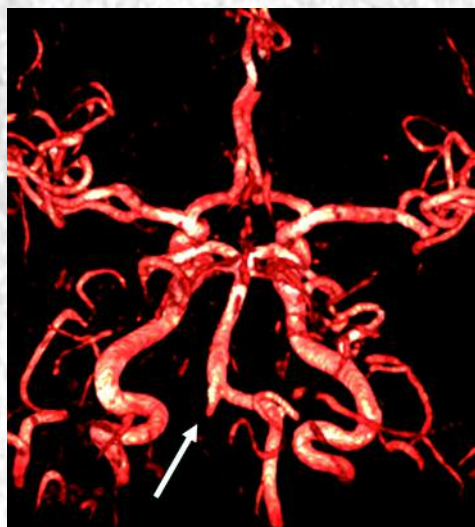


Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

1



Передовая

Неврология и нейронауки – прогноз развития

Оригинальные статьи

Сосудистая патология головного мозга: итоги и перспективы
Интенсивная терапия инсульта
Гетерогенность спорадической болезни Паркинсона
Патогенетическое лечение рассеянного склероза

Научный обзор

Диссекция артерий, кровоснабжающих мозг, и нарушения мозгового кровообращения

Клинический разбор

Первый случай скаленус-синдрома, верифицированного с помощью мультиспиральной КТ-ангиографии

Кафедра

Региональный научно-практический центр
"Инсульт и артериальная гипертония": форма сотрудничества кафедры вуза и академического института

Научный совет по неврологии РАМН и Минздравсоцразвития России

Академия неврологии и инсульта

ВАРФАРИН НИКОМЕД

Лечение и профилактика тромбозов и эмболии

- острый венозный тромбоз и эмболия легочной артерии (вместе с гепарином);
- послеоперационный тромбоз;
- повторный инфаркт миокарда;
- в качестве дополнительного мероприятия при проведении хирургического или медикаментозного (тромболитического) лечения тромбоза, а также при электрической конверсии мерцания предсердий;
- рецидивирующий венозный тромбоз;
- повторная эмболия легочной артерии;
- наличие протезов сердечных клапанов или протезов кровеносных сосудов (возможна комбинация с ацетилсалициловой кислотой);
- тромбоз периферических, коронарных и мозговых артерий;
- вторичная профилактика тромбоза и тромбоэмболии после инфаркта миокарда и при мерцании предсердий.



Журнал Научного совета по неврологии РАМН и Минздравсоцразвития России
Главное учреждение Научного совета – ГУ НИИ неврологии РАМН



Журнал
издается
ГУ НИИ
неврологии
РАМН
и фармацевтической
компанией
“Никомед”
в рамках
совместной
программы
“Академия
неврологии
и инсульта”



Главный редактор

З.А. Суслина

Заместители главного редактора

С.Н. Иллариошкин

М.А. Пирадов

Ответственные секретари

В.М. Пивоварова

Т.С. Гулевская

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

И.В. Ганнушкина

А.И. Григорьев

Е.И. Гусев

М.Ф. Исмагилов

С.А. Лимборская

Л.Б. Лихтерман

В.В. Машин

М.М. Одинак

П.И. Пилипенко

С.В. Прокопенко

В.И. Скворцова

А.А. Скоромец

И.Д. Столяров

А.И. Федин

Л.Г. Хаспеков

Л.А. Черникова

В.П. Чехонин

В.И. Шмырев

Анналы
клинической и экспериментальной
НЕВРОЛОГИИ
Annals of clinical and experimental neurology

Том 1. №1 2007

Учредители: ГУ НИИ неврологии 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: С.В. Макарова
Россия, 119992 г. Москва, улица Трубецкая, 8. Телефон-факс: 8(499) 242 7522, телефон (495) 245 8618/19, e-mail: mail@soveropress.ru, www.soveropress.ru

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.

На 1-й с. обложки: вверху - фрагмент рис. 1 из статьи З.А. Суслиной (с. 10), внизу - фрагмент рис. 1 из статьи И.А. Завалишина, А.В. Переседовой (с. 33).

В номере:

4

От редактора

З.А. Суслина, член-корреспондент РАМН, председатель Научного совета по неврологии РАМН и Минздрава России, директор НИИ неврологии РАМН, главный редактор журнала

5

Передовая

Неврология и нейронауки — прогноз развития

З.А. Суслина, С.Н. Иллариошкин, М.А. Пирадов — НИИ неврологии РАМН, г. Москва

10

Оригинальные статьи

Сосудистая патология головного мозга: итоги и перспективы

З.А. Суслина — НИИ неврологии РАМН, г. Москва

В статье обобщены основные итоги многолетних исследований, проводимых в НИИ неврологии РАМН, по наиболее актуальным проблемам сосудистой патологии мозга. Представлена концепция гетерогенности ишемического инсульта, отражены ключевые механизмы развития очаговой ишемии мозга. Подтверждена результативность междисциплинарного подхода к изучению этой проблемы, определившего становление новых научных направлений — кардионеврологии, гемостазиологии при цереброваскулярной патологии, восстановительной неврологии и нейрореабилитации. Намечены перспективы дальнейшего развития этой важнейшей области современной медицины.

17

Интенсивная терапия инсульта: взгляд на проблему

М.А. Пирадов — НИИ неврологии РАМН, г. Москва

Рассмотрены основные методы лечения кровоизлияний и инфарктов мозга. Детально рассматриваются проблемы, связанные с проведением тромболитической терапии. Описаны новые технологии и препараты, применяемые в лечении различных видов инсульта: механический тромболитизис, вентрикулярный тромболитизис, локальный гемостаз рекомбинантным фактором VIIa, гемикраниоэктомия. Особое внимание уделено церебральному перфузионному давлению, экстрацеребральной патологии и синдрому полиорганной недостаточности как качественно новому состоянию, развивающемуся у подавляющего большинства больных с тяжелыми формами инсульта и определяющему его исход со 2—3-й недели заболевания. Рассматриваются возможные перспективы в области лечения тяжелых инсультов.

23

Гетерогенность спорадической болезни Паркинсона: молекулярный подход к решению проблемы

*С.Н. Иллариошкин, П.А. Слюминский, М.И. Шадрин, Г.Х. Багыева, Т.Б. Загоровская, Е.Д. Маркова, А.В. Карабанов, В.В. Полещук, Е.Б. Полевая, Н.В. Федорова, С.А. Лимборская, И.А. Иванова-Смоленская
НИИ неврологии РАМН, Институт молекулярной генетики РАН, Российская медицинская академия последипломного образования, г. Москва*

Проведен поиск мутаций в генах PRKN (паркин), LRRK2 и SNCA (а-синуклеин) у 359 пациентов славянского этнического происхождения (169 мужчин и 190 женщин) с болезнью Паркинсона, из которых 345 представляли спорадические случаи. Возраст манифестации симптомов составил от 23 до 84 лет, пациенты с ювенильным паркинсонизмом (дебют симптомов до 20 лет) исключались из набора. При исследовании мажорной мутации G2019S в гене LRRK2, а также структурных перестроек в генах PRKN и SNCA было установлено, что при болезни Паркинсона частота изучаемых мутаций составляет 7,5% (27 больных из 359). Мутация LRRK2-G2019S выявлена у 1,1% больных, экзонные перестройки в паркине — у 5,8% (в том числе у 10,7% больных с ранней формой болезни Паркинсона и у 1,7% пациентов с поздней формой болезни), дупликация гена SNCA — у 2 больных. Проведенный анализ показал выраженную гетерогенность молекулярной структуры болезни Паркинсона в российской популяции, что позволяет считать данное заболевание не единой нозологической формой, а совокупностью самостоятельных (хотя и сходных) нейродегенеративных синдромов. Идентификация наследуемых мутаций в части спорадических случаев болезни Паркинсона существенно меняет семейный прогноз и требует проведения медико-генетического консультирования у лиц из группы высокого риска.

Рассеянный склероз: современная концепция патогенеза и патогенетического лечения

И.А. Завалишин, А.В. Переседова – НИИ неврологии РАМН, г. Москва

Концепция патогенеза рассеянного склероза в настоящее время включает выделение начальной воспалительной фазы, сопровождающейся фазой демиелинизации, а затем фазой нейродегенерации. В статье рассматриваются механизмы иммуно-воспалительных реакций и аксонального повреждения при рассеянном склерозе. Определяющая роль иммунной системы в патогенезе заболевания определяет терапевтические подходы. Иммунологические эффекты глюкокортикостероидов обуславливают их положительное влияние при обострении болезни. Для длительной терапии, модулирующей течение рассеянного склероза, широко используются две группы препаратов (интерфероны-бета и глатирамера ацетат). Назначение цитостатических препаратов и иммуноглобулинов при данном заболевании также определяется их иммуномодулирующими эффектами. Обсуждаются перспективы патогенетической терапии рассеянного склероза.

Научный обзор

Диссекция артерий, кровоснабжающих мозг, и нарушения мозгового кровообращения

Л.А. Калашникова – НИИ неврологии РАМН, г. Москва

Представлен обзор литературы и собственный опыт автора по исследованию диссекции магистральных артерий головы и церебральных артерий, приводящей к ишемическому инсульту и преходящим нарушениям мозгового кровообращения. Рассматриваются вопросы этиологии, клинической картины, дифференциальной диагностики и лечения данной формы патологии сосудов, кровоснабжающих мозг. Особое внимание уделено современным возможностям неинвазивной прижизненной диагностики диссекции цервик-церебральных артерий на основе новейших методов компьютерной нейро- и ангиовизуализации.

Клинический разбор

Первый случай скаленус-синдрома, верифицированного с помощью мультиспиральной КТ-ангиографии

В.Л. Щипакин, А.Ю. Кощев, Л.П. Метелкина, М.В. Кротенкова, А.В. Левшакова, И.С. Давыденко, А.О. Четкин, П.А. Федин, Н.В. Добжанский – НИИ неврологии РАМН, г. Москва

В представленном наблюдении впервые проведена верификация компрессии подключичной артерии передней лестничной мышцей при скаленус-синдроме с помощью мультиспиральной компьютерной томографии в режиме ангиографии. Дано подробное описание клинической картины болезни, представлены показания и основные этапы операции — скаленотомии. Продемонстрирован четкий положительный эффект проведенного хирургического лечения, подтвержденный клинически (исчезновение симптомов ишемии правой руки, компрессии правого плечевого сплетения и синдрома позвоночной артерии), а также по данным функциональных методов обследования (ультразвуковой доплерографии и акустических стволовых вызванных потенциалов).

Кафедра

Региональный научно-практический центр "Инсульт и артериальная гипертензия": форма сотрудничества кафедры вуза и академического института

В.В. Машин – Ульяновский государственный университет

Научный совет по неврологии РАМН и Минздравсоцразвития России

Национальная программа «Академия неврологии и инсульта»



От редактора

Уважаемые коллеги!

Вы держите в руках первый номер нового общероссийского рецензируемого научно-практического журнала «**Анналы клинической и экспериментальной неврологии**». Наш журнал будет выходить ежеквартально под эгидой Научного совета по неврологии РАМН и Минздравсоцразвития России и его головного учреждения – НИИ неврологии РАМН.

Важнейшей предпосылкой учреждения данного журнала стала произошедшая в 2006 г. реорганизация НИИ неврологии РАМН в форме присоединения к нему НИИ мозга РАМН. В результате на базе Института неврологии создан крупный единый российский центр клинических и фундаментальных нейронаук. И само название нового издания – «Анналы клинической и экспериментальной неврологии» – отражает масштабность этого события, новые уникальные возможности в интеграции фундаментальных и прикладных исследований в области неврологии, новые надежды и идеи.

Создание журнала стало частью большой Национальной программы в области неврологических заболеваний («Академия неврологии и инсульта»), которая разработана НИИ неврологии РАМН при содействии фармацевтической компании «Никомед». Более подробную информацию о данной программе, направленной на совершенствование неврологической помощи и системы непрерывного образования в области неврологии в нашей стране, вы найдете на с.62.

Журнал «Анналы клинической и экспериментальной неврологии» ориентирован на самую широкую аудиторию врачей – неврологов, нейрохирургов, реабилитологов, нейропсихологов, специалистов в области нейровизуализации, функциональной диагностики, клинической нейрофизиологии, а также представителей ряда фундаментальных медико-биологических дисциплин, тесно связанных с изучением мозга в норме и при различных формах патологии (биохимиков, патофизиологов, морфологов и гистологов, нейробиологов и др.). Журнал будет освещать наиболее актуальные проблемы клинических и фундаментальных нейронаук, вопросы истории и законодательства в неврологии, деятельность неврологических кафедр и научных школ России. К работе в нем будут привлекаться ведущие отечественные и зарубежные специалисты – признанные лидеры в ключевых областях неврологии. Мы надеемся, что предлагаемые вашему вниманию рубрики, включающие оригинальные статьи, научные обзоры, материалы по новым технологиям, лекции, клинические разборы, исторические хроники и т.д., будут одинаково интересны клиницистам и экспериментаторам, преподавателям и студентам.

Мы приглашаем вас к активному участию в новом журнале и надеемся, что ему уготована долгая и счастливая судьба.

*З.А. Суслина, член-корреспондент РАМН,
председатель Научного совета по неврологии РАМН и Минздравсоцразвития России,
директор НИИ неврологии РАМН,
главный редактор журнала*

Неврология и нейронауки — прогноз развития

З.А. Суслина, С.Н. Иллариошкин, М.А. Пирадов

НИИ неврологии РАМН, г. Москва

Ключевые слова: клиническая и экспериментальная неврология, прогноз развития.

Важнейшим фактором, определившим основные тенденции развития неврологии в последние годы, явились результаты реализации международной программы «Десятилетие мозга» (1990-2000). На развитие неврологии начала XXI в. существенное влияние оказала технологическая революция последних лет в ряде наукоемких областей, в первую очередь в молекулярной биологии и современных биотехнологиях, молекулярной генетике, биологической химии, компьютерных и информационных технологиях. Все это привело к значительному переоснащению методической базы проводимых в мире исследований, а также к переосмыслению идеологии и научных основ практически всех разделов современной неврологии. Появление новых дисциплин на стыке различных фундаментальных наук (генодиагностика и генотерапия, искусственный интеллект, нейровизуализация, нейроиммунология, нейротрансплантация, фармакогенетика и др.) нашло свое отражение в создании принципиально новой концепции нейронаук как комплекса дисциплин, изучающих проблемы функционирования мозга в норме и при патологии. В настоящее время успехи фундаментальных нейронаук стали важнейшим движущим фактором общего прогресса современной биологии и медицины.

Представляется, что в качестве наиболее важных научных направлений, на которых в предстоящие два десятилетия будет сконцентрировано основное внимание исследователей в области клинической и экспериментальной неврологии, могут стать:

- раскрытие молекулярных, ультраструктурных, патохимических и нейрофизиологических механизмов пластичности мозга при различных типах патологических процессов в мозге и при старении;
- функциональная геномика и протеомика моногенных и мультифакториальных заболеваний нервной системы, управление экспрессией генов и генная терапия;
- клеточные технологии и проблема нейротрансплантации;
- разработка методов нейропротекции (в том числе превентивной) при острой ишемии мозга и хронических прогрессирующих заболеваниях центральной нервной системы;

- фармакогенетика заболеваний нервной системы;
- разработка новых экспериментальных моделей заболеваний нервной системы (в том числе на трансгенных животных и культурах клеток и тканей);
- создание молекулярных вакцин; разработка принципиально новых методов лечения нейродегенеративных заболеваний, направленных на аномальный белковый фолдинг;
- дальнейшее развитие прижизненных методов визуализации структуры, метаболизма, кровотока и электрогенеза мозга.

Исследования пластичности мозга при различных типах патологических процессов в мозге и при старении

Под нейропластичностью (пластичностью мозга) подразумевается способность различных отделов центральной нервной системы к реорганизации за счет прежде всего структурных изменений в веществе мозга. Проведенные нейрофизиологические и нейроанатомические исследования на животных, а также функциональные методы картирования мозга у человека представили неоспоримые доказательства способности коры мозга взрослого индивидуума к значительной функциональной перестройке.

В настоящее время механизмы нейропластичности изучаются на основе молекулярных исследований рецепторно-лигандных взаимоотношений, функциональной синаптологии, новых методов нейровизуализации, компьютерной нейрофизиологии и других подходов. В нашей стране ведущим учреждением в этой области являлся НИИ мозга РАМН, который после произошедшей в 2006 г. реорганизации стал одним из основных отделов в составе НИИ неврологии РАМН. Реорганизованный НИИ неврологии РАМН, имеющий также свои собственные приоритетные фундаментальные разработки по проблеме нейропластичности (функциональное биоуправление, топографическое картирование мозга, функциональная МРТ и др.), планирует дальнейшее активное развитие работ в этом перспективном направлении. Серьезные исследования по проблеме нейропластичности ведутся также в ГНЦ Институт медико-биологических проблем и некоторых других научных центрах России.

В ближайшие десятилетия можно ожидать раскрытия характера функционирования основных сигнальных путей нейронов в ответ на различные повреждающие воздействия, а также основных закономерностей и динамики синапсоархитектоники в центральной нервной системе, установления закономерностей структурно-функциональной перестройки нейронных сетей как основы пластичности мозга.

Установление молекулярных, ультраструктурных, патохимических и нейрофизиологических механизмов пластичности мозга и разработка путей управления этими процессами позволят значительно улучшить исходы острых и хронических поражений мозга, снизить уровень инвалидизации и улучшить исходы восстановительного лечения в неврологии.

Функциональная геномика и протеомика, управление экспрессией генов и генная терапия заболеваний нервной системы

Исследования в молекулярной биологии, функциональной геномике и протеомике являются одной из наиболее «горячих точек» в современной медицине, включая неврологию. В настоящее время идентифицированы гены большинства наследственных болезней нервной системы, исследуются ассоциации полиморфных аллелей генов-кандидатов с некоторыми распространенными мультифакториальными неврологическими заболеваниями сосудистого, дегенеративного и демиелинизирующего генеза, изучаются функции соответствующих белковых продуктов, начата реализация первых пилотных протоколов генной терапии некоторых наследственных неврологических заболеваний (прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна и др.).

В России исследованиями в области молекулярной генетики заболеваний центральной и периферической нервной системы занимается целый ряд академических институтов РАН и РАМН, имеющих соответствующие лаборатории и подготовленные кадры: Институт молекулярной генетики РАН, НИИ неврологии РАМН, Научный центр психического здоровья РАМН, Медико-генетический научный центр РАМН, Институт акушерства и гинекологии имени Д.О. Отта РАМН, Петербургский институт ядерной физики имени Б.П.Константинова РАН, Уфимский научный центр РАН.

Уже через 10—15 лет может быть получен целый спектр важных результатов по данной проблеме:

- идентификация сложных генных ансамблей, определяющих предрасположенность к наиболее частым мультифакториальным заболеваниям нервной системы человека (болезнь Паркинсона, эпилепсия, цереброваскулярные заболевания, рассеянный склероз, мигрень и др.);

- создание адекватных трансгенных животных моделей для большинства моногенных болезней нервной системы, изучение на этой основе механизмов развития этих заболеваний и новых методов их лечения;

- внедрение в широкую практику рутинных высокоскоростных скрининговых методов ДНК-диагностики и изучения генной экспрессии на основе нанотехнологий (биологические микрочипы);

- разработка и получение реального опыта использования методов управления экспрессией генов, а также генной терапии при ряде заболеваний центральной и периферической нервной системы на основе специфических векторов, имеющих тропность к конкретным нейрональным либо глиальным мишеням головного и спинного мозга.

Идентификация молекулярных дефектов при наследственных и sporadических заболеваниях центральной и периферической нервной системы позволяет значительно расширить существующие представления об их «пусковых» механизмах развития и патогенезе, расшифровать основные факторы риска и антириска, разработать и внедрить принципиально новые подходы к их диагностике, лечению (включая методы генной терапии) и профилактике на основе разработки индивидуального «генетического паспорта».

Клеточные технологии и проблема нейротрансплантации

Одним из наиболее перспективных направлений восстановления утраченных функций в условиях селективной гибели отдельных групп нейронов является имплантация в соответствующие отделы мозга биологически активных клеток, обладающих нейротрансмиссерным и трофическим потенциалом. Области возможного клинического использования нейротрансплантации весьма широки и включают различные дегенеративные заболевания центральной нервной системы (болезнь Паркинсона, хоря Гентингтона, болезнь Альцгеймера и др.), сосудистые заболевания мозга, последствия черепно-мозговой травмы, последствия спинальной травмы с повреждением аксонов проводящих путей, заболевания периферических нервов и другие состояния.

В мире наиболее известные результаты по проблеме нейротрансплантации получены в следующих областях клинической неврологии:

- болезнь Паркинсона — имплантация дофаминпродуцирующего клеточного материала (метаболически активные клетки эмбриональной нервной ткани *mesencephalon*) в область полосатого тела и, реже, другие отделы головного мозга (сотни операций);

- хоря Гентингтона — имплантация фетальных клеток *striatum* в область подкорковых ганглиев (десятки операций);

- повреждения спинного мозга и заболевания периферических нервов — предварительные разработки, связанные с трансплантацией участков

периферических нервов в спинной мозг и нервные стволы.

Однако наибольший интерес вызывают работы, связанные с возможностью нейротрансплантации стволовых клеток мезенхимального и эмбрионального происхождения.

В нашей стране в 1990-е годы учеными Института нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко РАМН в сотрудничестве с рядом других научных центров (Институт морфологии человека РАН и др.) получен опыт операций трансплантации фетальных клеток *mesencephalon* в область головки хвостатого ядра и передненаружных отделов скорлупы у больных с тяжелой стадией болезни Паркинсона — в рамках Европейской кооперативной программы по клинической нейротрансплантации (NECTAR). Теоретические и экспериментальные разработки возможности нейротрансплантации с использованием различных источников клеточного материала ведутся в Институте биологии гена РАН, Российском онкологическом научном центре РАМН, НИИ неврологии РАМН и некоторых других научных центрах страны.

Есть основания рассчитывать, что наиболее значительные результаты в области нейротрансплантации могут быть в ближайшей перспективе связаны с:

- решением проблемы приживаемости имплантируемого клеточного материала и долговременной, стабильной интеграции донорских клеток в естественные нейрональные системы реципиента;
- разработкой подходов к целенаправленной генетической и биохимической модификации фенотипа имплантируемых клеток (трансфекция генноинженерными конструкциями с «целевыми» генами нейротрансмисмиттеров, применение ряда пептидных ростковых и ангиогенных факторов и другие подходы);
- успешной трансдифференцировкой в заданном направлении (различные субпопуляции нейронов) и поддержанием культур стволовых клеток мезенхимального и эмбрионального происхождения.

Успехи в развитии проблемы нейротрансплантации позволят открыть новую эру в клинической неврологии, связанную с возможностью воздействия на процессы регенерации нервной системы (*репаративная неврология*). Наиболее ожидаемым является прогресс в лечении травм спинного мозга, нейродегенеративных заболеваний, рассеянного склероза и последствий инсульта.

Нейропротекция

Нейроны являются высокоспециализированными постмитотическими клетками, гибель которых приводит к дезинтеграции иерархических структур мозга, утрате соответствующей специализированной функции и развитию, как правило, необратимого неврологического и/или психического дефекта. В условиях весьма ограниченных возможностей регенера-

ции нейронов проблема нейропротекции, т.е. защиты нейронов от повреждающего действия каскада нейробиохимических реакций при острых катастрофах (инсульт, травма и др.) и хронических патологических процессах нервной системы, является одной из ключевых в современной неврологии.

В мире исследования в области нейропротекции носят, главным образом, экспериментальный характер и проводятся на стыке ряда фундаментальных нейронаук (нейрохимия, молекулярная биология, нейрофармакология, нейрофизиология и др.), при этом основным объектом исследований являются культуры нейронов и глиальных клеток различных модельных организмов. Важнейшим научным результатом по данной проблеме, полученным на сегодняшний день, можно считать разработку представлений о механизмах апоптоза (программируемой гибели клеток), а также факторах, инициирующих и предотвращающих его развитие *in vitro* и *in vivo*. Разработана концепция эксайтотоксичности как универсального механизма повреждения нейронов при различных патологических состояниях, предложено теоретическое обоснование и начато экспериментальное изучение применения ряда новых фармакологических соединений, направленных на торможение и обрыв эксайтотоксических реакций. Получены первые предварительные результаты клинических испытаний ряда новых лекарственных препаратов из группы антагонистов глутаматных рецепторов (рилузол и др.) при острой ишемии мозга и нейродегенеративной патологии, демонстрирующие принципиальную возможность предотвращения гибели нейронов на основе блокирования «эксайтотоксического каскада».

В России работы в области нейропротекции на высоком методическом уровне проводятся в сравнительно небольшом числе научных центров — МГУ им. М.В. Ломоносова, НИИ неврологии РАМН (включая Отдел исследований мозга в качестве преемника НИИ мозга РАМН), Российском государственном медицинском университете, Институте молекулярной генетики РАН, Институте высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН и др. Эти исследования связаны, главным образом, с оценкой отдельных химических соединений в качестве нейропротекторов на различных экспериментальных моделях ишемии и гипоксии нейронов, а также в качестве превентивной терапии у лиц с высоким риском цереброваскулярной катастрофы и генетически детерминированной предрасположенностью к нейродегенеративным состояниям.

Очевидно, что наиболее важные результаты по данной проблеме будут касаться разработки новых классов лекарственных препаратов-нейропротекторов, относящихся, по всей видимости, к таким типам соединений, как:

- селективные антагонисты отдельных субпопуляций рецепторов возбуждающих аминокислот;
- антиоксиданты новых поколений, реализующие на уровне биологических мембран защитный антиоксидантный эффект *in vivo*;
- регуляторные нейропептиды нового поколения

ния (различные тканеспецифичные ростковые факторы);

— ингибиторы каспаз и другие антиапоптотические соединения;

— аналоги эндоканнабиноидов и некоторых других эндогенных лигандов с нейропротективным потенциалом.

Реализация указанных задач позволит совершить качественный прорыв в лечении заболеваний нервной системы, предотвращении тяжелых и необратимых изменений в головном и спинном мозге при ряде патологических состояний, значительно улучшить результаты лечения и профилактики многих острых и хронических повреждений головного и спинного мозга в группах высокого риска.

Фармакогенетика заболеваний нервной системы

Фармакогенетика как совокупность методов, позволяющих устанавливать индивидуальные генетические основы чувствительности к действию лекарственных препаратов, является сравнительно новой и интенсивно развивающейся областью клинической медицины. Есть все основания полагать, что фармакогенетика заболеваний нервной системы станет в предстоящие два десятилетия важнейшей точкой роста в клинической неврологии, чему будет способствовать прогресс в области молекулярной генетики, а также идентификация новых молекулярных мишеней со стороны клеточных и субклеточных структур головного и спинного мозга.

К настоящему времени наиболее существенные результаты по проблеме фармакогенетики в неврологии получены для некоторых антиконвульсантов (оптимизация лечения различных форм эпилепсии), противопаркинсонических средств (взаимосвязь результатов леводопы-терапии с активностью ферментов метаболизма гомоцистеина), антигипертензивных препаратов и др.

В нашей стране определенный опыт в области неврологической фармакогенетики имеют НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАМН, НИИ фармакологии РАМН и некоторые другие центры. Потенциал НИИ неврологии РАМН, имеющего большой опыт тестирования генетических полиморфизмов и анализа генетических ассоциаций, также весьма высок, и институт сможет в ближайшие годы принять активное участие в исследованиях по данной проблеме.

В ближайшие десятилетия можно ожидать разработку индивидуальных «генетических паспортов», включающих идентифицированный набор полиморфных аллелей многих сотен (тысяч) генов риска. Это позволит на основе специальных компьютерных программ прогнозировать ответ конкретного индивидуума на тот или иной препарат, рассчитывать и прогнозировать результаты проводимого лечения и, таким образом, значительно улучшить его исходы, а также на новом уровне осуществлять вторичную профилактику неврологической патологии в популяции.

Разработка новых экспериментальных моделей заболеваний нервной системы

Ключевым фактором успеха в изучении патогенетических и молекулярных механизмов развития заболеваний центральной и периферической нервной системы, а также в разработке и внедрении новых методов лечения неврологических заболеваний является создание адекватных и воспроизводимых моделей поражения мозга различного типа (ишемического, демиелинизирующего, травматического, дегенеративного и т.д.) на отдельных клетках, клеточных культурах либо у экспериментальных животных. До настоящего времени, несмотря на интенсивные исследования ведущих лабораторий мира, отсутствуют адекватные модели таких широко распространенных органических поражений мозга, как инсульт, паркинсонизм, рассеянный склероз и др. Имеющиеся модели (токсические, деплеционные, деструктивные и т.п.) отражают лишь отдельные стороны патогенеза этих заболеваний и не обеспечивают воспроизведение полного спектра событий, сопровождающих острые и хронические патологические процессы в нейронах и глиальных клетках. Наиболее удачными при ряде заболеваний следует признать трансгенные модели, максимально близко отражающие естественные стадии и механизмы поражения мозга на примере низших животных или клеточных систем. Однако эти модели доступны пока лишь для сравнительно небольшого круга заболеваний, а их адекватность ограничивается межвидовыми различиями и невозможностью полной экстраполяции полученных закономерностей на протеомную систему человека.

В Российской Федерации ведущие позиции в разработке моделей неврологических заболеваний занимает НИИ неврологии РАМН — с учетом произошедшей в 2006 году реорганизации и слияния его с Институтом мозга РАМН. Приоритетные в мировом масштабе результаты, в частности, были получены коллективом этого объединенного центра по проблемам экспериментальной ишемии и гипоксии мозга, индивидуальной чувствительности к стрессу, патологии митохондрий и нарушения энергетических процессов в нейронах, нейротрансмиттерного дисбаланса, старения мозга и др. Высокий уровень исследований в области экспериментальных моделей патологии мозга характеризует также работы НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ им. М.В. Ломоносова, НИИ экспериментальной медицины РАМН и некоторых других научных центров страны. Можно прогнозировать, что эти учреждения сохранят лидирующую роль в данной области нейронаук на ближайшие годы.

Основные ожидаемые достижения по этому разделу:

— создание трансгенных моделей для большинства менделирующих неврологических заболеваний;

— разработка на основе достижений функциональной геномики принципиально новых подходов к адресному «нокауту» целевых генов в определенной ткани в определенный момент времени («кондиционный нокаут») и получение молеку-

лярных моделей ряда типовых патологических состояний в неврологии — острой и хронической эксайтотоксичности, каналопатий, асинапсии и т.д.;

— разработка новых клеточных и животных моделей инсульта, демиелинизирующих процессов и других состояний на основе манипулирования ключевыми реакциями соответствующих патологических каскадов.

Разработка и внедрение в практику указанных экспериментальных технологий и получение более «естественных» моделей неврологических заболеваний могут значительно сократить время тестирования новых биологически активных соединений в качестве потенциальных лекарственных препаратов, будут способствовать стремительному прогрессу в развитии нейрофармакологии, а также позволят выявить ранние и доклинические маркеры различных патологических состояний в неврологии. Последний фактор может привести к широкому внедрению принципиально новых профилактических мероприятий среди широких групп населения (превентивная молекулярная медицина).

Создание молекулярных вакцин. Разработка принципиально новых методов лечения нейродегенеративных заболеваний, направленных на аномальный белковый фолдинг

Нарушение естественной конформации и процессинга нейрональных белков, сопровождающееся формированием в клетке растущих цитотоксичных фибриллярных агрегатов с преимущественно β -складчатой структурой, рассматривается в настоящее время как один из универсальных механизмов развития нейродегенеративных заболеваний. Таким образом, предотвращение или прерывание молекулярного каскада, ведущего к аномальной белковой укладке (фолдингу), является чрезвычайно перспективным направлением в борьбе с нейродегенеративной патологией — от болезней Паркинсона и Альцгеймера до прионных болезней человека и животных.

Одним из самых обещающих подходов, наиболее интенсивно разрабатываемых при болезни Альцгеймера, представляется создание так называемых "молекулярных вакцин" на основе патогенных пептидов — например, β -амилоида-42. Такие пептиды в комплексе со специальными адъювантами (белками теплового шока и др.) способны в эксперименте генерировать мощный иммунный ответ, выработку специфических антител и уменьшение размеров (исчезновение) β -амилоидных включений при патологии альцгеймеровского типа. Очевидно, такой же подход применим и для других форм первичных церебральных амилоидозов.

Большое внимание в мире уделяется в настоящее время изучению возможности активного вмешательства в процесс фибриллогенеза и формирования патологических β -складчатых белковых конформеров в нейронах и глиальных клетках с использованием соединений различных классов

— "взломщиков β -слоев", индукторов молекулярных шаперонов, активаторов ферментов протеасомной системы и др. Предварительные результаты, полученные на различных экспериментальных моделях нейродегенеративных заболеваний, достаточно обнадеживающие и подтверждают перспективность данного направления исследований. В России эти работы ведутся в Институте биоорганической химии им М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, НИИ экспериментальной медицины РАМН и некоторых других центрах.

Можно прогнозировать, что ближайшие 15–20 лет станут определяющими для создания и, возможно, первого клинического использования новых универсальных методов лечения и профилактики нейродегенеративных заболеваний на основе вышеуказанных "белковых" принципов и технологий.

Развитие прижизненных методов визуализации структуры, метаболизма, кровотока и электрогенеза мозга

Нейровизуализация остается важнейшей областью клинической неврологии. В последние годы был достигнут впечатляющий прогресс в прижизненном определении тонких анатомических изменений в веществе мозга, особенностей мозгового кровотока, метаболических сдвигов в различных отделах мозга, чему способствовало внедрение в практику таких специальных методов исследования, как диффузионно- и перфузионно-взвешенная МРТ, функциональная МРТ, МР-спектроскопия, МР-трактография, КТ-перфузия и др. В нашей стране ведущими центрами, развивающими в неврологии и нейрохирургии данные технологии, являются НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко РАМН, НИИ неврологии РАМН, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург).

Можно прогнозировать, что ближайшие годы будут характеризоваться дальнейшим развитием методов прижизненной нейровизуализации. При этом одним из основных и новых направлений будет разработка разнообразных молекулярных маркеров (трейсеров), позволяющих оценивать распределение отдельных молекулярных мишеней в тех или иных субпопуляциях нейронов и глиальных клеток, например, маркеры β -амилоида при патологии альцгеймеровского типа, маркеры отдельных белковых субъединиц рецепторов мозга и т.д.

Результатом практической разработки этих технологий станет качественно новый уровень диагностики заболеваний центральной нервной системы, в том числе на пресимптоматической стадии патологического процесса, повышение ее специфичности и чувствительности наряду с улучшением качества проводимой терапии.

Прогнозы далеко не всегда осуществляются полностью, однако они задают некие ориентиры для тех или иных наук, помогают лучше понять дальнейшие пути развития исследований, способствуют концентрации усилий на наиболее значимых научных направлениях. Если представленные прогнозы смогут в определенной мере осуществить эти функции, авторы посчитают свою задачу выполненной.

Сосудистая патология головного мозга: итоги и перспективы

З.А. Суслина

НИИ неврологии РАМН, г. Москва

В статье обобщены основные итоги многолетних исследований, проводимых в НИИ неврологии РАМН, по наиболее актуальным проблемам сосудистой патологии мозга. Представлена концепция гетерогенности ишемического инсульта, отражены ключевые механизмы развития очаговой ишемии мозга. Подтверждена результативность междисциплинарного подхода к изучению этой проблемы, определившего становление новых научных направлений — кардионеврологии, гемостазиологии при цереброваскулярной патологии, восстановительной неврологии и нейрореабилитации. Намечены перспективы дальнейшего развития этой важнейшей области современной медицины.

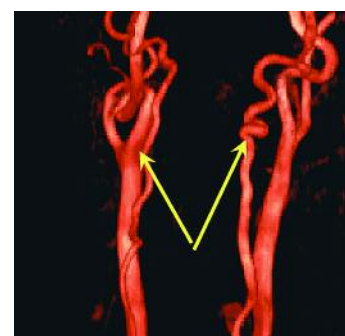
Ключевые слова: сосудистая патология мозга, гетерогенность инсульта, кардионеврология, гемореология, гемостаз.

