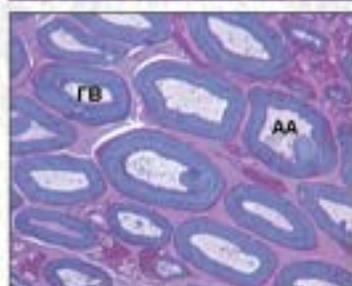
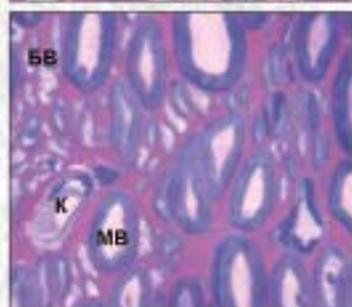
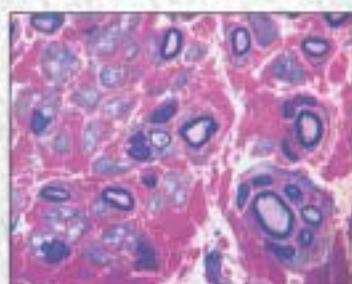


Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

1



Оригинальные статьи

Клиническая неврология

Венозное тромбообразование и система гемореологии и гемостаза
Показатели эндотелиальной дисфункции и реологические свойства крови при инсульте
Нарушения углеводного обмена и церебральный атеросклероз
Когнитивные вызванные потенциалы и оперативная память

Экспериментальная неврология

Структурная реорганизация нервов при переломах костей

Технологии

Резистентность к аспирину
Эффективность карнозина в составе нанолипосом и S-пролокс-карнозина в условиях ОС

Клинический разбор

Фебрильный эпилептический статус у ребенка: FIRES-синдром

Литературный обзор

Феномен нейропластичности при ишемическом инсульте
Генетические факторы инсульта

Информация

Научному центру неврологии – 70 лет

Главный редактор

М.А. Пирадов — д.м.н., проф., член-корреспондент РАН

Заместители главного редактора

С.Н. Иллариошкин — д.м.н., проф. М.М. Танашян — д.м.н., проф.

Ответственный секретарь

Е.В. Гнедовская — к.м.н.

Редакционная коллегия

Г.Н. Авакян — д.м.н., проф.
Н.Н. Боголепов — д.м.н., проф., академик РАН
Ю.Я. Варакин — д.м.н., проф.
Т.С. Гулевская — д.м.н., проф.
И.А. Завалишин — д.м.н., проф.
А.С. Кадыхов — д.м.н., проф.
Л.А. Калашникова — д.м.н., проф.
В.Н. Корниенко — д.м.н., проф., академик РАН
В.Г. Скребицкий — д.б.н., проф., член-корреспондент РАН
В.Л. Фейгин — д.м.н., проф.
Н.Н. Яхно — д.м.н., проф., академик РАН

Редакционный совет

Г.Н. Бельская — д.м.н., проф.
А.И. Григорьев — д.м.н., проф., академик РАН
Е.И. Гусев — д.м.н., проф., академик РАН
М.Ф. Исмагилов — д.м.н., проф.
С.А. Лимборская — д.б.н., проф.
Л.Б. Лихтерман — д.м.н., проф.
К.В. Лядов — д.м.н., проф., член-корреспондент РАН
В.В. Машин — д.м.н., проф.
Л.Б. Новикова — д.м.н., проф.
М.М. Одинак — д.м.н., проф., член-корреспондент РАН
П.И. Пилипенко — д.м.н., проф.
С.В. Прокопенко — д.м.н., проф.
А.А. Скоромец — д.м.н., проф., академик РАН
И.Д. Столяров — д.м.н., проф.
А.И. Федин — д.м.н., проф.
Л.Г. Хаспеков — д.б.н.
Л.А. Черникова — д.м.н., проф.
В.П. Чехонин — д.м.н., проф., академик РАН
В.И. Шмырев — д.м.н., проф.

Editor-in-Chief

Professor M.A. Piradov — D.Med.Sci, corresponding member of the Russian Academy of Sciences

Deputy Editors

Professor S.N. Illarioshkin — D.Med.Sci Professor M.M. Tanashyan — D.Med.Sci

Executive Editor

E.V. Gnedovskaya — Ph.D.

Editorial Board

Professor G.N. Avakyan — D.Med.Sci
Professor N.N. Bogolepov — D.Med.Sci, member of the Russian Academy of Sciences
Professor V.L. Feigin — D.Med.Sci
Professor T.S. Gulevskaya — D.Med.Sci
Professor A.S. Kadykov — D.Med.Sci
Professor L.A. Kalashnikova — D.Med.Sci
Professor V.N. Korniyenko — D.Med.Sci, member of the Russian Academy of Sciences
Professor V.G. Skrebitskiy — D.Biol.Sci, corresponding member of the Russian Academy of Sciences
Professor Yu.Ya. Varakin — D.Med.Sci
Professor N.N. Yakhno — D.Med.Sci, member of the Russian Academy of Sciences
Professor I.A. Zavalishin — D.Med.Sci

Editorial Council

Professor G.N. Belskaya — D.Med.Sci
Professor V.P. Chekhonin — D.Med.Sci, member of the Russian Academy of Sciences
Professor L.A. Chernikova — D.Med.Sci
Professor A.I. Fedin — D.Med.Sci
Professor A.I. Grigoryev — D.Med.Sci, member of the Russian Academy of Sciences
Professor Ye.I. Gusev — D.Med.Sci, member of the Russian Academy of Sciences
Professor M.F. Ismagilov — D.Med.Sci
L.G. Khaspekov — D.Biol.Sci
Professor L.B. Likhterman — D.Med.Sci
Professor S.A. Limborskaya — D.Med.Sci
Professor K.V. Lyadov — D.Med.Sci, corresponding member of the Russian Academy of Sciences
Professor V.V. Mashin — D.Med.Sci
Professor V.V. Novikova — D.Med.Sci
Professor M.M. Odnak — corresponding member of the Russian Academy of Sciences
Professor P.I. Pilipenko — D.Med.Sci
Professor S.V. Prokopenko — D.Med.Sci
Professor V.I. Shmyrev — D.Med.Sci
Professor A.A. Skoromets — D.Med.Sci, member of the Russian Academy of Sciences
Professor I.D. Stolyarov — D.Med.Sci

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

Annals of clinical and experimental neurology

Том 10. № 1 2016
www.annaly-nevrologii.ru

УЧРЕДИТЕЛИ: ФГБНУ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ» (ФГБНУ НЦН) И ЗАО «РКИ СОВЕРО ПРЕСС».

© Издатель ЗАО «РКИ Соверо пресс». Генеральный директор: В.Б. Тараторкин.

Отдел развития и распространения: К.А. Бабаскина, верстка: А.А. Виноградова, редакторы: М.И. Лаптева, С.М. Сосновская.

Россия, 125130 Москва, 4-й Новопадомосковский пер., д. 4. Тел.: +7 (499) 159-98-47, e-mail: soveropress@bk.ru, www.annaly-nevrologii.ru, www.soveropress.ru

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства

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

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

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

Инструкция для авторов размещена на сайте www.annaly-nevrologii.ru. Плата с аспирантов за публикации не взимается.

Рукописи и иллюстрации не возвращаются. За содержание рекламных публикаций ответственность несет рекламодатель.

Журнал рецензируемый, выходит 4 раза в год, тираж до 4 100 экз.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Подписка в редакции и на сайте. Подписной индекс в каталоге «Пресса России»: 11878 (на год), 29662 (на полгода).

На 1-й с. обложки: рис. 2 из статьи Т.Н. Варсеговой и др. (с. 37)

В номере:

Поздравляем с юбилеем!

5

Оригинальные статьи

6

Клиническая неврология

Венозное тромбообразование и функциональное состояние системы гемореологии и гемостаза у пациентов с инсультом

*Ю.В. Рябинкина, М.А. Пирадов, М.М. Танашиян, А.А. Шабалина, М.В. Костырева
ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)*

Venous thrombogenesis and functional state of the hemorheology and hemostasis system in stroke patients

*Yu.V. Ryabinkina, M.A. Piradov, M.M. Tanashyan, A.A. Shabalina, M.V. Kostyрева
Research Center of Neurology, Moscow, Russia*

Показатели эндотелиальной дисфункции и реологические свойства крови в остром периоде ишемического инсульта

14

*М.Н. Ажермачева, В.М. Алифорова, Д.М. Плотников, О.И. Алиев, М.А. Соловцов, К.И. Буркова, М.Б. Плотников
Кафедра неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет»*

Минздрава России (Томск); Лаборатория фармакологии кровообращения ФГБУ

«Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга» (Томск);

Региональный сосудистый центр для лечения острых нарушений мозгового кровообращения ОГАУЗ «ТОКБ» (Томск)

Endothelial dysfunction indicators and hemorheological properties in acute ischemic stroke

M.N. Azhermacheva, V.M. Alifirova, D.M. Plotnikov, O.I. Aliev, M.A. Solovtsov, K.I. Burkova, M.B. Plotnikov

Chair of Neurology and Neurosurgery, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

Laboratory of Circulation Pharmacology, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk, Russia;

Regional Vascular Center for Treatment of Acute Cerebrovascular Diseases, Tomsk, Russia

Нарушения углеводного обмена и церебральный атеросклероз у больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения

20

К.В. Антонова, Р.Б. Медведев, А.А. Шабалина, О.В. Лагода, М.М. Танашиян

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Carbohydrate metabolism disorders and cerebral atherosclerosis in patients with ischemic cerebrovascular diseases

K.V. Antonova, R.B. Medvedev, A.A. Shabalina, O.V. Lagoda, M.M. Tanashyan

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Оценка объема оперативной памяти по данным эндогенных вызванных потенциалов (метод Р300) без психологического тестирования

27

В.В. Гнездицкий, А.В. Чацкая, О.С. Корепина, О.И. Клочкова

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва);

ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Владивосток)

Assessment of the operative memory capacity based on endogenous evoked potentials (P300 method) without neuropsychological testing

V.V. Gnezditskiy, A.V. Chatskaya, O.S. Korepina, O.I. Klochkova

Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Faculty of Public Health, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Экспериментальная неврология

35

Структурная реорганизация седалищного и берцовых нервов в период остеосинтеза перелома костей голени и после его консолидации

Т.Н. Варсегова, Н.А. Щудло, М.М. Щудло, М.А. Степанов, М.С. Сайфутдинов

Клинико-экспериментальная лаборатория реконструктивно-восстановительной микрохирургии и хирургии кисти ФГБУ

«Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г.А. Илизарова»

Минздрава России (г. Курган)

Structural reorganization of the sciatic, peroneal, and tibial nerves during osteosynthesis of lower leg fracture and after fracture consolidation (an experimental study)

T.N. Varsegova, N.A. Shchudlo, M.M. Shchudlo, M.A. Stepanov, M.S. Sayfutdinov

Clinical and Experimental Laboratory of Reconstructive and Restorative Microsurgery

and Hand Surgery, Ilizarov Russian Scientific Center of Restorative Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russia

Технологии

41

Аспиринорезистентность: клинические и молекулярно-генетические методики оценки

М.М. Танащян, М.А. Домашенко, А.А. Раскуражев

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Aspirin resistance: clinical and molecular genetic evaluation techniques

M.M. Tanashyan, M.A. Domashenko, A.A. Raskurazhev

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Эффективность нейропротекторного действия карнозина в составе нанولیпосом и S-тролокс-карнозина в условиях окислительного стресса *in vitro* и *in vivo*

47

Т.Н. Федорова, С.Л. Стволинский, О.И. Куликова, Е.В. Коновалова, И.С. Левачева, О. Самсонова, У. Баковский

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва);

Филлиппс Университет, Институт фармацевтической технологии (Марбург, Германия)

The neuroprotective efficacy of carnosine-containing nanoliposomes and S-trolox-carnosine under oxidative stress conditions *in vitro* and *in vivo*

T.N. Fedorova, S.L. Stvolinskiy, O.I. Kulikova, E.V. Konvalova, I.S. Levacheva, O. Samsonova, U. Bakovskiy

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Фебрильный эпилептический статус у ребенка: FIRES-синдром
Описание клинического случая

*А.В. Шаталин, А.С. Котов, М.Н. Борисова, М.В. Пантелеева, Ю.В. Матюк, М.В. Романова,
И.Ю. Курешева, И.В. Ражева*

*ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»;
ГБУЗ МО Люберецкая районная больница № 3, соматическое отделение № 2 «Детской больницы»*

A febrile epileptic status in a child: FIRES syndrome. A case report

A.V. Shatalin, A.S. Kotov, M.N. Borisova, M.V. Panteleeva, Yu.V. Matyuk, M.V. Romanova, I.Yu. Kuryшева, I.V. Razheva
Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;

Somatic Department №2, Children's Hospital, Lyubertsy District Hospital № 3, Lyubertsy, Moscow Region, Russia

Клиническое значение феномена нейропластичности
при ишемическом инсульте

И.В. Дамулин, Е.В. Екушева

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета и НИУ неврологии НИЦ

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва)

A clinical value of neuroplasticity in ischemic stroke

I.V. Damulin, E.V. Ekusheva

Chair of Nervous Diseases and Neurosurgery of the Medical Faculty;

Research Department of Neurology, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Роль генетических факторов в формировании индивидуальной
предрасположенности к ишемическому инсульту

*В.И. Корчагин, К.О. Миронов, О.П. Дрибноходова, М.Ю. Максимова, С.Н. Иллариошкин, М.М. Танашиян,
А.Е. Платонов, Г.А. Шипулин, А.А. Раскуражев, М.А. Пирадов*

ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва); ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

A role of genetic factors in the development of individual predisposition to ischemic stroke

V.I. Korchagin, K.O. Mironov, O.P. Dribnokhodova, M.U. Maximova, S.N. Illarioshkin, M.M. Tanashyn, A.E. Platonov, G.A. Shipulin,

A.A. Raskurazhev, M.A. Piradov

Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia; Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Научному центру неврологии — 70 лет



Поздравляем с юбилеем!

9 февраля 2016 г. исполнилось 60 лет директору Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии», главному редактору журнала «Анналы клинической и экспериментальной неврологии», члену-корреспонденту РАН, лауреату премии Правительства Российской Федерации, профессору МИХАИЛУ АЛЕКСАНДРОВИЧУ ПИРАДОВУ.

Вся медицинская и научная деятельность М.А. Пирадова неразрывно связана с Научным центром неврологии. После окончания с отличием в 1979 г. 2 МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова Михаил Александрович поступил в клиническую ординатуру Научно-исследовательского института неврологии АМН СССР, а далее прошел все этапы научного становления, в 2014 г. возглавив это учреждение.

М.А. Пирадов – один из признанных лидеров отечественной неврологии и нейрореаниматологии, широко известный не только в нашей стране, но и в мире, избравшийся в разные годы вице-президентом Европейской федерации неврологических обществ, членом Исполкома Всемирной Федерации неврологии.

Основные научные исследования М.А. Пирадова посвящены наиболее актуальным проблемам неврологии и нейрореаниматологии – коматозным состояниям, смерти мозга, геморрагическим и ишемическим инсультам, защите мозга от ишемии, тяжелым формам полинейропатий, миастеническим и холинергическим кризам, полиорганной недостаточности, а также ранней реабилитации больных в критических состояниях. М.А. Пирадовым выполнены фундаментальные исследования по патофизиологии мозгового кровообращения и метаболизма, очаговым и диффузным

поражениям головного мозга. Разработаны методы прогнозирования исходов инсультов, создана система специализированной нейрореанимационной помощи больным с инсультом, снизившая летальность при тяжелых инфарктах мозга в полтора раза, а при кровоизлияниях в мозг – вдвое. Значительный вклад внесен им в исследования хронических нарушений сознания нетравматического генеза. М.А. Пирадовым проведены приоритетные исследования по нейрофизиологии и терапии острых демиелинизирующих полинейропатий, раскрыты патогенетические механизмы развития этих заболеваний, в результате чего вдвое сокращены сроки проведения искусственной вентиляции легких и время восстановления способности к самостоятельной ходьбе при синдроме Гийена-Барре; в 11 раз снижена летальность при тяжелых формах дифтерийной полинейропатии. Михаил Александрович является одним из основоположников применения в нашей стране экстракорпоральных методов терапии при тяжелых заболеваниях нервной системы, одним из авторов российских критериев диагностики смерти мозга человека. При поддержке и активном участии М.А. Пирадова в Научном центре неврологии развиваются уникальные технологии в области нейрореабилитации пациентов с различной неврологической патологией, в том числе интерфейс мозг-компьютер с экзоскелетом руки и навигационная магнитная транскраниальная стимуляция мозга.

Результаты исследований М.А. Пирадова нашли отражение в более чем 500 научных работах, в том числе в 15 монографиях, руководствах и книгах, 19 главах в руководствах для врачей, 14 изобретениях и патентах.

Присущий Михаилу Александровичу новаторский образ мышления, разносторонняя эрудиция, естественная интеллигентность и масштабность личности способствовали созданию собственной научной школы в области неврологии и нейрореаниматологии, многочисленные ученики которой с успехом работают в различных регионах страны. М.А. Пирадов – консультант и научный руководитель 7 докторских и 25 кандидатских диссертаций.

Наряду с подготовкой научных и лечебных кадров в области неврологии и нейрореаниматологии Михаил Александрович играет значимую роль в процессе медицинского вузовского образования Москвы, являясь заведующим кафедрой нервных болезней стоматологического факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, профессором кафедры многопрофильной клинической подготовки факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова.

М.А. Пирадов выполняет большую общественную и научно-организационную работу, являясь членом Президиума Правления Всероссийского общества неврологов, членом Правления Федерации анестезиологов-реаниматологов России, членом Американской академии неврологии, членом редколлегий «Неврологического журнала», «Нервно-мышечные болезни», редсоветов «Журнала неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова» и одного из ведущих журналов мира в области нейронаук – JAMA Neurology.

Михаил Александрович – организатор и участник большого числа конгрессов, конференций, симпозиумов, рабочих совещаний и круглых столов по проблемам неврологии, реаниматологии, нейрохирургии, сосудистой хирургии и нейрореабилитации.

Руководимый им Научный центр неврологии бережно хранит уникальные традиции и успешно развивает новые нейротехнологии XXI века.

Коллектив Научного центра неврологии, редакция журнала «Анналы клинической и экспериментальной неврологии» и издательство «РКИ Соверо Пресс» поздравляют Михаила Александровича Пирадова со знаменательным юбилеем! Доброго здоровья, долгих лет жизни, благополучия, удачи и успеха в воплощении всех замыслов и надежд!

Венозное тромбообразование и функциональное состояние системы гемореологии и гемостаза у пациентов с инсультом

Ю.В. Рябинкина, М.А. Пирадов, М.М. Танамян, А.А. Шабалина, М.В. Костырева

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

При сопоставлении результатов исследования системы гемореологии и гемостаза у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) различного характера, локализации и степени тяжести, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии с венозными тромбозными осложнениями (ВТЭО) и без ВТЭО, получены данные, свидетельствующие о высокой значимости нарушений в системе гемореологии и гемостаза в патогенезе ВТЭО у пациентов с инсультом. Выявлено, что, несмотря на проводимую антикоагулянтную терапию, у пациентов с ВТЭО отмечается нарастание протромбогенного состояния. Более «тяжелые» изменения наблюдаются при ишемическом инсульте, чем при геморрагическом. Установлены гемостазиологические предикторы развития ВТЭО. У пациентов без ВТЭО наблюдается «сохранность» как свертывающей, так и противосвертывающей систем, а также системы фибринолиза. Показано, что D-димер и такие маркеры тромбофилии, как гипергомоцистеинемия и антифосфолипидный синдром, не вносят вклад в развитие ВТЭО у пациентов с ОНМК.

Ключевые слова: гемореология и гемостаз, инсульт, реанимация и интенсивная терапия, венозные тромбозные осложнения, тромбоз легочных артерий.

Введение

Одной из важных и сложных проблем ведения больных с ОНМК, несмотря на значительные успехи современной медицины, являются венозные тромбозные осложнения (ВТЭО) – тромбоз глубоких вен (ТГВ), поверхностных вен (тромбофлебит) и тромбоз легочных артерий (ТЭЛА). Частота ВТЭО у пациентов с тяжелыми формами ОНМК достигает 50–75% [9, 13], а ТЭЛА является непосредственной причиной летального исхода в каждом пятом случае [2]. Обоснованное применение антикоагулянтов в рамках различных протоколов по профилактике ВТЭО привело к уменьшению их частоты при инсульте до 33–40%, но не решило проблему полностью [8, 10, 14].

Трудности диагностики ВТЭО заключаются в многогранном сочетании факторов: отсутствии локальных клинических проявлений ТГВ у большинства больных, разнообразии и «неспецифичности» клинической симптоматики ТЭЛА, общем тяжелом состоянии пациентов, отсутствии возможности полноценного сбора анамнеза и жалоб из-за нарушения уровня сознания, а также в отсутствии на настоящий момент достоверных биомаркеров процесса венозного тромбообразования у больных с ОНМК.

В формировании и прогрессировании нарушений мозгового кровообращения кардинальное значение имеют расстройства нормального функционирования систем гемореологии и гемостаза, тесно связанные с нарушением морфофункциональных свойств сосудистой стенки. ОНМК, несмотря на их значительный полиморфизм, развиваются в условиях однонаправленных изменений реологических свойств крови, активации гемостаза и дисбаланса ряда его регуляторных систем.

К настоящему времени открытие большого количества тромбофилических состояний принципиально улучшило понимание генеза венозного тромбообразования. Поэтому своевременная диагностика нарушений гемостаза является ведущим аспектом раннего выявления и предотвращения развития ВТЭО, а поиск гемореологических и гемостазиологических предикторов является чрезвычайно важным в отношении понимания патогенеза и диагностики венозного тромбообразования у пациентов с острым инсультом.

Целью исследования явилось выявление нарушений в системе гемореологии и гемостаза у пациентов с инсультом, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии, для обеспечения персонализированной профилактики и лечения ВТЭО.

Материал и методы

Проведен проспективный комплексный анализ 148 случаев инсульта у пациентов, находившихся на лечении в отделении анестезиологии и реанимации (ОАРИТ) и блоке интенсивной терапии (БИТ) 2-го неврологического отделения Научного центра неврологии в период с 2009 по 2013 г. включительно. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Лечение инсульта проводилось согласно современным стандартам, а профилактические мероприятия ВТЭО в соответствии с «Российскими клиническими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО» с использованием немедикаментозных, медикаментозных (надрупарин кальция 1 раз/сут подкожно при массе тела: менее 70 кг – 0,4 мл, более 70 кг – 0,6 мл или эноксапарин натрия 40 мг 1 раз/сут подкожно) и хирургических методов [1, 3, 6].

таблица 1: Характеристика обследованных пациентов.

Пол	Мужчины – 63%; (n=94) Женщины – 37%; (n=54)	
Средний возраст (лет)	54,8±9,7 (Me=55 [23; 77])	
Средний срок поступления в Центр	2,5±1,2 (Me=1 [LQ-1, UQ-2])	
Срок госпитализации (сут)	29,7±26,1 (Me=25 [LQ-3, UQ-151])	
Продолжительность ИВЛ (сут)	28,9±29,3 (Me=16 [7; 93])	
Характер инсульта	геморрагический	29 %; (n=43)
	ишемический	71 %; (n=105)
Локализация инсульта	супратенториальная	90 %; (n=134)
	субтенториальная	10 %; (n=14)
Степень тяжести инсульта (по NIHSS)	легкая (<8 баллов)	22 %; (n=33)
	умеренная (8–16 баллов)	32 %; (n=48)
	тяжелая (>16 баллов)	46 %; (n=67)

Всем пациентам в остром периоде инсульта выполнено следующее комплексное клинико-лабораторно-инструментальное обследование, которое включало:

1. Ежедневную оценку неврологического статуса по шкале комы Глазго (Teasdale G., Jennet B., 1974; Jennet B., 1979) и шкале инсульта Национального института здоровья США – National Institutes of Health Stroke Score (NIHSS) (Adams H.P., Biller J., 1989).

2. Определение следующих лабораторных показателей:

– гемореологические характеристики: агрегация тромбоцитов с определением индивидуальной чувствительности тромбоцитов к основным антиагрегантным препаратам на агрегометре фирмы «Biola» (Россия), гематокрит, фибриноген (ФГ) по Клаусу, фактор Виллебранда (VWF), тромбоспондин-1 (TSP 1);

– про- и антикоагулянты: протромбин, активность V, VII, VIII, IX, X, XII факторов свертывания крови (ФС), протромбиновый индекс (ПТИ), время свертывания по Ли-Уайту, ретракция кровяного сгустка, международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), антитромбин III (АТ III), протеины С и S;

– система фибринолиза: пламиноген (Pg), плазминингибитор, ингибитор активатора пламиногена (РАI-I), фибринолитическая активность (ФА), индекс фибринолиза (ИФ), D-димер (количественный метод);

– маркеры тромбофилии: гомоцистеин, антитела к кардиолипину IgG.

Исследование вышеперечисленных параметров гемореологии и гемостаза проводилось на автоматических коагулометрах ACL 9000, ACL Elit Pro (“Instrumentation Laboratory”,

США), ИФА – ридере Victor 2 (“Perken Elmer”), иммунохемиллюминесцентном анализаторе IMMULITE 2000, автоматическом анализаторе ADALTIIS (Италия) при поступлении, а также на момент диагностики острого венозного тромбоза (ОВТ) и ТЭЛА, а в отсутствие ВТЭО – на «возможные» сутки развития ВТЭО, равные средним срокам развития ОВТ (10-е сут ОНМК) и ТЭЛА (11-е сут ОНМК).

3. Состояние венозного русла системы нижней полой вены (НПВ) оценивалось с помощью ультразвукового сканирования с использованием аппаратов Acuson “Aspen” (“Siemens AG”, Германия) и “CX50” (“Philips”, США-Нидерланды) линейными датчиками с частотой 5,5–12 МГц и конвексным датчиком с частотой 3,5 МГц в режимах: В-режим в реальном времени, импульсно-волновой доплеровский режим, цветовой доплеровское картирование, энергетическое доплеровское картирование. Исследование проводилось при поступлении, на 3-и, 5-е, 7-е, 10-е, 14-е, 21-е сут ОНМК, а также по необходимости.

Диагноз ТЭЛА был установлен в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов [11] и с использованием следующих инструментальных методов: спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (СКТ ОГК), компьютерно-томографической ангиографии сосудистого русла легких (КТА) (“Brilliance 16 Power” (“Philips”, США-Нидерланды)), ЭХО-кардиографии (Acuson “Aspen” (“Siemens AG”, Германия), “CX50” (“Philips”, США-Нидерланды)).

Статистическая обработка данных проведена с применением программ Microsoft Excel, пакета прикладных программ Statistica 7.0. Использованы параметрические и непараметрические методы анализа, описательная статистика с вычислением абсолютного и относительного количества пациентов, максимального и минимального значения по выборке, медианы, 25% и 75% квартилей. Для сравнения двух независимых групп применяли U-критерий Манна-Уитни, для повторных измерений – парный тест Вилкоксона. Достоверными считали показатели при $p < 0,05$. Разница частот между группами оценена по таблицам сопряженности с помощью критерия χ^2 .

Результаты

ВТЭО, несмотря на полный объем лечебных, в т.ч. профилактических мероприятий с использованием низкомолекулярных гепаринов (НМГ), развились у 56% пациентов в среднем на 10-е сут инсульта. У 44% пациентов ВТЭО выявлено не было. Между этими двумя группами пациентов (с ВТЭО, n=82, и без ВТЭО, n=66), сопоставимых между собой по полу, возрасту, характеру и локализации ОНМК, проведено сравнительное исследование показателей гемореологии и гемостаза, а также маркеров тромбофилии. Детальный клинический анализ выявил большее количество пациентов с тяжелым инсультом в группе с ВТЭО, в то время как у лиц без развития ВТЭО течение заболевания было более благоприятным ($p=0,0007$).

Рассмотрение изменений показателей гемореологии и гемостаза в ранние сроки ОНМК (первые 48 час) независимо от его характера выявило в обеих группах по сравнению с референсными значениями повышение уровней VWF, ФГ, TSP1, VIII ФС и снижение показателей ФА и ИФ. При этом в группе с ВТЭО по сравнению с группой без ВТЭО были достоверно повышены уровни VWF ($p=0,000003$), TSP1

таблица 2: Сравнительная характеристика показателей гемореологии и гемостаза в ранние сроки инсульта между группами пациентов с ВТЭО и без ВТЭО.

Показатели, среднее значение	Группа с ВТЭО (n=82)	Группа без ВТЭО (n=66)	p
Гемореологические характеристики			
Гематокрит, % (норма 35–45%)	39,8±4,7	42,4±5,5	0,186
Фибриноген, г/л (норма 2220–4000)	4,7±0,5	4,6±0,36	0,989
Адреналин-АТ, % (норма 37–43%)	35,3±3,6	36,4±6,9	0,631
АДФ-АТ, % (норма 40–46%)	34,4±5,4	33,3±6,9	0,636
Фактор Виллебранда (VWF), % (норма 61,3–117,5%)	220,8±22,2	158,8±15,8	0,000003
Тромбоспондин-1 (TSP1), нг/мл (норма <40 нг/мл)	124,6±16,2	64,0±11,3	0,00036
Прокоагулянты (свертывающая система)			
Протромбин, % (норма 50–150%)	85,5±11,7	84,7±18,0	0,604
V фактор свертывания, % (норма 50–150%)	124±13,7	128,1±17,5	0,202
VII фактор свертывания, % (норма 50–150%)	104,8±10,2	97,8±10,7	0,072
VIII фактор свертывания, % (норма 50–150%)	199,7±18,2	205,8±23,3	0,657
IX фактор свертывания, % (норма 50–150%)	141,7±14,8	83,7±11,6	0,00031
X фактор свертывания, % (норма 50–150%)	85,8±13,3	82,7±9,4	0,405
XII фактор свертывания, % (норма 50–150%)	105,9±15,5	106,3±14,0	0,409
Протромбиновый индекс, % (норма 70–130%)	75,3±8,1	72,6±8,7	0,626
Время свертывания по Ли-Уайту, мин (норма 4–8 мин)	10,6±0,9	10,7±1,4	0,192
Ретракция кровяного сгустка, % (норма 44–68%)	45,6±2,9	46,4±3,6	0,583
МНО (норма 0,800–1,140)	1,6±0,3	1,2±0,2	0,718
АЧТВ, сек (норма 24–35 сек)	28,2±3,2	29,2±3,3	0,237
Антикоагулянты (противосвертывающая система)			
Антитромбин III (АТ III), % (норма 71–115%)	110,1±10,1	88,2±8,2	0,035
Протеин С, % (норма 69–115%)	115,4±16,2	109,1±10,4	0,171
Протеин S, % (норма 70–110%)	104,5±11,6	109,4±12,2	0,548
Система фибринолиза			
Плазминоген (Pg), % (норма 73–126%)	98,7±7,5	95,9±6,1	0,141
Плазмин-ингибитор, % (норма 89–112%)	115,8±12,7	116,8±13,6	0,822
Ингибитор активатора плазминогена (PAI-I), Ед/мл (норма 1–7 ед/мл)	3,0±0,8	2,8±0,64	0,820
Тканевой активатор плазминогена (tPA), нг/мл (норма 3,5–6 нг/мл)	4,4±0,60	6,4±0,51	0,046
Фибринолитическая активность (ФА), % (норма 14–16%)	12,1±1,4	9,2±1,6	0,362
Индекс фибринолиза (ИФ) (норма 0,8–1,2)	0,4±0,03	0,4±0,02	0,943
Маркеры тромбофилии			
Гомоцистеин, мкмоль/л (норма 0–15 мкмоль/л)	10,8±1,1	8,8±1,25	0,432
Антитела к кардиолипину IgG, ед/мл (норма 0–10 ед/мл)	9,9±1,5	13±1,8	0,085

($p=0,0056$), АТIII ($p=0,035$), IX ФС ($p=0,00031$) и снижен уровень tPA ($p=0,046$) (табл. 2).

При проведении аналогичного анализа в зависимости от характера и локализации инсульта получены данные, свидетельствующие об отсутствии принципиальной разницы в показателях гемореологии и гемостаза в ранние сроки ОНМК за исключением TSP1, который повышен во всех группах пациентов, однако достоверно увеличен в 2 раза при ишемическом инсульте в группе с ВТЭО ($p=0,002$). Уровни гомоцистеина и антител к кардиолипину IgG независимо от характера и локализации инсульта находились в

пределах референсных значений или были незначительно повышены, статистически значимой разницы между группами выявлено не было ($p>0,05$).

С целью наглядной визуализации полученные результаты отражены на диаграммах, построение которых производилось с использованием метода математического моделирования с пересчетом выявленных изменений в проценты. За 100% принята верхняя граница референсных значений. Для удобства интерпретации результатов на диаграммах дополнительно указаны значения показателей в абсолютных единицах (рис. 1, 2).

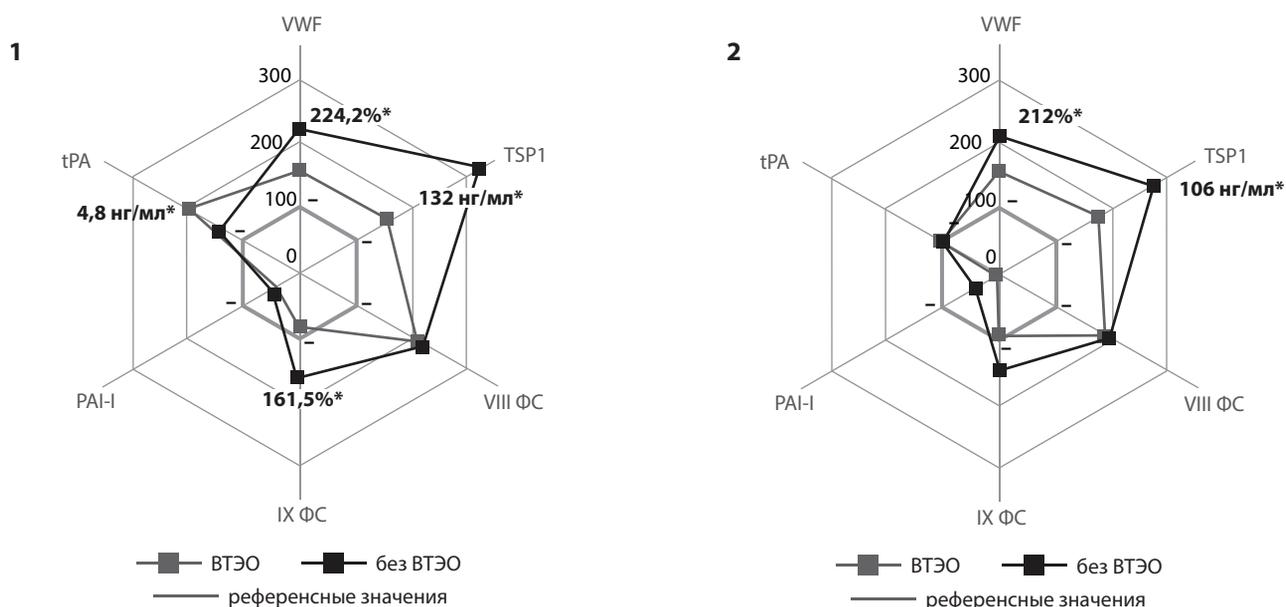


рис. 1: Показатели гемостаза в ранние сроки ишемического (1) и геморрагического (2) инсультов (* $p < 0,05$).

