction angiography: reproducibility of the European Carotid Surgery Trial and the North American. AJNR Am. J. Neuroradiol. 2004; 15: 1635–1641.

19. *Cronqvist M., Stahlberg F., Larsson E.M. et al.* Evaluation of timeof-flight and phase-contrast MRA sequences at 1.0 T for diagnosis of carotid artery disease. I. A phantom and volunteer study. Acta Radiol. 1996; 37: 267–277.

Carotid artery stenosis: prospective comparison of CT, three-dimensional non-enhanced MR and digital subtraction angiography

I.S. Davydenko, M.V. Krotenkova, R.N. Konovalov, M.A. Piradov

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

Key words: interna carotid artery stenosis, computed tomographic angiography, magnetic resonance angiography, digital subtraction angiography.

The aim of this study was a comparison of diagnostic efficacy of non contrast enhanced MR-angiography (MRA) and CT-angiography (CTA) with digital subtraction angiography (DSA) in patients with atherosclerotic lesions of internal carotid arteries. We examined 70 patients with stenosis of carotid arteries. A stenosis degree of more than 50% (assessed by DSA) was considered as hemodynamically significant. Besides neurological survey the examination of extracranial arteries was performed, which included MRA, CTA and DSA. In each case we analysed a plane on which a degree of a stenosis was assessed as maximum. To characterize each modality we evaluated sensitivity, specificity and positive predictive value. A coincidence rate for CTA and DSA was 95%, for MRA and DSA – 89%. We can conclude that CTA and MRA can be use for an appropriate evaluation of stenosis of interna carotid arteries.

Морфологические изменения сосудистых сплетений и стенок желудочков мозга при введении в них крови

А.В. Ширшов[1], Т.С. Гулевская[1], В.А. Моргунов[1], В.Г. Кучеряну[2]

[1] *Научный центр неврологии РАМН, Москва*

[2] *Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва*

Цель исследования – установить в условиях эксперимента характер и степень выраженности морфологических изменений сосудистых сплетений и стенок желудочков мозга в различные сроки после введения в них крови и определить эффективность тканевого активатора плазминогена – «Актилизе». Эксперимент проведен на 30 белых крысах-самцах линии Вистар. Установлено, что при введении в боковой желудочек мозга животных крови вместе с физиологическим раствором наблюдались резко выраженные деструктивные изменения эпендимы и сосудистых сплетений, гемолиз эритроцитов, а также отек субэпендимального белого вещества, который не определялся к 21-м суткам. При введении в желудочки мозга крыс крови вместе с «Актилизе» также наблюдался гемолиз эритроцитов и выраженный отек субэпендимального белого вещества, которые выявлялись в более ранние сроки по сравнению с контрольной группой, при этом отек сохранялся и к 21-м суткам.

Ключевые слова: кровь в желудочках мозга, морфологические изменения, влияние тканевого активатора плазминогена в эксперименте.

Введение

Интрацеребральные кровоизлияния, возникающие при артериальной гипертензии, в 45–85% случаев сопровождаются прорывом крови в желудочки мозга (ЖМ) [1, 2, 3, 11]. При этом обнаруживаются, как показали исследования мозга в секционных случаях, дефекты стенок ЖМ в виде «рваных» отверстий в них различной величины. Выявляются, как правило, 1 или 2–3 отверстия в разных участках ЖМ, чаще всего в латеральной и нижней частях переднего рога бокового желудочка. В некоторых случаях, особенно при массивных кровоизлияниях, стенки ЖМ, часто боковые, разрушаются на значительном протяжении. Вблизи места прорыва обнаруживается резко выраженный отек ткани мозга. В отдельных секционных случаях повторного инсульта выявляется соединительнотканный рубец и сидерофаги в стенке бокового или третьего желудочка на месте прорыва крови в них, состоявшегося при первом инсульте [1, 7]. Таким образом, на секционном материале удалось обнаружить изменения в области ЖМ при прорыве крови в них либо в ранние сроки инсульта, либо после перенесенного инсульта, в значительно отдаленном периоде времени.

Работ, посвященных оценке морфологических изменений, наблюдающихся в ЖМ в разные сроки при прорыве крови в них, в отечественных публикациях нами не найдено, в зарубежной литературе имеются лишь единичные сообщения, появившиеся в последние годы [4, 12, 13, 16].

Следует также особо подчеркнуть, что при прорыве крови в ЖМ в 30% случаев наблюдается закрытие свертками крови отверстий Монро, Лушки и Мажанди, а также водопровода мозга и его апертур, что нарушает циркуляцию цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и приводит к развитию острой обструктивной гидроцефалии [2, 3]. Наблюдается также увеличение объема ЖМ, что подтвердили и экспериментальные исследования [12, 13]. Попадание крови в подпаутинное пространство через отверстия Лушки и Мажанди еще более усиливает нарушение циркуляции и резорбции ЦСЖ. Воздействие продуктов распада форменных элементов крови на стенки ЖМ в условиях повышенного интравентрикулярного давления увеличивает проницаемость эпендимы и приводит к проникновению ЦСЖ в ткань мозга в количестве, превышающем норму [7], что обусловливает развитие гидроцефалического отека его. Продукты распада форменных элементов крови в подпаутинном пространстве нередко вызывают спазм экстрацеребральных артерий и нарушения мозгового кровообращения. Суммарный эффект всех этих нарушений может крайне неблагоприятно сказаться на течении и прогнозе геморрагического инсульта.

До недавнего времени отсутствовали эффективные способы предотвращения или снижения отрицательного воздействия крови, проникшей в ЖМ, на их стенки, сосудистые сплетения, ткань мозга и на циркуляцию ЦСЖ. С середины 90-х годов при прорывах крови в желудочковую систему начали использоваться фибринолитики, которые с целью ускорения лизиса крови [18] вводились в ЖМ через катетеры. Фибринолитики урокиназа, тканевой активатор плазминогена, являющиеся ферментами, превращают плазминоген в плазмин [5, 6,

8, 9]. Плазмин осуществляет деградацию фибрина до растворимых фрагментов небольших размеров, позволяющих не нарушать проходимость катетеров при проведении наружного вентрикулярного дренирования. Наружное вентрикулярное дренирование с внутрижелудочковым введением фибринолитиков обеспечивает более благоприятное течение послеоперационного периода за счет быстрого растворения (лизиса) свертков крови в желудочках мозга, устранения гипертензии и продуктов распада крови.

До настоящего времени отсутствуют сведения о состоянии сосудистых сплетений и стенок ЖМ при попадании крови в них и о влиянии некоторых медикаментов, в частности, фибринолитического препарата, тканевого активатора плазминогена, известного под названием «Актилизе», на кровь, находящуюся в ЖМ, и на указанные структуры, что затрудняет обоснование методов лечения интрацеребральных кровоизлияний, осложненных прорывом крови в ЖМ. Экспериментальной моделью прорыва крови в ЖМ может послужить, с определенной степенью допущения, введение крови в них через канюлю с использованием стереотаксического метода.

Цель настоящего исследования – установить в условиях эксперимента характер и степень морфологических изменений стенок ЖМ и сосудистых сплетений в различные сроки после введения крови в желудочки и определить эффективность «Актилизе» .

Материалы и методы

Эксперимент проведен на 30 белых крысах-самцах линии Вистар (возраст 5–6 мес., масса тела 250–300 г), разделенных на две группы по 15 животных в каждой. Животным первой, контрольной группы в боковой ЖМ вводили 40 мкл свежей собственной крови, взятой из хвостовой вены, и 10 мкл физиологического раствора. Животным второй, опытной группы в боковой ЖМ вводили 40 мкл такой же крови и 10 мкл «Актилизе». Расчет вводимой крови в ЖМ проводился в соответствии с методикой, предложенной F. Nafh [14] для экспериментальной модели интрацеребральной гематомы у крыс. Расчетная доза «Актилизе» определялась из соотношения 1 : 4, что используется для определения дозы лекарства при его применении в клинической практике [8]. Введение крови в боковой ЖМ животных осуществлялось с помощью стереотаксического аппарата (рис. 1) шприцем типа «Гамильтон» через верхнелатеральную (конвекситальную) поверхность полушария мозга (рис. 2) под общим наркозом (тиопентал натрия, 45 мг/кг). Координаты точек введения крови: от Bregma AP –0,8 мм, Lat. +1,5 мм, Vert. 3,6 мм [15] (рис. 3). После введения крови кожу зашивали непрерывным швом. В каждой группе забивали по 3 крысы через 2, 5, 7, 14 и 21 сутки, их головной мозг фиксировали в 10%-ном растворе формалина, затем из полушарий каждого мозга вырезали участки во фронтальной плоскости со стенками боковых ЖМ и их сосудистыми сплетениями, которые заливали в парафин. Из полученных парафиновых блоков приготавливали срезы толщиной 5–7 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином по методам ван Гизона, Перльса и Шуенинова (для выявления, соответственно, коллагеновых волокон, гемосидерина и фибрина). Микроскопически исследовались: эпендима и субэпендимальное белое вещество боковых ЖМ, эпителий, строма и сосуды ворсин сосудистых сплетений, форменные элементы крови и другие клетки, обнаруженные на поверхностях эпендимы и ворсин сосудистого сплетения, а также свободно лежащие в полостях ЖМ. Обнаруженные при микроскопическом исследовании изменения фотографировали с помощью микроскопа LEICA DMLS, снабженного автоматической фотосистемой Leica MPS 30.

Результаты

На 2-е сутки у всех трех животных первой (контрольной) группы обнаружены некроз и десквамация эпителия сосудистых сплетений, у двух из них – полнокровие сосудов

рис. 1: Общий вид операции стереотаксического введения канюли в мозг крысы

рис. 2: Округлый дефект (стрелка) на верхнелатеральной конвекситальной поверхности полушария мозга крысы, оставшийся после введения канюли. Макрофото

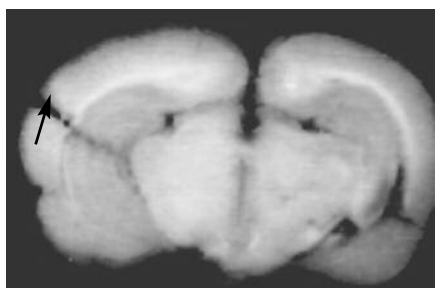


рис. 3: Дефект (стрелка), оставшийся в ткани мозга после введения канюли в боковой желудочек мозга крысы. Фронтальный разрез мозга. Макрофото

сосудистого сплетения и у одного – тромбоцитарные агрегаты и гемолизированные уменьшенные и увеличенные в размерах эритроциты на поверхности ворсин.

В эпендиме обнаружены следующие изменения: отсутствие ресничек у части эпендимоцитов у всех трех крыс, очаговая десквамация некротизированных эпендимоцитов у двух и гемолизированные эритроциты на поверхности эпендимы у одной (рис. 4 А). У всех трех крыс выявлен отек субэпендимального белого вещества. У одной крысы обнаружены единичные митозы в клетках эпителия ворсин сосудистого сплетения.

На 5-е сутки у двух из трех крыс обнаружены тромбоцитарные агрегаты и измененные эритроциты на поверхности эпителия ворсин сосудистых сплетений и на поверхности эпендимоцитов. Десквамации эпендимоцитов ни у одной из крыс не выявлено, однако у всех обнаружено отсутствие ресничек эпендимоцитов. У одной крысы на поверхности эпендимы выявлены скопления конглютинированных эритроцитов, тромбоцитов и десквамированных эпендимоцитов в виде конгломератов, не содержащих фибрина. У двух из трех крыс выявлен субэпендимальный отек. В сосудистых сплетениях у двух из трех крыс обнаружены некроз и десквамация эпителия, а также полнокровие сосудов ворсин.

На 7-е сутки обнаружены гемолизированные эритроциты на поверхности ворсин у всех трех крыс и на поверхности эпендимоцитов у двух из них. У всех животных выявлены также отек субэпендимального белого вещества, некроз и десквамация эпителия сосудистых сплетений (рис. 4 Б), у двух из них – скопления тромбоцитов и измененных эритроцитов в виде агрегатов, не содержащих фибрин, на поверхности ворсин. У всех трех крыс выявлена утрата ресничек эпендимоцитов, у одной – десквамация эпендимоцитов и у одной – вакуолизация цитоплазмы эпендимоцитов.

На 14-е сутки у одной из крыс выявлены некроз и десквамация клеток эпителия сосудистых сплетений. У одной обнаружена вакуолизация клеток эпителия ворсин. В полостях ЖМ у всех животных найдены гемолизированные

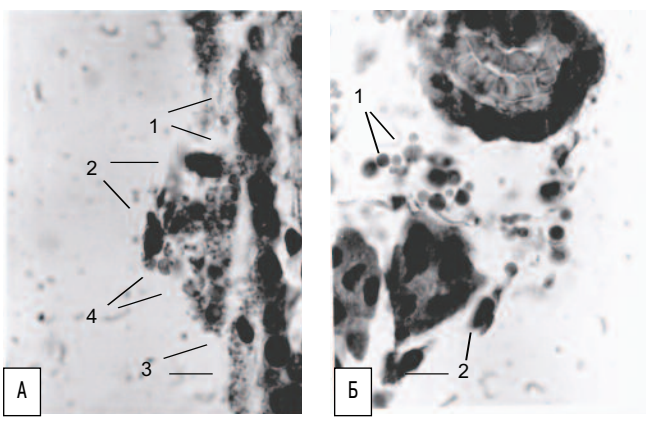


рис. 4: Изменения эпендимы и сосудистого сплетения бокового желудочка мозга крыс контрольной группы

А – эпендимоциты, лишенные ресничек (1), десквамированные эпендимоциты (2), тромбоциты (3) и гемолизированные эритроциты (4) на поверхности эпендимы. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение х 1000. Б – гемолизированные и уменьшенные в размере эритроциты (1) и некротизированные и десквамированные клетки эпителия сосудистого сплетения (2). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение х 1000.

эритроциты, которые располагались как на поверхности эпендимоцитов и на поверхности эпителия сосудистых сплетений, так и между их ворсинами (рис. 4 Б). У двух крыс наряду с гемолизированными эритроцитами выявлены скопления тромбоцитов в виде агрегатов, не содержащих фибрина, на поверхности ворсин. У одной обнаружены отек субэпендимального белого вещества и полнокровие сосудов сосудистого сплетения.

На 21-е сутки у всех животных отсутствовали описанные выше морфологические изменения боковых ЖМ и сосудистых сплетений. Лишь у одного были выявлены единичные гемолизированные эритроциты на поверхности эпендимоцитов и эпителия сосудистого сплетения. Таким образом, на 21-е сутки произошла практически полная элиминация форменных элементов крови из боковых ЖМ. Изменения эпендимоцитов, эпителия сосудистых сплетений, а также субэпендимального белого вещества не выявлены.

В опытной группе крыс на 2-е сутки у всех трех животных обнаружены некроз и десквамация эпителия сосудистых сплетений, выраженное полнокровие сосудов их ворсин, тромбоцитарные агрегаты и измененные эритроциты с явлениями гемолиза на поверхности эпителия ворсин и на поверхности эпендимы, утрата ресничек многих эпендимоцитов, очаговая десквамация некротизированных эпендимоцитов, отек и спонгиоформные изменения субэпендимального белого вещества (рис. 5 А), которые, как и явления гемолиза эритроцитов, носили более выраженный характер, чем у животных контрольной группы. У одной из крыс обнаружены единичные митозы в эпителии сосудистых сплетений (рис. 5 Б) и в эпендиме.

На 5-е сутки все перечисленные выше изменения выявлены у двух из трех крыс, у одной из них не было обнаружено очаговой десквамации некротизированных эпендимоцитов и клеток эпителия сосудистых сплетений при наличии всех остальных изменений.

На 7-е сутки еще более выраженными были явления гемолиза эритроцитов, лежащих на поверхности ворсин и на поверхности эпендимоцитов у всех трех крыс. Остальные изменения, включая умеренно выраженное полнокровие сосудов сосудистых сплетений (в отличие от аналогичного срока в контрольной группе), были обнаружены также у всех животных. В участках резко выраженного отека субэпендимального белого вещества выявлялись отечные изменения эпендимоцитов в виде увеличения объема клеток и их ядер, резкого просветления ядер и цитоплазмы с вакуолизацией последней, а также утраты клетками ресничек. Обнаруживались и спонгиоформные изменения субэпендимального белого вещества с большим количеством отечной олигодендроглии. Кроме того, у одной из крыс выявлены митозы в эпендиме, отдельные эпендимоциты находились на поверхности эпендимы.

На 14-е сутки ни у одной крысы не было обнаружено десквамации измененных эпендимоцитов, а также гемолизированных эритроцитов на поверхности эпендимоцитов. Однако, в отличие от этих же сроков в контрольной группе, у всех крыс были выявлены некроз и десквамация клеток эпителия сосудистых сплетений. У всех крыс наряду с гемолизированными эритроцитами обнаружены также

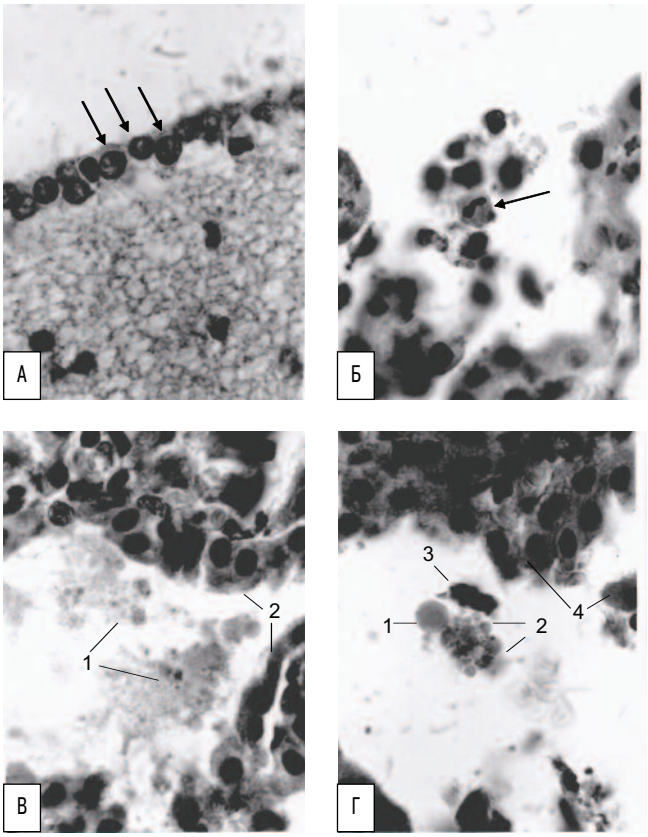


рис. 5: Изменения эпендимы и сосудистого сплетения бокового желудочка мозга крыс опытной группы

А – отсутствие ресничек эпендимоцитов (стрелки), отек и спонгиоформные изменения субэпендимального белого вещества. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение х 1000. Б – десквамированные клетки эпителия сосудистого сплетения, среди них митоз (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение х 1000. В – скопление тромбоцитов и гемолизированных увеличенных эритроцитов в виде агрегатов (1) между ворсинами сосудистого сплетения (2). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение х 1000. Г – резко увеличенные (1) и уменьшенные (2) гемолизированные эритроциты и некротизированная и десквамированная клетка эпителия (3) между ворсинами сосудистого сплетения (4). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение х 1000.

скопления тромбоцитов в виде агрегатов, не содержащих фибрин, на поверхности ворсин и между ними (рис. 5 В). У двух из трех крыс выявлен отек субэпендимального белого вещества, который, в отличие от более ранних сроков, носил менее выраженный характер, как и полнокровие сосудов сосудистого сплетения.

На 21-е сутки, как и в контрольной группе, отсутствовало большинство из описанных выше изменений. Однако у всех крыс были обнаружены умеренно выраженные отек субэпендимального белого вещества и полнокровие сосудов ворсин сосудистых сплетений. У двух животных выявлены единичные гемолизированные эритроциты на поверхности эпендимы. У одной – скопления тромбоцитов, а также гемолизированные увеличенные и уменьшенные эритроциты и единичные некротизированные и десквамированные клетки эпителия сосудистого сплетения между их ворсинами (рис. 5 Г), причем эти эритроциты имели значительно большую величину по сравнению с такими же эритроцитами у животных контрольной группы.

Обсуждение

Результаты морфологического исследования боковых ЖМ крыс в разные сроки после введения в них крови вместе с физиологическим раствором (контрольная группа) и крови вместе с ТАП (опытная группа) показали, что при введении крови в боковые ЖМ уже со 2-х суток возникают изменения в эпендиме и сосудистых сплетениях в виде некроза и десквамации их клеток и появления в них митозов как в контрольной, так и в опытной группах животных. Обнаружилось также, что степень выраженности этих изменений к 7-м суткам возросла. Кроме того, к 7-м суткам у животных контрольной и опытной групп усилились также явления гемолиза эритроцитов. К этому же сроку на поверхностях ворсин сосудистых сплетений и между ними были обнаружены агрегаты, состоящие из тромбоцитов и эритроцитов, а также усилился отек субэпендимального белого вещества. Все эти изменения у животных опытной группы появились раньше и имели более выраженный характер, чем у животных контрольной группы.

К 21-м суткам введенная кровь в ЖМ у большинства животных обеих групп полностью элиминировалась, деструктивные изменения в эпендиме и эпителии сосудистых сплетений не обнаруживались, отек субэпендимального белого вещества стал менее выраженным, а у животных контрольной группы уже не выявлялся.

На основании полученных данных установлено, что введение в боковой ЖМ крови и тканевого активатора плазминогена («Актилизе») привело к более быстрому уменьшению ее объема по сравнению с контролем. Эти данные согласуются с результатами, полученными другими авторами [12, 13, 17, 19], которые изучали влияние фибринолитических средств на скорость лизиса сверток крови в ЖМ экспериментальных животных. Однако результаты нашего исследования показали, что при использовании «Актилизе» усиливается отек субэпендимального белого вещества. Ряд авторов [10, 17, 19, 20] также сообщали об усилении отека ткани мозга при применении фибринолитических средств и объясняли этот эффект их токсическими свойствами. Возможно, этот факт связан с активацией тромбина, которая наблюдается при использовании этих средств. Как известно, тромбин усиливает проницаемость стенок сосудов, что и приводит к усилению отека ткани мозга [10, 17, 21].