Проблема сосудистых заболеваний мозга имеет исключительную медико-социальную значимость, которая определяется их значительной долей в структуре заболеваемости и смертности населения, высокими показателями временных трудовых потерь и первичной инвалидности во всем мире. По данным ВОЗ, ежегодно от цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) умирают около 5 млн. человек [24]. Показатели смертности от ЦВЗ в России одни из самых высоких в мире и, в отличие от большинства экономически развитых стран, они не только не снижаются, но и имеют тенденцию к увеличению. Расчеты, основанные на данных регистров, позволяют ориентировочно оценить, сколько инсультов происходит ежегодно в нашей стране. Их количество превышает 400 тыс., причем лишь около 10% инсультов оказываются относительно легкими и заканчиваются полным восстановлением нарушенных функций уже в первые недели заболевания. В остальных случаях у выживших больных сохраняется в той или иной степени выраженный неврологический дефект, зачастую приводящий к стойкой инвалидизации и полной потере трудоспособности [17].

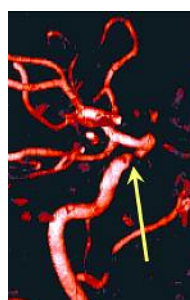
Требует особого внимания тот факт, что в течение последних десятилетий произошли необычайно быстрые для истории человечества перемены показателей общественного здоровья и трансформация типа патологии в виде ощутимого снижения смертности от ряда инфекционных и паразитарных заболеваний, с одной стороны, и значительное увеличение удельного веса так называемых хронических неинфекционных болезней — с другой. Указанные перемены произошли на протяжении жизни всего одного поколения и привели к существенному изменению структуры смертности населения, в которой в настоящее время доминирующее место занимают болезни системы кровообращения, и в частности, ЦВЗ [24]. Благодаря удивительному да-



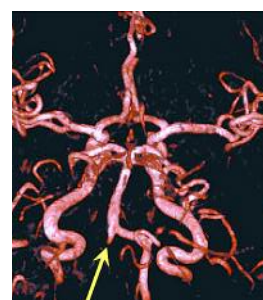
Стеноз в устье правой позвоночной артерии



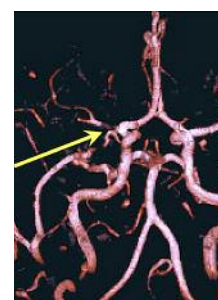
Извитость обеих позвоночных и внутренних сонных артерий



Стеноз сифона внутренней сонной артерии



Окклюзия левой позвоночной артерии



Стеноз участка M1 левой средней мозговой артерии

рис. 1: МРА экстракраниальных и интракраниальных сосудов (3D-реконструкция)

ру научного предвидения академика АМН СССР Е.В. Шмидта, его сподвижников и учеников, к числу которых относился академик РАМН Н.В. Верещагин, именно изучение сосудистой патологии головного мозга в середине 50-х годов прошлого века было определено как ведущее научное направление в деятельности Института неврологии АМН СССР/РАМН. Этот период можно обозначить как период становления отечественной ангионеврологии, предметом которой являются фундаментальные исследования этиологии и патогенеза сосудистых заболеваний нервной системы на основе познания закономерностей и взаимосвязи метаболизма, кровообращения и функций мозга, а также разработка адекватных методов диагностики, профилактики и лечения ЦВЗ, включая хирургические методы. В 1975 г. вышло в свет подготовленное сотрудниками института руководство «Сосудистые заболевания нервной системы», где был обобщен 20-летний опыт изучения ЦВЗ и намечены основные пути дальнейшего развития ангионеврологии в нашей стране [23].

В настоящее время ангионеврология по-прежнему остается одной из особенно быстро прогрессирующих областей нейронаук, концептуальный аппарат, диагностический и терапевтический арсенал ее постоянно обновляются. Наиболее значимые результаты и разработки по ключевым направлениям современной ангионеврологии, полученные в НИИ неврологии РАМН за последние годы, послужили основой для этой статьи.

К безусловно важным достижениям в области ангионеврологии следует отнести создание современной концепции патогенетической гетерогенности ишемического инсульта. В ее основе лежит представление о многообразии причин и механизмов развития острого очагового ишемического повреждения мозга, расшифровка которых имеет решающее значение для практики. Ишемический инсульт является исходом различных по своему характеру патологических состояний системы кровообращения: сосудов, сердца, крови. При тщательном рассмотрении становится очевидным, что именно гетерогенностью обусловлены выраженный

полиморфизм клинической картины ишемического инсульта, различия в характере и темпах восстановления, неоднозначность прогноза. Это позволило в рамках системного анализа создать новый клинический раздел в сосудистой патологии мозга — главу о подтипах ишемического инсульта [5]. Первый опыт показал, что число таких патогенетических подтипов ишемического инсульта возрастает по мере накопления наших знаний о закономерностях функционирования мозгового кровообращения в норме и при патологии, механизмах его регуляции, роли кардиальных, гемореологических, эндотелиальных, иммунных, генетических и иных факторов в обеспечении адекватной церебральной перфузии.

Несомненно, значительную роль в развитии этой концепции сыграл общий прогресс исследовательских и диагностических технологий в клинической медицине, привнесший в ангионеврологию беспрецедентную информативность и точность в установлении каскада ключевых событий, завершившихся формированием очага острой церебральной ишемии. Среди всех ишемических нарушений мозгового кровообращения (НМК) уточненного генеза, согласно нашим многолетним наблюдениям, основные подтипы инсульта встречаются со следующей частотой: атеротромботический — 34%, кардиоэмболический — 22%, гемодинамический — 15%, лакунарный — 22%, гемореологическая микроокклюзия — 7% [9].

Атеротромботический инсульт развивается вследствие атеросклероза экстракраниальных и крупных интракраниальных артерий. При этом подтипе НМК инфаркт в веществе мозга чаще всего (в 21% случаев) обусловлен тромбозом, атеросклеротической окклюзией либо критическим стенозом экстра- и/или интракраниальных сосудов (рис.1). У 1/3 больных с атеротромботическим инсультом (13% всех случаев ишемических НМК) инфаркт мозга связан с артерио-артериальными эмболиями, в основном из нестабильных атеросклеротических бляшек внутренних сонных артерий. В качестве эмбола могут выступать как ассоциированный с атеросклеротической бляшкой тромб (рис.2), так и фраг-

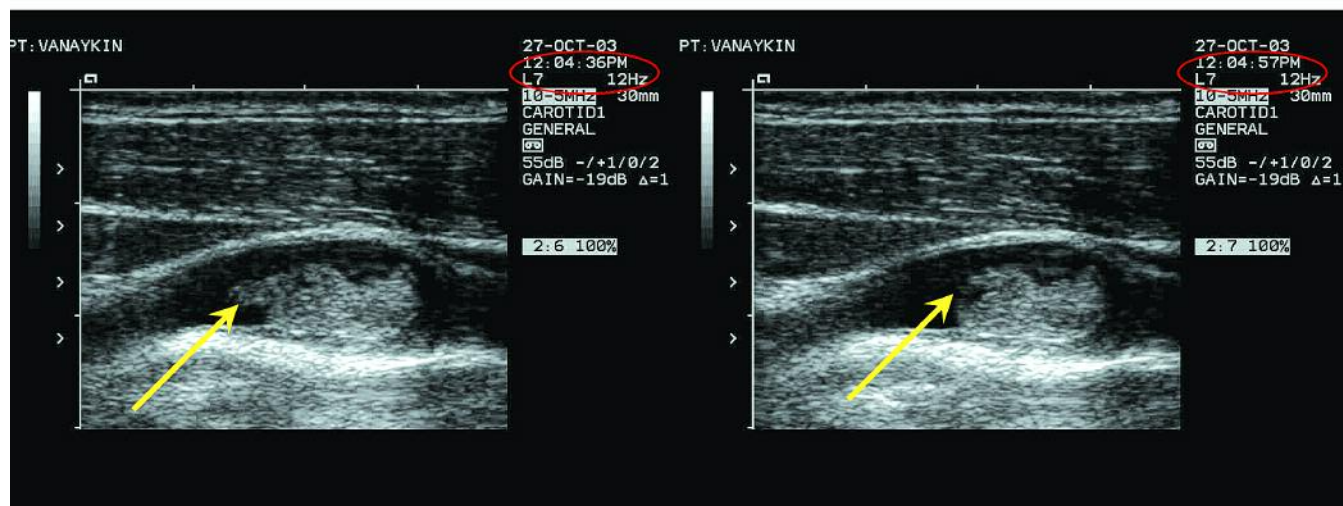
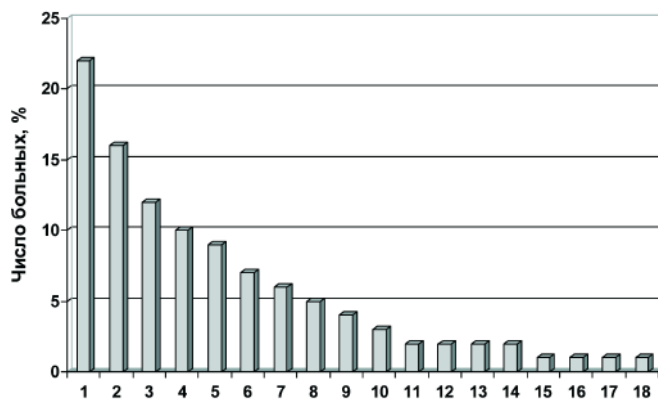


рис. 2: Тромб в сонной артерии до и после отрыва флоттирующего фрагмента

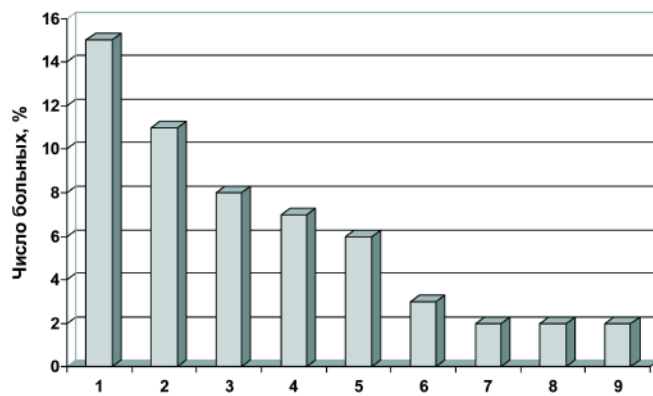


- 1 неревматическая пароксизмальная фибрилляция предсердий;
- 2 постинфарктный кардиосклероз;
- 3 ревматические пороки;
- 4 неревматическая постоянная фибрилляция предсердий;
- 5 пролапс митрального клапана с миксоматозной дегенерацией створок;
- 6 инфекционный эндокардит;
- 7 протезированные клапаны;
- 8 аневризма межпредсердной перегородки;
- 9 кальциноз митрального кольца;
- 10 асептический эндокардит;
- 11 кальцифицирующий аортальный стеноз;
- 12 атерома дуги аорты;
- 13 миксома левого предсердия;
- 14 дилатационная кардиомиопатия;
- 15 миокардиты;
- 16 открытое овальное окно;
- 17 острый инфаркт миокарда;
- 18 прочие причины.

рис. 3: Стратификация причин кардиоэмболического инсульта

менты самой бляшки. При эмболической природе инсульта окклюзируется, как правило, артерия интракраниальной локализации.

Приоритетным направлением стало изучение структуры этих так называемых «нестабильных» бляшек, в том числе удаленных во время операции каротидной эндартерэктомии, и сопоставления морфологических данных с результатами ангиографии и дуплексного сканирования. Благодаря этому становится все более очевидной роль факторов, определяющих темп прогрессирования стеноза, а также трансформацию асимптомного стеноза в гемодинамически и патогенетически значимый (изъязвление, трещина поверхности бляшки с последующим пристеночным тромбообразованием, кровоизлияние в бляшку из мягких новообразованных сосудов в ней и др.) [7].



- 1 безболевого ишемия миокарда;
- 2 постоянная фибрилляция предсердий;
- 3 синдром слабости синусового узла;
- 4 пароксизмальная фибрилляция предсердий;
- 5 острый инфаркт миокарда;
- 6 частая желудочковая экстрасистолия;
- 7 переходящая АВ блокада 2-3-й степени;
- 8 фибрилляция желудочков;
- 9 отказ постоянного электрокардиостимулятора

рис. 4: Стратификация кардиогенных причин гемодинамического инсульта

Результаты этих исследований чрезвычайно важны и с позиций выработки объективных показаний для реконструктивных операций на магистральных артериях головы (каротидная эндартерэктомия, экстра-интракраниальный микроанастомоз, эндоваскулярная ангиопластика со стентированием, вертебрально-каротидная транспозиция и др.). С учетом научных достижений в области изучения этого вопроса выработана стратегия выбора и этапности проведения различных видов ангионейрохирургических операций, причем наш собственный опыт подтверждает высокую эффективность и целесообразность тесного сотрудничества неврологов, нейрохирургов и сосудистых хирургов [8].

Изучение роли различных форм патологии магистральных артерий головы позволило дополнить устоявшиеся взгляды на генез НМК представлениями о **гемодинамическом** происхождении инфарктов мозга, развивающихся по механизму сосудистой мозговой недостаточности [1]. В настоящее время общепризнано, что в развитии гемодинамического инсульта значительная роль принадлежит не только изменениям магистральных артерий головы и интракраниальных сосудов (стенозы, атеротромботические окклюзии, деформации, экстравазальные компрессии и др.), но и факторам, опосредованно влияющим на мозговой кровоток и вызывающим нестабильность системной гемодинамики с последующим падением церебральной перфузии. Установлена критическая величина суммарного стеноза всех магистральных артерий головы как фактора истощения цереброваскулярного гемодинамического резерва [4].

Представления о роли и месте заболеваний сердца в патогенезе острых НМК формировались и постепенно менялись параллельно с внедрением в клинику методов прижизненной кардиовизуализации. Ранее этот интерес ограничивался лишь проблемами **кардиоэмболического** инсульта, который является следствием изменений в полостях или клапанном аппарате сердца, сопровождающихся развитием кардиоцеребральной эмболии [22]. Эмбологический субстрат при этом весьма гетерогенен с морфологической точки зрения и может быть представлен фрагментами тромбов, частицами опухолей, бактериальными и небактериальными вегетациями, кристаллами холестерина и т.п. Точное знание этих особенностей имеет колоссальное значение для определения верной терапевтической стратегии в острейшем периоде заболевания, прежде всего возможности применения тромболизиса.

Затем были значительно расширены и углублены представления о тесной взаимосвязи между кардиальной и церебральной патологией, возникающей на фоне различных заболеваний сердечно-сосудистой системы. На сегодняшний день стало очевидным, что полноценное исследование кардиального статуса пациента, перенесшего инсульт либо страдающего хроническими видами сосудистой мозговой патологии, является настоящей необходимостью. Тем самым закладываются основы адекватного лечения и эффективной профилактики повторных инсультов и прогрессирования хронических форм НМК [14, 20]. Это послужило толчком для бурного роста **кардионеврологии** – интегративного направления в медицине, основной целью которого является исследование сердца при различных формах сосудистых поражений го-

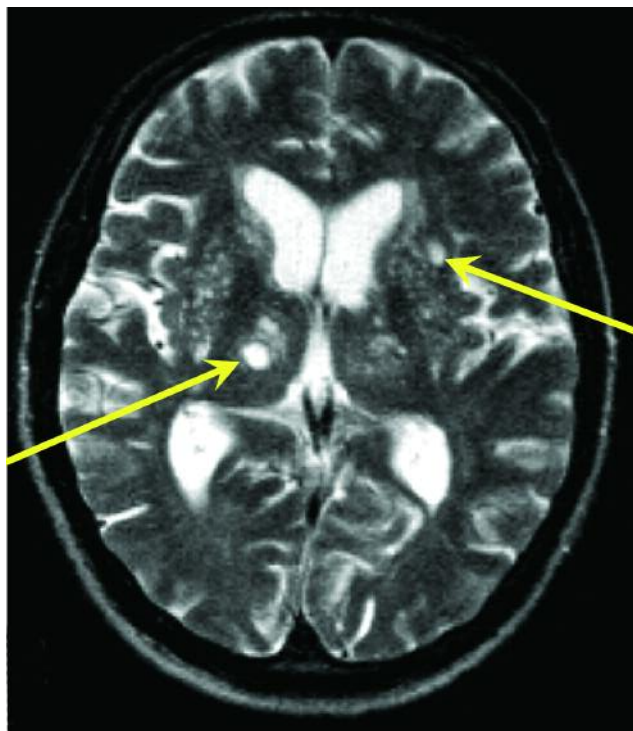


рис. 5: Лакунарные инфаркты и расширение периваскулярных пространств при артериальной гипертензии

ловного мозга, а также исследование мозга при заболеваниях сердца и нарушениях центральной гемодинамики. В рамках кардионеврологии в настоящее время решается ряд актуальных клинических проблем, которые требуют консолидации усилий кардиологов, терапевтов и неврологов. Значимость проблемы потребовала создания в институте специальной лаборатории кардионеврологии. За короткое время были получены весьма важные как с теоретической, так и с практической точки зрения результаты. Были установлены ведущие причины кардиоэмболического инсульта: пароксизмальная форма мерцательной аритмии, кальциноз митрального кольца, миксоматозная дегенерация створок митрального клапана в сочетании с его пролапсом и др. (рис.3). Благодаря внедрению в повседневную практику метода холтеровского мониторирования ЭКГ, показано, что частота различных видов транзиторных аритмий и эпизодов немой ишемии миокарда у больных с острыми НМК достигает 70%. Доказано также, что транзиторная брадиаритмия вследствие атриовентрикулярной блокады и синдрома слабости синусового узла, а также ухудшение сократимости левого желудочка, обусловленное преходящей ишемией миокарда, являются решающим фактором в развитии гемодинамического инсульта даже при «некритическом» стенозе магистральных артерий головы (рис.4). У больных с кардиогенным ишемическим инсультом почти в 40% случаев патогенетически значимые сердечные аритмии протекают асимптомно. Брадиаритмия и желудочковая экстрасистолия, сопряженные с высоким риском внезапной смерти, могут существовать у пациентов с ишемическими НМК вне зависимости от степени неврологического дефицита, создавая угрозу фатальных кардиальных осложнений даже у больных с легкой и средней тяжестью заболевания. Раскрыты клинико-инструментальные особенности кардиогенной эмболии. Выявлены диагностически значимые ультразвуковые и гемореологические характеристики, позволяющие с высокой вероятностью дифференцировать источники церебральной эмболии [19].

Отдельно следует выделить весьма востребованное и перспективное направление – исследование проблемы церебральных осложнений при кардиохирургических вмешательствах. В результате выполненного цикла работ удалось обнаружить критерии групп повышенного риска, требующих особой тактики их ведения в периоперационный период [11, 21].

В рамках разработки концепции гетерогенности ишемического инсульта установлены и другие часто встречающиеся причины инфарктов мозга – изменения мелких внутримозговых артерий, характерные для артериальной гипертензии (плазморрагии, фибриноидный некроз, милиарные аневризмы, гиалиноз, склероз), в результате чего и развиваются малые глубинные инфаркты, называемые лакунарными и свойственные **лакунарному** инсульту (рис.5).

Малые глубинные инфаркты мозга хотя и составляют значительную часть так называемых «немых» (асимптомных) инфарктов, рассматриваются в качестве маркера повышенного риска развития повторных инфарктов и тяже-

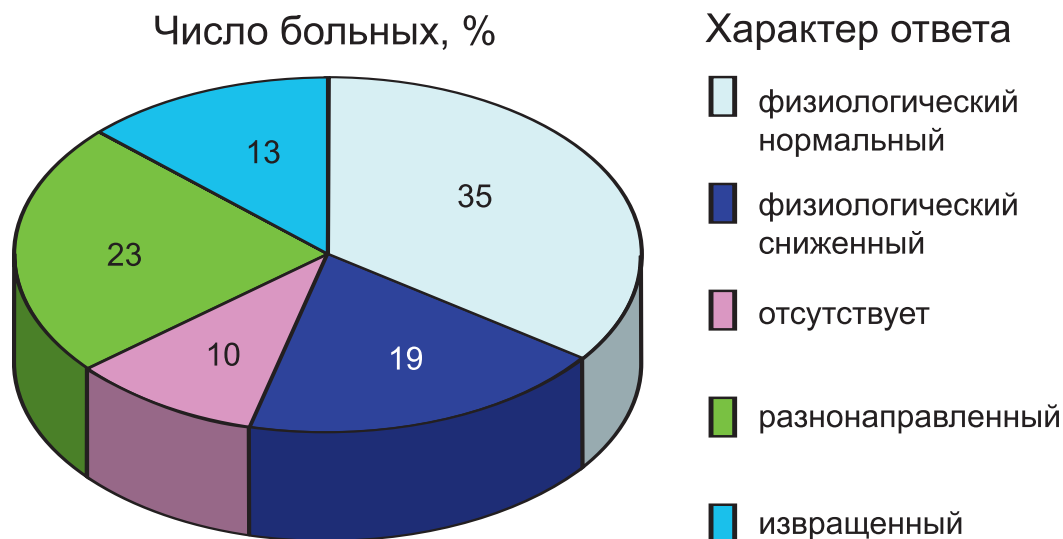


рис. 6: Состояние цереброваскулярной реактивности у больных с ЦВЗ на фоне артериальной гипертензии

лых геморрагических инсультов, а также сосудистой (мультиинфарктной) деменции [2, 13].

Следует отметить, что изучение фундаментальных и клинических аспектов патологии сосудистой системы и вещества головного мозга при артериальной гипертензии является одним из приоритетных направлений научных исследований, проводимых в институте. Только в последние годы выполнен цикл работ, существенно пополнивший имеющиеся представления о патогенезе цереброваскулярных осложнений при артериальной гипертензии и особенностях антигипертензивной терапии у этой категории больных, которые обусловлены выраженным нарушением ауторегуляции мозгового кровотока и снижением цереброваскулярной реактивности (рис.6).

Установлены вызывающие ее факторы и маркеры, свидетельствующие о наличии этого патологического состояния. К числу последних относят присутствие клинических признаков экстрапиримидного или псевдобульбарного синдрома, окклюзирующего поражения экстра- и/или интракраниальных артерий, а также деформаций магистральных артерий головы, очаговых (лакунарных) и диффузных (лейкоареоз) изменений вещества головного мозга, гипертрофии левого желудочка, ИБС. Важно особо подчеркнуть, что пациенты с ЦВП на фоне артериальной гипертензии, у которых имеются перечисленные маркеры нарушения цереброваскулярной реактивности, составляют группу высокого риска церебральных гипоперфузионных осложнений вследствие избыточного снижения АД при антигипертензивной терапии. Это имеет принципиальное значение и для определения тактики эффективной вторичной профилактики НМК у данных больных.

Одним из приоритетных и весьма активно развивающихся направлений исследования патогенеза НМК в настоящее время стало изучение системы гемореологии и гемостаза, а также атромбогенной активности сосудистой стенки. В результате была создана концепция дисрегуляции этих систем как универсального фактора патогенеза ишемических

НМК, которая представлена гемостатической активацией, гемореологическими нарушениями и эндотелиальной дисфункцией. Были определены характерные профили гемостазиологических изменений и нарушений атромбогенной активности сосудистой стенки при каждом из подтипов ишемического инсульта. Впервые получил патогенетическое обоснование церебральный инфаркт по типу **гемореологической окклюзии** микроциркуляторного русла в условиях гипервязкости крови. Сформулированы критерии диагностики этого подтипа инфаркта мозга, охарактеризованы особенности его клинического течения [15].

Чрезвычайно актуальной остается проблема инсульта у лиц молодого возраста. Изучение причин его возникновения показало значительный вклад антифосфолипидного синдрома, причем полученные в институте результаты относительно изменений вещества мозга и сосудистой системы при первичном антифосфолипидном синдроме являются приоритетными не только в России, но и в мире [10].

Известно, что основой терапии при ишемическом инсульте являются два стратегических направления: реперфузия и нейрональная протекция. Реперфузия связана с восстановлением или усилением кровотока в зоне ишемии. Нейрональная протекция реализуется на клеточном уровне и направлена на предотвращение гибели слабо или почти не функционирующих, но все еще жизнеспособных нейронов, располагающихся вокруг очага некроза (зона «ишемической полутени»). Многолетний опыт работы первого в стране специализированного отделения острых нарушений мозгового кровообращения с палатами интенсивной терапии, организованного в институте в 1988 г., показал эффективность основных методов реперфузии: восстановления и поддержания системной гемодинамики; гемангиокоррекции (нормализация реологических свойств и функциональных возможностей сосудистой стенки); тромболиза; хирургических методов. Выбор ведущего направления или комбинации различных методов реперфузии мозга сегодня основывается на точ-

ном знании конкретного механизма инсульта и установления сроков его развития, в том числе с учетом состояния вещества мозга, полученного с помощью диффузионно- и перфузионно-взвешенной МРТ. Сделаны важные шаги и в области нейрональной протекции: созданы и изучены новые антиоксиданты, разрабатываются в эксперименте и клинике другие нейротропные препараты, однако истинная эффективность подавляющего большинства современных нейропротекторов все еще ожидает своего подтверждения в многоцентровых исследованиях [9].

Важное значение для клинической ангионеврологии имеет созданная нашими специалистами на основе тромбоцитарно-сосудистых взаимодействий уникальная клеточная (тромбоцитарная) тест-система для оценки мембранотропного влияния лекарственных препаратов и определения индивидуальной чувствительности к основным классам вазоактивных средств и антиагрегантов (патент №2188419 от 27.08.2002). При этом раскрыт феномен фармакологической резистентности (10–30% больных) и парадоксальной реактивности (10–20% больных) в отношении ряда жизненно важных препаратов. Проведенные фундаментальные исследования позволили разработать и впервые предложить новую аппликационную форму ацетилсалициловой кислоты, содержащую всего 12,5 мг активного вещества, но обладающую сходными с традиционной таблетированной формой эффективностью и фармакологическим действием [12].

Важнейшим научно-практическим направлением современной ангионеврологии, которое неизменно находится в центре внимания исследователей НИИ неврологии РАМН, является восстановительная неврология, основанная на новых высокотехнологичных методах. Среди них биоуправление с обратной связью, методы бимануальной координации движений, различные модификации электромиостимуляции и др. Приоритетом является использование метода перфузионно- и диффузионно-взвешенной МРТ в раннем постинсультном периоде для разработки наиболее рационального режима реабилитации – с точки зрения сроков ее начала, длительности, интенсивности предъявляемых нагрузок и т.д. [18].

Стремительность, с которой развивается мозговая катастрофа при инсульте, требует четкой организации лечебно-диагностического процесса, поскольку именно оперативность лечебных мероприятий в значительной степени влияет на исход заболевания. За последние годы вопросу совершенствования специализированной помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения был посвящен ряд приказов Минздрава и Минсоцразви-

тия России, позволивший в известной мере сформулировать нормативную базу для организации этой службы (приказ Минздрава России №25 от 25.01.1999 г. «О мерах по улучшению медицинской помощи больным с нарушениями мозгового кровообращения» и приказ Минздравсоцразвития России №534 от 22.08.2005 г. «О мерах по совершенствованию организации нейрореабилитационной помощи больным с последствиями инсульта и черепно-мозговой травмы»). Таким образом, сложившаяся в России система оказания помощи больным с нарушениями мозгового кровообращения достаточно четко регламентирована нормативными актами, что позволяет обеспечить ее дальнейшее развитие. Эта система создавалась на основе собственных научных разработок и обобщения международного опыта.

Дальнейшее развитие исследований в области сосудистой патологии мозга будет прежде всего сконцентрировано на расширении использования высоких технологий:

- новейших методов нейровизуализации – диффузионно- и перфузионно-взвешенных МРТ (оценка мозгового метаболизма и кровотока в острейшем и раннем постинсультном периоде), трехмерной реконструкции экстра- и интракраниальных артерий (оценка характера поражения сосудов мозга), функциональной МРТ и др.;
- транслуминальной ангиопластики и других высокотехнологичных методов реконструкции сосудистого русла;
- дальнейшей расшифровки гематовазальных взаимодействий; современных технологий тромболизиса (в том числе вентрикулярно-интравентрикулярно);
- доказательного и экспериментально обоснованного использования методов молекулярной и клеточной медицины и т.д.

Есть основания надеяться, что внедрение результатов этих исследований будет проводиться на базе расширения сети специализированных ангионеврологических и нейрореабилитационных отделений, в тесном сотрудничестве с кардиологами, нейрохирургами, сосудистыми хирургами, реабилитологами. Очевидно, что только объединение усилий специалистов различных клинических и фундаментальных дисциплин обеспечит дальнейшее успешное развитие этой чрезвычайно актуальной отрасли отечественной медицины.

Список литературы

1. Бархатов Д.Ю., Джибладзе Д.Н., Никитин Ю.М. Значение гемодинамических факторов при различных формах атеросклеротического поражения магистральных артерий головы. *Ангиология и сосудистая хирургия* 1998; 2: 36–146.
2. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Лакунарный инфаркт - особая форма очаговой сосудистой патологии головного мозга при артериальной гипертонии. *Журн. невропатол. и психиатрии им. С.С. Корсакова* 1983; 7: 1015–11021.
3. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии. М.: Медицина, 1997.
4. Верещагин Н.В., Бархатов Д.Ю., Джибладзе Д.Н. К проблеме оценки цереброваскулярного резерва при атеросклеротическом поражении сонных артерий. *Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова* 1999; 2: 57–164.
5. Верещагин Н.В. Гетерогенность инсульта: взгляд с позиций клинициста. Инсульт (Приложение). *Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2003; 9: 8–110.
6. Ганнушкина И.В., Лебедева Н.В. Гипертоническая энцефалопатия. М.: Медицина, 1997.
7. Гулевская Т.С., Моргунов В.А., Ануфриев П.Л. Структура атеросклеротических бляшек синуса внутренней сонной артерии и их ультразвуковая характеристика. *Ультразвук. и функц. диагностика* 2004; 4: 68–177.
8. Добжанский Н.В., Верещагин Н.В., Метелкина Л.П. и др. Реконструктивная хирургия магистральных артерий головы. В кн.: Суслина З.А. (ред.) *Очерки ангионеврологии*. М.: Атмосфера, 2005: 231–249.
9. Инсульт: принципы диагностики, лечения и профилактики. М.: Интермедиа, 2002.
10. Калашникова Л.А. Неврология антифосфолипидного синдрома. М.: Медицина, 2003.
11. Ким А.В., Джибладзе Д.Н. Церебральная эмболия у пациентов с протезированными механическими клапанами сердца. *Журн.*

- неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2004; 1: 9–113.
12. Кокурина Е.В., Суслина З.А., Хромов Г.Л. и др. Асколонг - новая форма ацетилсалициловой кислоты для применения в качестве антиагреганта. *Тер. архив* 1998; 1: 32–137.
13. Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Лакунарное состояние и кровоизлияние в головной мозг. *Арх. патол.* 1980; 9: 23–128.
14. Суслина З.А., Фоякин А.В., Гераскина Л.А. Ишемический инсульт и сердце: от патогенеза к профилактике. *Клинич. фармакол. и терапия* 2003; 5: 47–151.
15. Суслина З.А., Танашия М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. М.: Медицинская книга, 2005.
16. Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фоякин А.В. Артериальная гипертония, сосудистая патология мозга и антигипертензивное лечение. М.: Медиаграфикс, 2006.
17. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга. М.: МЕДпресс-информ, 2006.
18. Умарова Р.М. Ранняя двигательная реабилитация и структурно - перфузионные характеристики головного мозга при ишемическом инсульте. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2006.
19. Фоякин А.В., Гераскина Л.А., Суслина З.А. Концепция и принципы кардионеврологии. В кн.: Суслина З.А. (ред.) *Очерки ангионеврологии*. М.: Атмосфера, 2005: 108–1120.
20. Фоякин А.В., Суслина З.А., Гераскина Л.А. Кардиологическая диагностика при ишемическом инсульте. СПб.: Инкарт, 2005.
21. Шабалова А.В., Джибладзе Д.Н., Казаков Э.Н. и др. Неврологические осложнения аортокоронарного шунтирования: виды, патогенез, профилактика. *Атмосфера. Нервные болезни* 2004; 4: 9–113.
22. Шевченко Ю.Л., Одинак М.М., Михайленко А.А., Кузнецов А.Н. Кардиоэмболический инсульт. СПб., 1998.
23. Шмидт Е.В. (ред.) Сосудистые заболевания нервной системы. М.: Медицина, 1975.
24. The World Health Report. 1997. *World Health Forum* 1997; 8: 248–260.

Cerebrovascular pathology: results and perspectives

Z.A. Suslina

Institute of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Key words: cerebrovascular pathology, stroke heterogeneity, cardioneurology, hemorheology, hemostasis.

The article summarizes results of long-term investigations performed in the Institute of Neurology RAMS in most actual problems of cerebrovascular disorders. The conception of heterogeneity of ischemic stroke is presented and key mechanisms of local brain ischemia are shown. Confirmed is the efficacy of the

multidisciplinary approach to study of this problem which defined the formation of new research topics: cardioneurology, hemostasiology in cerebrovascular disorders, restorative neurology and neurorehabilitation. Perspectives of further development of this actual field of modern medicine are outlined.

Интенсивная терапия инсульта: взгляд на проблему

М.А. Пирадов

НИИ неврологии РАМН, г. Москва

Рассмотрены основные методы лечения кровоизлияний в мозг и инфарктов мозга. Подчеркнута важность проблем, связанных с проведением тромболитической терапии. Описаны новые технологии и препараты, применяемые в лечении различных видов инсульта: механический тромболизис, вентрикулярный тромболизис, локальный гемостаз рекомбинантным фактором VIIa, гемикраниоэктомия. Особое внимание уделено церебральному перфузионному давлению, экстрацеребральной патологии и синдрому полиорганной недостаточности как качественно новому состоянию, развивающемуся у подавляющего большинства больных с тяжелыми формами инсульта и определяющему его исход со 2–3-й недели заболевания. Рассматриваются возможные перспективы в области лечения тяжелых инсультов.

Ключевые слова: традиционный и механический тромболизис, вентрикулярный тромболизис, рекомбинантный фактор VII, гемикраниоэктомия, синдром полиорганной недостаточности.

Становление и развитие доказательной медицины, начавшееся всего два десятилетия назад, привело к коренному пересмотру наших представлений о лечении основных заболеваний нервной системы, и прежде всего инсульта. Эффективность большей части лекарств и методов лечения, широко применявшихся на протяжении многих лет, была поставлена под сомнение. В определенный момент времени возникла ситуация, когда у врачей, лечащих больных с острым инсультом, в распоряжении осталось не более 2–3 препаратов и 1–2 метода лечения, обладавших доказанной эффективностью. Однако охватить соответствующими исследованиями все аспекты лечения такого тяжелейшего заболевания, как инсульт, включая его осложнения и последствия, доказательная медицина оказалась пока не в состоянии. Между тем ежедневная клиническая практика настоятельно требует ясных ответов на постоянно возникающие вопросы, связанные с правильным ведением больных, что обуславливает необходимость проведения все новых исследований в этом направлении и совершенствования уже имеющихся методов лечения. Результатом этих усилий стало появление в последние годы целого спектра оригинальных технологий наряду с возвращением к прежним, ранее применявшимся методам и способам лечения инсульта, но уже на качественно ином уровне. Рассмотрению новых аспектов в интенсивной терапии инсульта и посвящена настоящая статья.

Хорошо известно, что на долю тяжелых форм приходится до 50% всех случаев инсульта. Основными причинами развития инсульта являются тромбозы, эмболии и кровоизлияния в мозг. Именно эти состояния приводят к церебральной гипоксии с последующим формированием отека мозга, внутричерепной гипертензии, острой обструктивной гидроцефалии и как следствие этих процессов — дислокации мозга, его вклинению в большое затылочное отверстие и смерти.

Тромбозы и эмболии

В настоящее время существует два стратегических направления в лечении острых тромбозов и эмболий: *нейропротекция* и *реперфузия*. Несмотря на огромное количество нейропротективных препаратов, блестяще зарекомендовавших себя в эксперименте, ни один из них окончательно не доказал своей эффективности в клинической практике, хотя, несомненно, некоторые имеют хорошие перспективы в будущем. С нашей точки зрения, основная причина такой диссоциации между экспериментом и клиникой кроется в отсутствии адекватных моделей инсульта, прежде всего ишемического. Аналогичная ситуация в плане доказательности складывается и с *гемодилюцией* — одним из двух основных методов реперфузии. Примерно половина проведенных мультицентровых клинических исследований указывает на ее положительный эффект при лечении ишемического инсульта, тогда как другая половина не подтверждает этих оптимистических оценок.