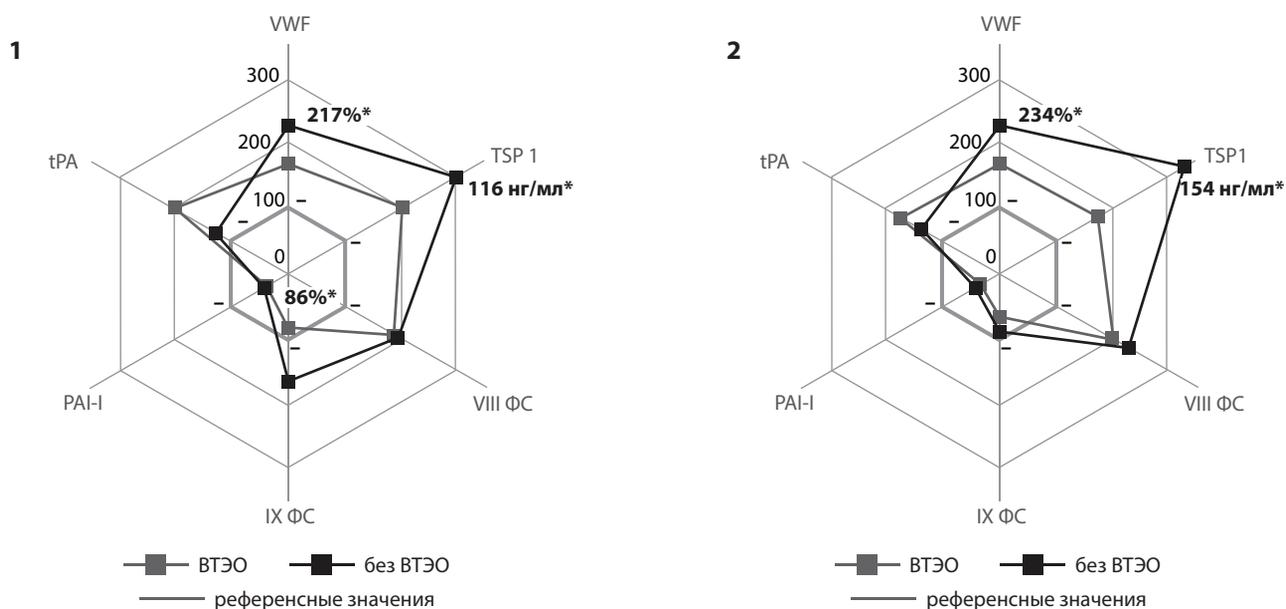


рис. 2: Показатели гемостаза в ранние сроки при супратенториальной (1) и субтенториальной (2) локализациях инсульта (* $p < 0,05$).

Дополнительно проведенный ROC-анализ с чувствительностью 92% и специфичностью 88% для всех параметров одновременно позволяет говорить, что независимо от характера и локализации инсульта повышение значений таких показателей, как VWF, TSP1, IX FC от уровней 172%, 83 нг/мл и 125% соответственно, является «характерным» при развитии VTЭО, что позволяет предположить их высокую значимость в развитии VTЭО. Иначе говоря, эти характеристики крови могут служить «гемостазиологическими» предикторами VTЭО (рис. 3).

Интересные данные получены при анализе взаимосвязи между тяжестью ОНМК у пациентов с VTЭО и параметрами гемостаза. Так, выявлено снижение уровня tPA при

нарастании степени тяжести ОНМК, причем показано, что уровень tPA ниже 1,7 нг/мл с чувствительностью 85% и специфичностью 76% также может быть «гемостазиологическим» предиктором развития VTЭО (ROC-анализ, рис. 4). Вместе с тем уровень его ингибитора – PAI-I остается в пределах референсных значений независимо от степени клинического течения основного заболевания – как при умеренной и средней степени тяжести инсульта, так и при тяжелой степени (рис. 5).

С целью оценки состояния системы гемореологии и гемостаза в процессе венозного тромбообразования, идентифицированного инструментально (в первые 48 час инсульта, на момент развития ОВТ НПВ, ТЭЛА), проведен сравни-

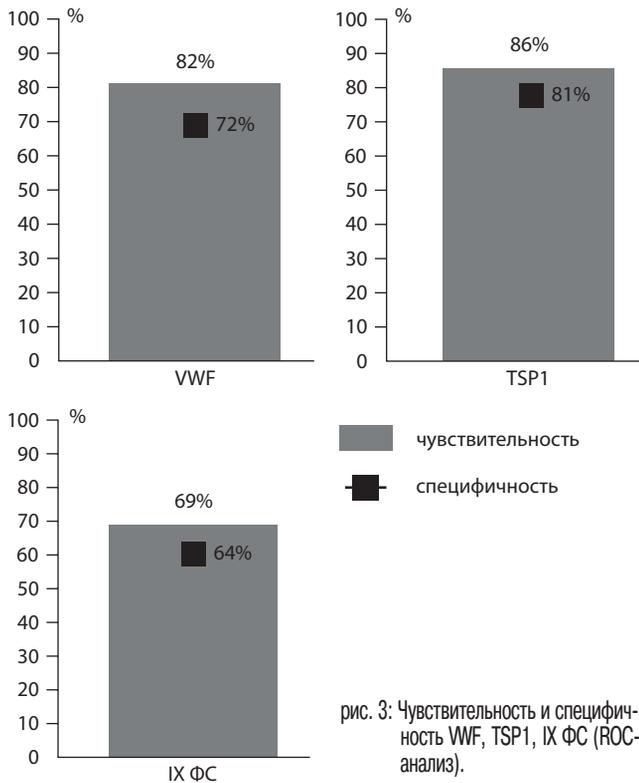


рис. 3: Чувствительность и специфичность VWF, TSP1, IX ФС (ROC-анализ).

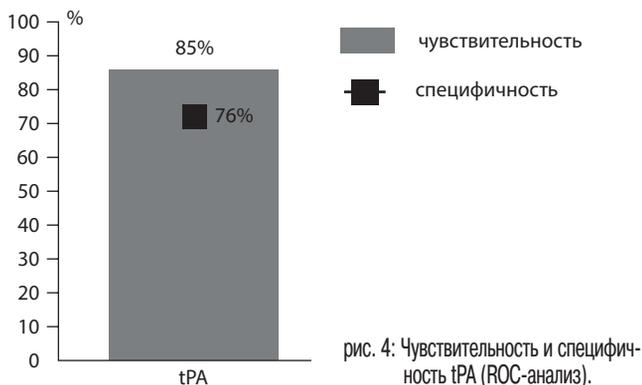


рис. 4: Чувствительность и специфичность tPA (ROC-анализ).

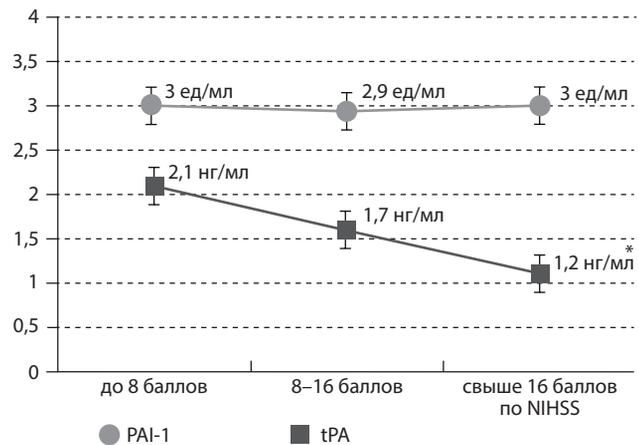


рис. 5: Зависимость уровней tPA и PAI-1 от тяжести инсульта (* $p < 0,05$ по сравнению с инсультом легкой и умеренной степени).

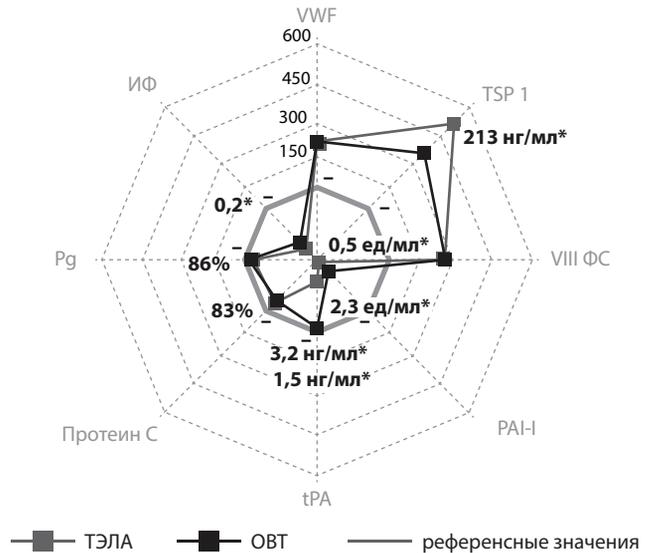


рис. 6: Изменения параметров системы гемореологии и гемостаза в динамике венозного тромбообразования при ишемическом инсульте (* $p < 0,05$ по сравнению с первыми 48 час инсульта, * $p < 0,05$ по сравнению как с первыми 48 час ОНМК, так и с развитием ОВТ НПВ).

тельный анализ изучаемых показателей крови у пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультами. В группе пациентов без ВТЭО аналогичный сравнительный анализ проведен между первыми 48-ю час и 10-ю сут ОНМК (средние сроки развития ВТЭО).

На момент развития ОВТ НПВ относительно первых 48 часов *ишемического инсульта* выявлено статистически значимое повышение уровня фибриногена ($p=0,025$), плазминингибитора ($p=0,00928$) и снижение ИФ до 0,2 ($p=0,029$), Pg – до 86% ($p=0,0411$), PAI-I – до 2,3 ед/мл ($p=0,0386$), уровней протеинов С – до 83% ($p=0,0082$) и S – 77% ($p=0,0086$). Значимых различий в функциональном состоянии системы гемостаза между временем развития ОВТ и ТЭЛА выявлено не было, за исключением достоверного повышения TSP1 до 213 нг/мл ($p=0,00678$), снижения tPA до 1,5 нг/мл ($p=0,00108$) и PAI-I до 0,5 ед/мл к моменту развития ТЭЛА по сравнению с первыми 48 час ОНМК (рис. 6).

Анализ изменений состояния системы гемореологии и гемостаза у пациентов с *геморрагическим инсультом* на момент развития ОВТ НПВ относительно первых 48 час ОНМК показал статистически значимое повышение уровня VWF до 276% ($p=0,0062$), TSP1 до 156 нг/мл ($p=0,008$), фибриногена ($p=0,007$), активности VIII ФС до 277% ($p=0,001$) и IX ФС ($p=0,00285$), АЧТВ ($p=0,0097$), снижение ИФ до 0,2 ($p=0,00986$). К моменту развития ТЭЛА относительно как первых 48 час ОНМК, так и времени ОВТ НПВ, достоверно увеличивается уровень TSP1 более чем в 2 раза до 228 нг/мл ($p=0,00179$), снижается уровень PAI-I до 0,5 ед/мл ($p=0,00179$) и tPA – до 1,5 нг/мл ($p=0,0098$), а по сравнению только с ранними сроками повышается активность VIII ФС до 278% ($p=0,0091$) и АЧТВ ($p=0,0463$) и снижается активность IX ФС ($p=0,0254$) (рис. 7).

Для уточнения значимости вышеописанных изменений гемостаза в генезе ВТЭО были проанализированы показатели гемостаза у пациентов без ВТЭО. На 10-е сут (средние сутки

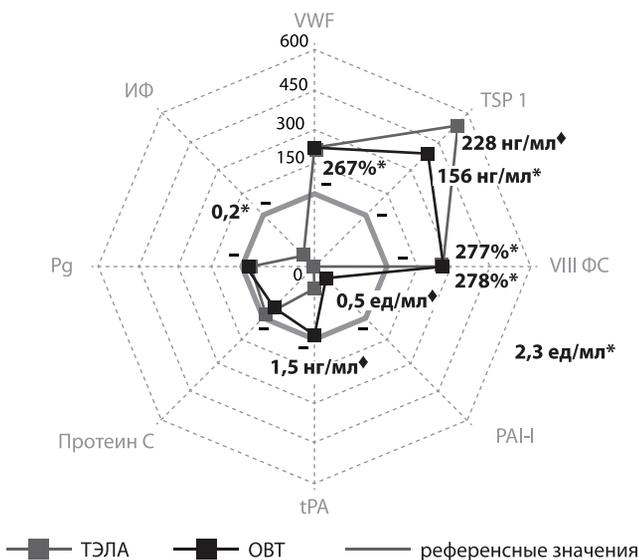


рис. 7: Изменения параметров системы гемореологии и гемостаза в динамике венозного тромбообразования при геморрагическом инсульте (* $p < 0,05$ по сравнению с первыми 48 час инсульта, \blacklozenge $p < 0,05$ по сравнению как с первыми 48 час ОНМК, так и временем развития ОВТ НПВ).

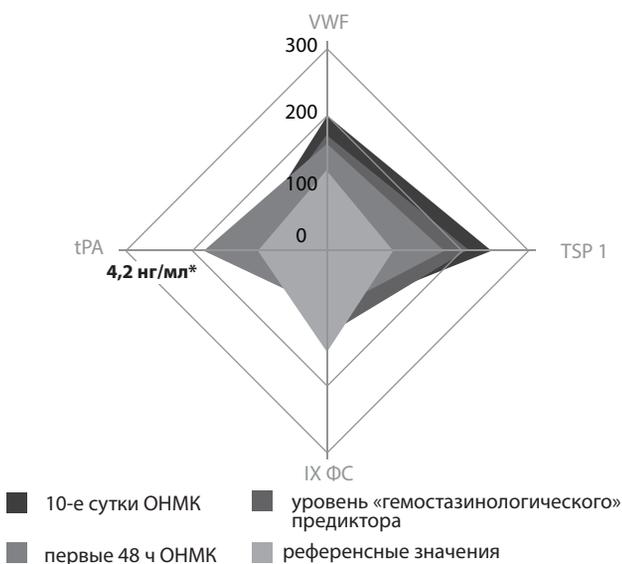


рис. 8: Параметры системы гемореологии и гемостаза в динамике инсульта независимо от его характера и локализации у пациентов без ВТЭО (* $p < 0,05$ по сравнению с первыми 48 час инсульта).

развития ОВТ) по сравнению с первыми 48-ю час инсульта независимо от его характера и локализации у этих больных также выявлено достоверное повышение VWF ($p=0,0341$), однако в 1,5 раза меньше, чем в группе с ВТЭО. При этом первоначальный его уровень не достигает уровня «гемостазиологического» предиктора развития, определенного ROC-анализом. Аналогичная ситуация наблюдается и с TSP1, первоначальные значения которого ниже порогового уровня и составляют $69,2 \pm 3,8$ ($p=0,00174$) с дальнейшим повышением к 10-м сут, в 1,5 раза меньше, чем в группе с ВТЭО. Отличием этой группы является и относительная «сохранность» системы фибринолиза в течение острого периода ОНМК, выражающаяся в стабильном по сравнению

таблица 3: Уровень D-димера в плазме крови в ранние сроки и в динамике инсульта в группах пациентов с ВТЭО и без ВТЭО.

Уровень D-димера, нг/мл (норма <300)	Группа с ВТЭО (n=77)		Группа без ВТЭО (n=51)		P
	первые 48 час ОНМК	развитие ВТЭО	первые 48 час ОНМК	10-е сут ОНМК	
<300	58%; n=45	25%; n=16	61%; n=31	36%; n=13	0,21
300–500	9%; n=7	17%; n=11	17%; n=9	19%; n=7	0,21
>500	33%; n=25	58%; n=38	22%; n=11	45%; n=16	0,21

с ранними сроками ОНМК уровне Pg ($p=0,542$), плазмин-ингибитора ($p=0,548$), PAI-1 ($p=0,547$), а главное фибринолитической активности ($p=0,574$), несмотря на то, что снижается уровень tPA ($p=0,024$) и индекс ИФ ($p=0,042$). Отмечается также уменьшение активности антикоагулянтов – протеина С ($p=0,044$) и S ($p=0,014$) (рис. 8).

Уровень D-димера в плазме крови у двух третей пациентов групп с ВТЭО и без ВТЭО в ранние сроки инсульта соответствовал референсному значению. Повышение уровня D-димера свыше 300 нг/мл отмечено у 42% пациентов, у которых в последующем развились ВТЭО, и у 39% пациентов групп без ВТЭО. Статистически значимых различий между группами получено не было ($p=0,21$) (табл. 3). На момент развития, а в группе пациентов без ВТЭО на 10 сут ОНМК как в одной, так и в другой группе, отмечено повышение уровня D-димера свыше 300 нг/мл у большей части пациентов (75% с ВТЭО и 64% без ВТЭО), однако статистически значимых различий между группами не выявлено ($p=0,368$). При этом у 25% пациентов с ВТЭО уровень D-димера соответствовал референсному значению (табл. 3).

Обсуждение

В последние годы широкое внедрение современных рекомендаций по лечению и профилактике ОНМК позволило качественно улучшить прогноз этих состояний [12, 15]. Вместе с тем оказание помощи пациентам с тяжелым инсультом представляет собой сложную мультидисциплинарную проблему, в т.ч. и в аспекте ВТЭО. Внедрение различных протоколов профилактики с использованием НМГ несколько снизило частоту ВТЭО, однако не решило проблему полностью: у более чем половины пациентов с тяжелым инсультом развиваются ВТЭО [4]. По мнению некоторых авторов, это связано с недостаточным объемом профилактических мероприятий, в т.ч. с неадекватными дозами антикоагулянтов, у пациентов групп высокого риска, к которой относятся и пациенты с инсультом [5].

Проведенная нами работа показала, что у одной половины пациентов, несмотря на антитромботическую и в первую очередь антикоагулянтную терапию, как при ишемическом, так и при геморрагическом инсульте, отмечается нарастание протромбогенного состояния, что также и ранее было показано в фундаментальных работах сотрудников нашего Центра [7]. Более значительные изменения в системе гемореологии и гемостаза выявлены при ишемическом инсульте, чем при геморрагическом: одновременно с развитием прокоагулянтного состояния наблюдается депрессия фибринолиза и недостаточность противосвертывающей системы. При геморрагическом же инсульте фибринолиз угнетен в меньшей степени, а параметры противосвертыва-

юшей системы и вовсе не меняются. С ранних сроков инсульта и во время всего острого периода VWF и TSP1 остаются высокими, больше при геморрагическом инсульте.

В результате проведенного исследования установлено, что ТЭЛА развивается в момент крайнего истощения фибринолиза и выраженной эндотелиальной дисфункции, что характеризуется следующими изменениями гемостаза: достоверным по сравнению с исходными значениями повышением уровня TSP1 в 1,6 раза и снижением уровня tPA и его ингибитора PAI-I в 3 раза. В то же время показано, что у другой половины пациентов – без ВТЭО – на протяжении всего острого периода инсульта наблюдается «сохранность» как свертывающей, так и противосвертывающей систем, а также системы фибринолиза, выражающаяся в стабильных на протяжении всего периода наблюдения ОНМК уровнях P_g, плазмин-ингибитора, PAI-I и, главное, tPA и фибринолитической активности.

Таким образом, развивающиеся тотальная «гемостазиологическая» недостаточность, в т.ч. выраженная эндотелиальная дисфункция и сниженный антикоагулянтный «ответ» способствуют реализации ВТЭО.

Именно подобных пациентов целесообразно выделять в группу наиболее высокого риска развития ВТЭО на основании определения их гемостазиологических предикторов

Список литературы

1. *Верещагин Н.В., Пирадов М.А.* Принципы ведения и лечения больных в острейший период инсульта. Вестник интенсивной терапии. 1997;1–2:35.
2. *Пирадов М.А., Гулевская Т.С., Гнедовская Е.В., Рябинкина Ю.В.* Синдром полиорганной недостаточности при тяжелых формах инсульта (клинико-морфологическое исследование). Неврологический журнал, 2006; 5: 9–13.
3. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. Флебология, 2010;1: 2: 3–28.
4. *Рябинкина Ю.В., Гнедовская Е.В., Максимова М.Ю. и др.* Инсульт: частота развития и факторы риска венозных тромбоэмболических осложнений в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Анестезиология и реаниматология, 2015; 5: 54–59.
5. *Стойко Ю.М., Замятин М.Н.* Современные возможности профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с высоким и очень высоким риском. Consilium Medicum. Хирургия, 2007; 2: 40–43.
6. *Пирадов М.А.* Нейрореаниматология инсульта: состояние проблемы. Вестник Российской академии медицинских наук. 2003; 12: 68–70.
7. *Суслина З.А., Танашиян М.М., Ионова В.Г.* Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. М.: Медицинская книга, 2005.
8. *Andre C., de Freitas G.R., Fukujima M.M.* Prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism following stroke: a systematic review of published articles. Eur. J. Neurol. 2007; 14: 21–32.

в ранние сроки инсульта независимо от его характера и локализации. Согласно нашим данным, к этим показателям можно отнести совокупное изменение следующих характеристик крови:

- фактор Виллебранда – от 172%,
 - тромбоспондин-1 – от 83 нг/мл,
 - активность IX фактора свертывания от 125%,
- а при тяжелом инсульте – уровень тканевого активатора плазминогена ниже 1,7 нг/мл при неизменном уровне ингибитора активатора плазминогена.

При этом показано, что значения маркеров тромбофилии (таких как гипергомоцистеинемия и антифосфолипидный синдром) не вносят вклад в развитие ВТЭО у данной категории пациентов. Уровень D-димера в плазме крови – неспецифичного маркера внутриартериального тромбообразования – не может служить прогностическим критерием развития венозных тромбоэмболий, поскольку, по нашим данным, у четверти пациентов с подобным диагнозом отмечено отсутствие изменений в его референсных значениях.

Своевременный мониторинг и тщательный анализ изменений показателей гемореологии и гемостаза, адекватная и персонализированная гемокоррекция – важный вклад в предотвращении развития ВТЭО при острых нарушениях мозгового кровообращения.

9. *Brandstater M.E., Roth E.J., Siebens H.C.* Venous thromboembolism in stroke: literature review and implications for clinical practice. Arch Phys Med Rehabil. 1992 May; 73 (5-S): 379–391.
10. *Field T.S.* Hill Prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with stroke. Clin. Appl. Thromb. Hemost., 2012; 18, 1: 5–19.
11. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur. Heart J. 2008; 29: 2276–2315.
12. *Jauch E.C.* Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. E.C. Jauch, J.L. Saver, H.P. Adams Jr, A. Bruno, J.J. Connors, B.M. Demaerschalk, P. Khatri, P.W. McMullan Jr, A.I. Qureshi, K. Rosenfield, P.A. Scott, D.R. Summers, D.Z. Wang, M. Wintermark, H. Yonas. Stroke. 2013. 44 (3): 870–947.
13. *Kelly J., Rudd A., Lewis R., Hunt B.J.* Venous thromboembolism after acute stroke. Stroke. 2001; 32 (1): 262–267.
14. *Rakesh P. et al.* Burden of illness in venous thromboembolism in critical care: a multicenter observation study. Journal of Critical Care, 2005; 20: 341–347.
15. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke Cochrane Database Syst Rev. –2007. 17(4). CD000197.PMID: 17943737.

Venous thrombogenesis and functional state of the hemorheology and hemostasis system in stroke patients

Yu.V. Ryabinkina, M.A. Piradov, M.M. Tanashyan, A.A. Shabalina, M.V. Kostyreva

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Keywords: hemorheology and hemostasis, stroke, critical care and intensive therapy, venous thromboembolic complications, thromboembolism of pulmonary arteries.

Comparison of the results of investigation of the hemorheology and hemostasis system in patients with stroke of various types, localization, and severity who were treated at critical and intensive care units, with venous thromboembolic complications (VTECs) and without VTEC, demonstrated a high significance of impairments in the hemorheology and hemostasis system for VTEC pathogenesis in stroke patients. Despite ongoing anticoagulant therapy, aggravation of the prothrombogenic state was

observed in VTEC patients. Ischemic stroke was associated with more severe changes compared to hemorrhagic stroke. Hemostasiological predictors of VTEC were identified. In patients without VTEC, both the coagulation and anticoagulation systems as well as the fibrinolysis system were preserved. The D-dimer and thrombophilia markers, such as hyperhomocysteinemia and antiphospholipid syndrome, were shown not to contribute to the development of VTEC in stroke patients.

Контактный адрес: Рябинкина Юлия Валерьевна – канд. мед. наук, вед. научн. сотр. отделения анестезиологии-реанимации ФГБНУ НЦН. 125367 Москва, Волоколамское ш., д. 80, тел.: +7 (495) 490-22-19; e-mail: Ryabinkina11@mail.ru;

Пирадов М.А. – директор ФГБНУ НЦН;

Танашян М.М. – заместитель директора по научной и лечебной работе ФГБНУ НЦН;

Шабалина А.А. – зав. лабораторией гемореологии и гемостаза (с клинической лабораторной диагностикой) ФГБНУ НЦН;

Костырева М.В. – врач клинической лабораторной диагностики ФГБНУ НЦН.

Показатели эндотелиальной дисфункции и реологические свойства крови в остром периоде ишемического инсульта

М.Н. Ажермачева, В.М. Алифирова, Д.М. Плотников, О.И. Алиев, М.А. Соловцов, К.И. Буркова, М.Б. Плотников

*Кафедра неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск);
Лаборатория фармакологии кровообращения ФГБУ «Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга» (Томск); Региональный сосудистый центр для лечения острых нарушений мозгового кровообращения
ОГАУЗ «ТОКБ» (Томск)*

В исследовании проведена оценка дисфункции эндотелия и реологических показателей крови в остром периоде ишемического инсульта. Гемореологические показатели (вязкость крови, вязкость плазмы, гематокрит, агрегация и деформируемость эритроцитов, концентрация фибриногена) оценивались трехкратно – в первые 12 час от возникновения симптомов, на 3–5 сут и 18–20 сут госпитализации, показатели эндотелиальной дисфункции исследовались на 15–17 сут с использованием манжеточной пробы. Выявлено, что у пациентов в острейшем периоде ишемического инсульта имелись выраженные изменения гемореологических параметров, которые можно охарактеризовать как синдром повышенной вязкости крови. Так, наблюдалось повышение агрегации эритроцитов, которая играет определяющую роль в величине вязкости крови на участках кровеносного русла с низкими скоростями сдвига, и снижение деформируемости эритроцитов в условиях высоких скоростей сдвига. После проведенного лечения у пациентов наблюдалась положительная клиническая динамика по неврологическим шкалам. Динамика гемореологических параметров была следующей: снижалась агрегация эритроцитов, выявлена тенденция к снижению вязкости крови, однако деформируемость эритроцитов имела тенденцию к дальнейшему ухудшению. Следовательно, патологические изменения эластических свойств мембран эритроцитов при инсульте не корректируются проводимой стандартной терапией. При оценке функциональной активности эндотелия обнаружено, что у пациентов с инсультом отмечается снижение реакции плечевой артерии на фоне реактивной гиперемии и тенденция к повышению реактивности на пробу с нитроглицерином. В результате исследования получено, что после проведенного лечения у пациентов с ишемическим инсультом были обнаружены изменения функциональной активности эндотелия, которые проявлялись достоверным повышением коэффициента эндотелиальной дисфункции. Сделано заключение, что подход к лечению инсульта требует комплексной фармакологической коррекции, в т.ч. средствами, обладающими доказанной гемореологической активностью.

Ключевые слова: ишемический инсульт, острый период, реологические показатели крови, дисфункция эндотелия.

Введение

Абсолютное количество инсультов во всем мире увеличивается одновременно со старением популяции [26]. Согласно данным ВОЗ, полученным при оценке заболеваемости в мире за период с 1990 по 2010 гг., смертность от cerebrovascularных заболеваний составляет 11,14% и занимает второе место по частоте после патологии сердца (13,32%) [29]. Научные ассоциации занимаются разработкой и внедрением в клиническую практику организационных мер и медикаментозных подходов лечения инсульта. Однако, несмотря на современные стратегии борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сосудистые заболевания головного мозга продолжают оставаться лидирующей причиной инвалидизации населения.

Инсульт – процесс многофакторный, и проблема ишемии головного мозга в настоящее время рассматривается с использованием системного подхода. В данном аспекте все более пристальное внимание уделяется изучению изменений реологических свойств крови и эндотелиальной дисфункции как универсальным патогенетическим механизмам развития ишемических нарушений кровообращения [14, 36]. Изменение напряжения сдвига на стенке сосудов многими исследователями рассматривается как пусковой

механизм, который в норме активирует выработку эндотелием различных регуляторных факторов [1]. В то же время длительное увеличение вязкости крови может приводить к нарушению данного регуляторного механизма с развитием эндотелиальной дисфункции [13, 32].

В литературе большое число публикаций посвящено изучению реологических свойств крови при ишемическом инсульте [4, 11, 22, 25, 36, 37]. Вместе с тем клинических исследований с четкими критериями включения/исключения пациентов, комплексной оценкой гемореологических параметров для анализа данных об изменении реологических свойств крови в острый период ишемического инсульта недостаточно. Данная ситуация связана с многокомпонентностью синдрома повышенной вязкости крови, его неспецифичностью (синдром может развиваться и при патологических состояниях несосудистого генеза), а также необходимостью специального оборудования для комплексной оценки гемореологического статуса. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования, направленные на определение роли реологических свойств крови в патогенезе инсультов.

Задача настоящего исследования заключалась в изучении реологических свойств крови и функциональной актив-

ности эндотелия у больных в остром периоде ишемического инсульта.

Характеристика больных и методы

В Региональном сосудистом центре для лечения острых нарушений мозгового кровообращения ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница» были обследованы 66 человек: 36 больных с ишемическим инсультом (возраст 58 ± 10 лет) и 30 пациентов без сердечно-сосудистой патологии, не имевшие в течение 3 мес клинических и лабораторных признаков острых или хронических заболеваний (56 ± 4 года, группа контроля). Для пациентов с ишемическим инсультом критериями включения были: 1) первичный или повторный ишемический инсульт с очаговой неврологической симптоматикой; 2) госпитализация в стационар в течение первых 12 час от начала заболевания; 3) верифицированный диагноз ишемического инсульта по данным компьютерной томографии головного мозга. Критериями исключения из исследования являлись факторы: 1) наличие у пациента транзиторной ишемической атаки; 2) проведение тромболитической терапии; 3) выраженные нарушения витальных функций – оценка уровня сознания по шкале комы Глазго менее 13 баллов; 4) наличие у пациента при поступлении острого инфекционно-воспалительного заболевания; 5) наличие у пациента в анамнезе хронических заболеваний, влияющих на реологические показатели крови, не сердечно-сосудистой этиологии (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, хронический гломерулонефрит, эритроцитемия и другие заболевания крови). Все пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

В схему обследования пациентов входили: определение общего анализа крови, биохимических показателей крови, коагулограммы, ЭКГ в 12 стандартных отведениях, дуплексное сканирование магистральных сосудов головы, трансторакальная эхокардиография, суточный мониторинг ЭКГ и артериального давления. Тяжесть неврологического дефицита оценивали по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale). Для оценки функционального состояния больного использовался индекс активности повседневной жизнедеятельности Бартел (Barthel Activities of Daily Living Index) и шкала Рэнкина.

Все пациенты с верифицированным диагнозом ишемического инсульта получали базисную терапию согласно приказу МЗ РФ № 1740н от 29.12.2012 «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга». Терапия включала в себя гипотензивные средства, антиагрегантные средства (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел), антикоагулянты (прямого и непрямого действия) и нейропротекторы (этилметилгидроксипиридина сукцинат, цитиколин, церебролизин).

Забор крови осуществлялся с помощью пунктирования локтевой вены. В качестве антикоагулянта использовали 3,8% раствор натрия лимонно-кислого в объемном соотношении с кровью 1:9. У пациентов с ишемическим инсультом первый забор крови проводили при поступлении в приемный покой (от начала развития симптомов прошло от 1 до 12 час), повторная оценка гемореологических показателей проводилась на 3–5 сут и перед выпиской из стационара на 18–20 день. У пациентов из группы контроля кровь на исследование гемореологических показателей забиралась однократно. Исходя из задач исследования, изу-

чали следующие гемореологические показатели: вязкость цельной крови, вязкость плазмы, гематокрит, агрегацию и деформируемость эритроцитов, а также уровень фибриногена в плазме. Вязкость крови и плазмы измеряли методом ротационной вискозиметрии на гемовискозиметре АКР-2 [2]. Вязкость цельной крови – в диапазоне скоростей сдвига $3–300 \text{ с}^{-1}$, вязкость плазмы – при 300 с^{-1} . Оценка гематокрита проводилась методом центрифугирования в стеклянных капиллярах, показатель рассчитывали в процентах. Спонтанную агрегацию эритроцитов в цельной крови оценивали методом силлектометрии [8], результаты описывались в секундах как полупериод агрегации эритроцитов ($T_{1/2}$). Деформируемость эритроцитов оценивали методом лазерной дифрактометрии в диапазоне скоростей сдвига $90–890 \text{ с}^{-1}$ [19], и результаты записывались в виде индекса деформируемости эритроцитов (ИДЭ). Содержание фибриногена в плазме определяли с использованием тест-системы «МультиТех-Фибриноген» производства фирмы «Технология-Стандарт» на оптическом коагулометре ACL200.

Для клинической оценки функции эндотелия использовали методику D.S. Celermajer и соавт. [20]. Исследование функции эндотелия у пациентов проводили однократно, на 15–17 сут госпитализации, т.к. с учетом особенностей данной пробы ее выполнение в острейшем периоде ишемического инсульта затруднено. Измерение диаметра плечевой артерии и толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) проводили ультразвуковым сканером «SSA-660A TOSHIBA XARIO» (Япония) с линейным датчиком с переменной частотой $7,5 \text{ МГц}$ на уровне 2–10 см выше локтевого сгиба. Функциональную активность эндотелия оценивали по изменению соотношения эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации. Эндотелийзависимую вазодилатацию оценивали при проведении манжеточной пробы, эндотелийнезависимую вазодилатацию – при проведении фармакологической пробы с нитроглицерином. Техника проведения исследования была следующая. В исходном состоянии измеряли диаметр плечевой артерии. Затем накладывали манжету сфигмоманометра на 5 мин и создавали давление, на 30 мм рт. ст. превышающее систолическое артериальное давление. В течение первых 15 сек после отмены окклюзии измеряли диаметр плечевой артерии, с последующим измерением на 30 и 60 секундах. Через 15 мин отдыха, после восстановления диаметра артерии пациент принимал 0,5 мг нитроглицерина сублингвально. Изображение артерии записывали в течение 5 мин, измерения проводили через каждые 30 сек. Параметры рассчитывали по следующим формулам:

$$\text{ЭЗВД} = \frac{D_{\max} - D_n}{D_n} \quad \text{ЭНВД} = \frac{D_{\max} - D_n}{D_n}$$

ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация (проба с реактивной гиперемией);

ЭНВД – эндотелийнезависимая вазодилатация (проба с нитроглицерином);

D_n – диаметр плечевой артерии в покое до проведения пробы;

D_{\max} – максимальный диаметр плечевой артерии при проведении пробы.

Коэффициент эндотелиальной дисфункции рассчитывали делением показателя эндотелийнезависимой вазодилатации на показатель эндотелийзависимой вазодилатации [9].

Результаты исследования оценивали с использованием пакета статистических программ «Statistica for Windows» (2008, версия 8.0) и «Microsoft Excel» (2010). Оценку полученных данных проводили методами статистического описания и проверки статистических гипотез. Для всех имеющихся выборок данных проверяли гипотезу нормальности распределения количественных показателей (по критерию Колмогорова–Смирнова). Для признаков, подчиняющихся закону нормального распределения, достоверность результатов исследований оценивали по t критерию Стьюдента. Данные представлены в виде $M \pm SE$, где M – выборочное среднее; SE – стандартная ошибка, n – объем выборки. Для сопоставления показателей, измеренных в разных условиях у пациентов одной клинической группы, использовался критерий Уилкоксона. Межгрупповые различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

В соответствии с критериями TOAST [17] выделены следующие подтипы инсульта: атеротромботический – 38%, кардиоэмболический – 29%, лакунарный – 24%, другие, редкие причины – 3%, криптогенный инсульт – 6%. Основным сосудистым заболеванием у 89% больных с острым ишемическим инсультом был атеросклероз в сочетании с артериальной гипертонией.

В зависимости от тяжести неврологического дефицита были выделены четыре группы: 1) отсутствие неврологического дефицита; 2) минимальный неврологический дефицит (неврологические нарушения легкой степени по NIHSS 1–4 баллов); 3) умеренный неврологический дефицит (средней степени по NIHSS 5–14 баллов); 4) грубый неврологический дефицит (тяжелой степени по NIHSS 15–24 баллов). При поступлении в региональный сосудистый центр для лечения острых нарушений мозгового кровообращения минимальные нарушения были выявлены у 22% пациентов, 67% имели умеренный неврологический дефицит, значительно выраженный неврологический дефицит наблюдался у 11%. При оценке неврологического статуса к концу острейшего периода ишемического инсульта на 3–5 день выявлено в 8,5% случаев полное отсутствие симптомов, в 30% случаев были неврологические нарушения легкой степени, в 53% случаев – умеренной степени, в 8,5% случаев – тяжелой степени. К моменту завершения острого периода инсульта (к 21 дню) обнаружена положительная динамика восстановления функций у пациентов: отсутствие неврологического дефицита – 22%, NIHSS 1–4 баллов – 36%, NIHSS 5–14 баллов – 36%, NIHSS 15–24 баллов – 6% (рис. 1).