Таким образом, проведенные нами экспериментальные исследования показали, что кровь, введенная в ЖМ, оказывает крайне неблагоприятное воздействие на эпендиму, сосудистые сплетения и субэпендимальное белое вещество. Установлено также, что такой тканевой активатор плазминогена, как «Актилизе», усиливает отек белого вещества, что требует использования фармакологических средств, блокирующих отрицательное влияние тканевого активатора плазминогена при сохранении самого важного его свойства, а именно – ускорения лизиса крови в желудочках мозга. Полученные данные в целом расширяют представления о спектре и сроках отрицательного воздействия крови на структуры ЖМ и субэпендимальное белое вещество. В дальнейшем необходимы поиски причин и механизмов этого воздействия. Полученные данные могут также послужить обоснованием осуществления нейрохирургических мероприятий, направленных на удаление крови из ЖМ в кратчайшие сроки от начала инсульта.

Список литературы

1. *Колтовер А.Н., Верещагин Н.В., Людковская И.Г. и др.* Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения. М.: Медицина, 1975.

2. *Ширшов А.В., Добжанский Н.В., Пирадов М.А.* Современные подходы к хирургическому лечению спонтанных кровоизлияний в мозг. В кн.: З.А. Суслина (ред.). Очерки ангионеврологии. М.: Атмосфера, 2005: 222–230

3. *Ширшов А.В.* Супратенториальные гипертензивные внутримозговые кровоизлияния, осложненные острой обструктивной гидроцефалией и прорывом крови в желудочковую систему. Дисс... докт. мед. наук. М., 2006.

4. *Andaluz N., Zuccarello M., Wagner K.R.* Experimental animal models of intracerebral hemorrhage. Neurosurg. Clin. N. Am. 2002; Jul., 13 (5): 385–393.

5. *Broderick J., Connolly S., Feldmann E. et al.* Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage in Adults: 2007 Update: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool forn neurologists. Circulation 2007; 16: 391–413.

6. *Engelhard H.H., Andrews C.O., Slavin K.V. et al.* Current management of intraventricular hemorrhage. Surg. Neurol. 2003; 60: 15–21.

7. *Graham D.I., Lantos P.I. (eds).* Greenfield's Neuropathology. 6-th ed. London, 1997.

8. *Findlay J.M., Grace M.G.A., Weir B.K.A.* Treatment of intraventricular hemorrhage with tissue plasminogen activator. Neurosurgery 1993; 32: 941–947.

9. *Febles Garcia P., Conde Garcia J., Lourido Garcia J. et al.* Fibrinolitic treatment of cerebral intraventricular hemorrhage. Rev. Neurol. 2001; 33 (6): 544–547.

10. *Kano T., Harada T., Katayma J.* Infiltration of tissue plasminogen activator through cerebral vessels: evaluation using a rat thrombocbolic atroke model. Acta Neurochir. Suppl. 2003; 86: 167–168.

11. *Kase C.S., Caplan L.R.* Intracerebral hemorrhage. London: Butterworth-Heinemann, 1994.

12. *Mayfrank L., Kissler J., Raoofi R. et al.* Ventricular dilatation in experimental intraventricular hemorrhage in pigs. Stroke 1997; 28: 141–148.

13. *Mayfrank L., Kim Y., Kissler J. et al.* Morphological chages following experimental intraventricular haemorrhage and intraventriular fibrinolytic treatment with recombinant tissue plasminogen activator. Acta Neuropathol. (Berl.) 2000; 5 (100): 561–567.

14. *Naft F., Jenkins A., Mendelow A. et al.* Early hemodynamic changes in experimental intracerebral hemorrhage. J. Neurosurg. 1986; 65: 697–703.

15. *Paxinos G., Wayson C.* The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. 2-d ed. New-York: Academic Press, 1986.

16. *Ripoll M.A., Raininko R.* Experimental intracerebral and subarachnoid intraventricular haemorrhages. Acta Radiol. 2002; 43: 464–473.

17. Rohde V., Rohde I., Thiex R. et al. Fibrinolysis therapy achieved with tissue plasminogen activator and aspiration of the liquefied clot after experimental intracerebral haemorrhage: rapid reduction in hematoma volume but intensification of delayed edema formation. J. Neurosurg. 2002; 97(4): 954–962.

18. *Thiex R., Weis J., Krings T. et al.* Addition of intravenous N-methyl-D-aspartate receptor antagonists to local fibrinolytic therapy for the optimal treatment of experimental intracerebral hemorrhages. J. Neurosurg. 2007; 106: 314–320.

19. *Thiex R., Kuker W., Jungbluth P. et al.* Minor inflammation after surgical evacuation compared with fibrinolytic therapy of experimental intracerebral hemorrhages. Neurol. Res. 2005; 27: 493–498.

20. *Thiex R., Kuker W., Muller H. et al.* The long-term effect of recombinant tissue-plasminogen – activator(rt-PA) on edema formation in a large- animal model of intracerebral hemorrhage. Neurol Res. 2003; 25: 254–262.

21. *Xi G., Keep R.F., Hoff J.T.* Pathophysiology of brain edema formation. Neurosurg. Clin. N. Am. 2002; 13: 371–383.

Morphological changes of the choroids plexus and ventricular walls of the cerebrum following experimental intraventricular haemorrhage

A.V. Shirshov[1], T.S. Gulevskaya[1], V.A. Morgunov[1], V.G. Kucheryanu[2]

[1]Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow
[2]Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Key words: Experimental intraventricular haemorrhage, morphological examination of the brains, recombinant tissue plasminogen activator.

We assessed the morphological changes induced by intraventricular haemorrhage (IVH) and investigated the effects of intraventricular fibrinolytic treatment following IVH. The experiment was performed in 30 Wistar rats. In first (control) group (15 rats) animals received intraventricular injection of 40 microl autologous blood with 10 microl normal saline. In second group (15 rats) 40 microl autologous blood with 10 microl t-PA recombinant tissue plasminogen activator(t-PA) was injected in ventricular of the animals. Morphological examination of the brains were carried out 2 days and 21 days following IVH. Marked losses of the ependymal covering of the ventricular walls, choroids plexus were founded in bouth groups. The results indicate that intraventricular administered t-PA significantly enhanced the lysis of intraventricular blood clots, but r-PA (in second group) promoted delayed periventricular white matter edema formation (more 21 days).

Методика перфузионной компьютерной томографии в диагностике острого ишемического инсульта

Д.В. Сергеев, А.Н Лаврентьева, М.В. Кротенкова

Научный центр неврологии РАМН, Москва

В настоящее время в диагностике острого инсульта все большее значение приобретают методы, позволяющие не только исследовать состояние анатомических структур мозга, но и оценить потенциальную эффективность и безопасность тромболитической терапии вне зависимости от временных рамок, а также изучить патофизиологические особенности развития заболевания. В статье рассматривается методика перфузионной компьютерной томографии (ПКТ) – надежного и доступного инструмента диагностики ишемического инсульта в острейшем периоде, которая проводится в качестве необременительного дополнения к традиционному КТ-исследованию. ПКТ позволяет определить распространенность зоны дисгемии и разграничить зону необратимо поврежденной ткани и пенумбру, что дает возможность быстро выбрать тактику дальнейшего лечения и в дальнейшем оценить его эффективность. Описаны технические и клинические аспекты применения ПКТ, интерпретация ее результатов в свете представлений о патофизиологии нарушения мозгового кровообращения, преимущества и недостатки, а также перспективы дальнейшего развития метода.

Ключевые слова: КТ-перфузия, острый ишемический инсульт.

Введение

Острые ишемические нарушения мозгового кровообращения являются одной из ведущих причин заболеваемости, смертности и инвалидизации во всем мире. На их долю приходится до 80% всех видов инсультов. По данным Всемирной организации здравоохранения, смертность от цереброваскулярных заболеваний стоит на третьем месте после таковой от заболеваний сердца и злокачественных новообразований [5]. В настоящее время разработаны эффективные терапевтические вмешательства, позволяющие достоверно улучшить исход заболевания, однако более широкое их применение требует учитывать индивидуальные патофизиологические особенности заболевания. Это становится возможным при использовании новых методов диагностики церебральной ишемии [1, 2, 6, 12].

Мозговой кровоток и методика его оценки

В основе патогенеза ишемического инсульта лежит гипоксия вследствие локального снижения мозгового кровотока. Именно последний фактор определяет реакцию мозговой ткани и в конечном итоге степень повреждающего действия ишемии. Выделяют ряд критических уровней снижения мозгового кровотока, по достижении которых запускаются различные патофизиологические реакции от торможения синтеза белка до деполяризации мембран и гибели нейронов (таблица 1). Таким образом, зона ишемии является неоднородной по состоянию кровотока и уровню активности составляющих ее нейронов [9, 17].

С клинической точки зрения наиболее важным представляется наличие в зоне олигемии участка мозгового вещества, нарушения метаболизма в котором потенциально обратимы. Этот участок получил название «пенумбра» [7].

таблица 1: Реакции мозгового вещества при снижении мозгового кровотока (по: 14, 18, 26)

Локальный мозговой кровоток, мл/100 г х мин	Реакции мозгового вещества
55–80	Норма
меньше 50–55	Торможение белкового синтеза Селективная экспрессия генов
до 35	Активация анаэробного гликолиза, увеличение концентрации лактата
до 20	Снижение синтеза АТФ
до 15	Деполяризация мембран, цитотоксический отек
до 10–15	Формирование зоны инфаркта

Ключевым моментом в определении пенумбры является наличие только функциональных, но не морфологических изменений, которые могут быть устранены при восстановлении адекватного кровотока. В противном случае при сохраняющейся ишемии клетки пенумбры погибают и эта зона претерпевает необратимые изменения, характерные для участка ядра инфаркта. Современные методы лечения инсульта направлены на восстановление жизнеспособности нейронов в зоне пенумбры за счет восстановления кровотока или защиты нейронов от гипоксии, что должно уменьшить объем очага некроза и минимизировать неврологический дефицит [6, 12]. В то же время невозможно достоверно определить на клиническом уровне, сохранился ли у конкретного больного какой-либо объем мозговой ткани с потенциально обратимой энергетической недостаточностью, который может служить мишенью для терапевтического воздействия. Использовавшиеся же в клинических исследованиях различные временные интервалы от начала заболевания (как правило, от 3 до 6 ч) выбирались произвольно с целью

включить как можно большее количество пациентов, у которых еще не полностью сформировалась зона необратимых ишемических изменений. Таким образом, в настоящее время все большее значение приобретают методы исследования, позволяющие оценить наличие потенциально жизнеспособной ткани в очаге поражения и определить целесообразность проведения того или иного терапевтического вмешательства у конкретного пациента.

С внедрением в неврологическую практику новых методов визуализации стало возможным изучить не только состояние анатомических структур мозга, но и расширить представление о патофизиологии инсульта, в частности, оценить состояние мозгового кровотока на различных уровнях от крупных сосудов до капиллярного звена [22]. Определив характер и степень выраженности нарушения кровотока в зоне ишемии, можно сделать вывод о глубине поражения нейронов и оценить риск и эффективность планируемого терапевтического мероприятия.

Любая методика изучения тканевого кровотока основывается на оценке изменения концентрации какого-либо маркера (красителя, радиофармпрепарата или контрастного вещества), введенного в сосудистое русло, с использованием различных математических моделей. В настоящее время среди методов изучения мозгового кровотока основными являются позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), компьютерная томография с ксеноновым усилением (Xe КТ), перфузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография (ПВ МРТ) с контрастом, перфузионная КТ (ПКТ), а также такие способы, как перфузионная МРТ с маркировкой артериальных спинов и допплеровская оценка объема крови во внутренней сонной артерии (как показателя кровотока в соответствующем полушарии мозга) [19, 36]. Для большинства из них математические модели были разработаны еще в начале XX века, однако их практическое применение стало возможным намного позже. Указанные методы характеризуются различными техническими требованиями и доступностью, временным и пространственным разрешением, а также точностью получаемых данных, однако благодаря единому принципу, лежащему в их основе, все они предоставляют информацию о состоянии мозгового кровотока при помощи совокупности одних и тех же параметров:

– Церебральный объем крови *(cerebral blood volume, CBV*) – общий объем крови в выбранном участке мозговой ткани. Это понятие включает кровь как в капиллярах, так и в более крупных сосудах – артериях, артериолах, венулах и венах. Данный показатель измеряется в миллилитрах крови на 100 г мозгового вещества (мл/100 г).

– Церебральный кровоток *(cerebral blood flow, CBF)* – скорость прохождения определенного объема крови через заданный объем ткани мозга за единицу времени. CBF измеряется в миллилитрах крови на 100 г мозгового вещества в минуту (мл/100 г х мин).

– Среднее время прохождения *(mean transit time, MTT)* – среднее время, за которое кровь проходит по сосудистому руслу выбранного участка мозговой ткани, измеряется в секундах (сек).

Согласно принципу центрального объема, который является общим для всех методов оценки тканевой перфузии, эти параметры связаны соотношением:

CBV = CBF x MTT.

Перфузионная КТ

Наиболее актуальным методом оценки мозгового кровотока в настоящее время представляется перфузионная КТ. ПКТ расширяет значение рентгеновской компьютерной томографии в диагностике ишемического инсульта за счет возможности изучения таких областей, в которых ранее КТ проигрывала МРТ – состояния гемодинамики на капиллярном уровне, причем в этом плане ПКТ является естественным дополнением к КТ-ангиографии (КТА). Сущность метода заключается в количественном измерении кровотока путем оценки изменения рентгеновской плотности ткани во время прохождения внутривенно введенного контрастного вещества (КВ). Теоретические основы метода были описаны L. Axel в 1979 г., уже через 7 лет после появления первого аппарата КТ [8]. Однако существующие на тот момент сканеры не позволяли получить большое количество изображений за короткое время, что ограничивало практическое применение технологии. Ситуация изменилась в 1990-е гг. с внедрением спиральных и мультидетекторных аппаратов КТ с высокой скоростью получения изображений и совершенствованием программного обеспечения. В настоящее время протокол ПКТ является стандартным для большинства современных аппаратов ведущих производителей визуализационной техники.

Теоретические основы метода

Метод ПКТ основан на внутривенном введении КВ, прохождение которого по церебральной сети капилляров отслеживается при помощи серии КТ-срезов [3, 22, 32]. Разработано несколько технических реализаций ПКТ с различными алгоритмами последующей обработки полученных данных, отличающихся по используемой математической модели кинетики КВ. На основании данных об изменении рентгеновской плотности элементов изображения по мере прохождения КВ строится график зависимости плотности (т. е. изменения концентрации КВ в каком-либо элементе среза) от времени *(time-density curve, TDC)* (рис. 1). Для получения исходных значений плотности используются первые срезы, выполненные еще до поступления КВ в сосудистую сеть головного мозга. Впоследствии они вычитаются из значений плотности, полученных при контрастном усилении. График «время–плотность» строится для проекций крупной внутричерепной артерии и вены, что позволяет определить артериальную (поступление КВ с кровью) и венозную (выведение КВ из церебрального русла) функции. Последние являются основой для дальнейшего расчета перфузионных параметров (CBV, CBF и MTT) в каждом пикселе среза. В отличие от других методов оценки церебральной перфузии, таких как ПЭТ и Xe КТ, при анализе данных ПКТ считается, что КВ не диффундирует, не метаболизируется и не адсорбируется в капиллярной сети по мере прохождения. Для вычисления перфузионных параметров, как правило, используются методы, основанные на деконволюции (математической операции восстановления истинной формы сигнала после его искажении при регистрации), и реже – другие алгоритмы (метод касательной, метод определения микроваскулярной проницаемости и др.).

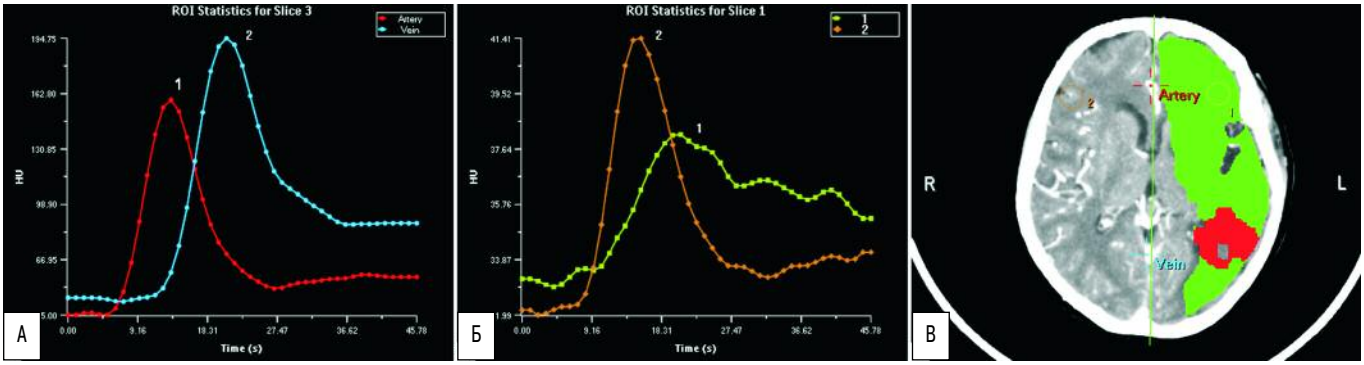


рис. 1: Кривые «время–плотность» для артерии и вены и участков ткани мозга. ПКТ-исследование у пациентки 73 лет с инфарктом в левом полушарии головного мозга через 12 ч после начала заболевания

А – график артериальной (1) и венозной (2) функций. Б – кривая «время–плотность» для участков мозговой ткани в ишемизированной зоне (1) и симметричном участке интактного полушария (2). Отмечается снижение плотности и «запаздывание» поступления КВ в пораженной зоне. В – области интереса, для которых строилась кривая «время–плотность» (1, 2). MIP-изображение с картированием зон сниженного CBF (отмечено зеленым) и сниженных CBF и CBV (отмечено красным).

Методика проведения исследований

В клинических условиях, как правило, используется протокол динамической ПКТ при первом прохождении КВ. При заблаговременной подготовке к исследованию (установка внутривенного катетера, подготовка автоматического инжектора и т. д.) для полного выполнения протокола и последующей реконструкции изображений требуется от 7 до 15 мин. Во время быстрого введения йодсодержащего КВ (обычно объемом 40 мл со скоростью 4–8 мл/сек) начинается динамическое сканирование исследуемых областей, т. е. вращение рентгеновской трубки со скоростью 1 срез в секунду без перемещения стола томографа. Обычно проводится 4 среза толщиной от 0,5 до 0,8 мм. При отсутствии данных других методов нейровизуализации, позволяющих оценить расположение очага, срезы обычно проводятся на уровне глубинных структур мозга и базальных ганглиев с захватом супратенториальных участков, кровоснабжаемых передней, средней и задней мозговыми артериями. Эквивалентная доза облучения при ПКТ составляет 2,0–3,4 мЗв, что ненамного превышает дозу облучения при обычной КТ головы (1,5–2,5 мЗв), меньше, чем при проведении ПЭТ и ОФЭКТ, и сравнимо с КТ с ксеноновым усилением [16].

Церебральная перфузия оценивается по картам, построенным для каждого из параметров, а также по их абсолютным и относительным значениям в соответствующих областях головного мозга. Помимо CBF, CBV и MTT может также вычисляться время до достижения максимальной (пиковой) концентрации контрастного вещества *(time to peak, TTP)*. Исследователь может выделить на срезе несколько областей интереса *(ROI, region of interest)*, для которых рассчитываются средние значения показателей церебральной перфузии и строится график «время–плотность» (рис. 1 Б).

Данные ПКТ (CBF) были валидированы в исследованиях у здоровых животных с использованием метода микросфер, который признан «золотым стандартом», а также на модели фокальной церебральной ишемии у кроликов [10, 23, 24].

У людей при сравнении параметров перфузии при ишемическом инсульте, полученных с помощью ПКТ и КТ с ксеноновым усилением, была выявлена хорошая корреляция между двумя методами [37]. Значения параметров ПКТ оказались сравнимыми с данными перфузионной МРТ и ПЭТ [11, 31, 34]. В то же время для установления пороговых значений параметров кровотока, позволяющих точно определить обратимость повреждения, и их соотношения с результатами других методов оценки мозговой перфузии требуются дальнейшие исследования на больших группах пациентов.

Изменения мозгового кровотока при ишемическом инсульте и их оценка при помощи ПКТ

Функционирование нейронов зависит от кровотока в церебральных сосудах, который контролируется непрерывным изменением диаметра сосудов и поддерживается на относительно постоянном уровне за счет механизмов ауторегуляции. Церебральный кровоток (ЦК, или CBF) определяется церебральным перфузионным давлением (ЦПД) и сосудистым сопротивлением (СС), т. е.

ЦК = ЦПД / СС

Поскольку

CBF = CBV / MTT,

то CBV и СС, а также MTT и ЦПД, связаны обратной зависимостью.

В норме значения CBF – в пределах 50–80 мл/100 г х мин. Области мозга с большой энергетической потребностью (кора и подкорковые ганглии) имеют значения CBF в 2–3 раза большие, чем белое вещество (таблица 2).

При нарушениях кровоснабжения головного мозга соотношение параметров перфузии определенным образом изменяется (таблица 3). Небольшое снижение ЦПД приводит к компенсаторному расширению церебральных артериол и снижению СС. Соответственно, измеренное при помощи

таблица 2: Нормальные значения перфузионных параметров серого и белого вещества головного мозга по данным ПКТ (по: 32)

Область/Параметр	CBF, мл/100 г х мин	CBV, мл/100 г	MTT, сек
Серое вещество	60	4	4
Белое вещество	25	2	4,8

таблица 3: Нормальные значения перфузионных параметров серого и белого вещества головного мозга по данным ПКТ (по: 32)

Стадия	ЦПД	CBF	CBV	MTT
Сохранная ауторегуляция	↓		↑	↑
Олигемия	↓↓	↓	↑	↑
Пенумбра	↓↓↓	↓↓	↑/N	↑↑
Необратимое повреждение (ядро инфаркта)	↓↓↓↓	↓↓↓	↓	↑↑

N – нормальные значения; ↑ – повышение; ↓ – снижение

ПКТ значение CBF в этой ситуации будет оставаться нормальным, а MTT и CBV окажутся повышенными. В случае умеренного снижения ЦПД вазодилатация обеспечивает поддержание кровотока на пределе компенсаторных возможностей. Признаком этого служит еще большее удлинение MTT и увеличение CBV. При дальнейшем снижении ЦПД механизмы ауторегуляции перестают функционировать, расширение церебральных сосудов уже не в состоянии обеспечить достаточную перфузию, что приводит к снижению и CBF, и CBV. При этом уровне кровотока нарушается электрическая активность и водный гомеостаз нейронов, синтез АТФ не соответствует потребностям клетки, что приводит к прекращению функционирования ионных насосов и затем к развитию цитотоксического отека. Синаптическая функция нейронов ухудшается при кровотоке ниже 20 мл/100 г х мин, а необратимое нарушение метаболизма наступает при значениях CBF ниже 10–15 мл/100 г х мин, причем нарушение функционирования мембраны нейрона и ионных насосов не всегда является необратимым. Развитие инфаркта зависит не только от количественных значений перфузии, но и от длительности олигемии. Чем более выражено снижение кровотока, тем меньше времени требуется для развития необратимых изменений.