Поэтому сегодня наибольший интерес представляет другой метод реперфузии — *тромболизис*. Однако если история тромболизиса в кардиологии — это история свершившихся надежд, то история тромболизиса в неврологии — это история ярких, но небольших успехов и все еще неоправданных ожиданий. Тромболизис в неврологии применяется свыше 40 лет, но к настоящему времени в мировой литературе описано менее 10 000 наблюдений, что не идет ни в какое сравнение с ситуацией в кардиологии, где счет спасенным жизням идет на миллионы. Тромболитическая терапия проводится во всем мире не более чем у 1–3% больных с ишемическим инсультом от общего числа, в нем нуждающихся, и эти цифры остаются такими на протяжении вот уже многих лет. Почему это происходит? Причины очевидны: жесткие сроки начала лечения — 3–6 часов от момента инсульта; наличие свыше 15 противопоказаний; высокий риск осложнений, прежде всего геморрагического характе-

ра, вплоть до развития летальных исходов; необходимость проведения не только КТ или МРТ, но и селективной ангиографии; различная структура тромбов и эмболов, многие из которых не могут быть растворены современными тромболитиками, и отсутствие методов определения их видов; высокая стоимость препаратов.

Реперфузия после стандартной тромболитической терапии не превышает 45–71%, согласно консолидированным мировым статистикам. Очевидно, что *тромболитическая терапия* — это, по сути своей, *симптоматическая терапия*, которая не устраняет истинных причин, вызвавших развитие закупорки сосудов. Ярким подтверждением этого служит высокая частота реокклюзий после проведения тромболиза — 34%. Действительно, при существовании атеросклеротического 90–95%-ного стеноза во внутренней сонной артерии, на фоне турбулентных потоков крови в этом участке часто развивается окклюзия сосуда. Своевременно проведенный тромболитизис приводит к открытию артерии, но не уменьшает имеющийся субтотальный стеноз. Очевидно, что спустя небольшой период времени в этом же месте вновь развивается закупорка внутренней сонной артерии (ВСА), поскольку все существовавшие ранее предпосылки для ее формирования остались неизменными. Многие врачи не единожды являлись свидетелями этого.

К настоящему времени в мире сформировано два подхода к проведению внутривенной тромболитической терапии: Европа — делать только в клиниках, где проходят специально организованные испытания, и Северная Америка — делать в любой клинике при жестком соблюдении показаний и противопоказаний. К сожалению, ситуация в нашей стране не дает в этом отношении поводов для оптимизма: проведение традиционной тромболитической терапии в подавляющем большинстве клиник невозможно из-за технических, финансовых и организационных проблем.

Считается, что внутриартериальный тромболитизис должен быть более эффективным, чем внутривенный, за счет проведения катетера с препаратом непосредственно к месту закупорки. Однако, несмотря на то что имеется целый ряд сообщений об успешной реперфузии а.базиларис с помощью внутриартериального введения урокиназы, контролируемые исследования по данной проблеме до сих пор отсутствуют.

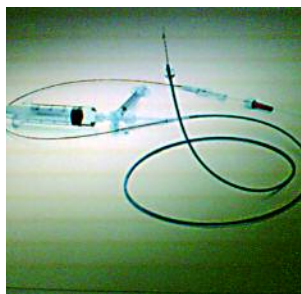
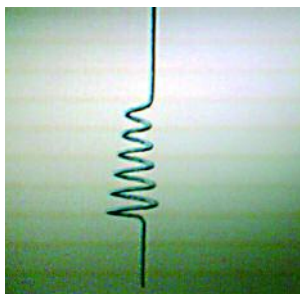


рис. 1: Концентрический нитиноловый ретривер
(Merci Retrieval System, фото с сайта www.concentric-medical.com)

Некоторая надежда забрезжила у неврологов в последние годы с появлением и бурным развитием эндоваскулярных технологий, когда стали активно разрабатываться различные инструментальные методы воздействия на тромб/эмбол. Сторонники эндоваскулярной хирургии полагают, что механический тромболитизис имеет ряд преимуществ перед медикаментозным тромболитизисом: его использование может предотвращать последующее применение тромболитиков, уменьшая вероятность развития геморрагической трансформации в очаге ишемии; снижение риска развития кровоизлияния в размягченную ткань позволяет теоретически увеличить время для непосредственного воздействия на тромб/эмбол; первичное воздействие механическими средствами дает возможность увеличить площадь соприкосновения тромба/эмбола с применяемыми далее лизирующими средствами; наконец, высказывается мнение, что механический тромболитизис может быть применен в более поздние сроки, чем медикаментозный, что значительно расширяет число потенциальных кандидатов для этого вида лечения.

В настоящее время за рубежом создан целый ряд приборов и эндоваскулярных технологий для механического тромболитизиса: концентрический нитиноловый ретривер (рис. 1), эндоваскулярный фотоакустический реканализатор EPAR, в котором фотонная энергия превращается в акустическую энергию на конце зонда путем создания микрокавитационных пузырьков, микроинфузионный катетер EKOS с 2.1-MHz ультразвуковым трансдьюсером, реолитическая система для тромбэктомии Possis AngioJet System и другие, непосредственно разрушающие или пронизывающие тромб и облегчающие доступ тромболитикам внутрь его тела. Среди этих технологий пока лишь одна, использующая концентрический ретривер, официально разрешена в США для широкого клинического применения на основании проведенного контролируемого исследования [12]. Данная технология была применена у 141 больного с закупорками ВСА, средней мозговой артерии, основной или позвоночной артерий в первые 8 часов от начала появления неврологических симптомов. Важно отметить, что ни один из них не подходил по стандартным показаниям для внутривенного тромболитизиса. Почти у половины больных (46%) кровоток по сосуду был восстановлен. В свою очередь, половина больных с восстановленным кровотоком показали хороший функциональный выход к окончанию 3-го месяца после операции. Внутривенные кровоизлияния отмечены у 8%, летальность составила 32%. Эксперты рекомендуют применять этот метод у лиц с наличием противопоказаний к медикаментозной тромболитической терапии.

К механическим методам тромболитизиса можно отнести и использование 2-MHz наружного датчика ультразвукового диагностического сканера, расположенного и работающего постоянно в течение нескольких часов в области закупорки пораженной артерии. Ультразвук используется в этой ситуации и как механический метод, и как метод, облегчающий за счет создаваемой кавитации ферментативный тромболитизис. Однако в связи с тем что несколько мультицентровых контролируемых исследований, проведенных в 2004 и 2005 гг. в разных странах [3, 5], дали прямо противоположные результаты, этот метод пока не рекомендуется для широкой клинической практики.

В неотложной кардиологии при наличии выраженных атеросклеротических стенозов артерий у лиц с острым инфарктом миокарда одновременно с тромболизисом выполняется ангиопластика со стентированием, что обычно позволяет полностью устранить причину, приведшую к инфаркту миокарда. В ангионеврологии такая практика только начинает внедряться в специализированных центрах. Соответствующие исследования находятся в стадии выполнения.

Завершая рассмотрение вопроса о тромболитической терапии, нельзя не сказать о вкладе современных методов нейровизуализации в решение данной проблемы. В последние годы появление методов диффузионно- и перфузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии (ДВ-МРТ и ПВ-МРТ) обусловило развитие принципиально новых подходов к оценке целесообразности проведения тромболизиса у больных с различными соотношениями диффузионно-перфузионно-взвешенных МР-параметров, а также поставило вопрос о пересмотре сроков проведения тромболитической терапии в сторону значительного увеличения временного интервала, в течение которого все еще возможен и эффективен тромболизис. Выделены 6 паттернов острого ишемического инсульта в зависимости от соотношения размеров повреждения мозга по данным ДВ- и ПВ-МРТ. На основании данных параметров предложены возможные варианты терапии [4]: ПВ повреждение > ДВ повреждения – реперфузия; ПВ = ДВ – нейропротекция; ПВ < ДВ – нейропротекция; повреждение только по данным ДВ-МРТ – нейропротекция; повреждение только по данным ПВ-МРТ – реперфузия; повреждения по данным ДВ- и ПВ-МРТ отсутствуют при наличии неврологического дефицита – вмешательства не проводятся.

В целом необходимость экстренного высокоспециализированного предварительного обследования больного, наряду с все еще значительным риском геморрагических осложнений, не позволяет в настоящее время рекомендовать тромболитическую терапию для широкого использования в нашей стране и ограничивает ее рамками специализированных ангионеврологических центров.

Кровоизлияния в мозг

Длительное время в этой области наблюдалась известная стагнация, которая в последние годы сменилась бурным развитием разнообразных методов лечения кровоизлияний, в основном нейрохирургических. К традиционному удалению гематом открытым методом и вентрикулярному дренированию в настоящее время добавились стереотаксическое удаление гематом, стереотаксическое удаление гематом посредством их растворения тромболитиками, локальный гемостаз рекомбинантным фактором VIIa и вентрикулярный тромболизис.

Стереотаксическое удаление гематом, вошедшее в широкую клиническую практику не более 7–10 лет назад, принципиально изменило исходы глубоко расположенных кровоизлияний, снизив летальность при них, по данным НИИ неврологии РАМН, в 2 раза по сравнению с консервативной терапией. Дальнейшее развитие этого метода привело

к появлению стереотаксического способа удаления гематом с помощью их растворения урокиназой, введенной через катетер, размещенный в области гематомы, с последующим дренированием, что позволило еще более уменьшить показатели летальности [13].

Новые компьютерно-томографические исследования привели к пересмотру длительно существовавших представлений о монофазном течении кровоизлияний в мозг, когда, как считалось, их развитие останавливалось тотчас после разрыва стенки сосуда в результате коагуляционных процессов и тампонады окружающими тканями. Однако оказалось, что до 26% гематом продолжают нарастать в размерах в течение ближайших 3 часов от начала инсульта, а 12% гематом – в течение 20 часов. Это может быть связано как с сохраняющейся артериальной гипертензией, так и с локальным коагуляционным дефицитом. Для решения данной проблемы предложено неотложное (в первые 3–4 часа после инсульта) локальное введение рекомбинантного гемостатического фактора VIIa – препарата *Novoseven* [10], ранее применявшегося для лечения больных гемофилией. Этот препарат на сегодняшний день является единственным специфическим медикаментозным методом лечения геморрагического инсульта. *Novoseven* доказал свою эффективность в контролируемых исследованиях, проведенных за рубежом. Высокая стоимость пока ограничивает его широкое применение. Ранее часто использовавшаяся эписилон-аминокапроновая кислота не показана, так как ее кровоостанавливающее действие по результатам современных исследований не достигает цели, в то время как опасность развития тромбоэмболии легочной артерии увеличивается.

Ранее отсутствовало какое-либо удовлетворительное лечение внутрижелудочковых кровоизлияний, равно как и кровоизлияний, сопровождающихся прорывом крови в желудочковую систему мозга, на долю которых приходилось до 40% всех кровоизлияний в мозг. А ведь именно эти состояния приводили и приводят к развитию таких осложнений инсульта, как внутричерепная гипертензия и острая obstructивная гидроцефалия. Несколько лет назад в ряде клиник мира, включая НИИ неврологии РАМН, начаты исследования по так называемому вентрикулярному тромболизису, когда через вентрикулярный дренаж в желудочковую систему мозга в определенных дозировках вводится тот или иной тромболитический препарат, чаще всего ре-

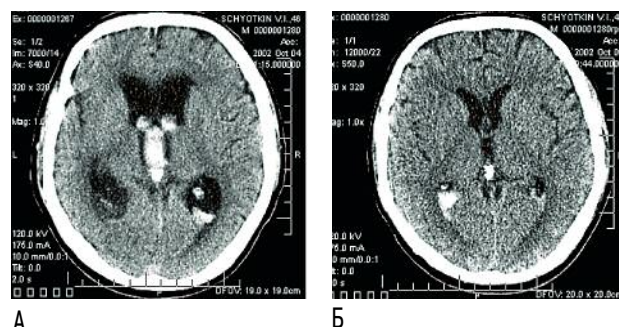


рис. 2: Кровоизлияние в мозг:
до (А) и после (Б) вентрикулярного тромболизиса

комбинантный тканевый активатор плазминогена. Это приводит к более быстрому растворению сгустков крови и санации спинно-мозговой жидкости, обеспечивает полноценное функционирование самого дренажа, обычно уже на 1–2-е сутки прекращавшего работать из-за закрытия его тромботическими массами. Как результат – уменьшается внутричерепное давление и обструктивная гидроцефалия, улучшается прогноз не только для жизни, но и для восстановления (рис. 2). Начаты контролируемые исследования по оценке эффективности данного метода [9].

Многие годы считалось, что лечение геморрагического инсульта – это прежде всего нейрохирургическая проблема, хотя в мире до самого последнего времени не было проведено никаких сколько-нибудь значительных по объему и широте охвата кооперативных контролируемых исследований. Поэтому с большим интересом ожидалось результаты первого международного мультицентрового исследования – STICH [11] по оценке эффективности хирургических и медикаментозных способов лечения кровоизлияний в мозг, в котором участвовало 83 центра из 27 стран мира, в том числе три российских клиники – НИИ неврологии РАМН, НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко РАМН, Новосибирский центр. Итоги работы оказались неожиданными: не было выявлено достоверных отличий по основным сравниваемым показателям между оперированными и неоперированными больными. Причины этого до сих пор анализируются, но тем не менее один из основных прежних постулатов в области лечения острого геморрагического инсульта поставлен под сомнение.

Неврологические осложнения при тяжелых инсультах

Инфаркты мозга, равно как и кровоизлияния в мозг, приводят к двум основным неврологическим осложнениям – отеку мозга и острой обструктивной гидроцефалии. Эти осложнения развиваются со 2–3-х суток инсульта и определяют его исход в основном на протяжении первых 7–10 дней.

В настоящее время для лечения отека мозга наиболее широко применяются гипервентиляция, осмотерапия, а также *гипотермия* и *гемикраниоэктомия*. Если первые два метода, хотя и не подтвержденные с позиций доказательной медицины, являются устоявшимися и хорошо зарекомендовавшими себя в клинической практике, то о двух других можно сказать, что новое – это хорошо забытое старое. Действительно, интерес к гипотермии и гемикраниоэктомии в среде нейрореаниматологов и нейрохирургов постоянно возникает через определенные промежутки времени на протяжении многих десятилетий. Это неудивительно, поскольку снижение уровня жизнедеятельности нейронов путем их глубокого охлаждения или временное открытие нового выхода из жестко фиксированной черепной коробки при тяжелом отеке мозга, позволяющее предотвратить вклинение мозга в большое затылочное отверстие, являются вполне логичными по своей сути методами неотложного лечения. В отличие от прежних исследований, новые работы организованы и проводятся в рамках доказательной медицины на основе контролируемых мультицентровых триалов. К настоящему времени *показана эффективность гема-*

краниоэктомии, проводимой в первые 36 часов при полушарных ишемических инсультах по сравнению с обычной терапией: выжило 88% больных основной группы и лишь 47% больных контрольной группы [6]. Другие исследования находятся в стадии выполнения [8]. В отличие от декомпрессивной хирургии, гипотермия оказалась пока намного менее эффективным методом лечения [7], однако представляется, что ее потенциал раскрыт не полностью.

Вентрикулярное дренирование давно уже стало обязательным компонентом лечения при развитии острой обструктивной гидроцефалии. Опыт нашего института показывает, что внедрение этого метода позволяет, например, только при кровоизлияниях в мозг супратенториальной локализации снижать летальность на 30–33%. Основные проблемы при вентрикулярном дренировании – закрытие просвета катетера сгустками крови и потенциальный риск инфекционных осложнений при длительном его стоянии – в последнее время успешно преодолеваются благодаря вентрикулярному тромболизису и современной антибиотикотерапии (катетеры, импрегнированные антибиотиками).

В целом, несмотря на значительные достижения последних лет в области интенсивной терапии инсульта, многие новые перспективные технологии и фармакологические препараты требуют дальнейших, более широкомасштабных исследований в рамках доказательной медицины. Поэтому в настоящее время основной акцент при лечении тяжелых инсультов должен быть сделан на так называемой неспецифической, или базисной, терапии, которой придается все еще неоправданно малое значение. Прежде всего, речь идет о мероприятиях, направленных на поддержание адекватного артериального давления и оксигенации, а также на профилактику и лечение экстрацеребральной патологии, которые сегодня, на наш взгляд, наряду с отеком мозга и острой обструктивной гидроцефалией, в основном и определяют исходы тяжелых инсультов.

Церебральное перфузионное давление

В чем, прежде всего, нуждается пораженный при инсульте головной мозг? В своевременной и адекватной доставке к нему кислорода и глюкозы. Как это достигается? Насыщением артериальной крови кислородом (инсуфляция) и глюкозой (в виде растворов) либо увеличением притока крови к мозгу, либо снижением его потребностей в кислороде и глюкозе. Первый путь прост, но не всегда эффективен, а последний пока трудно достигим. Поэтому наибольший интерес представляет второй путь. Повышение притока крови к мозгу возможно с помощью увеличения церебрального перфузионного давления (ЦПД). ЦПД представляет собой разницу между средним артериальным давлением и внутричерепным давлением (ВЧД), т.е. $ЦПД = [(АД_{сис.} + 2 АД_{диаст.}):3] - ВЧД$. Очевидно, что в условиях нарастающего отека мозга и как его следствия повышения внутричерепного давления только достаточно высокий уровень АД способен обеспечить необходимый уровень перфузии головного мозга. Поэтому *поддержание высокого уровня АД (не менее 180–190/90–100 мм рт. ст.) является центральным звеном в успешном лечении большинства инсуль-*

тов вне зависимости от их характера. Следовательно, решающее значение при проведении интенсивной терапии должны иметь меры, направленные на восстановление и поддержание системной гемодинамики в виде оптимизации сердечной деятельности, сохранения адекватного уровня церебрального перфузионного давления и оксигенации.

Экстрацеребральные осложнения при тяжелых инсультах

Экстрацеребральные осложнения, в отличие от неврологических, определяют исходы тяжелых инсультов, как правило, после 4–10 суток от их начала. В высококласных клиниках именно они сегодня формируют основные цифры летальности. Экстрацеребральные осложнения при инсультах многообразны: дыхательная и сердечная недостаточность, пневмонии и другие инфекционные заболевания, острые язвы желудочно-кишечного тракта, тяжелые нарушения гомеостаза, острая почечная недостаточность, ДВС-синдром, тромбоэмболия легочной артерии и др. Кроме того, инсульт, будучи мощнейшим стрессом для организма, почти всегда ведет к обострению или декомпенсации хронических заболеваний, часто встречающихся у лиц среднего возраста и пожилых, составляющих основной контингент больных с инсультом. Многие из этих состояний могут приводить и приводят к летальным исходам. Именно в этом и состоит одна из основных проблем лечения тяжелых инсультов, которые вызывают тяжелые и разнообразные экстрацеребральные осложнения с формированием патофизиологических порочных кругов, даже разорвав один или несколько из которых нейрореаниматолог далеко не всегда может остановить патологический процесс, ведущий к смерти. Исследования, проведенные в нашей клинике при тяжелых кровоизлияниях, показывают, что экстрацеребральная патология в 50% случаев служит причиной смерти: в течение острейшего периода ведущими являются церебральные причины, но уже на 2-й неделе церебральные и экстрацеребральные причины равнозначны, а с 3-й недели экстрацеребральные причины занимают лидирующую позицию. Среди экстрацеребральной патологии, приводящей к летальному исходу, основную роль играет тромбоэмболия легочной артерии, служащая причиной смерти у каждого четвертого больного. Менее частые причины летальных исходов в порядке убывания: острая сердечно-сосудистая недостаточность, пневмония, желудочно-кишечные кровотечения, острая почечная недостаточность и инфаркт миокарда [1]. Высшей формой проявления экстрацеребральной патологии, качественно новым ее состоянием является *синдром полиорганной недостаточности*, профилактике которого следует придавать особое значение [2].

Широкое применение в клинической практике института в течение последних лет жестких алгоритмов осмотерапии, низкомолекулярной гепаринотерапии, кава-фильтров,

вентрикулярного дренирования, включая вентрикулярный тромболитизис, фармакологической защиты желудочно-кишечного тракта, методов экстракорпоральной медицины, управляемой системной гемодинамики и других средств лечения тяжелых инсультов на основе нейромониторинга и эндоскопического мониторинга позволило принципиально изменить исходы этих состояний. Это было подтверждено при *безвыборочном* ретроспективном анализе нескольких сотен больных с тяжелыми инсультами, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии НИИ неврологии РАМН в 1980–2002 гг. Больные были разделены на две группы – находившиеся в клинике в 1980–1994 гг. и в 1995–2002 гг. Сравнивались только одинаковые по степени исходной тяжести группы больных. В основу деления был положен наиболее точный критерий – уровень бодрствования, а основным финальным критерием являлся уровень летальности.

В результате проведенного исследования установлено снижение летальности при кровоизлияниях в мозг на 35,3% ($p = 0,0004$), при инфарктах мозга – на 41,2% ($p = 0,0001$), у лиц, находившихся на ИВЛ вне зависимости от характера инсульта – на 38% ($p = 0,00001$).

В настоящее время нейрореаниматологи близко подошли к ситуации, когда стало возможным спасать большинство ранее безнадежных больных. И сегодня на повестку дня в полной мере встал другой вопрос – о качестве жизни таких больных, поскольку многие из них в дальнейшем не могут обходиться без посторонней помощи. Одним из возможных решений этой проблемы представляется развитие методов имплантации потентоспособных клеток. О первых положительных результатах уже начали сообщать некоторые лаборатории мира, хотя пока речь идет о пациентах, способных к самообслуживанию: уровень метаболизма и мозгового кровотока в зонах имплантации у части этих больных с инсультом, по данным позитронно-эмиссионной томографии, увеличивается, что сопровождается небольшим нарастанием двигательных, чувствительных и когнитивных функций.

Другими возможными перспективами в области лечения тяжелых инсультов могут быть установление и коррекция генетических факторов, увеличивающих риск осложненного инсульта, определение гормона(ов) смерти, создание новых классов нейропротективных, противоотечных препаратов и методов лечения, разработка более физиологичных способов нейромониторинга, развитие исследований в области рецепторного аппарата мозга. Начавшись с рутинных мероприятий, интенсивная терапия инсульта постоянно вбирает в себя и создает все новые эффективные способы и методы лечения, которые совсем недавно казались трудноосуществимыми и противоречащими ранее установленным канонам.

Список литературы

1. Лебедева Е.В. Экстрацеребральная патология и синдром полиорганной недостаточности при тяжелых супратенториальных нетравматических кровоизлияниях. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2006.
2. Пирадов М.А., Гулевская Т.С., Гнедовская Е.В. и др. Синдром полиорганной недостаточности при тяжелых формах инсульта (клинико-морфологическое исследование). Неврол. журн. 2006; 5: 9–13.
3. Alexandrov A.V. CLOTBUST Investigators. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. N. Engl. J. Med. 2004; 351: 2170–2178.
4. Barber R. et al. Prediction of stroke outcome with echoplanar perfusion-and diffusion-weighted MRI. Neurol. 1998; 51: 418–426.
5. Daffertshofer M. Transcranial low-frequency ultrasound-mediated thrombolysis in brain ischemia: increased risk of hemorrhage with combined ultrasound and tissue plasminogen activator: results of a phase II clinical trial. Stroke 2005; 36: 1441–1446.
6. DESTINY: Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery. Internet Stroke center 2006.
7. Georgiadis D., Schwarz S., Aschoff A., Schwab S. Hemicraniectomy and moderate hypothermia in patients with severe ischemic stroke. Stroke 2002; 33: 1584–1588.
8. HAMLET: Hemicraniectomy After MCA infarction with Life-threatening Edema Trial. Internet Stroke center 2006.
9. Intraventricular Hemorrhage Thrombolysis Trial. Internet Stroke center 2006.
10. Mayer S.A. Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. N. Engl. J. Med. 2005; 352: 777–785.
11. Mendelow A.D. STICH investigators. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomized trial. Lancet 2005; 365 (9457): 387–397.
12. Smith W.S. MERCI Trial Investigators. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. Stroke 2005; 36: 1432–1438.
13. Teernstra O.P. Multicenter randomized controlled trial (SICH-PA). Stereotactic treatment of intracerebral hematoma by means of a plasminogen activator: a multicenter randomized controlled trial (SICHPA). Stroke 2003; 34: 968–974.

Stroke intensive care: voice a view

M.A. Piradov

Institute of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Key words: traditional and mechanical thrombolysis, intraventricular thrombolysis, recombinant activated factor VIIa, hemicraniectomy, multiple organ dysfunction syndrome.

Modern methods of acute stroke treatment are analyzed: traditional and mechanical thrombolysis, intraventricular thrombolysis, recombinant activated factor VIIa for acute intracerebral hemorrhage, hemicraniectomy. Special attention on the prob-

lems of cerebral perfusion pressure and multiple organ dysfunction syndrome (MODS) is concentrated. Future perspectives in acute stroke are discussed.

Гетерогенность спорадической болезни Паркинсона: молекулярный подход к решению проблемы

С.Н. Иллариошкин¹, П.А. Сломинский², М.И. Шадрина², Г.Х. Багыева¹, Т.Б. Загоровская¹, Е.Д. Маркова¹,
А.В. Карабанов¹, В.В. Полещук¹, Е.В. Полевая¹, Н.В. Федорова³, С.А. Лимборская², И.А. Иванова-Смоленская¹

¹НИИ неврологии РАМН, г. Москва

²Институт молекулярной генетики РАН, г. Москва

³Российская медицинская академия последипломного образования, г. Москва

Проведен поиск мутаций в генах PRKN (паркин), LRRK2 и SNCA (а-синуклеин) у 359 пациентов славянского этнического происхождения (169 мужчин и 190 женщин) с болезнью Паркинсона, из которых 345 представляли спорадические случаи. Возраст манифестации симптомов составил от 23 до 84 лет, пациенты с ювенильным паркинсонизмом (дебют симптомов до 20 лет) исключались из набора. При исследовании мажорной мутации G2019S в гене LRRK2, а также структурных перестроек в генах PRKN и SNCA было установлено, что при болезни Паркинсона частота изучаемых мутаций составляет 7,5% (27 больных из 359). Мутация LRRK2-G2019S выявлена у 1,1% больных, экзонные перестройки в паркине — у 5,8% (в том числе у 10,7% больных с ранней формой болезни Паркинсона и у 1,7% пациентов с поздней формой болезни), дупликация гена SNCA — у 2 больных. Проведенный анализ показал выраженную гетерогенность молекулярной структуры болезни Паркинсона в российской популяции, что позволяет считать данное заболевание не единой нозологической формой, а совокупностью самостоятельных (хотя и сходных) нейродегенеративных синдромов. Идентификация наследуемых мутаций в части спорадических случаев болезни Паркинсона существенно меняет семейный прогноз и требует проведения медико-генетического консультирования у лиц из группы высокого риска.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, спорадические случаи, мутационный анализ, генетическая гетерогенность, медико-генетическое консультирование.

Блезнь Паркинсона — прогрессирующее возраст-зависимое нейродегенеративное заболевание, распространенность которого в общей популяции варьирует от 100 до 350 на 100 000 населения, будучи наиболее высокой в группе пациентов пожилого возраста (1–2% среди лиц старше 65 лет) [5, 7].

Этиология болезни Паркинсона остается предметом дискуссий, однако наиболее обоснованной на сегодняшний день признается точка зрения о мультифакторной модели развития заболевания, имеющей как экзогенную, так и эндогенную составляющую [4]. Согласно современным представлениям, в развитии болезни Паркинсона имеет значение специфическое взаимодействие генетических и средовых факторов, определяющих особенности клеточной детоксикации и обмена ксенобиотиков, антиоксидантной за-

щиты, митохондриальных реакций, процессинга ряда нейрональных белков, дофамина обмена [3, 37].

В противоположность доминировавшей на протяжении многих десятилетий точке зрения о «негенетической» природе болезни Паркинсона в настоящее время роль генетики в развитии заболевания подтверждается многочисленными исследованиями, проведенными с использованием различных методических подходов. Во-первых, показано, что для паркинсонизма имеется четкая тенденция к внутрисемейному накоплению случаев заболевания, а ближайшие родственники больных имеют в 2–7 раз более высокий риск развития болезни Паркинсона по сравнению с общепопуляционным [9]. Такое семейное накопление особенно характерно для ранних (до 40 лет) случаев болезни Паркинсона [15]. Во-вторых, благодаря применению новейших

изотопных методов нейровизуализации – ОФЭКТ и ПЭТ, – позволяющих верифицировать пресимптоматическую дисфункцию nigrostriарной дофаминергической системы у клинически здоровых братьев и сестер, произошел пересмотр результатов близнецовых исследований и была установлена значительно более высокая конкордантность по болезни Паркинсона среди монозиготных близнецовых пар (55%) по сравнению с дизиготными (18%) [34]. Интересно отметить, что различия в конкордантности также наиболее заметны у молодых больных, что подчеркивает особую роль генетики в развитии раннего паркинсонизма [38]. В-третьих, результаты анализа генетических ассоциаций показали определенную роль в развитии болезни Паркинсона «аллелей риска» ряда кандидатных генов, имеющих значение в функционировании нигральных нейронов (следует отметить при этом, что вклад каждого из изученных полиморфизмов в формирование предрасположенности к болезни Паркинсона сравнительно невелик) [36].

Несомненно, важнейшее значение в раскрытии генетических основ болезни Паркинсона сыграло выявление родословных с четким менделевским наследованием болезни [39]. Именно благодаря молекулярному исследованию таких репрезентативных семей оказалось возможным клонирование соответствующих мутантных генов и установление их белковых продуктов.

На конец 2006 г. идентифицировано как минимум 11 хромосомных локусов и 7 самостоятельных генов, ответственных за развитие менделирующих форм болезни Паркинсона, в том числе 4 гена для аутосомно-доминантных и 3 – для аутосомно-рецессивных вариантов болезни [4, 32, 39, 43]. И хотя наследственно-семейные случаи составляют не более 5–10% от общего числа случаев болезни Паркинсона, именно эти редкие моногенные варианты стали ценными «моделями», позволившими раскрыть молекулярные звенья патогенеза первичного паркинсонизма. Так, благодаря анализу уникальной PARK1-формы болезни, локус которой картирован на хромосоме 4q21–23, была установлена роль белка α -синуклеина как основного компонента телец Леви и ключевого молекулярного маркера патологии нейронов при развитии нейродегенерации паркинсоновского типа [16]. Сложилась современная представления об универсальном значении изменений нативной конформации α -синуклеина (под влиянием наследуемых мутаций либо экзогенных нейротоксических факторов) в патогенезе семейных и спорадических случаев болезни Паркинсона [3, 30]. Показательно в связи с этим, что основным типом мутаций при PARK1-форме болезни Паркинсона являются полные дупликации и трипликации гена α -синуклеина (*SNCA*), т.е. дефекты, ведущие к повышению экспрессии (гиперпродукции) белка и его патологической агрегации в клетке [35]. Более того, на экспрессию α -синуклеина могут влиять также полиморфизмы в регуляторной области гена, что является одним из механизмов генетической предрасположенности к развитию спорадической болезни Паркинсона [23].

«Конформационная» теория нашла дальнейшее подтверждение благодаря идентификации других генов, мутации

которых при паркинсонизме сопровождаются нарушением белкового гомеостаза в нейронах. К ним относятся гены белка паркина (локус *PARK2* на хромосоме 6q25–27 – обозначение гена *PRKN*) и убиквитин-С-концевой гидролазы (локус *PARK5* на хромосоме 4p14), продукты которых являются ключевыми компонентами протеолитической убиквитин-протеасомной системы клетки [22, 24]. Совсем недавно был идентифицирован еще один ген – *LRRK2*, ответственный за развитие аутосомно-доминантных случаев болезни Паркинсона, сцепленных с локусом *PARK8* на хромосоме 12q12 [32, 43]. Соответствующий белок дардарин является цитоплазматической ГТФ-зависимой киназой, предположительно вовлеченной в процессинг нейрональных белков [12].

Таким образом, семейная болезнь Паркинсона характеризуется чрезвычайной генетической гетерогенностью. При этом в семьях с четким аутосомно-рецессивным наследованием наиболее высок удельный вес мутаций гена *PRKN* (паркин) – более 50% случаев с ранним началом [26, 29], а при аутосомно-доминантной болезни Паркинсона чаще всего встречаются мутации в гене *LRRK2* – от 2 до 13% семей [8, 12, 14].

Наименее изученным остается вопрос о роли всех указанных генов в развитии спорадической болезни Паркинсона. Основные исследования в данном направлении касались гена *PRKN*. Известно, что при отсутствии семейного анамнеза частота выявления гомозиготных мутаций *PRKN* зависит от возраста начала болезни: при юношеском спорадическом паркинсонизме они обнаруживаются у 15–18% больных и значительно реже – у пациентов с дебютом в 25–40 лет [1, 26, 29]. Гомозиготность по мутациям *PRKN* описана даже у отдельных больных с «классическим» поздним фенотипом болезни Паркинсона и отсутствием семейного анамнеза [21, 27], но это скорее казуистика, демонст-

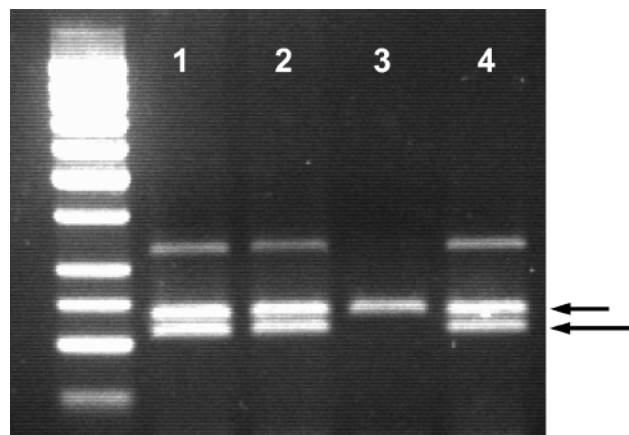


рис. 1: Идентификация мутации G2019S в гене *LRRK2*
 короткой стрелкой указан нормальный SfiI-рестрикционный фрагмент размером 228 пар оснований, длинной стрелкой – мутантный фрагмент размером 207 пар оснований (мутация G2019S);
 дорожки 1, 2 и 4 – носители гетерозиготной мутации G2019S в гене *LRRK2*, дорожка 3 – норма

рирующая необычайно широкую вариабельность PARK2-формы аутосомно-рецессивного паркинсонизма.

В последние годы традиционные представления о генетике паркинкопатий как аутосомно-рецессивных форм патологии претерпели значительные изменения. Появились сообщения о случаях паркинсонизма, при которых интенсивный молекулярный скрининг смог выявить мутацию *PRKN* лишь в одном из двух аллелей гена [21, 40]. Наши собственные данные, полученные ранее при молекулярно-генетическом анализе российских семей с ювенильным паркинсонизмом, показали отсутствие второй мутации *PRKN* у 44,4% больных с подтвержденным ДНК-диагнозом паркинкопатии [1]. Была высказана гипотеза, что носительство мутации *PRKN* даже на одной хромосоме иногда может сопровождаться развитием доминантной формы болезни — наиболее вероятно, по механизму гаплонедостаточности [40]. Патогенетическая роль паркин-гетерозиготности подтвердилась с помощью ПЭТ: Hilker et al. в 2001 г. при обследовании асимптомного пациента, имеющего мутантный и нормальный аллель *PRKN*, выявили отчетливое снижение захвата флюородопы в стриатуме [18], что является четким нейровизуализационным свидетельством субклинической дофаминергической дисфункции. Так было установлено, что гаплонедостаточность по гену *PRKN* действительно может определять гибель дофаминовых нейронов и быть зна-

чимым фактором генетической предрасположенности к развитию первичного паркинсонизма.

В дальнейшем была проведена серия работ, посвященных анализу ассоциаций между болезнью Паркинсона и гетерозиготным носительством мутаций в гене *PRKN*. Мета-анализ результатов этих исследований, проведенный Европейским консорциумом по болезни Паркинсона, подтвердил, что наличие единственной гетерозиготной мутации в *PRKN* является фактором риска спорадической болезни Паркинсона [12, 40].

Не меньшее значение в развитии болезни Паркинсона в общей популяции имеет ген *LRRK2*. Это стало понятным в последние два года, когда мутационный скрининг невыборочных серий больных с «классической» спорадической болезнью Паркинсона выявил те или иные мутации *LRRK2* у 0,4–2,7% всех обследованных пациентов [6, 11, 14, 28, 33, 42]. В некоторых популяциях частота отдельных мутаций *LRRK2* может быть существенно выше в связи с эффектом основателя, как это имеет место, например, в северной Африке. В данном регионе частота мажорной мутации *LRRK2*-G2019S составляет: у арабов — 40,8% в спорадических и 37,0% в семейных случаях болезни Паркинсона, а у евреев ашкенази — 13,3% в спорадических и 29,7% в семейных случаях болезни [25, 31].