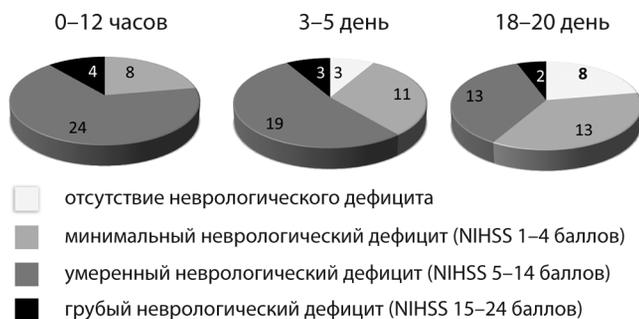


рис. 1: Степень тяжести неврологического дефицита по шкале NIHSS: 0–12 час после инсульта; на 3–5 день госпитализации; на 18–20 день госпитализации.

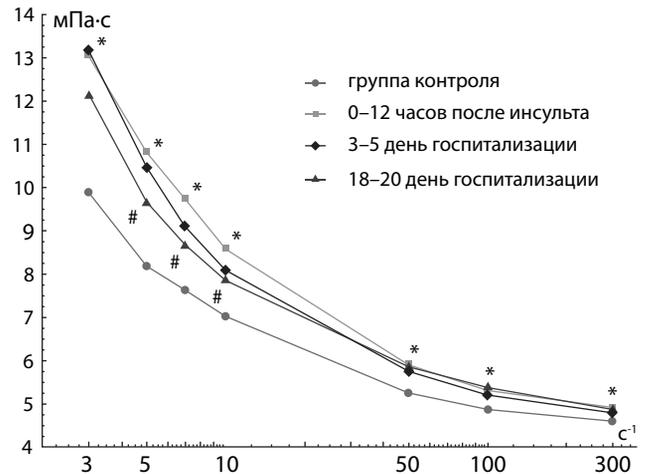


рис. 2: Динамика изменения вязкости крови в острый период ишемического инсульта: 0–12 час после инсульта; на 3–5 день госпитализации; на 18–20 день госпитализации.

Примечание: * – достоверные различия между значениями вязкости крови у пациентов с ишемическим инсультом и у контрольной группы ($p < 0,05$); # – различия между значениями вязкости крови у пациентов с ишемическим инсультом при поступлении и на 18–20 день госпитализации ($0,05 < p < 0,1$).

У пациентов с острым ишемическим инсультом на момент поступления в стационар имелись выраженные изменения гемореологических параметров, которые можно охарактеризовать как синдром повышенной вязкости крови. Вязкость крови в диапазоне скоростей сдвига 3–300 с⁻¹ была достоверно выше на 7–24% по сравнению с группой контроля (рис. 2). Более высокая вязкость крови не была связана с изменениями макрореологических показателей. В группе пациентов с ишемическим инсультом гематокрит составил $41,1 \pm 1,4\%$, что не отличается от величины гематокрита в группе контроля $39,0 \pm 1,5\%$. Вязкость плазмы у больных составила $1,65 \pm 0,02$ мПа·с, что также не отличалось от уровня показателя в контрольной группе – $1,65 \pm 0,01$ мПа·с. Повышение вязкости крови было обусловлено изменением функциональных свойств

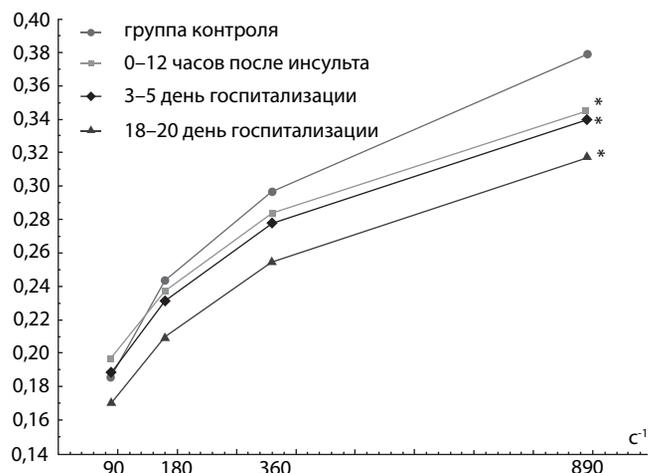


рис. 3: Динамика изменения деформируемости эритроцитов в острый период ишемического инсульта: 0–12 час после инсульта; на 3–5 день госпитализации; на 18–20 день госпитализации.

Примечание: * – достоверные различия по сравнению со значениями у контрольной группы ($p < 0,05$).

таблица 1: Показатели эндотелиальной дисфункции у пациентов с острым ишемическим инсультом на 15–17 сут госпитализации (M ± SE).

	N	ТИМ	Dп	ЭЗВД	ЭНВД	КЭД
Группа контроля	30	0,60 ±0,04	3,61 ±0,20	0,186 ±0,020	0,225 ±0,016	1,45 ±0,19
Пациенты с острым ишемическим инсультом	36	0,72 ±0,03*	3,80 ±0,13*	0,169 ±0,022	0,265 ±0,027	2,60 ±0,21*

Примечания: N – объем выборки; ТИМ – толщина комплекса интима-медиа (мм); Dп – диаметр плечевой артерии в покое до проведения пробы; ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация (проба с реактивной гиперемией); ЭНВД – эндотелийнезависимая вазодилатация (проба с нитроглицерином); КЭД – коэффициент эндотелиальной дисфункции; * – достоверные различия между значениями вязкости крови у пациентов с ишемическим инсультом и у контрольной группы ($p < 0,05$).

эритроцитов. У пациентов с ишемическим инсультом была увеличена агрегация эритроцитов, о чем свидетельствует снижение полупериода агрегации эритроцитов ($T_{1/2} = 4,0 \pm 0,4$ с) по сравнению с группой контроля ($T_{1/2} = 6,5 \pm 0,5$ с). Деформируемость эритроцитов у пациентов с нарушением мозгового кровообращения была снижена в области высоких скоростей сдвига, что выражалось в более низком индексе деформируемости эритроцитов – на 11% при 890 с^{-1} (рис. 3). Наряду с изменением функциональных свойств эритроцитов у пациентов с ишемическим инсультом наблюдалась выраженная гиперфибриногемия: уровень фибриногена по сравнению с контрольной группой был выше в 1,4 раза и составил $3,76 \pm 0,26$ г/л.

В группе пациентов с ишемическим инсультом на 3–5 сут изменений гемореологических параметров по сравнению с исходными показателями не наблюдалось. На 18–20 день выявлена тенденция ($0,05 < p < 0,1$) к снижению вязкости крови в диапазоне скоростей сдвига $5–10 \text{ с}^{-1}$ (рис. 2), что связано со снижением спонтанной агрегации эритроцитов. Так, полупериод агрегации эритроцитов при поступлении составил $T_{1/2} = 4,0 \pm 0,4$ с, при выписке – $T_{1/2} = 5,4 \pm 0,5$ с. ИДЭ у пациентов с ишемическим инсультом в течение периода госпитализации не изменялся (рис. 3).

При исследовании общего диаметра плечевой артерии и толщины комплекса интима-медиа в состоянии покоя выявлены различия между пациентами с нарушением мозгового кровообращения и группой контроля. Толщина комплекса интима-медиа в группе ишемического инсульта (табл. 1) была достоверно выше по сравнению с группой контроля. Наряду с этим средний диаметр плечевой артерии у пациентов с ишемическим инсультом также был выше, чем в группе контроля. Не выявлено статистически достоверных различий в показателях эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации между двумя оцениваемыми группами. В то же время коэффициент эндотелиальной дисфункции пациентов с ишемическим инсультом ($2,60 \pm 0,21$) был выше по сравнению с группой контроля ($1,45 \pm 0,19$).

Обсуждение

Кровь выполняет все свои важные для организма функции благодаря уникальному свойству – текучести. Реология крови изучает течение крови и ее компонентов (эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов), их деформируемость и взаимодействие с сосудистым эндотелием в потоке [7, 18].

При ряде заболеваний наблюдается повышение вязкости крови; этот процесс носит многосторонний характер и зависит от сочетания факторов, влияющих на реологические свойства крови. Термин «синдром повышенной вязкости крови» впервые был предложен L. Dintenfass [24] и подразумевает комплекс изменений гемореологических параметров: повышение вязкости крови и плазмы, увеличение гематокрита, снижение деформируемости и усиление агрегационной активности эритроцитов [27].

На момент поступления в Региональный сосудистый центр ОГАУЗ «ТОКБ» в реологическом профиле больных с острым ишемическим инсультом (по сравнению с группой контроля) обнаружены сдвиги как клеточных, так и плазменных факторов. Так, наблюдалось повышение агрегации эритроцитов, которая играет определяющую роль в величине вязкости крови на участках кровеносного русла с низкими скоростями сдвига, и снижение деформируемости эритроцитов в условиях высоких скоростей сдвига. И то, и другое закономерно приводило к увеличению вязкости крови во всем исследуемом диапазоне скоростей сдвига.

Проблема синдрома повышенной вязкости крови представляет особый интерес при инсультах. У больных с инсультом синдром повышенной вязкости крови является одним из существенных механизмов формирования недостаточности кровоснабжения мозга, который проявляется уже на ранних этапах развития заболевания [15, 23]. При синдроме повышенной вязкости крови возникает замедление потока крови, что приводит к расстройству микроциркуляции и уменьшению кислородтранспортной функции крови, повышению общего периферического сопротивления и артериального давления, способствует развитию тромбозов [18, 28, 35]. Несмотря на гетерогенность ишемического инсульта, изменения в системе реологии наблюдаются в той или иной степени при всех патогенетических подтипах ишемического инсульта [11, 21].

На фоне проводимой терапии к моменту выписки из стационара, при наличии положительной клинической динамики по шкале NIHSS, шкале Рэнкина и индексу Бартел, наблюдалось улучшение не всех гемореологических параметров. Так, снижалась агрегация эритроцитов, выявлена тенденция к снижению вязкости крови, но деформируемость эритроцитов имела тенденцию к дальнейшему ухудшению. Следовательно, патологические изменения эластических свойств мембран эритроцитов при инсульте не корректируются проводимой стандартной терапией. Подход к лечению инсульта требует комплексной фармакологической коррекции, в т.ч. средствами, обладающими доказанной гемореологической активностью.

Имеются данные, подтверждающие патогенетические взаимосвязи между агрегацией и деформируемостью эритроцитов, с одной стороны, и нарушением функции сосудистой стенки, с другой [13, 32]. Эндотелий сосудов выполняет барьерную, секреторную, гемостатическую, вазотоническую функции, играет важную роль в процессах воспаления и ремоделирования сосудистой стенки. В норме эндотелий в ответ на стимуляцию реагирует усилением синтеза веществ, вызывающих «расслабление» сосудистой стенки, в основном за счет выделения NO. Термин «дисфункция эндотелия» подразумевает структурные и функциональные изменения, которые ведут к нарушению образования в эндотелии биологически активных веществ. Для оценки функции эндотелия используются провокацион-

ные пробы, такие как манжеточная проба с кратковременной ишемией тканей плеча или проба с нитроглицерином [20, 33].

В группе пациентов с ишемическим инсультом выявлено утолщение комплекса «интима-медиа», которое, вероятно, обусловлено артериальной гипертензией. В ряде исследований [10, 16] показано, что при артериальной гипертензии происходит ремоделирование артериальных сосудов: утолщение средней оболочки, увеличение массы гладкомышечных клеток, повышение степени вазоконстрикции, возрастание общего периферического сопротивления. Увеличение толщины комплекса «интима-медиа» является ответом на увеличение потока и напряжения артериальной стенки при артериальной гипертензии или следствием атеросклеротического процесса.

Средний диаметр плечевой артерии у пациентов с ишемическим инсультом был выше, чем в группе контроля. Однако исследование проводилось на 15–17 сут пребывания в стационаре, и данный эффект может быть обусловлен сосудорасширяющим действием гипотензивных средств (блокаторов кальциевых каналов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента). При оценке функциональной активности эндотелия обнаружено, что у пациентов с инсультом отмечается снижение реакции плечевой арте-

рии на фоне реактивной гиперемии и тенденция к повышению реактивности на пробу с нитроглицерином. После проведенного лечения, на 15–17 сут госпитализации, у пациентов с ишемическим инсультом были обнаружены изменения функциональной активности эндотелия, которые проявлялись повышением коэффициента эндотелиальной дисфункции у пациентов с ишемическим инсультом по сравнению с группой контроля. Вместе с тем у 7 из 36 пациентов этот показатель был выше 3-х, причем у двух пациентов отсутствовала вызванная реактивной гиперемией сосудистая реакция на гипоксию, что может служить свидетельством истощения резервов выработки эндотелиальных факторов [12]. Изменения функции эндотелия оказывают значительное влияние на кровоснабжение органов и тканей с высоким уровнем потребности в доставке кислорода, к которым в первую очередь относится головной мозг [3]. Таким образом, эндотелиальная дисфункция является одной из причин нарушения кровоснабжения мозга.

Результаты исследования свидетельствуют о важной роли нарушений реологических свойств крови и эндотелиальной дисфункции в патогенезе острого ишемического инсульта и указывают на то, что существует необходимость эффективной фармакотерапии возникающих патологических сдвигов.

Список литературы

1. Головченко Ю.И., Трещинская М.А. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции. *Consilium medicum Ukraina* 2008; 2 (11): 38–40.
2. Добровольский Н.А., Лопухин Ю.М., Парфенов А.С., Пешков А.В. Анализатор вязкости крови. Реологические исследования в медицине. М., 1997: 45–51.
3. Домашенко М.А. Состояние функции эндотелия при ишемических нарушениях мозгового кровообращения. *Неврологич. журн.* 2007; 12 (6): 10–14.
4. Ионова В.Г., Суслина З.А. Реологические свойства крови при ишемических нарушениях мозгового кровообращения. *Неврологич. журн.* 2002; 3: 4–10.
5. Коноплева Л.Ф. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и методы ее коррекции. *Thegaria* 2011; 3 (56): 26–30.
6. Мельников А.А. Реологические свойства крови у спортсменов. Ярославль: Изд. ЯГПУ, 2008: 210–223.
7. Муравьев А.В., Чепоров С.В. Гемореология (экспериментальные и клинические аспекты реологии крови). Ярославль: Изд. ЯГПУ, 2009.
8. Плотников М.Б., Алиев О.И., Попель Ф.В. Модификация микроколориметра МКМФ-1 для регистрации агрегации эритроцитов. *Клинич. лабор. диагностика* 1995; 3: 57–58.
9. Покровский М.В. Пат. 2301015 Российская Федерация, МПК А61В5/02. Способ оценки эндотелиальной дисфункции. Покровский М.В. и др.: заявитель и патентообладатель КГМУ (RU). — № 2005113243/14; заявл. 04.05.2005 опубл. 20.06.2006.
10. Поливода С.Н. Ремоделирование артериальных сосудов у больных гипертонической болезнью — взгляд сквозь призму молекулярных механизмов. *Артериальная гипертензия* 2009; 4 (6).
11. Суслина З.А., Ерофеева А.В., Танащян М.М., Ионова В.Г. Гемореология и гемостаз при ишемических инсультах. *Неврологич. вестник им. В.М. Бехтерева* 2005; 37(3/4): 5–10.
12. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Ионова В.Г., Танащян М.М. и др. Дисрегуляция гемореологии и гемостаза при артериальной гиперто-

13. Суслина З.А., Танащян М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. М.: Медицинская книга, 2005.
14. Танащян М.М., Суслина З.А., Ионова В.Г. и др. Состояние функции эндотелия у больных ишемическим инсультом при различной степени атеросклеротического поражения сонных артерий. *Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева* 2007; 1 (39): 12–16.
15. Танащян М.М. Гемостаз, гемореология и атромбогенная активность сосудистой стенки в ангионеврологии. *Анн. клинич. и эксперим. неврол.* 2007; 1 (2): 29–33.
16. Шляхто Е.В., Конради А.О., Моисеева О.М. Молекулярно-генетические и клеточные аспекты ремоделирования сердца и сосудов при гипертонической болезни (обзор). *Терапевт. архив* 2004; 76 (6): 51–58.
17. Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24: 35–41.
18. Baskurt O.K. Handbook of hemorheology and hemodynamics. Niderland: IOS Press, 2007: 21–114.
19. Bessis M., Mohandas N. A diffractometric method for the measurement of cellular deformability. *Blood Cells* 1975; 1: 307–313.
20. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111–1115.
21. Cherian P., Hankey G., Eikelboom J. et al. Endothelial and platelet activation in acute ischemic stroke and its etiological subtypes. *Stroke* 2003; 34: 2132–2137.
22. Coull B.M., Beamer N., P. de Garmo et al. Chronic blood hyperviscosity in subjects with acute stroke, transient ischemic attack, and risk factors for stroke. *Stroke* 1991; 22: 162–168.
23. Dashe J.F. Hyperviscosity and stroke. In: Bogousslavsky J., Caplan L.

(eds.) Uncommon causes of stroke, 3rd ed. New York: Cambridge University Press, 2008: 347–357.

24. *Dintenfass L.* Rheology of blood in diagnostic and preventative medicine. London, 1976.

25. *Fisher M., Meiselman H.J.* Hemorheological factors in cerebral ischemia. *Stroke* 1991; 22: 1164–1169.

26. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva: World Health Organization; 2011.

27. *Kwaan H.C., Bongu A.* The hyperviscosity syndromes. *Semin. Thromb. Hemost.* 1999; 25, Suppl. 2: 199–208.

28. *Lenz C.* Blood viscosity modulates tissue perfusion: sometimes and somewhere. *Transfus. Altern. Transfus. Med.* 2008; 9 (4): 265–272.

29. *Lozano R., Naghavi M., Foreman K. et al.* Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet* 2013; 380, I. 9859: 2095–2128.

30. *Mark A., Sader, David S., Celermajer D.* Endothelial function, vascular reactivity and gender differences in the cardiovascular system. *Cardiovascular Research* 2002; 53: 597–660.

31. *Plasenzotti R., Stoiber B., Posch M. et al.* Red blood cell deformability and aggregation behavior in different animal species. *Clin. Hemorheol. Microcirc* 2004; 31 (2): 105–111.

32. *Popel A.S., Johnson P.C.* Microcirculation and Hemorheology. *Annu. Rev. Fluid Mech* 2005; 37: 43–69.

33. *Raitakari O.T., Celermajer D. S.* Flow-mediated dilatation. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50 (5): 397–404.

34. *Sigle J.P., Buser A.* Hyperviscosity syndrome. *Blood* 2011; 117 (5): 1446–1448.

35. *Stoltz J.F., Donner M.* New trends in clinical hemorheology: an introduction to the concept of the hemorheological profile. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 1991; 43, Suppl. 1: 41–49.

36. *Tikhomirova I.A., Oshyakova A.O., Mikhailova S.G.* Microcirculation and blood rheology in patients with cerebrovascular disorders. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2011; 49 (1–4): 295–305.

37. *Tsuda Y., Satoh K., Kitadai M., Takahashi T.* Hemorheologic profiles of plasma fibrinogen and blood viscosity from silent to acute and chronic cerebral infarctions. *J. Neurol. Sci.* 1997; 147: 49–54.

Endothelial dysfunction indicators and hemorheological properties in acute ischemic stroke

M.N. Azhermacheva, V.M. Alifirova, D.M. Plotnikov, O.I. Aliev, M.A. Solovtsov, K.I. Burkova, M.B. Plotnikov

Chair of Neurology and Neurosurgery, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

Laboratory of Circulation Pharmacology, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk, Russia;

Regional Vascular Center for Treatment of Acute Cerebrovascular Diseases, Tomsk, Russia

Keywords: ischemic stroke, acute phase, hemorheological indicators, endothelial dysfunction.

We evaluated endothelial dysfunction and hemorheological indicators in acute ischemic stroke. The hemorheological indicators (blood viscosity, plasma viscosity, hematocrit, erythrocyte aggregation and deformability, fibrinogen concentration) were assessed three times: within the first 12 hours of the onset of symptoms and on day 3–5 and day 18–20 after hospitalization; the endothelial dysfunction indicators were examined on day 15–17 using a cuff test. Patients in the acute phase of ischemic stroke had pronounced changes in the hemorheological indicators that could be characterized as high blood viscosity syndrome. For example, we observed increased platelet aggregation that plays a key role in the blood viscosity value in blood vessels with low shear rates. We also observed reduced erythrocyte deformability at high shear rates. After treatment, patients had positive clinical dynamics according to neurological scales. Dynamics of the

hemorheological indicators was as follows: erythrocyte aggregation decreased; blood viscosity tended to reduce; however, erythrocyte deformability tended to worsen. Therefore, the pathological changes in elastic properties of the erythrocyte membranes in stroke are not corrected by ongoing standard therapy. Assessment of the endothelial functional activity revealed that stroke patients had a decreased brachial artery response associated with reactive hyperemia and an increased response to the nitroglycerin test. The study demonstrated that treated patients with ischemic stroke had endothelial functional activity changes that manifested as a statistically significant increase in the endothelial dysfunction index. We concluded that the approach to stroke treatment requires complex pharmacological correction, in particular by means with the proven hemorheological activity.

Контактный адрес: Ажержмачева Мария Николаевна – асс. кафедры неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России. 634050, г. Томск, Московский тр., 2. Тел./факс: +7(382-2) 53-20-50. E-mail: belkamn@gmail.com;

Алифиров В.М. – зав. каф. неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, главный внештатный специалист – главный невролог Департамента здравоохранения Томской области;

Плотников Д.М. – доц. каф. неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России;

Алиев О.И. – вед. науч. сотр. лаб. фармакологии кровообращения НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга;

Соловцов М.А. – врач ультразвуков. диагностики регионального сосудистого центра для лечения острых нарушений мозгового кровообращения ОГУЗ «ТОКБ»;

Буркова К.И. – врач-невролог отд. анестезиологии-реанимации регионального сосудистого центра для лечения острых нарушений мозгового кровообращения ОГУЗ «ТОКБ»;

Плотников М.Б. – рук. лаб. фармакологии кровообращения НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга.

Нарушения углеводного обмена и церебральный атеросклероз у больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения

К.В. Антонова, Р.Б. Медведев, А.А. Шабалина, О.В. Лагода, М.М. Танащян

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Сахарный диабет 2 типа (СД2) и метаболический синдром (МС) способствуют развитию ишемических цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ). В работе приводятся результаты обследования пациентов с ишемическими цереброваскулярными заболеваниями на фоне СД2 и МС. Выявлено негативное влияние СД2 на прогрессирование церебрального атеросклероза у больных с нарушениями мозгового кровообращения; активность атеросклеротического процесса в магистральных артериях головы (МАГ) напрямую зависит от длительности углеводных нарушений.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания, атеросклероз, метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа.

Введение

Цереброваскулярная патология и метаболические нарушения – проблемы современного здравоохранения, имеющие колоссальную медико-социальную значимость [5–7]. Высокий процент не только смертности, но и инвалидизации определяет чрезвычайную актуальность изучения их различных аспектов, а наличие сочетанной патологии требует выработки персонализированного подхода к тактике ведения таких больных.

Известно, что МС способствует развитию и нарастанию разнообразной патологии сердечно-сосудистой системы, приводя в т.ч. к повторным нарушениям мозгового кровообращения [13, 17, 25]. Тесная взаимосвязь с ЦВЗ обусловлена прежде всего тем, что спровоцированные и/или усугубленные МС морфологические и функциональные изменения в сосудах способствуют развитию различных проявлений ишемии мозга [8, 9, 10, 26, 29].

Сахарный диабет – неинфекционное хроническое заболевание, вызывающее множество осложнений. По оценкам Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF), в России проживает 12,1 млн человек, страдающих СД [23], причем численность таких больных возросла в 1,5 раза за 10 лет [4]. Такой рост заболеваемости является угрожающим в первую очередь в связи с развитием у этих пациентов сосудистых заболеваний, в т.ч. цереброваскулярных.

В основе развития сосудистой патологии мозга при СД2 лежат как атеросклеротическое поражение крупных и мелких церебральных артерий, так и расстройство в системе микроциркуляции [28]. У пациентов с СД на фоне длительной гипергликемии формируются условия не только для увеличения риска развития ОНМК, но и худшего восстановления после ишемического инсульта, что

напрямую зависит от качества компенсации углеводного обмена [11]. Риск ЦВЗ возрастает у пациента с СД в сочетании с гиперлипидемией и гипертензией. В частности, повышенный уровень систолического АД у больного с СД в 2–3 раза увеличивает риск инсульта [22]. Кроме того, гипертензия индуцирует атеросклероз и фибриноидный некроз стенки сосудов, приводя к развитию микроаневризм, которые способствуют разрывам сосудистой стенки [2, 34].

Важную роль в развитии сосудистых поражений играет выраженность и продолжительность нарушений углеводного обмена. Отсутствие своевременной диагностики, длительный период некорректируемой гипергликемии и плохая компенсация СД способствуют возникновению сердечно-сосудистых заболеваний. Именно с хронической гипергликемией связывают развитие всех сосудистых осложнений при СД. Эффект глюкозотоксичности, взаимодействия глюкозы с липидами, белками, в т.ч. и структурными компонентами биологических жидкостей, реализуется в образовании конечных продуктов гликирования. При СД и длительной гипергликемии происходит гликирование различных белков организма, нарушение обмена глюкозаминогликанов и развивается их дефицит в базальных мембранах капилляров [19]. При повышении уровня глюкозы увеличивается выработка рецептора конечных продуктов гликирования – иммуноглобулина, играющего важную роль в провоспалительных реакциях, что приводит к ускорению роста холестеринных бляшек и ухудшению состояния сосудистой стенки.

Формы патологического воздействия продуктов гликирования разнообразны: увеличение синтеза цитокинов, факторов роста, активация процессов пролиферации и склерозирования, повышение агрегации тромбоцитов и тромбообразование, эпигенетические изменения [3]. Показано, что повышение содержания конечных продуктов

гликирования ассоциировано с развитием когнитивных нарушений [12]. Один из измененных глобулинов — гемоглобин, связанный с глюкозой, или гликированный гемоглобин (HbA1c), является показателем контроля углеводного обмена и используется как маркер кардиоваскулярного риска в целом [24].

Анализ крупных исследований показал, что человеческий организм обладает метаболической памятью о гипергликемии [20, 32]. Если гликемический контроль долгое время был недостаточным, повреждающее действие может сохраняться и в будущем, даже после оптимизации уровня глюкозы. Процессы в сосудистой стенке инициируются гипергликемией, и нормализация глюкозы, к сожалению, не обеспечивает остановку их развития и прогрессирования. Эндотелиальная дисфункция, клеточный апоптоз, повышение уровня молекул межклеточной адгезии и хроническое сосудистое воспаление способствуют дальнейшему развитию атеросклероза [30].

Вопросам взаимосвязи нарушений мозгового кровообращения и гипергликемии в последние десятилетия было посвящено множество исследований. Вместе с тем ряд вопросов патогенетической связи СД и МС, а также связь длительности и степени выраженности обменных нарушений с атерогенезом и изменением состояния сосудистой стенки МАГ у пациентов с ишемическими ЦВЗ остаются малоизученными.

В связи с недостаточным объемом информации целью работы явилось изучение взаимосвязи нарушений углеводного обмена со степенью атеросклеротического поражения МАГ у больных с ишемическими ЦВЗ на фоне сочетания с СД2 или МС.

Материалы и методы

Водномоментное когортное исследование включили 73 пациента, находившихся на лечении в ФГБНУ «Научный центр неврологии». В работе представлен анализ результатов, полученных при комплексном клинико-лабораторном и ультразвуковом исследовании 51 пациента с ишемическими ЦВЗ на фоне СД2 (основная группа 1), из них 22 (43%) мужчин и 29 (57%) женщин в возрасте от 48 до 77 лет, средний возраст 65 ± 8 лет. Подавляющее большинство пациентов (57%) составили лица женского пола в возрасте 60 лет и старше.

На основании анамнестических и неврологических данных все пациенты основной группы были распределены на 2 подгруппы в зависимости от стадии ЦВЗ: 1-ю подгруппу составили 28 (55%) пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ — 9 (32%) мужчин и 19 (68%) женщин в возрасте от 49 до 79 лет, средний возраст 66 ± 8 лет), 2-ю подгруппу — 23 (45%) пациента с перенесенными нарушениями мозгового кровообращения по ишемическому типу — 12 (52%) мужчин и 11 (48%) женщин в возрасте от 53 до 78 лет, средний возраст 65 ± 7 лет.

В качестве группы сравнения (группа 2) были привлечены результаты исследования 22 пациентов с ишемическими ЦВЗ и наличием метаболического синдрома без сахарного диабета, из них 19 женщин (85%) и 3 мужчин (15%) в возрасте от 50 до 69 лет, средний возраст 60 ± 6 лет. В 71% наблюдений группы выявлена дисциркуляторная энцефалопатия, в 29% — перенесенные ишемические НМК.

Все пациенты на момент включения в исследование находились вне острого периода ишемического инсульта (не менее полугода после перенесенного НМК).

Исходя из основной цели исследования у всех пациентов определялись следующие показатели: глюкоза (гексоки-назным методом), липидный профиль (общий холестерин, холестерин ЛПВП, холестерин ЛПНП, триглицериды), гликированный гемоглобин (иммунотурбодиметрическим методом) на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i.

Определение гликемии проводилось натощак, а также неоднократно исследовался базальный и постпрандиальный уровень глюкозы венозной плазмы, при необходимости — с диагностической целью проводился пероральный глюкозотолерантный тест.

Диагноз СД устанавливался в соответствии с критериями ВОЗ (1999—2006 гг.) и Российских Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [1].

Для диагностики атеросклеротического поражения МАГ проводилось цветное дуплексное сканирование (Toshiba Viamo) с помощью линейного датчика частотой 5,5–12 МГц. Методика исследования состояла из изучения особенностей стенок и просвета сосудов, а также оценки характера и величины систолической линейной скорости кровотока, определение степени стеноза осуществляли с использованием компьютерной программы на основании метода ECST (European Carotid Surgery Trial, 1991). Диагностика степени поражения артерий, по данным ультразвукового изображения, дополнялась регистрацией спектра доплеровского сдвига частот и величиной систолической скорости кровотока проксимально, на уровне и дистальнее бляшки. Для оценки атеросклеротических бляшек использовался качественный визуальный анализ, в основе которого лежит оценка эхоплотности вещества бляшки, ее однородность и состояние покрышки.

Статистический анализ проводился с использованием программы MS Excel (Microsoft), а математическая обработка — при помощи пакета программ «STATISTICA 8,0». Данные представлены в виде: «среднее значение \pm стандартное отклонение». Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Основные параметры обследованных пациентов представлены в табл. 1.

Уровень гликированного гемоглобина составил в среднем по группе $7,4 \pm 0,9$ (5,4–9,3)%, при этом значения HbA1c до 6,5% отмечены у 14% пациентов, в интервале от 6,5 до 6,9% — у 18%, от 7,0 до 7,9% — у 40% и от 8% и выше — у 28% больных. Таким образом, уровень HbA1c $\geq 7\%$ выявлен у большинства (68%) пациентов.

Гликемия натощак в среднем составила $7,3 \pm 1,8$ (2,9–11,6) ммоль/л. Гипогликемические состояния отмечены в 9 (18%) наблюдений, при этом 56% пациентов 1-й группы получали препараты сульфонилмочевины или инсулинотерапию.

таблица 1: Основные параметры обследованных пациентов.

Параметры	Пациенты с ЦВЗ и СД2 (группа 1) (n=51)	Пациенты с ЦВЗ и МС (группа 2) (n=22)
Средний возраст, лет	65±8	60±6
Пол		
мужчины	22 (43%)	3 (15%)
женщины	29 (57%)	19 (85%)
ИМТ, кг/м ²	30,6±5,6	38,4±7,3, p=0,006
Наличие АГ	100%	100%
Впервые выявленный СД2	33%	–
Курение	16%	18%
HbA1c, %	7,4±0,9	–
Холестерин, ммоль/л	5,9±1,59	6,4±0,99
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2,46±1,21	3,3±0,78; p=0,04
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,84±0,52	2,0±0,34
Триглицериды, ммоль/л	2,2±1,8	1,48±0,65

Среди пациентов с низкими значениями HbA1c (<6,5%) гликемия натощак составила 5,5±0,6 (4,5–6,5) ммоль/л, что, скорее всего, свидетельствует о риске гипогликемии и необходимости коррекции дозы сахароснижающей терапии у этих больных. Из них у 4 (57%) нами не было зарегистрировано гипогликемических состояний, а у 3 (43%) были документированные и/или симптоматические гипогликемии.

Основными сосудистыми заболеваниями у всех пациентов в 1-й группе являлись сочетание атеросклероза и артериальной гипертензии.

Важным фактором развития и прогрессирования атеросклероза являются изменения липидного состава крови, в связи с чем нами проведен детальный анализ липидограмм у обследованных пациентов. Уровень холестерина в среднем по 1-й группе составил 5,9±1,59 (2,4–11,8) ммоль/л. Следует отметить, что препараты группы статинов принимали только 45% пациентов, остальные больные по разным причинам терапию статинами не получали. Целевого уровня холестерина ЛПНП менее 1,8 ммоль/л достигали 31% больных, а выше целевых значений этот показатель был у 69% больных. В этой группе отмечалось повышение значений триглицеридов в среднем до 2,2±1,8 (0,67–8,95) ммоль/л, при этом уровень ТГ превышал целевой (менее 1,7 ммоль/л) у 40% больных.

Пациенты группы 2, основным сосудистым заболеванием у которых также было сочетание атеросклероза с артериальной гипертензией, страдали ожирением (ИМТ 38,4±7,3 (31–55,7) кг/м²), дислипидемией (уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП был выше, чем у пациентов основной группы), причем со значимой разницей по сравнению с группой 1 (p<0,05).

На основании данных цветового дуплексного сканирования в зависимости от степени и распространенности атеросклеротического поражения МАГ пациенты основной группы

таблица 2: Распределение пациентов основной группы в зависимости от степени и распространенности атеросклеротического поражения.

Степень и распространенность поражения МАГ	Клинические проявления цереброваскулярной недостаточности	
	ДЭ n=28	НМК n=23
Начальные атеросклеротические изменения	8 (28%)	–
Односторонние гемодинамически незначимые атеросклеротические изменения КС	8 (28%)	4 (17%)
Двухсторонние гемодинамически незначимые атеросклеротические изменения КС	5 (19%)	15 (66%)
Двухсторонний гемодинамически незначимый стеноз КС с вовлечением артерий ВБС (множественные атеросклеротические изменения)	7 (25%)	–
Окклюзии	–	4 (17%)
Проведение ангиохирургических операций	–	8 (35%)

были распределены следующим образом: у всех исследованных больных выявлено атеросклеротическое поражение артерий, из них в 18% наблюдений – начальные признаки атеросклероза, в равном числе случаев (20% и 21% соответственно) диагностировано одно- и двухстороннее гемодинамически незначимое поражение сонных артерий до 60%, в 6% и 31% соответственно – сочетание одно- и двухстороннего стеноза сонных артерий до 60% с поражением артерий вертебрально-базиллярной системы (множественные атеросклеротические изменения), а в 4% случаев диагностированы окклюзия одной и гемодинамически незначимый стеноз противоположной сонной артерии до 60%.

Главной особенностью обнаруженной при анализе результатов ультразвукового исследования пациентов группы 2 была существенно менее выраженная степень атеросклеротического поражения МАГ (U-критерий Манна-Уитни, p=0,0004). Так, отсутствие каких-либо изменений выявлено в 29% наблюдений, у остальных больных (71%) диагностированы односторонние (43% больных) и двухсторонние (29% больных) стенозы сонных артерий до 60%.

Анализ выраженности клинических проявлений цереброваскулярной недостаточности пациентов основной группы в зависимости от степени и распространенности атеросклеротического поражения МАГ представлен в табл. 2.

Из данных табл. 2 следует, что у пациентов с ДЭ в большем числе наблюдений (56%) имеют место начальные признаки атеросклероза либо односторонний гемодинамически незначимый стеноз сонных артерий до 60%. Среди пациентов с НМК в анамнезе в преимущественном числе наблюдений (66%) выявлены двухсторонние стенозы сонных артерий до 60%, а также, в отличие от пациентов с ДЭ, в 17% случаев отмечено наличие окклюзий в каротидной системе и артериях вертебрально-базиллярной системы.

Для реализации поставленной цели был проведен анализ распространенности атеросклеротического поражения

таблица 3: Результаты цветового дуплексного сканирования МАГ в зависимости от длительности сахарного диабета.