Как правило, зона инфаркта окружена ишемизированной, но потенциально жизнеспособной тканью пенумброй. В свете имеющихся сведений об изменении перфузионных параметров пенумбра (или, точнее, «инструментально выявленная пенумбра» [30]) может быть описана как участок ткани, в котором отмечается различие между площадью зон с измененными CBV и CBF. При этом зона, в которой снижены CBV и CBF, представляет собой ядро инфаркта, а зона со сниженным CBF и нормальным CBV *(*CBF – CBV, т. н. *CBF-CBV mismatch)* – окружающий ядро инфаркта участок ткани со сниженной перфузией и нарушенным функционированием, но еще сохраняющий жизнеспособность. В случае тяжелого ишемического поражения зоны измененного CBV и CBF практически совпадают, что говорит о необратимом повреждении мозговой ткани и отсутствии необходимости экстренной реперфузии.

Площадь зоны различия между CBV и CBF значимо коррелирует с увеличением размера очага. У пациентов с большой площадью зоны CBF – CBV, которым не проводился тромболизис или у которых он оказался неэффективным, отмечалось значительное увеличение размеров очага при дальнейшем исследовании. В то же время у пациентов с небольшим размером зоны CBF – CBV или в случае ранней и полной реканализации размер очага не увеличивался по сравнению с исходным. Таким образом, эта зона может служить маркером жизнеспособной ткани, что является важным при отборе пациентов для тромболизиса. Кроме того, благодаря этому ПКТ позволяет прогнозировать исход у пациентов без реканализации в острейшем периоде [21].

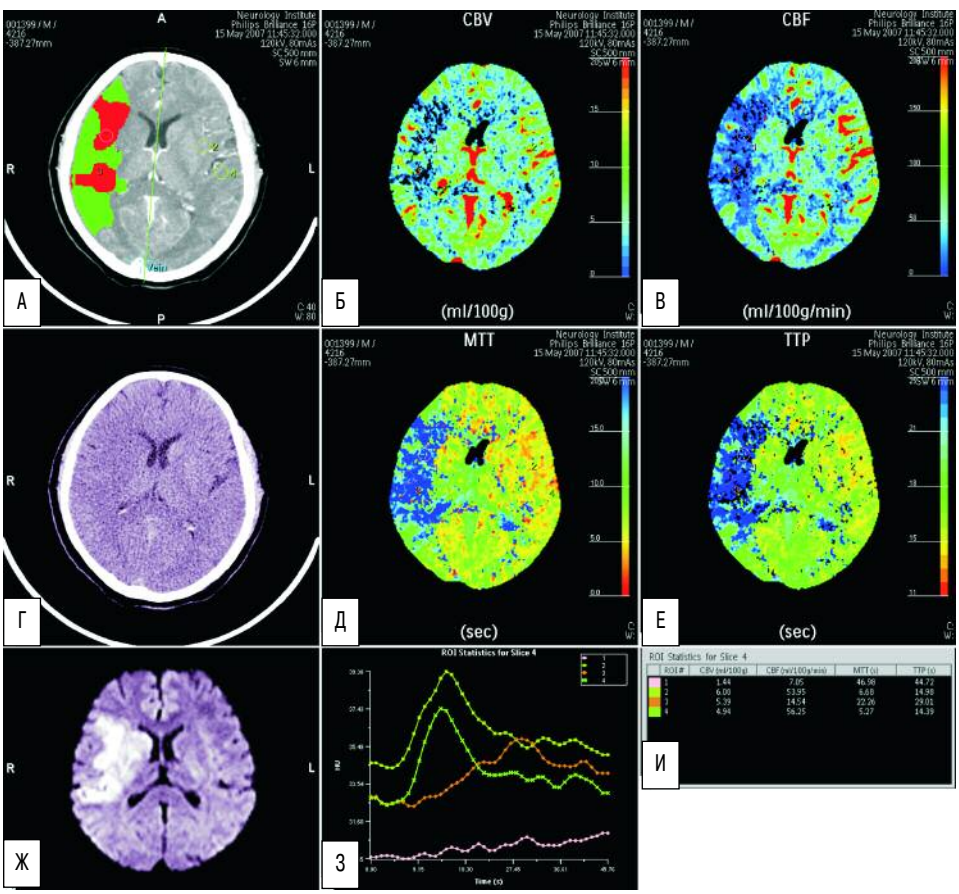


рис. 2: ПКТ-исследование у пациента 55 лет с инфарктом в правом полушарии большого мозга через 5 ч после начала заболевания

А – MIP-изображение с картированием зон сниженного CBF (отмечено зеленым) и сниженных CBF и CBV (отмечено красным) в правом полушарии. Используются предустановленные в программе обработки пороговые значения CBV и CBF. 1, 3 – области интереса в ишемизированной ткани, 2, 4 – симметричные области интереса в контрлатеральном полушарии. Б – карта CBV. Отмечается зона снижения CBV в правом полушарии. В – карта CBF. Зона снижения CBF превосходит по размеру зону пониженного CBV. Г – бесконтрастная КТ. Отмечается зона пониженной плотности в правом полушарии. Д и Е – карты MTT и TPP. Отмечается замедление прохождения КВ. Ж – ДВ-МРТ. Отмечается «острый» ишемический очаг в правом полушарии. З и И – графики «время–плотность» и количественные значения перфузионных параметров в выбранных областях интереса (см. А).

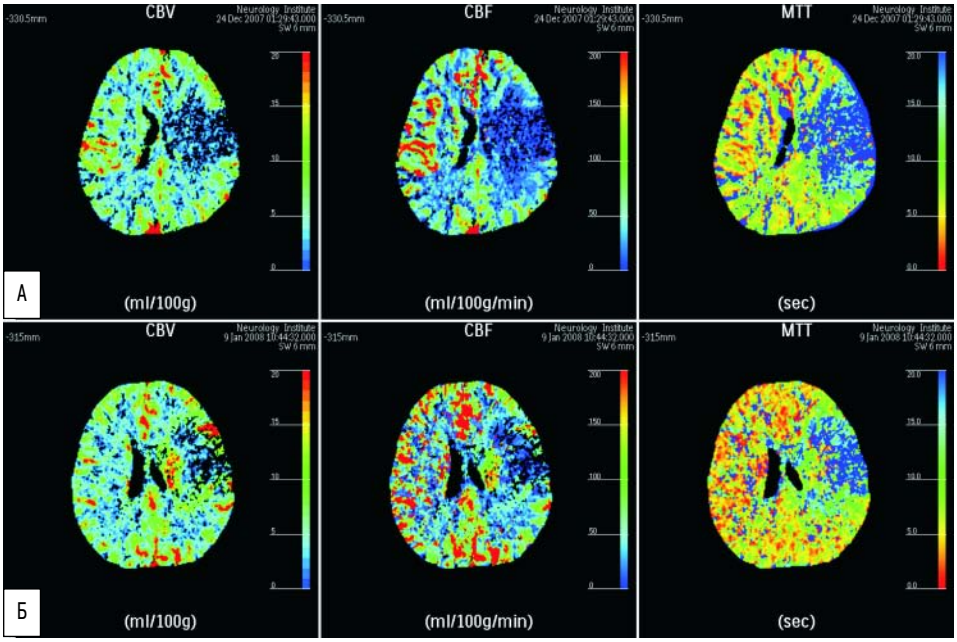


рис. 3: ПКТ-исследование у пациента 48 лет с инфарктом в левом полушарии головного мозга. Карты CBV, CBF и MTT
Серия А – через 19 ч после начала заболевания. Серия Б – через 14 дней после начала заболевания. Отмечается уменьшение размеров зон изменения всех перфузионных параметров, что свидетельствует о реперфузии в ишемическом очаге.

Несмотря на то, что ПКТ позволяет дать количественную оценку параметров мозгового кровотока, до сих не представляется возможным установить пороговые значения перфузионных показателей, которые позволили бы определить жизнеспособность ткани мозга. Это связано с тем, что абсолютные значения перфузионных параметров значительно варьируют в зависимости от алгоритма проведения исследования и обработки данных, выбора артериальной и венозной функций, наличия крупных сосудов в области интереса, сердечного выброса и т. д. Вариабельность количественных показателей перфузии находится в пределах 20–25%, и их надежность еще не была доказана в крупных клинических исследованиях, поэтому полезным может оказаться сравнение полученных данных между полушариями и вычисление относительных показателей. В работах, посвященных роли ПКТ при исследовании пациентов с острым инсультом, как правило, указываются значения перфузионных параметров, характерных для ядра инфаркта и пенумбры, которые основаны на данных ПЭТ-, МРТ-, ОФЭКТ- и Xe КТ-исследований у людей и животных [35]. Например, если в качестве пенумбры по ПКТ принималась зона с уменьшением CBF ≥34% по сравнению с контрольными значениями, а в качестве ядра инфаркта зона с уменьшением CBV ≤2,5 мл/100 г, то отмечалась хорошая корреляция между размерами ядра инфаркта по данным диффузионно-взвешенной (ДВ) МРТ и ПКТ-CBV и ишемической пенумбры по данным ПВ МРТ-MTT и ПКТ-CBF [28] (рис. 2).

Необходимо подчеркнуть, что выявление зон потенциально жизнеспособной и необратимо поврежденной ткани при формировании ишемического очага с помощью ПКТ основано не только на определении мозгового кровотока (CBF), а на оценке соотношения между кровотоком, объемом крови и длительностью прохождения крови в поврежденной области, т. е. всеми регистрируемыми параметрами перфузии.

Исходя из изложенного, наиболее чувствительным к изменению кровотока параметром перфузии является MTT. В то же время удлинение MTT не всегда свидетельствует о наличии клинически значимого перфузионного дефицита, как, например, в случае хорошего функционирования лептоменингеальных коллатералей, при котором CBF снижается незначительно. Зоне измененного MTT должна соответствовать область измененного CBF. Детальная оценка ишемического очага возможна при помощи анализа CBF и CBV. В целом чувствительность метода для выявления очагов ишемического повреждения составляет более 90%, специфичность – 100% [22]. Это особенно важно при проведении КТ-исследования в первые часы после появления клинической симптоматики, когда признаки ишемии на традиционных КТ-изображениях могут отсутствовать. Однако и при выявлении признаков некроза данные ПКТ способны помочь в определении истинного размера зоны нарушения кровоснабжения и оценить ее с точки зрения показателей перфузии.

Длительность существования ишемической пенумбры зависит как от времени, прошедшего от момента нарушения кровоснабжения мозговой ткани, так и от индивидуальных особенностей пациента. В первые 3 ч от начала заболевания пенумбра обнаруживается у 90–100% пациентов, однако в 75–80% случаев она выявляется и на протяжении первых 6 ч [13, 25]. Это свидетельствует о том, что использование методики оценки жизнеспособности ткани является оптимальным для отбора пациентов, которым показано проведение тромболитической терапии вне зависимости от временных характеристик. В дальнейшем, по мере развития необратимых изменений, кровоток в очаге, как правило, снижается (рис 3).

В целом практическая интерпретация параметров ПКТ при остром инсульте показана в таблице 4.

Кроме этого ПКТ позволила скорректировать традиционные представления о пенумбре. Понятие «инструментально выявленной пенумбры» значительно упрощает понимание происходящих в действительности процессов. Ткань в этой области, которая не погибает даже при отсутствии реперфузии, представляет собой т. н. участок «доброкачественной олигемии». Это имеет важное клиническое зна-

таблица 4: Терапевтическая тактика в зависимости от выявленных перфузионных нарушений в первые часы инсульта (по: 22, 32)

Зоны с измененными CBV и CBF совпадают Независимо от размеров очага лечение (реканализация) не требуется.
Большая зона с измененным CBV; зона с измененным CBF превышает зону с измененным CBV Возможно проведение реканализации в зависимости от времени, прошедшего заболевания и размеров очага. При размере зоны с измененным CBV >100 мл терапия не проводится.
Небольшая зона с измененным CBV; зона с измененным CBF превышает зону с измененным CBV Возможно, реканализация является оптимальным методом лечения. В случае, если от начала заболевания прошло длительное время, то терапия не проводится.

чение, поскольку методы лечения, применение которых основано на переоценке объема ткани в зоне риска, вероятно, окажутся слишком агрессивными для того участка мозговой ткани, которая, скорее всего, выживет и без активного вмешательства и при этом будут связаны с риском для пациента. В ряде исследований были продемонстрированы пороговые значения CBF, позволяющие разграничить пенумбру, которая трансформируется в зону инфаркта при отсутствии ранней реканализации (нежизнеспособная пенумбра), и пенумбру, ткань которой может выжить, несмотря на сохраняющуюся окклюзию артерий (жизнеспособная пенумбра) [29].

Преимущества и недостатки ПКТ

Основными проблемами, связанными с внедрением ПКТ, являются использование рентгеновского излучения и КВ, а также и ограниченность зоны охвата головного мозга. В настоящее время разрабатываются сканеры с большим массивом детекторов, способные выполнять «объемное» сканирование с ориентировочной оценкой перфузии всего мозга. Кроме того, в связи с наличием костных артефактов ПКТ нельзя использовать для исследования ишемических очагов в задней черепной ямке. Остается неопределенной роль ПКТ в прогнозе осложнений интервенционной терапии, в отличие от SPECT и КТ с ксеноновым усилением. Необходима стандартизация техники получения данных (например, выбор зоны артерии и вены, от которого зависят количественные значения параметров), а также изучение воспроизводимости и возможности сравнения данных в зависимости от сканера и оператора.

Несомненными достоинствами ПКТ являются возможность количественной оценки перфузионных показателей с созданием параметрических карт CBF, CBV и MTT, отсутствие потребности в специальном аппаратном обеспечении и радиофармпрепаратах, широкая распространенность мультидетекторной и спиральной КТ. Кроме того, имеется возможность сочетания различных методик КТ (в частности, КТА). К положительным моментам относятся также быстрота выполнения методики и относительно низкая чувствительность к движениям пациента, что особенно важно в ургентных условиях.

Перспективы использования ПКТ

Дополнительная информация о гемодинамике на капиллярном уровне, которая становится доступной при помощи ПКТ, может оказаться очень важной в будущем при проведении клинических исследований лечения ишемического инсульта. ПКТ может улучшить методику включения пациентов в исследования и способствовать набору только тех больных, вероятность эффективности терапии у которых наиболее высока. Комбинация КТА и ПКТ, которую условно называют «ангиографией на капиллярном уровне», может использоваться для выявления пациентов с окклюзирующим тромбозом крупных проксимальных сосудов, которым показано проведение внутриартериального тромболизиса [20]. Возможность при помощи количественных данных ПКТ выявлять участки мозговой ткани, которые еще сохраняют жизнеспособность, но могут погибнуть, если кровоток не будет восстановлен в ближайшее время, способно обеспечить обоснование для выбора максимального промежутка времени, в течение которого может проводиться тромболизис, в отличие от существующих в настоящее время произвольно выбранных временных рамок. ПВ МРТ уже используется для расширения времени «терапевтического окна» у пациентов с различными размерами очагов нарушений ДВ/ПВ МРТ-изображений. Аналогичную роль может играть и ПКТ [13].

Современные методы нейровизуализации, включая ПКТ, позволяют прогнозировать исход инсульта, на который влияют размер и локализация ишемического очага, а также наличие или отсутствие реканализации. Пенумбра постоянно изменяется, и на ее трансформацию влияет несколько факторов, включая время, прошедшее после начала заболевания, резидуальный и коллатеральный кровоток, уровень глюкозы, температура, гематокрит и исходное систолическое АД, а также проведенное лечение. Считается, что результаты ПКТ могут служить суррогатным маркером тяжести инсульта и, возможно, превосходят по прогностической значимости такие показатели, как оценка по NIHSS и ASPECTS [22].

Несмотря на большое количество исследований на животных, продемонстрировавших преимущество нейропротективных агентов, единственным методом с доказанной эффективностью в плане улучшения исхода у человека является внутривенный и внутриартериальный тромболизис. В то же время, вероятно, ишемизированная, но потенциально жизнеспособная ткань пенумбры является идеальной мишенью для нейропротективных агентов. ПКТ и другие методики изучения церебральной перфузии могут использоваться для отбора пациентов в такие исследования [33].

Остается малоизученным потенциал ПКТ в изучении хронических ишемических состояний головного мозга. Очевидно, что применение в этих случаях методов относительной оценки мозгового кровотока, которые основаны на сравнении перфузионных показателей в области интереса с зоной ненарушенного кровотока (симметричная область контрлатерального полушария или ткань мозжечка), ограничивается отсутствием у этих пациентов такой «контрольной» области. Возможно, именно ПКТ, позволяющая получить абсолютные величины церебральной перфузии, будет обладать в этой области определенным преимуществом [27].

В настоящее время разрабатываются алгоритмы ПКТ, которые позволяют оценить проницаемость гематоэнцефалического барьера при остром инсульте. Было показано, что последняя коррелирует с исходом заболевания [22].

Заключение

ПКТ может служить надежным и доступным инструментом диагностики ишемического инсульта в острейшем периоде, который проводится в качестве необременительного дополнения к традиционному КТ-исследованию и позволяет определить целесообразность проведения того или иного вида тромболитической терапии у конкретного пациента вне зависимости от временных рамок. Полученные данные делают возможным точное определение распространенности зоны дисгемии и разграничение необратимо поврежденной ткани и пенумбры, что позволяет быстро выбрать тактику дальнейшего лечения и потом оценить его эффективность. Внедрение новых возможностей КТ-сканеров и программного обеспечения будет способствовать увеличению скорости, размеров и разрешения ПКТ. Таким образом, ПКТ представляет собой пример эффективного использования возможностей нейровизуализации для внедрения новейших методов лечения и исследования патофизиологии острого ишемического инсульта.

Список литературы

1. *Корниенко В.Н., Пронина И.Н. (ред.)* Диагностическая нейрорадиология. М., 2006.
2. *Суслина З.А., Пирадов М.А. (ред.)* Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. М.: МЕДпресс-информ, 2008.
3. *Корниенко В. Н., Пронин И. Н., Пьяных И. С. и др.* Исследование тканевой перфузии головного мозга методом компьютерной томографии. Медицинская визуализация 2007; 2: 70–81.
4. *Суслина З.А. (ред.)* Очерки ангионеврологии. М.: Атмосфера, 2005.
5. *Суслина З.А., Варакин Ю.Я.* Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. Время подводить итоги. Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2007; 1(2): 22–28.
6. *Adams H.P., del Zoppo G., Alberts M.J. et al.* Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke. Stroke 2007; 38: 1655–1711
7. *Astrup J., Siesjo B.K., Symon L.* Thresholds in cerebral ischemia – the ischemic penumbra. Stroke 1981; 12: 723–725.
8. *Axel L.* Cerebral blood flow determination by rapidsequence computed tomography. Radiology 1980; 137: 679–686.
9. *Baron J.C.* Perfusion thresholds in human cerebral ischemia: historical perspective and therapeutic implications. Cerebrovasc. Dis. 2001; 11 (Suppl. 1): 2–8.
10. *Cenic A., Nabavi D.G., Craen R.A. et al.* Dynamic CT measurement of cerebral blood flow: a validation study. Am. J. Neuroradiol. 1999; 20: 63–73.
11. *Eastwood J.D., Lev M.H.,Wintermark M. et al.* Correlation of early dynamic CT perfusion imaging with whole-brain MR diffusion and perfusion imaging in acute hemispheric stroke. Am. J. Neuroradiol. 2003; 24: 1869–1875.
12. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack. 2008.
13. *Hacke W., Albers G., Al-Rawi Y. et al.* The Desmoteplase in Acute Stroke Trial (DIAS): A Phase II MRIBased 9-hour Window Acute Stroke Thrombolysis Trial with Intravenous Desmoteplase. Stroke 2005; 36: 66–73.
14. *Heiss W.D.* Flow thresholds for functional and morphological damage of brain tissue. Stroke 1983; 14: 329–31.
15. *Heiss W.D.* Ischemic penumbra: evidence from functional imaging in man. J. Cereb. Blood Flow Metab. 2000; 20: 1276–93.
16. *Hoeffner E.G., Case I., Jain R. et al.* Cerebral Perfusion CT: Technique and Clinical Applications. Radiology 2004; 231: 632–644.
17. *Hossmann K.A.* Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. Ann Neurol. 1994; 36: 557–565.
18. *Hossmann K.A.* Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. Ann. Neurol. 1994; Oct., 36 (4): 557–65.
19. *Latchaw R.E., Yonas H., Hunter G.J. et al.* Guidelines and Recommendations for Perfusion Imaging in Cerebral Ischemia: A Scientific Statement for Healthcare Professionals by the Writing Group on Perfusion Imaging, From the Council on Cardiovascular Radiology of the American Heart Association. Stroke 2003; 34: 1084–1104.
20. *Lev M.H., Farkas J., Rodriguez V.R. et al.* CT angiography in the rapid triage of patients with hyperacute stroke to intraarterial thrombolysis: accuracy in the detection of large vessel thrombus. J. Comput. Assist Tomogr. 2001; 25: 520–528.
21. *Mehta N., Lev M.H., Mullins M.E. et al.* Prediction of final infarct size in acute stroke using cerebral blood flow/cerebral blood volume mismatch: added value of quantitative first pass CT perfusion imaging in successfully treated versus unsuccessfully treated/untreated patients. Proceedings of the 41st Annual Meeting of the American Society of Neuroradiology. Washington DC, 2003.
22. *Miles K.A., Eastwood J.D., Konig M. (eds.)* Multidetector Computed Tomography in Cerebrovascular Disease. CT Perfusion Imaging. Informa UK, 2007.
23. *Nabavi D.G., Cenic A., Craen R.A. et al.* CT assessment of cerebral perfusion: experimental validation and initial clinical experience. Radiology 1999; 213: 141–149.
24. *Nabavi D.G., Cenic A., Dool J. et al.* Quantitative assessment of cerebral hemodynamics using CT: stability, accuracy, and precision studies in dogs. J. Comput. Assist. Tomogr. 1999; 23: 506–515.
25. *Parsons M.W., Barber P.A., Chalk J. et al.* Diffusionand perfusion-weighted MRI response to thrombolysis in stroke. Ann. Neurol. 2002; 51: 28–37.
26. *Parsons M.W.* Perfusion CT: is it clinically useful? International Journal of Stroke 2008; 3 (February): 41–50.
27. *Roberts H.C., Dillon W.P., Smith W.S.* Dynamic CT Perfusion to Assess the Effect of Carotid Revascularization in Chronic Cerebral Ischemia. Am. J. Neuroradiol. 2000; 21: 421–425.
28. *Roccatagliata L., Lev M.H., Mehta N. et al.* Estimating the size of ischemic regions on CT perfusion maps in acute stroke: is freehand visual segmentation sufficient? Proceedings of the 89th Scientific Assembly and Annual Meeting of the Radiological Society of North America. Chicago, 2003; Ill: 1292.
29. *Schaefer P.W., Ozsunar Y., He J. et al.* Assessing tissue viability with MR diffusion and perfusion imaging. Am. J. Neuroradiol. 2003; 24: 436–443.
30. *Schlaug G., Benfield A., Baird A.E. et al.* The ischemic penumbra: operationally defined by diffusion and perfusion MRI. Neurology 1999; 53: 1528–1537.
31. *Schramm P., Schellinger P.D., Klotz E. et al.* Comparison of perfusion computed tomography and computed tomography angiography source images with perfusion-weighted imaging and diffusion-weighted imaging in patients with acute stroke of less than 6 hours' duration. Stroke 2004; 35 (7): 1652–1658.
32. *Shetty S.H., Lev M.H.* CT perfusion. In: Gonzalez R.G., Hirsch J.A., Koroshetz W.J. et al. (eds.) Acute Ischemic Stroke. Imaging and Intervention. Berlin–Heidelberg: Springer-Verlag, 2006.
33. *Warach S.* New imaging strategies for patient selection for thrombolytic and neuroprotective therapies. Neurology 2001; 57: S48–S52.