таблица 1: Выявленные структурные перестройки в гене *PRKN* у пациентов с ранней болезнью Паркинсона

Возраст манифестации симптомов (годы)	Экзоны гена <i>PRKN</i>											
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
28												
25												
31												
28												
35												
39												
36												
23												
26												
30												
40												
23												
45												
24												
40												

 гетерозиготная делеция
 гетерозиготная дупликация

таблица 2: Выявленные структурные перестройки в гене *PRKN* у пациентов с поздней болезнью Паркинсона

Возраст манифестации симптомов (годы)	Экзоны гена <i>PRKN</i>										
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
46											
68											
50											
61											
66											
67											

 гетерозиготная делеция

 гомозиготная делеция

Значительно меньше данных о частоте мутаций в других локусах (*PARK1*, *PARK6*, *PARK7*) при спорадической болезни Паркинсона.

Таким образом, на сегодняшний день весьма актуальным и практически важным является молекулярный скрининг различных каузативных генов в общей группе больных болезнью Паркинсона. В настоящей работе нами представлены первые в России результаты такого систематического мутационного анализа трех генов – *PRKN*, *LRRK2* и *SNCA* – в большой группе больных-славян со спорадической формой болезни Паркинсона.

Характеристика больных и методов исследования

Отбор больных с первичным паркинсонизмом

В исследование было включено 359 пациентов (169 мужчин и 190 женщин) с различными клиническими вариантами первичного паркинсонизма. У 345 больных имел место отрицательный семейный анамнез по болезни Паркинсона (спорадические случаи). Лишь у 14 (3,9%) пациентов имелись указания на достоверное или вероятное аутосомно-доминантное наследование болезни Паркинсона (в каждой семье имелись как минимум 2 больных из 2 последовательных поколений родословной); клинко-генетические особенности большинства из этих семейных случаев болезни Паркинсона были описаны нами ранее [2]. Аутосомно-доминантный паркинсонизм рассматривался нами в качестве своеобразной группы сравнения по отношению к основной обследованной группе – спорадической болезни Паркинсона.

Большинство пациентов в соответствии с собранными сведениями имели славянские этнические корни по одной либо обоим родительским линиям и происходили из семей, проживавших на протяжении 2–3 поколений на территории европейской части России. В исследование не включали

лись лица с ювенильным паркинсонизмом, заболевшие на первом-втором десятилетии жизни и имевшие *a priori* генетическую составляющую в качестве ведущего фактора развития болезни [1, 4, 27].

Таким образом, нами обследована сплошная невыборочная серия преимущественно спорадических случаев болезни Паркинсона, наблюдавшихся в нейрогенетическом отделении Института неврологии РАМН за последние 4 года и соответствующих общепринятыми критериям данного заболевания [19].

Исходя из задач работы, все случаи были подразделены на две большие группы:

- 1) болезнь Паркинсона с ранним началом – манифестация первых симптомов в возрасте от 23 до 45 лет (средний возраст начала болезни $34,4 \pm 11,2$ года), всего 62 мужчины и 78 женщин;
- 2) «классическая» болезнь Паркинсона с более поздним дебютом симптомов – от 46 до 84 лет ($59,6 \pm 13,3$), всего 107 мужчин и 112 женщин.

В целом по группе средний возраст больных составил $56,9 \pm 16,8$ года, средний возраст начала болезни – $48,8 \pm 15,9$ года.

В качестве контроля обследованы 350 неврологически здоровых лиц (700 контрольных хромосом), соответствующих основной группе по возрастному и половому составу.

Молекулярно-генетический анализ

Выделение геномной ДНК производилось из 5–10 мл свежей или замороженной венозной крови стандартными методами.

Анализ мутации G2019S в гене *LRRK2*

Наиболее частой мажорной мутацией в гене *LRRK2* является нуклеотидная замена 6055G>A в 41-м экзоне *LRRK2*, ведущая к замещению глицина (G) на серин (S) в белковой позиции 2019 [14]. В связи с этим нами был проведен скрининг обследованных больных на носительство данной мутации. Детекция нуклеотидной замены 6055G>T в 41-м экзоне гена *LRRK2* (мутация G2019S) осуществлялась с использованием праймеров и зонда для полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени (*real-time PCR*) в соответствии с описанным Kachergus et al. протоколом. ПЦР выполнялась в 25 мкл реакционной смеси, содержащей 10–20 нг геномной ДНК, 1 х ПЦР буфер (Syntol, Москва), 2,5 mM MgCl₂, 10 пМ каждого праймера, 200 мкМ каждого из набора дезоксинуклеотидтрифосфатов, 1,25 ед. Hot-rescue Taq ДНК-полимеразы (Syntol, Москва), а также 4 пМ зонда, синтезированного на основе TaqMan-химии (Syntol, Москва). Амплификация проводилась по следующему протоколу: 2 мин при 50 °C, 10 мин при 95 °C и далее 40 циклов по 15 с при 95 °C и 50 с при 60 °C. Интенсивность флуоресценции ПЦР-продуктов оценивалась на приборе ANA-32 (Syntol, Москва). В части случаев болезни Паркинсона анализ мутации *LRRK2*-G2019S осуществлялся с помощью стандартного сайт-специфичного *SfeI*-рестрикционного теста [17]; данным тестом, в частности, подтверждался факт замены 6055G>A во всех случаях предполагаемого носительства мутации, выявленных с помощью ПЦР в реальном времени.

Анализ структурных перестроек в гене *PRKN*

В гене *PRKN* описано большое разнообразие типов мутаций, включая как точковые мутации, так и более сложные генные перестройки — экзонные и мультиэкзонные делеции, дупликации и трипликации [22, 26, 27, 40]. Во многих популяциях мира, в том числе (согласно нашим предварительным данным) и в России, делеции и мультипликации *PRKN* являются преобладающим типом мутаций [1], что определяет необходимость использования особых методов мутационного скрининга, ориентированных в первую очередь на количественный анализ ДНК и определение дозы гена у компаунд-гетерозигот [26].

У обследованных больных нами проводился поиск гетерозиготных структурных перестроек в гене *PRKN* и количественный анализ дозы гена с использованием метода ПЦР в реальном времени на приборе ANA-32 (Syntol, Москва). Структура праймеров, синтезированных для амплификации 2–12 экзонов *PRKN*, была определена с помощью программы Vector NTI Suite 9 software. В качестве внутреннего стандарта с каждым экзоном *PRKN* ко-амплифицировался ген *бета-глобина*. ПЦР проводилась в 25 мкл реакционной смеси, содержащей 10–20 нг геномной ДНК, 1 х ПЦР буфера (Syntol, Россия), 2,5 mM MgCl₂, 10 пМ каждого из пары праймеров соответствующего экзона *PRKN* и *β-глобина*, 200 мкМ каждого из дезоксинуклеотидтрифосфатов, 1,25 ед. Hot-rescue Taq ДНК-полимеразы (Syntol, Россия) и 4 пМ зондов на отдельные экзоны генов *PRKN* и *β-глобина*, сконструиро-

ванных с использованием TaqMan-химии (Syntol, Россия). Амплификация проводилась в соответствии со следующим протоколом: 2 мин при 50 °C, 10 мин при 95 °C и 40 циклов по 15 с при 95 °C и 50 с при соответствующей отжигу температуре. Для максимальной верификации оценки интенсивности флуоресценции ПЦР-продуктов все образцы тестировались трижды.

Отношение концентраций *паркин/бета-глобин* подсчитывалось для всех ДНК-образцов. Нормальным расценивалось соотношение от 0,7 до 1,3. Показатели ниже 0,6 или выше 1,4 расценивались как гетерозиготная делеция или дупликация определенного экзона соответственно.

Количественный анализ гена *α-синуклеина (SNCA)*

С учетом особенностей фенотипических проявлений *α-синуклеинопатий* и редкости мутаций в нем по данным, полученным в ряде исследованных популяций Европы и Северной Америки [16], мы ограничили анализ гена *SNCA* группой пациентов с ранней и семейной формой болезни Паркинсона.

До настоящего времени описаны лишь 3 точковые мутации в гене *SNCA* при болезни Паркинсона, и наши собственные данные свидетельствуют об отсутствии точковых мутаций *SNCA* даже в семейных случаях болезни [20]. В то же время в последние годы было показано, что более распространенным мутационным повреждением *SNCA* при болезни Паркинсона являются полные дупликации и трипликации гена [35]. Нами впервые в России для выявления изменений копийности гена *SNCA* или отдельных его экзонов разработаны методы, основанные на использовании двух вариантов ПЦР в реальном времени — TaqMan (амплификация с использованием немеченых праймеров в присутствии флуоресцентно меченного экзон-специфичного зонда) и FRET (флуоресцентный резонансный перенос энергии, амплификация с двумя праймерами, несущими на себе флуоресцентный краситель и гаситель флуоресценции).

Результаты

Среди 359 больных с болезнью Паркинсона нами были выявлены 4 случая гетерозиготного носительства мутации G2019S в гене *LRRK2* (рис. 1), в том числе 3 случая спорадических и один — из семьи с четким аутосомно-доминантным наследованием болезни. Суммарная частота данной мутации составила, таким образом, 1,1% в общей группе обследованных пациентов с болезнью Паркинсона.

В контрольной группе (клинически здоровые лица из общей популяции) мутация G2019S в гене *LRRK2* не обнаружена.

У всех G2019S-позитивных пациентов имел место типичный фенотип болезни Паркинсона, включавший леводопачувствительный паркинсонизм с асимметричным началом симптомов и вариабельной комбинацией брадикинезии, ригидности и тремора покоя. Реже наблюдались постуральная неустойчивость, дистония и (в единственном случае) —

леводопа-индуцированные дискинезии; когнитивные и вегетативные расстройства отсутствовали. Яркой особенностью данной подгруппы явилась выраженная вариабельность значений возраста начала болезни: так, у обследованных носителей мутации *LRRK2-G2019S* первые симптомы паркинсонизма манифестировали в 29, 39, 52 и 57 лет, а в единственном семейном случае с выявленной мутацией у матери пробанда болезнь началась еще позднее — в 71 год. Интересно отметить, что в этой же семье у всех больных родственников выраженным и ранним симптомом болезни был постуральный тремор.

При количественном анализе гена *PRKN* (паркина) у 140 пациентов с ранней болезнью Паркинсона нами в 15 случаях (10,7% от общего числа больных с ранним началом) были выявлены различные структурные перестройки в *PRKN*. Все перестройки были гетерозиготными (табл. 1). В их числе: делеции отдельных экзонов (изолированных или примыкающих друг к другу) — 9 случаев; дупликации отдельных экзонов — 3 случая; сочетание делеций и дупликаций или сочетания удаленных разноэкзонных делеций — 3 случая.

При поздней болезни Паркинсона структурные перестройки гена *PRKN* были выявлены нами у 6 больных, т.е. в 1,7% случаев болезни с началом после 45 лет (табл. 2). В их числе: гомозиготная делеция экзона — 1 случай; гетерозиготные делеции отдельных экзонов — 4 случая; гетерозиготная делеция трех экзонов (с межэкзонным разрывом) — 1 случай.

Таким образом, суммарная частота выявления мутаций гена *PRKN* в общей группе пациентов с болезнью Паркинсона составила 5,8% (21 случай из 359).

В контрольной группе ни у кого из обследованных лиц делеций либо мультипликаций в *PRKN* не выявлено.

Нами было проведено сопоставление клинических особенностей заболевания в паркин-позитивных и паркин-негативных случаях болезни Паркинсона. Единственным существенным различием между группами стал возраст манифестации заболевания — более ранний при носительстве мутаций: так, у больных с выявленными мутациями в *PRKN* возраст начала заболевания варьировал от 23 до 68 лет (средний возраст $39,6 \pm 15,1$ года), а в группе больных без структурных перестроек в *PRKN* — от 24 до 84 лет ($54,4 \pm 14,2$ года), различия статистически значимы. Каких-либо других фенотипических различий между сопоставляемыми подгруппами больных отмечено не было. Клиническая картина заболевания в обеих группах больных соответствовала изолированному леводопа-чувствительному паркинсоновскому синдрому (брадикинезия, мышечная ригидность, тремор покоя, постуральная неустойчивость), в ряде случаев сочетающемуся с дистонией и леводопа-индуцированными дискинезиями.

У 2 пациентов с семейной формой болезни Паркинсона нами была выявлена дупликация гена *SNCA*. Заболевание у пробандов манифестировало в 57 и 49 лет. Клиническая картина соответствовала типичной дрожательно-ригидной форме паркинсонизма. Интересно отметить, что у сына од-

ного из больных в возрасте 13 лет появилось и стало нарастать дрожание рук, усиливающееся при волнении и физической нагрузке; осмотрен в возрасте 16 лет, диагностирован классический фенотип эссенциального тремора.

Обсуждение

Проведенное исследование впервые позволило оценить молекулярную структуру болезни Паркинсона в российской популяции, преимущественно у больных славянского этнического происхождения.

Нами показано, что в невыборочной серии спорадических случаев болезни Паркинсона частота наследуемых мутаций в 3 основных «паркинсонических» генах — *SNCA* (PARK1), *PRKN* (PARK2) и *LRRK2* (PARK8) составляет 7,5% (те или иные мутации выявлены у 27 больных из 359). Отметим, что эта частота явно занижена, поскольку по техническим причинам мы ограничились лишь исследованием наиболее значимых или наиболее типичных мутаций, не предпринимая тотального мутационного скрининга. Так, у больных была исследована лишь одна мажорная мутация в гене *LRRK2* (исследование всех 40 экзонов гена *LRRK2* представляет собой крайне сложную самостоятельную задачу), а для гена *PRKN* в данной работе ставилась задача скрининга типичных для локуса PARK2 структурных перестроек (без детального поиска точковых мутаций). С учетом возможной частоты других мутаций в исследованных генах общая распространенность форм PARK1, PARK2 и PARK8 среди спорадических случаев болезни Паркинсона может, по-видимому, достигать 10–12% [12, 40]. Иными словами, как минимум каждый десятый случай болезни Паркинсона может иметь прямую генетическую основу.

В нашей серии частота мутации G2019S в гене *LRRK2* составила 1,1%, что вполне соответствует средним показателям частоты PARK8-формы болезни Паркинсона и связанной с ней наиболее распространенной мутации в большинстве исследованных популяций [8, 11, 14, 28, 42].

Весьма значимыми являются и мутации в гене *PRKN*. Те или иные структурные перестройки (делеции, дупликации) выявлены у 5,8% больных, причем значительно чаще при ранней болезни Паркинсона (10,7%), чем при поздней форме заболевания (1,7%). Следует подчеркнуть, что в настоящей работе не анализировались случаи ювенильного паркинсонизма (дебют симптомов до 20 лет), для которого характерна еще более высокая частота повреждений гена *PRKN* [1, 26, 29]. При этом ювенильный паркинсонизм — аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное носительством двух мутантных по *PRKN* хромосом [27]. В нашем же материале при классической спорадической болезни Паркинсона обычно выявлялись гетерозиготные структурные перестройки гена, и лишь у 1 пациента (см. табл. 2) при дебюте болезни в 61 год была выявлена гомозиготная делеция 3-го экзона. Данный пациент представляет собой пример аутосомно-рецессивного PARK2-паркинсонизма, но отнюдь не ювенильного, а развившегося уже в пожилом возрасте. Таким образом, клинический спектр паркинопатий значительно шире, чем это предполагалось ранее.

Результаты проведенной работы, показывающие сравнительно высокую частоту гетерозиготных делеций и дупликаций в локусе *PARK2*, в определенной степени подтверждают обсуждаемую в литературе точку зрения о возможности доминантного эффекта мутаций гена *PRKN* [17, 18]. Предполагается, что гетерозиготное носительство мутаций в *PRKN* может быть либо каузативным само по себе, либо служить одним из значимых факторов риска развития болезни Паркинсона [13, 27]. В то же время нельзя исключить, что у части обследованных нами больных имеются какие-либо дополнительные генетические дефекты (например, «неблагоприятные» полиморфизмы или неидентифицированные точечные мутации в локусе *PARK2*, мутации в других локусах паркинсонизма и т.д.), которые в сочетании с рецессивной делецией (дупликацией) *PRKN* приводят к развитию клинической симптоматики.

Нами впервые в двух российских семьях с болезнью Паркинсона у пробандов выявлена полная дупликация гена *SNCA* (α -синуклеин). Эти данные в целом подтверждают, что первичные α -синуклеинопатии обычно встречаются в семейных (аутосомно-доминантных) случаях болезни Паркинсона [16]. Однако у одного из больных, поступившего в клинику как «спорадический» случай, четкие указания на положительный семейный анамнез были получены лишь в результате целенаправленного опроса уже после идентификации мутации, причем у сына пробанда имел место типичный эссенциальный тремор. Данное наблюдение демонстрирует возможную патогенетическую взаимосвязь между некоторыми вариантами первичного паркинсонизма и эссенциального тремора у носителей мутаций в гене *SNCA*.

Анализ наших данных и аналогичных результатов, полученных другими авторами, приводит к выводу о гетерогенности спорадической болезни Паркинсона. *Болезнь Паркинсона — не единая нозологическая форма, а совокупность самостоятельных (хотя и сходных) нейродегенеративных синдромов.* Причем эта гетерогенность проявляется на всех уровнях — молекулярном, биохимическом, клиническом, морфологическом. Молекулярная гетерогенность опосредована повреждениями и/или вариативностью различных генов, определяющих характер функционирования нейронов дофаминергической nigrostriарной системы (примеры вариативной комбинации таких генных перестроек представлены выше). Фенотипическая гетерогенность четко проявляется, например, при сравнительном анализе ранних и поздних вариантов болезни Паркинсона: для пер-

вых характерно более благоприятное течение, нередкое начало болезни с дистонии, более частое развитие тремора (в том числе статокINETического), более быстрое развитие леводопа-индуцированных дискинезий и двигательных флуктуаций [15]. На морфологическом уровне ярким примером гетерогенности болезни Паркинсона является отсутствие в дегенерирующих нейронах телец Леви при многих вариантах «паркинопатий» [27] и наличие этих классических маркеров при поздних формах болезни; в рамках некоторых других форм первичного паркинсонизма (*PARK8* и др.) также отмечен выраженный полиморфизм — от типичной болезни Паркинсона с тельцами Леви до необычных вариантов синуклеин- и тау-патологии [41, 43].

Интересно, что анализ молекулярных основ паркинсонизма ведет не только к «расщеплению» болезни Паркинсона на отдельные формы, но и, с другой стороны, к сближению некоторых самостоятельных форм патологии. Так, показано, что с молекулярной точки зрения между болезнью Паркинсона и деменцией с тельцами Леви существуют лишь количественные различия: дупликация гена *SNCA* приводит к манифестации «чистого» паркинсоновского фенотипа, тогда как трипликация того же гена (и соответственно усиление экспрессии α -синуклеина) ведет к развитию тяжелого фенотипа с ранней деменцией и быстрым фатальным течением [10]. По-видимому, можно говорить о болезни Паркинсона и деменции с тельцами Леви как об альтернативных фенотипах единого патологического процесса — «болезни телец Леви» [3, 10], в рамках которого отдельные формы отличаются лишь степенью вовлечения различных клеточных популяций в формирование α -синуклеиновых агрегатов.

Идентификация наследуемых мутаций в определенной части случаев болезни Паркинсона, в том числе у лиц без семейного анамнеза, имеет серьезные последствия для медико-генетического консультирования, поскольку потомки таких больных имеют высокий риск заболевания. С помощью прямой ДНК-диагностики становится возможным точное установление лиц высокого риска — носителей мутаций в тех или иных «паркинсонических» генах. Такие лица должны выявляться в рамках соответствующих скрининговых программ и становиться объектами целенаправленных превентивных мероприятий (коррекция стиля жизни, диеты, профессиональных и бытовых вредностей, использование нейропротекторов и т.д.).

Список литературы

1. Загоровская Т.Б., Иллариошкин С.Н., Сломинский П.А. и др. Клинико-генетический анализ ювенильного паркинсонизма в России. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2004; 8: 66–72.
2. Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д., Загоровская Т.Б., Иллариошкин С.Н. Семейные случаи болезни Паркинсона (клинико-генетический анализ). Мед. генетика 2002; 5: 234–237.

3. Иллариошкин С.Н. Конформационные болезни мозга. М.: Янус-К, 2003.
4. Иллариошкин С.Н., Загоровская И.А., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. Генетические аспекты болезни Паркинсона. Неврол. журн. 2002; 5: 47–51.
5. Левин О.С., Докадина Л.В. Эпидемиология паркинсонизма и болезни Паркинсона. Неврол. журн. 2005; 5: 41–49.
6. Berg D., Schweitzer K.J., Leitner P. et al. Type and frequency of mutations in the *LRRK2* gene in familial and sporadic Parkinson's disease. Brain 2005; 128: 3000–3011.

7. DeRijk M.C., Breteler M.M., Graveland G.A. et al. Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: the Rotterdam study. *Neurology* 1995; 45: 2143–2146.
8. Di Fonzo A., Tassorelli C., De Mari M. et al. Comprehensive analysis of the *LRRK2* gene in sixty families with Parkinson's disease. *Eur. J. Hum. Genet.* 2006; 14: 322–331.
9. Elbaz A., Grigoletto F., Balderschi M. et al. Familial aggregation of Parkinson's disease: A population-based case-control study in Europe. *Neurology* 1999; 52: 1876–1882.
10. Farrer M., Kachergus J., Forno L. et al. Comparison of kindreds with familial parkinsonism and 6-synuclein genomic multiplications. *Ann. Neurol.* 2004; 55: 174–179.
11. Farrer M., Stone J., Mata I.F. et al. *LRRK2* mutations in Parkinson disease. *Neurology* 2005; 65: 738–740.
12. Foroud T. *LRRK2*: both a cause and a risk factor for Parkinson's disease? *Neurology* 2005; 65: 664–665.
13. Foroud T., Uniacke S.K., Liu L. et al. Heterozygosity for a mutation in the *parkin* gene leads to later onset Parkinson disease. *Neurology* 2003; 60: 796–801.
14. Gilks W.P., Abou-Sleiman P.M., Gandhi S. et al. A common *LRRK2* mutation in idiopathic Parkinson's disease. *Lancet* 2005; 365: 415–416.
15. Golbe L.I. Young-onset Parkinson's disease: a clinical review. *Neurology* 1991; 41: 168–173.
16. Golbe L.I. Alpha-synuclein and Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 1999; 14: 6–9.
17. Hernandez D.G., Paisan-Ruiz C., McInerney-Leo A. et al. Clinical and positron emission tomography of Parkinson's disease caused by *LRRK2*. *Ann. Neurol.* 2005; 57: 453–456.
18. Hilker R., Klein C., Hedrich K. et al. The striatal dopaminergic deficit is dependent on the number of mutant alleles in a family with mutations in the *parkin* gene: evidence for enzymatic function in humans. *Neurosci. Lett.* 2002; 323: 50–54.
19. Hughes A.J., Daniel S.E., Kilford L., Lees A.J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1992; 55: 181–184.
20. Illaroshkin S.N., Ivanova-Smolenskaya I.A., Markova E.D. et al. Lack of a-synuclein gene mutations in families with autosomal dominant Parkinson's disease. *J. Neurol.* 2000; 247: 968–969.
21. Khan N.L., Graham E., Critchley P. et al. *Parkin* disease: a phenotypic study of a large series of cases. *Brain* 2003; 126: 1279–1292.
22. Kitada T., Asakawa S., Hattori N. et al. Mutations in the *parkin* gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* 1998; 392: 605–608.
23. Kruger R., Vieira-Saecker A., Kuhn W. et al. Increased susceptibility to sporadic Parkinson's disease by a certain combined 6-synuclein/apolipoprotein E genotype. *Ann. Neurol.* 1999; 45: 611–617.
24. Leroy E., Boyer R., Auburger G. et al. The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. *Nature* 1998; 395: 451–452.
25. Lesage S., Diirr A., Tazir M. et al. *LRRK2* G2019S as a cause of Parkinson's disease in North African Arabs. *New Engl. J. Med.* 2006; 354: 422–423.
26. Liicking C.B., Diirr A., Bonifati V. et al. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the *parkin* gene. *New Engl. J. Med.* 2000; 342: 1560–1567.
27. Mata I.F., Lockhart P.J., Farrer M.J. *Parkin* genetics: one model for Parkinson's disease. *Hum. Mol. Genet.* 2004; 13: 127–133.
28. Mata I.F., Ross O.A., Kachergus J. et al. *LRRK2* mutations are a common cause of Parkinson's disease in Spain. *Eur. J. Neurol.* 2006; 13: 391–394.
29. Morrison K.E. *Parkin* mutations and early onset parkinsonism. *Brain* 2003; 126: 1250–1251.
30. Mouradian M.M. Recent advances in the genetics and pathogenesis of Parkinson disease. *Neurology* 2002; 58: 179–185.
31. Ozelius L.J., Senthil G., Saunders-Pullman R. et al. *LRRK2* G2019S as a cause of Parkinson's disease in Ashkenazi Jews. *New Engl. J. Med.* 2006; 354: 424–425.
32. Paisan-Ruiz C., Jain S., Evans E.W. et al. Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease. *Neurol.* 2004; 44: 595–600.
33. Paisan-Ruiz C., Lang A.E., Kawarai T. et al. *LRRK2* gene in Parkinson disease: mutation analysis and case control association study. *Neurology* 2005; 65: 696–700.
34. Piccini P., Burn D.J., Ceravolo R. et al. The role of inheritance in sporadic Parkinson's disease: evidence from a longitudinal study of dopaminergic function in twins. *Ann. Neurol.* 1999; 45: 577–582.
35. Singleton A.B., Farrer M., Johnson J. et al. Alpha-synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science* 2003; 302: 841.
36. Tan E.K., Khajavi M., Thoronby J.I. et al. Variability and validity of polymorphism association studies in Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 55: 533–538.
37. Veldman B., Wijn A., Knoers N. et al. Genetic and environmental risk factors in Parkinson's disease. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 1998; 100: 15–26.
38. Vieregge P., Hagenah J., Heberlein I. et al. Parkinson's disease in twins: a follow-up study. *Neurology* 1999; 53: 566–572.
39. Vila M., Przedborski S. Genetic clues to the pathogenesis of Parkinson's disease. *Nat. Med.* 2004; 10 (Suppl.): S58–S62.
40. West A., Periquet M., Lincoln S. et al. Complex relationship between *parkin* mutations and Parkinson disease. *Am. J. Med. Genet.* 2002; 114: 584–591.
41. Wszolek Z.K., Pfeiffer R.F., Tsuboi Y. et al. Autosomal dominant parkinsonism associated with variable synuclein and tau pathology. *Neurology* 2004; 62: 1619–1622.
42. Zabetian C.P., Samii A., Mosley A.D. et al. A clinic-based study of the *LRRK2* gene in Parkinson disease yields new mutations. *Ibid.* 2005; 65: 741–744.
43. Zimprich A., Biskup S., Leitner P. et al. Mutations in *LRRK2* cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron.* 2004; 44: 601–607.

Heterogeneity of sporadic Parkinson's disease: molecular approach to solving the problem

S.N. Illarioshkin¹, P.A. Slominsky², M.I. Shadrina², G.Kh. Bagyeva¹, T.B. Zagorovskaya¹, E.D. Markova¹,
A.V. Karabanov¹, V.V. Poleshchuk¹, E.V. Polevaya¹, N.V. Fedorova³, S.A. Limborskaya², I.A. Ivanova-Smolenskaya¹

¹ Institute of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

² Institute of Molecular Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow

³ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Key words: Parkinson's disease, sporadic cases, mutation analysis, genetic heterogeneity, genetic counseling.

We performed search for mutations in the *LRRK2*, *PRKN* (*parkin*) and *SNCA* (α -synuclein) genes in 359 patients of Slavonic ethnic origin (169 men and 190 women) with Parkinson's disease, of whom 345 represented sporadic cases. Age at the disease onset was from 23 to 84 years, and patients with juvenile parkinsonism (debut of symptoms before 20 years) were excluded from enrollment. On study of a major mutation G2019S in the gene *LRRK2*, as well as of structural rearrangements in the *PRKN* and *SNCA* genes it was established that in Parkinson's disease the frequency of these mutations is 7.5% (27 patients of 359). The mutation *LRRK2*-G2019S was found in 1.1% of patients, *parkin* gene exon-

ic rearrangements in 5.8% (including 10.7% patients with an early form of Parkinson's disease and 1.7% patients with a late form of the disease), and *SNCA* gene duplication in two patients. The performed analysis showed marked heterogeneity of the molecular structure of Parkinson's disease in Russian population, which allows to consider this disorder not to be a unified form but rather a group of separate (although similar) neurodegenerative syndromes. The identification of inherited mutations in a part of sporadic cases of Parkinson's disease changes significantly the familial prognosis and requires genetic counseling in persons from the 'high risk' group.

Рассеянный склероз: современная концепция патогенеза и патогенетического лечения

И.А. Завалишин, А.В. Переседова

НИИ неврологии РАМН, г. Москва

Концепция патогенеза рассеянного склероза в настоящее время включает выделение начальной воспалительной фазы, сопровождающейся фазой демиелинизации, а затем фазой нейродегенерации. В статье рассматриваются механизмы иммуно-воспалительных реакций и аксонального повреждения при рассеянном склерозе. Определяющая роль иммунной системы в патогенезе заболевания определяет терапевтические подходы. Иммунологические эффекты глюкокортикостероидов обуславливают их положительное влияние при обострении болезни. Для длительной терапии, модулирующей течение рассеянного склероза, широко используются две группы препаратов (интерфероны-бета и глатирамера ацетат). Назначение цитостатических препаратов и иммуноглобулинов при данном заболевании также определяется их иммуномодулирующими эффектами. Обсуждаются перспективы патогенетической терапии рассеянного склероза.

Ключевые слова: рассеянный склероз, патогенез, лечение.

За последние два десятилетия достижения в проблеме рассеянного склероза (РС) обусловлены значительным продвижением в понимании патогенеза и разработке новых патогенетических методов лечения. В настоящее время концепция патогенеза РС включает выделение начальной воспалительной фазы, сопровождающейся фазой демиелинизации, а затем фазой нейродегенерации [25, 42, 56]. Именно определение роли аксонального повреждения в развитии неврологических нарушений при РС можно охарактеризовать как основное принципиальное изменение представлений о патогенезе этого заболевания, произошедшее за последние годы.

Инициация иммунопатологических механизмов, которые достаточно хорошо изучены, происходит в результате взаимодействия факторов внешней среды и генетически детерминированной предрасположенности [2, 3, 26, 53]. Активация анэргичных, неактивных CD4⁺-Т-клеток происходит вне центральной нервной системы (ЦНС) при взаимодействии соответствующего рецептора Т-клетки и аутоантигена, связанного с молекулами II класса главного комплекса гистосовместимости на антиген-презентирующих клетках, что способствует и пролиферации Т-клеток [64]. Именно субпопуляциям Т-клеток с их различной функциональной дифференцировкой и регуляторными взаимодействиями отводится важная роль в иммунопатогенезе РС. После антиген-презентирования происходит дифференциация Т-лимфоцитов в эффекторные клетки двух видов – Т-хелперы 1-го и 2-го типа: Th1 секретируют провоспалительные цитокины; Th2 – противовоспалительные. Тип Т-хелперов определяется влиянием антигена, ко-стимуляции, а также цитокиновым профилем в окружающей

среде [15]. Секретция провоспалительных цитокинов способствует активации других иммунных клеток – В-лимфоцитов, макрофагов и других Т-клеток, что усиливает иммунный ответ [64]. Кроме этого, цитокины данного профиля индуцируют экспрессию молекул адгезии.

Однако помимо активации, дифференцировки и пролиферации Т-клеток важное значение, вероятно, имеет и нарушение баланса различных субпопуляций Т-клеток. Так, в последние годы при аутоиммунных заболеваниях, в том числе и при РС, изучается роль CD4⁺CD25⁺ регуляторных Т-клеток, обладающих супрессивным влиянием, участвующих в обеспечении ауто толерантности и характеризующихся высоким содержанием белка FoxP3. При этом получены данные, свидетельствующие о различной функции и экспрессии FoxP3 CD4⁺CD25⁺ Т-клетками в зависимости от варианта течения РС (ремиттирующего и вторично-прогрессирующего) [59].

Проникновение активированных CD4⁺-Т-клеток через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в ЦНС осуществляется при участии хемокинов, молекул адгезии, протеаз и происходит в несколько этапов [26]. На начальных этапах большее значение имеют хемокины, тогда как в дальнейшем взаимодействие различных типов молекул адгезии, экспрессирующихся как на поверхности Т-лимфоцитов, так и на эндотелиальных клетках, способствует миграции клеток через ГЭБ при участии матриксных металлопротеиназ [10].

В ЦНС происходит реактивация Т-клеток антиген-презентирующими клетками, в качестве которых выступают макрофаги и микроглия. Проникшие в ЦНС аутореактивные



А. Этап активации Т-клеток

АПК – антиген-презентирующая клетка

ГКГ – главный комплекс гистосовместимости



Б. Этап дифференциации Т-клеток в Т-хелперы, секреции провоспалительных цитокинов и активации макрофагов и В-клеток



В. Миграция через ГЭБ



Г. Развитие демиелинизации: Т-клетки реактивируются в ЦНС и инициируют развитие демиелинизации посредством иммунных клеток

Т-клетки и вторично активированные макрофаги и микроглия также секретируют провоспалительные цитокины (интерферон- γ , ФНО- α , лимфотоксин и др.), что еще в большей степени индуцирует и поддерживает воспалительные реакции и усиливает нарушения проницаемости ГЭБ. Активация иммунных реакций, включая макрофаги, В-лимфоциты с продукцией антител, приводит к разрушению миелиновой оболочки. Участие антител в развитии демиелинизации осуществляется за счет активации системы комплемента и индукции образования пор в миелиновой мембране, а также посредством привлечения макрофагов [42]. Фагоцитоз поврежденных участков миелина макрофагами осуществляется при участии цитотоксических медиаторов, таких, как фактор некроза опухоли- α , активных форм кислорода, метаболитов оксида азота.

Основные этапы патогенеза РС представлены на рис. 1.

Морфологические исследования очагов демиелинизации свидетельствуют о гетерогенности изменений при РС. Это позволяет выделить паттерны патологических изменений, варьирующих от Т-клеточной, макрофаг- и антитело-опосредованной демиелинизации до дистальной олигодендроглиопатии и апоптоза олигодендроцитов, а также первичной олигодендроцитарной дегенерации, при этом механизмы развития последних остаются неизвестными [37, 39, 42]. Следует отметить, что у одного больного наблюдается только определенный вариант демиелинизации. Это позволяет предположить наличие одного патогенетического механизма на различных стадиях у одного пациента при различии механизмов между подгруппами больных РС, а также определенную генетическую детерминированность патогенетических механизмов демиелинизации [3, 48].

Иммуно-воспалительные изменения и демиелинизирующее поражение сопровождаются гибелью аксонов, которая наблюдается уже на ранних стадиях заболевания [19]. Именно аксональное повреждение считают ответственным за развитие необратимого неврологического дефицита и трансформацию ремиттирующего течения во вторично-прогрессирующее с неуклонным нарастанием темпов инвалидизации пациентов, что позволило выделить аксональный компонент при РС [58]. Схематично соотношение воспалительных реакций, аксонального повреждения и развития неврологического дефицита приведено на рис. 2.

При ремиттирующем течении аксональное повреждение слабо влияет на клиническую картину в связи с компенсаторными возможностями ЦНС. Эпизоды клинического ухудшения во время обострения с последующим частичным или полным регрессом вызваны воспалением, отеком и демиелинизацией, которые, в отличие от аксонального повреждения, по меньшей мере частично обратимы. Однако через несколько лет в результате кумулирующегося повреждения аксонов, которое достигает определенного порога, заболевание приобретает прогрессирующее течение с необратимым нарастанием неврологического дефицита.