Степень и распространенность поражения МАГ	Длительность сахарного диабета			
	впервые выявленный n=16	до 5-и лет n=7	5–10 лет n=13	более 10 лет n=12
Начальные атеросклеротические изменения	6 (38%)	1 (14%)	–	2 (16%)
Односторонние гемодинамически незначимые атеросклеротические изменения КС	6 (38%)	4 (58%)	1 (8%)	2 (16%)
Двухсторонние гемодинамически незначимые атеросклеротические изменения КС	4 (24%)	2 (28%)	2 (15%)	–
Двухсторонние гемодинамически незначимые стенозы КС с вовлечением артерий ВБС	–	–	7 (54%)	8 (68%)
Окклюзии	–	–	3 (23%)	–
Проведение ангиохирургических операций	–	–	1 (8%)	6 (50%)

Примечания: МАГ – магистральные артерии головы; КС – каротидная система; ВБС – вертебрально-базилярная система.

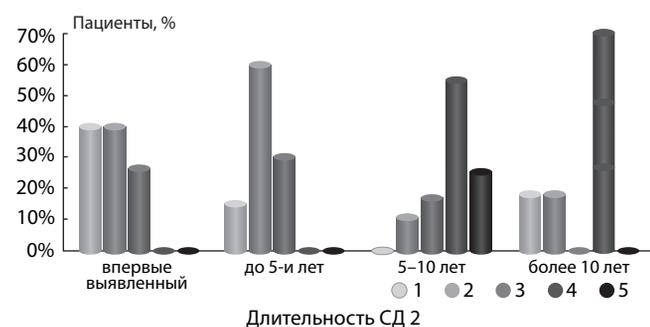


рис. 1: Выявленность атеросклероза МАГ в зависимости от длительности СД2: 1 – начальные атеросклеротические изменения; 2 – односторонний гемодинамически незначимый стеноз каротидной системы до 60%; 3 – двухсторонний гемодинамически незначимый стеноз каротидной системы до 60%; 4 – двухсторонний гемодинамически незначимый стеноз каротидной системы до 60% в сочетании с поражением артерий вертебрально-базилярной системы (множественные атеросклеротические изменения); 5 – окклюзии в каротидной системе либо вертебрально-базилярной системе.

МАГ (по результатам ультразвукового дуплексного исследования) у пациентов основной группы в зависимости от длительности сахарного диабета (табл. 3, рис. 1). Все пациенты основной группы были распределены на 4 группы. 1-ю подгруппу составили 16 (33%) пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом. Во 2-ю подгруппу вошли 7 (14%) больных с длительностью сахарного диабета до 5 лет. 3 подгруппа состояла из 13 (27%) пациентов с наличием сахарного диабета от 5 до 10 лет. 4 подгруппа была представлена 12 (26%) больными с сахарным диабетом в анамнезе более 10 лет.

Выявлено, что среди пациентов с впервые выявленным СД и продолжительностью заболевания до 5 лет в большем числе наблюдений (76%) диагностированы начальные признаки атеросклероза либо односторонний гемодинамически незначимый стеноз сонных артерий до 60%, в то время как у пациентов с длительностью сахарного диабета от 5 до 10 лет в 23% наблюдений диагностированы окклюзии сонных артерий, в 70% случаев выявлены двухсторонние стенозы сонных артерий в сочетании с поражением артерий вертебрально-базилярной системы (множественные атеросклеротические изменения).

Среди пациентов, страдающих сахарным диабетом более 10 лет (рис. 2), в преимущественном числе наблюдений

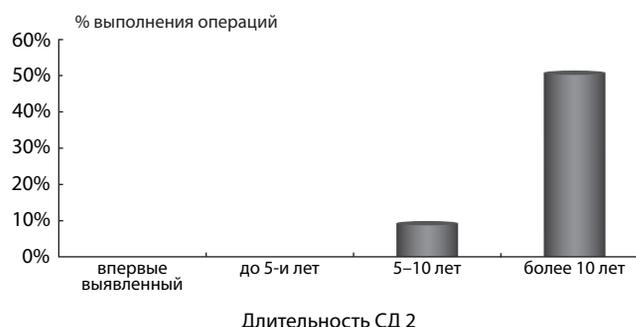


рис. 2: Частота проведения ангиореconstructивных операций у больных СД2 в зависимости от длительности заболевания.

(70%) диагностированы двухсторонние стенозы сонных артерий в сочетании с атеросклеротическим поражением артерий вертебрально-базилярной системы. Таким образом, проведенное исследование позволило выявить прямую зависимость между тяжестью поражения МАГ и длительностью СД2 (коэффициент корреляции Спирмена 0,38, $p=0,007$).

Учитывая профилактические возможности современной сосудистой хирургии, нами была проведена оценка частоты выполнения ангиореconstructивных вмешательств. Так, среди пациентов с СД и НМК в анамнезе в 35% наблюдений с целью профилактики повторной церебральной катастрофы проведены ангиохирургические операции на МАГ. Необходимость проведения таких операций возрастала по мере увеличения стажа заболевания СД. У пациентов с длительностью диабета от 5 до 10 лет оперативное лечение по поводу стенозирующего атеросклероза выполнено лишь в 8%, тогда как при увеличении анамнестического срока сахарного диабета более 10 лет уже в 50% наблюдений проведены ангиохирургические вмешательства на МАГ (рис. 2).

Обсуждение результатов

Метаболический синдром и сахарный диабет – одни из ведущих факторов риска развития нарушений мозгового кровообращения, приводящие к увеличению частоты возникновения сосудистых заболеваний как у мужчин, так и у женщин.

В обследованных нами группах больных отмечено преобладание среди пациентов женщин от 60 лет и старше, что

согласуется с результатами других исследований по повышению частоты развития НМК у женщин старше 55 лет с СД и неудовлетворительным контролем гликемии [33].

Обращает на себя внимание высокая частота (33%) впервые выявленного СД2 у больных, госпитализированных по поводу декомпенсации дисциркуляторной энцефалопатии. Неконтролируемая гипергликемия, отсутствие своевременной диагностики СД может рассматриваться как фактор, провоцирующий не только возникновение острых НМК, но и развитие и ухудшение течения хронической цереброваскулярной патологии и, как следствие, обращение за медицинской помощью в неврологические стационары.

Состояние углеводного обмена у обследованных пациентов группы 1 варьировало от низких значений глюкозы и HbA1c, ассоциированных с риском гипогликемических состояний, до уровня HbA1c 9,3%. Отмечена повышенная частота гипогликемических состояний (18%), ассоциированных с проведением сахароснижающей терапии с высоким риском ятрогенной гипогликемии. Подобные эпизоды являются чрезвычайно опасными у пациентов с явлениями сосудистой мозговой недостаточности, которые в последующем могут способствовать развитию и прогрессированию деменции [27].

При этом уровень HbA1c выше 7% выявлен у 68% пациентов. Эти результаты свидетельствуют о длительном периоде гипергликемии, что способствует развитию и прогрессированию поражения сосудов, в т.ч. МАГ. Полученные нами результаты соотносятся с литературными данными о том, что плохой гликемический контроль ведет к ухудшению состояния сосудистой стенки и утолщению комплекса интима-медиа с увеличением продолжительности заболевания СД [31].

Эти процессы нашли отражение в существенно большей выраженности и распространенности атеросклеротического поражения сосудов мозга у пациентов с СД2 по сравнению с больными с метаболическим синдромом без СД. Как было показано, наличие СД является более значимым фактором, чем возраст, пол, наличие артериальной гипертензии, дислипидемии и курение в развитии атеросклероза у пациентов с инсультом [14].

Развитие атеросклероза МАГ у обследованных пациентов сопровождалось артериальной гипертензией, важным фактором прогрессирования церебрального атеросклероза [15].

Изменения липидного спектра крови были выявлены в обеих группах, в большей степени у больных с МС. При этом при детальном рассмотрении основных показателей липидограммы в основной группе выявлено, что целевого уровня ЛПНП менее 1,8 ммоль/л достигали только около

трети больных (31%), целевые значения триглицеридов выявлены у 59,6% больных. Как было показано в исследовании Stop Atherosclerosis In Native Diabetics Study (SANDS), проявления атеросклероза, оцениваемые по толщине комплекса интима-медиа, зависят от эффективности коррекции повышенного уровня холестерина ЛПНП у пациентов с СД [21].

Таким образом, в группе больных СД2 течение хронических ЦВЗ в целом сопровождалось гипергликемией, повышением значений гликированного гемоглобина $\geq 7\%$ в сочетании с высокой частотой гипогликемических состояний на фоне сахароснижающей терапии, артериальной гипертензией и дислипидемией. Анализ результатов ультразвукового исследования выявил, что наличие СД2 сопровождается более активным прогрессированием атеросклероза МАГ, чем у больных с МС без СД.

Изучение выраженности и распространенности атеросклероза в контексте развития ЦВЗ у пациентов СД2 (1-й группы) показало, что среди пациентов с ДЭ чаще (56%) отмечаются начальные атеросклеротические изменения либо односторонний гемодинамически незначимый стеноз сонных артерий до 60%. Современные исследования относят сахарный диабет к независимым факторам риска асимптомного стеноза сонных артерий [18].

У больных с НМК в анамнезе превалировали двухсторонние гемодинамически незначимые стенозы сонных артерий до 60%, кроме того, в 17% случаев выявлены окклюзии в каротидной системе либо артериях вертебрально-базиллярной системы. Результаты наших исследований соотносятся с публикациями о целесообразности проведения скрининга атеросклероза сонных артерий у пациентов с СД [16], поскольку развитие ОНМК сопряжено с ускоренным прогрессированием атеросклероза МАГ у таких пациентов.

При оценке влияния длительности СД2 на прогрессирование атеросклеротического поражения МАГ нами выявлена прямая корреляционная зависимость между тяжестью поражения МАГ и длительностью СД2 ($p=0,007$), что также косвенно подтверждается большей частотой показаний к проведению ангиореконструктивных операций на магистральных артериях головы.

Заключение

Представленные результаты позволяют заключить, что наличие сахарного диабета 2 типа, его длительность, уровень нарушений углеводного обмена, степень их коррекции и компенсации вносит существенный вклад в развитие и клинические проявления атеросклеротического процесса в магистральных артериях головы у больных с ЦВЗ.

Список литературы

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, 7-й вып. М., 2015.
2. Гулевская Т.С., Моргунов В.А. Патологическая анатомия нарушенный мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Изд-во «Медицина», 2009.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Феномен «метаболической памяти» в прогнозировании риска развития сосудистых осложнений при сахарном диабете. *Терапевт. архив.* 2015;10: 4–10.
4. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007–2012 гг.» Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. *Сахарный диабет 2013* (спецвыпуск № 2).
5. Суслина З.А., Иллариошкин С.Н., Пирадов М.А. Неврология и нейронауки – прогноз развития. *Анн. клинич. и эксперим. неврологии.* 2007; 1: 5–9.
6. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. Время подводить итоги. *Анн. клинич. и эксперим. неврологии.* 2007; 1: 22–28.
7. Суслина З.А., Пирадов М.А., Домашенко М.А. Инсульт: оценка проблемы (15 лет спустя). *Журн. неврол. и психиатр.* 2014;11: 5–13.
8. Танашиян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. Сосудистые заболевания головного мозга и метаболический синдром (методические рекомендации). М., 2011.
9. Танашиян М.М., Кунцевич Г.И., Кудухова А.В. и др. Атеросклеротическое поражение сонных артерий у больных с ишемическими цереброваскулярными заболеваниями на фоне метаболического синдрома. *Клинич. неврол.* 2012; 2: 3–8.
10. Танашиян М.М., Орлов С.В., Медведев П.Б. и др. Метаболический синдром и нарушения мозгового кровообращения. *Анн. клинич. и эксперим. неврологии.* 2009; 3 (3): 41–47.
11. Танашиян М.М., Антонова К.В., Лагода О.В. и др. Острые нарушения мозгового кровообращения и сахарный диабет 2 типа. *Анн. клинич. и эксперим. неврологии.* 2014; 8 (3): 4–8.
12. Adams J.N., Martelle S.E., Raffield L.M. et al. Analysis of Advanced Glycation End Products in the DHS Mind Study. *J Diabetes Complications.* 2015; Nov 30. *Eur Neurol.* 2010; 63 (5): 267–278.
13. Ashtari F., Salari M., Aminoroaya A. et al. Metabolic syndrome in ischemic stroke: A case control study. *J Res Med Sci.* 2012; 17 (2): 167–170.
14. Borhani-Haghighi A., Emami M., Vasaksi A.S. et al. Large-vessel stenosis in the patients with ischemic stroke in Iran: Prevalence, pattern, and risk factors. *Journal of Vascular and Interventional Neurology.* 2015; 8 (1): 11–16.
15. Bovevski M., Stojanovska L. Progression of carotid-artery disease in type 2 diabetic patients: a cohort prospective study. *Vascular Health and Risk Management.* 2015; 11: 549–553.
16. Bovevski M. Carotid artery disease in diabetic patients. *Prilozi.* 2014; 35 (3): 149–162.
17. Chantler P.D., Shrader C.D., Tabone L.E. et al. Cerebral cortical microvascular rarefaction in metabolic syndrome is dependent on insulin resistance and loss of nitric oxide bioavailability. *Microcirculation.* 2015; 22 (6): 435–445.
18. de Weerd M., Greving J.P., Hedblad B. et al. Prediction of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: identification of high-risk groups. *Stroke.* 2014; 45 (8): 2366–2371.
19. Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R. et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation.* 2006; 114 (25): 2850–2870.
20. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A. et al. Neil HA10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 359 (15): 1577–1589.
21. Howard B.V., Roman M.J., Devereux R.B. et al. Effect of lower targets for blood pressure and LDL cholesterol on atherosclerosis in diabetes: the SANDS randomized trial. *JAMA.* 2008 Apr 9; 299 (14): 1678–1689.
22. Hu G., Sarti C., Jousilahti P. et al. The impact of history of hypertension and type 2 diabetes at baseline on the incidence of stroke and stroke mortality. *Stroke.* 2005 Dec; 36 (12): 2538–2543.
23. IDF Diabetes Atlas, Seventh edition, 2015. Электронный ресурс <http://www.diabetesatlas.org>.
24. Khaw K., Wareham N. Glycated hemoglobin as a marker of cardiovascular risk. *Curr Opin Lipidol.* 2006; 17 (6): 637–643.
25. Li M., Li Y., Liu J. Metabolic syndrome with hyperglycemia and the risk of ischemic stroke. *Yonsei Med J.* 2013; 54 (2): 283–287.
26. Maksimovic M., Vlajinac H., Radak D. et al. Relationship between peripheral arterial disease and metabolic syndrome. *Angiology.* 2009; 60: 546.
27. Mattishent K., Loke Y.K. Bi-directional Interaction Between Hypoglycaemia And Cognitive Impairment In Elderly Patients Treated with Glucose Lowering Agents: Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2015; 17 (1): 3–5.
28. Messier C., Awad N., Gagnon M. The relationships between atherosclerosis, heart disease, type 2 diabetes and dementia. *Neurol. Res.* 2004; 26 (5): 567–572.
29. Paciaroni M., Bogousslavsky J. Primary and secondary prevention of ischemic stroke.
30. Paneni F., Volpe M., Lüscher T.F., Cosentino F. SIRT1, p66Shc, and Set7/9 in Vascular Hyperglycemic Memory: Bringing All the Strands Together. *Diabetes.* 2013; 62 (6): 1800–1807.
31. Tabatabaei-Malazy O., Fakhrzadeh H., Sharifi F. et al. Effect of metabolic control on oxidative stress, subclinical atherosclerosis and peripheral artery disease in diabetic patients. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders.* 2015; 14: 84.
32. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 2003; 290: 2159–2167.
33. Zhao W., Katzmarzyk P.T., Horswell R. et al. Sex Differences in the Risk of Stroke and HbA1c among Diabetic Patients. *Diabetologia.* 2014; 57 (5): 918–926.
34. Zhou H., Zhang X., Lu J. Progress on diabetic cerebrovascular diseases. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences.* 2014; 14 (4): 185–190.

Carbohydrate metabolism disorders and cerebral atherosclerosis in patients with ischemic cerebrovascular diseases

K.V. Antonova, R.B. Medvedev, A.A. Shabalina, O.V. Lagoda, M.M. Tanashyan

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Keywords: cerebrovascular diseases, atherosclerosis, type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome.

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) and metabolic syndrome (MS) facilitate the development of ischemic cerebrovascular diseases. This article presents the results of examination of patients with ischemic cerebrovascular diseases associated with T2DM and

MS. We have found that T2DM adversely affects the progression of atherosclerosis in patients with cerebrovascular diseases, and activity of the atherosclerotic process in the great cerebral arteries directly depends on the duration of carbohydrate disorders.

Контактный адрес: Антонова Ксения Валентиновна – канд. мед. наук, ст. научн. сотр. научно-консультативного отделения ФГБНУ НЦН. 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел./факс: +7 (495) 490-21-05; e-mail: kseniya.antonova@mail.ru;

Медведев Р.Б. – научн. сотрудник 1-го неврол. отделения ФГБНУ НЦН;

Шабалина А.А. – зав. лабораторией гемореологии и нейроиммунологии с клинической лабораторной диагностикой ФГБНУ НЦН;

Лагода О.В. – ст. научн. сотрудник 1-го неврол. отделения ФГБНУ НЦН;

Танашян М.М. – заместитель директора по научной и лечебной работе, руководитель 1-го неврол. отделения ФГБНУ НЦН.

Оценка объема оперативной памяти по данным эндогенных вызванных потенциалов (метод Р300) без психологического тестирования

В.В. Гнездицкий, А.В. Чацкая, О.С. Корепина, О.И. Клочкова

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва);

ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Владивосток)

Проведен анализ зависимости объема оперативной памяти (ОП) от параметров Р300 у здоровых лиц и больных с различной выраженностью нарушений памяти. Полученные данные показали, что существует сильная корреляция объема ОП и латентного периода Р300. Это позволило дать удовлетворительное количественное описание ОП по ЛП Р300, сопоставимое с нейропсихологическим тестированием у большинства испытуемых и больных. Таким образом, методика Р300 позволяет дать количественную оценку ОП, что особенно важно, когда проведение нейропсихологического тестирования невозможно по каким-либо причинам: наличие афазии, ареактивное состояние и др.

Ключевые слова: когнитивные вызванные потенциалы, Р300, оперативная память, нейропсихологическое тестирование, линия регрессии.

Введение

В клинической практике нередко возникают ситуации, когда затруднена или полностью невозможна диагностика когнитивных нарушений с использованием нейропсихологического тестирования: у больных со сниженным уровнем внимания, отсутствием мотивации и негативным отношением к обследованию, в случае наличия афазии, у больных в состоянии минимального уровня сознания, при синдроме запертого человека (Locked-in-syndrome) и др. [1–3, 9, 10, 12]. Известны случаи, когда у больных с депрессией ложно диагностируются когнитивные нарушения и т.д. В таких случаях объективная оценка когнитивных нарушений возможна с использованием функциональных методов исследования [3, 12]. Широкое распространение в нейрофизиологии получили когнитивные (эндогенные) вызванные потенциалы (ВП), в частности метод Р300, название которого возникло из-за характерного времени (латентности) появления когнитивного ответа – 300 мс [2]. В основе данного метода лежит способность пациента различать стимулы и принимать решение. Для выделения Р300 используется вероятностная ситуация (odd-ball paradigm), которая представляет собой чередование частых (незначимых) и редких (значимых) случайно возникающих стимулов, при этом индивидуум должен различать именно редкий стимул. Чаще всего в качестве стимулов используются звуковые сигналы, тональные щелчки разного частотного наполнения: низкой тональности (незначимый) и высокой тональности (значимый). Испытуемого просят выделять, считать или нажимать на кнопку при прослушивании звука высокой тональности и не обращать внимание на щелчки с низкой тональностью, в результате чего регистрируется позитивная волна Р300 (рис. 1) [2, 3, 12].

Основные параметры Р300, которые используются в диагностике когнитивных нарушений, – это латентный период (ЛП) и амплитуда пика Р300. Наличие когнитивных расстройств характеризуется удлинением ЛП пика Р300 и снижением его амплитуды [3, 12]. При этом наибольшую диагностическую значимость имеет показатель ЛП, т.к. амплитуда Р300 вариабельна и может уменьшаться при снижении уровня внимания испытуемого. Параметры компонент ответа, и прежде всего Р300, имеют возраст-зависимый характер с увеличением ЛП – так называемая «кривая старения» [3, 7, 8, 12].

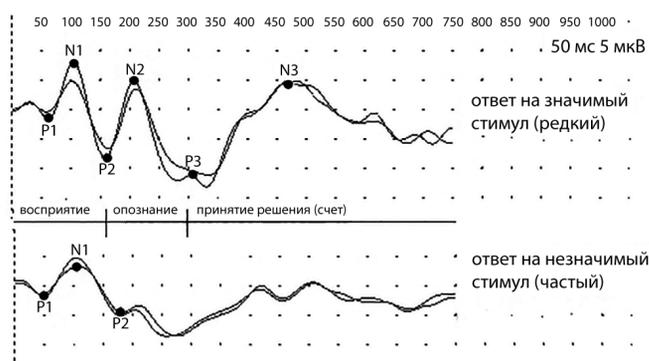


рис. 1: Когнитивные ВП (Р300) в норме (Гнездицкий В.В., 2011). Отображены два ответа при исследовании Р300 при восприятии значимого (вверху) и незначимого (внизу) стимулов при выполнении испытуемым инструкции – счет значимого стимула. При восприятии незначимого стимула регистрируется только первый (сенсорный) пик, тогда как в ответ на восприятие и счет значимого стимула регистрируется когнитивный комплекс с пиком Р300 (Р3), с латентностью 305 мс.

P300 широко используются не только в клинической практике, но и в норме (например, как объективный показатель дифференцировки, памяти, внимания и др.). Объективность методики P300 в оценке когнитивности доказана по данным многочисленных исследований и не подвергается сомнению [3, 8, 10, 12]. Однако в литературе мало отражена возможность определения степени тяжести когнитивных нарушений и памяти без проведения нейропсихологического тестирования. Исследование P300 позволяет объективизировать когнитивные нарушения, в т.ч. при субклиническом проявлении. Существуют данные о наличии связи P300 с оперативной (рабочей) памятью (ОП) [2, 3, 8, 12]. Мы предположили возможность определения объема ОП в числовом виде из показателей латентности P300 на основе анализа статистической связи между этими величинами.

Целью данного исследования явилось определение количественной функциональной зависимости между объемом ОП и ЛП пика P300 и возможности ее использования в клинической практике.

Пациенты и методы

Нами были обобщены результаты обследования P300 и ОП у 106 лиц: 43 здоровых испытуемых и 63 больных с различными заболеваниями центральной нервной системы (дисциркуляторная энцефалопатия, последствие нарушения мозгового кровообращения, болезнь Паркинсона и др.) разных возрастов и отличных по гендерному признаку.

Тестовую выборку составила отдельная группа пациентов, обследованных для определения валидности предлагаемой методики, в которую вошли 30 чел. (15 здоровых добровольцев и 15 пациентов с когнитивными нарушениями различной степени выраженности).

Объем ОП определялся с использованием теста Лурии (тест 10 слов) по количеству слов, которые испытуемые смогли правильно воспроизвести из ранее предъявленных [1, 4, 7]. Рассчитывалось среднее количество слов, воспроизведенное пациентом в трех-пяти попытках. В случае если испытуемый в первой попытке запомнил 10 слов, далее ему предлагалось запомнить 15 слов (таких испытуемых среди здоровых было только 3 чел.).

Исследование P300 проводилось в лаборатории клинической нейрофизиологии Научного центра неврологии (Москва) с использованием компьютерного многофункционального комплекса «Нейро-МВП-4» фирмы Нейрософт (г. Иваново) [5, 6]. Методика включала регистрацию длиннолатентных компонент P300 в условиях опознавания и счета значимых (отличающихся) стимулов и с нажатием кнопки на значимый стимул. Регистрация проводилась по двум каналам в отведении Cz-M1 и Cz-M2. Значимый стимул представлял собой тоновый щелчок с частотой 2000 Гц среди частых незначимых стимулов частотой наполнения 1000 Гц. Длительность подаваемых стимулов составляла 50 мс, интенсивность — 80–90 дБ, частота подачи стимулов — 1 раз в сек. Стимулы подавались бинаурально и появлялись в псевдослучайной последовательности в соотношении 7:3 (незначимый/значимый). Число усреднений для значимых стимулов было от 15 до 30. Выделение ответа проводилось в условиях счета значимых стимулов, а затем — в условиях нажатия кнопки на значимый стимул. Выраженность когнитивного компонента оценивалась с определением латентности пика P300 в мс, а также амплитуды

N2/P3 в мкВ. В пробе с нажатием кнопки дополнительно оценивались количество правильных нажатий и среднее время реакции. Латентность пика P3 определялась отдельно при счете значимого стимула и в пробе с нажатием кнопки.

Статистический анализ проведен с использованием пакета Statistica 10. Вычисления выполнены в электронных таблицах MS Excel.

Коэффициенты функциональной зависимости определялись методом наименьших квадратов (МНК) в электронных таблицах MS Excel. Линия регрессии в программе Statistica 10.

Результаты

На рис. 2 представлены примеры когнитивных ВП в норме у испытуемых разного возраста: исследование P300 у здоровой молодой женщины, Ф., 23 лет (рис. 2А), и P300 у больной Т., 47 лет, находящейся на лечении в неврологическом отделении с предварительным диагнозом: дисциркуляторная энцефалопатия (рис. 2Б). Как при исследовании P300, так и по результатам психологического тестирования, данных за наличие когнитивных нарушений в этом наблюдении не было выявлено.

Из приведенных примеров на рис. 2 можно предположить наличие связи ЛП пика P300 и объема ОП. Мы подробнее изучили обобщенные статистические данные с указанной выше целью — установления регрессионной зависимости для определения объема ОП по параметру ЛП пика P300 (табл. 1, рис. 3).

В табл. 1 приведены суммарные данные по анализу параметров P300 у здоровых испытуемых и больных. Представлены результаты средних значений измерений ЛП пика P300, амплитуды (А) и объема ОП для разных групп (здоровые испытуемые, больные, смешанная группа) и корреляции этих показателей.

Выявлены корреляции ЛП P300 с возрастом: связи средней силы ($R=0,53$) отмечались для испытуемых в норме, слабые корреляционные связи ($R=0,39$) — в группе больных, связи близкие к сильным ($R=0,69$) — в смешанной группе. Т.е. с возрастом ЛП пика P300 увеличивается, что отмечено во многих работах (обзор см. в монографиях [2, 3]).

Однако в литературе недостаточно отражена зависимость объема ОП от ЛП пика P300 [7, 8, 10, 12]. В нашей работе корреляция параметра ЛП пика P300 с объемом ОП выявлена во всех группах. В норме корреляции составляют: $R= -0,54$ (при счете) и $R= -0,62$ (с нажатием кнопки); в группе больных получены сходные значения корреляции $R= -0,61$.

Анализ выборки из 106 обследований показал наличие значимых различий в группах больных и здоровых (табл. 1) по параметрам: ОП, латентности P300, как по критерию Стьюдента ($t=13,56$ — объем памяти; $t=7,78$ — параметр ЛП P300), так и по непараметрическому критерию Манна-Уитни $Z=8,44$ (объем памяти); $Z=7,79$ (параметр ЛП P300). Распределение по объему ОП и по параметру ЛП P300 у больных и здоровых являются нормальными согласно вычисленному критерию согласия Пирсона Хи-квадрат. Таким образом, по параметру согласия Пирсона Хи-квадрат об-

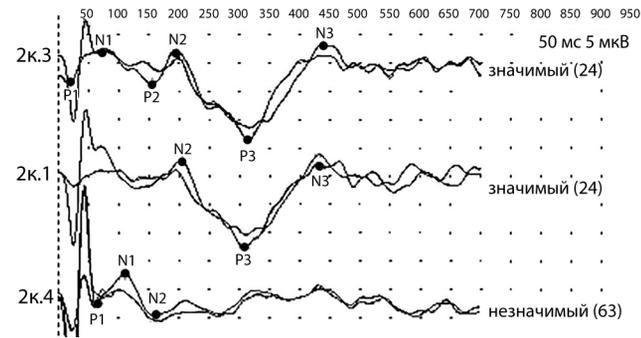
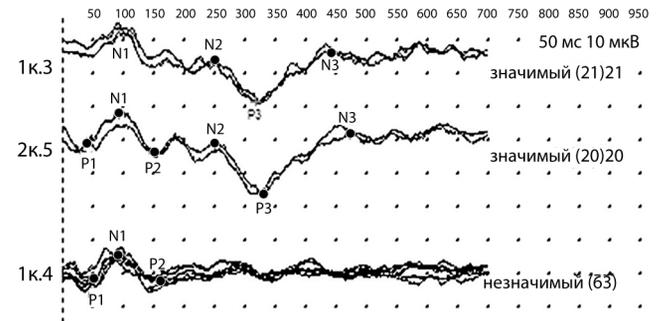


рис. 2. А. Когнитивные ВП (P300) у испытуемой Ф., 23 лет, в условиях опознания и счета значимых стимулов. Выделяются отчетливые сенсорные и когнитивные составляющие ответа. Параметры P300 в пределах возрастной нормы: ЛП пика P300 при счете 307 мс, амплитуда – 32 мкВ. В пробе с кнопкой ЛП пика P300=303 мс, среднее время реакции в норме – 316 мс (гистограмма внизу). При психологическом тестировании объем ОП – 9,8 единицы.



Б. Когнитивные ВП (P300) у больной Т., 47 лет, предварительный диагноз: дисциркуляторная энцефалопатия. ЛП P300=330 мс, амплитуда – 8 мкВ, пациентка выполняла задание верно. При пробе с нажатием на кнопку при опознании значимых стимулов ЛП пика P300=353 мс, количество правильных нажатий – 100% и среднее время реакции – 328 мс (гистограмма внизу). Т.о. параметры P300 также в пределах возрастной нормы. Объем ОП составил 8 слов (6–9–9) – норма.

таблица 1: Результаты обследования P300 и оперативной памяти в группах.

Группы	Норма среднее (min–max)	Больные среднее (min–max)	Смешанная группа; среднее (min–max)	Примечание. Корреляции
Число испытуемых (пациентов)	43	63	106	
Средний возраст и границы возраста	36 (20–68)*	57 (27–76)	42 (20–76)	
Объем ОП, количество единиц	8,7 (6,7–13,3)	4,6 (1,8–8)	6,4 (1,8–13,3)	Значимые обратные корреляции с возрастом и ЛП пика P300
ЛП пика P300 (счет), мс	330 (295–400)	435 (330–670)	393 (295–670)	Значимые корреляции с возрастом и обр. с объемом ОП
Амплитуда пика P300, мкВ	15 (6–34)	8 (3–15)	13 (3–34)	
ЛП пика P300 (кнопка), мс	335 (300–385)	403** (378–450)	343 (300–450)	Значимые корреляции с возрастом и ОП
Амплитуда пика P300, мкВ	17 (5–31)	7** (4–9)	16 (4–31)	
ВР Среднее время реакции (мс) при пробе с кнопкой	286 (216–382)	432** (360–474)	300 (216–474)	Корреляция с ЛП и обратная с ОП

Примечание: * – здесь и далее показаны минимальные и максимальные значения параметра; ** – обследовалось у 20 больных с опознанием значимого стимула с нажатием кнопки.

шая выборка для смешанной группы укладывается в рамки нормального распределения как для объема памяти, так и для ЛП P300.

Дисперсия для различных показателей видна на графиках и в обобщенной табл. 1; так, разброс для ОП у здоровых лиц был от 6,7 единиц до 13,3 и в среднем по анализируемой выборке был 8,7, что соответствует данным, отраженным в известной статье Мюллера – 7 ± 2 [10, 11]. У больных в среднем объем ОП был 4,6 единиц (от 1,8 до 8) (табл. 1).

Сильная обратная связь обнаружена между ЛП пика P300 и объемом ОП в смешанной группе нормы и патологии ($n=106$), коэффициент корреляции $R = -0,77$, как при счете значимых стимулов, так и в пробе с нажатием кнопки. Но нас интересовала больше зависимость объема ОП от ЛП пика P300 больного (испытуемого). Это зависимость на общей выборке (здоровые и больные) показана на рис. 3.

Значимость коэффициента корреляции определяется по t -критерию Стьюдента и сопоставляется с критическим

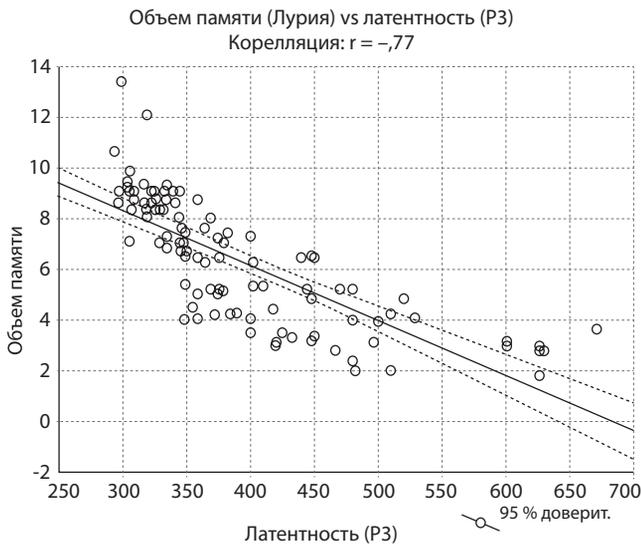


рис. 3: Регрессионная обратная зависимость объема ОП от латентности (ЛП) пика P300 (счет) – общая выборка (n=106) R = -0,77, доверительный интервал 0,95 (пунктирные линии) большой группы здоровых лиц и больных с различной выраженностью нарушения оперативной памяти.

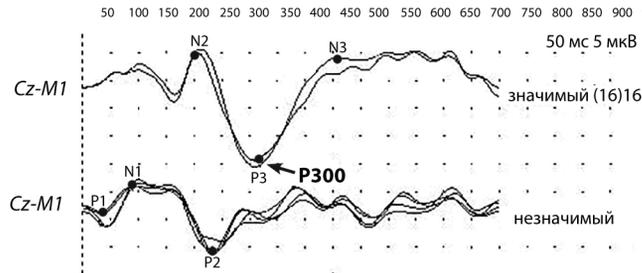
значением. Для смешанной выборки (106 испытуемых) и R = -0,77 значение коэффициента t=17,19, что больше критического для доверительной вероятности P=95%. Таким образом, коэффициент корреляции значим для данной выборки.

Полученная с доверительной вероятностью линия регрессии определяет зависимость объема ОП от ЛП пика P300 (счет): **Объем ОП = 14,6 – 0,02 × ЛП пика P300**, с коэффициентом корреляции линейной связи **R = -0,77 (т.е. связь сильная и обратная)**. Это дает возможность по найденному значению ЛП P300 у данного человека найти возможный объем его ОП: больший объем ОП соответствует меньшему латентному периоду вызванного когнитивного потенциала P300.

Суммарные данные по корреляционному анализу и оценке валидности (работоспособности) методики (независимая выборка) для определения объема ОП по ЛП P300 у здоровых испытуемых и больных по сравнению с психологическим тестом по Лурия представлены в табл. 2. Сравнение с тестовой выборкой показало, что определение ОП по показателю P300 дает удовлетворительное описание объема ОП, сопоставимое с психологическим тестированием.

таблица 2: Оценка валидности (работоспособности) метода в определении ОП по P300. Разность между объемом ОП, определенного по ЛП P300 и по тесту Лурия.

Показатели	Возраст	ЛП P300		Объем ОП по ЛП P300, количество слов			Лурия-тест, количество слов	Δ – разность между тестами
		счет	кнопка	счет	кнопка	объед.		
Здоровые (n=15)								
Средние значения	39	326	334	8,1	7,9	8,0	8,05	0,05
Средние отклонения	16,6	17	27	0,52	0,37	0,44	0,63	
Больные (n=15)								
Средние значения	57,5	416	452	6,3	5,6	5,95	5,66	0,29
Средние отклонения	17,9	58	51	1,14	0,7	0,92	0,7	



ЛП P300(P3) = 315 мс ООП по ЛП P300 = 8,2

рис. 4: Результаты исследования P300 и психологического тестирования испытуемой 3., 26 лет. Параметры P300 – в пределах возрастной нормы.

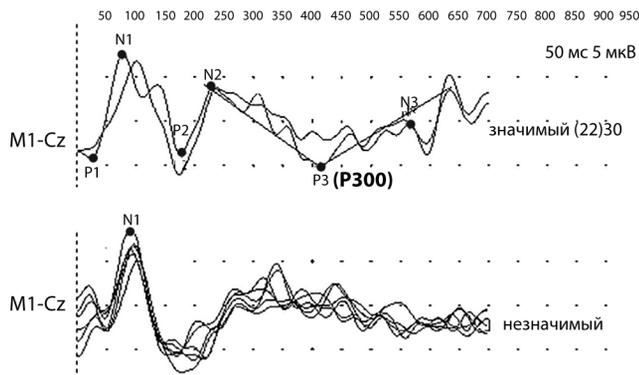
Как видно из данных табл. 2, разность в количестве слов при оценке объема ОП по ЛП пика P300 и по Лурия-тесту не превышает 0,3 единицы.