34. *Wintermark M., Reichhart M., Cuisenaire O. et al.* Comparison of admission perfusion computed tomography and qualitative diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging in acute stroke patients. Stroke 2002; 33: 2025–2031.

35. *Wintermark M., Reichhart M., Thiran J.P. et al.* Prognostic accuracy of cerebral blood flow measurement by perfusion computed tomography, at the time of emergency room admission, in acute stroke patients. Ann. Neurol. 2002; 51: 417–432.

36. *Wintermark M., Sesay M., Barbier E. et al.* Comparative Overview of Brain Perfusion Imaging Techniques. Stroke 2005; 36: 83–99.

37. *Wintermark M., Thiran J.P., Maeder P. et al.* Simultaneous measurement of regional cerebral blood flow by perfusion CT and stable xenon CT: a validation study. Am. J. Neuroradiol. 2001; 22: 905–914.

CT-perfusion in acute ischemic stroke

D.V. Sergeev, A.N. Lavrentyeva, M.V. Krotenkova

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

Key words: CT-perfusion, acute ischemic stroke.

Current approaches to the diagnostics of acute stroke rely on methods of visualization that assess not only anatomical changes of the ischemic brain, but also allow to evaluate the potential effectiveness and safety of thrombolytic therapy beyond therapeutic "time window" and to study pathophysiological features of cerebral ischemia. Perfusion CT (PCT) is discussed herein as a reliable and easily available tool for acute ischemic stroke diagnostics, used as an add-on to conventional CT scanning. PCT rapidly distinguishes the volume of irreversible damaged tissue and penumbra, and hence to choose optimal treatment approach and to assess its effectiveness. Technical and clinical features of PCT are reviewed, along with interpretation of PCT results in the view of pathophysiological mechanisms of cerebral ischemia, advantages and disadvantages of the technique and perspectives of its further development.

Церебральная амилоидная ангиопатия

Л.А. Добрынина, Л.А. Калашникова, Р.Н. Коновалов, А.С. Кадыков

Научный центр неврологии РАМН, Москва

Церебральная амилоидная ангиопатия (ЦАА) характеризуется отложением бета-амилоида в корковых и лептоменингеальных артериях среднего и небольшого калибра, который нарушает нормальную структуру сосудистой стенки. ЦАА является одной из достаточно частых причин поверхностно расположенных внутримозговых кровоизлияний и когнитивных нарушений у пациентов старших возрастных групп. Описан больной 52 лет с ЦАА. Клиническая картина заболевания была представлена повторными корково-субкортикальными (лобарными) кровоизлияниями, когнитивными нарушениями (КН) субкортикального типа и эпилептическими припадками (ЭП). МРТ в режимах Т2 и Т1 обнаружила поверхностно расположенные очаговые изменения, соответствовавшие перенесенным кровоизлияниям. МРТ в режиме градиентное эхо (Т2) обнаружила множественные небольшие, асимптомно развившиеся кровоизлияния в коре и подлежащем белом веществе. Повторная МРТ головного мозга (Т2*-режим) через 3 месяца обнаружила появление новых клинически асимптомных кровоизлияний. Артериальная гипертония как причина кровоизлияний была исключена на основе нетипичной для нее локализации очагов (поверхностная, а не глубинная). Диагноз ЦАА был поставлен на основе международных Бостонских критериев, включающих наличие множественных лобарных, корковых и корково-подкорковых кровоизлияний, не связанных с приемом антикоагулянтов, мальформациями, васкулитом и т.д. Большое значение в диагностике имеет МРТ в режиме градиентное эхо (Т2*), позволяющая выявить клинически асимптомные кровоизлияния.*

Ключевые слова: церебральная амилоидная ангиопатия, лобарные кровоизлияния, когнитивные нарушения.

Церебральная амилоидная ангиопатия представляет собой заболевание, которое чаще всего встречается в пожилом и старческом возрасте и характеризуется отложением бета-амилоида (βА) в корковых и лептоменингеальных артериях среднего и небольшого калибра. Отложение βА разрушает нормальную структуру сосудистой стенки, вызывает развитие в ней фибриноидного некроза, микроаневризм, которые служат причиной кровоизлияний, расположенных, как правило, в коре и субкортикальном белом веществе (БВ) [11, 13, 20, 25]. Кроме того, βА нарушает реактивность стенки артерий поверхности мозга, от которых отходят сосуды, кровоснабжающие БВ полушарий, а также вызывает легкое или умеренное сужение просвета церебральных артерий. Эти изменения являются причиной небольших ишемических очагов в коре и диффузной ишемии БВ полушарий головного мозга. [22, 24]. Отложение βА при ЦАА, как следует из названия, происходит только в артериях мозга и не есть проявление генерализованного амилоидоза.

Частота амилоидной ангиопатии зависит от возраста и, по данным патоморфологического исследования, составляет 5–10% в 60–69 лет, до 25% в 70–79 лет и более 40% в возрасте старше 80 лет [11].

Различают спорадические и наследственные формы ЦАА, отличающиеся тем, что первые дебютируют примерно на 20 лет раньше [27, 28]. Источником отложения сосудистого амилоида служит нейрональный 42-аминокислотный βА. Нарушение его расщепления приводит к накоплению 40-аминокислотного βА, который избирательно откладывается в сосудистой стенке [15]. Фактором риска развития ЦАА является генотип аполипопротеина, включающий є 2 и є 4 аллели [6, 12, 21].

Основным клиническим проявлением ЦАА служат кровоизлияния, которые в соответствии с избирательным поражением артерий коры и лептоменингеальных артерий чаще всего располагаются в коре и подлежащем БВ головного мозга (лобарные или долевые кровоизлияния), иногда они локализуются в мозжечке. Кровоизлияние в ствол и подкорковые ганглии нехарактерны для ЦАА. В связи с поверхностной локализацией кровоизлияний кровь нередко попадает в субарахноидальное пространство. В редких случаях развиваются изолированные субарахноидальные и субдуральные кровоизлияния. Еще одной характерной чертой кровоизлияний при ЦАА, отличающих их от кровоизлияний при артериальной гипертонии, является их склонность к рецидивам и множественность [8, 13, 17, 25, 26].

Другие клинические проявления ЦАА включают преходящие неврологические симптомы и локальные или вторично генерализованные эпилептические припадки, в основе которых лежит преходящая ишемия коры головного мозга, небольшие корковые инфаркты или небольшие кровоизлияния [10].

Еще одним клиническим проявлением ЦАА служат когнитивные нарушения разной степени выраженности, включая деменцию. Их основной причиной служит ишемическое повреждение БВ головного мозга. Последнее, в свою очередь, обусловлено гипоперфузией, вызванной нарушением сосудистой реактивности и сужением просвета артерий поверхности мозга, от которых отходят артерии, кровоснабжающие БВ [5, 16, 19, 23]. Имеется параллелизм между нарастанием тяжести поражения БВ и увеличением риска внутримозговых кровоизлияний, что косвенно свидетельствует о том, что в их основе лежит единый патологический процесс – ЦАА [5, 23].

До недавнего времени диагноз ЦАА ставился только при патоморфологическом исследовании. В настоящее время большое значение в прижизненной диагностике ЦАА принадлежит МРТ, позволяющей выявить характерные для этого заболевания множественные кровоизлияния

корковой или корково-субкортикальной локализации. Наибольшую чувствительность в выявлении небольших кровоизлияний имеет МРТ в режиме Т2 градиентное эхо, обозначаемым в отечественной литературе также как режим Т2-гемо или Т2* [4, 9, 18]. Компьютерная томография и МРТ в стандартных режимах имеют значительно меньшие диагностические возможности. По сравнению с ними МРТ в режиме Т2 градиентное эхо повышает выявляемость небольших внутримозговых кровоизлияний с 28% до 73%, что имеет принципиальное значение для диагностики ЦАА [18].

К настоящему времени на основании морфологических, нейровизуализационных и клинических исследований разработаны международные (Бостонские) критерии диагностики ЦАА, надежность которых подтверждена патоморфологическими исследованиями [7, 18]. Согласно этим критериям, выделяют следующие степени достоверности диагноза ЦАА:

1. Достоверная ЦАА, подтвержденная патоморфологическим исследованием мозга:

– лобарное корковое или корковосубкортикальное кровоизлияние;

– тяжелая церебральная амилоидная ангиопатия;

– отсутствие других диагностически значимых повреждений.

2. Вероятная ЦАА, подтвержденная морфологическим исследованием фрагментов мозга (удаленное лобарное кровоизлияние, биоптаты коры головного мозга) и клиническими данными:

– лобарное, корковое или корковосубкортикальное кровоизлияние;

– наличие в биоптатах мозга изменений, характерных для ЦАА;

– отсутствие других диагностически значимых повреждений.

3. Вероятная ЦАА, подтвержденная клиническими и нейровизуализационными данными:

– множественные лобарные, корковые или корково-субкортикальные кровоизлияния;

– возраст больных 55 лет и старше;

– отсутствие других причин кровоизлияний (прием антикоагулянтов с МНО>3, травма, опухоль головного мозга, мальформации, васкулиты, коагулопатии и др.)

4. Возможная ЦАА, подтвержденная клиническими и нейровизуализационными данными:

– единичное лобарное, корковое или корково-субкортикальное кровоизлияние;

– возраст 55 лет и старше;

– отсутствие других причин кровоизлияний.

Несмотря на разработанные международные критерии клинической диагностики ЦАА, отечественным неврологам данная патология практически незнакома в связи с отсутствием публикаций в отечественной литературе. Большинству больных с ЦАА, по-видимому, ставится диагноз внутримозгового кровоизлияния неясного генеза, если АД у больного не повышено или причиной считается сопутствующая артериальная гипертония, несмотря на нетипичную для нее локализацию кровоизлияния. Если заболевание дебютирует когнитивными нарушениями, обычно ставится диагноз дисциркуляторной энцефалопатии, тем более что при МРТ обнаруживается поражение белого вещества полушарий головного мозга (лейкоареоз).

В связи с неосвещенностью проблемы ЦАА и диагностическими трудностями приводим краткое описание наблюдавшегося нами больного с вероятной ЦАА (по международным Бостонским критериям).

Больной Я., 52 лет, находился на обследовании и лечении в 3-м сосудистом отделении НЦН РАМН повторно осенью 2006 и 2007 годов и летом 2007 года.

Жалобы при поступлении на слабость и повышение мышечного тонуса в левой ноге, приступы потери сознания с судорогами, сопровождающимися поворотом головы вправо, снижение памяти.

Анамнез заболевания. С 2002 года отмечается непостоянное повышение АД, максимально до 180/120 мм рт. ст. Постоянно гипотензивные препараты не принимал. 9 марта 2006 года после физической нагрузки и приема душа развилась слабость в левых конечностях. Головной боли не было. АД не измерял. Лечился в больнице по месту жительства. Диагноз – острое нарушение мозгового кровообращения (НМК) ишемического характера. Постепенно сила в руке восстановилась полностью, в ноге – незначительно. 11 августа 2006 года остро развились выраженная головная боль, тошнота, рвота, общая слабость, речевые нарушения – в течение нескольких дней всех называл именем «Витя», односложно отвечал на вопросы, отмечался перекос лица. События острого периода практически не помнит. АД при измерении 12.08.06 г. было повышено, цифры неизвестны. Лечился дома гипотензивными препаратами. 1.09.2006 г. (20-й день инсульта) проведена КТ головного мозга, которая выявила округлый очаг гетерогенных значений плотности (повышенной и пониженной) в коре и прилежащем белом веществе лобной доли слева – гематома в стадии организации (рис. 1).

рис. 1: КТ головного мозга больного Я., 52 года (20-й день после второго инсульта)
Гематома в стадии организации в коре и прилежащем белом веществе левой лобной доли (стрелка).

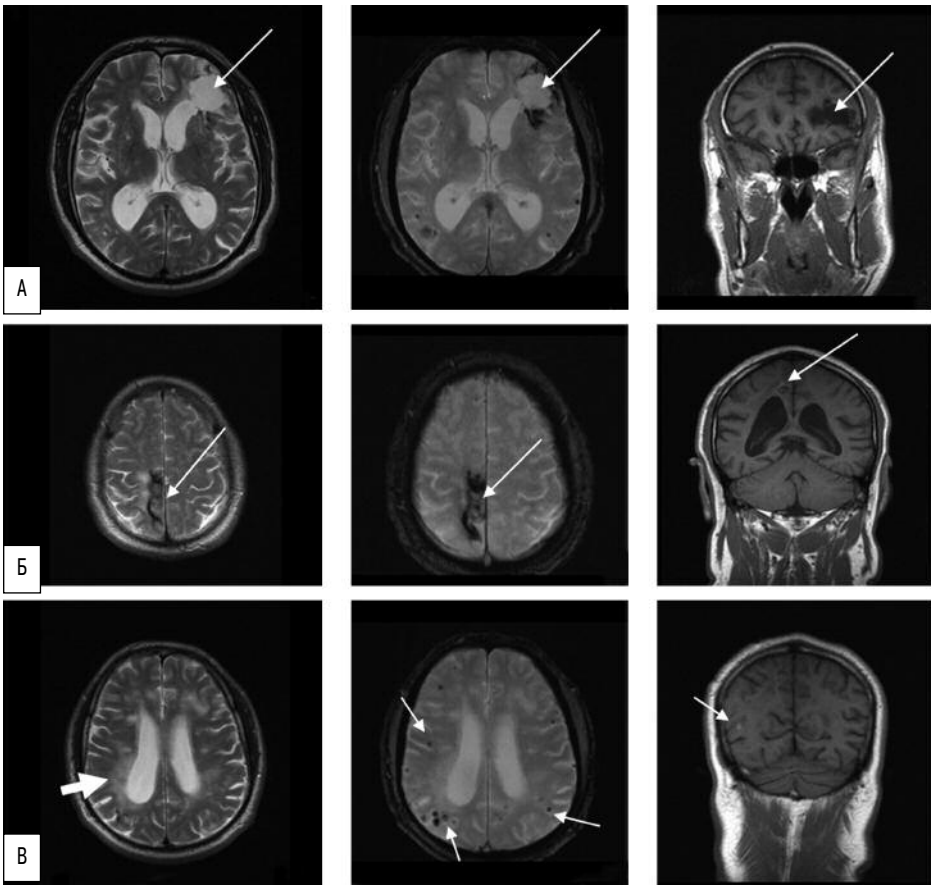


рис. 2: МРТ головного мозга больного Я., 52 года (16 месяцев после первого, 11 месяцев после второго инсульта)

А – очаг в коре и подлежащем белом веществе левой лобной доли, представленный в режимах Т2 и Т2 градиентное эхо (Т2*) повышенным МР-сигналом, окруженным зоной пониженного МР-сигнала (отложение гемосидерина), в режиме Т1 – пониженным МР-сигналом: постгеморрагическая киста (стрелка). Б – очаг в субкортикальном белом веществе и коре правой теменной доли, представленный в режимах Т2 и Т1 МР-сигналом гетерогенной интенсивности, в режиме Т2 градиентное эхо (Т*) – сигналом неоднородно пониженной интенсивности: геморрагические изменения (стрелка). В – множественные небольшие очаги, расположенные субкортикально и в коре, хорошо видимые в режиме Т2 градиентное эхо (Т2*) в виде пониженного МР-сигнала (кровоизлияния) (стрелки) и не видимые в режиме Т2. Некоторые очаги в режиме Т1 имеют повышенный МР-сигнал: подострые кровоизлияния (стрелка). Двухстороннее диффузно-очаговое изменение перивентрикулярного белого вещества: лейкоареоз (толстая стрелка).

В октябре 2006 года был впервые госпитализирован в 3-е сосудистое отделение НЦН РАМН. При поступлении: АД – 150/110 мм рт. ст. В неврологическом статусе: легкий парез лицевого и подъязычного нервов слева по центральному типу, умеренный парез левой ноги, больше выраженный в дистальном отделе, с высоким мышечным тонусом. Сухожильные рефлексы живые, выше слева. Симптом Бабинского слева. Ходит самостоятельно с опорой на палочку, себя полностью обслуживает. Левосторонняя гемигипестезия, нарушение суставно-мышечного чувства в пальцах левой стопы. Память снижена.

Результаты дополнительных исследований. Консультация окулиста: застой дисков зрительных нервов, при повторном исследовании через 3 недели – положительная динамика. Консультация психолога: выраженное снижение объема слухоречевой памяти, фрагментарность зрительного восприятия, инертность и стереотипия в серийном счете и при воспроизведении запоминаемых слов, конструктивные ошибки, высокая степень истощаемости. ЭЭГ: в лобных отделах правого полушария регистрируется пароксизмальные формы активности в виде преходящих групп медленных волн и эпилептиформных знаков, которые значительно усиливаются при гипервентиляции. В задне-лобно-височных отделах левого полушария регистрируется очаговая медленная активность, менее выраженная в теменных отделах правого полушария. ЭКГ, ЭхоКГ – без особенностей. В общем, биохимическом анализах крови и коагулограмме существенных отклонений от нормы не отмечено. В результате проведенного лечения (ноотропные, гипотензивные, сосудистые препараты, антиагреганты) изменений в состоянии больного не отмечено. Выписан с диагнозом: кровоизлияние в левое полушарие головного мозга на фоне артериальной гипертонии. После выписки постоянно принимал индап, энап. Родственники стали отмечать нарастающую безинициативность, инертность, нежелание выполнять привычные домашние обязанности, перепады настроения от благодушия до резкого возбуждения. АД иногда повышалось до 170/110 мм рт. ст. 30 апреля и 20 июня 2007 г. у больного развились два общих судорожный припадка, во время которых отмечался поворот головы вправо. 20.07.07 г. был повторно госпитализирован в НЦ неврологии РАМН. При поступлении: АД – 160/100 мм рт. ст. Неврологический статус прежний. Впервые была проведена МРТ головного мозга. В коре и подлежащем белом веществе левой лобной доли выявлен округлый очаг с четкими контурами размером 3,5 х 2,3 см (постгеморрагическая киста). В режимах Т2 и Т2 градиентное эхо (Т2*) очаг представлен повышенным МР-сигналом, окруженным зоной пониженного МР-сигнала (отложение гемосидерина), в режиме Т1 – пониженным МР-сигналом (рис 2 А). Выявлен также очаг в субкортикальном белом веществе и коре правой теменной доли, представленный в режимах Т2 и Т1 МР-сигналом гетерогенной интенсивности, в режиме Т2 градиентное эхо (Т2*) – сигналом неоднородно пониженной интенсивности: геморрагические изменения (рис. 2 Б). Кроме того, в режиме Т2 градиентное эхо (Т2*) субкортикально и в коре выявлены множественные небольшие очаги пониженного МР-сигнала (кровоизлияния), которые не видны в режиме Т2. Некоторые из них в режиме Т1 имели повышенный МР-сигнал (подострые кровоизлияния) (рис. 2 В). Также обнаружено двухстороннее диффузно-очаговое изменение перивентрикулярного белого вещества (лейкоареоз), более выраженное около задних отделов тел боковых желудочков. Заметно расши-

рен третий желудочек, умеренно – боковые. Спиральная КТ головного мозга, проведенная через 10 часов после развившегося в стационаре эпилептического припадка, свежих кровоизлияний не выявила. МР-ангиография патологических изменений в крупных интракраниальных и интрацеребральных артериях не обнаружила. Ультразвуковое исследование МАГ – без особенностей. ЭЭГ по сравнению с предыдущим исследованием – без существенной динамики. При повторном нейропсихологическом осмотре отмечено умеренное снижение слухоречевой памяти, трудности в конструктивно-пространственных пробах, счетных операциях, в пробе на реципрокную координацию, инертность, колебание работоспособности.

В дальнейшем у больного продолжали нарастать когнитивные и эмоциональные нарушения: безинициативность, безучастность, сменяющихся избыточной нецелесообразной деятельностью, упрямость и негативизм, равнодушие, эгоизм, перепады настроения от благодушия до резкого возбуждения, снижение памяти, трудности приобретения новых навыков и утрата старых. Нарастание когнитивных расстройств было подтверждено повторным нейропсихологическим осмотром. При повторной МРТ, проведенной через 3 месяца (ноябрь 2007 года) в режиме Т2 и Т2 градиентное эхо отмечено появление новых небольших кровоизлияний, клинически развившихся асимптомно (рис.3). Степень выраженности гидроцефалии и лейкоареоза оставалась прежней.