До настоящего момента не установлено, является ли аксональное повреждение следствием первичного деструктивного процесса или вторичным ответом на демиелинизацию

рис. 1: Этапы патогенеза РС (цит. по: Serroni International S.A., 2004 [54])

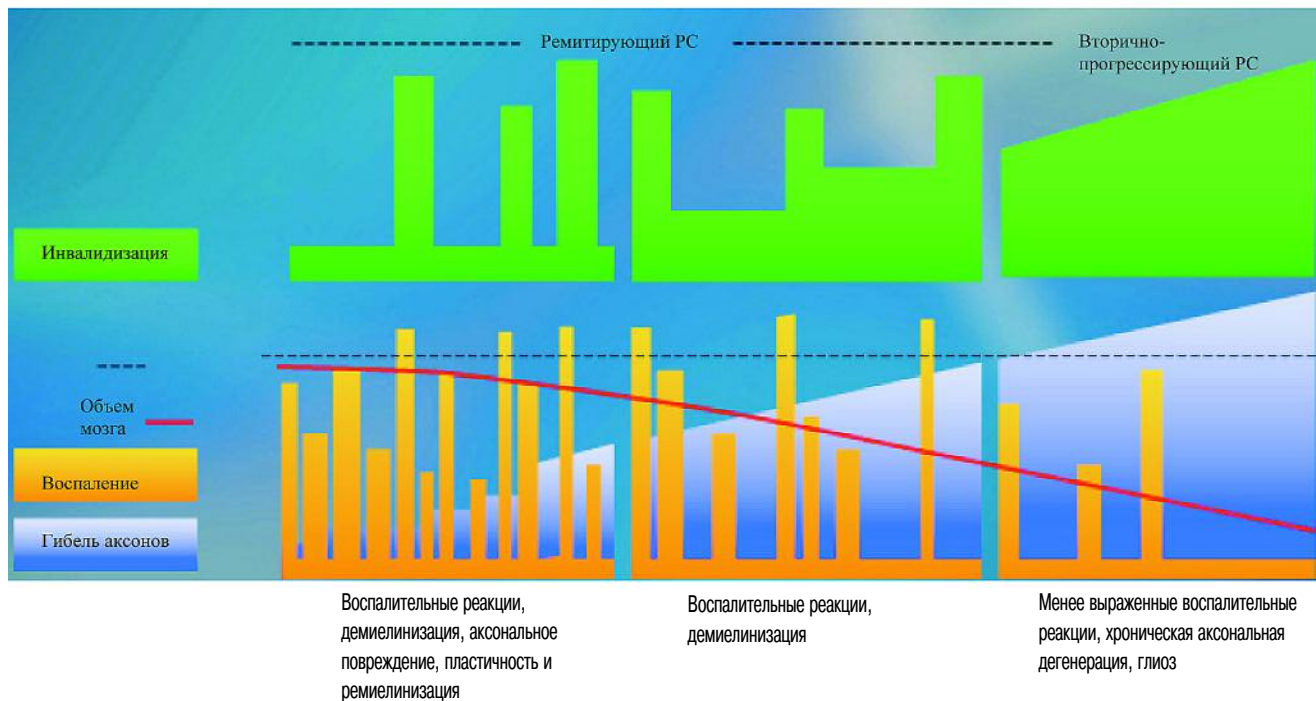
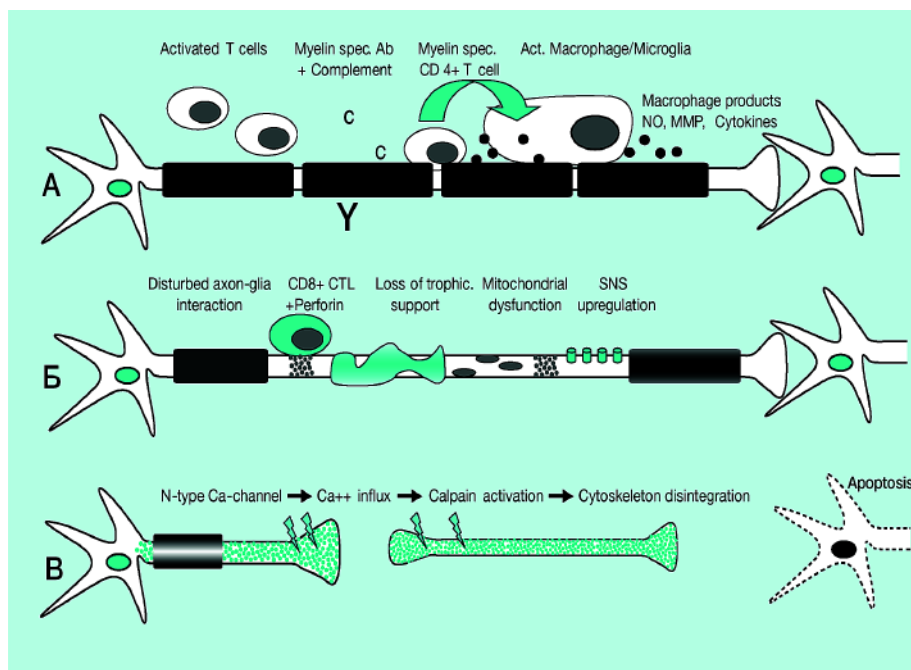


рис. 2: Воспаление, аксональное повреждение и развитие инвалидизации при РС (цит. по: Compston A., Coles A., 2002 [13])



А. Воспалительные факторы воздействуют на интактный миелин, что приводит к сегментарной демиелинизации
 Б. Комбинация нарушений аксоноглиальных взаимодействий, нарушение трофической поддержки и прямое токсическое влияние воспаления приводят к метаболическим нарушениям и адаптивным изменениям
 В. Непосредственный лизис вследствие токсического влияния или кальций-опосредованная деградация нейрофиламентов и пересечение аксонов

Ab - антитела; CTL - цитотоксические Т-лимфоциты; MMP - матриксные металлопротеиназы; NO - оксид азота; SNS - Na-каналы, специфичные для сенсорных нейронов

рис. 3: Возможные механизмы аксонального повреждения при РС, обусловленные воспалительными изменениями (цит. по: Rieckmann P., Maurer M., 2002 [52])

[42]. В качестве вероятной причины непосредственной деструкции аксонов при РС рассматривается экспрессия на них молекулы I класса главного комплекса гистосовместимости, что делает их уязвимыми к цитотоксическому влиянию CD8⁺-Т-лимфоцитов [46]. Несколько возможных механизмов развития аксональной дегенерации предполагают влияние воспалительных реакций (рис. 3).

Повреждение аксонов может быть связано с увеличением внеклеточного давления при воспалительном отеке; эксайтотоксическим повреждением в результате воздействия возбуждающей аминокислоты глутамата, продуцируемой активированными макрофагами и микроглией; секрецией провоспалительных цитокинов [52]. Кроме этого, аксоны особенно подвержены дегенеративным изменениям при

воздействии оксида азота, продуцируемого в больших концентрациях в месте развития воспалительных реакций в момент их электрической активности за счет, вероятно, комбинации повышенных метаболических потребностей, с одной стороны, и сниженных метаболических возможностей за счет угнетения митохондриальных функций – с другой. Нарушение функций митохондрий, развивающееся в данной ситуации, приводит к нарушению ионного гомеостаза с последующей кальцийопосредованной дегенерацией аксонального цитоскелета. Участие ионов кальция в аксональной патологии подтверждается также и обнаружением порообразующей субъединицы нейронального типа вольтажзависимых кальциевых каналов в аксонах в активных очагах демиелинизации при РС, что может приводить к увеличению концентрации внутриклеточного кальция и ионной нестабильности [35].

Однако дегенеративные изменения аксонов возможны и за счет нарушений трофической поддержки, в том числе при изменении экспрессии трофических факторов, а также при хроническом демиелинизирующем процессе за счет нарушения трофического влияния олигодендроглиоцитов и миелин-аксональных взаимодействий [12, 58].

Таким образом, нарушение аксонально-глиальных взаимосвязей, сопровождающееся изменением распределения ионных каналов и их проницаемости с нарушением кальциевого гомеостаза в аксоне, приводит к активации кальцийзависимых протеаз, дегградации цитоскелета, уменьшению аксонального транспорта и, наконец, к повреждению аксонов, что является универсальным механизмом и при других заболеваниях ЦНС [38].

В патогенезе РС играют роль и нарушения синаптической трансмиссии [1]. В качестве возможных причин рассматриваются влияние оксида азота [22, 33], цитокинов [61], а также нарушения структуры глии [6]. Однако точные механизмы синаптических изменений при РС неизвестны и могут быть связаны с характерными для этого заболевания сложными и еще недостаточно выясненными нарушениями нейроглиального и нейроиммунного взаимодействия.

В результате демиелинизирующего процесса, аксонального повреждения и изменений синаптической трансмиссии при РС нарушается проведение импульса по нервному волокну. Изменение пространственного распределения ионных каналов в аксоле и нарушение их функций под влиянием различных блокирующих факторов, в том числе цитокинов, провоспалительных медиаторов и антител [18], является электрофизиологической основой развития неврологических симптомов при данном заболевании.

При РС рассматривается также возможность ремиелинизации. Хотя до настоящего времени регуляторные молекулы, инициирующие ремиелинизацию и восстановление *in vivo*, не идентифицированы, ряд факторов роста, источником которых, вероятнее всего, являются макрофаги или микроглия, рассматриваются в качестве возможных кандидатов. Было высказано предположение, что фагоцитоз детрита макрофагами или микроглией может запускать синтез и/или секрецию медиаторов, участвующих в процессах восстановления миелина [14].

Полученные результаты позволили сформулировать концепцию «нейропротективного иммунитета» при воспалительных заболеваниях ЦНС, в том числе и при РС, согласно которой в ходе воспалительных реакций иммунные клетки выделяют различные нейротрофические факторы, обеспечивающие нейропротективные эффекты [27, 34, 42].

Приведенные представления определяют подходы к патогенетическому лечению РС. Так, основным постулатом терапии при купировании обострений заболевания является проведение глюкокортикоидной терапии. Иммунологические эффекты глюкокортикоидов включают угнетение активации Т-клеток и продукции провоспалительных цитокинов (интерлейкина-2, интерферона- γ); увеличение продукции противовоспалительных цитокинов, уменьшение экспрессии на макрофагах молекул главного комплекса гистосовместимости II типа, индуцированной интерфероном- γ , угнетение синтеза провоспалительных цитокинов, простагландинов и лейкотриенов макрофагами; препятствие адгезии нейтрофилов к эндотелиальным клеткам; угнетение активации клеток эндотелия и молекул адгезии. Приведенные механизмы обуславливают эффекты стероидов на уровне ГЭБ, что препятствует проникновению иммунных клеток и молекул в нервную систему [42]. Кроме этого, глюкокортикоиды угнетают ядерный фактор κB , влияющий на иммунорегуляторные реакции, а также могут индуцировать апоптоз аутореактивных Т-клеток, что может способствовать угнетению острой атаки РС [23]. Преимущества внутривенной пульс-терапии перед пероральным назначением (бульшая эффективность при отсутствии целого спектра побочных эффектов, характерных для длительного таблетированного приема кортикостероидов) обуславливают ее широкое распространение в клинической практике при экзacerbации РС.

Другим направлением патогенетической терапии является модулирование течения РС, целью которого является предотвращение обострений, стабилизация состояния, предупреждение трансформации в прогрессирующее течение при ремиттирующем РС, а также снижение частоты обострений и замедления нарастания инвалидизации при вторично-прогрессирующем РС. С этой целью к настоящему моменту общепризнанным является назначение иммуномодулирующих препаратов первой линии: интерферонов-бета (интерферон- $\beta 1b$ – бетаферон, интерферон- $\beta 1a$ для подкожного введения – ребиф, интерферон- $\beta 1a$ для внутримышечного введения – авонекс) и глатирамера ацетата (копаксон).

Указанные препараты различаются по механизмам действия. Так, терапевтические эффекты интерферонов-бета, предположительно, связаны с влиянием на презентирование антигенов и угнетением пролиферации и активации воспалительных клеток, угнетением продукции провоспалительных цитокинов и изменением цитокинового профиля в сторону противовоспалительного фенотипа; а также уменьшением поступления лейкоцитов в центральную нервную систему через гематоэнцефалический барьер за счет влияния на молекулы адгезии, хемокины и матриксные металлопротеиназы [11, 31, 65]; вследствие вышеперечисленного уменьшается поражение нейронов (рис. 4). Кроме этого, интерферон-бета индуцирует синтез фактора



рис. 4: Механизмы действия ИФН-β (цит. по: Serrono International S.A., 2004 [54])

роста нервов астроцитами [9], а также усиливает секрецию данного нейротрофина эндотелиальными клетками при их взаимодействии с Т-лимфоцитами (т.е. на уровне гемато-энцефалического барьера), что также определяет его иммуномодулирующее влияние и, возможно, обуславливает непосредственное воздействие на нейрональные клетки [8].

Механизмы действия глатирамера ацетата (копаксона) включают конкурентное с основным белком миелина связывание с молекулой II класса главного комплекса гистосовместимости, участвующей в презентировании антигенов, а также активацию Th2-фенотипа CD4⁺-Т-клеток, пересекающих гематоэнцефалический барьер и секретирующих противовоспалительные цитокины (интерлейкины-4, интерлейкин-10, интерлейкин-13, трансформирующий фактор роста-β), что приводит к угнетению аутоиммунного ответа на многочисленные антигены миелина [47] (рис. 5). Кроме этого, показано, что глатирамер ацетат-специфичные Т-клетки экспрессируют нейротрофический фактор мозгового происхождения и трансформирующий фактор роста-бета [5]. Результаты, полученные на модели экспериментального аллергического энцефаломиелита, позволяют предположить, что глатирамер ацетат способствует нейрогенезу [4]. В настоящее время не установлено, обладает ли глатирамер ацетат нейропротективным эффектом при РС, однако данные клинических исследований, свидетельствующие об уменьшении образования «черных дыр» (гипоинтенсивных очагов в режиме T1 при МРТ, свидетельствующие о выраженном повреждении ткани мозга), могут быть обусловлены именно этим влиянием [11, 20].

Для каждого из указанных иммуномодулирующих препаратов при ремиттирующем РС проведены двойные слепые плацебоконтролируемые испытания, продемонстрировавшие их положительное влияние на активность патологического процесса как по клиническим, так и по нейровизуа-

лизационным данным [29; 30, 51, 57]. Кроме этого, для ребифа и авонекса при ремиттирующем РС также показано замедление прогрессирования неврологического дефицита по шкале EDSS. При исследовании эффективности копаксона и бетаферона также отмечено замедление нарастания неврологических нарушений, однако указанные изменения не были статистически значимыми.

При вторично-прогрессирующем РС проведены двойные слепые плацебоконтролируемые исследования эффективности ребифа и бетаферона, продемонстрировавшие снижение числа обострений и уменьшение выраженности иммунновоспалительных реакций по результатам МРТ. Также при назначении бетаферона показано замедление темпов нарастания инвалидизации пациентов (по шкале EDSS) независимо от исходной степени неврологических нарушений и наличия обострений до или во время исследования [17]. При лечении ребифом отмечен меньший процент пациентов с прогрессированием симптомов при наличии обострений в течение последних 2 лет (в отличие от больных без обострений) [55].

При обобщении результатов длительной терапии указанными препаратами (16-летний опыт терапии бетафероном, 10 лет лечения копаксоном и 8 лет терапии ребифом) получены данные, свидетельствующие об эффективности и безопасности длительной иммуномодулирующей терапии РС, а также о необходимости раннего начала лечения [16, 21, 32, 49].

К иммуномодулирующим препаратам второй линии могут быть отнесены иммуносупрессивные препараты и иммуноглобулины. Из цитостатиков наибольшее распространение при РС нашел митоксантрон, обладающий иммуносупрессивным эффектом на Т- и В-лимфоциты, снижающий продукцию провоспалительных цитокинов, а также, как показано *in vitro*, индуцирующий апоптоз антиген-презен-

тирующих клеток, а также дезактивирующий макрофаги [41, 42, 45].

В ряде случаев для снижения частоты и выраженности обострений, замедления прогрессирования инвалидизации используется внутривенное введение иммуноглобулина. Предполагается несколько возможных механизмов его влияния: связывание и инактивация патогенных антител к иммуноглобулинам; блокада Fc-рецептора на мононуклеарных фагоцитах, модулирование эндогенной продукции иммуноглобулинов, ослабление комплемент-опосредованных эффектов; нейтрализация молекул, вовлеченных в воспалительные реакции; индукция противовоспалительных цитокинов и апоптоза [42, 63].

Каковы же перспективы патогенетической терапии рассеянного склероза?

В качестве возможных направлений усовершенствования интерферонов- β рассматриваются удлинение периода полувыведения и изменения способа введения. Так, обсуждается возможность полиэтиленгликольной модификации структуры интерферона- β , что, как было показано на ряде белков, улучшает их фармакокинетические и фармакодинамические свойства. Учитывая, что пероральное введение интерферона- β 1a не сопровождалось терапевтическим эффектом при ремиттирующем РС [50], в качестве альтернативы рассматривается возможность создания небольших синтетических пептидов, основанных на функциональном домене интерферонов- β , или использование вирусного вектора для экспрессии интерферона- β в сочетании с компонентами, обеспечивающими возможность перорального введения [11].

Использование измененных пептидных лигандов, созданных исходя из структуры основного белка миелина, было основано на их способности модифицировать иммунный ответ. Однако при проведении клинических исследований при РС были получены противоречивые результаты, в том числе демонстрирующие усиление воспалительных изменений в ЦНС при их назначении [7], что определяет необходимость дальнейших исследований.

Другим разрабатываемым направлением является ДНК-вакцинация к определенным антигенам, вовлеченным в патогенез РС, что способствует индукции антигенспецифической иммуномодуляции.

В последние годы активно исследуется эффективность различных моноклональных антител, направленных на специфические антигены. Так, антитела к молекулам адгезии могут ингибировать один из основных этапов патогенеза РС – взаимодействие с эндотелиальными клетками и миграцию лимфоцитов через ГЭБ. Одним из таких препаратов является натализумаб, связывающийся с $\alpha_4\beta_1$ субъединицей $\alpha_4\beta_1$ интегрина на поверхности Т-клеток. Положительные результаты были получены в ходе исследования II фазы данного препарата [40]. Однако выявление в дальнейшем исследовании случаев прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии привело к удалению этого препарата из маркетинга и прекращению клинических испытаний. По результатам дальнейшего анализа FDA вновь рекомендовано использование этого препарата в качестве монотерапии при ремиттирующем РС в случае неэффективности или непереносимости другой терапии, однако с учетом риска развития подобных осложнений, что будет обуславливать определенные сложности при его назначении [11].

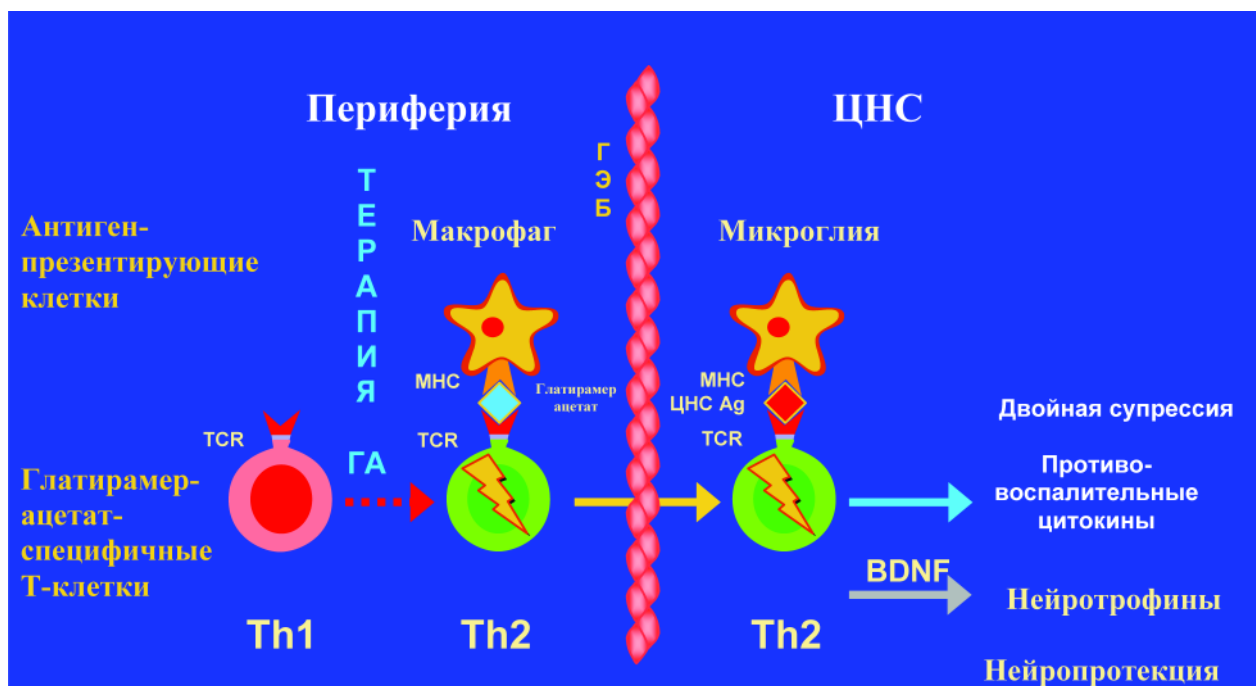


рис. 5: Механизмы действия копаксона (адаптировано из Neuhaus O. et al., 2001 [43]; Ziemssen T. et al., 2002 [66])

TCR – Т-клеточный рецептор; МНС – главный комплекс гистосовместимости; Ag – антиген; BDNF – нейротрофический фактор мозгового происхождения

При РС исследуется возможность использования и других моноклональных антител. Однако основными проблемами использования этого класса препаратов являются: иммуногенность, что может способствовать выработке нейтрализующих антител; потенциальная возможность индукции системного воспалительного ответа; иммуносупрессивный эффект, который может уменьшить устойчивость к инфекциям, а также к развитию новообразований; трудности предвидения всех эффектов моноклональных антител – высокоспецифичных молекул, действующих в очень сложном патофизиологическом окружении [28].

В последние годы изучаются различные препараты для перорального приема, что представляется целесообразным, поскольку будет более удобным для пациентов и, возможно, повлияет на приверженность больных к длительной терапии [11]. В том числе изучается возможность назначения при РС статинов, которые помимо гиполипидемического действия обладают также иммуномодуляторной активностью [36, 44]. Предполагаемые механизмы действия статинов включают селективное угнетение молекулы адгезии LFA-1; ингибирование экспрессии молекул II класса главного комплекса гистосовместимости, индуцированной интерфероном- γ ; уменьшение Т-клеточной пролиферации; снижение экспрессии поверхностных активационных маркеров и индукция продукции интерлейкина-4 [36, 44; 62].

Многообразие патогенетических механизмов при РС обуславливает целесообразность проведения исследований комбинаций различных препаратов. Сочетанное назначение лекарственных средств преследует своей целью повышение эффективности, одновременное использование раз-

личных механизмов терапевтического влияния, возможность назначения меньших доз каждого препарата, увеличение безопасности и улучшение переносимости [11, 24].

Наконец, разрабатываемым, в основном на экспериментальных моделях, направлением лечения РС является протективное воздействие. Так, нейротрофические факторы не только вызывают сдвиг цитокинового баланса в противовоспалительную сторону [60], но и способствуют выживанию нейронов, что позволяет рассматривать фармакологическую нейропротекцию за счет экзогенного введения нейротрофических факторов как один из возможных в перспективе терапевтических подходов. Подобным нейропротективным влиянием обладает нейротрофический фактор мозгового происхождения, а также эритропоэтин. В качестве возможных кандидатов, обладающих влиянием на олигодендроглию, что, в свою очередь, могло бы способствовать сохранению миелина, рассматриваются цилиарный нейротрофический фактор, лейкоemia-ингибирующий фактор. Помимо этого, защита нейронов от эксайтотоксических механизмов повреждения и нормализация функции ионных каналов подразумевают использование блокаторов Na^+ -каналов и антагонистов рецепторов глутамата [11].

Приведенные данные позволяют подчеркнуть многообразие терапевтических направлений при РС, некоторые из которых, возможно, будут использоваться в широкой практике уже в ближайшее время. При этом предпочтение будет отдано иммунотерапии с учетом различных патогенетических механизмов развития демиелинизирующего процесса при РС.

Список литературы

1. Бархатова В.П., Завалишин И.А., Хайдаров Б.Т. Нейротрансмиттеры в механизмах связи между нервной и иммунной системами при рассеянном склерозе. Журн. невролог. и психиатрии им. С.С.Корсакова 1998; 11: 51–54.
2. Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко А.Н. Рассеянный склероз. М.: Нефть и газ, 1997. 463 с.
3. Завалишин И.А., Захарова М.Н. Рассеянный склероз: основные аспекты патогенеза. В кн.: Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. (ред.) Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. М.: Миклош, 2004: 60–74.
4. Aharoni R., Arnon R., Eilam R. Neurogenesis and neuroprotection induced by peripheral immunomodulatory treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis. J. Neurosci. 2005; 25: 8217–8228.
5. Aharoni R., Kayhan B., Eilam R. et al. Glatiramer acetate-specific T-cells in the brain express T-helper 2/3 cytokines and brain-derived neurotrophic factor in situ. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2003; 100: 14157–14162.
6. Araque A., Parpura V., Sanzgiri R.P., Haydon P.G. Tripartite synapses: glia, the unacknowledged partner. Trends. Neurosci. 1999; 22: 208–215.
7. Bielekova B., Goodwin B., Richert N. et al. Encephalitogenic potential of the myelin basic protein peptide (amino acids 83–99) in multiple sclerosis: results of a phase II clinical trial with an altered peptide ligand. Nat. Med. 2000; 6: 1167–1175.
8. Biernacki K., Antel J.P., Blain M. et al. Interferon beta promotes nerve growth factor secretion early in the course of multiple sclerosis. Arch. Neurol. 2005; 62: 563–568.
9. Boutros T., Croze E., Yong V.W. Interferon- β is a potent promoter of nerve growth factor production by astrocytes. J. Neurochem. 1997; 69: 939–946.
10. Brown K.A. Factors modifying the migration of lymphocytes across the blood-brain barrier. Int. Immunopharmacol. 2001; 1: 2043–2062.
11. Clanet M., Montalban X. (chairmen). The future of multiple sclerosis therapies. PAREXEL MMS Europe Ltd. 2006: 51 p.
12. Compston A. Mechanisms of axon-glial injury of the optic nerve. Eye 2004; 18: 1182–1187.
13. Compston A., Coles A. Multiple sclerosis. Lancet 2002; 359: 1221–1231.
14. Cuzner M.L. Molecular biology of microglia. In: Russel W.C. (ed.) Molecular biology of multiple sclerosis. England: John Wiley & Sons Ltd., 1997: 97–120.
15. Dong C., Flavell R.A. Cell fate decision: T-helper 1 and 2 subsets in immune responses. Arthritis Res. 2000; 2: 179–188.
16. Ebers G., Traboulsee A., Li D. et al. Final results from the interfer-

- on beta-1b 16-year long-term follow-up study. *Mult. Scler.* 2006; 12, Suppl. 1: S. 189 (P666).
17. European Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicenter randomized trial of interferon b-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1491–1497.
 18. *Felts P.A.* The role of ion channel distribution, dysfunction and gene expression in demyelinating disease. In: Rose M., Griggs R. (eds.) *Channelopathies of the nervous system*. Bodmin: MPG Books Ltd., 2001: 125–137.
 19. *Filippi M., Bozzali M., Rovaris M. et al.* Evidence for widespread axonal damage at the earliest clinical stage of multiple sclerosis. *Brain* 2003; 126: 433–437.
 20. *Filippi M., Rovaris M., Rocca M.M. et al.* European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. Glatiramer acetate reduces the proportion of new MS lesions evolving into “black holes”. *Neurology* 2001; 57: 731–733.
 21. *Ford C.C., Johnson K.P., Lisak R.P. et al.* A prospective open-label study of glatiramer acetate: over a decade of continuous use in multiple sclerosis patients. *Mult. Scler.* 2006; 12: 309–320.
 22. *Fossier P., Blanchard B., Ducrocq C. et al.* Nitric oxide transforms serotonin into an active form and this affects neuromodulation. *Neuroscience* 1999; 93: 597–603.
 23. *Gold R., Buttgereit F., Toyka K.V.* Mechanism of action of glucocorticosteroid hormones: possible implications for therapy of neuroimmunological disorders. *J. Neuroimmunol.* 2001; 117: 1–8.
 24. *Gonsette R.E.* Combination therapy for multiple sclerosis. *Int. MS J.* 2004; 11: 10–21.
 25. *Hemmer B., Archelos J.J., Hartung H.-P.* New concepts in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Nat. Rev. Neurosci.* 2002; 3: 291–301.
 26. *Hohlfeld R.* Biotechnological agents for the immunotherapy of multiple sclerosis. Principles, problems and perspectives [Invited review]. *Brain* 1997; 120: 865–916.
 27. *Hohlfeld R., Kerchensteiner M., Stadelmann C. et al.* The neuroprotective effect of inflammation: implications for the therapy of multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* 2000; 107: 161–166.
 28. *Hohlfeld R., Wekerle H.* Drug insight: using monoclonal antibodies to treat multiple sclerosis. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 2005; 1: 34–44.
 29. *Jacobs L.D., Cookfair D.L., Rudick R.A. et al.* Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in exacerbating-relapsing multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 1996; 39: 285–294.
 30. *Johnson K.P., Brooks B.R., Cohen J.A. et al.* Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-relapsing multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1995; 45: 1268–1276.
 31. *Johnson K.P., Calabresi P.A.* Interferon-b-1b: prophylactic therapy in multiple sclerosis. In: Cook S.D. (ed.) *Handbook of multiple sclerosis*. 3^d ed. Marcel Dekker Inc., 2001: 503–518.
 32. *Kappos L., Traboulsee A., Constantinescu C. et al.* Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-relapsing MS. *Neurology* 2006; 67: 930–931.
 33. *Kara P., Freidlander M.J.* Dynamic modulation of cerebral cortex synaptic function by nitric oxide. *Prog. Brain Res.* 1998; 118: 183–198.
 34. *Kerschensteiner M., Stadelmann C., Dechant G. et al.* Neurotrophic cross-talk between the nervous and immune systems: implications for neurological diseases. *Ann. Neurol.* 2003; 53: 292–304.
 35. *Kornek B., Storch M., Bauer J. et al.* Distribution of calcium channel subunit in dystrophic axons in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain* 2001; 124: 1114–1124.
 36. *Kwak B., Mulhaupt F., Myit S., Mach F.* Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat. Med.* 2000; 6: 1399–1402.
 37. *Lassmann H., Bruck W., Lucchinetti C.* Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. *Trends Mol. Med.* 2001; 7: 115–121.
 38. *LoPachin R., Lehning E.* Mechanisms of calcium entry during axon injury and degeneration. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1997; 143: 233–244.
 39. *Lucchinetti C., Bruck W., Parisi J. et al.* Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann. Neurol.* 2000; 47: 707–717.
 40. *Miller D.H., Khan O.A., Sheremata W.A. et al.* A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 15–23.
 41. *Morrissey S.P., Le Page E., Edan G.* Mitoxantrone in the treatment of multiple sclerosis. *Int. MS J.* 2005; 12: 74–87.
 42. *Neuhaus O., Archelos J.J., Hartung H.-P.* Immunomodulation in multiple sclerosis: from immunosuppression to neuroprotection. *TRENDS Pharmacol. Sci.* 2003; 24: 131–138.
 43. *Neuhaus O., Farina C., Wekerle H., Hohlfeld R.* Mechanism of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Neurology* 2001; 56: 702–708.
 44. *Neuhaus O., Strasser-Fuchs S., Fazekas F. et al.* Statins as immunomodulators: comparison with interferon-beta 1b in MS. *Neurology* 2002; 59: 990–997.
 45. *Neuhaus O., Wiendl H., Kieseier B.C. et al.* Multiple sclerosis: mitoxantrone promoted differential effects on immunocompetent cells in vitro. *J. Neuroimmunol.* 2005; 168: 128–137.
 46. *Neumann H., Cavalie A., Jenne D., Wekerle H.* Induction of MHC class I genes in neurons. *Science* 1995; 269: 549–552.
 47. *Panitch H.* Prophylactic therapy – glatiramer acetate (Copaxone). In: Cook S.D. (ed.) *Handbook of multiple sclerosis*. 3^d ed. Marcel Dekker Inc., 2001: 541–560.
 48. *Paz Soldan M.M., Rodriguez M.* Heterogeneity of pathogenesis in multiple sclerosis: implications for promotion of remyelination. *The Journal of infectious diseases* 2002; 186, Suppl. 2: S. 248–253.
 49. *Perumal J., Filippi M., Ford C.* Glatiramer acetate therapy for multiple sclerosis: a review. *Expert. Opin. Drug. Metab. Toxicol.* 2006; 2: 1019–1029.
 50. *Polman C., Barkhof F., Kappos L. et al.* Oral interferon beta-1a in relapsing-relapsing multiple sclerosis: a double-blind randomised study. *Mult. Scler.* 2003; 9: 342–348.
 51. PRISMS Study Group. Randomized double-blind placebo-controlled study of interferon b-1a in relapsing-relapsing multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1498–1504.
 52. *Rieckmann P., Maurer M.* Anti-inflammatory strategies to prevent axonal injury in multiple sclerosis. *Curr. Opin. Neurol.* 2002; 15: 361–370.
 53. *Sawcer S., Maranian M., Setakis E. et al.* A whole genome screen for linkage disequilibrium in multiple sclerosis confirms disease asso-

ciations with regions previously linked to susceptibility. *Brain* 2002; 125: 1337–1347.

54. Serono International S.A. The pathophysiology of MS and mode of action of interferon beta. DVD-video. 2004.

55. SPECTRIMS Study Group. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS. Clinical results. *Neurology* 2001; 56: 1496–1504.

56. Steinman L. Multiple sclerosis: a two-stage disease. *Natl. Immunol.* 2001; 2: 762–764.

57. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis: I. Clinical results of a multicentral, randomized double blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43: 655–661.

58. Trapp B.D., Ransohoff R.M., Fisher E., Rudick R.A. Neurodegeneration in multiple sclerosis: relationship to neurological disability. *Neuroscientist* 1999; 5: 48–57.

59. Venken K., Hellings N., Hensen K. *et al.* Secondary progressive in contrast to relapsing-remitting multiple sclerosis patients show a normal CD4+CD25+ regulatory T-cell function and FOXP3 expression. *J. Neurosci. Res.* 2006; 83: 1432–1446.

60. Villoslada P., Hauser S.L., Bartke I. *et al.* Human nerve growth factor protects common marmosets against autoimmune

encephalomyelitis by switching the balance of T helper cell type 1 and 2 cytokines within the central nervous system. *J. Exp. Med.* 2000; 191: 1799–1806.

61. Wang S., Cheng Q., Malik S., Yang J. Interleukin-1beta inhibits gamma-aminobutyric acid type A (GABA (A)) receptor current in cultured hippocampal neurons. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000; 292: 497–504.

62. Weitz-Schmidt G., Welzenbach K., Brinkmann V. *et al.* Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat. Med.* 2001; 7: 687–692.

63. Wiles C.M., Brown P., Chapel H. *et al.* Intravenous immunoglobulin in neurological disease: a specialist review. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2002; 72: 440–448.

64. Yong V.W. Differential mechanisms of action of interferon-b and glatiramer acetate in MS. *Neurology* 2002; 59: 802–808.

65. Yong V.W., Chabot S., Stuve O., Williams G. Interferon beta in the treatment of multiple sclerosis: mechanisms of action. *Neurology* 1998; 51: 682–689.

66. Ziemssen T., Kumpfel T., Klinkert W.E. *et al.* Glatiramer acetate-specific T-helper 1- and 2-type cell lines produce BDNF: implications for multiple sclerosis therapy. Brain-derived neurotrophic factor. *Brain* 2002; 125: 2381–2391.

Multiple sclerosis: modern conception of pathogenesis and treatment

I.A. Zavalishin, A.V. Peresedova

Institute of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Key words: multiple sclerosis, pathogenesis, therapy.

The current conception is that multiple sclerosis pathogenesis comprises an initial inflammatory phase, followed by a phase of demyelination and, last, a neurodegenerative phase. The mechanisms of inflammatory reactions and axonal loss have been discussed. The crucial role of the immune system in disease pathogenesis has important therapeutic implications. The immunological effects of glucocorticosteroids underlie the beneficial

effect on multiple sclerosis relapse. Two classes of immunomodulators (interferon- β , glatiramer acetate) are approved for long-term treatment of multiple sclerosis. Immunosuppressive agents and immunoglobulins used in treatment have been shown to exert immunomodulatory effects. Future developments of multiple sclerosis therapy have been discussed.