Сильная обратная связь между латентностью пика P300 и объемом ОП следует из больших значений коэффициента корреляции, как при счете значимых стимулов, так и в пробе с нажатием кнопки. Таким образом, установлена достаточная точность и надежность определения объема ОП по ЛП пика P300 как у здоровых испытуемых, так и у больных.

Ниже представлены клинические примеры определения объема ОП по данным ЛП пика P300 в группах нормы и больных. Приведены также примеры возможности диагностики мnestических нарушений без проведения психологического тестирования у пациентов, у которых это было невозможно по разным причинам.

Наблюдение 1. Испытуемая 3., 26 лет, здоровый доброволец. Проведено определение объема ОП по ЛП P300, как описано выше, и объем ОП по Лурия-тесту (запоминание 10 слов). Результаты исследования отражены на рис. 4. ЛП P300 у обследуемой равно 315 мс. С учетом этих данных был произведен расчет объема ОП по формуле: $14,6 - 0,02 \times 315 = 8,3$. ОП по Лурия-тесту из 10 слов испытуемая вспомнила 8,2 слова. Стрелки здесь и ниже указывают на пик P300. Везде представлены ответы на значимый стимул и нижние кривые – на незначимый стимул (сенсорный ответ).

Таким образом, у данного здорового испытуемого довольно хороший объем ОП, подтвержденный двумя различными независимыми тестами.



ЛП P300(P3) = 418 мс ООП по Лурия-тест
ООП по ЛП P300 = 6,2 3-3-4-4-8=4,5-5

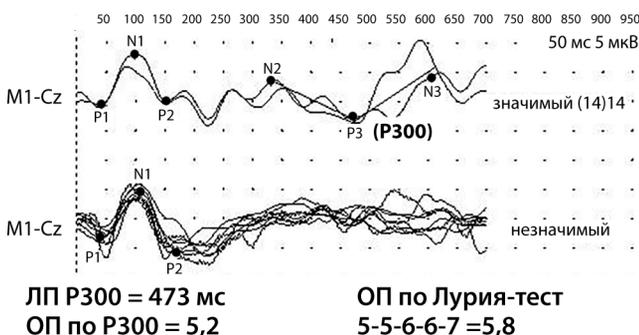
рис. 5: Когнитивные ВП (P300) при счете у больного Ч., 59 лет, с диагнозом: недостаточность кровообращения в вертебро-базиллярной системе, когнитивные нарушения. По данным P300 отмечается удлинение латентности пика P300 до 418 мс (возрастная норма – до 380 мс).

Наблюдение 2. Пациент Ч., 59 лет, с диагнозом: недостаточность кровообращения в вертебро-базиллярной системе, когнитивные нарушения. Проведено определение объема ОП по ЛП P300 и объема ОП по тесту Лурия. Результаты исследования отражены на рис. 5.

ЛП P300 у пациента равен 418 мс. С учетом этих данных был произведен расчет объема оперативной памяти по формуле: $14,6 - 0,02 \times 418 = 6,2$. ОП по Лурия-тесту из 10 слов пациент вспомнил 4–4,5 слова при повторных тестированиях. Оба теста подтверждают наличие когнитивных нарушений у данного пациента. И более достоверно объем ОП отражен в исследовании по ЛП P300, поскольку психологический тест Лурия является более субъективным из-за неоднократного его повторения.

Наблюдение 3. Больная Е., 75 лет, с диагнозом: дисциркуляторная энцефалопатия, атеросклероз, когнитивные нарушения.

По данным P300 (рис. 6) отмечают более выраженные изменения когнитивных ВП: ЛП пика P300 увеличена и составила 473 мс (возрастная норма до 420 мс) и по фор-



ЛП P300 = 473 мс ООП по Лурия-тест
ООП по P300 = 5,2 5-5-6-6-7=5,8

рис. 6: Когнитивные ВП у больной Е., 75 лет, с диагнозом: дисциркуляторная энцефалопатия. Атеросклероз МАГ. Когнитивные нарушения. ЛП пика P300 равен 473 мс и по формуле соответствует объему ОП 5,2 слов. При обследовании по тесту Лурия из десяти слов при повторных пробах пациентка могла вспомнить в среднем 5,8: признаки умеренных когнитивных нарушений.

муле определения объема ОП соответствует 5,2 единицам. По тесту Лурия пациентка смогла воспроизвести при повторных пробах 5-5-6-6-7 и в среднем объем ОП составил 5,8 единиц, что является признаком нарушения мнестической деятельности, наличия умеренных когнитивных нарушений. Оба исследования подтверждают наличие умеренных когнитивных нарушений.

Наблюдение 4. Больная З., 51 год, предварительный диагноз: дисциркуляторная энцефалопатия, астено-депрессивный синдром, когнитивные нарушения? Проводилась дифференциальная диагностика наличия у больной депрессии или ранних когнитивных нарушений.

По данным P300 (рис. 7) ЛП пика P300 = 493 мс при пассивном восприятии и при счете значимых стимулов и нажатии кнопки – 468 мс и по формуле соответствует объему ОП 4,8–5,2. Объем ОП по тесту Лурия составил в среднем 5,1 единицы. Оба исследования подтверждают наличие умеренных когнитивных нарушений.

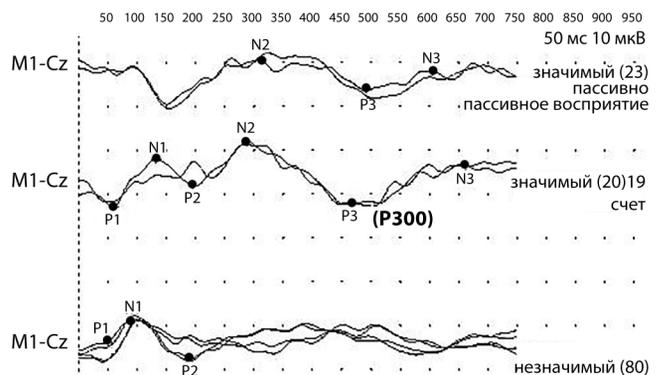
Особый практический интерес вызывает определение объема ОП по латентности пика P300 у больных, у которых нет возможности выполнять психологические тесты. Ниже представлены результаты обследования больного с афазией, выраженность речевого дефекта не позволила объективно оценить когнитивные нарушения.

Наблюдение 5. Больной М., 68 лет, с диагнозом: состояние после НМК, моторная афазия, правосторонний гемипарез.

Больному недоступно психологическое тестирование, он также не может считать щелчки или нажимать кнопку при появлении значимого стимула. Тем не менее ответ даже при пассивном восприятии отчетливо регистрируется с ЛП пика P300 равной 330 мс (рис. 8) (возрастная норма), что соответствует нормальному объему ОП=7,8 слов.

Аналогично обследование у другого больного с сенсорной афазией.

Наблюдение 6. Больной Ш. 78 лет, с диагнозом: состояние после геморрагического инсульта в левом полушарии, сенсорная афазия.



ЛП P3 пас = 493 ЛП P300 (P3) = 468 ООП по Лурия-тест
ООП по ЛП P3 = 4,8-5,2 10 слов = 5,1

рис. 7: P300 у больной З., 51 год, с предварительным диагнозом: дисциркуляторная энцефалопатия, астенодепрессивный синдром, когнитивные нарушения? Депрессия? ЛП пика P300 увеличен до 493 мс при пассивном восприятии и при счете значимых стимулов – до 468 мс (в норме до 390 мс).

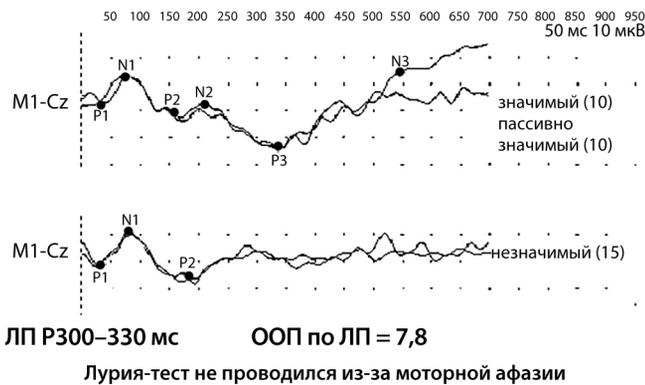


рис. 8: Результаты обследования P300 у больного М, 68 лет, с моторной афазией. Больной не может выполнять психологические тесты (считать или нажимать кнопку при появлении значимого стимула); исследование проводилось при пассивном восприятии стимулов. ЛП пика P300=330 мс, в пределах возрастной нормы.

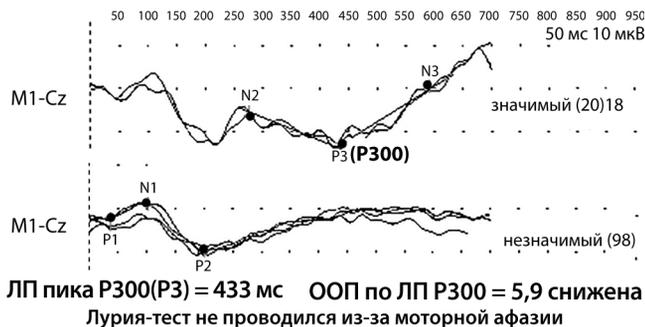


рис. 9: P300 у больного Ш., 78 лет, с диагнозом: состояние после геморрагического инсульта в левом полушарии головного мозга. Сенсорная афазия. При счете значимых стимулов выделялся пик P300 с увеличенной латентностью до 433 мс при нормальной амплитуде ответа.

Результаты исследования отражены на рис. 9. Лурия-тест не проводился. Проведено определение объема оперативной памяти по ЛП P300. При счете значимых стимулов, как видно из рисунка, выделялся пик P300 с увеличенной латентностью до 433 мс при нормальной амплитуде ответа. С учетом этих данных был произведен расчет объема оперативной памяти по формуле: $14,6 - 0,02 \times 433 = 5,9$. То есть объем ОП у данного больного снижен, что также указывает и на снижение когнитивности. Причем с помощью психологических тестов было невозможно определить объем ОП из-за непонимания больным процесса тестирования.

Таким образом, эти два примера показывают возможность диагностики когнитивных, мнестических нарушений у пациентов с афазией, которые не могут выполнить нейропсихологическое тестирование.

Аналогичные ситуации возникают у больных, находящихся в ареактивном состоянии (Locked-in syndrome, акинетический мутизм и др.). Приведем еще одно наблюдение.

Наблюдение 7. Пациент: К., 36 лет, с диагнозом: акинетический мутизм? Постгипоксическая энцефалопатия, ареактивное состояние, гипертермия.

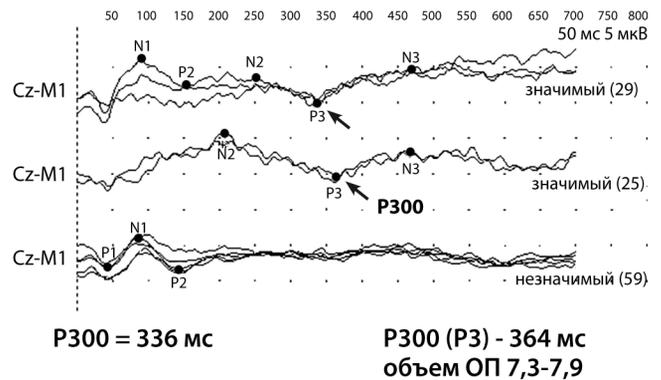


рис. 10: P300 у больного К., 36 лет, постгипоксическая энцефалопатия, акинетический мутизм? Несмотря на ареактивное состояние воспроизводимый пик P300 отчетливо выделяется при повторных пробах.

Во время записи P300 глаза больного чаще были закрыты, лишь временами открывал. Из-за ареактивного состояния больного он не мог выполнять никакие инструкции, и Лурия-тест поэтому был для него недоступен. Тем не менее ответ мозга даже при пассивном восприятии стимула отчетливо регистрируется (рис. 10) с ЛП пика P300 при повторных пробах был равен 336 и 364 мс. С учетом этих данных был произведен расчет объема оперативной памяти по формуле: $14,6 - 0,02 \times 336 = 7,9$ и при второй пробе 7,3; амплитуды ответов несколько снижены. Эти данные говорят о том, что когнитивность у больного может быть сохранена. И действительно – через несколько дней у пациента отмечалось восстановление сознания с фиксацией взгляда и наличие речевого контакта.

Обсуждение

Проблемы когнитивности и когнитивных нарушений широко обсуждаются в литературе [2, 3, 12]. Одним из основных методов оценки когнитивных нарушений и памяти являются различные опросники (MMSE, ADAS-cog, шкалы оценки когнитивных функций и др.), дающие относительную количественную информацию с элементами субъективности [4, 9]. Наряду с такими методами представляется важным применение современных инструментальных методов оценки когнитивных функций, позволяющих получить максимально объективную информацию на основе регистрации ответов мозга, непосредственно связанных с реализацией когнитивных функций [2, 3, 7, 10, 12].

Одним из них является P300 – регистрация ответов мозга при опознании значимых стимулов [3, 12]. Этот метод широко используется в плане обнаружения ранних когнитивных нарушений [3, 7, 8], дифференциальной диагностики ранних когнитивных нарушений и депрессии [3, 12] и др. Во многих исследованиях показана достаточная чувствительность и специфичность этого метода в плане обнаружения когнитивных нарушений, достигающие: чувствительность – от 53% до 78% и специфичность – от 77 до 85% [2, 3, 12].

В настоящей работе показана зависимость параметров P300 не только от возрастных особенностей, но и проведен более углубленный анализ их связи с объемом ОП. Ранее в нашей работе была показана зависимость нарушения параметров P300 от ухудшения объема ОП у больных [8]. В данной статье мы продолжили этот анализ. Работа была

направлена на привлечение внимания к оценке когнитивности нейрофизиологическими методами, в частности, использованию методики Р300 для определения объема ОП. Новизна работы заключалась в том, что разработан новый метод количественной оценки объема ОП по данным эндогенных вызванных потенциалов (Р300). Метод основан на детальном анализе большой группы больных и здоровых лиц и определении функциональной (регрессионной) связи между объемом ОП и таким показателем, как ЛП пика Р300. Получена зависимость объема ОП от ЛП пика Р300: с коэффициентом корреляции сильной линейной связи ($R = -0,77$ и доверительным интервалом 0,95) в широком диапазоне объема памяти. Последнее дает возможность по найденному значению ЛП Р300 у данного человека найти возможный объем его ОП (табл. 1, рис. 3). Разброс для ОП у здоровых лиц был от 6,7 единиц до 13,3 и в среднем по анализируемой выборке был 8,7, что соответствует известной статье Мюллера 7 ± 2 [11]. У больных в среднем объем ОП был 4,6 единиц (от 1,8 до 8) (табл. 1). В доступной нам литературе такой количественной зависимости и связи мы не нашли. На тестовой выборке (табл. 2) показана достаточно высокая валидность (работоспособность) метода, проиллюстрированная и на ряде клинических наблюдений 1–7 (рис. 4–10).

Таким образом, предлагаемый метод облегчает обследование когнитивных функций и памяти у здоровых лиц и больных с различной выраженностью когнитивных нарушений. Имеется определенное преимущество предлага-

емого метода объективной оценки ОП с помощью ЛП Р300 с возможностью его без проведения психологического тестирования. Определение объема ОП по ЛП волны Р300 доказала его валидность (работоспособность) при сравнении с психологическим тестированием, а также возможность оценки ОП тогда, когда психологическое тестирование по ряду причин выполнить невозможно.

Выводы

1. Зависимость ЛП пика Р300 от объема ОП (в условных единицах) можно описать с помощью линейной регрессионной функции: $ОП = 14,6 - 0,02 \times ЛП \text{ пика Р300}$ с доверительной вероятностью $p=0,95$, коэффициентом корреляции $R=-0,77$ для объема ОП в широком диапазоне.
2. Сравнение с тестовой выборкой показало, что определение ОП по показателю Р300 дает удовлетворительное определение объема памяти, сопоставимого с психологическим тестированием.
3. Тестирование с помощью инструментального нейрофизиологического метода Р300 позволяет облегчить тестирование когнитивных функций, в частности ОП, у больных и здоровых лиц.
4. Тестирование с оценкой ОП может быть проведено и тогда, когда по каким-либо причинам проведение психологического тестирования невозможно.

Список литературы

1. Бадли А., Айзек М., Андерсон М. Память. Пер.с англ. под ред. Т.Н. Резниковой. СПб.: Питер, 2011.
2. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2003.
3. Гнездицкий В.В., Корепина О.С. Атлас по вызванным потенциалам мозга (практическое руководство, основанное на анализе конкретных клинических наблюдений). Иваново: Изд.-полигр. комплекс «ПресСто», 2011.
4. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека. СПб.: Питер, 2008.
5. Нейро-МВП-4 URL:<http://www.neurosoft.ru/rus/product/neuro-mer-4/index.aspx> (дата обращения 22.01.2015)
6. Научный центр неврологии РАМН. URL:<http://www.neurology.ru/about/lab-n-phys.htm> (дата обращения 22.01.2015)
7. Ревенок Е.В. Нейрофизиологический профиль и вызванные потенциалы у больных с сосудистой деменцией коркового и подкоркового типа. Автореферат канд. дисс. М., 1999.
8. Ревенок Е.В., Гнездицкий В.В., Корепина О.С. Вызванные потенциалы в оценке старения и деменции. В кн.: Опыт применения вызванных потенциалов в клинической практике. Под ред. В.В. Гнездицкого, А.М. Шамшиновой. М.: АОЗТ «Антидор», 2001: 160–182.
9. Шахпаронова Н.В., Кашина Е.М., Кадыков А.С. Когнитивные нарушения у постинсультных больных с глубокой локализацией полушарного очага. Анн. клинич. и эксперим. неврол. 2010; 4 (3): 4–9.
10. Fabiani M., Karis D., Donchin E. P300 and recall in an incidental memory paradigm. Psychophysiology. 1986; 23 (3): 298–308.
11. Miller G.F. The magical number seven, plus or minus two, some limits on our capacity for processing information., Psychol. Rev. 1956; 63: 81–83.
12. Polich J., Kok A. Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review. Biol. Psychology. 1995, 41: 103–146.

Assessment of the operative memory capacity based on endogenous evoked potentials (P300 method) without neuropsychological testing

V.V. Gnezditskiy, A.V. Chatskaya, O.S. Korepina, O.I. Klochkova

*Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Faculty of Public Health, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia*

Keywords: cognitive evoked potentials, P300, operative memory, neuropsychological testing, regression line.

We analyzed the dependence of the operative memory (OP) capacity on P300 parameters in healthy individuals and patients with a varying degree of memory impairments. Our findings demonstrated a strong correlation between the OP capacity and the P300 latent period. On this basis, we provided a satisfactory quantitative description of OP using the P300 latent period that

was comparable to neuropsychological testing in most individuals and patients. Thus, the P300 method provides a quantitative measure of OP, which is particularly important when neuropsychological testing is not possible for some reasons, e.g., aphasia, unresponsive state, etc.

Контактный адрес: Гнездицкий Виктор Васильевич – докт. биол. наук, проф. лаб. клинич. нейрофизиологии ФГБНУ НЦН. 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-22-24, e-mail: gnezdvv@mail.ru;

Чацкая А.В. – мл. науч. сотр. лаб. клинич. нейрофизиологии ФГБНУ НЦН;

Корепина О.С. – ст. науч. сотр. лаб. клинич. нейрофизиологии ФГБНУ НЦН;

Клочкова О.И. – доц. каф. физики и математики Тихоокеанского медицинского госуниверситета.

Структурная реорганизация седалищного и берцовых нервов в период остеосинтеза перелома костей голени и после его консолидации

Т.Н. Варсегова, Н.А. Щудло, М.М. Щудло, М.А. Степанов, М.С. Сайфутдинов

Клинико-экспериментальная лаборатория реконструктивно-восстановительной микрохирургии и хирургии кисти ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России (г. Курган)

Исследование нацелено на выявление гистологических изменений периферических нервов и определение функционального значения субклинической нейропатии при экспериментальном моделировании переломов костей голени. У 24 собак под наркозом моделировали перелом диафиза большеберцовой кости, выполняли остеосинтез аппаратом Илизарова. До перелома и в основные сроки опыта выполнена электромиография. Образцы седалищного, малоберцового и большеберцового нервов исследованы гистологически с применением компьютерной морфометрии полутонких аралдитных срезов. Амплитуда М-ответов передней большеберцовой и икроножной мышц через 37 дней фиксации снижалась на 70% по сравнению с исходной, возрастала после снятия аппарата, но не восстанавливалась. Признаков повреждения нервов костными фрагментами или спицами не было. Доля дегенерирующих миелинизированных волокон в исследованных нервах не превышала 13%. Реорганизация пучков Ремака приводила к временным повышением численной плотности нервных волокон. Наряду с аксональной атрофией для малоберцового нерва была характерна демиелинизация–ремиелинизация, для большеберцового – гипермиелинизация. Динамика численной плотности эндоневральных кровеносных сосудов также различалась. Несмотря на незначительные острые дегенеративные изменения миелинизированных волокон, стойкие аксональная атрофия, дисмиелинизация и ретроградные изменения не компенсировались вплоть до 120 дней после снятия аппарата. Корреляции морфометрических параметров миелинизированных волокон и амплитуды М-ответов свидетельствовали о причинной роли субклинических неврологических изменений в функциональных исходах переломов.

Ключевые слова: собаки, переломы костей голени, дегенерация нервных волокон.

Введение

Сложные и оскольчатые диафизарные переломы голени относятся к высокоэнергетическим повреждениям и представляют значительные трудности в лечении: глубокая инфекция развивается в 47% случаев, несращения – более 29%, вынужденные ампутации конечностей – более 7% [6]. Метод акад. Илизарова позволяет эффективно предотвратить эти осложнения и снизить риск развития компартмент-синдрома; его преимущества – возможности многоуровневой и многоплоскостной стабилизации костных фрагментов, а также полной ранней функциональной нагрузки на конечность и подвижности смежных суставов [2, 6, 16]. Недостаток – риск повреждений нервов спицами либо их локализация вблизи нервов [14]. Информация о неврологических осложнениях переломов голени скудна и противоречива. Они не выявлялись в течение месяца после разных способов остеосинтеза таких переломов у пациентов зрелого возраста, а в отдаленном периоде в 13,4% случаев наблюдались моторные и сенсорные нарушения [12]. В 15,6% случаев диафизарных переломов плечевой кости в ранний период после чрескостного остеосинтеза нейрофизиологически выявлены субклинические формы нейропатии [3]; из них у 60% пациентов со временем выявлялась клиническая манифестация. Гиподиагностика субклинической нейропатии и отсутствие своевременной нейротропной терапии могут привести к непоправимому функциональному ущербу, поэтому исследование патогне-

неза таких состояний необходимо. Мы предположили, что экспериментально-морфологическое исследование позволит его раскрыть. Сведений о гистологических изменениях нервов при моделировании переломов у экспериментальных животных в доступной литературе нет.

Цель – выявление деструктивных и адаптационных гистологических изменений нервов конечности в динамике репарации экспериментального диафизарного перелома большеберцовой кости в условиях остеосинтеза по Г.А. Илизарову.

Материал и методы

У 24 беспородных собак (вес 11–20 кг, возраст 3–5 лет) под внутривенным комбинированным наркозом моделировали оскольчатый перелом в средней трети правой голени ударом груза массой 5 кг в свободном падении с высоты 1,5 м. Через сутки иммобилизации голени шиной выполняли закрытый чрескостный остеосинтез аппаратом Илизарова (рис. 1А). Животные выводились из эксперимента передозировкой барбитуратов в разные сроки фиксации (Ф) голени в аппарате – 7, 14, 21, 37 и 50 сут – по 3, 2, 5, 4 и 3 собаки соответственно, а также в разные сроки после снятия аппарата (без аппарата – БА): БА30 (n=2), БА90 (n=3) и БА12 (n=2). Содержание и все вмешательства осуществляли в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (при-

ложение к приказу МЗ СССР от 12.08.1977 № 755). Все манипуляции, проводимые на животных, были одобрены этическим комитетом учреждения (протокол № 3 (16) от 02.09.2010).

Стимуляционная электромиография (ЭМГ) по методике, описанной ранее [1], проводилась под внутривенным барбитуровым наркозом до операции и в основные сроки опыта. Вызванную биоэлектрическую активность (М-ответы) *m. gastrocnemius* и *m. tibialis anterior* регистрировали с помощью цифровой ЭМГ-системы «DISA-1500» (DANTEC, Дания). Отведение биопотенциалов было монополярное, электродом с модифицированными отводящими поверхностями в виде игл. Активный полюс вводили в брюшко тестируемой мышцы, а индифферентный – под кожу в области сухожилия, заземляющий электрод располагался на контралатеральной конечности. М-ответы получали в результате раздражения седалищного нерва через игольчатый электрод прямоугольными импульсами длительностью 1 мс с заведомо супрамаксимальной интенсивностью. Измеряли амплитуду М-ответа от пика до пика. Достоверность различий между исходными и опытными значениями М-ответа определяли с помощью *t*-критерия Стьюдента.

Фрагменты седалищного (СН), большеберцового (БН) и поверхностного малоберцового (МН) нервов оперированной и контралатеральной конечностей заливали в аралдит. В оцифрованных на АПК «DiaMorph» (Россия) изображениях поперечных полутонких срезов нервов определяли общую площадь поперечного сечения опытного и контралатерального нервов, суммарную площадь фасцикул (достоверность различий определяли парным двухвыборочным *t*-тестом). Рассчитывали численные плотности эндоневральных микрососудов, миелинизированных (МВ) и безмиелиновых (БВ) волокон в 1 мм². Численные плотности представили в относительных величинах (разница в процентах от соответствующего показателя интактного нерва). Измеряли диаметры МВ, их аксонов, толщину миелиновой оболочки, определяли процентную долю (Deg%) реактивно-деструктивно измененных МВ в выборке из 400 и более проводников. Контроль – БН, МН и СН 5 интактных собак. Достоверность различий между значениями размерных параметров определяли с помощью критерия Вилкоксона для независимых выборок, для определения их взаимосвязи с амплитудой М-ответов использовали коэффициент корреляции Пирсона.

Результаты

Анализ рентгенограмм (рис. 1Б–Г) берцовых костей показал, что четыре перелома относились к типу 42-А3, четыре – 42-В1, два – 42-В2, девять – 42-В3, четыре – 42-С1 и один – 42-С3 [13]. Таким образом, простые переломы составили 16,7%, оскольчатые – 62,5%, сложные – 20,8%. Среди оскольчатых преобладали переломы с фрагментированными осколками 42-В3 – 37,5%. По классификации R.V. Gustillo у 22 собак из 24 переломы были открытыми – тип II и IIIa [8]. Срок клинической и рентгенологической консолидации варьировал от 42 до 50 сут (46,3±1,5 сут).

В период фиксации конечности в аппарате амплитуда М-ответов мышц голени существенно снижалась, особенно в *m. tibialis anterior* (табл. 1), через 60–90 сут после снятия аппарата в *m. gastrocnemius* она возрастала до 79,5% от исходных значений, в *m. tibialis anterior* – до 62,2%, но в конце опыта исходных значений не достигала.

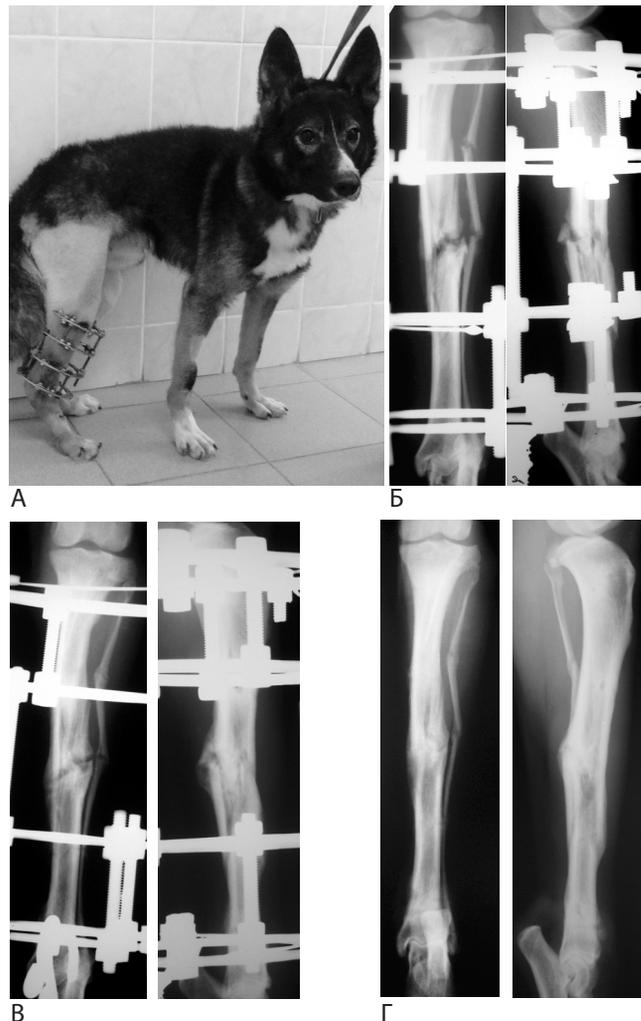


рис. 1: Общий вид животного после остеосинтеза перелома аппаратом Илизарова (А) и рентгенограммы костей голени на этапах эксперимента: 21 (Б) и 49 (В) суток фиксации в аппарате, 30 дней после снятия аппарата (Г).

таблица 1: Амплитуды М-ответа (M±m) *m. gastrocnemius* (m.g.) и *m. tibialis anterior* (m.t.a.).

Амплитуда / мышца	До перелома	F37	Ф50	БА30	БА60-90
m.g.	26,8 (1,2)	8,9* (0,8)	11,4* (0,7)	18,2 (1,5)	21,3 (2,1)
m.t.a.	23,8 (1,3)	6,1* (1,0)	6,7* (1,0)	12,5 (1,3)	14,8 (1,1)

Примечание: * – различия между исходными и опытными значениями М-ответа мышц голени достоверны по *t*-критерию Стьюдента при $p < 0,05$.

При выделении нервов из окружающих тканей отмечалась спаянность общего малоберцового нерва и его ветвей с окружающими тканями в области верхней и средней трети голени. Макро- и микроскопических признаков контактных повреждений нервов спицами выявлено не было. Эпиневрий малоберцового нерва через 7, 14 и 20 дней опыта отечен, встречались участки кровоизлияний и параваскулярной лимфоцитарно-плазмочитарной инфильтрации. Большинство эпиневральных кровеносных сосудов имело утолщенные стенки и расширенные просветы, во многих артериях и артериолах отмечались признаки вакуольной

дистрофии и гибели гладких миоцитов. В эндоневрии кровеносные сосуды имели нормальное строение, однако встречались малохарактерные для интактных нервов крупные артериолы и капилляры с расширенными просветами. Периневрий сохранял типичное строение, в отдельных пучках с выраженными дегенеративными изменениями нервных волокон отмечались признаки периневрита. Картины аксональной и валлеровской дегенерации либо демиелинизации были наиболее выражены в ранние сроки опыта (Ф7-20) и чаще встречались в малоберцовом нерве. При больших увеличениях микроскопа в нем можно было видеть деструкцию не только МВ, но и БВ, однако в срок Ф50 выражены явления регенерации. Некоторые профили регенерирующих волокон содержали фигуры паранодального спраутинга и были окружены концентрическими пролифератами леммоцитов, что свидетельствовало о повторении эпизодов де- и ремиелинизации (рис. 2А). После снятия аппарата преобладали дифференцированные нервные волокна (рис. 2Б).

В БН, начиная с Ф20 и до конца опыта, многие нервные волокна имели утолщенные миелиновые оболочки с локусами расслоения ламелл миелина (рис. 2в) либо участками ослабления его окрашивания. Среди БВ преобладали волокна с малым количеством осевых цилиндров; чаще, чем

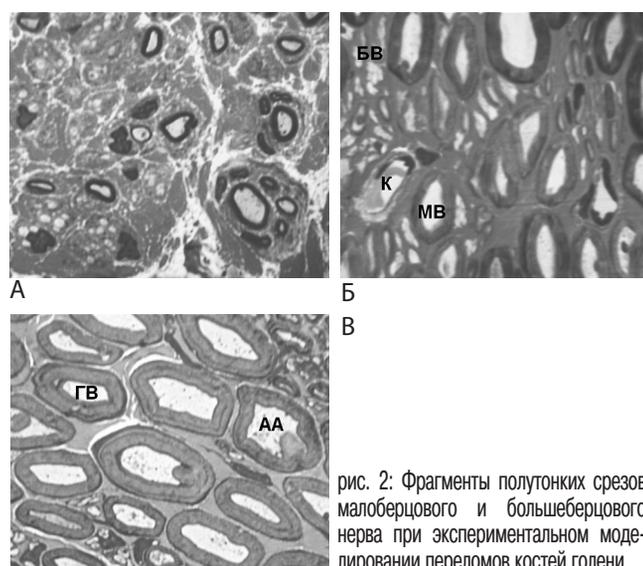


рис. 2: Фрагменты полутонких срезов малоберцового и большеберцового нерва при экспериментальном моделировании переломов костей голени.

Малоберцовый нерв через 50 сут фиксации голени (А), 120 сут после снятия аппарата (Б), большеберцовый нерв через 37 сут фиксации голени (В). К – капилляр, БВ – безмиелиновые волокна, МВ – миелинизированные волокна, ГВ – гипермиелинизированные волокна, АА – волокна с выраженной аксональной атрофией. Окраска метиленовым синим и основным фуксином. Инструментальное увеличение 1250х (цветную версию рис. 2 см. на обложке).

таблица 2: Доли (%) реактивно-деструктивно измененных миелинизированных волокон ($M \pm m$) в интактных (И) и опытных седалищном (СН), малоберцовом (МН) и большеберцовом (БН) нервах на этапах эксперимента.

Группа и срок опыта/ нерв	И	Оперированные							
		Ф7	Ф14	Ф20	Ф37	Ф50	БА 30	БА 60–90	БА 120
СН	1,79 (0,31)	1,85 (0,14)	6,13 (2,34)	5,12 (2,23)	4,25 (1,89)	3,11 (1,68)	3,44 (1,42)	2,89 (1,43)	4,12 (1,09)
МН	1,92 (0,31)	12,51 (2,09)	11,79 (0,30)	8,43 (2,24)	4,64 (0,85)	5,66 (3,52)	5,00 (0,31)	4,74 (0,35)	4,16 (1,00)
БН	1,64 (0,20)	10,11 (0,20)	8,65 (3,47)	4,82 (2,32)	5,81 (1,30)	5,44 (0,80)	4,82 (0,37)	5,00 (0,96)	3,77 (0,53)

в интактном нерве, встречались ядросодержащие профили БВ и мелкие миелинизирующиеся волокна в составе пучков Ремака. Аналогичная перестройка пучков Ремака была выявлена и в СН.

Во всех исследованных нервах отмечалось нарушение циркулярности поперечных сечений многих МВ: миелиновые оболочки формировали характерные петли с впячиваниями и выпячиваниями аксоплазмы, что интерпретировалось как состояние аксональной атрофии (рис. 2В).

Количественный анализ показал, что Deg% в берцовых нервах максимальна в срок Ф7, а в СН – в Ф14 (табл. 2). Последнее отражает выраженность ретроградных изменений. Корреляция Deg% с характером перелома (количеством осколков и длиной максимального) позитивная, но слабая.

Планиметрическое исследование МН выявило у 3 собак в ранний период консолидации повышение общей площади поперечного сечения нерва и суммарной площади фасцикул по сравнению с контралатеральным нервом на 12–13% ($p < 0,05$) и 5–16% ($p < 0,05$) соответственно. В БН различия по этим параметрам не обнаружено.

Динамика относительной численной плотности эндоневральных кровеносных сосудов в нервах голени носила фазный характер и имела существенные различия. В МН в первые две недели опыта наблюдалась гиповаскуляризация, затем показатель возрастал, достигая максимума в конце опыта (рис. 3). В БН через 7 дней после операции численная плотность эндоневральных кровеносных сосудов не отличалась от показателя интактного нерва, а затем развивалась гиперваскуляризация с максимумами в Ф14 и БА30 (рис. 3).