Таким образом, клиническая картина заболевания у больного Я., 52 лет, была представлена повторными НМК, эпилептическими припадками и нарастающими когнитивными нарушениями. НМК, согласно данным нейровизуализации, были обусловлены кровоизлияниями в коре и субкортикальном БВ (лобарные кровоизлияния), хотя клинически первый инсульт был ошибочно расценен как ишемический. Наряду с двумя лобарными кровоизлияниями, вызвавшими развитие очаговых неврологических симптомов, при МРТ в режиме Т2 градиентное эхо были обнаружены множественные небольшие кровоизлияния в коре и подлежащем белом веществе, клинически развившиеся асимптомно. Эпилептические припадки, по-видимому, были связаны с очагом эпилептической активности в коре правой лобной доли. На это указывали клинические данные, а именно поворот головы вправо во время припадка и данные ЭЭГ, обнаружившие в лобной области справа пароксизмальную активность и эпилептиформные знаки. Очаг эпилептической активности, по-видимому, был обусловлен преходящей ишемией коры правой лобной доли, так как КТ, проведенная после очередного эпилептического приступа, не обнаружила в этой области очаговых изменений, в том числе и свежих кровоизлияний. Уместно отметить, что эпилептические припадки не являлись проявлением постинсультной эпилепсии, так как топически не были обусловлены постгеморрагическими кистами.

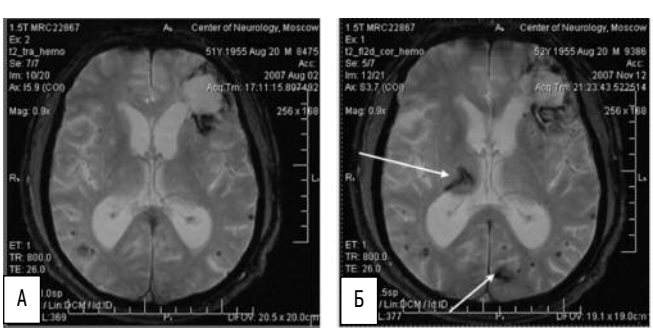


рис. 3: МРТ головного мозга (режим Т2*), проведенная с интервалом 3 месяца
А – МРТ от 2.07.07 г. Б – МРТ от 12.11.07 г. Вновь развившиеся (клинически асимптомно) кровоизлияния в коре, подлежащем белом веществе головного мозга и зрительном бугре (стрелки), которые не определялись при исследовании от 2.07.07 г.

Прогрессивно нарастающие когнитивные нарушения, согласно клиническим данным (аспонтанность, адинамия, замедление всех психических процессов), носили подкорковый характер и были следствием диффузно-очагового поражения БВ полушарий головного мозга, которое нарушало связь коры с нижерасположенными активирующими структурами, а также между различными участками коры. Конструктивно-пространственные нарушения и затруднение счета, по-видимому, были результатом вторичной инактивации коры задне-теменно-височной области слева вследствие поражения БВ задних отделов головного мозга. Такой механизм развития отмеченных расстройств ранее был продемонстрирован нами в клинико-патоморфологическом исследовании случая субкортикальной артериосклеротической энцефалопатии [3]. Согласно данным литературы, наряду с поражением БВ определенное значение в развитии КН имеют и изменения в коре головного мозга (кровоизлияния, инфаркты) [10].

Комплексная оценка клинических и нейровизуализационных данных (лобарное кровоизлияние, множественные небольшие кровоизлияния в коре и подлежащем белом веществе, которые не были связаны с гипокоагуляцией, сосудистыми мальформациями, травмами, васкулитом) впервые позволила поставить диагноз вероятной ЦАА (согласно Бостонским критериям).

Следует особо подчеркнуть продемонстрированные нашим наблюдением и известные из литературы большие возможности МРТ по сравнению с КТ в обнаружении постгеморрагических кист, а также наибольшую информативность МРТ в режиме Т2 градиентное эхо для обнаружения множественных небольших кровоизлияний, которые являются основным диагностическим критерием ЦАА [4, 9, 14, 18].

Необходимо также отметить, что такие клинические проявления, как нарастающие КН, ЭП, лейкоареоз, имевшиеся у нашего больного и пациентов, описанных в литературе [5, 10, 19, 23], часто встречаются при ЦАА, хотя и не входят в состав Бостонских диагностических критериев.

Дифференциальный диагноз ЦАА как причины повторных кровоизлияний и КН проводился с артериальной гипертонией. Последняя, как известно, является наиболее частой причиной внутримозговых кровоизлияний и диффузно-очагового ишемического поражением БВ, проявляющегося КН [1, 2]. Проведение дифференциального диагноза с артериальной гипертонией тем более важно, что она имелась у нашего больного и, согласно данным литературы, в качестве сопутствующего заболевания присутствует более чем у половины больных с ЦАА [18]. Однако следует обратить внимание на то, что кровоизлияния располагались в коре и субкортикальной области, что нетипично для гипертонических кровоизлияний, которые чаще всего локализуются в области базальных ганглиев, зрительного бугра и прилежащих к ним отделов белого вещества. Кроме того, для артериальной гипертонии нехарактерно развитие множественных кровоизлияний в коре, которые были обнаружены у нашего пациента.

В заключение еще раз следует подчеркнуть, что знакомство неврологов с не описанной в отечественной литературе ЦАА позволит расширить спектр заболеваний, с которыми следует проводить дифференциальный диагноз при уточнении причин внутримозговых кровоизлияний, поражения БВ полушарий головного мозга у больных с КН, а также эпилептических припадков. В свою очередь, это принципиально важно для определения тактики лечения. Хотя на сегодняшний день заболевание является некурабельным, больным противопоказано назначение антикоагулянтов и антиагрегантов, учитывая имеющуюся у них наклонность к повторным церебральным кровоизлияниям.

Список литературы

1. *Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С.* Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии. М.: Медицина, 1997: 202–225.

2. *Калашникова Л.А.* Неврологические аспекты сосудистой деменции. Очерки ангионеврологии. М.: Атмосфера. 2005: 277–288.

3. *Калашникова Л.А., Гулевская Т.С., Кадыков А.С. и др.* Субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия (клинико-морфологическое исследование). Неврологический журнал 1998; 2: 7–13.

4. *Chao C.P., Kotsenas A.L., Broderick D.F.* Cerebral amyloid angiopathy: CT and MR imaging findings. Radiographics 2006; 26 (5): 1517–31.

5. *Chen Y.W., Gurol M.E., Rosand J. et al.* Progression of white matter lesions and hemorrhages in cerebral amyloid angiopathy. Neurology 2006; 67 (1): 83–7.

6. *Greenberg S.M., Briggs M.E., Hyman B.T. et al.* Apolipoprotein E e4 is associated with the presence and earlier onset of hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. Stroke 1996; 27: 1333–1337.

7. *Greenberg S.M., Edgar M.A.* Case records of the Massachusetts General hospital. N. Engl. J. Med. 1996; 335: 189–196.

8. *Greenberg S.M., Eng J.A., Ning M. et al.* Hemorrhage burden predicts recurrent intracerebral hemorrhage after lobar hemorrhage. Stroke 2004; 35: 1415–1420.

9. *Greenberg S.M., Finklestein S.P., Schaefer P.W.* Petechial hemorrhages accompanying lobar hemorrhages: detection by gradient-echo MRI. Neurology 1996; 46: 1751–1754.

10. *Greenberg S.M., Vonsattel J.P., Stakes J.W. et al.* The clinical spectrum of cerebral amiloid angopathy: presentation without lobar hemorrhage. Neurology 1993; 43: 2073–2079.

11. *Greenberg S.M., Vonsattel J.-P.G.* Diagnosis of cerebral amiloid angiopathy. Sensitivity and specificity of cortical biopsy. Stroke 1997; 28: 1418–1422.

12. *Greenberg S.M., Vonsattel J.-P.G., Segal A.Z.* Association of apolipoprotein E ϵ2 and vasculopathy in cerebral amyloid angiopathy. Neurology 1998; 50: 961–965.

13. *Greenberg S.M.* Cerebral amiloid angiopathy. Neurology 1998; 51: 690–694.

14. *Hendricks H.T., Franke C.L., Theunissen P.H.* Cerebral amiloid angiopathy: diagnosis by MRI and brain biopsy. Neurology 1990; 40: 1308–1310.

15. *Herzig M.C., Van Nostrand W.E., Jucker M.* Mechanism of cerebral beta-amyloid angiopathy: murine and cellular models. Brain Pathol. 2006; 16 (1): 40–54.

16. *Imaoka K., Kobayashi S., Fujihara S. et al.* Leukoencephalopathy with cerebral amyloid angiopathy: a semiquantitative and morphometric study. J. Neurol. 1999; 246: 661–666.

17. *Itoh Y., Yamada M., Hayakava M. et al.* Cerebral amiloid angiopathy: a significant cause of cerebellar as well as lobar cerebral hemorrhage in the elderly. J. Neurol. Sci. 1993; 116: 135–141.

18. *Knudsen K.A., Rosand J., Karluk D. et al.* Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: Validation of the Boston Criteria. Neurology 2001; 56: 537–539.

19. *Maia L.F., Vasconcelos C., Seixas S. et al.* Lobar brain hemorrhages and white matter changes: Clinical, radiological and laboratorial profiles. Cerebrovasc. Dis. 2006; 22 (2–3): 155–61.

20. *Mandybur T.I.* Cerebral amiloid angiopathy: the vascular pathology and complications. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 1986; 45: 79–90.

21. *McCarron M.O., Nicoll J.A., Stewart J. et al.* The apolipoprotein E. epsilon 2 allele and the pathological features in cerebral amyloid angiopathy-related hemorrhage. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 1999; 58: 711–718.

22. *Oide T., Takahashi H., Yutani C. et al.* Relationship between lobar intracerebral hemorrhage and leukoencephalopathy associated with cerebral amyloid angiopathy: clinicopathological study of 64 Japanese patients. Amyloid 2003; 10: 136–143.

23. *Smith E.E., Gurol M.E., Eng J.A. et al.* White matter lesions, cognition, and recurrentn hemorrhage in lobar intracerebral hemorrhage. Neurology 2004; 63: 1606–1612.

24. *Thomas T., Thomas G., McLendon C. et al.* Beta-amyloidmediated vasoactivity and vascular endothelial damage. Nature 1996: 380 (6570): 168–171.

25. *Vinters H.V.* Cerebral amiloid angiopathy: a critical review. Stroke 1987; 18: 311–324.

26. *Yamada M., Itoh Y., Otomo E. et al.* Subarachnoid haemorrage in the elderly: a necropsy study of the associaton with cerebral amiloid angiopathy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 1993; 56: 543–547.

27. *Yamada M.* Cerebral amyloid angiopathy and gene polymorphisms. J. Neurol. Sci. 2004; 226 (1–2): 41–44.

28. *Zhang-Nunes S.X., Maat-Schieman M.L., van Duinen S.G. et al.* The cerebral beta-amyloid angiopathies: hereditary and sporadic. Brain Pathol. 2006; 16 (1): 30–9.

Cerebral amyloid angiopathy (case report)

L.A. Dobrynina, L.A. Kalashnikova, R.N. Konovalov, A.S. Kadykov

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

Key words: cerebral amyloid angiopathy, lobar hemorrhages, cognitive impairment.

Cerebral amyloid angiopathy (CAA) is characterized by β-amyloid deposition in cortical and leptomeningeal arteries of small and medium size that disturbs normal structure of arterial wall. CAA is one of the often causes of peripheral intracerebral hemorrhages and cognitive impairment in old patients. We describe male patient, 52 years with CAA. Clinical picture was characterized by recurrent cortical-subcortical (lobar) hemorrhages, cognitive impairment of subcortiical type and epileptic seizures. MRI revealed superficial posthemorrhagic lesions. Gradient-echo MRI found small multiple asymptomatic hemorrhages in cerebral cortex and subcortical matter. Repeat gradient-echo MRI carried out monthes revealed new clinically asymptomatic hemorrhages. Arterial hypertension as a cause of intracerebral hemorrhage was excluded on the base of atypical location of hemorrhage (superficial, but not deep). CAA diagnosis was made according to international Boston criteria: multiple lobar, cortical-subcortical hemorrhages not connected with other definite cause of intracerebral hemorrhage. Gradient-echo MRI is of a great importance in diagnosis of CAA, as it discovers small cortical and superficial hemorrhages, none detected by standard MRI regimes.

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

Роль нейрон-астроглиальных взаимодействий в дизрегуляции энергетического метаболизма при ишемическом перинатальном поражении головного мозга

А.Б. Салмина, О.С. Окунева, Т.Е. Таранушенко, А.А. Фурсов,

С.В. Прокопенко, С.В. Михуткина, Н.А. Малиновская, Г.А. Тагаева

Красноярская государственная медицинская академия

Представлен обзор литературы по проблеме гипоксически-ишемического перинатального поражения головного мозга с позиции нарушения астроглиальной регуляции энергетического метаболизма нейронов и механизмов эксайтотоксичности. Детально обсуждаются особенности энергетического обмена в развивающемся мозге, обусловливающие специфику его поражения в перинатальном периоде, а также клеточно-молекулярные механизмы нарушения нейрон-астроглиальных взаимоотношений, контролирующих регуляцию нейропластичности.

Ключевые слова: нейрон, астроцит, перинатальное гипоксически-ишемическое поражение, головной мозг, энергетический обмен, нейропластичность.

Гипоксически-ишемическое поражение головного мозга в перинатальном периоде представляет собой важную медицинскую и социальную проблему, оказывающую существенное влияние на многие индивидуальные особенности физической и интеллектуальной сфер развивающегося организма. По данным экспертов ВОЗ, до 65–80% патологии нервной системы у детей связано с перинатальным поражением головного мозга. В настоящее время частота перинатальной патологии в общей популяции продолжает расти [2, 3, 5]. В России в структуре заболеваемости новорожденных этот вид патологии занимает одну из лидирующих позиций и входит в число инвалидизирующих факторов вследствие развивающейся гипоксической энцефалопатии [4, 50]. Основной причиной инвалидности с детства (70%) является патология перинатального периода. Среди обследованных инвалидов-детей раннего возраста с недифференцированной патологией ЦНС гипоксически-ишемические повреждения встречаются у 23,3% [1].

В патогенезе гипоксически-ишемического перинатального поражения ЦНС ключевые события развиваются стадийно, каждый этап характеризуется определенными клеточно-молекулярными событиями: нарушение электровозбудимости нейронов, окислительный стресс, микроциркуляторные расстройства, гиперпродукция цитокинов, изменение секреции и рецепции нейротрансмиттеров, развитие апоптоза и некроза [11, 17, 28, 31, 47]. Направленная регуляция каждого из этих процессов составляет основу современной стратегии нейропротекции при перинатальном поражении ЦНС.

Несмотря на значительное количество исследований клинического и фундаментального характера, выполненных в этой области, до сих пор не разрешенными остаются многие вопросы патогенеза перинатального поражения мозга, в том числе клеточно-молекулярные механизмы повреждения клеток нейрональной и глиальной природы в развивающемся мозге, характер межклеточных взаимодействий в динамике повреждения и восстановления клеток головного мозга, молекулярные и генетические аспекты нейрорегенерации, влияние особенностей реализации механизмов запрограммированной клеточной гибели на прогрессию перинатального повреждения мозга, возможность коррекции гипоксически-ишемического повреждения головного мозга за счет направленной модуляции клеточно-молекулярных механизмов нейропластичности.

В последние годы внимание исследователей привлекает изучение роли нейрон-глиальных взаимодействий в патогенезе ишемического поражения головного мозга, прежде всего в аспекте взаимодействия нейронов и астроцитов [19]. Известно, что последние, как правило, определяются в ближайшем окружении синапсов, выполняя ряд важных функций, в частности, регулируют транспорт нейротрансмиттеров, ионов, а также влияют на митохондриальную функцию нейронов за счет опосредованной гликолитической активности астроцитов и регуляции астроцит-нейронального лактатного челночного механизма, секретируют биологически активные молекулы, действующие на эндотелиоциты, микроглиоциты и нейроны [23, 34], в целом являясь детекторами и одновременно регуляторами нейрональной активности. Известны реактивные астроглиальные изменения после перенесенной перинатальной гипо-

ксии/ишемии, заключающиеся в изменении морфологии и экспрессии ряда молекул в этих клетках, а также индукции апоптоза [22, 29, 39, 56], однако до сих пор мало изученными остаются клеточно-молекулярные механизмы нарушения функции астроцитов и, соответственно, астроглиальной регуляции синаптической трансмиссии и выживаемости нейронов при ишемии. Очевидно, что понимание клеточно-молекулярных механизмов, определяющих высокую чувствительность головного мозга новорожденных к ишемии, позволит найти принципиально новые подходы к диагностике и лечению данной патологии.

Особенности энергетического метаболизма в развивающемся мозге при ишемии

Энергетический метаболизм мозга включает в себя митохондриальную активность нейронов и клеток глии, а также процессы гликолиза, интенсивность которых определяется степенью нейрональной активности (аэробный гликолиз) или наличием гипоксически-ишемического повреждения (анаэробный гликолиз). Активность гликолиза в астроцитах соответствует энергетическим потребностям нейронов, утилизирующих лактат в качестве субстрата [44, 45].

Метаболизм глюкозы, основного источника энергии в головном мозге новорожденного, отличается от такового у взрослого человека. Известно, что уровень энергетического метаболизма коррелирует со степенью развития отдельных структур головного мозга и активностью созревающих синапсов. Помимо глюкозы энергетическим субстратом нейронов в развивающемся головном мозге могут быть лактат и кетоновые тела, при этом в раннем постнатальном периоде способность утилизировать лактат снижена [14].

Глюкоза и кетоновые тела транспортируются в головной мозг с помощью двух семейств интегральных мембранных белков – GLUTs и MCTs, соответственно. Установлено, что у новорожденных крысят уровень потребления глюкозы головным мозгом в первые недели постнатального развития составляет только 10% от такового у взрослых особей, уровень экспрессии GLUTs также достаточно низок. Однако недостаток этого источника энергии в первые две недели после рождения компенсируется другим механизмом – утилизацией кетоновых тел, что подтверждается высокой экспрессией MCT1 в гемато-энцефалический барьер (ГЭБ). MCT1 в этот же период времени экспрессируется всеми остальными типами клеток нервной ткани, в отличие от белка-переносчика MCT2 , который экспрессируется только нейронами [49, 50, 51]. Незрелый головной мозг обладает способностью транспортировать лактат и кетоновые тела в прямом и обратном направлении: в ткань мозга и из нее через ГЭБ. Иными словами, накопленный в ткани мозга во время гипоксии-ишемии лактат быстро утилизируется в раннюю стадию восстановления кровотока, при этом даже невыраженная гиперкетонемия, вызванная подкожными инъекциями, может обеспечить необходимый достаточный дополнительный пул энергосубстрата, способствуя защите мозга от гипоксически-ишемического воздействия. Модуляция астроцитами экспрессии GLUT1 на эндотелиоцитах в составе гемато-энцефалического барьера позволяет говорить о важной роли астроглии в регуляции транспорта глюкозы через ГЭБ [6].

Вместе с тем, исследования с использованием модели внутриутробной асфиксии у крыс показали, что содержание GLUT1 и GLUT3 и транскрипция кодирующих их генов не меняется во время асфиксии и, таким образом, не происходит каких-либо изменений транспорта глюкозы из крови в мозговую ткань. На модели гипоксически-ишемического поражения крысят путем окклюзии средней мозговой артерии было обнаружено значительное увеличение GLUT1 mRNA через 1 час после инсульта. При унилатеральном поражении головного мозга у крысят показано, что через 4 часа после инсульта содержание белков GLUT1 и GLUT3 увеличивалось в обоих полушариях на 20%, при этом параллельно повышался уровень глюкозы в обоих полушариях головного мозга [33]. Было показано, что гипергликемия в течение гипоксии-ишемии у новорожденных крыс обеспечивает протекцию, что совершенно не характерно для головного мозга взрослой особи, в котором предишемическая гипергликемия усиливает повреждение ткани [50]. Таким образом, развивающийся мозг характеризуется несостоятельностью механизмов, транспортирующих глюкозу, что компенсируется усиленным потреблением кетоновых тел и лактата. Более того, энергетический недостаток и постоянно нарастающий уровень лактата в ткани мозга ассоциированы с процессом нейродегенерации после асфиксии.

Особенности метаболизма нейронов и астроцитов сказываются на разной чувствительности этих клеток к повреждающему действию гипоксии/ишемии [59]. В целом считается, что астроциты – более устойчивые к гипоксическому повреждению клетки [48]. Несмотря на то, что повреждение астроцитов и олигодендроцитов наблюдается уже в начальном периоде ишемического повреждения мозга, особенности функционирования митохондрий нейронов и глиальных клеток способствуют большей устойчивости последних к повреждающему действию гипоксии: степень подавления активности дыхательной цепи в глиальных митохондриях значительно меньше, чем в митохондриаях нейронального происхождения [10].

Весьма интересной представляется роль митохондрий в механизме нарушения энергетического метаболизма в нейронах и глиальных клетках при ишемии. Функционирование митохондрий нейронов во многом определяет характер синаптической активности и нейропластичность [30]. *In vitro* митохондрии, выделенные из ткани мозга, демонстрируют гетерогенность в их ответе на действие индукторов и блокаторов MPT-мегаканалов митохондрий. Так, циклоспорин А обладает способностью блокировать MPT-мегаканалы в астроцитах, но не нейронах [10]. Предполагается, что в зависимости от степени активации MPT-мегаканалов, нарушение аэробной продукции АТФ либо лимитирует энергопотребляющие процессы в астроцитах (например, захват глутамата), либо приводит к тотальной метаболической катастрофе, ионному дисбалансу и клеточной гибели (что ассоциировано с гиперпродукцией свободных радикалов и нарушением гомеостаза кальция в митохондриях астроцитов) [27]. С учетом роли нейрон-астроцитарного транспорта лактата, важным представляется то, что открытие MPT-мегаканалов приводит к доминированию реакций цикла Кребса над гликолитической продукцией АТФ. Вследствие этого редуцируется транспорт лактата в нейроны. Избыточная активность MPT, имеющая своим результатом набухание митохондрий и высвобождение цитохрома С в цитозоль, помимо того, что провоцирует развитие апоптоза, способна также стимулировать анаэробный гликолиз до такой степени, что это приводит к тяжелому метаболическому

ацидозу и генерации большого количества свободных радикалов [10]. В связи с этим важно отметить, что особенностью нарушения энергетического метаболизма при перинатальном повреждении мозга является отсроченное (вторичное) нарушение энергетического обмена. В экспериментах на 7-дневных крысятах с моделью унилатеральной окклюзии общей сонной артерии было показано, что основной причиной этого феномена является первичная клеточная деструкция, которая приводит к последующему энергетическому дефициту в мозге [50, 51].