Диссекция артерий, кровоснабжающих мозг, и нарушения мозгового кровообращения

Л.А. Калашникова

НИИ неврологии РАМН, г. Москва

Представлен обзор литературы и собственный опыт автора по исследованию диссекции магистральных артерий головы и церебральных артерий, приводящей к ишемическому инсульту и преходящим нарушениям мозгового кровообращения. Рассматриваются вопросы этиологии, клинической картины, дифференциальной диагностики и лечения данной формы патологии сосудов, кровоснабжающих мозг. Особое внимание уделено современным возможностям неинвазивной прижизненной диагностики диссекции цервико-церебральных артерий на основе новейших методов компьютерной нейро- и ангиовизуализации.

Ключевые слова: диссекция магистральных артерий головы, диссекция церебральных артерий, ишемический инсульт.

Диссекция (расслоение) стенки артерий, кровоснабжающих мозг, является одной из малоизвестных причин ишемического инсульта, особенно в молодом возрасте [18, 83, 84]. Другими терминами, применяемыми в литературе для обозначения этого патологического процесса, являются: интрамуральная гематома (кровоизлияние), расслаивающая гематома, облитерирующее внутрстеночное расслоение кровью, стенозирующее расслоение, расслаивающая аневризма [1, 3, 6, 9, 20]. Термин «диссекция» (лат. — *dissecans*, расслаивающий, проникающий между), чаще всего используемый в зарубежной литературе, является наиболее кратким, емким и отражающим суть патологического процесса — проникновение крови в стенку артерии, приводящее к ее расслоению [24, 34, 47, 68, 83].

Диссекция развивается при разрыве интимы, через который кровь из сосудистого русла поступает в артериальную стенку, накапливается в ней (интрамуральное кровоизлияние), приводя к стенозу, а иногда окклюзии просвета артерии. Следствием этого является ухудшение кровоснабжения головного мозга и развитие преходящего нарушения мозгового кровообращения (ПНМК) или ишемического инсульта. При гемодинамически незначимом стенозе, обусловленном диссекцией, последняя может протекать клинически асимптомно. В некоторых случаях интрамуральное кровоизлияние распространяется в сторону адвентиции, приводя к развитию расслаивающей аневризмы. Интрамуральная гематома может быть достаточно ограниченной или может распространяться по длине сосудистой стенки на различное расстояние, вовлекая в некоторых случаях одновременно экстра- и интракраниальные отделы магистральных артерий головы (МАГ). Кровь, скопившаяся между слоями сосудистой стенки, может вызвать разрыв интимы в более дистальном отделе артерии, следствием че-

го является формирование в пределах стенки артерии ложного просвета, связанного с основным кровотоком. Предполагается, что интрамуральная гематома может формироваться и при разрыве сосудов, питающих стенку артерии (*vasa vasorum*) [44, 77, 83, 82].

Диссекция развивается как в магистральных (внутренние сонные артерии — ВСА, позвоночные артерии — ПА), так и церебральных артериях (средняя, передняя, задние мозговые артерии, основная артерия) [1—4, 17, 23, 24, 57, 62, 83, 87, 97]. По данным большинства авторов, ВСА поражаются с большей частотой, чем ПА, а экстракраниальные артерии чаще, чем интракраниальные [6, 14, 68, 69, 83, 84]. Наши данные свидетельствуют о примерно одинаковой частоте поражения сонных и позвоночных артерий, а также магистральных и интракраниальных артерий [3, 4]. Это согласуется с данными клиники Mayo (2006), в которых были проанализированы случаи диссекции МАГ за 1987—2003 гг. Согласно проведенному анализу, диссекция ВСА и ПА в последние 8 лет диагностируется с одинаковой частотой, тогда как первоначально диссекция ВСА диагностировалась чаще, чем диссекция ПА [60]. На это указывает и примерно одинаковое число случаев диссекции ВСА и ПА (54 и 46% соответственно), опубликованных в литературе за 1994—2003 г. [43]. Отличие данных, по-видимому, не связано с изменением структуры диссекций МАГ, а отражает совершенствование наших знаний о ее локализации. Очевидно, с этим же связана противоречивость данных о соотношении диссекции МАГ и церебральных артерий, поскольку описания диссекции средней, передней, задней мозговых (СМА, ПМА, ЗМА) и основной артерий (ОА) немногочисленны и появились в основном в начале настоящего столетия, по мере расширения диагностических возможностей и опыта клиницистов [53, 56, 57, 62, 67, 81, 87, 93, 95, 97].

Иногда диссекция развивается одновременно в обеих ВСА [54, 66] или ПА [4, 31, 35, 47, 68], диссекции ВСА и ПА могут сочетаться [14, 20, 65, 68, 79]. Чаще всего (38–62%) вовлечение более чем в одной артерии происходит в артериях вертебрально-базилярной системы [4, 23, 31, 47, 65, 68], реже (5–10%) — в сонных артериях [66]. Сочетанные диссекции часто не диагностируются, так как клинические симптомы могут соответствовать диссекции только одной артерии, тогда как другие, не вызывающие гемодинамически значимых стенозов, клинически протекают асимптомно и выявляются только при ангиографическом исследовании. По данным M. Arnold et al. (2006), «множественные» диссекции чаще происходят у женщин (18%), чем мужчин (10%) [12].

Диссекция артерий, кровоснабжающих мозг, может рецидивировать [4, 14, 23, 47, 83]. Риск рецидива диссекции в первоначально непораженной магистральной артерии головы, по данным Schievink et al. [84], составляет 2% в течение первого месяца, в дальнейшем — 1% в год. При этом риск повторных диссекций выше у больных с наследственной отягощенностью [64, 86]. Рецидивы диссекции ПА через 4–16 месяцев после первого эпизода мы выявили у 3 из 10 больных, тогда как C. Bassetti et al. (1996) [14] не отметили рецидивов диссекции ПА в течение 16–48 месяцев ни у одного из 15 больных, а повторная диссекция ВСА наблюдалась в 4% случаев. V. H. Lee et al. [60] не отметили повторной диссекции ВСА или ПА почти за 8 лет динамического наблюдения за 80 больными. A. Agauz et al. (2006) [11] наблюдали рецидивы диссекции ВСА или ПА в первые 2 недели заболевания у 4,8% из 130 больных. Вариабельность литературных данных, очевидно, связана с селекцией больных, различной полнотой инструментального исследования, моно- или асимптомным протеканием диссекции МАГ в некоторых случаях. Рецидивы диссекции СМА или СМА с вовлечением смежного отдела ВСА отмечаются у 4–9% больных [62]. Среди наших больных в течение 3–5 лет наблюдения рецидивов диссекции церебральных артерий не было [3].

Различают травматические и спонтанные диссекции. Первые связаны с травматическим разрывом интимы и возникают при закрытой или проникающей травме головы и шеи (бытовые, дорожно-транспортные, спортивные, попытка удушения и т. д.), вторые обусловлены предшествующей «слабостью», дисплазией сосудистой стенки [3, 4, 35, 61, 79, 82, 83]. Разделение диссекций на спонтанные и травматические, на наш взгляд, достаточно условно, так как нередко диссекция развивается после легкой травмы головы, шеи, резкого поворота головы или общего сотрясения тела. Несоответствие между легкостью травматического воздействия и тяжестью последствий (диссекция) позволяет придавать травме в этих случаях роль не каузального, а провоцирующего фактора в условиях предшествующих диспластических изменений в стенке артерии и расценивать диссекцию как спонтанную [83]. Подавляющее большинство диссекций, приводящих к нарушениям мозгового кровообращения, являются спонтанными [43]. К травматическим диссекциям, очевидно, следует относить случаи тяжелого травматического повреждения артериальной стенки, вызывающие диссекцию.

Основной причиной спонтанных диссекций являются предшествующие, по-видимому, врожденные и генетически опосредованные диспластические изменения стенки артерий, реже — артериит [6, 8, 9, 27, 44]. Диспластические изменения характеризуются истончением, расщеплением, уменьшением степени извитости внутренней эластической мембраны, вплоть до ее полного выпрямления, патологическим изменением коллагеновых волокон с их беспорядочным расположением, формированием грубых пучков, рыхло расположенных и окруженных бесструктурным пространством, наличием кистозных полостей между медией и внутренней эластической мембраной, кистозной дегенерацией меди. Эти изменения обуславливают «слабость» артериальной стенки и predisполагают к развитию диссекции. Причиной изменения эластических и коллагеновых волокон, по-видимому, служит нарушение функции фибробластов, продуцирующих эти волокна. При электронной микроскопии в цитоплазме фибробластов выявляется большое количество вакуолей, набухание митохондрий с разрушением крист и внутренней мембраны, скопление липидных включений [9].

Изменения в артериальной стенке у больных с диссекцией МАГ и церебральных артерий, по-видимому, имеют не ограниченный, а генерализованный характер. Так, W. Volker et al. (2005) [96] при ультраструктурном исследовании поверхностных височных артерий у больных со спонтанной диссекцией магистральных артерий на шее выявили в них вакуолизацию гладких мышечных клеток. Это позволило авторам говорить о генерализованной артериопатии. Следует отметить, что признаки «слабости» соединительной ткани имеются не только в артериальной стенке, но и в коже. T. Brandt et al. (1998) [21] обнаружили их при электронно-микроскопическом исследовании у 60% больных с диссекцией цервикocereбральных артерий. J. Martin et al. (2006) [64] находили ультраструктурные изменения кожи у больных с наследственной диссекцией значительно реже. Они были сходны с таковыми при легкой форме сосудистого варианта синдрома Элерса—Данло. При генетическом исследовании ими была найдена точечная мутация в гене коллагена COL3A1. T. Wiest et al. (2006) [94] обнаружили изменения коллагеновых и эластических волокон кожи не только у больных с диссекцией МАГ, но и у части их ближайших родственников, что указывает на наследственный характер поражения. Генетический анализ предполагает наличие локусов повреждения на хромосомах 15q2 или 10q26. Однако гены, ответственные за дефектность соединительной ткани, авторами не были идентифицированы и, по-видимому, гетерогенны. Уместно отметить, что по нашим данным у 71% больных с диссекцией имеются клинические признаки генерализованной слабости соединительной ткани: гиперфлексия в суставах, плоскостопие, сколиоз, пролапс митрального клапана, артериальная гипотония [3]. Иногда причиной диссекции может быть атеросклероз [7].

Факторами риска и провоцирующими факторами развития диссекции МАГ и церебральных артерий являются травма, инфекция, умеренное повышение уровня гомоцистеина, гормональные нарушения, прием контрацептивов, алкоголя [43, 80]. Традиционные сосудистые факторы риска (артериальная гипертензия, атеросклероз, сахарный диабет, курение, гиперхолестеринемия и др.) не имеют существен-

ного значения в развитии диссекции. Наследственные случаи диссекции встречаются редко [64].

Истинная доля диссекций в структуре прочих причин ишемических нарушений мозгового кровообращения (НМК) неизвестна, так как заболевание часто не распознается, а специальные эпидемиологические исследования отсутствуют. У лиц молодого и детского возраста на долю диссекции как причины ишемического инсульта приходится 20% [25, 83]. По нашему опыту этот процент выше и диссекция является основной причиной ишемического инсульта у молодых. Причем ее частота превышает частоту тромбофилических состояний, в первую очередь антифосфолипидного синдрома. В целом следует отметить, что представление о редкости диссекции МАГ и церебральных артерий, бытовавшее в литературе до 70-х годов прошлого столетия, когда основным методом верификации было патоморфологическое исследование, сменилось данными о ее частой встречаемости. Широкое внедрение в клинику на этом временном рубеже контрастной церебральной ангиографии, а в последние годы и магнитно-резонансной ангиографии (МРА) привело к тому, что диссекция все чаще диагностируется прижизненно, что нашло отражение в многочисленных, в основном зарубежных публикациях, посвященных данной проблеме [83]. По данным М. Haneline et al. (2005) [43], в англоязычной литературе за 1993—2003 гг. было описано 1014 случаев диссекции ВСА и ПА, однако только в 20 из них число наблюдений превышало 5.

В нашей стране публикации, посвященные ишемическим НМК, обусловленным диссекцией, немногочисленны, в связи с чем неврологи плохо знакомы с данной патологией, которая прижизненно диагностируется крайне редко [1—9]. Первое патоморфологическое описание послеоперационной диссекции интракраниальных артерий было сделано Д.Е. Мацко и А.А. Никоновым в 1983 г. [5]. Годом позже ими был представлен литературный обзор, посвященный этой проблеме [6]. Спонтанная диссекция интракраниального отдела ВСА с распространением на СМА впервые была описана Л.В. Шишкиной и соавт. в 1986 г. Диагноз также был установлен только при секционном исследовании, тогда как клинически диссекция, послужившая причиной ишемического инсульта у больного 17 лет, не была распознана [9]. Первые сообщения о клинически диагностированных диссекциях ВСА, ПА и церебральных артерий как причины ишемического инсульта впервые были сделаны нами начиная с 2001 г. [1—4]. В 2006 г. мы представили краткое клинико-патоморфологическое описание 2 случаев интракраниальной диссекции [8]. В 2005 г. А.В. Покровский и соавт. [7] описали 1 случай хирургического лечения диссекции ВСА, обусловленной атеросклерозом, у мужчины 56 лет. До операции характер поражения артерии распознан не был.

Диссекция развивается у лиц различного возраста, но чаще всего у молодых [1—4, 31, 44, 47, 61, 68, 83, 85]. Описано развитие диссекции церебральных артерий у ребенка 2 лет [51] и у пациентов старше 70—80 лет [6, 47, 55]. При этом возраст больных с поражением интракраниальных артерий, включая церебральные, несколько меньше такового при поражении МАГ на экстракраниальном уровне. Средний возраст наших больных с диссекцией церебральных артерий составил

$27,5 \pm 8,5$ лет по сравнению с $36,8 \pm 11,8$ года при диссекции МАГ [3]. В. O'Connel et al. [75] отмечают, что интракраниальные диссекции чаще всего происходят в возрасте 10—20 лет, а экстракраниальные — в 31—40 лет. При интракраниальной локализации, по данным W. Schievink et al. (1994) [85], возраст 20% больных не достигает 18 лет, тогда как при экстракраниальной — только у 5% больных. Отмеченные возрастные особенности, по-видимому, обусловлены тем, что в интракраниальных артериях мышечный слой менее развит, чем в экстракраниальных. В связи с этим дефектность артериальной стенки, предрасполагающая к диссекции, проявляется в более раннем возрасте.

Диссекции развиваются у лиц обоего пола. Некоторые авторы указывают на преобладание мужчин среди больных с диссекцией ВСА и ПА [12, 23, 30, 47, 61], другие — женщин [65, 68, 83]. По нашим данным, диссекция ПА несколько чаще происходит у женщин, а ВСА — одинаково часто у женщин и у мужчин. Интракраниальные диссекции чаще развиваются у мужчин [3, 6, 47].

Клинические проявления диссекции МАГ и церебральных артерий зависят от ее локализации. Типичным клиническим проявлением диссекции ВСА является триада симптомов: НМК (ишемический инсульт или преходящее НМК — ПНМК), односторонняя (на стороне диссекции) боль в голове, лице или шее, реже — симптом Горнера [1, 2, 17, 23, 34, 44, 60, 69, 83]. Классическая триада наблюдается менее чем в трети случаев, однако наличие даже двух симптомов должно предполагать диагноз диссекции [83]. Основным провоцирующим фактором диссекции ВСА, по нашим данным, служит легкая травма головы (удар, ушиб, сотрясение головы при падении).

Головная боль при диссекции ВСА наблюдается у 60—100% больных [1, 2, 16, 17, 28, 44, 60, 83, 88,]. При диссекции экстракраниального отдела ВСА она обычно является первым клиническим проявлением и на различное время (несколько часов, дней, недель или даже месяцев) предшествует симптомам очаговой ишемии мозга. При диссекции интракраниального отдела ВСА головная боль, как правило, появляется почти одновременно с очаговыми неврологическими симптомами или незадолго до них. В большинстве случаев боль односторонняя (на стороне диссекции), умеренная или легкая по интенсивности, локализуется в лобно-височно-теменной области, реже — в затылочной, имеет сдавливающий, сжимающий, пульсирующий характер. Иногда головная боль настолько легкая по интенсивности, что больной вспоминает о ней, равно как и о предшествующей легкой травме головы, только ретроспективно, когда развиваются симптомы ишемии в артериях мозга или глаза, особенно если они разделены длительным асимптомным периодом [10].

У части больных (до 20%) головные боли являются единственным проявлением диссекции ВСА и не сопровождаются симптомами преходящей или стойкой ишемии мозга. Это может наблюдаться не только при диссекции одной ВСА, но и сочетанной диссекции обеих ВСА и ПА [16, 22].

Симптомы очаговой ишемии головного мозга отмечаются у 50—95% больных с диссекцией ВСА [17, 60, 83] Они воз-

никают, когда диссекция ВСА приводит к гемодинамически значимому стенозу или окклюзии просвета артерии. Приблизительно в 2/3 случаев НМК, обусловленные диссекцией ВСА, проявляются инсультами, в остальных случаях — ПНМК или преходящим нарушением кровообращения в глазничной артерии [1, 2, 17].

Очаговая неврологическая симптоматика определяется локализацией и размером ишемии мозга, которые, в свою очередь, зависят от скорости развития диссекции, ее распространенности, степени окклюдированного процесса и состояния виллизиева круга. Наиболее часто очаговые симптомы представлены двигательными, чувствительными и афатическими нарушениями. В большинстве случаев (80—92%) с течением времени отмечается хорошее восстановление очаговых неврологических симптомов, что обусловлено тем, что инфаркты мозга часто имеют небольшие размеры [1, 2, 44, 54, 61, 60]. При инфарктах большого размера остается выраженный неврологический дефицит. Летальный исход наблюдается редко (менее 5% случаев), обычно при обширных и двусторонних инфарктах, обусловленных двусторонней диссекцией ВСА или распространением диссекции с интракраниального отдела ВСА на СМА и ПМА [8, 9, 11, 83,].

Симптом Горнера (миоз, птоз, энофтальм) наблюдается примерно в 25—50% случаев диссекции ВСА [16, 44, 60, 69, 88]. Он связан с повреждением периапериартериального симпатического сплетения ВСА под влиянием интрамуральной гематомы. В некоторых случаях симптом Горнера является изолированным проявлением диссекции ВСА, при отсутствии у больных НМК и головной боли [26].

Редким проявлением диссекции ВСА служит поражение черепных нервов: парезы глазодвигательного, лицевого, а также каудальной группы нервов. Их генез связан с механическим воздействием интрамуральной гематомы на расположенные вблизи ВСА черепные нервы или с нарушениями их кровоснабжения, поскольку артерии, питающие нервы, отходят от ВСА, в которой развивается окклюдированный процесс, обусловленный диссекцией. Симптомы поражения черепных нервов могут сочетаться с симптомами ишемии головного мозга (гемипарез, речевые нарушения) или головной болью, но могут быть и изолированными [19, 40, 42, 45 83].

Иногда диссекция интракраниального отдела ВСА (при распространении гематомы в сторону адвентиции) приводит к формированию аневризмы, которая может вызывать субарахноидальное кровоизлияние. Частота таких кровоизлияний среди всех прочих субарахноидальных кровоизлияний составляет 0,3% [73]. Аневризматические расширения экстракраниального отдела ВСА выявляются при ангиографии достаточно часто, клинически протекают асимптомно и имеют благоприятное течение. Со временем в трети или более чем в половине случаев, согласно наблюдениям разных авторов, они уменьшаются в размере или исчезают [41, 92].

Диссекция ПА нередко провоцируется внезапным, резким движением головой, ее поворотом, мануальной терапией на шейном отделе позвоночника, запрокинутым положением

головы при интубационном наркозе или лечении у стоматолога, травмой шеи или головы (часто легкой) [23, 31, 43, 65, 68, 78]. По данным Norris (2000) [72], связь диссекции ПА с движением в шейном отделе позвоночника наблюдается у 80% больных, по нашим данным — у 42% [4]. В основе этой связи лежат анатомические особенности ПА, а именно то, что на уровне С1—2 позвонков она выходит из канала поперечных отростков шейных позвонков и становится наиболее подверженной травматизации окружающим костно-связочным аппаратом.

Клинически диссекция ПА чаще всего проявляется ишемическим НМК, реже — ПНМК, изолированной головной болью или протекает асимптомно. Распространение интрамуральной гематомы в сторону адвентиции с формированием аневризмы интракраниального отдела ПА может привести к субарахноидальному кровоизлиянию. [23, 36].

НМК отмечаются у 52—88%, а ПНМК — у 7,5 — 28% больных с диссекцией ПА [4, 29, 31, 59, 68]. Характерным клиническим проявлением НМК является сочетание симптомов очаговой ишемии в вертебрально-базиллярном бассейне с болью в шейно-затылочной области. Последняя отмечается у 55—83% больных [31, 47, 59, 65, 68]. Боль обычно локализуется в шейно-затылочной области на стороне диссекции, имеет разную интенсивность, давящий, сжимающий, редко — пульсирующий характер. Боль предшествует симптомам ишемии головного мозга (на несколько часов или даже 2—3 недели), реже они развиваются одновременно [4, 23, 68, 83]. Длительность временного интервала между возникновением боли и появлением симптомов очаговой ишемии головного мозга, очевидно, отражает время, необходимое для формирования гемодинамически значимого стеноза или окклюзии [4]. Очаговые неврологические симптомы НМК, обусловленного диссекцией ПА, включают вестибуломожечковые нарушения, дисфагию, дизартрию, дисфонию, диплопию, гемианопсию, гемипарез, гемипарез (симптомы поражения ствола, мозжечка, затылочных долей мозга, медиобазальных отделов височной доли и зрительного бугра). Характерной чертой является хорошее восстановление нарушенных функций: оно наблюдается у 69—91% больных [4, 23, 31, 47, 59, 65, 68]. По данным J.M. de Bray et al. (1997) [31], прогноз несколько хуже при интракраниальной диссекции ПА. Летальный исход отмечается редко — менее чем в 5% случаев [83].

При небольшом размере интрамуральной гематомы и гемодинамически незначимом стенозе ПА диссекция может протекать асимптомно или проявляться изолированной головной болью без признаков ишемии головного мозга. Асимптомное развитие диссекции ПА отмечается примерно в 10—12% случаев [65, 68]. Частота головной боли, как единственного проявления диссекции ПА, составляет 3—13% [4, 47, 59, 68]. В действительности этот процент, по-видимому, выше, так как большинство случаев клинически не распознаются.

Субарахноидальные кровоизлияния при диссекции интракраниального отдела ПА происходят редко (4—10%) [47, 68]. Источником является псевдоаневризма, формирующаяся при распространении интрамуральной гематомы в сторону адвентиции. По данным некоторых авторов, субарахноид-

дальные кровоизлияния при расслаивающей аневризме ПА обычно происходят у пациентов, страдающих артериальной гипертонией [23, 36]. В большинстве случаев псевдоаневризмы подвергаются спонтанному «разрешению» [59, 68], иногда они оказывают «объемное» воздействие на мозг и корешки черепных нервов с появлением соответствующих симптомов [23].

Диссекция церебральных артерий головного мозга как причина ишемического инсульта наименее изучена, а число посвященных ей публикаций невелико. Так, в базе данных Medline за 1966—2003 гг. С. Lin et al. (2005) [62] нашли всего 23 случая изолированной диссекции СМА и 31 случай ее сочетания с диссекцией интракраниального отдела ВСА, число личных наблюдений авторов за 1995—2004 гг. составило 5. В отличие от этого, наши данные свидетельствуют о примерно одинаковой частоте развития диссекции церебральных артерий, в первую очередь СМА и МАГ [3]. Некоторые зарубежные исследователи также отмечают, что диссекция церебральных артерий часто не распознается, и поэтому частота ее оказывается заниженной [87]. Правильный диагноз, как правило, устанавливается только на секции при обширных инфарктах мозга, закончившихся летально, тогда как прижизненно ошибочно предполагается тромбоз [5, 8, 9, 27, 76, 87]. В связи с этим во всех случаях стеноза/окклюзии интракраниального отдела ВСА или СМА, особенно в молодом возрасте, должна рассматриваться возможность диссекции [3, 28, 87].

Интракраниальная диссекция может произойти в любой крупной артерии: средней, передней (иногда с сопутствующим вовлечением интракраниального отдела ВСА), задней мозговой, основной артерии (ОА) [3, 6, 53, 56, 57, 67, 81, 93, 97]. По нашим данным, она чаще всего (80%) развивается в СМА [3]. По данным С. Lin et al. (2005) [62], изолированная диссекция СМА встречается реже, чем диссекция СМА с сопутствующим вовлечением интракраниального отдела ВСА.

Характерным клиническим проявлением диссекции церебральных артерий является сочетание головной боли на стороне пораженной артерии с контралатеральной очаговой неврологической симптоматикой (80—100%). При диссекции СМА и ЗМА головная боль локализуется преимущественно в лобно-височной и теменной областях, при диссекции ОА — в области затылка [3, 28, 53, 56, 85, 97]. Головная боль предшествует неврологическому дефициту на час или даже несколько дней либо развивается практически одновременно с ним [3, 28, 83].

Диссекция церебральных артерий обычно (90%) приводит к ишемическому инсульту, реже — к ПНМК. [3, 28]. Очаговые неврологические симптомы (гемипарезы, речевые нарушения) чаще всего выявляются при пробуждении или в утренние часы, вскоре после подъема [3]. С. Lin et al. (2005) [62] обращают внимание на флюктуирующее развитие симптомов инсульта в 17% случаев изолированной диссекции СМА и в 3% случаев при сопутствующем вовлечении ВСА. При поражении доминантного полушария афатические нарушения менее выражены и лучше восстанавливаются, чем двигательные. Это связано с тем, что в большинстве случаев инфаркты мозга имеют небольшие или средние размеры и ло-

кализуются в подкорковых ганглиях при незначительном вовлечении пирамидных путей [3]. Эти особенности инфарктов мозга лежат в основе хорошего регресса очагового неврологического дефицита, наблюдающегося у 57—78% больных [3, 28, 85]. Благоприятный исход инсульта с разной степенью восстановления неврологического дефицита отмечается и при диссекции ОА [58, 97].

Летальность при диссекции церебральных артерий составляет, по нашим данным, 6% [3]. В отличие от этого, С. Lin et al. (2005) указывают на частый (примерно в половине случаев) летальный исход [62]. Отличия данных свидетельствуют о том, что прижизненная диагностика диссекции церебральных артерий достаточно низкая, в связи с чем описываются, главным образом, патоморфологически верифицированные случаи. Летальный исход обычно наступает при обширных корково-подкорковых инфарктах, обусловленных окклюзией просвета СМА, ПМА и интракраниального отдела ВСА, либо при обширном инфаркте в стволе головного мозга [9, 27, 56, 74, 76, 87].

Большое значение в диагностике диссекции, наряду с клиническими данными, имеет церебральная ангиография (контрастная и магнитно-резонансная МРА). При этом МРА, чувствительность которой в диагностике диссекций МАГ приближается к таковой у контрастной ангиографии, имеет ряд преимуществ: неинвазивность, безболезненность и безопасность [73]. Это позволяет проводить повторные исследования, имеющие большое диагностическое значение. Поскольку диссекция представляет собой динамический процесс, включающий формирование интрамуральной гематомы, а затем ее организацию, нередко с частичным или полным восстановлением истинного просвета артерии, большое значение имеют сроки проведения исследования и его повторное выполнение. Типичным ангиографическими признаками в остром или раннем подостром периоде диссекции ВСА и ПА является протяженный, неравномерный стеноз артерии, имеющий вид четок или нитки «бус», либо равномерный, лентообразный. Реже обнаруживаются двойной просвет (истинный и ложный), окклюзия, псевдоаневризмы. Характерным признаком окклюзии ВСА, обусловленной диссекцией, является ее расположение на 1—2 см выше устья с конусообразным предокклюзионным расширением артерии («симптом свечи»). Большинство стенозов, обусловленных диссекцией ВСА или ПА, через 2—4 месяца подвергаются полному или частичному регрессу. Восстановление проходимости окклюзированной артерии наблюдается примерно в трети случаев диссекции ВСА и в 30—71% случаев окклюзии ПА [1—3, 17, 31, 44, 50, 59, 68, 77, 83]. Ангиографическим признаком диссекции церебральных артерий является окклюзия и сегментарный стеноз, иногда имеющий неровные контуры [3, 62]. Через 2—3 месяца в большинстве случаев происходит улучшение или восстановление проходимости артерии [3].

Большое диагностическое значение имеет МРТ головы и шеи в аксиальной проекции. Она позволяет обнаружить гематому в стенке артерии (в типичных случаях — полулунной формы зона измененного сигнала) и увеличение диаметра артерии, обусловленное гематомой (косвенный признак диссекции) [13, 47, 52, 57, 59, 71].

Ультразвуковое исследование важно для первоначальной оценки состояния артерий у больных с подозрением на диссекцию экстракраниального отдела МАГ и для дальнейшей оценки эволюции патологического процесса [32, 63, 83, 89, 90]. Исследование выявляет снижение скорости кровотока, стенотический тип кровотока или его отсутствие. Большое значение имеют технические возможности оборудования. При дуплексном сканировании могут выявляться сегментарное расширение и эксцентрично расположенный просвет сосуда [31, 65]. Интрамуральная гематома обнаруживается менее чем в трети случаев [83]. Высока чувствительность и специфичность (96 и 94%, соответственно) цветового дуплексного сканирования в диагностике диссекции ВСА. Метод позволяет оценить кровоток по артерии, состояние ее стенки и просвета, а также наличие тромбов. При исследовании может быть визуализирован ложный просвет, флотирующая интима, суженный или окклюзированный истинный просвет артерии. Несмотря на это, считается необходимым подтверждение диагноза с помощью ангиографии и МРТ шеи [15]. Однако метод имеет свои ограничения: он не позволяет визуализировать интракраниальный отдел ВСА и дистальные отделы экстракраниального сегмента артерии, его возможности снижены при локализации диссекции в дистальном отделе ПА. М. Tola et al. (2005) [91] показали эффективность ультразвукового исследования в В-режиме для определения истинного и ложного кровотока и интимального клапана при диссекции нижнего отдела ВСА.

Лечение больных с НМК, вызванными диссекцией артерий мозга, окончательно не определено. С 70-х годов прошлого столетия обсуждается вопрос назначения в остром периоде инсульта антикоагулянтов, антиагрегантов с целью предотвращения тромбоза суженного просвета артерии или предотвращения образования артерио-артериальных эмболий [34, 39]. Рандомизированные исследования по оценке эффективности лечения антитромботическими препаратами отсутствуют [37]. По мнению одних авторов, своевременно начатое лечение уменьшает риск развития инфаркта мозга и летального исхода [37]. По мнению других — их назначение опасно из-за возможного прогрессирования интрамурального кровоизлияния или геморрагической трансформации

инфаркта мозга [46]. Вместе с тем D. Georgiadis et al. (2006) отмечают, что лечение антикоагулянтами и тромболитиками не ухудшает состояние больных и не вызывает прогрессирования интрамуральной гематомы [37]. При этом антикоагулянты не имеют преимущества перед антиагрегантами у больных с диссекцией [33, 37]. Длительность антитромботической терапии не определена, многие центры рекомендуют проводить ее в течение 3–6 месяцев [37]. По нашему опыту прогноз в отношении жизни, функционального восстановления неврологического дефицита и эволюции интрамуральной гематомы не зависит от лечения антикоагулянтами и антиагрегантами в остром периоде инсульта.

Хирургическое и эндоваскулярное лечение проводится в некоторых случаях диссекции. Четкие показания к нему не разработаны. По мнению D. Georgiadis et al. (2006) [37], оно показано небольшому числу больных с диссекцией ВСА (при развитии повторных инсультов, несмотря на консервативное лечение), учитывая частое спонтанное разрешение интрамуральной гематомы. Вместе с тем в литературе имеются описания различных видов реконструктивного или эндоваскулярного хирургического лечения, часто с применением стентов при окклюзии, тяжелом стенозе или псевдоаневризме, обусловленных диссекцией ВСА и ПА [7, 38, 46, 48, 49, 70]. Среди наших больных стентирование ПА при наличии выраженного пролонгированного стеноза в устье было проведено одному больному (нейрохирург С.В. Процкий). В результате операции было достигнуто полное восстановление просвета артерии.

В заключение еще раз необходимо подчеркнуть, что диссекция МАГ и церебральных артерий является частой, но малоизвестной и потому плохо диагностируемой причиной ишемического инсульта. Диагностика диссекции основана на характерных клинических и ангиографических проявлениях, причем большое значение в верификации диагноза имеет мониторинг состояния артерий с помощью МРА или ультразвукового исследования, поскольку диссекция представляет собой динамическую патологию. Вопросы лечения и профилактики диссекции МАГ и церебральных артерий нуждаются в дальнейшей разработке.

Список литературы

1. Калашникова Л.А., Кадыков А.С., Добрынина Л.А., Кротенкова М.В. Расслаивающая гематома (диссекция) внутренней сонной артерии и ишемические нарушения мозгового кровообращения. Неврол. журн. 2001; 6: 9–12.
2. Калашникова Л.А., Кадыков А.С., Добрынина Л.А. и др. Диссекция внутренней сонной артерии и ишемические нарушения мозгового кровообращения в молодом возрасте. VIII Всероссийский съезд неврологов. Казань, 2001: 238.
3. Калашникова Л.А., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В. Спонтанное интрамуральное кровоизлияние (диссекция) в интракраниальных артериях и ишемические нарушения мозгового кровообращения.

Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова: Прилож. «Инсульт» 2006; 17: 4–14.

4. Калашникова Л.А., Кротенкова М.В., Коновалов Р.Н., Процкий С.В. Спонтанная диссекция (интрамуральное кровоизлияние) в артериях вертебрально-базилярной системы и ишемический инсульт. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2007 (в печати).
5. Мацко Д.Е., Никонов А.А. Послеоперационные стенозирующие расслоения стенок артерий головного мозга. Вopr. нейрохирургии 1983; 3: 51–54.
6. Мацко Д.Е., Никонов А.А. Стенозирующие расслоения (расслаивающие аневризмы) магистральных артерий головы: их этиология, патогенез, диагностика (обзор). 1984; 7: 1074–1079.