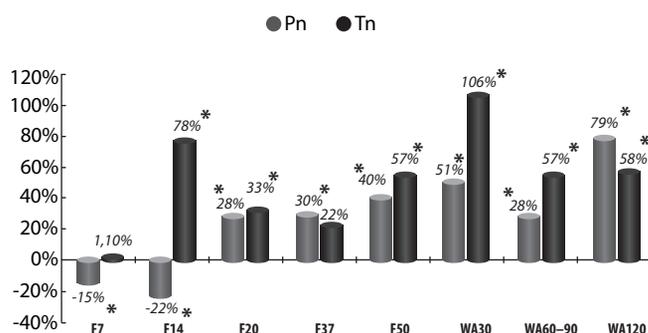
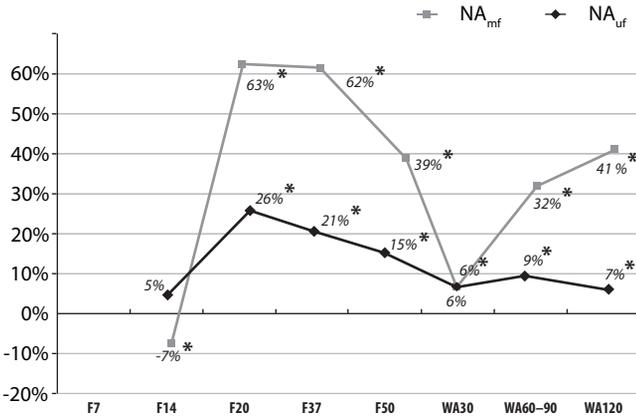
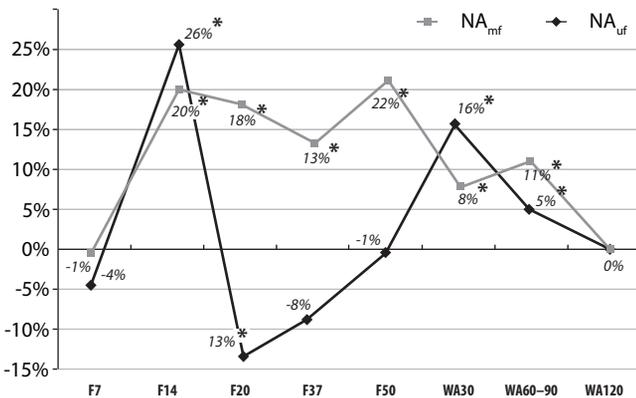


рис. 3: Численная плотность эндоневральных микрососудов. Гистограмма динамики численной плотности эндоневральных микрососудов в малоберцовом (Pn) и большеберцовом (Tn) нервах на этапах эксперимента, отражающая разницу в % между опытными и интактными значениями.

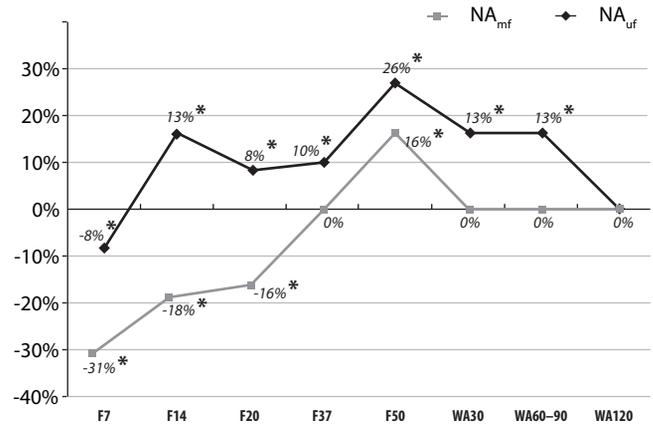
* – различия достоверны по критерию Вилкоксона при $p < 0,01$.



А



В



Б

рис. 4: Численная плотность нервных волокон. Графики численной плотности миелинизированных (NA_{mf}) и безмиелиновых (NA_{uf}) на этапах эксперимента, отражающие разницу в % между опытными и интактными значениями: седалищный нерв (А), малоберцовый нерв (Б), большеберцовый нерв (В).

* – различия достоверны по критерию Вилкоксона при $p < 0,01$.

таблица 3: Размерные характеристики миелинизированных волокон опытных и интактных (И) малоберцовых (МН) и большеберцовых (БН) нервов ($M \pm \sigma$).

Группа и срок опыта/параметр		И	Оперированные							
			Ф7	Ф14	Ф20	Ф37	Ф50	БА 30	БА 60-90	БА120
МН	D _{mf} (мкм)	6,46 (0,07)	6,29* (0,70)	6,08* (0,08)	5,98* (0,32)	5,78* (0,15)	5,03* (0,56)	5,67* (0,20)	5,89* (0,07)	6,21* (0,39)
	D _{ax} (мкм)	4,39 (0,08)	4,18* (0,53)	4,17* (0,01)	4,04* (0,35)	3,73* (0,19)	3,40* (0,20)	3,42* (0,06)	3,98* (0,14)	4,15* (0,24)
	L _m (мкм)	1,04 (0,04)	1,06 (0,11)	0,95* (0,04)	0,97* (0,01)	0,67* (0,48)	0,82* (0,13)	1,00* (0,07)	0,96* (0,05)	1,07 (0,09)
БН	D _{mf} (мкм)	6,75 (0,28)	7,20* (2,91)	6,01* (0,07)	6,44* (0,35)	6,58* (0,35)	6,28* (0,64)	6,31* (0,41)	6,46* (0,36)	6,76 (0,10)
	D _{ax} (мкм)	4,63 (0,33)	4,18* (1,62)	3,95* (0,44)	4,00* (0,33)	4,14* (0,37)	3,80* (0,21)	3,56* (0,05)	3,97* (0,15)	4,25* (0,16)
	L _m (мкм)	1,06 (0,05)	1,51* (0,74)	1,03 (0,19)	1,22* (0,17)	1,22* (0,03)	1,24* (0,24)	1,24* (0,23)	1,22* (0,24)	1,25* (0,03)

Примечание: D_{mf} – средние диаметры миелинизированных волокон, D_{ax} – средние диаметры аксонов, L_m – толщина миелиновой оболочки. * – различия между значениями размерных характеристик опытных и интактных берцовых нервов достоверны по критерию Вилкоксона для независимых выборок при $p < 0,01$.

Относительные численные плотности МВ и БВ обнаруживали выраженные колебания. В СН численные плотности достоверно отличались от интактной группы. Незначительное снижение численной плотности БВ и повышение численной плотности МВ сменялись резким повышением того и другого в Ф20. К сроку БА30 показатели снижались и вновь повышались к концу опыта, причем были более выражены колебания численности БВ. В нервах голени в начале опыта численные плотности МВ и БВ снижались (рис. 4), особенно в МН. В МН колебания

численных плотностей МВ и БВ синхронизированы. В БН после пика повышения численной плотности МВ в срок Ф14 следовало ее снижение, но в периоде БА наблюдался второй пик (рис. 4В). К концу опыта параметры сопоставимы с интактными.

Отмечалась средней силы корреляционная связь между численными плотностями эндоневральных микрососудов и БВ в МН ($r=0,71$) и между численными плотностями эндоневральных микрососудов и МВ в БН ($r=0,66$). Возможно,

потеря численности БВ в МН и численности МВ в БН обусловлена снижениями эндоневральной васкуляризации.

Средние диаметры аксонов МВ нервов голени на протяжении всего опыта уменьшены по сравнению с интактными нервами (табл. 3). В МН наиболее выраженное уменьшение параметра в конце периода фиксации голени в аппарате, а в БН – в срок БАЗО. В МН, начиная со срока Ф14, отмечено уменьшение толщины миелиновых оболочек, а в БН этот параметр увеличен во все сроки опыта за исключением Ф14 (табл. 3). В конце опыта морфометрические параметры МВ в МН мало отличались от интактного, а в БН оставалась повышенной толщина миелиновых оболочек.

Установлена корреляция значений амплитуды М-ответов *m. tibialis anterior* с размерными параметрами волокон МН: значения r для среднего диаметра волокна, аксона и толщины миелина составили 0,84, 0,92 и 0,65 соответственно. В БН положительная корреляция амплитуды М-ответов *m. gastrocnemius* наблюдалась только для среднего диаметра волокна и аксона (значения r 0,69 и 0,57 соответственно). Для толщины миелина $r = -0,91$. Такие соотношения r заставляют предположить, что в двигательных волокнах МН преобладают сопоставимые с нервами интактных собак аксо-миелиновые отношения, а в БН они изменены.

Обсуждение

Исследование показало, что оскольчатые и сложные переломы составляли в сумме 83,3%, однако повреждений нервов смещенными костными фрагментами не было, также как и спицами. Отмечено более выраженное снижение биоэлектрической активности для *m. tibialis anterior*, чем для *m. gastrocnemius*. Возможные причины – разная степень контузии мышц в момент травмы, а также существенные различия в изменениях иннервирующих эти мышцы нервов. В первые две недели после операции суммарная площадь фасцикул, численная плотность кровеносных сосудов и нервных волокон в большеберцовом нерве практически не менялись по сравнению с контролем, доля деструктивно измененных миелинизированных волокон была не более 10%. В малоберцовом нерве увеличение суммарной площади фасцикул свидетельствовало об отеке эндоневрия, было выражено снижение численности эндоневральных сосудов и нервных волокон. На протяжении 80 дней после операции в обоих нервах увеличивалось представительство нервных волокон с аксональной атрофией, которая определялась по изменениям формы сечений миелинизированных волокон и уменьшению их среднего диаметра [5], в дальнейшем параметр увеличился примерно до 90% от значе-

ния интактного нерва. В период от 37 до 50 дней фиксации в малоберцовом нерве была выражена гипомиелинизация, к концу опыта средняя толщина миелина нормализовалась. В большеберцовом нерве на протяжении опыта по известным ультраструктурным признакам определялись дегенеративная гипермиелинизация [4] и дисмиелинизация [11]. Для раскрытия роли хронического компартмент-синдрома и молекулярных механизмов длительной дисфункции шванновских клеток при последствиях костной травмы необходимы дополнительные исследования. Повышенная по сравнению с интактными нервами доля деструктивно измененных миелиновых волокон не только в нервах голени, но и в седалищном нерве указывает на ретроградную дегенерацию аксонов. Изменения в ранние сроки соответствуют известным из литературы представлениям о типах повреждений нервов, отраженных в классификации S. Sunderland [14]. Наличие, характер, качественные и количественные характеристики хронических изменений нервов после диафизарных переломов большеберцовой кости раскрыты впервые.

Неожиданный результат – повышение численной плотности нервных волокон по сравнению с интактным нервом в некоторые сроки опыта. Поскольку суммарная площадь фасцикул у большинства животных не менялась, эти колебания отражали не топографическое перераспределение нервных волокон, а истинное изменение численности. По визуальным признакам, основная его причина – изменение аксо-глиальных отношений в пучках Ремака. Аналогичная перестройка отмечена в нервах крыс после интраперитонеального введения GDNF [11]. Известно индуцирующее влияние GDNF на пролиферацию остеобластов [8]. Возможно, колебание численности нервных волокон отражает регуляторную роль периферической нервной системы в заживлении переломов и других репаративных гистогенезах.

Заключение

Даже в отсутствии механических повреждений нервов костными осколками или спицами после переломов и остеосинтеза костей голени в нервах тазовой конечности собак развиваются острые дегенеративные изменения части волокон, максимально выраженные в первые две недели после травмы главным образом в малоберцовом нерве. На протяжении 80 дней усиливаются, а затем компенсируются явления аксональной атрофии в нервах голени. Ретроградная дегенерация от 2 до 6% нервных волокон седалищного нерва и нарушения миелинизации в большеберцовом нерве прослежены до 170 дней после перелома.

Список литературы

1. Ерофеев С.А., Чикорина Н.К., Сайфутдинов М.С. Реакция мышц голени на ее удлинение с высоким темпом в условиях автоматической дистракции в эксперименте. *Гений ортопедии*. 2004; 4: 18–22.
2. Мартель И.И. Чрескостный остеосинтез по Илизарову в комплексном лечении больных с открытыми повреждениями конечностей. *Гений ортопедии*. 2011; 2: 44–48.
3. Шоломова Е.И., Романенко В.Ю., Нинель В.Г. и др. Субклинические формы нейропатий при диафизарных переломах плеча. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2012; 2: 556–560.

4. Augustine J.R. *Human Neuroanatomy*. 1st ed. London: Academic. 2008: 494.
5. Ceballos D., Cuadras J., Navarro E.V., Navarro X. Morphometric and structural changes with ageing in mouse peripheral nerve. *J. Anat.* 1999; 195: 563–576.
6. Foster P.A., Barton S.B., Jones S.C. et al. The treatment of complex tibial shaft fractures by the Ilizarov method. *J. Bone Joint Surg Br*. 2012; 12: 1678–1683.
7. Gale Z., Cooper P.R., Scheven B.A. Glial cell line-derived neurotrophic factor influences proliferation of osteoblastic cells. *Cytokine*. 2012; 2: 276–281.

8. *Gustilo R.B., Mendoza R.M., Williams D.N.* Problems in management of type III (severe) open fractures: a new classification of type III open fractures. *J Trauma*. 1984; 24: 742–746.
9. *Hosny G., Fadel M.* Ilizarov external fixator for open fractures of the tibial shaft. *Int. Orthop*. 2003; 5: 303–306.
10. *Höke A., Ho T., Crawford T.O. et al.* Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor Alters Axon Schwann Cell Units and Promotes Myelination in Unmyelinated Nerve Fibers. *The J. of Neuroscience*. 2003; 2: 561–567.
11. *Kraus A., Michalak M.* Endoplasmic reticulum quality control and dysmyelination. *BioMolecular Concepts*. 2011; 2: 261–274.
12. *Madadi F., Ejajzi A., Madadi F. et al.* Adult tibial shaft fractures –

different patterns, various treatments and complications *Med Sci Monit*. 2011; 11: 640–645.

13. *Muller M.E., Nazarian S., Koch P., Schatzker J.* The comprehensive classification of fractures of long bones. New York, Springer. 1990: 106–115.
14. *Sunderland S.* The anatomy and physiology of nerve injury *Muscle Nerve*. 1990; 9: 771–784.
15. *Shortt N.L., Keenan G.F., Muir A.Y., Simpson A.H.* The use of a nerve stimulator to allow safe placement of Ilizarov wires. *Operative Orthopaedie und Traumatologie*. 2006; 4: 364–376.
16. *Wani N., Baba A., Kangoo K., Mir M.* Role of early Ilizarov ring fixator in the definitive management of type II, IIIA and IIIB open tibial shaft fractures. *Int. Orthop*. 2011; 35 (6): 915–923.

Structural reorganization of the sciatic, peroneal, and tibial nerves during osteosynthesis of lower leg fracture and after fracture consolidation (an experimental study)

T.N. Varsegova, N.A. Shchudlo, M.M. Shchudlo, M.A. Stepanov, M.S. Sayfutdinov

Clinical and Experimental Laboratory of Reconstructive and Restorative Microsurgery and Hand Surgery, Ilizarov Russian Scientific Center of Restorative Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russia

Keywords: dogs, lower leg fractures, nerve fiber degeneration.

The study purpose was to identify histological changes in the peripheral nerves and determine functional significance of subclinical neuropathy in experimental simulation of lower leg fractures. We simulated a tibial shaft fracture in 24 dogs under anesthesia and performed osteosynthesis using an Ilizarov apparatus. After 7, 14, 20, 35–37, and 50 days of fixation using the apparatus and 30, 60–90, and 120 days after removal of the apparatus, the dogs were euthanised. Electromyography was performed before fracture and within the main phases of the experiment. Samples of the sciatic, peroneal, and tibial nerves were studied histologically using computer morphometry of semithin araldite sections. After 37 days of fixation, the amplitude of M-responses of the tibialis anterior and gastrocnemius muscles decreased by 70% compared to the baseline value, increased after removal of the apparatus, but not restored. There were no signs of nerve damage by bone

fragments or wires. The fraction of degenerating myelinated fibers in the studied nerves was less than 13%. Reorganization of the Remak bundles led to a temporary increase in the number density of nerve fibers. Along with axonal atrophy, the peroneal nerve was characterized by demyelination-remyelination, and the tibial nerve was characterized by hypermyelination. The dynamics of numerical density of endoneurial blood vessels was also different. Despite minor sharp degenerative changes in myelinated fibers, persistent axonal atrophy, demyelination, and retrograde changes were not compensated for up to 120 days after removal of the apparatus. Correlations between the morphometric parameters of myelinated fibers and the M-response amplitude indicated a causal role of subclinical neurological changes in functional outcomes of fractures.

Контактный адрес: Шудло Наталья Анатольевна – докт. мед. наук, зав. клинко-экспериментальной лабораторией реконструктивно-восстановительной микрохирургии и хирургии кисти ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» МЗ РФ. 640014, Россия, г. Курган, ул. М. Ульяновой, д. 6. Тел.: +7 (3522) 45-18-12, факс: (3522) 45-40-60; e-mail: nshchudlo@mail.ru;

Варсегова Т.Н. – ст. науч. сотр. лаб. морфологии ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова»;

Шудло М.М. – вед. науч. сотр. клинко-эксперим. лаб. реконструктивно-восстановительной микрохирургии и хирургии кисти ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова»;

Степанов М.А. – вед. науч. сотр. лаб. гнойной остеологии и замещения дефектов конечностей ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова»;

Сайфутдинов М.С. – вед. науч. сотр. клинко-эксперим. лаб. патологии осевого скелета и нейрохирургии ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова».

Аспиринорезистентность: клинические и молекулярно-генетические методики оценки

М.М. Танашян, М.А. Домашенко, А.А. Раскуражев

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

В статье обсуждаются вопросы, связанные с индивидуализацией профилактических мероприятий в отношении ишемического инсульта, в частности касающиеся резистентности к одному из самых распространенных антиагрегантных препаратов – аспирину. Приводится короткая историческая справка об исследовании ацетилсалициловой кислоты (АСК). Рассматривается вопрос об этиологических факторах и эпидемиологии аспиринорезистентности. Проведен анализ и сопоставление различных методик оценки этого явления. Отдельно рассмотрен молекулярно-генетический аспект указанной патологии. В заключение приводятся рекомендации по преодолению толерантности к терапии аспирином.

Ключевые слова: профилактика инсульта, резистентность к аспирину, агрегация тромбоцитов, цереброваскулярная патология.

Введение

В середине XVIII века священником Э. Стоуном был приготовлен настой на основе измельченной коры ивового дерева – для «облегчения лихорадки». Использование коры ивы было известно еще со времен Гиппократата, однако именно Стоун был тем, кто описал в 1763 г. активное вещество этого лекарства – салициловую кислоту [43]. В 1897 г. немецким химиком Ф. Хоффманом в попытке найти более безопасное соединение (поскольку салициловая кислота обладала сильным раздражающим действием на желудочно-кишечный тракт) была синтезирована ацетилсалициловая кислота – вещество, позднее названное «аспирином», причем «а» обозначало «ацетил», а «спирин» – латинское название растения *Spiraea ulmaria* (Таволга вязолистная), источник салициловой кислоты [26]. В середине прошлого века L. Craven было выдвинуто предположение о возможном предотвращении коронарного и церебрального тромбоза на фоне аспирина [19]. В 1970-х гг. J. Vane описал механизм действия аспирина, заключающийся в блокировании синтеза простагландинов [42]. Идея о том, что именно

малые дозы аспирина являются наиболее эффективными в профилактике ишемического инсульта, была клинически реализована группой исследователей под руководством З.А. Суслиной в Научном центре неврологии (в то время – НИИ неврологии АМН СССР) практически одновременно с мировой наукой [7].

Большое число клинических исследований было посвящено как первичной, так и вторичной профилактике ишемических цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) с помощью аспирина [4, 17], однако эффективность такого рода профилактики стала в последнее время объектом критики, связанной с возможной «резистентностью» к аспирину и/или выраженной вариабельностью терапевтического ответа на него.

Прежде чем переходить к оценке этого явления, остановимся кратко на текущих рекомендациях по приему аспирина в разных странах (США, Европа, РФ) (табл. 1).

По результатам многоцентровых исследований эффективность АСК в отношении большинства сердечно-сосу-

таблица 1: Рекомендации по назначению аспирина в контексте профилактики и лечения ишемического инсульта.

	Россия ¹	Европа ESO ²³	США	
			АНА ³¹	АССП ³⁸
Первичная профилактика инсульта	При неклапанной фибрилляции предсердий (<65 лет без факторов риска)	В низких дозах – для пациентов с асимптомным каротидным атеросклерозом (>50%)	При 10-летнем риске ССО ≥10%; 81 мг в сут (или 100 мг через день) может быть показано женщинам с высоким риском ССО; пациентам с асимптомным каротидным атеросклерозом ³⁷	75–100 мг лицам 50 лет и старше
Острый период инсульта	150–300 мг в течение 48 ч от начала ИИ или по 1 мг/кг в сут; через 24 ч после проведения тромболитической терапии	160–325 мг в течение 48 ч от начала ИИ; через 24 ч после проведения фибринолитической терапии	325 мг в течение 24–48 ч от начала ИИ; через 24 ч после проведения фибринолитической терапии	160–325 мг в течение 48 ч от начала ИИ
Вторичная профилактика	75–160 мг в сут	Монотерапия аспирином*	50–325 мг в сут	75–100 мг в сут

Примечания: ESO – European Stroke Organisation; АНА – American Heart Association; АССП – American College of Chest Physicians; ИИ – ишемический инсульт; ССО – сердечно-сосудистые осложнения.
* – предпочтительна комбинация аспирина с дипиридамолом длительного высвобождения.

дистых заболеваний варьирует в широком диапазоне доз (30–1500 мг/сут), однако уже при использовании малых доз (75–100 мг/сут) развивается оптимальный антитромбоцитарный эффект [8].

Метаболизм и механизм действия аспирина

Аспирин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта путем пассивной диффузии, и в течение 30–40 мин после приема в крови достигается его максимальная концентрация (только для форм с немедленным высвобождением). Биодоступность АСК составляет 40–50%, а период полувыведения – 15–20 мин [40]. Первоначальное взаимодействие аспирина с тромбоцитами происходит в системе воротной вены печени, причем, несмотря на короткое время полувыведения, происходит перманентная инактивация тромбоцита. На клеточном уровне аспирин инактивирует циклооксигеназную (COX) активность синтазы-1 простагландина H (PGH), или COX-1, и синтазы-2 (COX-2). Таким образом, затрагивается процесс превращения арахидоновой кислоты в PGH₂, а также некоторые другие биохимические реакции: синтез таких биоактивных простаноидов, как тромбоксана A₂ (TxA₂) – вазоконстриктора, активатора миграции гладкомышечных клеток, проатерогенного и проагрегантного агента, и простациклина (PGI₂), обладающего противоположными TxA₂ эффектами. В тромбоцитах синтезируется TxA₂, а сосудистый эндотелий продуцирует PGI₂. Баланс между этими физиологическими антагонистами представляется важной составляющей для обеспечения адекватного тока крови по сосудистому руслу. Молекулярный механизм действия аспирина заключается в инактивации COX путем ацетилирования остатка серина – Ser529 на ферменте COX-1 и Ser516 – на COX-2 [20].

Определение аспиринорезистентности

Резистентность к аспирину возможно определить как лабораторный или клинический феномен [30]. «Лабораторная резистентность» к антитромбоцитарным лекарствам определяется как недостаточное блокирование остаточной реактивности тромбоцитов (в частности, ассоциированной с продуцируемым TxA₂), несмотря на использование антитромбоцитарных лекарств [5]. Клиническая же резистентность представляет развитие на фоне приема аспирина атеротромботических событий – последнее можно отнести также к понятию «клинического неуспеха терапии аспирином».

Распространенность этого явления варьирует в достаточно широких пределах (от 2% до 43%) [36], и связано это в первую очередь с отсутствием общепринятой методики оценки указанного состояния и широкой вариабельностью и малой воспроизводимостью результатов. Несмотря на это, считается, что аспиринорезистентность ассоциирована с ухудшением клинического прогноза заболевания. Так, данные исследований HOPE и CHARISMA продемонстрировали, что более высокие уровни 11-дегидро-тромбоксана B₂ в моче (метаболита TxA₂ и потенциального биомаркера нечувствительности к аспирину) соответствовали повышенному риску развития сердечно-сосудистых катастроф [21, 22]. В метаанализе данных 2930 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями выявлено повышение отношения рисков (odds ratio – OR) развития сосудистых осложнений (OR 2,95, 95% CI 3,08–4,80), смерти (OR 5,99, 95% CI 2,28–15,72) и острого коронарного синдрома (OR

4,06, 95% CI 2,96–5,56) у больных, являвшихся по результатам ряда методик нечувствительными к аспирину [33].

В настоящее время наиболее вероятными причинами резистентности к аспирину признаны: усиление образования метаболитов арахидоновой кислоты по липооксигеназному пути, приводящих к ингибированию синтеза простациклина в эндотелиальных клетках, несмотря на снижение продукции тромбоксана A₂ [27]; низкая приверженность пациентов к лечению аспирином (у 2% пациентов) [38] или неадекватность его дозировки; полиморфизм гена циклооксигеназы, приводящий к синтезу аспириночувствительной или аспиринорезистентной изоформ фермента [29]; полиморфизм гена гликопротеина GP IIb/IIIa, обуславливающий синтез гликопротеинов с повышенным средством к фибриногену [15]; дисфункция эндотелия, сопровождающаяся повышением активности фактора Виллебранда и снижением уровня простациклина [6]; гиперхолестеринемия, увеличивающая ригидность мембран тромбоцитов и ухудшающая чувствительность гликопротеиновых рецепторов. Совместное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и аспирина также может приводить к уменьшению антиагрегантного эффекта последнего, поскольку НПВП конкурируют за место ацетилирования серина в ферменте циклооксигеназы I-го типа, тем самым препятствуя реализации механизма действия АСК.

В результате интенсивных исследований прошедшего десятилетия в число возможных причин аспиринорезистентности вошел метаболический синдром (МС). У большей части больных с МС и ЦВЗ отмечаются выраженные нарушения гемореологии и гемостаза и в первую очередь повышение значения агрегационной активности тромбоцитов при воздействии различных индукторов [12]. При этом наличие МС значимо влияет на тромбоцитарное звено гемостаза независимо от стадии ЦВЗ – как при острых нарушениях мозгового кровообращения [3], так и при хронических ЦВЗ [11]. Стоит отметить, что до 30% пациентов с МС являются нечувствительными к аспирину [41]. Одной из возможных причин развития аспиринорезистентности на фоне хронической гипергликемии является интенсификация гликирования тромбоцитарных белков и факторов свертывания, которые могут вмешиваться в процессы ацетилирования и, таким образом, приводить к неадекватному антиагрегационному эффекту аспирина [16]. Отмечена и тесная связь снижения чувствительности к АСК с нарушениями липидного обмена: у пациентов с аспиринорезистентностью чаще наблюдались более высокие уровни триглицеридов и холестерина липопротеидов низкой плотности [32]. До 69% пациентов с гиперлипидемией имеют признаки аспиринорезистентности [25]. Предполагается, что у пациентов с МС гиперхолестеринемия приводит к увеличению «ригидности» тромбоцитарной мембраны и ухудшению чувствительности гликопротеиновых рецепторов, одним из проявлений чего может являться снижение чувствительности к аспирину [18].

Диагностика аспиринорезистентности

В настоящее время существует широкий набор разнообразных методик определения лабораторного ответа на терапию препаратами АСК (табл. 2). В одних тестах используется сложное, дорогостоящее оборудование, требующее высокоспециализированных навыков у оператора, в то время как ряд других мето-

таблица 2: Сравнение существующих методик оценки функции тромбоцитов [35].

Методика	Принцип действия	Преимущества	Недостатки
Определение плазменной концентрации TxB_2	Оценка уровня основного метаболита TxA_2 после агрегации обогащенной тромбоцитами плазмы	Необходимо небольшое количество крови	Возможны артефакты. Нелинейная зависимость от TxA_2 -индуцированной агрегации тромбоцитов
Определение 11-дегидро- TxB_2 в моче	Оценка уровня основного метаболита TxA_2 в моче	Неинвазивная методика. Определение общей активности TxA_2	Не дифференцирует не-тромбоцитарные источники TxA_2 . Неизвестна корреляция с <i>in vivo</i> функцией тромбоцитов
Световая агрегометрия	Измерение потока света, проходящего через обогащенную тромбоцитами плазму, после введения индукторов	«Золотой» стандарт определения агрегации тромбоцитов	Ресурсоемкий и затратный метод. Требуется большое количество крови. Нефизиологическая среда для тромбоцитов
VerifyNow® Aspirin (Accumetrics Inc., США)	Агглютинация тромбоцитов на лунки, покрытые фибриногеном, после введения индукторов	Экспресс-диагностика	Дорогостоящая методика
PFA-100® (Siemens, США)	Формирование тромбоцитарного сгустка из цельной крови на мембране, покрытой индукторами	Экспресс-диагностика. Легка в применении. Включает элемент движения крови	Большое число пациентов оказывается нечувствительными к аспирину при применении данного метода. Слабый уровень корреляции с другими методами. Чувствителен к другим факторам: гематокриту, уровню фактора фон Виллебранда, числу тромбоцитов
Агрегометрия цельной крови	Определение импеданса между электродами, погруженными в цельную кровь с индукторами	Физиологическая среда для тромбоцитов	Ресурсоемкий и затратный метод. Возможны артефакты из-за гемолиза
Потоковая цитометрия	Флюоресцентное определение маркеров активации тромбоцитов (напр., P-селектина) и конформационных изменений тромбоцитарных гликопротеинов	Необходимо небольшое количество крови. Фиксация образцов позволяет отправлять данные в основную лабораторию для тщательного анализа	Ресурсоемкий и затратный метод. Дорогостоящий. Требуется высокоспециализированное оборудование и подготовленные специалисты
Impact-R® (DiaMed, Швейцария)	Мониторинг адгезии тромбоцитов к полистиреновой поверхности, покрытой белками плазмы крови	Необходимо небольшое количество крови	Слабый уровень корреляции с другими методами

дов разработан для экспресс-исследования функции тромбоцитов. Несмотря на то что некоторые методики анализируют гемостаз в общем, большинство тестов направлено на определение конкретного процесса – от адгезии тромбоцитов до их активации, секреции ими медиаторов и агрегации.

Часть методик используют для исследования цельную кровь (например, агрегометрия цельной крови, анализатор функции тромбоцитов – 100 [Platelet Function Analyser-100 (PFA-100®; Siemens, США)], VerifyNow® Aspirin (Accumetrics Inc., США), Impact-R® (DiaMed, Швейцария), а также потоковая цитометрия), в то же время для других тестов требуется некоторая подготовка образцов крови (световая агрегометрия, определение плазменной концентрации тромбоксана B_2 [TxB_2]); небольшое число исследований выполняется с использованием в качестве биологического материала мочи (измерение уровня метаболита TxB_2 – 11-дегидро- TxB_2).

В 2001 г. в Научном центре неврологии была разработана достаточно эффективная модель тромбоцитарной тест-системы с исследованием агрегационных характеристик для определения индивидуальной чувствительности больного к воздействию препаратов в условиях *in vitro* [2]. При помощи этой методики было установлено, что эффективное ингибирование агрегации тромбоцитов (на 50% и бо-

лее от исходного уровня) при помощи аспирина отмечается лишь в половине случаев, а у 20% пациентов возможен парадоксальный проагрегантный эффект.

Высокая вариабельность значений агрегации тромбоцитов при использовании различных методик является одной из основных причин поиска альтернативных способов оценки индивидуального риска толерантности к антитромботической терапии.

Резистентность к аспирину и генетические факторы

Успехи молекулярно-генетических методов исследования явились залогом формирования нового направления – фармакогеномики, изучающей зависимость терапевтического ответа на лекарственные препараты от генетических альтераций. Показано, что резистентность к аспирину в достаточной степени зависит от полиморфизмов ряда генов, основным из которых является ген циклооксигеназы-1. Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) этого гена –C50T, –A842G и –A1676G влияют на экспрессию гена COX-1 и его биологическую активность, таким образом изменяя взаимодействие продукта гена и аспирина [24]. Выявлена ассоциация между повышенным уровнем адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов и наличием полиморфизма A842G в гене ЦОГ 1 (COX-1) у пациентов с прогрессирующим атеросклерозом сонных

артерий, что позволяет предположить наличие «лабораторной резистентности» к проводимой антиагрегантной терапии аспирином у носителей мутантных аллелей [13]. Характерно и влияние указанного полиморфизма на собственно прогрессирование каротидного атеросклероза — показано, что полиморфный вариант А-842G гена COX-1 в 3 раза чаще встречается у пациентов с верифицированным прогрессированием каротидного атеросклероза по сравнению с лицами с отсутствием ультразвуковых признаков его нарастания [14]. Также продемонстрировано, что аллель 807T гена GPIa может быть фактором риска аспиринорезистентности [44]. SNP в гене пуринорецептора-1 P2Y₁ к АДФ (P2Y₁) также ассоциирован с толерантностью к АСК, а генотип 1622GG может снижать эффективность приема аспирина у здоровых лиц и, таким образом, быть одним из патогенетических звеньев аспиринорезистентности [34].

В проведенном в 2013 г. метаанализе повышенный риск резистентности к аспирину ассоциирован с носительством значимых полиморфизмов в генах COX-2 и ITGAB2 — гена тромбоцитарного рецептора к коллагену, играющего важную роль в процессах адгезии тромбоцитов [4].

Преодоление резистентности к аспирину

Высокая вариабельность и неоднозначность критериев резистентности к аспирину определяют широкий разброс в количестве пациентов, которые по данным разных авторов являются нечувствительными к АСК. Частота резистентности к антиагрегантам отличается в зависимости от используемой авторами тест-системы. Кроме того, существует физиологическая вариабельность ответа тромбоцитов на индукторы тромбообразования вне зависимости от назначения антиагреганта. Оптимальная степень ингибирования агрегационной активности тромбоцитов может отличаться в зависимости от клинической ситуации (коронарный атеросклероз, атеросклероз магистральных артерий головы и т.д.). Все это, однако, не должно явиться препятствием для поиска наиболее оптимальной терапевтической тактики в каждом конкретном случае.

Так, одним из путей преодоления резистентности к аспирину может явиться улучшение мембранных характеристик тромбоцитов с помощью веществ мембранотропного действия, в частности, эйконола (ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты). Сотрудниками Научного центра неврологии было отмечено восстановление адекватной реактивности тромбоцитов к основным антиагрегантам после

4-месячного курса лечения этим препаратом больных с ЦВЗ, ранее резистентных к антитромбоцитарной терапии [9].

Тот факт, что дисфункция эндотелия также имеет значение в формировании резистентности тромбоцитов к антиагрегантам, делает рациональным поиск препаратов, уменьшающих ее выраженность, с целью коррекции невосприимчивости к терапии антиагрегантами и повышения эффективности профилактики повторных тромбоэмболических сосудистых событий. Разработка и внедрение новых антитромбоцитарных препаратов (или их сочетания) с иными механизмами действия — еще одно из возможных направлений преодоления резистентности тромбоцитов.

Следует отметить, что во всех исследованиях, в которых изучалась связь между лабораторной резистентностью к антиагрегантам и частотой повторных сосудистых катастроф, число тромбоэмболических событий на фоне антиагрегантной терапии было небольшим. Вариабельность частоты резистентности к антиагрегантам зависит от используемой тест-системы, поэтому на сегодняшний день определение индивидуальной чувствительности и смена антиагреганта в связи с его лабораторной резистентностью ограничены только рамками научных исследований [10]. Подобный постулат отражает, прежде всего, отсутствие четкого определения резистентности к антиагрегантам (как клинической, так и лабораторной), а также стандартизации методов анализа агрегационной активности тромбоцитов в различных лабораториях. Совокупность мировых и собственных данных позволяет считать целесообразным мониторинг агрегационной активности тромбоцитов при подборе антиагреганта и его дозы. Безусловно, назначать тот или иной антиагрегант пациентам с ЦВЗ необходимо как в соответствии с международными рекомендациями, так и с учетом индивидуальных особенностей пациента, принимая во внимание возможное развитие резистентности к антитромбоцитарному препарату.

В целом необходимо отметить, что проблема резистентности к антиагрегантным препаратам является фундаментальной по своей значимости, поскольку создает предпосылки для индивидуализации превентивной терапии и формирования более эффективных методов предотвращения церебральных сосудистых катастроф. Необходимым условием является мониторинг показателей чувствительности к АСК и эффективности ответа на антиагрегантную терапию.