Интересно, что наиболее чувствительные к гипоксии/ишемии регионы мозга характеризуются усиленным метаболизмом глюкозы: обнаружено локальное усиление метаболизма глюкозы в участке коры головного мозга и базальном ганглии у новорожденных, которые впоследствии демонстрировали тяжелый неврологический дефицит. Такого изменения обмена глюкозы не было обнаружено у новорожденных, имеющих благоприятный исход после гипоксии/ишемии. Таким образом, область усиленного метаболизма глюкозы соответствует области повреждения, выявляемой с помощью дополнительных методов исследования [57]. Подобные участки гиперметаболизма глюкозы были выявлены и у новорожденных крысят при моделировании гипоксии-ишемии. Существует предположение о том, что уровень метаболизма глюкозы тесным образом ассоциирован с активностью глутаматергических синапсов: захват глутамата астроцитами ассоциирован с Na+-контранспортом, и предотвращение аккумуляции натрия в цитоплазме обеспечивается энергией гликолиза, а продуцируемый лактат утилизируется нейронами в качестве энергетического субстрата [44]. Это объясняет незначительные изменения в потреблении кислорода на фоне увеличения использования глюкозы и продукции лактата при стимуляции мозга.

Кроме того, такое взаимодействие имеет место в перисинаптичеких астроцитах, где в результате анаэробного гликолиза образуются молекулы АТФ, расходуемые на захват глутамата из синапса в астроцит и его конверсию в глутамин. Считают, что при низких концентрациях глутамата происходят энергозависимые процессы – захват и конверсия астроцитами глутамата в глутамин при высоких концентрациях, таким образом, глутамат сам выступает в качестве дополнительного источника энергии. Локальный гиперметаболизм глюкозы в головном мозге у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией после асфиксии отражает высокий уровень высвобождения глутамата в гиперактивные возбудимые синапсы в участках с избирательной чувствительностью [46].

Показано, что активность глутаматдегидрогеназы и аминотрансфераз, необходимых для конверсии глутамата в 2-оксоглутарат и дальнейший метаболизм в цикле Кребса, достаточны для того, чтобы глутамат заменил глюкозу в качестве энергетического субстрата в астроцитах. При этом при захвате умеренной концентрации глутамата (0,01–0,1 мМ) астроциты метаболизируют его до глутамина, тогда как высокие концентрации субстрата (0,2–0,5 мМ) утилизируются в цикле Кребса, т. е. при увеличении захвата глутамата астроцитами метаболизм его становится энергопродуцирующим [46]. Вместе с тем до сих пор не полностью выяснены особенности утилизации глутамата астроцитами в зоне гипоксического повреждения, ассоциированные с явлением эксайтотоксичности.

Энергетический метаболизм и феномен эксайтотоксичности в развивающемся мозге

Ряд авторов считает, что механизм эксайтотоксичности является «ахиллесовой пятой» для развивающегося мозга, так как в нормальных условиях модулированная возбуждающая стимуляция является важным трофическим фактором для нейронов. Эксайтотоксичность обеспечивается избыточной активацией глутаматергической нейротрансмиссии и приводит к гибели клетки. На модели асфиксии у новорожденных поросят показано, что существует ранняя дегенерация и потеря астроглиального транспортера GLUT1 в стриатуме, что приводит в последующем к нейродегенеративному процессу. Таким образом, глутамат накапливается до эксайтотоксичного уровня, приводя к гиперактивации NMDA-рецепторов, что способствует увеличению концентрации кальция в цитозоле и запуску кальций-зависимых механизмов клеточной деградации.

NMDA-рецепторы обеспечивают адекватное развитие и функционирование головного мозга, повышая уровень пролиферации и миграции предшественников нейронов, а также развитие синапсов и пластичность нервной ткани. Чтобы обеспечить такое влияние, структура NMDA-рецепторов незрелого мозга отличается от таковой во взрослом мозге. Известно, что NR1 субъединица необходима для формирования функционального лиганд-зависимого ионного канала NMDA-рецептора, а специфические фармакологические и биофизические качества определяются NR2 или NR3 субъединицами. Было показано, что с развитием головного мозга экспрессия в нем NR2 субъединицы изменяется со сравнительно высокого уровня субтипа 2B в течение первых двух недель постнатального периода у крыс до превалирования субтипа 2A у взрослых особей. Такое изменение соотношения NR2A:NR2B отражает изменяющиеся свойства рецептора, в том числе увеличение тока Ca^{2+} при активации рецепторов глутаматом, что, возможно, и обусловливает повышенную чувствительность мозга новорожденного к гипоксически-ишемическому повреждению [37, 49].

Функциональные характеристики NMDA-рецепторов регулируются фосфорилированием компонентов субъединиц. Фосфорилирование тирозина NR2 субъединицы активирует ионный канал и может влиять на взаимодействие с ассоциированными с постсинаптической мембраной протеинами и ингибирующими сигнальными молекулами. Повышение активности синаптической тирозинкиназы наблюдается при нормальном созревании мозга и приводит к увеличению фосфорилирования остатков тирозина в NMDA-рецепторах. Повышение экспрессии тирозинкиназ на постсинаптической мембране представляет собой ранний ответ на гипоксию-ишемию ткани зрелого мозга. У 7-дневных крысят гипоксия/ишемия приводила к избирательному уменьшению NR2A субъединиц, но не NR2B, фосфорилирование последней активировалось на ранней стадии реперфузии. И наоборот, фосфорилирование тирозина в обеих NR2 и NR2B субъединицах усиливалось во время гипоксии/ишемии у 21-дневных крысят, в то время как падения уровня NR2A не наблюдалось, но снижалась экспрессия NR2B субъединицы через 24 часа после реперфузии. Такая взаимосвязь между соотношением субъединиц, изменением степени их фосфорилирования и свойствами NMDA-каналов представляет собой сущность комплексного механизма модуляции феномена эксайтотоксичности при гипокси-

чески-ишемическом поражении и одновременно определяет чувствительность развивающегося мозга к избыточной глутаматергической стимуляции [50].

Экспериментально показана роль глутаматных рецепторов в повреждении белого вещества мозга недоношенных новорожденных, связанная с экспрессией рецепторов на незрелых олигодендроцитах в белом веществе, что, как считают, может составить основу для нового терапевтического подхода к лечению перивентрикулярной лейкомаляции [20, 31].

Астроциты участвуют в глутаматергической сигнализации за счет экспрессии нескольких видов молекул: ионотропных рецепторов, метаботропных рецепторов и транспортеров глутамата [32]. Функционально активные NMDA рецепторы, в основном экспрессирующие NR3 субъединицу, на кортикальных астроцитах ответственны за аккумуляцию цитоплазматического кальция в астроцитах, что важно для астроглиальной регуляции синаптической активности прилегающих нейронов, а также являются участниками механизма дегенерации олигодендроцитов и миелина после перенесенной ишемии [52]. Кроме того, экспрессия этими клетками AMPA рецепторов позволяет считать, что их активация, которая в отличие от NMDA рецепторов, развивается преимущественно при действии высоких концентраций внеклеточного глутамата, может быть особенно актуальна для реализации феномена эксайтотоксичности при ишемическом поражении [32]. С учетом того, что экспрессия глутаматных рецепторов на астроцитах носит регионспецифический характер, пока невозможно точно определить роль этого механизма регуляции нейрональной активности в генезе поражения головного мозга как у взрослых организмов, так и в развивающемся мозге.

Астроциты экспрессируют первый и второй подтипы транспортеров глутамата (EAAT) [46]. Различный уровень экспрессии глутаматных транспортеров на астроцитах в регионах мозга определяет чувствительность последних к ишемии [43]. У мышей, нокаутных по EAAT3, наблюдается процесс нейродегенерации [46]. Подавление активности EAAT2 на астроцитах негативно влияет на размер зоны повреждения мозга при ишемии и выраженность неврологического дефицита [43]. В начальной стадии ишемии астроцитарный EAAT2 захватывает внеклеточный глутамат (протективный эффект в отношении нейронов), но при увеличении продолжительности ишемии начинает превалировать высвобождение глутамата из астроцитов (потенцирование нейротоксичности) [43]. Обоснованно полагают, что захват и метаболизм глутамата астроцитами представляет собой патогенетически обоснованную мишень для нейропротективной стратегии [10]. Вместе с тем роль различных подтипов транспортеров глутамата, экспрессируемых на нейронах и глиальных клетках, в развитии повреждения головного мозга пока не идентифицирована.

Нарушение нейрон-астроцитарного механизма транспорта лактата может существенным образом сказаться на глутаматергической нейротрансмиссии. Так, было показано, что аккумуляция лактата во внеклеточном пространстве потенцирует эксайтотоксичность [55]. Коль скоро нейрональная активация подразумевает усиление захвата и метаболизма астроцитами лактата, продуцируемого нейронами, относительная сохранность астроцитарной функции в постишемическом периоде, по сравнению с нейронами, может иметь определенные последствия для межклеточных взаимодействий: несоответствие между генерацией и утилизацией лактата и, как следствие, дизрегуляцию глутаматергической сигнализации.

Внутриклеточные сигнальные механизмы, запускаемые активированными глутаматными рецепторами, включают в себя кальций-зависимое высвобождение кальция из внутриклеточных депо, активацию NO-синтазы (nNOS), генерацию свободных радикалов, развитие митохондриальной дисфункции, высвобождение белков с проапоптотической активностью в цитоплазму из матрикса митохондрий, активацию поли(АДФ-рибозил)полимеразы. В целом механизмы нейродегенерации, обусловленные нарастанием т. н. «глутаматного удара» в развивающемся мозге, схожи с таковыми в зрелой ткани. Однако в незрелой ткани головного мозга существуют нейроны, активно продуцирующие оксид азота, но устойчивые как к гипоксии/ишемии, так и к эксайтотоксичности. Эти клетки становятся уязвимыми к таким воздействиям лишь по мере созревания мозговой ткани. В тех регионах, где экспрессируются незрелые NMDA-рецепторы (базальный ганглий), нейроны, экспрессирующие nNOS, находятся в избытке. Таким образом, чувствительность различных регионов мозга в определенный возрастной период может быть объяснена соотношением количества NMDA-рецепторов и nNOS-позитивных клеток. Предшествующее гипоксически-ишемическому повреждению разрушение nNOS-позитивных нейронов, разрушение постсинаптического комплекса в мозге новорожденного, исключение участков, ответственных за синтез NO, приводят к уменьшению ишемического повреждения и уменьшают тяжесть последствий. Необходимо отметить, что астроциты и нейроны обладают разной чувствительностью к эффектам оксида азота, что объясняется протективным действием АТФ, генерируемой гликолитическим путем в астроцитах [8].

Важным компонентом эксайтотоксичности является аккумуляция внутриклеточного кальция, приводящая к митохондриальной дисфункции в нейронах или нарушению метаболизма глутамата в астроцитах. Было показано, что в незрелом мозге нарушение внутриклеточного гомеостаза кальция является одним из ведущих механизмов патогенеза перинатального повреждения клеток нейрональной и глиальной природы [49]. Вход кальция в астроциты определяется активностью натрий-кальциевого обменника и коннексинов. В отличие от нейронов, астроциты сопряжены друг с другом посредством щелевых контактов, регулируемых коннексинами, в основном коннексином 43 и коннексином 30 [16, 19]. Эти каналы ответственны за распространение ионов кальция, калия, а также глутамата между клетками. Установлено, что у животных, не экспрессирующих коннексин 43 в астроцитах, выраженность апоптоза и воспалительной реакции после перенесенной фокальной ишемии мозга значительно выше [40]

Коннексин 43 (Cx43) функционально взаимодействует в мембранах некоторых клеток с эктоферментом CD38, обладающим НАД+-гликогидролазной и цАДФР-синтетазной активностями. Этот фермент конвертирует НАД+ в универсальный вторичный посредник – цАДФР, который мобилизует кальций из внутриклеточных депо, действуя через активацию каналов эндоплазматического ретикулума, сопряженных с рианодиновыми рецепторами [25, 26, 42]. Последние играют существенную роль в реализации процесса миграции астроцитов при повреждении головного мозга [36]. Экспериментально доказано, что функциональное разобщение CD38 и Cx43 в CD38+ клетках сопро-

вождается снижением уровня внутриклеточного кальция вследствие редуцированной межклеточной передачи НАД+. Согласно такой модели, НАД+ выполняет гормоноподобные функции после коннексин-опосредованного высвобождения из клеток, стимулируя активность CD38 и одновременно являясь субстратом этого фермента, продуцирующего цАДФР, действующую вне- и внутриклеточно. Установлено, что фосфорилированная форма Cx43 (результат действия, например, протеинкиназы С) не обладает НАД+-транспортирующей активностью. Это обеспечивает дополнительный к выше описанному механизм ауторегуляции: повышение уровня цитоплазматического кальция приводит к активации кальций-зависимой протеинкиназы С и фосфорилированию коннексина 43, что трансформирует его в молекулу, не способную транспортировать НАД+. Этот механизм чрезвычайно важен, коль скоро он позволяет избежать потери НАД+ из клеток, истощения уровня внутриклеточного НАД+ вследствие чрезмерной активности CD38, гиперпродукции цАДФР, вызывающей повышение уровня кальция до токсического уровня [13]. Кроме того, известно, что радикальное снижение уровня внутриклеточного НАД+, как правило, ассоциированное с гиперактивацией поли(АДФ-рибозил)полимеразы при окислительном стрессе, имеет своим результатом индукцию митохондриальной дисфункции и апоптоза астроцитов [7]. Таким образом, активация НАД+-конвертирующих ферментов в астроцитах, в частности, поли(АДФ-рибозил)полимеразы и АДФ-рибозилциклазы/CD38 может быть важным лимитирующим фактором в регуляции электровозбудимости и выживаемости нейронов и астроцитов при ишемии.

С учетом этих данных весьма важным представляется то, что совместное культивирование астроцитов и нейронов приводит к значительному увеличению экспрессии астроцитарного CD38 как на плазматической мембране, так и внутриклеточно, что связывают с действием глутамата, высвобождающегося из активированных нейронов, на астроциты [13]. С другой стороны, аккумуляция кальция в цитоплазме астроцитов приводит к высвобождению из этих клеток глутамата, что может являться основой модуляции синаптической нейрональной трансмиссии [9]. Объяснение этого феномена, однако, пока не получило развития, в том числе в аспекте гипоксически-ишемического повреждения клеток головного мозга *in vivo*. Кроме того, увеличение цитоплазматической концентрации кальция в астроцитах опосредует астроглиальную регуляцию локального микроциркуляторного ответа [24, 54], и это может представлять собой компонент патогенеза гемодинамических нарушений после перенесенного эпизода гипоксии/ишемии [58].

Принимая по внимание то, что экспрессия коннексинов в тканях различной природы меняется в динамике онтогенеза [18], весьма вероятно то, что коннексин-опосредованный трансцеллюлярный перенос ионов и низкомолекулярных метаболитов в развивающемся мозге может иметь уникальные особенности.

Митохондриальная дисфункция, сопровождающая развитие энергетической катастрофы при гипоксически-ишемическом и особенно реперфузионном повреждении головного мозга, ассоциирована с гиперпродукцией свободных радикалов или развитием собственно феномена эксайтотоксичности, приводящего к митохондриальной аккумуляции кальция. Эти события имеют свои особенности в аспекте перинатального поражения ЦНС. Во-первых, в незрелом мозге клетки-предшественники олигодендроцитов и преолигодендроциты в большей степени чувствительны к окислительному стрессу, и это объясняет то, что белое вещество мозга в большей степени повреждается у недоношенных новорожденных. Во-вторых, гиперэкспрессия супероксиддисмутазы (SOD1) при неонатальной гипоксии/ишемии усиливает повреждение нервной ткани, что, вероятно, указывает на несовершенство метаболизма глутатиона [49, 50]. Астроциты поддерживают уровень этого трипептида в нейронах, однако такой механизм нарушается при ишемии вследствие нарушения синтеза глутатиона в астроцитах. Кроме того, уровень глутатиона в астроцитах важен для лимитирования токсичности NO в отношении нейронов [15]. Показано, что «глутаматный удар» провоцирует нарушение гомеостаза глутатиона в клетках нейрональной и глиальной природы: повышение уровня внеклеточного глутамата приводит к торможению захвата клетками цистеина – компонента глутатиона, и в итоге – к снижению продукции последнего.

Феномен эксайтотоксичности напрямую связан с развитием патологической (некроз) и физиологической (апоптоз) клеточной гибели, вероятность развития каждого из вариантов определяется, в числе прочих механизмов, степенью сохранности функции митохондрий в поврежденных клетках. Апоптоз клеток нейрональной природы характеризуется тем, что он инициируется, как правило, разрушением синаптических ансамблей, сопровождается нарушением ионного гомеостаза нейронов и дизрегуляторными событиями, связанными с изменением рецепции нейротрансмиттеров и нейрон-глиальных взаимодействий [41]. Была продемонстрирована эффективность ингибирования каспазы-3 в целях протекции головного мозга при воздействии гипоксии/ишемии у 7-дневных крысят, причем подавление NMDA-опосредованной сигнализации тормозило развитие гибели [37].

Особенности нарушения энергетического обмена в нейронах и глиальных клетках напрямую влияют на характер развивающейся нейродегенерации. Как правило, тяжелая митохондриальная дисфункция имеет своим результатом развитие некроза, так как для завершения программы апоптоза требует сохранности части митохондриальных процессов. Исследования на модели гипоксии-ишемии новорожденных крольчат показали, что во многих регионах головного мозга, таких как кора и базальный ганглий, содержится большое количество апоптотических клеток в течение более 7 дней после повреждающего воздействия. Апоптотические клетки были обнаружены во всех регионах головного мозга у 7-дневных крысят, подвергшихся гипоксически-ишемическому воздействию, при этом апоптоз в некоторых регионах наблюдался в более чем 50% всех клеток с признаками нейродегенерации. Большинство регионов головного мозга этих крысят содержало гибридные, так называемые апоптозно-некротические клетки, обладающие морфологическими чертами обоих типов клеточной гибели. Похожие клетки наблюдались и после инъекций эксайтотоксинов, после травматического повреждения незрелого мозга новорожденных кроликов, что, вероятно, является результатом активации эксайтотоксичного каскада, а также повреждения митохондрий [12, 57].

На модели гипоксии/ишемии 7-дневных крысят показано, что уровень апоптоза максимален в зоне CA3, таламусе, зубчатой извилине, эпиталамусе через 24–72 часа, затем постепенно снижается. В области коры мозга, базального ганглия интенсивность апоптоза увеличивалась через 12

часов и сохранялась на высоком уровне в течение 7 дней [38]. Такая гетерогенность, вероятно, связана с асинхронностью вхождения клеток в апоптоз, а также особенностями астроцит-нейрональных и астроцит-эндотелиальных взаимодействий в разных регионах мозга.

Необходимо помнить о том, что апоптоз-индуцирующее действие гипоксии/ишемии на мозг в раннем постнатальном периоде имеет свои принципиальные особенности в силу того, что именно в развивающейся нервной системе наиболее интенсивно протекает процесс физиологической клеточной смерти: в зависимости от вида популяции клеток от 20 до 80% всех нейронов, образующихся в эмбриогенезе, погибает до достижения организмом зрелого возраста [35]. С учетом этого обстоятельства интерпретация данных о выраженности апоптоза клеток нейрональной и глиальной природы при гипоксическом/ишемическом повреждении должна осуществляться с большой долей осторожности. Кроме того, разница энергетического метаболизма нейронов и астроцитов, в частности, превалирование гликолитического пути продукции АТФ в последних, обусловливает разную чувствительность этих клеток к действию индукторов апоптоза: высокую у нейронов и относительно низкую – у астроцитов.

В целом реализация феномена эксайтотоксичности в незрелом мозге во многом определяется особенностями энергетического обмена и нейрон-астроглиального сопряжения, а также характером процессов, регулируемых этими механизмами (электровозбудимость, выживаемость, нейропластичность, регенерация).

Перспективы лекарственной терапии гипоксически-ишемического повреждения у новорожденных

Цель ранней и интенсивной терапии гипоксически-ишемического повреждения головного мозга состоит в том, чтобы процессы репарации доминировали и помогали сохранить то, что оказалось поражено, но не утрачено вовсе. Резерв компенсации не только в поиске новых средств лекарственной терапии, но и в выборе момента ее применения [53]. Исследования на лабораторных животных показали, что незрелый мозг отвечает иным образом на медикаментозную терапию по сравнению с головным мозгом взрослого человека. Терапия, направленная на уменьшение повреждения головного мозга у взрослых, у новорожденных порой оказывает обратный эффект, вероятно, потенцируя апоптоз. Так, фармакологические препараты, блокирующие NMDA-рецепторы или ГАМК-рецепторы А-типа, способны запускать процесс апоптоза в развивающемся мозге кроликов, однако существуют и другие данные, что блокаторы ионных каналов, связанных с NMDA-рецепторами, будучи назначенные до или в короткий промежуток после инсульта, способствуют нейропротекции [57]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что уже через 1,5–2 часа от начала воздействия гипоксии-ишемии введение блокаторов NMDA-рецепторов становится неэффективным. Мидозалм, закись азота, изофлуран, в основном используемые для анальгезии в неонатологической практике, приводят к стойкому снижению способности к обучению, будучи назначенными 7-дневным крысятам. А такие препараты, как аллопуринол, дефероксамин, 3-иминобиотин, назначенные непосредственно после инсульта, прерывали процесс повреждения головного мозга, вызванный свободными радикалами, и оказывали положительный эффект у взрослых экспериментальных животных. Недавние исследования показывают, что комбинированная терапия с использованием гипотермии и топирамата приводит к блокированию эксайтотоксичности и оказывает благоприятное воздействие на последствия повреждения у кроликов. Стандартные схемы интенсивной терапии новорожденных основываются на оценке степени повреждения ЦНС. Гипокапния или гипоксемия являются показаниями для лечения респираторного дистресс-синдрома у новорожденного, но снижение использования механической вентиляции привело к снижению частоты развития кистозной перивентрикулярной лейкомаляции. Осторожная лекарственная терапия, соотнесенная со степенью зрелости головного мозга новорожденного и наследственной чувствительности его к окислительному стрессу и апоптозу, поможет оптимально защитить мозг новорожденного [21].

Выяснение молекулярных механизмов развития клеточной гибели после гипоксии-ишемии в незрелом мозге может стать предпосылкой для создания новых эффективных лекарственных нейропротекторов. Вероятно, комбинация NMDA-антагонистов и ингибиторов каспаз может обеспечить достаточно продолжительный терапевтический эффект [57]. Некоторые факторы роста имеют доказанное протективное действие в отношении гипоксически-ишемического повреждения в незрелом мозге за счет ингибирования апоптоза. Использование факторов роста, таких как эритропоэтин или нейротрофический фактор, выделенный из головного мозга (BDNF), благоприятствует восстановлению нервной ткани [21].