7. Покровский А.В., Шубин А.А., Кунцевич Г.И. и др. Диссекция сонной артерии (обзор литературы и описание случая). *Ангиология и сосудистая хирургия* 2005; 11: 130–140.
8. Чайковская Р.П., Ануфриев П.А., Гулевская Т.С., Калашикова Л.А. Спонтанное интрамуральное кровоизлияние с окклюзией церебральных артерий как причина ишемического инсульта в молодом возрасте (клинико-морфологическое исследование). IX Всероссийский съезд неврологов. Ярославль, 2006: Тез. докл. С. 499.
9. Шишкина Л.В., Смирнов А.В., Мякота А.Е. Острая расслаивающая аневризма сосудов головного мозга. *Вопр. нейрохирургии им. Бурденко*. 1986; 3: 54–57.
10. Akiyama Y., Tanaka M., Hayashi J. Internal carotid artery obstruction derived from persistent arterial wall dissection associated with old trivial trauma. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)* 2006; 46: 395–397.
11. Arauz A., Hoyos L., Espinoza C. et al. Dissection of cervical arteries: Long-term follow-up study of 130 consecutive cases. *Cerebrovasc Dis.* 2006; 22: 150–154.
12. Arnold M., Kappeler L., Georgiadis D. et al. Gender differences in spontaneous cervical artery dissection. *Neurol.* 2006; 67: 1050–2.
13. Bachmann R., Nassenstein I., Kooijman H. et al. Spontaneous acute dissection of the internal carotid artery: high-resolution magnetic resonance imaging at 3.0 tesla with a dedicated surface coil. *Invest. Radiol.* 2006; 41: 105–11.
14. Bassetti C., Carruzzo A., Stuezenegger M., Tuncdogan E. Recurrence of cervical artery dissection. A prospective study of 81 patients. *Stroke* 1996; 27: 1804–1807.
15. Benninger D.H., Georgiadis D., Gandjour J., Baumgartner R.W. Accuracy of color duplex ultrasound diagnosis of spontaneous carotid dissection causing ischemia. *Stroke* 2006; 37: 377–81.
16. Biousse V., D'Anglejan-Chatillon J., Massiou H. et al. Headache pain in non-traumatic carotid artery dissection: a series of 65 patients. *Cephalalgia* 1994; 14: 33–36.
17. Biousse V., D'Anglejan-Chatillon J., Touboul P.-J. et al. Time course of symptoms in extracranial carotid artery dissections. A series of 80 patients. *Stroke* 1995; 26: 235–239.
18. Bogousslavsky J., Regli F. Ischemic stroke in adults younger than 30 years of age: cause and prognosis. *Arch. Neurol.* 1987; 44: 479–482.
19. Bonkowsky V., Steinbach S., Arnold W. Vertigo and cranial nerve palsy caused by different forms of spontaneous dissections of internal and vertebral arteries. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2002; 259: 365–8.
20. Bostrum K., Liliequist B. Primary dissecting aneurysm of the internal carotid and vertebral arteries: a case report of three cases. *Neurol.* 1967; 17: 179–186.
21. Brandt T., Hausser I., Orberk E. et al. Ultrastructural connective tissue abnormalities in patients with spontaneous cervicocerebral artery dissections. *Ann. Neurol.* 1998; 44: 281–285.
22. Buyle M., Engelborghs S., Kunnen J., De Deyn P.P. Headache as only symptom in multiple cervical artery dissection. *Headache* 2001; 41: 509–11.
23. Caplan L.R., Baquis G.D., Pessin M.S. et al. Dissection of the intracranial vertebral artery. *Neurol.* 1988; 38: 868–877.
24. Caplan L.R., Zarins C.K., Hemmatti M. Spontaneous dissection of the extracranial vertebral arteries. *Stroke* 1985; 16: 1030–1038.
25. Chabrier S., Lasjaunias P., Husson B., Landrieu P., Tardieu M. Ischaemic stroke from dissection of the craniocervical arteries in childhood: report of 12 patients. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2003; 7: 39–42.
26. Chan C.C., Paine M., O'Day. Carotid dissection: a common cause of Horner's syndrome. *J. Clin. Experiment. Ophthalmol.* 2001; 29: 411–5.
27. Chang V., Rewcastle N.B., Harwood-Nash D.C.F., Norman M.G. Bilateral dissecting aneurysms of the intracranial internal carotid arteries in an 8-year-old boy. *Neurol.* 1975; 25: 573–579.
28. Chaves C., Estol C., Esnaola M.M. et al. Spontaneous intracranial internal carotid artery dissection: report of 10 patients. *Arch. Neurol.* 2002; 59: 977–81.
29. Chiras J., Marciano S., Vega Molina V. et al. Spontaneous dissecting aneurysm of the extracranial vertebral artery (20 cases). *Neuroradiology* 1985; 27: 327–333.
30. d'Anglejan-Chatillon J., Ribeiro V., Mas J.L. et al. Dissection of the extracranial internal carotid artery. 62 cases. *Presse Med.* 1990; 19: 661–667.
31. deBray J.M., Penisson-Besnier I., Emile J. Extracranial and intracranial vertebrobasilar dissections: diagnosis and prognosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1997; 63: 46–51.
32. deBray J.M., Lhoste P., Dubas F. et al. Ultrasonic features of extracranial carotid dissections: 47 cases studied by angiography. *J. Ultrasound Med.* 1994; 13: 659–664.
33. Engelter S.T., Lyrer P.A., Kirsch E.C., Steck A.J. Long-term follow-up after extracranial internal carotid artery dissection. *Eur. Neurol.* 2000; 44: 199–204.
34. Fisher C.M., Jjemann R.G., Roberson G.H. Spontaneous dissection of cervico-cerebral arteries. *Can. J. Neurol. Sci.* 1978; 5: 9–19.
35. Friedman W.A., Day A.E., Quisling R.G. et al. Cervical carotid dissecting aneurysms. *Neurosurgery* 1980; 7: 207.
36. Freedman A.H., Drake C.G. Subarachnoid hemorrhage from intracranial dissecting aneurysm. *J. Neurosurg.* 1984; 60: 325–334.
37. Georgiadis D., Caso V., Baumgartner R.W. Acute therapy and prevention of stroke in spontaneous carotid dissection. *Clin. Exp. Hypertens.* 2006; 28: 365–70.
38. Gomez C.R., May A.K., Terry J.B., Tulyapronchote R. Endovascular therapy of traumatic injuries of the extracranial cerebral arteries. *Crit. Care. Clin.* 1999; 15: 789–809.
39. Gonzales-Portillo F., Bruno A., Biller J. Outcome of extracranial cervicocephalic arterial dissections: a follow-up study. *Neurol. Res.* 2002; 24: 395–8.
40. Gout O., Bonnaud I., Wiell A. et al. Facial diplegia complicating a bilateral internal carotid artery dissection. *Stroke* 1999; 30: 681–686.
41. Guillon B., Brunereau L., Biousse V. et al. Long-term follow-up of aneurysms developed during extracranial internal carotid artery dissection. *Neurol.* 1999; 53: 117–22.
42. Guy N., Deffond D., Gabrillargues J. Spontaneous internal carotid artery dissection with lower cranial nerve palsy. *Can. J. Neurol. Sci.* 2001; 28: 265–9.
43. Haneline M.T., Lewkovich G.N. An analysis of the etiology of cervical artery dissections: 1994 to 2003. *J. Manipulative. Physiol. Ther.* 2005; 28: 617–622.
44. Hart R.G., Easton J.D. Dissections. *Stroke* 1985; 16: 925–927.
45. Hegde V., Coutinho C.M., Mitchell J.D. Dissection of the intracranial internal carotid artery producing isolated oculomotor nerve palsy with sparing of pupil. *Acta. Neurol. Scand.* 2002; 105: 330–2.
46. Hemphill J., Gress D.R., Halbach V.V. Endovascular therapy of traumatic injuries of the intracranial cerebral arteries. *Crit. Care. Clin.* 1999; 15: 811–829.

47. Hosoya T., Adachi M., Yamaguchi K., Haku T. et al. Clinical and neuroradiological features of intracranial vertebrobasilar artery dissection. *Stroke* 1999; 30: 1083–1090.
48. Iihara K., Sakai N., Murao K., Sakai H. et al. Dissecting aneurysms of the vertebral artery: a management strategy. *J. Neurosurg.* 2002; 97: 259–67.
49. Janjua N., Qureshi A.I., Kirmani J., Pullicino P. Stent-supported angioplasty for acute stroke caused by carotid dissection. *Neurocrit. Care* 2006; 4: 47–53.
50. Kazner S.E., Hankins L.L., Bratina P., Morgenstern L.B. Magnetic resonance angiography demonstrates vascular healing of carotid and vertebral artery dissection. *Stroke* 1997; 28: 1993–1997.
51. Kieslich M., Fiedler A., Heller C. et al. Minor head injury as cause and co-factor in the aetiology of stroke in childhood: a report of eight cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2002; 73: 13–6.
52. Kitanaka C., Tanaka J., Kuwahara M., Teraoka A. Magnetic resonance imaging study of intracranial vertebrobasilar artery dissection. *Stroke* 1994; 25: 571–575.
53. Kothari M.J., Stabley J., Wojnar M., Edgar K., Jones B.V., McNamara K. Basilar artery dissection in a young woman: a case report. *J. Neuroimaging.* 1999; 9: 240–243.
54. Kumar S.D., Kumar V., Kaye W. Bilateral internal carotid artery dissection from vomiting. *Am. J. Emerg. Med.* 1998; 16: 669–670.
55. Kunze S.T., Schiefer W. Angiographic demonstration of a dissecting aneurysm of the middle cerebral artery. *Neuroradiology* 1971; 2: 201–206.
56. Kurihara S., Nakayasu H., Aoyama Y., Takigawa M., Ohama E., Nakashima K. A young adult case of spontaneous basilar artery dissection. *Rinsho Shinkeigaku* 2002; 42: 970–973.
57. Kurino M., Yoshioka S., Ushio Y. et al. Spontaneous dissecting aneurysms of anterior and middle cerebral artery associated with brain infarction. A case report and review of the literature. *Surg. Neurol.* 2002; 57: 428–437.
58. Lacour J.C., Ducrocq X., Anxionnat R., Auliac S., Bracard S., Weber M. Isolated dissection of the basilar artery. *Rev. Neurol.* 2000; 156: 654–657.
59. Leclerc X., Lucas C., Godefroy O., Nicol L. et al. Preliminary experience using contrast-enhanced MR angiography to assess vertebral artery structure for the follow-up of suspected dissection. *Am J. Neuroradiology* 1999; 20: 1482–1490.
60. Lee V.H., Brown R.D. Jr, Mandrekar J.N., Mokri B. Incidence and outcome of cervical artery dissection: a population-based study. *Neurol.* 2006; 67: 1809–12.
61. Leys D., Lucas C., Gobert M. et al. Cervical artery dissection. *Eur. Neurol.* 1997; 37: 3–12.
62. Lin C.H., Jeng J.S., Yip P.K. Middle cerebral artery dissections: differences between isolated and extended dissections of internal carotid artery. *J. Neurol. Sci.* 2005; 235: 37–44.
63. Logason K., Hardemark H.G., Barlin T. et al. Duplex scan findings in patients with spontaneous cervical artery dissections. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2002; 23: 295–8.
64. Martin J.J., Hausser I., Lyrer P., Busse O. et al. Familial cervical artery dissections: clinical, morphologic, and genetic studies. *Stroke* 2006; 37: 2924–2929.
65. Mas J.-L., Bouser M.-G., Hasboun D., Laplane D. Extracranial vertebral artery dissections: a review of 13 cases. *Stroke* 1987; 18: 1037–1047.
66. Mellion M.L., Rizvi S. Spontaneous bilateral carotid artery dissection and posterior reversible encephalopathy syndrome. *Neurol.* 2005; 65: 1980.
67. Miyahara K., Sakata K., Gondo G. et al. Spontaneous dissection of the anterior cerebral artery presenting subarachnoid hemorrhage and cerebral infarction: a case report. *No. Shinkei. Geka* 2001; 29: 335–9.
68. Mokri B., Houser W., Sandok B.A. Spontaneous dissections of the vertebral arteries. *Neurol.* 1988; 38: 880–885.
69. Mokri B., Sund T.M., Houser W., Piepgras G. Spontaneous dissection of the cervical internal carotid artery. *Ann. Neurol.* 1986; 19: 126–138.
70. Muller B.T., Luther B., Hort W., et al. Surgical treatment of 50 carotid dissections: indications and results. *J. Vasc. Surg.* 2000; 31: 980–8.
71. Nagahiro S., Hamada J., Sakamoto Y., Ushio Y. Follow-up evaluation of dissecting aneurysms of the vertebrobasilar circulation by using gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging. *J. Neurosurg.* 1997; 87: 385–390.
72. Norris J.W., Beletsky V., Nadareishvili Z.G. Sudden neck movement and cervical artery dissection. *CMAJ* 2000; 163: 38–40.
73. Norris J.W., Brandt T. Management of cervical arterial dissection. *International J. of Stroke* 2006; 1: 59–64.
74. Ohkuma H., Nakano T., Manabe H., Suzuki S. Subarachnoid hemorrhage caused by a dissecting aneurysm of the internal carotid artery. *J. Neurosurg.* 2002; 97: 576–83.
75. O'Connell B.K., Towfighi J., Brennan R.W., Tyler W. et al. Dissecting aneurysm of head and neck. *Neurol.* 1985; 35: 993–997.
76. Pessin M.S., Adelman L.S., Barbas N.R. Spontaneous intracranial carotid artery dissection. *Stroke* 1989; 20: 1100–1103.
77. Provenzale J.M. Dissection of the internal carotid and vertebral arteries: imaging features. *AJR.* 1995; 165: 1099–1104.
78. Quintana J.G., Drew E.C., Richtsmeier T.E., Davis L.E. Vertebral artery dissection and stroke following neck manipulation by Native American healer. *Neurol.* 2002; 58: 1434–5.
79. Rommel O., Niedeggen A., Tegenthoff M. et al. Carotid and vertebral artery injury following severe head or cervical spine trauma. *Cerebrovasc. Dis.* 1999; 9: 202–209.
80. Rubinstein S.M., Peerdeman S.M., van Tulder M.W. et al. A systematic review of the risk factors for cervical artery dissection. *Stroke* 2005; 36: 1575–1580.
81. Sakamoto S., Ikawa F., Kawamoto H. Acute surgery for ruptured dissecting aneurysm of the M3 portion of the middle cerebral artery. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)* 2003; 43: 188–91.
82. Saver L.J., Easton J.D., Hart R.G. Dissections and trauma of cerebrocervical arteries. In: Barnett H.J.M. et al. (ed.) *Stroke: pathophysiology, diagnosis, and management*. 2nd ed. Churchill Livingstone, 1992: 671–688.
83. Schievink W.I. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 898–906.
84. Schievink W.I., Mokri B., O'Fallon W.M. Recurrent spontaneous cervical artery dissection. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 393–397.
85. Schievink W.I., Mokri B., Piepgras D.G. Spontaneous dissections of cervicocephalic arteries in childhood and adolescence. *Neurol.* 1994; 44: 1607–1612.
86. Schievink W.I., Mokri B., Piepgras D.G., Kuiper J.D. Recurrent

spontaneous artery dissections. Risk in familial versus nonfamilial disease. *Stroke* 1996; 27: 622—624.

87. Sharif A.A., Remley K.B., Clark H.B. Middle cerebral artery dissection: a clinicopathologic study. *Neurol.* 1995; 45: 1929—1931.

88. Silbert P.L., Mokri B., Schievink W.I. Headache and neck pain in spontaneous internal carotid and vertebral artery dissection. *Neurol.* 1995; 45: 1517—1522.

89. Sturzenegger M., Mattle H.P., Rivoir A. et al. Ultrasound findings in spontaneous extracranial vertebral artery dissection. *Stroke* 1993; 24: 1910—1921.

90. Sturzenegger M., Mattle H.P., Rivoir A., Baumgartner R.W. Ultrasound findings in carotid artery dissection: analysis of 43 patients. *Neurol.* 1995; 45: 691—698.

91. Tola M., Yurdakul M., Cumhur T. B-flow imaging in low cervical internal carotid artery dissection. *J. Ultrasound. Med.* 2005; 24: 1497—502.

92. Touze E., Randoux B., Meary E. et al. Aneurysmal forms of cervical

artery dissection: associated factors and outcome. *Stroke* 2001; 32: 418—423.

93. Watanabe M., Inatomi Y., Yonehara T. Serial magnetic resonance images in patient with the middle cerebral artery dissection. *Rinsho Shinkeigaku* 2002; 42: 608—612.

94. Wiest T., Hyrenbach S., Bambul P. et al. Genetic analysis of familial connective tissue alterations associated with cervical artery dissections suggests locus heterogeneity. *Stroke* 2006; 37: 1697—1702.

95. Woimant F., Spelle L. Spontaneous basilar artery dissection: contribution of magnetic resonance imaging to diagnosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1995; 58: 540.

96. Volker W., Besselmann M., Dittrich R., Nabavi D. et al. Generalized arteriopathy in patients with cervical artery dissection. *Neurol.* 2005; 64: 1508—1513.

97. Yoshimoto Y., Hoya K., Tanaka Y., Uchida T.J. Basilar artery dissection. *Neurosurg.* 2005; 102: 476—481.

Dissection of cervico-cerebral arteries and cerebrovascular disease

L.A. Kalashnikova

Institute of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Key words: dissection of cervical arteries, dissection of and cerebral arteries, ischemic stroke.

Review of the literature and the author's own experience on the dissection of cervico-cerebral arteries leading to ischemic stroke and transient ischemic attacks are presented. Discussed are issues of etiology, clinical picture, differential diagnosis and

treatment of this from of pathology of cervico-cerebral arteries. Special attention is paid to modern possibilities of non-invasive in vivo diagnosis of dissection of cervico-cerebral arteries on the basis of newest methods of computerized neuro- and angioimaging.

Первый случай скаленус-синдрома, верифицированного с помощью мультиспиральной КТ-ангиографии

В.Л. Щипакин, А.Ю. Кошечев, Л.П. Метелкина, М.В. Кротенкова, А.В. Левшакова, И.С. Давыденко,

А.О. Чечеткин, П.А. Федин, Н.В. Добжанский

НИИ неврологии РАМН, г. Москва

В представленном наблюдении впервые проведена верификация компрессии подключичной артерии передней лестничной мышцей при скаленус-синдроме с помощью мультиспиральной компьютерной томографии в режиме ангиографии. Дано подробное описание клинической картины болезни, представлены показания и основные этапы операции — скаленотомии. Продемонстрирован четкий положительный эффект проведенного хирургического лечения, подтвержденный клинически (исчезновение симптомов ишемии правой руки, компрессии правого плечевого сплетения и синдрома позвоночной артерии), а также по данным функциональных методов обследования (ультразвуковой доплерографии и акустических стволовых вызванных потенциалов).

Ключевые слова: скаленус-синдром, скаленотомия, синдром позвоночной артерии, компьютерная томография, ангиография.

Причины нарушений мозгового кровообращения в вертебрально-базиллярной системе, составляющих до 30% всех ишемических инсультов и около 70% всех случаев транзиторных ишемических атак, весьма многообразны [1]. Одной из таких причин является скаленус-синдром, для которого существуют эффективные хирургические методы лечения, однако до последнего времени отсутствовали информативные и малоинвазивные методы инструментальной диагностики. В настоящей статье мы представляем первое наблюдение прямой верификации скаленус-синдрома с помощью мультиспиральной компьютерной томографической ангиографии (сКТ-А), а также результаты успешной хирургической коррекции данного состояния, диагностированного с использованием современных технологий компьютерной ангиовизуализации.

Скаленус-синдром развивается при сдавлении подключичной артерии между лестничными мышцами и первым ребром. Наличие в структуре передней лестничной мышцы обилия фиброзной ткани и возможность ее гиперплазии являются врожденной причиной развития скаленус-синдрома. К приобретенным факторам развития скаленус-синдрома относятся: возрастное опущение плечевого пояса; травмы шеи; постоянная ирритация и спазм лестничных мышц при дегенеративно-дистрофических изменениях

шейного отдела позвоночника; гипертрофия лестничных мышц у спортсменов и лиц физического труда.

Тесные топографоанатомические связи лестничных мышц, позвоночной и подключичной артерий, плечевого сплетения и звездчатого ганглия приводят к возможности развития сложного сочетанного синдрома, включающего нарушение кровообращения в руке, компрессию плечевого сплетения, расстройства кровообращения в вертебрально-базиллярной системе. Компрессия звездчатого ганглия и позвоночного нерва при скаленус-синдроме запускает механизм рефлекторно-ангиоспастической формы синдрома позвоночной артерии [2]. В случае медиального расположения передней лестничной мышцы или латерального смещения позвоночной артерии возникает экстравазальная компрессия первого сегмента позвоночной артерии [1, 5] и вследствие этого — компрессионно-ирритативная форма синдрома позвоночной артерии [2].

Традиционно ангиохирургии и нейрохирургии производили вмешательства по поводу скаленус-синдрома (и других «синдромов выхода» из грудной клетки) из-за наличия компрессии подключичной артерии (ишемии руки) и патологии плечевого сплетения. Менее изученным является подход к хирургии данного синдрома при наличии той или иной симптоматики со стороны вертебрально-базиллярной

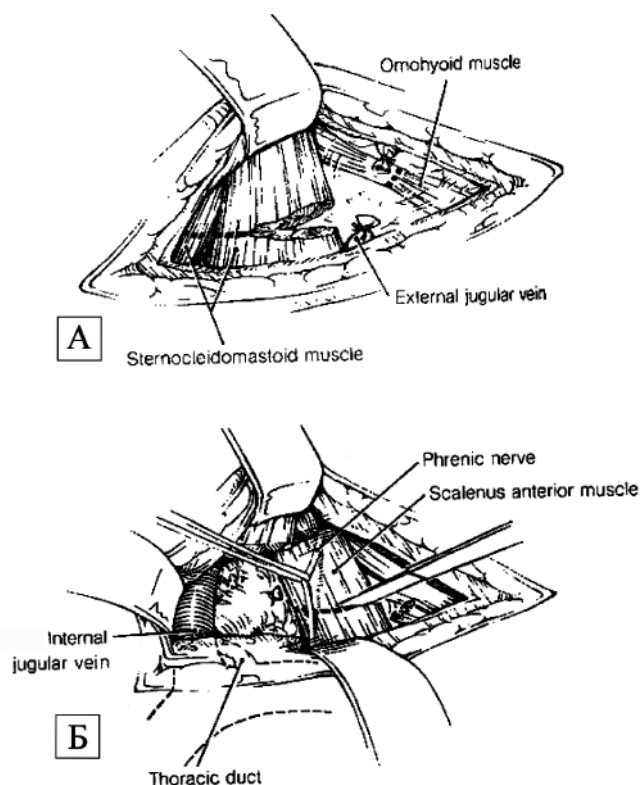


рис. 1: Этапы проведения скаленотомии (Haimovici H. et al., 1989)

системы (например, при синдроме позвоночной артерии). Выяснение особенностей патогенетических механизмов развития нарушений кровообращения в вертебрально-базилярной системе при скаленус-синдроме (в том числе на основе новейших методов визуализации мышечно-сосудистых взаимоотношений) должно позволить определить тактику лечения данной категории больных.

Клиническая картина скаленус-синдрома складывается из следующих симптомов:

- ишемии руки (парестезии, онемение и похолодание пальцев кисти, мышечная боль при физической нагрузке);
- поражения плечевого сплетения (боль в надплечье и плечевом поясе, слабость в руке, нарушения чувствительности);
- нарушений кровообращения в вертебрально-базилярной системе (зрительные и глазодвигательные расстройства, нарушения статики и координации движений, вестибулярные нарушения).

При физикальном обследовании у больных со скаленус-синдромом выявляется исчезновение или ослабление пульсации на лучевой и локтевой артериях при проведении функциональных проб. Наиболее характерными для скаленус-синдрома являются положительные результаты при проведении следующих проб [3]:

— *проба Адсона* — исчезновение или ослабление пульса при глубоком вдохе, поднимании подбородка и повороте головы в «больную» сторону; при этом может появиться систолический шум в проекции подключичной артерии;

— *проба с отведением рук* — исчезновение или ослабление пульсации при отведении руки, согнутой в локтевом суставе, и повороте головы в противоположную сторону; при проведении пробы может появиться систолический шум в проекции подключичной артерии;

— *проба Ланге* — снижение артериального давления на 20–30 мм рт. ст. при проведении пробы Адсона и пробы с отведением.

При ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) отмечается коллатеральный кровоток в лучевой артерии на фоне проведения функциональных проб. С помощью исследования акустических стволовых вызванных потенциалов можно выявить нарушение функции стволовых структур на различном уровне и тем самым подтвердить редукцию кровотока в вертебрально-базилярной системе.

До недавнего времени единственным методом обследования, позволяющим визуализировать прекращение кровотока по подключичной артерии, являлась рентгеноконтрастная ангиография. Исследования проводились при обычном положении головы и рук и при проведении функциональных проб. Однако применение рентгеноконтрастной ангиографии в диагностике скаленус-синдрома ограничено из-за инвазивности метода. Внедрение в клиническую практику в НИИ неврологии РАМН мультиспиральной компьютерной томографии в режиме ангиографии (сКТ-А) позволило нам впервые получить 3D-изображение компрессии подключичной артерии при скаленус-синдроме (см. далее). Мы не обнаружили в доступной литературе описаний результатов подобных исследований. Преимуществом данного метода является его высокая информативность и малая инвазивность.

Традиционным методом хирургического лечения скаленус-синдрома является скаленотомия. Операция выполняется в положении больного на спине с валиком под лопатками, поворотом головы в противоположную, «здоровую» сторону и опущенным книзу плечевым поясом. Разрез кожи производится над ключицей от яремной впадины; после пересечения подкожной мышцы резецируется ключичная ножка кивательной мышцы, затем пересекается наружная яремная вена (рис. 1, А). После разделения клетчатки обнаруживается передняя лестничная мышца. По ее передней поверхности проходит диафрагмальный нерв, который отводится. Мышца пересекается электроножом (рис. 1, Б). Подключичная артерия циркулярно выделяется. Концы пересеченной мышцы тщательно коагулируются с целью гемостаза и предупреждения повторного сращения мышцы и рецидива заболевания. Далее проводится гемостаз и послойное ушивание раны.

Опасность развития органических изменений стенки подключичной артерии и тромбоза подключичной вены вследствие их длительной компрессии может явиться показанием к профилактической операции.

Демонстрируемый случай наглядно иллюстрирует возможности современной диагностики и патогенетическое хирургическое лечение двустороннего скаленус-синдрома.

Больной Н.В., 47 лет, поступил в ангионейрохирургическое отделение Института неврологии РАМН в 2006 г. с жалобами на приступы головокружений и шаткости при ходьбе, онемение и быструю утомляемость правой руки, боли в мышцах правой руки после физической нагрузки, онемение и периодически возникающие боли в области надплечий.

Из анамнеза известно, что описанные жалобы у больного имеют место в течение 5–7 лет. Эти жалобы часто появляются после игры в волейбол, которым больной активно занимается с детского возраста по настоящее время. Неоднократно обследовался и лечился у невролога, принимал вазоактивные препараты с временным эффектом.

Амбулаторное обследование в НИИ неврологии РАМН дало следующие результаты:

— *МРТ головного мозга*: очаговой патологии не выявлено.

— *МТР шейного отдела позвоночника*: слабо выраженные проявления остеохондроза позвоночника.

— *Акустические стволовые вызванные потенциалы*: слияние II (кохлеарного) и III (верхнего оливарного) комплексов со снижением их амплитуды; нарушение функции слуховых структур на медуллопонтинном уровне, больше слева (рис. 2, А).

— *Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий*: структурных изменений брахиоцефальных артерий не выявлено.

— *УЗДГ*: при проведении исследования с отведением рук выявлена резко положительная проба на скаленус-синдром с обеих сторон.

Больной консультирован ангиохирургом и госпитализирован в ангионейрохирургическое отделение института для дальнейшего обследования и решения вопроса о хирургическом лечении.

При поступлении: общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Тоны сердца ясные. АД — 120/80 мм рт. ст. на обеих руках. Со стороны внутренних органов — без патологии.

Неврологический статус. Сознание ясное, адекватен, ориентирован. Горизонтальный мелкоразмашистый нистагм; в остальном со стороны черепных нервов значимых нарушений не выявляется. Объем движений и сила в конечностях полные, мышечный тонус не изменен. Глубокие сухожиль-

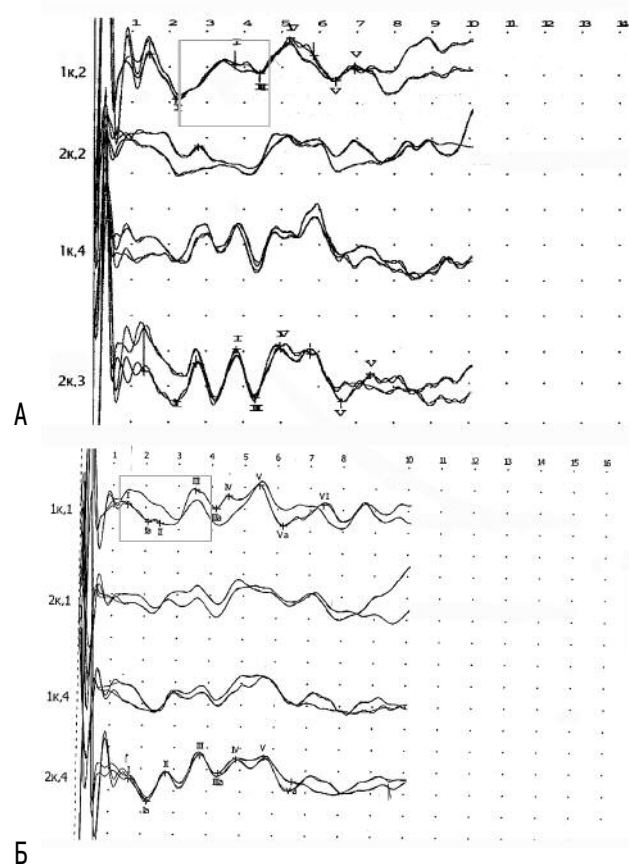


рис. 2: Результаты исследования акустических стволовых вызванных потенциалов:

А - до операции. Выявляется нарушение функции слуховых структур на медуллопонтинном уровне слева (деформация пиков обведена зеленым квадратом);

Б - после двух операций. Положительная динамика в виде четкого выделения верхнего оливарного пика (в квадрате)

ные и надкостничные рефлексы живые, патологических рефлексов нет. Пальценосовую пробу выполняет неуверенно с двух сторон. В пробе Ромберга пошатывается; определяется некоторая неуверенность при ходьбе (особенно при резких поворотах). Чувствительность, тазовые функции — не нарушены.

Местный статус. Пульсация лучевых и локтевых артерий определяется пальпаторно на обеих руках. Шумовой симптоматики в проекциях сонных, подключичных и позвоночных артерий нет. Определяются положительные пробы Адсона, Ланге и проба с отведением рук с обеих сторон. При проведении проб справа у больного появляется головокружение.

Данные дополнительных методов обследования.

— *Рутинные клиничко-биохимические показатели* в пределах нормы.

— *ЭКГ*: ритм синусовый, частота сердечных сокращений 78 в мин; нормальное положение электрической оси сердца.

— Рентгенография шейного отдела позвоночника: данных за наличие добавочных «шейных» ребер нет.

— сКТ-А (рис. 3, 4). Исследование выполнено на аппарате Brillians 16P (Philips). На серии томограмм, выполненных в режиме спирального сканирования с применением болюсного внутривенного контрастирования (Оптирей 300–100 мл) по стандартной программе, получены 3D-изображения экстракраниальных артерий. При исследовании пациента в обычной укладке патологии брахиоцефальных артерий не получено. При проведении пробы Адсона четко выявляется компрессия II сегмента подключичной артерии передней лестничной мышцей.

Клинический диагноз: скаленус-синдром с двух сторон. Синдром позвоночной артерии, рефлекторно-ангиоспастическая форма. Ишемия правой руки 2Б стадии. Компрессия плечевого сплетения с обеих сторон.

Таким образом, у данного больного проведенное обследование позволило определить следующие абсолютные показания к хирургическому лечению:

- компрессия обеих подключичных артерий;
- компрессия плечевого сплетения, плексопатия;
- ишемия правой руки 2Б стадии;
- опасность тромбоза подключичной артерии и

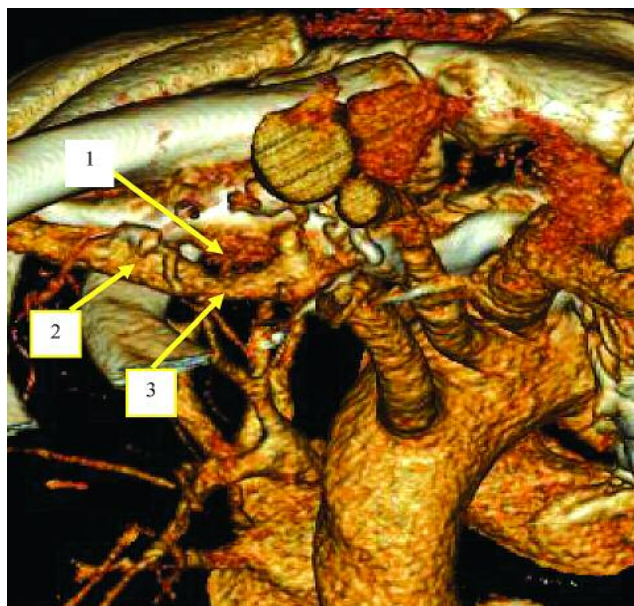


рис. 3: Мультиспиральная КТ-ангиограмма с болюсным внутривенным контрастированием
Компрессия подключичной артерии передней лестничной мышцей при проведении пробы Адсона:
1 – передняя лестничная мышца;
2 – подключичная артерия;
3 – место компрессии

подключичной вены;

— повторные преходящие нарушения кровообращения в вертебрально-базилярной системе.

Отметим, что само по себе наличие любого из перечисленных поражений является очевидным показанием к хирургическому лечению. По итогам обследования были установлены показания к поэтапной скаленотомии с обеих сторон.

Цель операции:

- ликвидация ишемии руки путем устранения компрессии подключичной артерии;
- ликвидация плексопатии путем устранения компрессии плечевого сплетения;
- ликвидация синдрома позвоночной артерии путем устранения компрессии звездчатого ганглия.

Первым этапом хирургического лечения была выполнена скаленотомия справа. Операция выполнялась по стандартной методике (см. выше). Интраоперационно выявлена гипертрофированная, уплотненная передняя лестничная мышца, значительно компримирующая правую подключичную артерию и плечевое сплетение (рис. 5). Проксимальнее мышцы подключичная артерия отчетливо пульсировала. Дистальнее передней лестничной мышцы пульсация артерии была крайне слабой. После скаленотомии подключичная артерия расправилась, ее пульсация стала отчетливой. Плечевое сплетение также было декомпримировано (рис. 6).



рис. 4: Положение пациента при проведении сКТ-А

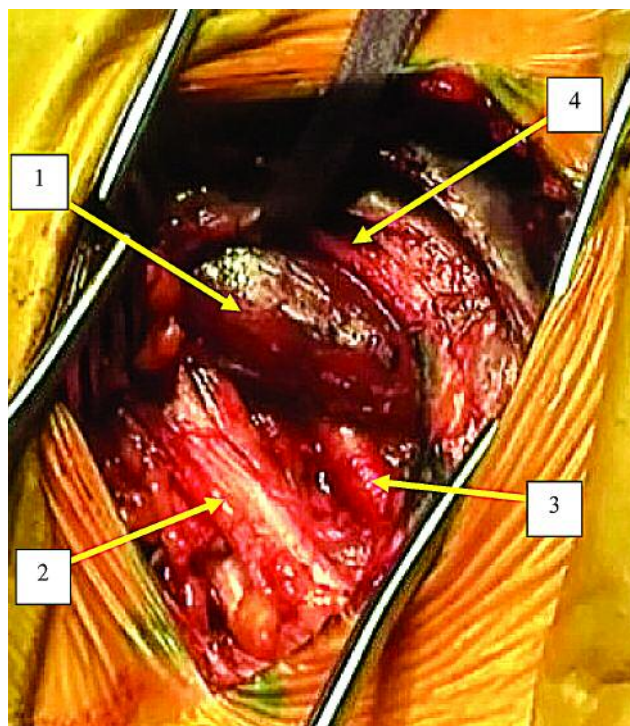


рис. 5: Гипертрофированная передняя лестничная мышца (интраоперационная фотография):
1 – передняя лестничная мышца; 2 – плечевое сплетение;
3 – подключичная артерия; 4 – диафрагмальный нерв

В ближайшем послеоперационном периоде у больного исчезли ишемия правой руки, симптомы компрессии правого плечевого сплетения. Проявлений синдрома позвоночной артерии в послеоперационном периоде также не отмечалось.

Через 8 дней вторым этапом хирургического лечения выполнена скаленотомия слева. Интраоперационные находки аналогичны первой операции.

Результаты основных инструментальных методов мониторинга в ближайшем послеоперационном периоде:

УЗДГ: кровоток по лучевым артериям магистральный; проба с отведением рук отрицательная.

Акустические стволовые вызванные потенциалы: определяется положительная динамика в виде четкого выделения верхнего оливарного пика (рис. 2, Б).

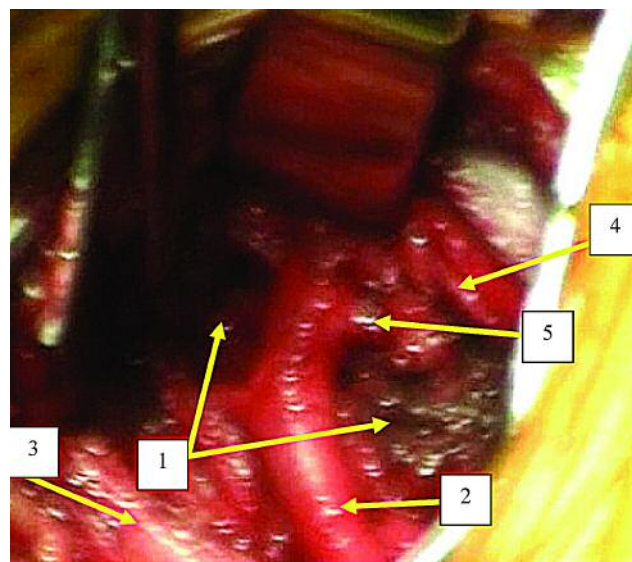


рис. 6: Выполненная скаленотомия (интраоперационная фотография):
1 – концы рассеченной и коагулированной передней лестничной мышцы;
2 – подключичная артерия; 3 – плечевое сплетение;
4 – диафрагмальный нерв; 5 – внутренняя грудная артерия

Раны зажили первичным натяжением. Косметические внутрикожные швы сняты на 8-е сутки. Больной выписан под наблюдение по месту жительства.