Список литературы

1. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. М., 2008.
2. Ионов В.Г., Суслина З.А., Демина Е.Г. Способ исследования антиагрегационного действия препаратов с помощью определения агрегации тромбоцитов *in vitro*. Патент на изобретение № 2188419.
3. Орлов С.В., Домашенко М.А., Костырева М.В., Танащян М.М. Гемореология и гемостаз у больных с ишемическими инсультами на фоне метаболического синдрома. *Клинич. медицина* 2007; 1: 40–44.
4. Пирадов М.А. Антиагрегантная терапия в профилактике повторных ишемических инсультов. *Русский медицинский журнал* 2003;11 (12): 696–698.

5. Суслина З.А., Танащян М.М., Ионов В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. М., Медицина, 2005.
6. Суслина З.А. Ишемические нарушения мозгового кровообращения и система простаноидов (клинико-биохимическое исследование). Дис. ... докт. мед. наук. М., 1990, 339 с.
7. Суслина З.А., Высоцкая В.Г. Антиагрегационное действие и клинический эффект малых доз аспирина при лечении больных с цереброваскулярной патологией на фоне артериальной гипертензии. *Клинич. медицина* 1983; 9: 51.
8. Суслина З.А., Танащян М.М., Ионов В.Г. и др. Кавинтон в лечении больных с ишемическими нарушениями мозгового крово-

- обращения – новые аспекты действия. Лечение нервных болезней 2002; 3(3): 19–24.
9. Суслина З.А., Танащян М.М., Домашенко М.А. Антитромботическая терапия ишемических нарушений мозгового кровообращения с позиций доказательной медицины. М, 2009.
 10. Суслина З.А., Танащян М.М., Домашенко М.А. Проблема резистентности к антиагрегантным препаратам у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. Вестник Российской Академии медицинских наук 2011; 7: 3–8.
 11. Танащян М.М., Ионова В.Г., Орлов С.В. и др. Хронические цереброваскулярные заболевания, метаболический синдром и состояние систем гемореологии и гемостаза. Терапевт. архив 2010; 10: 19–24.
 12. Танащян М.М., Орлов С.В., Домашенко М.А., Ионова В.Г. Метаболический синдром и ишемический инсульт. Анн. клинич. и эксперим. неврол. 2007; 1 (3): 5–11.
 13. Танащян М.М., Хамидова З.М., Ионова В.Г. и др. Способ выявления резистентности к антиагрегантным препаратам у больных с прогрессирующим церебральным атеросклерозом. Патент на изобретение № 2012106483/15 (009859).
 14. Хамидова З.М. Цереброваскулярная патология: гемореологические и генетические факторы прогрессирования. Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2013.
 15. Andrioli G. et al. Defective platelet response to arachidonic acid and thromboxane A2 in subjects with PI (A2) polymorphism of beta(3) subunit (glycoprotein IIIa). Br. J. Haematol. 2000; 110: 911–918.
 16. Angiolillo D.J. Antiplatelet therapy in type 2 diabetes mellitus. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2007; 14: 124–131.
 17. Bousser M.G., Amarenco P., Chamorro A. et al. PERFORM Study Investigators. Terutroban versus aspirin in patients with cerebral ischaemic events (PERFORM): a randomised, double-blind, parallel-group trial. Lancet 2011; 377 (9782): 2013–2022.
 18. Calkin A.C., Drew B.G., Ono A. et al. Reconstituted high-density lipoprotein attenuates platelet function in individuals with type 2 diabetes mellitus by promoting cholesterol efflux. Circulation 2009; 120 (21): 2095–2104.
 19. Craven L.L. Prevention of coronary and cerebral thrombosis. Miss Valley Med J. 1956; 78 (5): 213–215.
 20. Davi G., Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. The New England Journal of Medicine 2007; 357 (24): 2482–2494.
 21. Eikelboom J.W. et al. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction: stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. Circulation 2002; 105 (14): 1650–1655.
 22. Eikelboom J.W. et al. Incomplete inhibition of thromboxane biosynthesis by acetylsalicylic acid: determinants and effect on cardiovascular risk. Circulation 2008; 118 (17): 1705–1712.
 23. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. Cerebrovasc Dis. 2008; 25 (5): 457–507.
 24. Fan L., Cao J., Liu L. et al. Frequency, risk factors, prognosis, and genetic polymorphism of the cyclooxygenase-1 gene for aspirin resistance in elderly Chinese patients with cardiovascular disease. Gerontology 2013; 59: 122–131.
 25. Friend M., Vucenik I., Miller M. Research pointers: Platelet responsiveness to aspirin in patients with hyperlipidaemia. BMJ 2003; 326 (7380): 82–83.
 26. Gorelick P.B. North American perspective of antiplatelet agents. In: Barnett HJM, Bogousslavsky J, Meldrum H, editors. Advances in Neurology: Ischemic Stroke. Vol. 92. Philadelphia, Pa, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2003: 281–291.
 27. Grotemeyer K. et al. Two-year follow-up of aspirin responder and aspirin non responder. A pilot-study including 180 post-stroke patients. Thromb. Res. 1993; 71: 397–403.
 28. Guyatt G.H., Akl E.A., Crowther M. et al. American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141 (2 Suppl): 7S–47S.
 29. Halushka M. et al. Genetic variation in cyclooxygenase 1: effects on response to aspirin. Clin. Pharmacol. Ther. 2003; 73: 122–130.
 30. Hankey G.J., Eikelboom J.W. Aspirin resistance. The Lancet 2006; 367 (9510): 606–617.
 31. Jauch E.C., Saver J.L., Adams H.P. et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Peripheral Vascular Disease, Council on Clinical Cardiology Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association. American Stroke Association. Stroke 2013; 44 (3): 870–947.
 32. Karepov V., Tolpina G., Kuliczowski W., Serebrany V. Plasma triglycerides as predictors of platelet responsiveness to aspirin in patients after first ischemic stroke. Cerebrovasc Dis. 2008; 26 (3): 272–276.
 33. Krasopoulos G. et al. Aspirin resistance and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. BMJ 2008; 336 (7637): 195–198.
 34. Lordkipanidze M., Diodati J.G., Palisaitis D.A. et al. Genetic determinants of response to aspirin: appraisal of 4 candidate genes. Thromb Res. 2011; 128: 47–53.
 35. Lordkipanidze M. Advances in monitoring of aspirin therapy. Platelets 2012; 23 (7): 526–536 (адаптировано).
 36. Macchi L., Sorel N., Christiaens L. Aspirin resistance: definitions, mechanisms, prevalence, and clinical significance. Curr Pharm Des. 2006; 12 (2): 251–258.
 37. Meschia J.F., Bushnell C., Boden-Albala B. et al. American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Functional Genomics and Translational Biology; Council on Hypertension. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. American Stroke Association. Stroke. 2014 Dec; 45 (12): 3754–3832.
 38. Michelson A. et al. Resistance to antiplatelet drugs. Eur. Heart J. 2006; 8(suppl. G): 53–58.
 39. Michelson A.D. et al. Aspirin resistance: position paper of the Working Group on Aspirin Resistance. J. Thromb. Haemost. 2005; 3: 1309–1311.
 40. Patrono C., Garcia Rodriguez L.A., Landolfi R., Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. The New England Journal of Medicine 2005; 353; 22: 2373–2383.
 41. Paul R., Banerjee A.K., Guha S. et al. Study of platelet aggregation in acute coronary syndrome with special reference to metabolic syndrome. Int J Appl Basic Med Res. 2013; 3 (2): 117–121.
 42. Vane J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nat New Biol 1971; 231 (25): 232–235.
 43. Weisman S.M., Rabe C.S. Aspirin: new tricks for an old drug. Primary Care Reports 1998; 4: 239–246.
 44. Weng Z., Li X., Li Y. et al. The association of four common polymorphisms from four candidate genes (COX-1, COX-2, ITGA2B, ITGA2) with aspirin insensitivity: a meta-analysis. PLoS One 2013; 8: e78093.

Aspirin resistance: clinical and molecular genetic evaluation techniques

M.M. Tanashyan, M.A. Domashenko, A.A. Raskurazhev

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Keywords: stroke prevention, aspirin resistance, platelet aggregation, cerebrovascular pathology.

The article discusses the issues related to the personalization of preventive measures for ischemic stroke, in particular those associated with resistance to one of the most common anti-platelet drugs, aspirin. A brief historical note on investigation of acetylsalicylic acid is provided. The paper addresses the issue of etiological factors and epidemiology of aspirin resistance. An

analysis and comparison of various techniques for evaluation of this phenomenon are performed. Separately, a molecular genetic aspect of the pathology is considered. In conclusion, the recommendations for overcoming tolerance to aspirin therapy are provided.

Контактный адрес: Раскуражев Антон Алексеевич – канд. мед. наук, врач-невролог 1-го неврол. отделения ФГБНУ НЦН. 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-24-05; e-mail: rasckey@live.com;

Танашян М.М. – зам. директора по научной и лечебной работе, руководитель 1-го неврол. отделения ФГБНУ НЦН;

Домашенко М.А. – ст. науч. сотр. 2-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН.

Эффективность нейропротекторного действия карнозина в составе нанолипосом и S-тролокс-карнозина в условиях окислительного стресса *in vitro* и *in vivo*

Т.Н. Федорова, С.Л. Стволинский, О.И. Куликова, Е.В. Коновалова, И.С. Левачева, О. Самсонова, У. Баковский

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва);

Филиппс Университет, Институт фармацевтической технологии (Марбург, Германия)

В экспериментах in vivo на модели острой гипобарической гипоксии у грызунов и в опытах in vitro на нейрональных культурах было исследовано протекторное действие карнозина в составе нанолипосом и нового синтетического соединения S-тролокс-карнозина в условиях окислительного стресса (ОС). Показана способность новых соединений карнозина повышать устойчивость животных к острой гипобарической гипоксии, защищая мозг от окислительного повреждения. Этот эффект сопровождается сохранностью приобретенных навыков в водном лабиринте Морриса, который, по-видимому, обусловлен увеличением эффективности антиоксидантной системы мозга. При индукции ОС пероксидом водорода, спермином, акролеином или кадмием в суспензии гранулярных клеток мозжечка мышей линии SAMPI, первичной культуре нейронов мозжечка крыс и культуре клеток PC-12, дифференцированных по нейрональному типу, выявлена способность карнозина в составе нанолипосом и S-тролокс-карнозина подавлять рост активных форм кислорода и снижать гибель клеток, повышая их жизнеспособность. Результаты исследования демонстрируют высокое антигипоксическое и антиоксидантное действие новых соединений карнозина и открывают перспективы для разработки и применения препаратов на их основе в неврологии.

Ключевые слова: S-тролокс-карнозин, карнозин в составе нанолипосом, острая гипобарическая гипоксия, окислительный стресс, нейрональные клеточные культуры, антиоксидантная защита.

Введение

Карнозин (β -аланил-L-гистидин) является эффективным природным протектором клеток и тканей от окислительного стресса (ОС). Эффективность карнозина показана на различных экспериментальных моделях заболеваний ЦНС (гипоксия/ишемия головного мозга, болезнь Паркинсона и др.) и обусловлена в первую очередь его прямым антиоксидантным действием, а также свойствами модулятора супероксиддисмутазы и NMDA-рецепторов, антиглицирующего агента, хелатора ионов металлов, молекулярного шаперона [1, 4, 5, 10].

Экспериментальные исследования послужили основанием для использования карнозина как биологически активной пищевой добавки [9]. В пилотных клинико-биохимических исследованиях было показано, что карнозин повышает эффективность базисной терапии при болезни Паркинсона [6]. Однако для достижения стабильного протекторного эффекта требуется введение высоких доз карнозина, чтобы компенсировать его гидролиз под действием специфических дипептидаз – тканевой и сывороточной карнозиназ [5, 11]. Повысить эффективность карнозина можно путем его модификации, обеспечивающей устойчивость дипептида к действию карнозиназ, или связав его в структуру, недоступную для ферментов.

В связи с этим поиск способов повышения эффективности карнозина привел к созданию японскими коллегами (Nagai Chemicals, Ltd) нового синтетического соединения, представляющего собой комбинацию карнозина с водорастворимым аналогом витамина E – тролоксом – (S)-6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-карбонил- β -аланил-L-гистидин (S-тролокс-карнозин, S-ТК) [12].

S-ТК характеризуется высокой устойчивостью к карнозиназе, сохраняя при этом основные биологические свойства карнозина [15]. Внесение этого соединения в пищевой рацион *Drosophila melanogaster* приводило к большему увеличению продолжительности их жизни по сравнению с карнозином, что указывает на его эффективное геропротекторное действие [16].

Другим подходом к решению этой задачи может быть включение карнозина в наноструктурные конструкции, наиболее распространенными среди которых являются нанолипосомы. В последние годы, как в России, так и за рубежом, проводятся исследования возможности применения наноконструкций на основе фуллеренов, ферригидрита, синтетических полимеров, липосом и других наноконструкций. Принципиально значимыми являются данные о способности наноструктур преодолевать гематоэнцефалический барьер и проявлять заданные свойства при их адресной доставке в мозг. Физико-химические особенности нано-

размерных структур делают эти конструкции перспективными для создания новых лекарственных препаратов. Уже утвержден ряд липосомальных препаратов для лечения онкологических заболеваний и различных инфекций [21]. Выявлена перспектива использования лекарственных препаратов, включенных в состав липосом при заболеваниях ЦНС [20].

В связи с этим оценка протекторного действия новых биологически активных композиций в условиях моделирования патологических процессов в мозге, развивающихся под действием многофакторного ОС, является актуальной задачей.

Цель настоящей работы – исследовать протекторную эффективность карнозина, включенного в состав фосфолипидных наноструктур и S-Тролокс-карнозина на биологических моделях *in vitro* и *in vivo* в условиях ОС.

Материалы и методы

Объекты исследования. В опытах *in vitro* использовали культуру феохромоцитомы крысы PC-12-D4, дифференцированную по нейрональному пути, быстрорастущую клеточную культуру нейробластомы человека SH-SY5Y (ATCC®, США) и суспензию гранулярных клеток мозжечка, выделенных из 10–12 дневных мышей.

Исследования *in vivo* выполнены на крысах линии Wistar и мышцах линии SAMR1. Все эксперименты проводились с соблюдением регламента работы с экспериментальными животными [22].

Исследуемые соединения. В работе были использованы: карнозин (Hamari Chemicals Ltd, Япония), спермин (Sigma Aldrich, Switzerland), карнозин (100 мМ) в составе нанолипосом был предоставлен И.С. Левачевой (Philipps-Universität Marburg, Department of Pharmaceutics & Biopharmacy, ФРГ), S-тролокс-карнозин был синтезирован и предоставлен для экспериментальных исследований фирмой Hamari Chemicals Ltd.

Окислительный стресс *in vitro*. Уровень активных форм кислорода (АФК) и долю мертвых клеток в клеточной популяции определяли методом проточной цитофлуориметрии [7, 18]. Для измерения внутриклеточного уровня АФК использовали флуоресцентный краситель DCFH-DA (2,7-дихлордигидрофлуоресцеин-диацетат, $\lambda_{ex} = 485$ нм, $\lambda_{em} = 535$ нм). Определение доли мертвых клеток проводили с помощью флуоресцентного красителя йодида пропидия (PI, $\lambda_{ex} = 485$ нм и $\lambda_{em} = 610$ нм). Суспензию клеток, окрашенную PI и DCFH₂-DA, анализировали на проточном цитометре FACS Calibur (BD Biosciences, США). Данные обрабатывали с помощью программы ModFit LT™ (BD, США).

Оценку жизнеспособности клеток проводили по МТТ-тесту. Метод МТТ основан на восстановлении живыми клетками желтого 3-(4,5-диметил-2-тиазолил)-2,5-дифенил-2Н-тетразолия бромидом (МТТ) в синие кристаллы формазана [3]. Спектрофотометрически измеряли оптическую плотность раствора образовавшегося формазана в ДМСО с использованием планшетного ридера Synergy H4 (BioTek).

Антиоксидантную активность изучаемых соединений оценивали на модели Fe²⁺-индуцированной хемилуминесценции

липопротеинов (ХЛ-тест) [2]. Метод основан на измерении параметров хемилуминесценции в условиях окисления ионами двухвалентного железа суспензии липопротеинов низкой и очень низкой плотности (ЛП), выделенных из сыворотки здоровых лиц. В работе регистрировали следующие параметры ХЛ: h – быстрая вспышка ХЛ, отражающая стационарный уровень липидных гидроперекисей; τ – латентный период ХЛ, характеризующий резистентность ЛП к окислению, которая зависит от эндогенной антиоксидантной активности ЛП. Измерения проводили на хемилуминометре LKB1251, Швеция.

Окислительный стресс *in vivo* индуцировали с помощью острой гипобарической гипоксии (ОГГ). ОГГ создавали в барокамере проточного типа для предотвращения развития эффекта гиперкапнии [8].

При моделировании гипоксии животных по одному помещали в барокамеру и в течение 1 мин понижали давление до 0,195 атм для мышей и до 0,165 атм для крыс. При таком давлении животных выдерживали до момента остановки дыхания, после чего за 30 сек поднимали давление до атмосферного и извлекали животных из барокамеры.

Устойчивость животных к гипоксии оценивали по стандартным физиологическим характеристикам: времени до потери позы (ВПП, сек), времени до остановки дыхания (время жизни на высоте – ВЖ, сек), времени от момента перемещения животного в условия нормального атмосферного давления до восстановления активной позы (время рееституции – ВР, сек).

Для оценки влияния гипоксии на когнитивные функции мозга использовали тестирование в водном лабиринте Морриса. При обучении в тесте Морриса [13] каждому животному в 1-й серии предоставляли 5 попыток по 60 сек для поиска затопленной платформы. На следующие сутки в повторном эксперименте по такой же схеме в 5-ти попытках тестировали способность к запоминанию места расположения платформы. В экспериментах на мышках регистрировали количество успешных попыток, у крыс – время, затраченное на поиск платформы в каждой попытке, как при обучении, так и при тестировании.

Определение общей антиоксидантной активности (ОАО) в ткани мозга. После завершения физиологических исследований животных декапитировали, образцы ткани мозга замораживали в жидком азоте и далее хранили до исследования при –80° С. Определение ОАО проводили спектрофотометрически – по восстановлению стабильного радикала 2,2'-дифенил-1-пикрилгидразила (ДФПГ-тест), измеряя снижение поглощения при длине волны 519 нм [14].

Статистическая обработка результатов. Данные обрабатывали в программе WinMDI 2.8 (Scripps Institute, La Jolla, USA), Microsoft Excel (США) и Statistica 6.0. Для оценки достоверности полученных различий применяли тесты Стьюдента и Манна-Уитни. Отклонения между рядами считали достоверными при вероятности различий, превышающих 95% ($p < 0,05$).

Результаты исследования

Влияние карнозина в составе нанолипосом и S-тролокс-карнозина на физиологические характеристики и общую антиоксидантную активность мозга экспериментальных

животных в условиях ОГГ. Протекторное действие новых соединений карнозина в условиях развития окислительного стресса на уровне целого организма было изучено на модели ОГГ у грызунов.

Карнозин в составе нанOLIпосом (КСЛ). Введение мышам линии SAMR1 КСЛ в дозе 48 мг/кг массы тела за 1 ч до гипоксического воздействия достоверно повышало время до потери позы (47,8±13,7 сек, контроль – 34,9±6,7 сек) и время жизни на высоте (93,6±18,0 сек, контроль – 70,8±15,8 сек), при этом уменьшалось время реституции (49,0±11,2 сек, контроль – 68,4±15,2 сек) относительно группы контрольных животных, получавших физиологический раствор. Эти результаты были сопоставимы с действием L-карнозина в дозе 100 мг/кг массы тела в условиях воздействия ОГГ на крыс.

Использованный для оценки когнитивных функций мозга тест Морриса показал, что воздействие ОГГ снижает как эффективность процесса обучения (диаграмма для 1 дня тестирования), так и способность к запоминанию (диаграмма для 2 дня тестирования). Введение животным КСЛ увеличивало количество успешных попыток нахождения платформы мышами в процессе обучения и в ходе тестирования приобретенного навыка.

Введение КСЛ в условиях ОГГ обеспечивало достоверное повышение общей АОА, регистрируемой с помощью ДФПГ-теста в ткани мозга мышей, на 40% по сравнению с контрольной группой, получавшей физиологический раствор.

Таким образом, введение КСЛ приводит к повышению устойчивости мышей SAMR1 к ОГГ, что сопровождается улучшением физиологических показателей на фоне повышения общей АОА мозга.

S-тролокс-карнозин (S-ТК). Для изучения антигипоксического действия S-ТК на основании ранее полученных данных [15] были выбраны дозы исследуемых соединений, характеризующиеся сопоставимой антиоксидантной эффективностью: карнозин – 100 мг/кг массы тела, тролокс – 10 мг/кг и S-ТК – 50 мг/кг. Результаты сравнения антигипоксического действия карнозина, тролокса и S-ТК представлены в табл. 1. Было показано, что все исследуемые соединения при введении за 1 ч до ОГГ в 2–2,5 раза увеличивали время до потери позы и время жизни на высоте в условиях гипоксии. При этом в группах, получавших исследуемые соединения, гибель животных не наблюдалась, тогда как в контрольной группе, получавшей физиологический раствор, 2 животных погибли. Таким образом,

таблица 1: Влияние карнозина, тролокса и их производного S-ТК на устойчивость крыс Wistar к острой гипобарической гипоксии.

Определяемые параметры	ОГГ+физ. раствор	ОГГ+карнозин	ОГГ+тролокс	ОГГ+S-ТК
Время до потери позы, с	37±4	67±7*	82±8*	56±3*
Время жизни на высоте ОГГ, с	73±6	133±18*	148±15*	151±34*

Примечание: * – p<0,05 по отношению к группе ОГГ+физ. раствор.

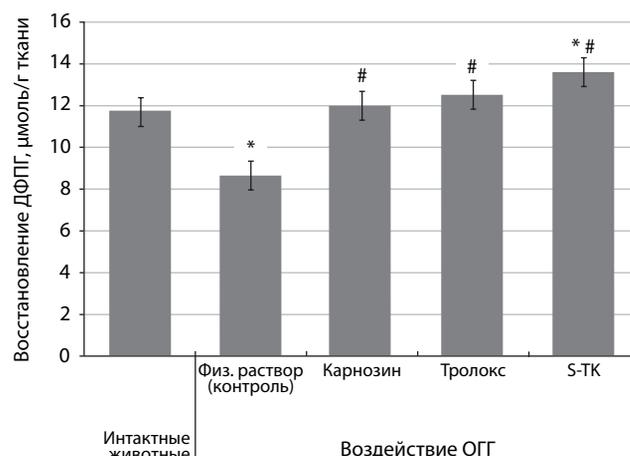


рис. 1: Влияние S-тролокс-карнозина, карнозина и тролоксана на общую антиоксидантную активность, определяемую по восстановлению ДФПГ-радикала в ткани мозга крыс, перенесших острую гипобарическую гипоксию (мкмоль/г ткани мозга, восстановленного ДФПГ).

* – p<0,05 по отношению к интактным крысам; # – p<0,05 по отношению к крысам, получавшим физиологический раствор.

эффективность S-ТК в данных экспериментальных условиях была сопоставима с действием вдвое большей дозы карнозина.

Исследование когнитивных функций мозга у крыс с помощью теста Морриса показало, что введение исследуемых соединений в одинаковой степени сокращает время поиска платформы как в процессе обучения (карнозин – 25,7±6,6 с, тролокс – 17,5±8,6 с, S-ТК – 25,1±6,6 с, контроль – 41,2±7,1 с), так и при последующем тестировании сохранности полученных навыков (карнозин – 7,8±1,3 с, тролокс – 9,5±1,9 с, S-ТК – 9,5±2,3 с, контроль – 18,8±2,6 с). Полученные данные указывают на то, что животные, получавшие карнозин, тролокс и S-ТК, проявляют одинаковую физиологическую устойчивость в условиях ОГГ, при этом доза вводимого карнозина была вдвое выше дозы S-ТК.

В ДФПГ-тесте было показано (рис. 1), что введение крысам исследуемых соединений обеспечивало повышение общей антиоксидантной активности ткани мозга животных относительно группы контроля, а в случае с S-ТК – и относительно интактных животных.

Механизмы защитного действия карнозина в составе нанOLIпосом и S-тролокс-карнозина в условиях индукции окислительного стресса in vitro. Механизмы защитного действия новых соединений карнозина были изучены на различных клеточных моделях в условиях индукции окислительного стресса.

Карнозин в составе нанOLIпосом (КСЛ). Для оценки антиоксидантной активности КСЛ в суспензии гранулярных клеток мозжечка мышей SAMR1 индуцировали ОС пероксидом водорода (H₂O₂). Уровень АФК при инкубации нейронов с 3,5 мМ H₂O₂ в течение 30 мин увеличивался примерно в 3 раза (до 297,65%) относительно контроля, принятого за 100%. Внесение в инкубационную среду за 30 мин до индукции ОС КСЛ (до конечной концентрации карнозина 2,65 мМ) подавляло рост АФК, уровень которых (95,2%) был сопоставим с контролем. При этом также снижалась и смертность нейронов: в популяции клеток, ин-

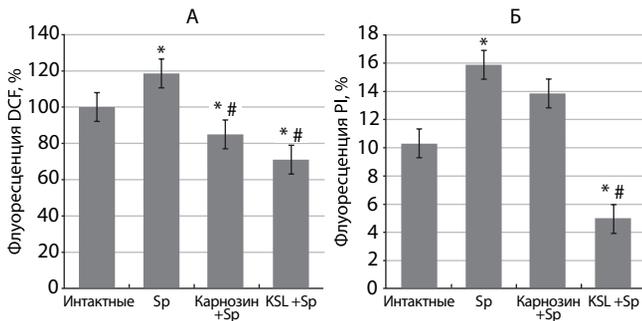


рис. 2: Влияние карнозина в составе липосом и карнозина на уровень АФК (А) и гибель клеток (Б) в культуре РС-12, дифференцированной по нейрональному типу при 1 ч инкубации в присутствии 500 мкМ спермина.

* – $p < 0,05$ по отношению к интактным клеткам; # – $p < 0,05$ по отношению к клеткам, инкубированным со спермином.

кубированных с H_2O_2 , эта величина составляла $21,2 \pm 3,0\%$, а в присутствии КСЛ она не превышала $15,4 \pm 2,9\%$. Таким образом, КСЛ эффективно снижал накопление АФК в суспензии нейрональных клеток и предотвращал их гибель.

В следующей серии экспериментов мы оценивали защитное действие КСЛ на модели окислительного стресса, индуцированного биогенным амином спермином и продуктом его обмена акролеином. Инкубация клеток РС-12, дифференцированных по нейрональному типу, в присутствии 500 мкМ спермина в течение 1 ч приводила к росту АФК на 19% относительно интактных клеток (рис. 2А); при этом доля мертвых клеток в культуре увеличивалась на 60% (рис. 2Б). Внесение в инкубационную среду 1 мМ карнозина одновременно со спермином приводило к снижению уровня АФК на 27% и гибели клеток на 40% относительно интактных клеток. Однако наиболее выраженный нейропротекторный эффект наблюдался при внесении КСЛ (содержащих эквимолярную концентрацию карнозина), который предотвращал рост АФК и гибель клеток в культуре до значений, сопоставимых с интактными клетками.

КСЛ и карнозин эффективно повышали жизнеспособность клеток первичной культуры нейронов в присутствии спермина и акролеина. Выживаемость клеток под действием спермина снижалась до 83% (рис. 3Б). При этом 1 мМ карнозин повышал выживаемость клеток до 100%, а КСЛ в эквимолярной по карнозину концентрации – до 108% относительно интактных клеток. В условиях ОС, индуцированного 1 мМ акролеина (рис. 3А), высокотоксичного продукта окисления полиаминов, КСЛ наиболее эффективно повышал жизнеспособность клеток в культуре: выживаемость клеток под действием акролеина составила 7%, в присутствии карнозина – 30%, КСЛ – 75%.

Таким образом, карнозин в составе нанолипосом с высокой эффективностью предотвращал развитие ОС, препятствуя росту АФК и снижая гибель клеток в культуре РС-12, и повышал жизнеспособность клеток первичной культуры нейронов.

S-тролокс-карнозин (S-ТК). Оценка антиоксидантной активности S-ТК в ХЛ-тесте выявила его более высокую эффективность относительно карнозина и тролокса. Так, внесение в суспензию липопротеинов 1 мМ карнозина препятствовало росту липидных гидроперекисей на 57%, 1 мМ тролокса – на 58% и 1 мМ S-ТК – на 75%. При этом карно-

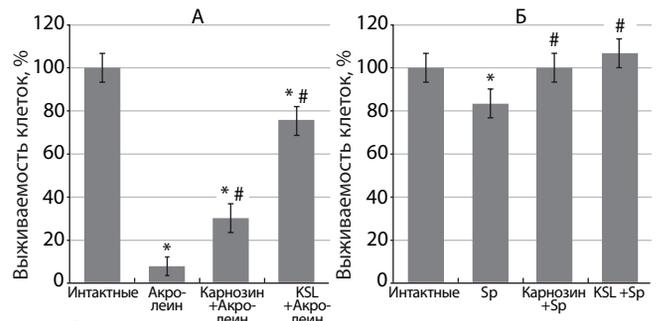


рис. 3: Влияние карнозина в составе липосом и карнозина на жизнеспособность клеток первичной культуры нейронов мозжечка крыс в условиях токсичности 500 мкМ спермина (А) и 1 мМ акролеина (Б) при 24 ч инкубации.

* – $p < 0,05$ по отношению к интактным клеткам; # – $p < 0,05$ по отношению к клеткам, инкубированным со спермином или акролеином.

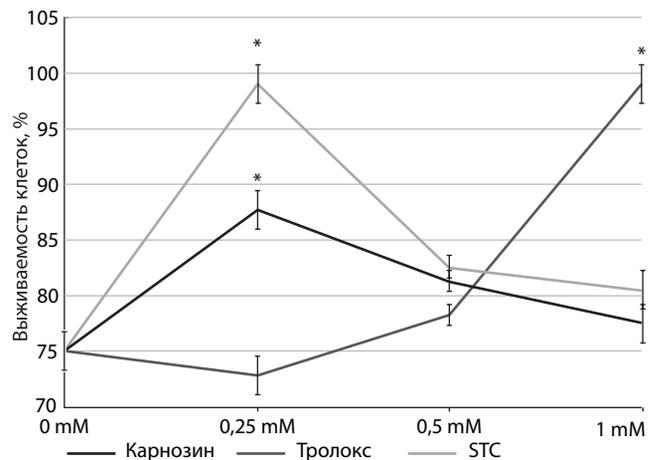


рис. 4: Влияние S-тролокс-карнозина, карнозина и тролокса (от 0,25 до 1 мМ) на жизнеспособность клеток нейробластомы человека SH-SY5Y в условиях токсичности $5 \cdot 10^{-5}$ М кадмия при 24 ч инкубации.

* – $p < 0,05$ по отношению к клеткам, инкубированным с кадмием.

зин повышал резистентность липопротеинов к окислению на 62%, тролокс – на 100% и S-ТК – на 165%, что свидетельствует о его высокой антиоксидантной активности.

ОС в экспериментах на культуре нейробластомы человека SH-SY5Y индуцировали кадмием – одним из наиболее цитотоксичных тяжелых металлов (рис. 4). Внесение $5 \cdot 10^{-5}$ М кадмия в культуру приводило к 30% гибели клеток, умеренной по МТТ-тесту. Добавление 0,25 мМ S-ТК в инкубационную среду, содержащую кадмий, приводило к снижению уровня АФК на 20% и обеспечивало 100% выживаемость клеток в этих условиях, в то время как выживаемость под действием 0,25 мМ карнозина составила 88%, 0,25 мМ тролокса – 73%. Тролокс, в противоположность карнозину и S-ТК, обеспечивал 100% выживаемость клеток только в высокой концентрации (1 мМ). Полученные данные об эффективном влиянии S-ТК на жизнеспособность клеток коррелировали со снижением доли некротических клеток под действием 0,25 мМ S-ТК на 32%, 0,25 мМ карнозина – на 22% и отсутствием влияния на этот параметр у 0,25 мМ тролокса. Таким образом, в условиях индукции ОС кадмием S-ТК характеризовался наиболее выраженным цитопротекторным действием.

Обсуждение

В условиях ОГГ у грызунов получены новые данные, указывающие на способность карнозина как в комплексе с тролоксом (S-ТК), так и в составе нанولیпосом (КСЛ), защищать мозг от повреждений, вызванных окислительным стрессом. Профилактическое введение исследуемых соединений животным приводило к улучшению физиологических показателей и повышению антиоксидантной активности ткани мозга. Эти эффекты сопровождались большей сохранностью приобретенных навыков в водном лабиринте Морриса относительно карнозина, что свидетельствует о влиянии новых соединений карнозина не только на обучение, но и способность к запоминанию.

В то же время эффективность КСЛ (48 мг/кг) и S-ТК (50 мг/кг) была сопоставима с действием L-карнозина, вводимого в дозе 100 мг/кг. Полученные данные позволяют сделать заключение о более высоком (в 2 раза) протекторном действии КСЛ и S-ТК по сравнению с карнозином.

На экспериментальных моделях *in vitro* были изучены механизмы защитного действия КСЛ и S-ТК на различных клеточных моделях в условиях индукции ОС. Тестирование КСЛ при индукции ОС пероксидом водорода выявило его способность подавлять рост АФК и снижать гибель в суспензии гранулярных клеток мозжечка.

В следующей серии экспериментов, проведенной на культуре клеток PC-12, дифференцированных по нейрональному типу, была показана более высокая нейропротекторная эффективность КСЛ относительно карнозина в условиях ОС, индуцированного биогенным аминокислотным спермином. Сопоставимые результаты были получены при оценке влияния КСЛ на жизнеспособность первич-

ной культуры нейронов мозжечка крысы, измеренную по МТТ-тесту, при индукции ОС продуктом метаболизма спермина акролеином.

При изучении антиоксидантного действия S-ТК была выявлена более выраженная способность этого соединения защищать липопротеины сыворотки крови от Fe²⁺-индуцированного окисления, чем у тролокса и карнозина. Можно полагать, что более высокая антиоксидантная активность S-ТК по сравнению с тролоксом и карнозином обусловлена его способностью более эффективно предотвращать рост АФК при индукции ОС N-метил-D-аспаратом (NMDA) или пероксидом водорода в суспензии гранулярных клеток мозжечка [15].

Протекторное действие S-ТК, исследованное на культуре нейробластомы человека SH-SY5Y в условиях ОС, индуцированного кадмием, проявлялось в повышении жизнеспособности клеток, обусловленном снижением роста АФК и доли некротических клеток. Известно, что в основе токсического действия кадмия (а также свинца никеля, ртути и мышьяка) лежит истощение тиол-содержащих антиоксидантов (глутатион, липоевая кислота, цистеин и N-ацетилцистеин) и антиоксидантных ферментов [19]. Эти процессы сопровождаются ростом уровня АФК в клетках и тканях и развитием ОС, в связи с чем применение антиоксидантов позволяет предотвратить токсичность тяжелых металлов [17].

Проведенные исследования позволяют рассматривать карнозин в составе нанولیпосом и S-тролокс-карнозин как соединения с высоким антигипоксическим и антиоксидантным действием и открывают перспективы для разработки и применения их в неврологии.

Работа поддержана грантом РФФИ 14-04-00829.