Описано, что глюкокортикоиды обладают потенциальным нейропротективным эффектом, если вводить их до гипоксически-ишемического воздействия у кроликов, что может быть связано с механизмом передачи сигнала через ядерные рецепторы. Также вероятно, что гипотермия может ингибировать или замедлять эксайтотоксичный каскад путем изменения развития апоптоза, а также посредством замедления энергетического метаболизма и снижения образования токсических метаболитов [53]. Исследования на новорожденных животных показали, что умеренная (+32°C) гипотермия, назначенная в первые 1–2 часа после повреждения и продолжительностью не менее 24 часов, оказывает нейропротективный эффект, включая профилактику функциональных расстройств ЦНС, а также продлевает терапевтическое окно для манипуляций. Прекондиционирование гипоксией уменьшает последующее повреждение мозга путем запуска эндогенных нейропротективных механизмов [57].

Заключение

Расшифровка клеточно-молекулярных и патобиохимических механизмов нарушения энергетического метаболизма при гипоксически-ишемическом повреждении головного мозга, в том числе в тех ситуациях, когда развитие его еще не завершено, представляет собой актуальную задачу, решение которой во многом определит перспективы создания новых эффективных фармакотерапевтических технологий нейропротекции и нейрорегенерации.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ (МД-2826.2007.7).

Список литературы

1. *Барашнев Ю.И., Розанов А.В., Панов В.О. и др.* Роль гипоксически-травматических повреждений головного мозга в формировании инвалидности с детства. Педиатрия 2006; 4: 41.

2. Здоровье матерей и новорожденных в Европейском регионе ВОЗ: актуальные задачи и пути их решения. http://www.euro.who.int/document/Mediacentre/ fs0305r.pdf.

3. *Качурина Д.Р., Саулебекова Л.О., Алмагамбетова А.Н.* Особенности психоэмоционального развития и психосоматических дисфункций у детей с перинатальными поражениями ЦНС. Рос. вестн. перинатол. педиатр. 2006; 2: 41–43.

4. *Чехонин В.П., Лебедев С.В., Блинов Д.В. и др.* Патогенетическая роль нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера для нейроспецифических белков при перинатальных гипоксически-ишемических поражениях центральной нервной системы у новорожденных. Вопр. гинекол. акуш. перинатол. 2004; 3: 50–61.

5. *Янушанец Н.С.* Анализ уровня и структуры детской инвалидности вследствие заболеваний нервной системы в Санкт-Петербурге. Рос. вестн. перинатол. педиатр. 2006; 4: 53–55.

6. *Abbot N.J., Ronnback L., Hansson E.* Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. Nature Reviews. Neuroscience 2006; 7: 41–53.

7. *Alano C.C., Ying W., Swanson R.A.* Poly(ADP-ribose)polymerase-1-mediated cell death in astrocytes requires NAD+ depletion and mitochondrial permeability transition. J. Biol. Chem. 2004; 279: 18895–18902.

8. *Almeida A., Almeida J., Bolanos J.P. et al.* Different responses of astrocytes and neurons to nitric oxide: The role of glycolytically-generated ATP in astrocyte protection. Proc. Natl. Acad. Sci. 2001; 98: 15294–15299.

9. *Araque A., Sanzgiri R.P., Parpura V. et al.* Calcium elevation in astrocytes causes an nmda receptor-dependent increase in the frequency of miniature synaptic currents in cultured hippocampal neurons. J. Neurosci. 1998; 18: 6822–6829.

10. *Bambrick L., Kristian T., Fiskum G.* Astrocyte mitochondrial mechanisms of ischemic brain injury and neuroprotection. Neurochemical Res. 2004; 29: 601–608.

11. *Benjelloun N., Renolleau S., Represa A. et al.* Inflammatory responses in the cerebral cortex after ischemia in the P7 neonatal rat. Stroke 1999; 30: 1916–1924.

12. *Blomgren K., Zhu C., Wang X. et al.* Synergistic activation of caspase-3 by m-calpain after neonatal hypoxia-ischemia. J. Biol. Chem. 2001; 276: 10191–10198.

13. *Bruzzone S., Franco L., Guida L. et al.* A self-restricted CD38-connexin 43 cross-talk affects NAD+ and cyclic ADP-ribose metabolism and regulates intracellular calcium in 3T3 fibroblasts. J. Biol. Chem. 2001; 276: 48300–48308.

14. *Bueno D., Azzolin I.R., Perry M.L.S.* Ontogenic study of glucose and lactate utilisation by rat cerebellum slices. Med. Sci. Res. 1994; 22: 631–632.

15. *Chen Y., Vartiainen N.E., Ying W. et al.* Astrocytes protect neurons from nitric oxide toxicity by a glutathione-dependent mechanism. J. Neurochem. 2001; 77: 1601–1610.

16. *Contreras J.E., Sanchez H.A., Eugenin E.A. et al.* Metabolic inhibition induces opening of unapposed connexin 43 gap junction hemichannels and reduces gap junctional communication in cortical astrocytes in culture. Proc. Natl. Acad. Sci. 2001; 10.1073/pnas.012589799/.

17. *Covey M.V., Lewison S.W.* Pathophysiology of perinatal hypoxia-ischemia and the prospects for repair from exogenous and endogenous stem cells. NeoReviews 2006; 7: e353.

18. *Evans W.H., Martin P.E.* Gap junctions: structure and function. Mol. Membr. Biol. 2002; 19: 121-136.

19. *Fellin T., Carmignoto G.* Neuron to astrocyte signalling in the brain represents a distinct multifunctional unit. J. Physiol. 2004; 559: 3–15.

20. *Fern R., Moller T.* Rapid ischemic cell death in immature oligodendrocytes: a fatal glutamate release feedback loop. J. Neuroscience 2000; 20: 34–42.

21. *Ferriero M.D.* Neonatal Brain Injury. New Engl. J. Med. 2004; 351: 1985–1995.

22. *Giffard R.G., Swanson R.A.* Ischemia-induced programmed cell death in astrocytes. Glia 2005; 50: 299–306.

23. *Hatton G.I.* Glial-neuronal interactions in the mammalian brain. Adv. Physiol. Edu. 2002; 26: 225–237.

24. *Haydon P.G., Carmignoto G.* Astrocyte control of synaptic transmission and neurovascular coupling. Physiol. Rev. 2006; 86: 1009–1031.

25. *Higashida H., Hashii M., Yokoyama S. et al.* Cyclic ADP-ribose as a second messenger revisited from a new aspect of signal transduction from receptors to ADP-ribosyl cyclase. Pharmacol. Therapeutics 2001; 90: 283–296.

26. *Higashida H., Salmina A.B., Olovyannikova R.Ya. et al.* Cyclic ADP-ribose as a universal calcium signal molecule in the nervous system. Neurochem. Int. 2007; 51; 192–199.

27. *Jacobson J., Duchen M.R.* Mitochondrial oxidative stress and cell death in astrocytes – requirement for stored Ca^{2+} and sustained opening of the permeability transition pore. J. Cell Sci. 2002; 115: 1175–1188.

28. *Jensen F.E., Wang C., Stafstrom C.E. et al.* Acute and chronic increases in excitability in rat hippocampal slices after hypoxia in vivo. J. Neurophysiol. 1998; 79: 73–81.

29. *Kalman M., Szabo A.* Immunohistochemical investigation of actin-anchoring proteins vinculin, talin and paxillin in rat brain following lesion: a moderate reaction,confined to the astroglia of brain tracts. Exp. Brain Res. 2001; 139: 426–434.

30. *Kann O., Kovacs R.* Mitochondria and neuronal activity. Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2007; 292: C641–C657.

31. *Jensen F.E.* Role of glutamate receptors in periventricular leukomalacia. J. Child Neurol. 2005; 20: 950–959.

32. *Lalo U., Pankratov Yu., Kirchhoff F. et al.* NMDA receptors mediate neuron-to-glia signaling in mouse cortical astrocytes. J. Neurosci. 2006; 26: 2673–2683.

33. *Lubec B., Chiappe-Gutierrez M., Hoeger H. et al.* Glucose transporters, hexokinase, and phosphofructokinase in brain of rats with perinatal asphyxia. Pediatric Res. 2000; 47: 84–88.

34. *Magistretti P.J.* Neuron-glia metabolic coupling and plasticity. J. Exp. Biol. 2006; 209: 2304–2311.

35. *Mattson M.P.* Apoptotic and anti-apoptotic synaptic signaling mechanisms. Brain Pathol. 2000; 10: 300–312.

36. *Matyash M., Matyash V., Nolte C. et al.* Requirement of functional ryanodine receptor type 3 for astrocyte migration. FASEB J. 2002; 16: 84–86.

37. *Meldrum B.S.* Glutamate as neurotransmitter in the brain: rewiew of physiology and patology. J. Nutrition 2000; 1007S–1015S.

38. *Nakajima W., Ishida A., Lange M.S. et al.* Apoptosis has a prolonged role in the neurodegeneration after hypoxic ischemia in the newborn rat. J. Neurosci. 2000; 20: 7994–8004.

39. *Nakamura Y., Nakashima T., Fukuda S. et al.* Hypoxic-ischemic brain lesions found in asphyxiating neonates. Acta Pathol. Jpn. 1986; 36: 551–563.

40. *Nakase N., Sohl G., Theis M. et al.* Increased apoptosis and inflammation after focal brain ischemia in mice lacking connexin 43 in astrocytes. Am. J. Pathol 2004; 164: 2067–2075.

41. *Pulera M.R., Adams L.M., Liu H. et al.* Apoptosis in neonatal rat model of cerebral hypoxia-ischemia. Stroke 1998; 29: 2622–2630.

42. *Salmina A.B., Olovyannikova R.Ya., Noda M. et al.* NAD+ metabolism and ADP-ribosyl cyclase as targets for central nervous system therapy. Curr. Med. Chem. 2006; 6: 193–210.

43. *Seifert G., Schilling K., Steinhauser C.* Astrocyte dysfunction in neurological disorders: a molecular perspective. Nature Reviews. Neuroscience 2006; 7: 194–206.

44. *Schurr A., Miller J.J., Payne R.S. et al.* An increase in lactate output by brain tissue serves to meet the energy needs of glutamate-activated neurons. J. Neurosci. 1999; 19: 34–39.

45. *Schurr A.* Lactate, glucose and energy metabolism in the ischemic brain. Int. J. Molecul. Med. 2002; 10: 131–136.

46. *Sonnewald U., Qu H., Ascher M.* Pharmacology and toxicology of astrocyte-neuron glutamate transport and cycling J. Pharmacol. Exp. Ther. 2002; 301: 1–6.

47. *Szaflarski J., Burtum D., Silverstein S.* Cerebral hypoxia-ischemia stimulates cytokine expression in perinatal rats. Stroke 1995; 26: 1093–1100.

48. *Thoren A.E., Helps S.C., Nilsson M. et al.* The metabolism of 14C-glucose by neurons and astrocytes in subregions following focal cerebral ischemia in rats. J. Neurochem. 2006; 97: 968–978.

49. *Vanucci R.C., Brucklacher R.M., Vanucci S.J.* Intracellular calcium accumulation during the evolution of hypoxic-ischemic brain damage in the immature rat. Dev. Brain Res. 2001; 126: 117–120.

50. *Vannucci S.J., Hagberg H.* Hypoxia–ischemia in the immature brain. J. Experiment. Biol. 2004; 207: 3149–3154.

51. *Vanucci R.C., Vowfighi J., Vanucci S.J.* Secondary energy failure after cerebral hypoxia-ischemia in the immature rat. J. Cereb. Blood. Flow Metab. 2004; 24: 1090–1097.

52. *Verkhratsky A.* NMDA receptors in glia. Neuroscientist 2007; 13: 28–37.

53. *Wagner B.P., Nedelcu J., Martin E.* Delayed postischemic hypothermia improves long-term behavioral outcome after cerebral hypoxia-ischemia in neonatal rats. Pediatr. Res. 2002; 51: 354–360.

54. *Winship I.R., Plaa N., Murphy T.H.* Rapid astrocyte calcium signals correlate with neuronal activity and onset of the hemodynamic response in vivo. J. Neurosci. 2007; 27: 6268–6272.

55. *Xiang Z., Yuan M., Hassen G.W. et al.* Lactate induced excitotoxicity in hippocampal slice cultures. Exp. Neurol. 2004; 186: 70–77.

56. *Yu A.C., Lee Y.L., Fu W.Y. et al.* Gene expression in astrocytes during and after ischemia. Prog. Brain Res. 1995; 105: 245–253.

57. *Zipursky A., Jonston M.V., Trescher W.H. et al.* Neurobiology of hypoxic-ischemic injury in the developing brain. The developing nervous system: a series of review. Pediatr. Res. 2001; 49: 735–741.

58. *Zonta M., Angulo M.C., Gobbo S. et al.* Nat. Neurosci. 2003; 6: 43–50.

59. *Zovein A., Flowers-Ziegler J., Thamotharan S. et al.* Postnatal hypoxic-ischemia brain injury alters mechanisms mediating neuronal glucose transport. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2004; 286: R273–R282.

Neuron-astroglial interactions in dysregulation of energy metabolism in perinatal ischemic brain damage

A.B. Salmina, S.O. Okuneva, T.E. Taranushenko, A.A. Fursov, S.V. Prokopenko, S.V. Mikhutkina, N.A. Malinovskaya, G.A. Tagaeva

Krasnoyarsk State Medical Academy

Key words: neuron, astrocyte, perinatal hypoxic-ischemic damage, brain, energy metabolism, neuroplasticity.

Presented is a review of the literature on the problem of hypoxic-ischemic perinatal brain damage in the context of alterations of astroglial regulation of neuronal energy metabolism and mechanisms of excitotoxicity. Characteristics of energy metabolism in the developing brain responsible for specificity of its damage in perinatal period, as well as cell and molecular mechanisms of disturbances of neuron-astrocyte coupling controlling regulation of neuroplasticity are discussed.

Памяти Константина Николаевича Монакова
(к 155-летию со дня рождения)

О.А. Балунов

Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева

В 2008 г. исполняется 155 лет со дня рождения Константина Николаевича Монакова, выдающегося невролога и анатома, видного представителя анатомо-физиологического направления в неврологии.

Он родился 4 ноября 1853 г. в деревне Березово Вологодской губернии, откуда в 16 лет с отцом после смерти матери уехал в Европу и поселился в Швейцарии [3, 4]. В 1877 г. К.Н. Монаков окончил медицинский факультет Цюрихского университета и в 1878–1885 гг. работал врачом в маленькой психиатрической больнице г. Пфаферс кантона св. Галлена [6]. В ней он организовал лабораторию и за семь лет выполнил ряд исследований, которые сделали его знаменитым: по анатомии веревчатого тела, о наружном ядре слухового нерва, о взаимоотношениях зрительной области коры, подкорковых образований и зрительного нерва. В 1885 г. он описал пучок волокон из красного ядра к клеткам передних рогов спинного мозга, названный позже его именем.

С 1885 по 1928 г. К.Н. Монаков читал лекции по неврологии на медицинском факультете Цюрихского университета, в 1888 г. организовал поликлинику для лечения больных с нервной патологией, а в 1891 г. – Институт анатомии мозга, директором и спонсором которого он оставался до 1928 г.

Им было опубликовано свыше 120 научных работ по анатомии мозга, клинике нервных болезней. В последние годы жизни он занимался проблемами психофизиологических корреляций, опубликовал ряд статей философского содержания. При его жизни вышли две монографии – «Патология мозга», выдержавшая два издания (1896 г. и 1905 г.), и «Локализация функций в коре головного мозга» (1914 г.). Кроме выдающихся достижений в изучении мозга он ввел в клинику понятие «диашиз», которое и в настоящее время используется клиницистами, т. к. помогает пониманию процессов изменения функционального состояния мозга при травмах и других острых заболеваниях вследствие одномоментно возникающих очагов перевозбуждения и торможения в различных его отделах.

К.Н. Монаков был одним из организаторов в 1909 г. Цюрихского общества неврологов (и его председателем), основал ведущий научный журнал этой страны – «Швейцарский архив неврологии и психиатрии». Являлся почетным членом 22 иностранных обществ неврологов и психиатров, в т. ч. в Петербурге, Киеве, Риме и Париже.

В 20-х гг. прошлого века он на основании многочисленных опытов на животных обосновал свою точку зрения на движение церебро-спинальной жидкости (ЦСЖ): возникнув в сосудисто-эпителиальных сплетениях желудочков, она проникает из них через межклеточные щели эпендимы в ткани мозга, откуда по периваскулярным пространствам выделяется в подпаутинное пространство, далее всасывается в венозное русло мягкой мозговой оболочки [5].

Последующие исследователи этой проблемы, в том числе отечественные [5], не подтвердили эту гипотезу, доказав опытным путем, что ЦСЖ из желудочков мозга перемещается в подпаутинное пространство на основании мозга, откуда меньшая ее часть проникает в подпаутинное пространство спинного мозга, а большая – распространяется по поверхности мозга вперед и проникает в мозговое вещество по интраадвентициальным пространствам кровеносных сосудов и всасывается венулами.

Однако отечественные неврологи практически не знакомы с одной из важных сторон научной и практической деятельности К.Н. Монакова. Многие годы он занимался изучени-

таблица1: Дифференциально-диагностические признаки мозговых инсультов (цитируется по К.Н. Монакову, 1896 г.)

Эмболия	Тромбоз	Кровоизлияние
Большей частью молодой возраст.	Более старший возраст (если исключен сифилис).	Зрелый возраст, хотя иногда может быть у молодых.
Порок клапанов сердца (недостаточность и стеноз митральных клапанов), атероматоз базальных артерий.	Атероматоз сосудов тела (височных, радиальных и др.), часто нерегулярный пульс, слабые тоны сердца при относительно полном лучевом пульсе, несоответствие частоты сердечных ударов и пульса на лучевой артерии, инфекционные заболевания.	Сердце нормальное или гипертрофированное; вместе с тем кровоизлияния могут происходить и при наличии пороков сердца
Почки по большей части в норме.	Почки обычно в норме.	Часто сморщенная почка и вообще патология почек (в 30% случаев).
Заболеванию предшествует острый ревматизм, инфаркты в других органах.	Сифилис, алкоголизм, свинцовые отравления, отравление окисью углерода могут нередко предшествовать заболеванию.	Часто предшествует алкоголизм, свинцовые отравления, травмы, ожирение, заболевания крови – пурпура, подагра.
Без убедительных предвестников.	Предвестники, как правило, имеют место.	Предвестники крайне редки и кратковременны.
Часто находят инфаркты других органов (почки, селезенка и др.).	Инфарктов в других органах не отмечается.	Как и при тромбозе.

(Продолжение)

Эмболия	Тромбоз	Кровоизлияние
Во время инсульта, как правило, пациент бледнеет. Пульс нормальный и аритмичный (в соответствии с основным заболеванием, реже замедленный).		Гиперемия лица, пульс напряжен, часто замедлен, дыхание храпящее (шумное).
В начале заболевания без существенного повышения температуры как всего тела, так и в паретичных конечностях; при эндокардите м. б. лихорадка и озноб.	В начале инсульта температура тела не понижена, хотя низкая температура тела может предшествовать инсульту. Позже наблюдается умеренное повышение температуры.	Температура тела вначале понижена, через 24 часа повышается; паретичная половина тела более холодная, иногда слегка отечная.
Симптомы повышения внутричерепного давления и очаговые явления могут наступить внезапно. Кома обычно довольно глубокая.	Признаки повышения внутричерепного давления крайне редки. Очаговые симптомы нарастают постепенно. Они, как правило, малостабильны, часто преходящие. Общие мозговые проявления не интенсивные и кратковременные. Кома более 24 часов – крайне редко.	Симптомы сдавления мозга наступают часто и быстро, атака развивается внезапно и бурно. Коматозное состояние продолжается нередко более 24 часов. Пробуждение после комы происходит медленнее, чем при тромбозах. Почти всегда остается гемиплегия или гемианопсия. Часто боли в паретичных конечностях.
Судороги предшествуют мозговой атаке (инсульту) довольно часто. Также нередко – наклонность к периодическим повторениям эпилептических подергиваний, в частности, на паретичной стороне.	Судорожные припадки бывают, но реже, чем при эмболии.	Судорожные припадки редки, нет склонности к повторениям судорог. При кровоизлиянии в мост могут проявляться беспорядочные тонические и клонические судороги (подергивания). При этом наблюдается значительное сужение зрачков.
Отдаленные последствия не часты.	Отдаленные последствия редки.	Отдаленные последствия часты.
Нарушений психики до инсульта обычно не отмечается. После него нередко – делирий.	Расстройства психики (снижение памяти, интеллекта) задолго предшествуют атакам. После инсульта, иногда до него, отмечаются неустойчивое настроение, состояния возбуждения с делирием. Афазии, глухота, душевная слепота, моноплегии возникают часто по отдельности и ассоциированно.	Нарушения психической сферы перед инсультом очень редки, после него они не учащаются и выражаются лишь в общей слабости. Психическая истощаемость даже после массивных кровоизлияний наступает редко. Специальные формы афазии, моноплегии в целом редки.
Как правило, возникают очаговые нарушения.	Очаговые проявления могут отсутствовать.	Очаговые нарушения отсутствуют редко.
Нет склонности к повторным атакам. Как правило, имеет место один выраженный инсульт.	Наклонность к повторным приступам с парезами, двусторонними симметричными размягчениями (двусторонняя гемиплегия, корковая слепота, псевдобульбарные расстройства нередки).	Симметричные кровоизлияния, в частности, в больших полушариях мозга, крайне редки.
Глазное дно редко изменено, иногда отмечаются эмболы центральной артерии сетчатки.	Могут встречаться атеросклеротические изменения артерий сетчатки глаза.	Кое-где отмечаются очаги кровоизлияния на сетчатке глаза. Могут находить миллиарные аневризмы на сосудах сетчатки, а также другие изменения сетчатки.

ем этиопатогенеза, клиники и дифференциальной диагностикой характера острых мозговых инсультов, что нашло отражение в большом разделе его первой монографии «Патология мозга» [15]. В этой книге К.Н. Монаков великолепным языком описал клиническую симптоматику геморрагических и ишемических инсультов, уже тогда выделив особо инфаркт мозга эмбологенного характера вследствие ревматической патологии. Впервые в мире (другие источники неизвестны) им разработана и приведена в этой монографии таблица диагностических симптомов геморрагических и ишемических инсультов (табл. 1).