В настоящее время – через 3 месяца после операции – пациент жалоб не предъявляет, продолжает работать, начал активные занятия физкультурой. АД на обеих руках одинаковое. В неврологическом статусе – положительная динамика в виде исчезновения нистагма и исчезновения нарушений координации движений и равновесия.

Таким образом, представленное клиническое наблюдение демонстрирует современные возможности диагностики скаленус-синдрома при помощи мультиспиральной компьютерной томографии в режиме ангиографии. Данный случай показателен также в качестве иллюстрации оценки результатов патогенетического хирургического лечения скаленус-синдрома. Успех хирургического лечения данной категории больных во многом зависит от действий врача-невролога на догоспитальном этапе обследования пациента, своевременной диагностики и безотлагательного направления больного в ангиохирургический стационар.

Список литературы

1. Верецагин Н.В. Патология вертебрально-базилярной системы и нарушения мозгового кровообращения. М.: Медицина, 1980.
2. Зиновьева Г.А., Бабанина Л.П. Вертеброгенная патология шейного отдела и синдром позвоночной артерии. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета 2006; 1: 9—13.

3. Покровский А.В. Клиническая ангиология. М.: Медицина, 2004.
4. Haimovici H., Callow A.D., DePalma R.G. et al. Vascular surgery. USA 1989: 208—236.
5. Powers S.R., Drislane T.M., Nevins S. Intermittent vertebral artery compression. A new syndrome. Surgery 1961; 49: 257—264.

The first case of scalenus syndrome verified by multispiral CT angiography

V.L. Shchipakin, A.Yu. Koshcheev, L.P. Metvolkina, M.V. Krotenkova, A.V. Levshakova, I.S. Davydenko, A.O. Chechyotkin,
P.A. Fedin, N.V. Dobzhansky

Institute of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Key words: scalenus syndrome, scalenotomy, vertebral artery syndrome, computerized tomography, angiography.

In the case presented, we performed for the first time verification of compression of the subclavian artery by the scalenus anterior muscle, in scalenus syndrome, with the use of multispiral computerized tomography in the angiography regimen. Detailed description of the disease clinical picture is given, and indications and main steps of the operation (scalenotomy) are present-

ed. A clear positive effect of the performed surgical treatment is demonstrated, as confirmed clinically (disappearance of symptoms of right hand ischemia, right brachial plexus compression and vertebral artery syndrome) and by data of functional investigations (ultrasound dopplerography and brainstem auditory evoked potentials).

Региональный научно-практический центр "Инсульт и артериальная гипертония": форма сотрудничества кафедры вуза и академического института

В.В. Машин

Кафедра неврологии, нейрохирургии, физиотерапии и лечебной физкультуры Ульяновского государственного университета

Кафедра неврологии, нейрохирургии, физиотерапии и лечебной физкультуры Ульяновского государственного университета — совсем молодая. Ее костяк сформировался в составе доцентского курса по неврологии на объединенной кафедре медицинской психологии, неврологии и психиатрии, которой руководил проректор по учебной работе доцент Т.З. Биктимиров. В соответствии с приказом № 483 по Ульяновскому государственному университету от 3 июня 2005 г. в университете была создана самостоятельная кафедра в ее настоящем виде под руководством доктора медицинских наук В.В. Машина. Курсом нейрохирургии в составе кафедры руководит доктор медицинских наук А.И. Мидленко, курсом физиотерапии и лечебной физкультуры — доцент Т.К. Куликова.

В целях координации научных исследований, совершенствования системы оказания специализированной неврологической помощи больным с артериальной гипертензией (АГ), снижения заболеваемости населения АГ, снижения инвалидности и смертности от церебрального инсульта в 2004 г. на базе кафедры был организован на функциональной основе Региональный научно-практический центр «Инсульт и артериальная гипертензия». Он является сотрудничающим центром Научного центра по изучению инсульта Минздрава России при НИИ неврологии РАМН. Центр создан в рамках реализации Федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации» от 17 июля 2001 г. № 540. Создание центра было поддержано учеными советами НИИ неврологии РАМН и Ульяновского государственного университета.

Достижение указанных программных целей Регионального научно-практического центра «Инсульт и артериальная гипертензия» обеспечивается решением следующих основных задач:

- совместно с органами здравоохранения — разработка и осуществление комплекса мероприятий по повышению эффективности раннего выявления, лечения и реабилитации больных АГ, а также реабилитации больных с неврологическими осложнениями АГ;
- создание системы динамического контроля за эпидемиологической ситуацией с инсультом и АГ, а также системы учета больных инсультом и АГ в Ульяновской области;
- совершенствование системы последиplomной подготовки врачей-неврологов в области ангионеврологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений;
- разработка и апробация новых методов профилактики, диагностики, лечения АГ и реабилитации больных с АГ, перенесших церебральный инсульт.

Организация Регистра инсульта в г. Ульяновске

Эпидемиология сосудистых заболеваний мозга в Ульяновске изучается коллективом кафедры совместно с лабораторией эпидемиологии и профилактики заболеваний нервной системы НИИ неврологии РАМН (руководитель — профессор Ю.Я. Варакин). В соответствии с принятыми стандартами оценка эпидемиологической ситуации в регионе проводится на основании данных обследования *всех случаев* инсульта в Засвияжском районе Ульяновска с населением 175 924 человека (исключено сельское население).

Указанные эпидемиологические исследования проводятся с 1 ноября 2004 г. (аспирант кафедры — Е.Ю. Котова). На каждого больного инсультом заполняется унифицирован-



Кафедра неврологии, нейрохирургии, физиотерапии и лечебной физкультуры Ульяновского государственного университета
В первом ряду (справа налево): заведующий кафедрой докт. мед. наук В.В. Машин, заведующий курсом нейрохирургии докт. мед. наук, чл.-корр. РАЕН А.И. Мидленко. Во втором ряду (справа налево): заведующий методическим кабинетом М.В. Вдовина, канд. мед. наук доцент Л.А. Белова, канд. мед. наук доцент Вл.В. Машин, аспирант Н.Е. Золотухина, заведующий курсом физиотерапии и ЛФК канд. мед. наук доцент Т.К. Куликова

ная карта, разработанная лабораторией эпидемиологии и профилактики заболеваний нервной системы НИИ неврологии РАМН. Карта дополнена группами применяемых гипотензивных препаратов, дезагрегантов, гиполипидемических препаратов и фиксации продолжительности АГ.

Анализ данных регистра проводится в соответствии с рекомендациями ВОЗ — с учетом критериев диагностики первичного и повторного инсультов, смертельных и не смертельных случаев заболевания, расчетом показателей заболеваемости, смертности, летальности и др.

Получение объективных данных позволит адекватно планировать систему профилактических мероприятий, направленных на снижение заболеваемости инсультом, инвалидизации, повышение продолжительности и качества жизни.

Изучение состояния церебральной венозной циркуляции при гипертонической энцефалопатии

Клинические, лабораторно-инструментальные и морфологические аспекты патогенетической гетерогенности гипертонической энцефалопатии на кафедре разрабатывает доцент Л.А. Белова. Морфологические исследования изменений мозга, подтверждающие роль венозной системы в формировании лейкоареоза, проводятся совместно с лабораторией патологической анатомии НИИ неврологии РАМН (руководитель — профессор Т.С. Гулевская).

Целью работы является изучение патогенетической значимости венозной дисциркуляции головного мозга при гипертонической энцефалопатии на основе клинико-ультразвуковых и морфологических методик, с учетом влияния насосной функции сердца и циркадных ритмов АД и вегетативного тонуса.

В соответствии с поставленной целью изучаются неврологические синдромы у больных гипертонической энцефалопатией в зависимости от состояния артериальной и венозной гемодинамики; исследуется состояние артериального и венозного кровообращения головного мозга ультразвуковыми и ангиографическими методами на различных стадиях гипертонической энцефалопатии; изучается влияние вариабельности АД на развитие и характер венозной церебральной дисциркуляции; анализируется взаимосвязь венозных нарушений при гипертонической энцефалопатии и состояния насосной функции сердца; оцениваются данные КТ и морфологические изменения мозга, подтверждающие роль вен в формировании лейкоареоза.

Проблемы кардионеврологии. Региональная модель мониторингирования артериального давления

Церебральную и центральную гемодинамику при различных формах кардиальной патологии на кафедре изучает доцент Вл.В. Машин совместно с лабораторией кардионеврологии НИИ неврологии РАМН (руководитель лаборатории — докт. мед. наук А.В. Фонакин). Целью исследования является создание системы ранней диагностики церебральных осложнений при кардиальной патологии различной этиологии, включающей оценку центральной и церебральной гемодинамики, циркадных ритмов вегетативной нервной системы, учитывающей клинико-нейропсихологические синдромы поражения головного мозга.

К совместным проектам также относится изучение основных факторов риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний.

В Ульяновской области, как и в Российской Федерации в целом, сохраняется неблагоприятная эпидемиологическая ситуация по АГ, являющейся одним из самых распространенных и существенных факторов риска развития заболеваний системы кровообращения и смертности населения от них. По данным Регистра инсульта, у 91% больных инсультом регистрируется АГ.

В 2005 г. в Ульяновской области зарегистрировано 54 996 пациентов с повышенным АД, из них 555 детей и подростков. Ежегодно увеличивается число лиц с впервые выявленной АГ. Так, в 2002 г. впервые выявлено 3324 пациента с повышенным АД, в 2003 г. — 3488, в 2005 г. число впервые выявленных пациентов увеличилось уже до 4229 человек. В структуре причин общей смертности населения Ульяновской области (как и в целом по РФ) смертность от болезней системы кровообращения стоит на первом месте: в 2005 г. она составила 61,1% (61,6% — в 2003 г.).

Сложившаяся за последние десятилетия эпидемиологическая ситуация, связанная с ростом заболеваний системы кровообращения, представляет собой прямую угрозу здоровью населения, а наносимые ею потери приводят к значительному экономическому ущербу. В Ульяновской области ежегодно увеличивается число пациентов, получивших лечение в стационарных условиях по поводу АГ (9429 человек — в 2003 г., 10 663 — в 2004 г., 11300 — в 2005 г.). Чтобы добиться эффективных результатов, необходимо прежде всего сформировать у населения приоритетное отношение к проблеме своего здоровья. Важную роль в этом играет информирование населения об опасности АГ и ее последствиях, пропаганда знаний о здоровом образе жизни и рекомендации по искоренению вредных привычек.

В многочисленных исследованиях последних лет показано, что средние величины АД в большей степени воспроизводимы при повторных исследованиях, чем данные, получаемые при традиционных измерениях АД. Средние величины АД значительно сильнее коррелируют со степенью и выраженностью изменений органов-мишеней, позволяют получать дополнительную информацию по таким показателям неблагополучия, как повышенная вариабельность и искаженный суточный профиль АД, исключают гипердиагностику АГ при «гипертонии белого халата» и недооценку тяжести состояния у пациентов с кратковременными и ночными подъемами АД, а также надежнее оценивают эффективность проводимого лечения (Рогоза А.Н., 2006). Однако этот метод диагностики АГ в настоящее время используется только эпизодически.

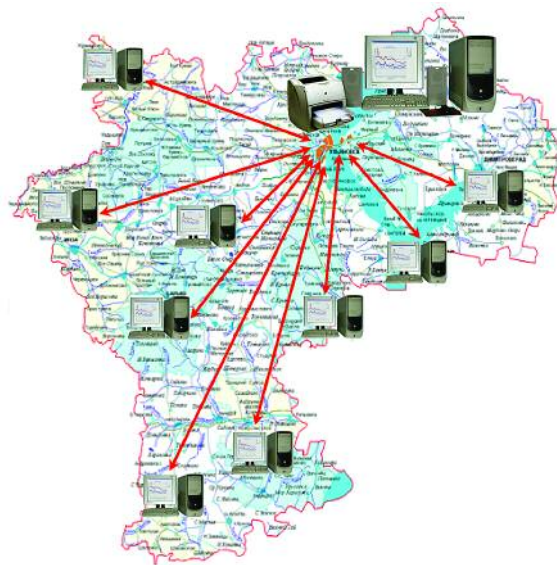
Борьба с АГ является одним из важнейших направлений деятельности по снижению уровня cerebrovasкулярных заболеваний, в связи с чем нами была предложена система для эффективного контроля за АГ и ее осложнениями.

Система предназначена для улучшения эффективности профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и снижения уровня демографических и социально-экономических потерь в регионе посредством:

- внедрения в медицинские учреждения Ульяновской области процедуры суточного мониторирования АД в группах риска;
- создания и хранения электронных баз данных, содержащих всю необходимую медицинскую информацию о состоянии здоровья и динамики заболеваний системы кровообращения в зависимости от назначаемого лечения каждого исследуемого пациента, а также статистическую информацию об уровне заболеваемости в целом по региону;
- оснащения врачей общей практики новой для них эффективной методикой лечения АГ и заболеваний системы кровообращения, позволяющей им быстро и коллегиально, с участием опытных профильных специалистов, принимать правильные решения по диагностике и направлению лечения пациентов.

Система должна состоять из 105 терминалов, расположенных в областных, городских и районных лечебно-профилактических учреждениях, кабинетах врачей общей практики и центральном сервере, расположенном в Ульяновском областном кардиологическом диспансере (см. рис.). Каждый терминал должен быть оснащен несколькими носимыми суточными мониторами АД (ИАДА-03Ул) и сердечно-сосудистой деятельности (СКМ-01Ул), разработанными на предприятиях Ульяновской области, а также персональным компьютером со специальным программным обеспечением «СДМ-терминал», позволяющим задавать план мониторингирования и считывать в память компьютера накопленную за время мониторингирования медицинскую информацию. Кроме этого, подключенный к компьютеру ADSL-модем обеспечивает быструю связь через Интернет с центральным сервером. В терминалах специалисты на местах непосредственно осуществляют процедуру мониторингирования состоящих на учете пациентов.

В состав центрального сервера входит несколько персональных компьютеров, оснащенных программой «СДМ-сервер» и обеспечивающих связь с терминалами и внешни-



ми базами данных (при необходимости), криптозащиту всей передаваемой через Интернет информации, ее автоматический анализ и составление электронных баз данных (электронные медицинские карты и истории болезни каждого пациента со своим персонализированным сетевым номером), а также статистические и динамические данные по уровню и характеру сердечно-сосудистых заболеваний в регионе в целом. При анализе поступающей из терминалов информации специальное программное обеспечение «СДМ-сервер» автоматически определяет пациентов, у которых имеет место превышение показателей рассчитанных параметров критических величин, и выделяет их на экране мониторов центрального сервера в «опасную» группу. Опытные специалисты, обслуживающие центральный сервер, имеют возможность, изучив информацию удобных для восприятия электронных форм, быстро и коллегиально поставить диагноз и назначить лечение в каждом конкретном случае. Назначение оформляется полуавтоматически, при

этом врач вручную заполняет только около 5% информации в электронную медицинскую карту, которая затем отправляется в терминал для лечащего врача на месте и в базу данных для пополнения истории болезни пациента. Терминалы и центральный сервер оборудованы также устройствами видеоконференц-связи для осуществления, при необходимости, дистанционного диалога «опытный специалист — врач общей практики — пациент».

Электронные медицинские карты и истории болезни упрощают проведение диспансеризации и ведения регистра АГ.

Система получила высокую оценку в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК Росздрава (проф. А.Н. Рогоза, 2006), Научно-исследовательском центре профилактической медицины, НИИ неврологии РАМН (докт. мед. наук А.В. Фонакин, канд. мед. наук Л.А. Гераскина), поддержана решением правительства Ульяновской области. Мониторы АД, разработанные кафедрой совместно с Ульяновским конструкторским бюро приборостроения, получили золотую медаль на Женевском салоне новых технологий (апрель 2006 г.).

Предлагаемая система позволит резко улучшить эффективность лечения сердечно-сосудистых заболеваний при одновременном снижении его стоимости за счет стационар- и импорт-замещающих технологий.

Кроме этого, серийное производство этой новой техники позволит создать новые рабочие места, что в определенной мере поможет улучшить социально-экономическую ситуацию в Ульяновской области, внесет вклад в формирование позитивного имиджа области.

Проблема постинсультной атрофии мозга

В настоящее время большой интерес вызывает проблема вторичных атрофических изменений головного мозга, которые развиваются через 3–12 месяцев после ишемического

го инсульта в областях, отдаленных от первичного очага поражения.

Разработка данной проблемы с использованием некоторых новых возможностей нейровизуализации и специальных математических программ проводится нами совместно с неврологической клиникой Университета им. Г. Гейне в Дюссельдорфе (профессор J. Seitz Rudiger) под научно-методическим руководством НИИ неврологии РАМН. Более детально данная технология будет представлена нами в одной из ближайших публикаций.

Вторичные атрофические изменения после перенесенного инсульта могут затрагивать поверхностные и глубокие отделы, белое и серое вещество головного мозга. Например, корковые инфаркты приводят к редукции вещества мозга в подкорковых структурах (переключающих узлах — например, в таламусе, мозолистом теле). Субкортикальные инфаркты вызывают атрофию в отдаленных корковых и подкорковых структурах, контралатеральном полушарии головного мозга (так называемые зеркальные очаги), мозжечке. Изучение процессов развития, формирования и локализации очагов вторичной атрофии расширяет знания об эффекте, возникающем при ишемическом поражении головного мозга, а также улучшает понимание механизмов постишемической пластичности и компенсации утраченных функций, позволяет решать прогностические вопросы у конкретного пациента. Разработка данной проблемы ставит новые цели для терапевтического вмешательства, направленного на предотвращение вторичных изменений головного мозга, особенно в первые часы после начала церебральной ишемии.

Новые перспективы научных исследований нашей кафедры и дальнейшего развития сотрудничества с Институтом неврологии РАМН и другими ведущими центрами мы видим, с учетом имеющегося у коллектива кафедры задела и профиля деятельности, в разработке вопросов нейрореабилитации и нейропсихологии при сосудистых и травматических заболеваниях мозга.

Научный совет по неврологии

РАМН и Минздравсоцразвития России

Научный совет по неврологии уже на протяжении нескольких десятилетий объединяет научное неврологическое сообщество России (ранее союзного государства), координируя исследования по различным направлениям и проблемам неврологии. Более 25 лет назад, а точнее — в декабре 1980 г., был издан приказ Минздрава СССР (№ 1285) «О совершенствовании методов и форм организации и управления медицинской наукой». В последующем, в 1982 и в 1983 гг. вышли еще 2 приказа (№ 400 и 707), вносящие дополнения и изменения в первый. Этими тремя приказами создана система управления медицинской наукой в стране. Были разработаны «Положение о научном совете и проблемных комиссиях», «Положение о головном учреждении», «Положение о планировании и координации научно-исследовательских работ в области медицины», «Перечень научных советов» с головными учреждениями по каждой проблеме.

Научные советы по комплексным проблемам медицины являются общественным, постоянно действующим, научным и методическим органом, созданным для координации и развития научных исследований в области медицины в Российской Федерации. С 1993 г. они имеют межведомственную подчиненность — РАМН и Минздрава (в настоящее время — Минздравсоцразвития России).

Последним приказом, регламентирующим деятельность научных советов в медицине, является приказ Российской академии медицинских наук и Министерства здравоохранения Российской Федерации № 21/63 от 26.02.03 г. «О Научных советах РАМН и Минздрава России по комплексным проблемам медицины».

Все эти годы головным учреждением Научного совета по неврологии является НИИ неврологии РАМН. Научные советы в своей деятельности руководствуются федеральными законами, указами и распоряжениями Президента Российской Федерации, постановлениями и распоряжениями Правительства Российской Федерации, приказами и нормативными документами Российской академии медицинских наук и Министерства здравоохранения и социально-го развития Российской Федерации.

Основными задачами Научного совета являются:

- участие в решении задач по проведению и реализации единой государственной научно-технической и инновационной политики;
- совершенствование координации научной деятельности медицинских научных организаций и высших учебных заведений в развитии комплексной проблемы медицины.

Научный совет по неврологии координирует научную деятельность в области неврологии более 80 научно-исследовательских учреждений России, среди которых основное большинство составляют неврологические кафедры медицинских вузов России (медицинских академий, университетов, медицинских факультетов общеобразовательных университетов) и институтов усовершенствования врачей (академий последипломного медицинского образования). В число курируемых учреждений входят также отдельные подразделения, занимающиеся неврологическими проблемами, ряда научно-исследовательских институтов различного профиля.

Новая структура и персональный состав Научного совета по неврологии и его проблемных комиссий были утверждены в феврале 2005 г. В настоящее время в составе совета функционируют четыре проблемных комиссии:

- «Заболевания центральной нервной системы»;

- «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния»;
- «Заболевания периферической нервной системы и болевые синдромы»;
- «Фундаментальные проблемы неврологии».

Научным советом по неврологии и его проблемными комиссиями проведены и планируются следующие наиболее крупные научно-практические мероприятия:

2005 год

- Симпозиум «Реабилитация после инсульта: проблемы и решения» (в рамках XII Российского национального конгресса «Человек и лекарство») (Москва, апрель).
- Симпозиум «Актуальные проблемы и новейшие технологии в ангионеврологии» (в рамках XII Российского национального конгресса «Человек и лекарство») (Москва, апрель).
- Симпозиум «Эпилепсия и деменция» (Москва, апрель).
- Международная конференция «Эпилепсия — диагностика, лечение, социальные аспекты» (в рамках XII Российского национального конгресса «Человек и лекарство») (Москва, апрель).
- Научно-практическая конференция «Современные подходы к диагностике и лечению рассеянного склероза» (Москва, июнь).
- Российская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы острой и хронической боли» (Самара, июнь).
- Пленум Проблемной комиссии «Заболевания периферической нервной системы и болевые синдромы», посвященный вопросам организации помощи пациентам со скелетно-мышечными болевыми синдромами (Самара, июнь).
- Школа-семинар для неврологов Центрального федерального округа «Актуальные проблемы клинической неврологии» (Смоленск, сентябрь).
- Конференция главных специалистов-неврологов ЦФО «Стандарты в лечении рассеянного склероза, эпилепсии, паркинсонизма» (Ступино, ноябрь).
- Пленум Проблемной комиссии «Заболевания центральной нервной системы» и научно-практическая конференция неврологов Ярославской области, посвященные проблемам восстановительной неврологии (Ярославль, ноябрь).
- Конференция «Когнитивные расстройства: современные аспекты диагностики и лечения» (Москва, декабрь).
- Ряд межрегиональных и межобластных научно-практических конференций, организованных членами Научного совета и его проблемных комиссий (Екатеринбург, Уфа и др.).

2006 год

- Совместный пленум Проблемных комиссий «Заболевания центральной нервной системы» и «Фундаментальные проблемы неврологии» и симпозиум «Новые технологии в нейровизуализации: диагностика и контроль лечения» (в рамках XIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство») (Москва, апрель).
- Симпозиум «Качество оказания помощи больным эпилепсией» (в рамках XIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство») (Москва, апрель).
- Конференция с международным участием «Диагностика, лечение и социальные аспекты эпилепсии» (Санкт-Петербург, июль).

- Российская научно-практическая конференция «Боли в спине и миофасциальные болевые синдромы» (Казань, сентябрь).
- Пленум проблемной комиссии «Фундаментальные проблемы неврологии» на тему «Фундаментальные основы нейропластичности при заболеваниях центральной нервной системы» (Красноярск, сентябрь).
- В рамках Национальной программы в области сосудистой патологии мозга «Академия неврологии и инсульта» проведены школы-семинары для практических врачей по ангионеврологии в Красноярске, Уфе и Краснодаре.

2007 год

- Пленум Научного совета «Неврологическая наука: современное состояние и перспективы развития» (Москва, февраль);
- Симпозиум «Болезнь Паркинсона: современная концепция постоянной дофаминэргической стимуляции» (Москва, март);
- Научно-практическая конференция с международным участием «Транскраниальная магнитная стимуляция и вызванные потенциалы мозга в диагностике и лечении неврологических больных» (Москва, апрель);
- Симпозиум «Эпилепсия — диагностика, лечение и социальные аспекты» (в рамках XIV Национального конгресса «Человек и лекарство») (Москва, апрель);
- Пленум Проблемной комиссии «Заболевания периферической нервной системы и болевые синдромы», посвященный вертеброгенным болевым синдромам (в рамках Российской научно-практической конференции с международным участием «Хронические болевые синдромы») (Новосибирск, 23–25 мая);
- I Национальная конференция с международным участием «Нейроинфекции» (Москва, 28–29 мая);
- Всероссийский научный конгресс «В.М. Бехтерев — основоположник нейронаук: творческое наследие, история и современность» (Казань, июнь–июль);

- Конференция неврологов г. Москвы «Пароксизмальные состояния в неврологии» (Москва, октябрь);
- Всероссийская конференция с международным участием «Структурно-функциональные и нейрохимические закономерности асимметрии и пластичности мозга» (Москва, 24–25 октября);
- Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Головные боли» (Москва, 13–15 декабря);
- Рабочие совещания в регионах по вопросам развития научных исследований по проблеме, координации НИР, а также школ и циклов лекций по актуальным проблемам неврологии, активное участие в работе региональных неврологических форумов.

Неврологическое научное сообщество страны — это огромный потенциал, позволяющий с оптимизмом смотреть на будущее отечественной неврологической науки.

Научный совет по неврологии заинтересован в дальнейшем расширении контактов с учеными-неврологами как внутри страны, так и за ее пределами, готов к широкому обсуждению различных проблем клинической и фундаментальной неврологии, вопросов совершенствования организации деятельности совета и его проблемных комиссий, повышения эффективности научных исследований в медицине, предложений по подготовке новых нормативных актов, направленных на улучшение качества специализированной неврологической помощи.

Председатель совета, директор НИИ неврологии РАМН, член-корреспондент РАМН, профессор З.А. Суслина

Ученый секретарь кандидат медицинских наук В.М. Пивоварова

Бюро Научного совета по неврологии РАМН и Минздравсоцразвития России

Председатель Научного совета:

Суслина Зинаида Александровна,
директор НИИ неврологии РАМН, член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор

Заместители председателя:

Скворцова Вероника Игоревна,
заведующая кафедрой фундаментальной и клинической неврологии с курсами нейрохирургии, лабораторной, функциональной и нейроручевой диагностики РГМУ Росздрава,
член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор

Иллариошкин Сергей Николаевич,
заместитель директора по научной работе, руководитель отдела исследований мозга НИИ неврологии РАМН,
доктор медицинских наук, профессор

Ученый секретарь:

Пивоварова Валентина Матвеевна,
руководитель научно-координационного отдела НИИ неврологии РАМН, кандидат медицинских наук

Председатели проблемных комиссий:

— «Заболевания центральной нервной системы»

Пирадов Михаил Александрович,
заместитель директора по научной работе, руководитель нейрореанимационного отделения НИИ неврологии РАМН,
доктор медицинских наук, профессор

— «Заболевания периферической нервной системы и болевые синдромы»

Яхно Николай Николаевич,
заведующий кафедрой нервных болезней
ММА имени И.М. Сеченова Росздрава, академик РАМН,
доктор медицинских наук, профессор

— «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния»

Авакян Гагик Норайрович,
заведующий курсом ФУВ кафедры неврологии и нейрохирургии РГМУ Росздрава,
председатель Противозлептической лиги России,
доктор медицинских наук, профессор

— «Фундаментальные проблемы неврологии»

Ганнушкина Ирина Викторовна,

руководитель лаборатории экспериментальной патологии нервной системы НИИ неврологии РАМН, академик РАМН,
доктор медицинских наук, профессор

Национальная программа «Академия неврологии и инсульта»

Бользни нервной системы и в первую очередь сосудистые заболевания головного мозга остаются в центре внимания общества в связи с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией с инсультом в России, ограниченностью современных возможностей нейрореабилитации и катастрофическими последствиями различных форм неврологической патологии для физического и психического здоровья нации. В данной области как никогда требуется интеграция усилий ведущих ученых страны, практических неврологов, организаторов здравоохранения. Не вызывает сомнений, что проблема сосудистых и других заболеваний нервной системы станет одной из ключевых в рамках национального проекта «Здоровье».

В этой связи Научным советом по неврологии РАМН и Минздравсоцразвития России и НИИ неврологии РАМН при содействии фармацевтической компании «Никомед» разработана совместная Национальная программа, которая получила название **«Академия неврологии и инсульта»**. В рамках программы предполагается организация регулярных школ в регионах страны по различным проблемам неврологических и в первую очередь цереброваскулярных заболеваний, привлечение ведущих зарубежных специалистов для проведения мастер-классов и чтения лекций, организация первого в России специализированного неврологического центра телемедицины, а также учреждение нового общероссийского рецензируемого научно-практического журнала **«Анналы клинической и экспериментальной неврологии»**, первый номер которого у вас в руках.

Мы надеемся, что реализация программы **«Академия неврологии и инсульта»** будет способствовать успешной реализации разрабатываемой стратегии борьбы с социально значимыми заболеваниями в Российской Федерации, которая должна охватывать все уровни здравоохранения и медицинской науки — от разработки новых технологий диагностики, лечения и профилактики до последипломной подготовки врачей и повышения уровня медицинских знаний населения страны.

Уже в год принятия программы (2006) в рамках **«Академии неврологии и инсульта»** были успешно проведены три школы по сосудистой патологии мозга в Уфе, Красноярске и Краснодаре. Врачи-неврологи этих крупных регионов прослушали цикл лекций, посвященных различным аспектам цереброваскулярных заболеваний: «Сосудистая патология мозга: достижения и перспективы», «Артериальная гипертония и инсульт», «Патоморфология нарушений мозгового кровообращения», «Нейровизуализация при цереброваскулярной патологии», «Современные технологии лечения геморрагических инсультов», «Патогенетическая терапия

ишемических нарушений мозгового кровообращения», «Ишемический инсульт в молодом возрасте», «Введение в нейрореаниматологию», «Антитромботическая терапия при цереброваскулярной патологии», «Антигипертензивная терапия при цереброваскулярной патологии», «Основы кардионеврологии», «Хронические сосудистые заболевания головного мозга», «Реабилитация после инсульта». В составе лекторов—ведущие отечественные специалисты в области цереброваскулярной патологии: директор НИИ неврологии РАМН, член-корреспондент РАМН, профессор З.А. Суслина, заместитель директора института по науке профессор М.А. Пирадов, профессора и доктора медицинских наук — А.С. Кадыков, Т.С. Гулевская, Л.А. Калашникова, М.М. Танащян, А.В. Фонакин, Л.А. Гераскина.

Проведение двухдневных школ во всех указанных городах осуществлялось при активном участии местных органов здравоохранения, а также сотрудников кафедр медицинских институтов. Информация о программах лекций, лекторском составе была разослана в местные органы здравоохранения за месяц до предполагаемого срока проведения школ. На местах формировались списки участников, информация о времени и месте проведения школы распространялась среди медицинских учреждений региона, обеспечивалась доставка слушателей из отдаленных районов. По завершении школ все участники-слушатели получили сертификат единого образца.

Первую школу, проведенную в г. Уфе 20—21 февраля, открыл ректор Башкирского медицинского института член-корреспондент РАМН В.С. Тимербулатов, отметивший чрезвычайную важность и значимость проводимого мероприятия. В работе двухдневного цикла активное участие приняли профессора неврологических кафедр Р.В. Магжанов, Л.Б. Новикова, Н.А. Борисова. Сертификаты участия были выданы 250 специалистам из всех районов Башкирии.

Проведение очередной школы в г. Красноярске 2—3 октября было совмещено с пленумом Научного совета по неврологии РАМН и Минздравсоцразвития России «Фундаментальные основы нейропластичности при заболеваниях центральной нервной системы» (он проходил 30 сентября). Это заметно расширило аудиторию и представительность данного мероприятия, подняло его уровень и дало уникальную возможность большей части слушателей школы (а всего сертификаты получили около 450 специалистов) непосредственно принять участие в обсуждении фундаментальных вопросов нейропластичности в патохимическом, молекулярно-биологическом и реабилитационном аспектах. В качестве гостеприимных хозяев выступили ректор КрасГМА профессор И.П. Артюхов, проректор по международной деятельности и руководитель программы «Ней-

ронауки» А.Б. Салмина, профессора С.В. Прокопенко и В.А. Руднев.

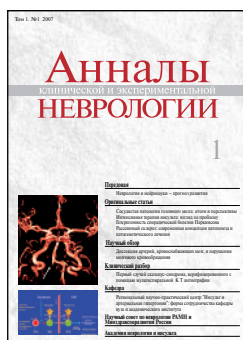
Весьма насыщенной оказалась и школа в г. Краснодаре 30–31 октября, где в работе наряду с неврологами всего Кубанского края чрезвычайно активными и заинтересованными слушателями оказались местные кардиологи, а также ангио- и кардиохирурги. Этому способствовала напряженная и продуманная работа местных органов здравоохранения, в первую очередь главного невролога края М.А. Барабановой и главного кардиолога Е.Д. Космачева. Всего по завершении этой школы сертификаты получили около 500 врачей.

Школа ангионеврологии состоялась 18-19 января 2007 года в г. Иваново.

Удачным во время проведения школ следует признать опыт распространения специальной научно-практической лите-

ратуры, и в первую очередь альманаха «Академия неврологии и инсульта» – первого из серии сборников, который был подготовлен по материалам лучших статей ведущих сотрудников НИИ неврологии РАМН и приурочен к работе школы в Красноярске.

В ходе оживленной и заинтересованной дискуссии со слушателями школы, представителями органов здравоохранения, сотрудниками кафедр и научных учреждений были не только обсуждены различные аспекты диагностики, лечения и профилактики наиболее распространенных заболеваний нервной системы, но и поставлен ряд вопросов, касающихся совершенствования нормативных актов в области неврологии, стандартов лечения и, конечно, финансирования. Были высказаны пожелания продолжить подобные встречи, а также расширить тематику лекционных циклов за счет активного обсуждения не только сосудистых, но и других, наиболее распространенных заболеваний нервной системы.



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 x 295 мм) с полями 2,5 см со всех сторон текста. Она должна включать: 1) титульный лист; 2) резюме; 3) ключевые слова и сокращенный заголовок; 4) введение; 5) материалы и методы; 6) результаты; 7) обсуждение; 8) библиографический указатель; 9) таблицы; 10) подписи к рисункам; 11) иллюстрации.

К рукописи в обязательном порядке прилагается электронная версия, идентичная печатной, – на электронном носителе либо в виде файла (файлов), присланного в редакцию по электронной почте.

К статье необходимо приложить официальное направление учреждения, в

котором проведена работа. На первой странице статьи должна быть подпись научного руководителя или иного официального лица, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице – подпись ответственного (корреспондирующего) автора.

Титульный лист должен содержать: 1) название статьи – информативное и достаточно краткое; 2) фамилии и инициалы авторов; 3) полное название учреждения, в котором выполнялась работа; 4) фамилию, имя, отчество, полный почтовый адрес, номера телефонов и факса, адрес электронной почты автора, ответственного за контакты с редакцией; 5) сокращенный заголовок (колонититул) для помещения сверху страниц в журнале.

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.

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.

Иллюстрации (рисунки, диаграммы, фотографии) представляются в 2-х экземплярах. Фотографии должны быть выполнены в глянцевом варианте, представлены на электронном носителе с разрешением 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.

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: сна-

чала 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 лечения 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.

Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

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

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

NYCOMED

КАРДИОМАГНИЛ®

Положа руку на сердце



Уникальная низкодозовая комбинация
ацетилсалициловой кислоты и гидроксида магния
для первичной и вторичной профилактики
тромбообразования

Первая комбинация ацетилсалициловой
кислоты и гидроксида магния в России

Антацидный компонент препарата –
гидроксид магния, устраняет ulcerогенное
действие кислоты на слизистую желудка

Специальные кардиологические дозировки –
75 мг и 150 мг, соответствующие
международным стандартам





Области применения в составе комплексной терапии при лечении различных неврологических заболеваний

- **Острый период инсульта, постгипоксической энцефалопатии, ЧМТ:**
по 250–500 мл 10–20% раствора в/в капельно 10–14 дней, далее по 400–800 мг (10–20 мл) в/в капельно 10 дней
- **Реабилитационный период:**
по 400–800 мг (10–20 мл) в/в капельно 10–14 дней, далее по 1 таблетке 3 раза в день не менее 14 дней
- **Дисциркуляторные энцефалопатии различного генеза:**
по 400–800 мг (10–20 мл) в/в капельно 10–14 дней, далее по 1 таблетке 3 раза в день не менее 3 недель
- **Дискогенная радикулопатия:**
по 200 мг (5 мл) в/м 10–14 дней