При анализе таблицы обращает на себя внимание то, что в ней предлагаются диагностические критерии различных типов инсульта – эмболического, ишемического (тромботического) и геморрагического. Это поражает воображение, т. к. в то время изучение сосудистой патологии мозга делало первые шаги во многих странах, в т. ч. в России, и врачи не располагали точными знаниями об этиологических и патогенетических факторах этой патологии, а учение о локализации функций и их динамическом распределении в различных отделах мозга только начало оформляться. Не случайно, что в именно в конце XIX и в начале XX в. большая часть работ корифеев неврологии – В.М. Бехтерева и К.Н. Монакова, была посвящена анатомо-физиологическим основам организации и деятельности головного мозга (мы не нашли в литературе сведений о возможных контактах этих двух выдающихся ученых). Клиническая наблюдательность, умение анализировать полученные на практике данные, позволили К.Н. Монакову описать важнейшие критерии различных типов инсульта: постепенность начала и возможность развития предвестников (транзиторных ишемических атак) при тромботическом характере ишемического инсульта, внезапность начала эмболий и кровоизлияний в головной мозг, мгновенно наступающие и длительно сохраняющиеся коматозные состояния при геморрагическом инсульте. Одним из первых К.Н. Монаков обратил внимание на сопутствующие патологические изменения сердечно-сосудистой системы, почек, появление симптомов поражения вегетативной нервной системы и т. д. Вышеприведенная таблица легла в основу последующих дифференциально-диагностических схем инсульта [2, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20].

По мере развития новых технологий в диагностические таблицы стали вносить дополнительные признаки, относящиеся преимущественно к лабораторным методам исследования жидкостных сред – ЦСЖ, крови и др. В последнюю треть XX в. неврология обогатилась нейровизуализационными технологиями, которые стимулировали развитие ангиохирургических методов лечения ишемических и геморрагических инсультов. Это вновь поставило перед неврологией проблемы ранней диагностики характера острой сосудистой патологии головного мозга. Но несмотря на новейшие технологические достижения здравоохранения, основная роль в диагностике типа инсульта у постели больного, в выборе профильного лечебного учреждения, в котором ему могут предоставить максимум терапевтической (консервативной) и хирургической помощи в первые часы заболевания, принадлежит врачу (неврологу, специалисту «скорой помощи»).

Приоритет К.Н. Монакова в разработке проблем инсульта и создании таблицы дифференциально-диагностических признаков остается непоколебимым. Вместе с тем известно, что в середине XIX в. в России начали публиковаться

научные работы по различным аспектам острой сосудистой патологии головного мозга. Так, в 1868 г. Г.И. Архангельский опубликовал первую в русской медицинской литературе статью о клинических проявлениях инсульта, посчитав характерным для ишемического типа постепенное развитие заболевания и отсутствие утраты сознания [1.]. В 1889 г. А.Я. Кожевников в своей книге расширил круг диагностических симптомов, описав характерные, по его мнению, признаки кровоизлияния – пожилой возраст, внезапное, среди полного здоровья, развитие инсульта, мгновенно наступающее бессознательное состояние, гиперемия лица, гипотермия в самые первые часы, мышечная атония [7].

В заключение следует подчеркнуть, что разработанная К.Н. Монаковым таблица дифференциальной диагностики инсультов, дополненная современными знаниями, и в настоящее время может служить инструментом для совершенствования диагностического потенциала невролога.

Список литературы

1. *Архангельский Г.И.* Медицинский вестник 1868: 30–40.
2. *Боголепов Н.К.* Сосудистые заболевания нервной системы. Руководство по неврологии. Т. 4, ч. 1. М., 1963: 7–484.
3. *Давиденкова Е.Ф.* К.Н. Монаков. В кн.: БМЭ. Т. 15. М., 1991: 431.
4. *Давиденкова Е.Ф., Розенберг О.А.* Памяти Константина Николаевича Монакова (1853–1930). Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 1981; 8: 1227–1228.
5. *Иванов Г.Ф.* Руководство по неврологии. Т. 1, кн. 2. М., 1957: 200–311.
6. *Киссельринг Ю.* Константин фон Монаков – русский основатель Швейцарского неврологического общества. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2001; 5: 52–53.
7. *Кожевников А.Я.* Курс нервных болезней. М., 1889.
8. *Кроль М.Б.* Невропатологические синдромы. Харьков–Киев, 1933: 413–420.
9. *Кроль М.Б.* Неврологические синдромы. М.–Л., 1936: 567–585.
10. *Лурье З.Л., Вайнштейн И.Г., Коган С.Л.* Клинико-анатомические параллели при мозговых инсультах. В кн.: Инфекционные и сосудистые заболевания нервной системы. М., 1950: 211–220.
11. *Миртовский Н.В.* Нарушения мозгового кровообращения. М., 1958.
12. *Wright J.S.* Инсульты. Современное состояние диагностики и лечения. В кн.: Современные проблемы кардиологии. М., 1960: 53–68.
13. *Членов Л.Г., Лебедева Н.В.* Распознование и лечение мозговых инсультов. В кн.: Острые нарушения мозгового кровообращения. Вып. 1. М., 1960: 44–61.
14. *Шефер Д.Г., Капинос И.Ф., Шмушкевич Л.С. и др.* Скорая помощь при мозговом инсульте. Свердловск, 1965.
15. *Монакоv К.* Gehirnpathologie. Wien, 1896: 667–877.
16. *Hiller F.* Die Zirkulationsstorungen des Rucekenmarks und Gehirn. Handbuch der Neurologie. Herausgegeben von O. Bumke und O. Foerster. Berlin, 1936, Bd. XI: 284–301.
17. *Lange J.* Die Krankheiten des Gehirns ins seiner Hault. Die Zirkulationsstorungn, Hanbuch die inneren Medizin. Berlin, 1939, Bd. V, Teil I: 429–481.
18. *Novotny K.* Der zerebrale Insult. Wiener Klinische Wochenschrift 1953; 6551: 1017–1021.
19. *Reisner H.* Zerebrale Insult in besonderen Hirblick auf die Differentialdiagnose gegenuber raumfordernden Prozessen des Schadels. Wiener Medizinische Wochenschrift 1961; 111 (40): 643–647.
20. *Reisner H.* Die Differentialdiagnos des zerebralen Insults. Wiener Medizinische Wochenschrift 1966; 116 (39): 787–797.

Кафедре неврологии факультета усовершенствования врачей Российского государственного медицинского университета – 20 лет

Отечественная неврология богата своими научно-педагогическими традициями, которыми отличаются многие кафедры неврологии отечественных медицинских высших учебных заведений. Возраст кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей Российского государственного медицинского университета не столь большой, в 2008 году ей исполнилось 20 лет. Кафедру организовал и стал ее заведующим ученик академика РАМН, Героя Социалистического труда Н.К. Боголепова – профессор А.И. Федин. Исходно в штате было 5 преподавателей, в настоящее время здесь работают 8 профессоров и 9 доцентов.

Первоначально кафедра была задумана для усовершенствования знаний неврологов по современным проблемам неврологии. Но наряду с этим, в связи с бурным развитием в 80-е годы традиционной медицины, здесь стали проводить циклы специализации по мануальной терапии и иглорефлексотерапии.

За 20 лет на кафедре прошли обучение более 4 тысяч врачей не только Москвы, но практически всех регионов страны. Клиническую ординатуру по неврологии ежегодно заканчивает более 10 врачей. Особенностью преподавания в ординатуре является освоение врачами не только неврологии, но и основ традиционной медицины. При этом особое внимание уделяется приобретению практикующими неврологами необходимых навыков мануальной диагностики заболеваний позвоночника и мышечной системы.

Преподавание ведется в 5 филиалах кафедры, расположенных в федеральных и московских лечебных учреждениях. В городской клинической больнице № 15 им. О.М. Филатова г. Москвы – основной клинической базе кафедры – имеются 120 коек в неврологических отделениях для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения, нейрореанимационный блок на 6 коек в отделении реанимации и интенсивной терапии, блок интенсивной терапии на 6 коек в неврологическом отделении, консультативно-лечебное неврологическое отделение в консультативно-диагностическом центре.

В городской клинической больнице № 55 г. Москвы сотрудники кафедры работают в двух отделениях по 60 коек для экстренной и плановой госпитализиации неврологических больных. В одной из старейших больниц Москвы, в настоящее время принадлежащей Московской Патриархии, кафедра организовала городской консультативный неврологический центр и два нейрореабилитационных отделения на 80 коек.

Крупным, оснащенным самым современным диагностическим и лечебным оборудованием является Федеральный лечебно-реабилитационный центр, где кафедра также принимала участие в становлении неврологической службы. Большое развитие в последние годы получила Центральная клиническая больница Российской академии наук, в которой кафедра развивает нейрореабилитационное направление. Более 10 лет при кафедре функционирует Федеральный эпилептологический центр, оказывающий организационно-методическую и лечебно-консультативную помощь в области эпилептологии.

Завершила создание своеобразного образовательно-научно-лечебного неврологического «холдинга» организация в 1995 году нейрореабилитационного отделения санатория «Валуево» Главмосстроя, над которым кафедра осуществляет научно-методическое руководство. Таким образом, врачи при обучении на кафедре имеют возможность получить знания и практические навыки по всем вопросам стационарной и амбулаторной (включая нейрореабилитационную и санаторную) помощи.

В последние годы на кафедре проводятся сертификационные и аттестационные неврологические циклы, а также циклы профессиональной переподготовки по неврологии, мануальной терапии и рефлексотерапии. Впервые в стране были организованы пользующиеся большой популярностью цикл интенсивной терапии при неврологических заболеваниях и цикл эпилептологии. Ежегодно проводятся 2–3 выездных цикла в различных городах, в том числе с применением дистанционного образования по телемосту.

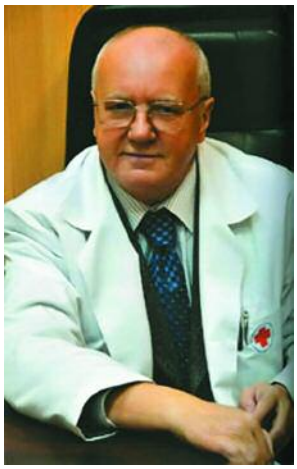
Основной темой научных исследований коллектива кафедры являются сосудистые заболевания головного мозга, включая разработку вопросов организации неврологической помощи при нарушениях мозгового кровообращения, интенсивной терапии инсультов, хронической ишемии мозга и профилактики инсультов.

В последние годы приоритетной стала проблема изучения окислительного стресса при различных формах инсульта и хронической ишемии мозга. По этой теме защищены 1 докторская и 6 кандидатских диссертаций.

ПРОФЕССОРА

А.Н. Иваноков

С.А. Румянцева


Заведующий кафедрой, профессор А.И. Федин

М.В. Путилина

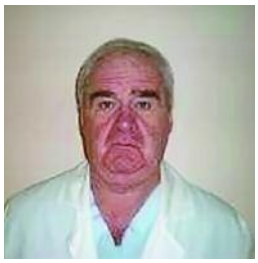
Е.В. Старых

А.Н. Карнеев

О.П. Миронова

ДОЦЕНТЫ

Е.В. Амчеславская


А.В. Гайкин

А.К. Рязанцев

Н.Ю. Ермошкина

Э.Ю. Соловьева

Э.Д. Джутова

Е.Г. Щербакова

В.О. Генералов

Е.В. Сурская

Сотрудники кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей РГМУ

Активно изучаются вопросы диагностики и лечения эпилепсии, в том числе разрабатывается и внедряется методика ночного видеоэлектроэнцефалографического мониторинга. По проблемам эпилептологии защищены 1 докторская и 3 кандидатских диссертации.

Всего за 20 лет на кафедре под руководством профессора А.И. Федина защищены 5 докторских и 23 кандидатских диссертации, под руководством заведующего кафедрой и профессоров М.В. Путилиной и С.А. Румянцевой выполняются 6 докторских и 7 кандидатских диссертаций. С 2002 г. А.И. Федин является главным редактором журнала для практикующих врачей «Атмосфера. Нервные болезни».

За сравнительно небольшой 20-летний отрезок времени кафедра неврологии ФУВ РГМУ успешно прошла период становления, формирования традиций и стала кузницей неврологических кадров в сфере постдипломного образования.

Фундаментальные и клинические проблемы неврологии

XX (83-я) сессия Общего собрания РАМН

В мае 2008 года в Москве, в большом актовом зале РОНЦ РАМН состоялась XX (83-я) сессия Общего собрания Российской академии медицинских наук «Фундаментальные и клинические проблемы неврологии». Это был своеобразный смотр достижений отечественных неврологов, нейрохирургов, нейрореабилитологов, специалистов в области смежных клинических дисциплин (сосудистых хирургов, педиатров, инфекционистов), а также фундаментальных нейронаук. В программу сессии вошли 20 докладов ведущих российских ученых, которые охватили практически все основные разделы современной неврологии. Открывали сессию академик РАМН З.А. Суслина и академик РАН и РАМН А.Н. Коновалов, представившие в своих докладах наиболее значимые достижения в области клинической неврологии и нейрохирургии и наметившие перспективы развития этих разделов медицины в нашей стране и в мире. Спектр тематики последующих выступлений охватывал проблемы сосудистой патологии мозга (включая хирургические подходы), нейротравм, нейроинфекций, дегенеративных и наследственных заболеваний нервной системы, восстановительной неврологии, возрастных аспектов поражения нервной системы, нейрофармакологии, фундаментальных основ пластичности мозга, экспериментальной неврологии.

В итоговом постановлении отмечается, что в нашей стране по целому ряду ключевых разделов неврологии достигнуты приоритетные, значимые научные результаты, полностью соответствующие мировому уровню исследований в данной области. Общее собрание РАМН считает принципиально важным закрепить достигнутые позитивные тенденции в развитии клинической неврологии и нейронаук в Российской Федерации, обеспечить условия для расширения приоритетных научных исследований и скорейшего внедрения современных научных разработок и новых возможностей диагностики, лечения, реабилитации и профилактики неврологических заболеваний в практическое здравоохранение.

В числе решений, принятых Общим собранием и зафиксированных в постановлении, можно отметить следующие важнейшие положения:

1. Считать приоритетными направлениями развития научных исследований в области неврологии и нейрохирургии:

– разработку научных основ профилактики и лечения социально значимых неврологических заболеваний (цереброваскулярных, нейродегенеративных, демиелинизирующих и др.), снижение предотвратимой смертности от сосудистых и других заболеваний нервной системы;

– разработку исследований в области перинатальной и детской неврологии;

– исследование эпидемиологии, патогенеза, диагностики и лечения неврологических расстройств, ассоциированных с детским, пожилым и старческим возрастом;

– исследования в области нанотехнологий, клеточной и генной терапии в клинике и эксперименте при различных формах поражения мозга;

– разработку и внедрение новых технологий хирургического лечения заболеваний центральной нервной системы (в том числе в детской нейрохирургии), включая эндоваскулярную и эндоскопическую хирургию, радиохирургию;

– применение нейростимуляции при лечении хронических болевых синдромов, двигательных расстройств и др.;

– индивидуализацию лечения неврологических заболеваний на основе выявления молекулярно-генетических, гемореологических, биохимических и иных факторов риска, исследований в области фармакогенетики;

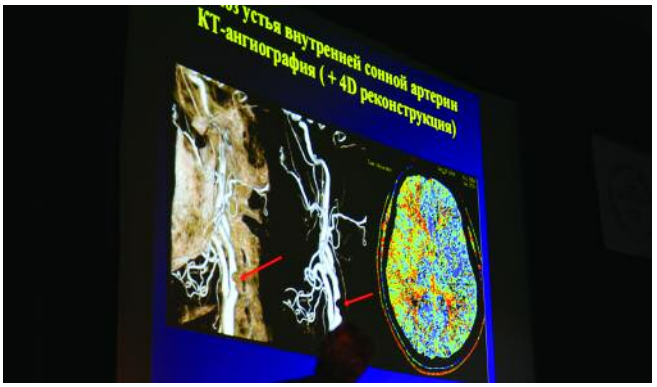
– разработку и внедрение новых компьютерных, роботизированных и космических технологий нейрореабилитации у пациентов различных возрастных групп, включая дистанционные методы реабилитации и мониторинга;

– разработку экспериментальных моделей неврологических заболеваний, направленных на изучение молекулярных механизмов пластичности мозга, возможностей нейропротекции, а также исследование роли психоэмоционального стресса в генезе сосудистых нарушений головного мозга.

2. Поручить Президиуму РАМН обратиться в правительство Российской Федерации с предложением о включении проблем социально значимых неврологических и нейрохирургических заболеваний в число приоритетных неотложных задач, решаемых национальным проектом «Здоровье».

3. Поддержать создание на базе ведущих неврологических клиник региональных центров, занимающихся исследованиями в области нейроэпидемиологии, внедрением в практику высокотехнологичных методов диагностики и лечения заболеваний нервной системы, реализацией исследовательских программ по нейронаукам совместно с учреждениями РАН и РАМН, Минобрнауки, Минздравсоцразвития России.

Реализация решений XX (83-я) сессия Общего собрания РАМН будет способствовать повышению уровня научных исследований в области неврологии в нашей стране и совершенствованию специализированной неврологической помощи населению Российской Федерации.



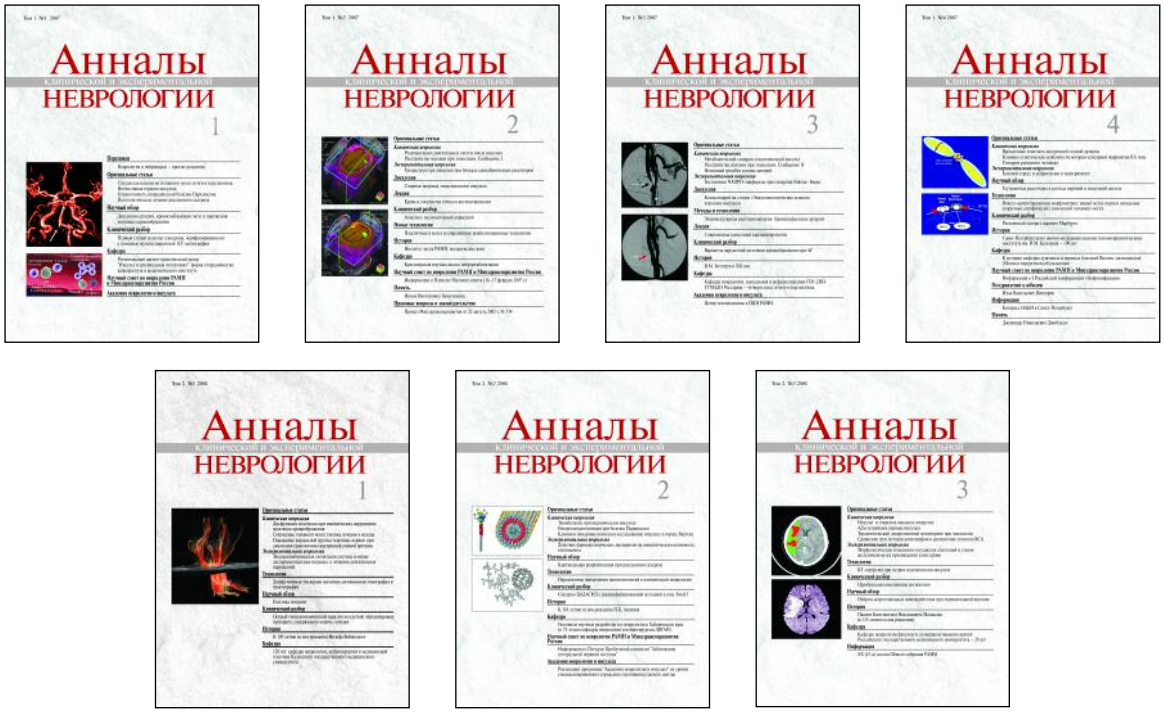
I Национальный конгресс «Кардионеврология»

В начале декабря 2008 г. в Москве состоялся I Национальный конгресс «Кардионеврология». Инициатор и организатор конгресса – Научный совет по неврологии РАМН и Минздравсоцразвития РФ и его головное учреждение – Научный центр неврологии РАМН.

В конгрессе приняли участие ведущие специалисты научных и клинических центров России: НЦН РАМН, РКНПК, Минздравсоцразвития России, НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, Института ревматологии РАМН, РНЦХ им. академика Б.В. Петровского РАМН, Института хирургии им. А.В. Вишневского, ММА им. И.М. Сеченова, РГМУ, МГМСУ, РМАПО, ГНИЦ профилактической медицины и др.

На пленарных заседаниях и в секциях были обсуждены следующие темы: высокие технологии в кардионеврологии, актуальные проблемы артериальной гипертонии и инсульта, кардиологические аспекты цереброваскулярной патологии, клеточные и генные технологии в кардионеврологии, современная фармакотерапия в кардионеврологии, церебральные осложнения в кардиохирургии и церебропротекция, проблемы нейрореабилитации, профилактика в кардионеврологии и др.

Более подробная информация о конгрессе будет опубликована в следующем номере журнала.



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 шрифтом через 2 интервала на одной стороне белой бумаги форматом А4 (210 х 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 вверху страниц журнала.

Резюме печатается на отдельной странице, оно должно быть четким, информативным, компактным и полностью отражать основное содержание статьи. В нем следует избегать неконкретных выражений типа «в статье обсуждаются вопросы ...», «разбирается проблема ...» и т.п. Объем резюме – не более 200–250 слов. На этой же странице помещаются **ключевые слова** (от 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 глянцевом варианте, представлены на электронном носителе с разрешением не менее 300 dpi (1:1). На оборотной стороне иллюстраций мягким карандашом необходимо указать фамилию автора (только первого), номер рисунка, обозначить его верх. Рисунки не должны быть перегружены текстовыми надписями.

Подписи к иллюстрациям. Печатаются на отдельной странице через 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-х 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. *Верещагин Н.В., Калашникова Л.А., Гулевская Т.С., Миловидов Ю.К.* Болезнь Бинсвангера и проблема сосудистой деменции. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 1995; 1: 98–103.

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 Всероссийской научно-практич. конф. М., 12–14 июля, 1990: 14–15.

2. *Markova E.D., Miklina N.I., Slominsky P.A. et al.* Phenotypic polymorphism in large Russian families with dopa-responsive dystonia. In: Eur. J. Neurol. 2005; 12 (Suppl. 2: Proceedings of the IX Congress of the European Federation of Neurological Societies): A99–A100.

Электронные публикации и базы данных

1. *Shulman L.M., Gruber-Baldini A.L., Anderson K.E. et al.* The evolution of disability in Parkinson's disease. Mov. Disord. 2008: epub ahead.

2. Ataxia. http://www.wemove.org/ataxia/

Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

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

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