Список литературы

1. *Болдырев А.А.* Карнозин: новые концепции для функции давно известной молекулы. *Биохимия* 2012; 77 (40): 403–418.
2. *Федорова Т.Н.* Окислительный стресс и защита головного мозга от ишемического повреждения. Автореф. дисс. ...д. б. н. М., 2004; 40.
3. *Akkuratov E.E., Lopacheva O.M., Kruusmägi M. et al.* Functional Interaction Between Na/K-ATPase and NMDA Receptor in Cerebellar Neurons. *Mol. Neurobiol.* 2014; epub ahead.
4. *Bellia F., Vecchio G., Cuzzocrea S. et al.* Neuroprotective features of carnosine in oxidative driven diseases. *Mol. Aspects Med.* 2011; 32: 258–266.
5. *Boldyrev A.A., Aldini G., Derave W.* Physiology and pathophysiology of carnosine. *Physiol. Rev.* 2013; 93: 1803–1845.
6. *Boldyrev A., Fedorova T., Stepanova M. et al.* Carnosine increases efficiency of DOPA therapy of Parkinson's disease: a pilot study. *Rejuv. Res.* 2008; 11: 988–994.
7. *Boldyrev A., Song R., Dyatlov V.A. et al.* Neuronal cell death and reactive oxygen species. *Cell Mol. Neurobiol.* 2000; 20 (4): 433–450.
8. *Boldyrev A.A., Stvolinsky S.L., Tyulina O.V. et al.* Biochemical and physiological evidence that carnosine is an endogenous neuroprotector against free radicals. *Cell. Mol. Neurobiol.* 1997; 17: 259–271.
9. *Hipkiss A.R.* Carnosine and its possible roles in nutrition and health. *Adv. Food Nutr. Res.* 2009; 57: 87–154.
10. *Johnson P., Hammer J.L.* Histidine dipeptide levels in ageing and hypertensive rat skeletal and cardiac muscles. *Comp. Biochem. Physiol. B.* 1992; 103 (4): 981–984.
11. *Lenney J.F.* Separation and characterization of two carnosine-splitting cytosolic dipeptidases from hog kidney (carnosinase and non-specific dipeptidase). *Biol. Chem. Hoppe Seyler J.* 1990; 371: 433–440.
12. *Meguro K., Boldyrev A., Sato T. et al.* Novel Carnosine Derivative and Composition Containing the Same. JP2008-19188, Japan.
13. *Morris R.* Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *J. Neurosci. Methods* 1984; 11: 47–60.
14. *Schlesier K., Harwat M., Böhm V., Bitsch, R.* Assessment of antioxidant activity by using different *in vitro* methods. *Free Rad. Res.* 2002; 36: 177–187.
15. *Stvolinsky S.L., Bulygina E.R., Fedorova T.N. et al.* Biological Activity of Novel Synthetic Derivatives of Carnosine. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2010; 3: 395–404.
16. *Stvolinsky S., Antipin M., Meguro K. et al.* Effect of carnosine and its Trolox-modified derivatives on life span of *Drosophila melanogaster*. *Rejuv. Res.* 2010; 13: 453–457.
17. *Stohs S.J., Bagchi D., Hassoun E., Bagchi M.* Oxidative mechanisms in the toxicity of chromium and cadmium ions. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 2001; 20 (2): 77–88.
18. *Sureda F.X., Camins A., Trullas R. et al.* A flow cytometric study of N-methyl-D-aspartate effects on dissociated cerebellar cells. *Brain Res.* 1996; 723: 110–114.
19. *Valko M., Morris H., Cronin M.T.* Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr. Med. Chem.* 2005; 12 (10): 1161–1208.

20. Zhong Y., Bellamkonda R.V. Biomaterials for the central nervous system. J. R. Soc. Interface 2008; 5: 957–975.

21. Zolnik B.S., Sadrieh N. Regulatory perspective on the importance of

ADME assessment of nanoscale material containing drugs. Adv. Drug Deliv. Rev. 2009; 61: 422–427.

22. www.nap.edu/books/0309083893/html/R1.html.1996.

The neuroprotective efficacy of carnosine-containing nanoliposomes and S-trolox-carnosine under oxidative stress conditions *in vitro* and *in vivo*

T.N. Fedorova, S.L. Stvolinskiy, O.I. Kulikova, E.V. Konovalova, I.S. Levacheva, O. Samsonova, U. Bakovskiy

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Keywords: S-trolox-carnosine, carnosine-containing nanoliposomes, acute hypobaric hypoxia, oxidative stress, neuronal cell cultures, antioxidant protection.

We investigated the protective effect of carnosine (carnosine-containing nanoliposomes and newly synthesized S-trolox-carnosine) in experiments *in vivo* on a model of acute hypobaric hypoxia in rodents and *in vitro* on neuronal cultures under oxidative stress conditions. We demonstrated the ability of new carnosine compounds to increase resistance of animals to acute hypobaric hypoxia, protecting the brain from oxidative damage. This effect is accompanied by preservation of acquired skills in the Morris water maze test, which is likely related to an increased efficiency of the brain antioxidant system.

When oxidative stress was induced by hydrogen peroxide, spermine, acrolein, or cadmium in a suspension of cerebellar granule cells of the SAMP1 mouse line, a primary culture of rat cerebellar neurons, and a culture of neuronally differentiated PC-12 cells, carnosine (carnosine-containing nanoliposomes and S-trolox-carnosine) was able to inhibit generation of reactive oxygen species and reduce death of cells, enhancing the cell viability. The study results demonstrate high antihypoxic and antioxidant activities of the new carnosine compounds and open up prospects for the development and use of carnosine-based drugs in neurology.

Контактный адрес: Федорова Татьяна Николаевна – докт. биол. наук, зав. лабораторией клинич. и эксперим. нейрохимии ФГБНУ НЦН. 125367 Москва, Волоколамское ш., д. 80; тел.: +7 (495) 490-24-09; e-mail: tnf51@bk.ru;

Стволинский С.Л. – вед. науч. сотр. лаборатории клинич. и эксперим. нейрохимии ФГБНУ НЦН;

Куликова О.И. – мл. науч. сотр. лаборатории клинич. и эксперим. нейрохимии ФГБНУ НЦН;

Коновалова Е.В. – науч. сотр. лаборатории клинической и эксперим. нейрохимии ФГБНУ НЦН;

Левачева И.С. – науч. сотр. Филиппс Университета, Институт Фармацевтической технологии (Марбург, Германия);

Самсонова О. – науч. сотр. Филиппс Университета, Институт Фармацевтической технологии (Марбург, Германия);

Бакровский У. – директор Филиппс Университета, Институт Фармацевтической технологии (Марбург, Германия).

Фебрильный эпилептический статус у ребенка: FIRES-синдром

Описание клинического случая

А.В. Шаталин, А.С. Котов, М.Н. Борисова, М.В. Пантелеева, Ю.В. Матюк,
М.В. Романова, И.Ю. Курышева, И.В. Ражева

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»;
ГБУЗ МО Люберецкая районная больница № 3, соматическое отделение № 2 «Детской больницы»

FIRES (DESC) синдром – форма эпилептической энцефалопатии у детей школьного возраста, обусловленная гипертермией. Авторы описывают ребенка 9 лет с резистентным эпилептическим статусом на фоне гипертермии. Соматическое обследование пациента не выявило патологии, однако эпилептический статус и гипертермия не реагировали на антиэпилептические и жаропонижающие препараты, а также антибиотики, глюкокортикоидные гормоны и иммуномодуляторы. Несмотря на спонтанное прекращение статуса, прогноз по развитию резистентной эпилепсии у пациента остается серьезным.

Ключевые слова: эпилепсия, энцефалопатия, статус, гипертермия, FIRES-синдром.

Тяжелые эпилептические синдромы детского возраста – актуальная проблема для детских неврологов и нейрореаниматологов. Это связано с трудностями диагностики и лечения подобных пароксизмальных состояний, их значительным патологическим влиянием на головной мозг ребенка с практически всегда необратимыми последствиями. Наряду с FIRES-синдромом к группе эпилептических энцефалопатий детского возраста также относят ИНЕ-синдром (гемиконвульсивные приступы, провоцируемые гипертермией, гемиплегия, эпилепсия), синдромы Дузе, Леннокса-Гастро и ряд других [10]. Следует заметить, что в настоящее время описанию FIRES и ИНЕ синдромов отводится отдельный раздел эпилептологии – «острая эпилепсия с эпилептическим статусом при участии гипертермии и механизмов воспаления: АЕТИМСЕ (Acute encephalopathy with temperature and inflammation mediated status encephalicus)» [5].

FIRES-синдром представляет собой форму тяжелой фармакорезистентной эпилепсии с выраженным когнитивным дефицитом, возникающую у детей школьного возраста (от 5 до 14 лет) после гипертермии и нередко длительного эпилептического статуса. Продолжительность досудорожной гипертермии при этом синдроме, по данным различных авторов, варьирует от 1 до 11 дней, составляя в среднем 4–5 дней [6–8]. Клиническая картина FIRES-синдрома была впервые описана Y. Mikaeloff и соавт. в журнале «Epilepsy Res.» в 2006 г. [8]. С момента описания первого клинического случая данная патология носила название DESC-синдром (Devastating epileptic encephalopathy in school-aged children), и только спустя 5 лет, с накоплением новых сведений, этот синдром получил название FIRES [9]. Мнения авторов о частоте встречаемости этого синдрома расходятся. Согласно мнению С.К. Евтушенко, FIRES-синдром не является столь уж редким заболеванием, и по мере знакомства врачей с данной патологией количество вновь диагностированных случаев будет возрастать. А Е.В. Левитина относит этот синдром к редким эпилептическим состояниям, ссылаясь на данные иностранных публикаций (в мировой литературе описано около 70–

80 случаев синдрома) [2, 4]. До настоящего времени продолжается формирование концепции этиопатогенеза FIRES-синдрома. По-прежнему рассматриваются две основные версии заболевания: развитие острого вирусного полиоэнцефалита и поражение перисильвиарных отделов коры головного мозга; двустороннее поражение гиппокампа, возникающее в результате тяжелого и продолжительного эпилептического статуса на фоне лихорадки. Пока не находят подтверждения, но продолжает существовать «аутоиммунная гипотеза» болезни [11, 12]. Все авторы, приводящие описание FIRES-синдрома, сходятся во мнении, что синдром имеет выраженную, отчетливо прослеживаемую динамику развития.

Характерно внезапное начало с судорожного эпилептического статуса, протекающего на фоне гипертермии. Нередко приступы могут возникать спустя несколько дней после лихорадки на фоне неспецифической инфекции. В дебюте заболевания чаще отмечаются фокальные моторные приступы с быстрой эволюцией в статус генерализованных судорожных приступов. Характерно драматически быстрое нарастание частоты приступов от нескольких десятков до нескольких сотен в сутки, наступление вначале сопорозного, а затем коматозного расстройства сознания. Сами авторы синдрома DESC отмечали, что летальность в остром периоде может достигать 50% [9].

Далее отмечается относительная стабилизация состояния – продолжение приступов без статусного течения или полное их прекращение [1]. Наблюдается возвращение двигательных функций и улучшение когнитивного статуса, который никогда не восстанавливается до исходного уровня.

Исходами синдрома, таким образом, могут быть полное прекращение приступов с резидуальным когнитивным дефектом или вегетативное состояние после окончания эпилептического статуса [4]. После восстановления сознания пациентам приходится заново восстанавливать навыки ходьбы, речи, мышления, памяти. Этот процесс может занимать до нескольких месяцев. С.К. Евтушенко и соавт.

в качестве наиболее объективного маркера процесса обозначают билатеральный гиппокампальный склероз в сочетании с диффузной кортикально-субкортикальной атрофией по данным нейровизуализации [3].

В нашем клиническом случае пациент Ш.А., 9 лет, поступил в отделение детской реанимации 31 марта 2015 г. Из анамнеза известно, что до наступления заболевания мальчик рос и развивался по возрасту, ребенок от первой беременности, первых срочных самопроизвольных родов, во время которых отмечалась вторичная слабость родовой деятельности, масса при рождении составляла 3800 гр., оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. Согласно данным анамнеза, с 28 марта у ребенка повысилась температура тела на фоне общей слабости, головных болей и тошноты. С утра 29 марта к вышеуказанным симптомам присоединилась многократная рвота, однократный жидкий стул. Ребенка лечили в домашних условиях, к участковому педиатру не обращались, а 30 марта на фоне все такой же высокой температуры тела (38,5–39° С) потерял сознание, возник судорожный эпизод, который был купирован раствором диазепама и введением литической смеси бригадой СМП. Был госпитализирован в стационар по месту жительства. При поступлении состояние определено как тяжелое, уровень сознания: кома I по шкале комы Глазго, выявляется симптом Кернига с двух сторон. Зрачки равновеликие, сухожильные рефлексы симметричны. Судорог не отмечалось. Сохранены спонтанные движения в руках и ногах. На 31.03.15 в отделении сохранялась гипертермия до 39°, устойчивая к жаропонижающим препаратам, на утро сохранялся сопор-кома I (9–10 баллов по Глазго), не контактен. Периодически плачет, моторно беспокоен. Открывает глаза, фиксирует взгляд, но контакт затруднен. Получал антибактериальную, симптоматическую, жаропонижающую и инфузионную терапию. Параклинические методы обследования, проводимые в стационаре по месту жительства, не выявили существенных изменений, за исключением цитоза 7–10 кл в 1 мм³, белка – до 0,3 г/л в анализе ликвора и лейкоцитоза в клиническом анализе крови.

Пациент был переведен специализированной реанимационной бригадой для дальнейшего лечения и обследования в ДРО МОНИКИ по тяжести состояния. При поступлении в отделение детской реанимации ребенок находился в медикаментозной седации, а к моменту осмотра неврологом – в сознании, но был вял и сонлив. Проявлял негативизм к осмотру. Выявлена ригидность затылочных мышц, симптом Кернига с двух сторон, гиперемия щек. Сохранялась гипертермия – 37,2° в области подмышечных впадин. В общем анализе крови, взятом сразу после поступления ребенка, выявлялась анемия и умеренный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом. В биохимическом анализе крови без особенностей. Общий анализ мочи также не выявил отклонений от референсных значений. Следует заметить, что ребенок был консультирован оториноларингологом и офтальмологом – патологии выявлено не было. Ребенок осмотрен педиатром – предложено продолжить проведение мониторинга витальных функций, выполнение УЗИ-исследования щитовидной железы, анализ крови на гормоны Т3, Т4, ТТГ и определение антител к ТПО. Позднее ребенок был осмотрен детским эндокринологом – выявлен эутиреоидный зоб без нарушения функции щитовидной железы.

За время пребывания ребенка в стационаре дифференциально-диагностический поиск проводился, прежде всего,

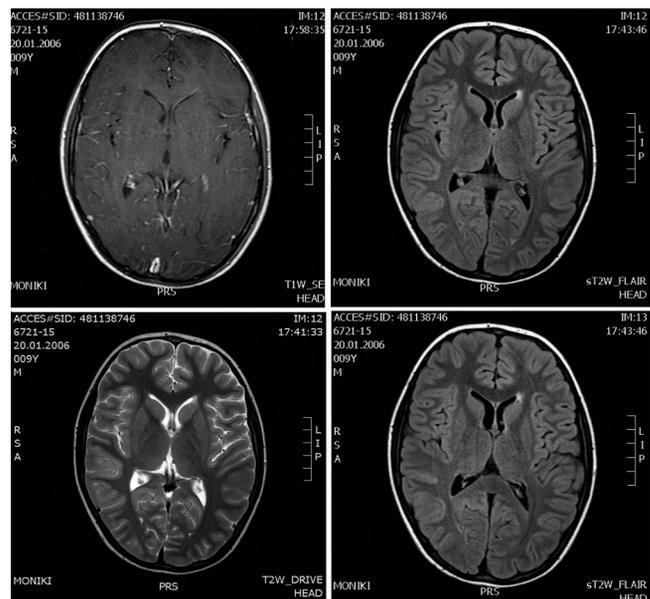


рис. 1: МРТ головного мозга пациента Ш.А., 9 лет.

На уровне переднего рога левого бокового желудочка определяется единичный очаг с четкими контурами, овальной формы, с однородным гиперинтенсивным сигналом в T2ВИ, FLAIR; изоинтенсивным в T1ВИ, без перифокальных изменений. Размеры очага достигают 6×5×4 мм. Окружающая ткань вещества головного мозга не изменена. Артефакты на изображениях обусловлены динамической нестабильностью пациента.

в группе энцефалитов различной этиологии, васкулитов и митохондриальных цитопатий. Выполнена рентгенография органов грудной клетки – без патологии, при люмбальной пункции воспалительных изменений ликвора не выявлено. Результат ПЦР ликвора не внес ясности в диагностический поиск, поскольку оказался отрицателен на герпес, цитомегаловирус, энтеровирусы. При проведении ИФА выявлены IgG к цитомегаловирусу. Антитела к кардиолипину, анализ крови на ВИЧ-инфекцию и клещевой энцефалит оказались отрицательными. ЭКГ-исследование выявило признаки неполной блокады правой ножки пучка Гиса. МРТ-исследование головного мозга, проведенное в дальнейшем, выявило единичный очаг паравентрикулярной локализации в веществе левого полушария головного мозга (рис. 1). Температура тела нормализовалась ко второму дню госпитализации, однако, спустя несколько дней, вновь поднялась до 38,5° С, развился генерализованный судорожный статус, который не купировался раствором диазепама. Было принято решение перевести ребенка на ИВЛ, назначен оксигутират натрия 20% – 10 мл. Судорожный синдром сохранялся и при переводе в медикаментозную седацию, проявляясь гипертонусом мышц конечностей и туловища на фоне высокого фебрилитета. Повторно выполнялась люмбальная пункция, которая также не выявила патологических изменений. Для купирования пароксизмального состояния применялся вальпроат натрия 2000 мг/сут, леветирацетам – 500 мг 2 раза в день с последующей отменной в связи с психомоторным возбуждением. Применялась схема антибактериальной терапии с учетом чувствительности к микроорганизмам: меропенем – 4 г/сут, цефтриаксон – 4 г/сут. С целью противовирусной терапии эмпирически был назначен интерферон альфа-2b. Применялись большие дозы витаминов группы В, инфузионная, нейрометаболическая, жаропонижающая терапия. В схему лечения был также добавлен дексаметазон в начальной дозе

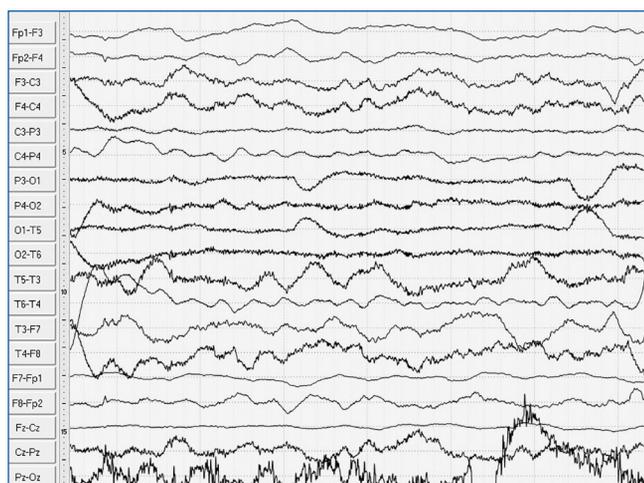


рис. 2: Электроэнцефалографическая картина пациента с FIRES-синдромом: дельта-активность в передних отведениях на уплощенном фоне (дельта-кома).

12 мг/сут с последующим повышением до 17 мг/сут. Судорожный статус продолжался в течение четырех дней, завершился спонтанно – ребенок был выведен из медикаментозной седации, пришел в сознание.

На фоне проводимой терапии состояние оставалось стабильным, регрессировал менингеальный синдром. Примечательной особенностью были изменения в поведении ребенка – негативно относился к медперсоналу, любым медицинским манипуляциям (в т.ч. безболезненным), к осмотрам специалистов и лечащего врача, периодически отмечался повышенный аппетит. Такие особенности в поведении ребенка сохранялись весь период госпитализации. При электроэнцефалографии, выполненной в первую неделю заболевания, отмечалась дельта-активность в передних отведениях на уплощенном фоне (дельта-кома) (рис. 2). На повторной ЭЭГ, выполненной на второй неделе заболевания (пациент находился в сознании), также доминировала медленная активность (рис. 3).

Представленный клинический случай демонстрирует характерный для FIRES-синдрома анамнез: дебют в возрасте 9 лет при отсутствии неврологических изменений у исходно здорового ребенка, стремительно нарастающая гипертермия без признаков интракраниальной инфекции. Развившийся на фоне гипертермии эпилептический статус имел тяжелое фармакорезистентное течение, причем ответа не было не только на антиэпилептические препараты, но и на антипиретики, иммуноглобулины и кортикостероиды,

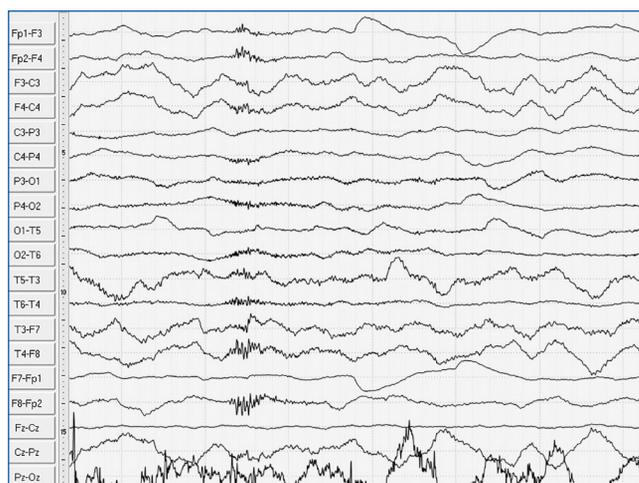


рис. 3: Электроэнцефалографическая картина пациента с FIRES-синдромом: ЭЭГ ребенка в сознании – медленная активность с акцентом в передних отведениях.

а гипертонус мышц конечностей и туловища сохранялся даже при переводе ребенка на медикаментозную седацию и ИВЛ. Данные анамнеза, клиники, лабораторных и инструментальных исследований соответствуют описанию синдрома в литературе [13]. С другой стороны, мы видим относительно легкое течение этого синдрома, со спонтанным разрешением неврологической симптоматики и наличием когнитивного дефицита, степень выраженности которого еще предстоит оценить. Длительное течение фармакорезистентного эпилептического статуса с необходимостью такого же длительного введения раствора оксидиурата натрия, безусловно, усугубило нарушение высших корковых функций. Известно о наличии «светлого промежутка» в течении заболевания после выхода из эпилептического статуса, однако в некоторых случаях он может сразу переходить в резистентную фокальную эпилепсию. После проведения курса интенсивной терапии пациент был переведен в неврологическое отделение больницы по месту жительства с улучшением. Спустя 10 дней после выписки пациенту проводилось повторное магнитно-резонансное исследование головного мозга, на котором не было выявлено никаких новых изменений. Однако впоследствии, учитывая клиническую картину и особенности течения болезни в целом, следует ожидать развития двухстороннего склероза гиппокампа, который нуждается в динамической верификации периодическим проведением нейровизуализации. Подобные патологические изменения служат типичным морфологическим субстратом исхода FIRES-синдрома.

Список литературы

1. Глебовская О.И., Березин В.Н., Поняшин А.Е. Особенности течения эпилептического статуса при FIRES-синдроме (клиническое наблюдение). *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. 2012; 1 (31): 30–35.
2. Евтушенко С.К. Разрушительные и труднокурабельные формы эпилепсии и эпилептические энцефалопатии у детей. *Международ. неврол. журн.* 2012; 6 (52): 24–28.
3. Евтушенко С.К., Омеляненко А.А. Клиническая электроэнцефалография у детей. Донецк, 2005.
4. Левитина Е.В., Колчанова М.И., Рахманина О.А. FIRES-синдром: случай из практики. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2013, 6: 80–85.
5. Петрухин А.С., Мухин К.Ю., Холин А.А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. АртСервис Лтд., 2011.
6. Темин П.А., Никанорова М.Ю. Эпилепсии и судорожные синдромы у детей. М.: Медицина; 1999.
7. Эпилептология детского возраста. Руководство для врачей. Под ред. А.С. Петрухина. М.: Медицина, 2010.
8. Mikaeloff Y., Jambague L., Hertz-Pannier et al. DESC: a pseudoencephalitis. *Epilepsy Res.* 2006. 69; 67–79.
9. Nablout R. et al. Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initialing fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES). *Epilepsy*, 2010, 10: 1528.
10. Panayiotopoulos C.P. The educational kit on epilepsies; the epileptic syndromes. *MEDICINAE* 2007, vol. 2, p. 114. Available at: <http://epi-doc.ru/syndromes/encephalopathies/index.html>.
11. Specchio N., Fusco L., Claps D., Vigevano F. Epileptic encephalopathy in children possibly related to immune-mediated pathogenesis. *Brain Dev.* 2010; 32 (1): 51–56.
12. Van Baalen A., Stephani U., Kluger G. et al. FIRES: Febrile infection responsive epileptic (FIRE) encephalopathies of school age. *Brain&Development*. 2009; 31: 91.
13. Zou L.P. Fever-induced refractory epileptic encephalopathy in school-aged children: clinical features and outcome—a multicenter study on 13 children. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2012; 50 (8): 575–579.

A febrile epileptic status in a child: FIRES syndrome. A case report

A.V. Shatalin, A.S. Kotov, M.N. Borisova, M.V. Panteleeva, Yu.V. Matyuk, M.V. Romanova, I.Yu. Kuryshcheva, I.V. Razheva

*Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;**Somatic Department № 2, Children's Hospital, Lyubertsy District Hospital № 3, Lyubertsy, Moscow Region, Russia***Keywords:** epilepsy, epileptic encephalopathy, FIRES syndrome, hyperthermia.

The article describes a clinical case of severe childhood epileptic syndrome, FIRES (DESC) syndrome, which is a form of epileptic encephalopathy in school-age children caused by hyperthermia. The emergence of this severe childhood condition leads to involvement of all diagnostic and human resources available at a pediatric critical care clinic to identify and treat this form of

epileptic paroxysm. The described clinical case also had a severe course with a prolonged epileptic status, which was resistant to antiepileptic pharmacotherapy, and hyperthermia. The presented case is a modest contribution to the treasury of information about this syndrome in our country, with the aim to increase the doctors' awareness of the problem.

Контактный адрес: Котов Алексей Сергеевич – докт. мед. наук, проф. кафедры неврологии ФУВ, заведующий детским неврологическим отделением по разделу «Наука» ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. Тел.: +7 (495) 681-56-10, факс: +7 (495) 681-15-78; e-mail: alex-013@yandex.ru;

Шаталин А.В. – врач-невролог ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского;

Борисова М.Н. – ст. науч. сотр. детского неврол. отд. ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского;

Пантелеева М.В. – ст. науч. сотр. детского неврол. отд. ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского;

Матюк Ю.В. – врач-невролог ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского;

Романова М.В. – мл. науч. сотр. отд. функциональной диагностики ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского;

Курьшева И.Ю. – зав. неврол. отд. ГБУЗ МО Люберецкой районной больницы № 3, соматического отделения № 2 «Детской больницы»;

Ражева И.В. – зав. детским отд. реанимации по разделу «Клиника» ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского».

Клиническое значение феномена нейропластичности при ишемическом инсульте

И.В. Дамулин, Е.В. Екушева

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета и НИО неврологии НИЦ ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва)

В статье обсуждаются феномен нейропластичности и его особенности после инсульта. Рассматриваются основные методы исследования процессов реорганизации и пластических изменений в центральной нервной системе. Особое внимание уделено факторам, определяющим структурно-функциональную перестройку после нарушения мозгового кровообращения, временным параметрам от начала сосудистого инцидента и стадиям постинсультной пластической реорганизации, а также афферентной и эфферентной составляющим нейропластичности, тесно связанным между собой. Рассматриваются различные аспекты структурной и функциональной перестройки как в раннем онтогенезе, так и в остром и подостром периодах после инсульта. Обсуждается роль и значение активационных паттернов в обоих полушариях головного мозга в восстановлении нарушенных функций после сосудистого инцидента. Подчеркивается динамичность нейропластических процессов и их значение для реабилитационного периода после инсульта.

Ключевые слова: нейропластичность, инсульт, реабилитация.

Цереброваскулярные нарушения являются одной из ведущих причин заболеваемости, смертности и инвалидизации в России, занимая второе место в структуре общей смертности и первое место среди причин первичной инвалидности [4, 15]. Ежегодно во всем мире отмечается 16 млн новых, впервые в жизни возникших случаев острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [66]. В настоящее время инсульт по заболеваемости, летальности и особенно по уровню тяжелой инвалидизации, составляющей до 76%, превысил аналогичные показатели при инфаркте миокарда, в т.ч. среди лиц трудоспособного возраста [15, 16].

Несмотря на то что в ряде случаев возможно полное восстановление неврологического дефицита, примерно у 2/3 пациентов отмечаются остаточные явления перенесенного ОНМК различной степени выраженности и характера, приводящие к стойкой инвалидизации [11]. Так, от 25 до 74% больных среди 50 млн выживших после ОНМК во всем мире требуют или частичной помощи, или остаются полностью зависимы от постороннего ухода [42, 46]; а у 25–50% пациентов даже после интенсивных реабилитационных мероприятий наблюдается умеренная или выраженная инвалидизация [6]. Все это обуславливает необходимость дальнейшего всестороннего изучения механизмов компенсаторных процессов в центральной нервной системе (ЦНС) после инсульта для создания новых методов, позволяющих улучшить эффективность реабилитационных мероприятий и снизить распространенность и выраженность постинсультной инвалидизации.

Феномен нейропластичности

Пластичность является универсальным биологическим процессом, происходящим во всех клетках и тканях организма, наиболее выраженным в нервной системе. Способность нервной ткани к структурным и функциональным изменениям нейрональных сетей и элементов на протяжении всей жизни была обнаружена около 100 лет назад

и в дальнейшем продемонстрирована в многочисленных экспериментальных, нейрофизиологических и нейровизуализационных исследованиях. Нейропластичность имеет большое значение как для физиологического развития и обучения, так и для выработки адаптационных способностей и восстановления нарушенных функций после повреждения нервной системы [5, 37, 51, 58]. Основой данного биологического феномена является способность различных отделов ЦНС к реорганизации как за счет структурных изменений вещества мозга [18], в т.ч. качественных и количественных нейрональных перестроек [5], так и за счет функциональных систем ЦНС [11], изменения нейрональных связей и глиальных элементов [5], а также развитие новых сенсомоторных путей и интеграций в ЦНС в процессе восстановления [55]. При этом процессы структурной и функциональной нейропластичности в значительной мере генетически детерминированы и имеют определенные гендерные различия [3].

Наибольший нейропластический потенциал отмечается в церебральной коре, при этом подавляющее количество исследований пластичности нервной системы было проведено у пациентов, перенесших инсульт [5]. Реорганизация различных церебральных областей после ОНМК была впервые показана в 1991 г. с помощью позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) [26]. В дальнейшем были неоднократно продемонстрированы с помощью ПЭТ и функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ) пластические изменения в обоих полушариях головного мозга на всех стадиях ОНМК [43, 58].

Методы исследования нейропластичности

Применение нейровизуализационных и нейрофизиологических методов исследования позволяет наблюдать процессы реорганизации и пластические изменения в ЦНС [67]. С этой целью наиболее часто используют функциональную и диффузионно-взвешенную МРТ, транскраниальную магнитную стимуляцию и ПЭТ.

Детальное изучение путей компенсации, как на клеточном, так и на молекулярном уровне, и выявление минимальных патологических изменений нейрональной функции возможно с помощью технически усовершенствованных вариантов МРТ [17, 49]. В частности, с помощью магнитно-резонансной трактографии можно визуализировать диффузионное движение протонов в тканях; посредством перфузионной и функциональной МРТ – перемещение этих частиц с региональным кровотоком; на основе полученных с помощью диффузионной томографии данных изучать активные нейронные связи, степень миелинизации и размеры нервных волокон. Основной целью функциональной томографии является исследование процессов «перестройки» мозговых структур при повреждении: «выпадение», смещение и/или переключение церебральных областей и т.д., а также динамическое наблюдение за реорганизацией зон активации головного мозга в ответ на проводимую медикаментозную терапию или реабилитационные мероприятия [60, 67].

Транскраниальная магнитная стимуляция парными импульсами (или парно-импульсная) позволяет уточнить роль церебральных полей в реорганизации и иных пластических изменениях головного мозга при различных физиологических и патологических процессах [7, 9, 58, 61]. С помощью магнитной энцефалографии (МЭГ) возможно картирование активных корковых нейронов с высоким пространственным разрешением, однако она используется гораздо реже. Это связано с определенными техническими сложностями процедуры, в частности, МЭГ чрезвычайно чувствительна к смещениям датчика относительно головы пациента и к внешним магнитным полям, экранирование от которых является довольно сложной технической задачей; также это обусловлено высокой стоимостью аппаратуры для выполнения данной методики и не всегда однозначной трактовкой полученных данных [33, 63].

Пластические изменения и перестройка нервной системы не всегда имеют положительное биологическое значение и благоприятный клинический результат. Хорошо известно, что активация нейропластических механизмов является одним из наиболее эффективных и важных способов лечения заболеваний нервной системы, однако также показано, что именно эти процессы могут способствовать возникновению разнообразных неврологических нарушений, например, хронического болевого синдрома, дистонии и спастичности при различных заболеваниях ЦНС, включая инсульт [2, 48].

Особенности нейропластических процессов

В позитивной роли нейропластичности можно выделить три основных направления: обеспечение нормального развития нервной системы, адаптация в зависимости от существующей необходимости и компенсация утраченной функции с последующей реорганизацией нервной системы в изменившихся условиях [3, 48].

Нейрональная пластичность лежит в основе развития и функционирования организма, причем формирование активационных паттернов в обоих полушариях головного мозга в определенный момент происходит в зависимости от актуальной потребности [65]. Так, при выполнении определенного задания возникает вовлечение участков физиологической нейрональной сети пропорционально сложности реализованного действия с привлечением существующих,

но неактивных в данный момент элементов функциональной системы [8]; при овладении двигательными навыками в первый раз и при последующем повторении активируются разные церебральные области [45]. Необходимым условием для реализации пластической реорганизации является сохранность адекватного и непрерывного афферентного обеспечения [8, 48], в частности, для поддержания моторного представительства определенной части тела [19, 54].

У детей потенциал нейропластичности в процессе развития и при обучении имеет значительно больший, чем у взрослых, потенциал, особенно в периоде раннего онтогенеза. В дальнейшем адаптационные и репаративные ресурсы мозга снижаются. Так, одним из проявлений компенсации функции утраченных нейронов является образование новых синапсов и увеличение длины дендритов при старении [3]. Причем в разных биологических системах это обусловленное возрастом снижение потенциала нейропластичности выражено неодинаково, например, способность к компенсации вестибулярного дефекта с течением времени снижается гораздо более значительно, чем возможность восстановления при нарушениях речи [48]. Можно предположить, что чем более сложно организована или филогенетически позднее сформирована та или иная церебральная функция, тем она более уязвима, однако и потенциал восстановления имеет более значительный.

Механизмы реализации нейропластичности

При различных патологических состояниях происходит вовлечение областей мозга, не задействованных до его повреждения или участвующих в меньшей степени в выполнении нарушенной функции, и реорганизация направлена на компенсацию пораженных областей или тех, с которыми нарушено сообщение [8]. Процессы нейропластичности в ЦНС происходят на разных уровнях (молекулярном, клеточном, синаптическом и анатомическом с вовлечением больших групп нейронов) в корковых и подкорковых структурах [5]. Ключевым фактором, определяющим успешность реабилитационных мероприятий после поражения головного мозга, является адекватная пластичность на уровне церебральных нейрональных и глиальных связей и синаптической передачи, что клинически проявляется восстановлением утраченных функций [3, 50]. В частности, при ОНМК большое значение имеют процессы структурного и функционального ремоделирования церебральных ансамблей с участием «выживших» клеток перинфарктной зоны, которые в условиях ишемии подверглись частичному повреждению. Необходимым условием данной реорганизации является наличие афферентации, даже существенно пострадавшей после перенесенного инсульта [6]. Например, с целью восстановления утраченных вследствие ОНМК функций в руке проводят мероприятия, направленные на модуляцию моторной коры, как пораженного полушария, так и интактной гемисферы, а также сенсорного афферентного потока [8, 53]. Значимость процессов активации сенсорной коры, окружающей участок инфаркта в зоне первичной двигательной области, подтверждают результаты исследований с использованием методов функциональной нейровизуализации, а одним из механизмов этого явления служит увеличение горизонтальных связей между нейронами в этой зоне, осуществляемое путем спраутинга [29].

Биологический смысл постинсультной пластичности заключается в восстановлении нарушений и компенсации

имеющегося дефекта [12], обусловленные функциональной возбудимостью клеток головного мозга, формированием новых синапсов с повышением активности образованных участков нейрональных сетей и ремоделированием церебральных ансамблей [65]. Особая роль при этом придается реорганизации и перестройке на уровне синапсов [3, 12, 64]. В основе указанных процессов лежит феномен долговременной потенциации, заключающийся в длительном увеличении активности нейронов, в т.ч. синтезе новых белков и развитии новых межклеточных контактов в различных церебральных структурах [19]. Этот феномен играет важную роль в процессах обучения и запоминания [19].

Афферентная и эфферентная составляющие нейропластичности

Выделяют афферентную и моторную составляющие нейропластичности, тесно связанные между собой. Например, обнаружена реорганизация сенсорной коры в ответ на повреждение двигательных зон мозга, а небольшие патологические процессы в области соматосенсорной коры могут вызывать изменения в моторных зонах представительства пальцев руки [8, 63], клинически проявляющиеся нарушением выполнения точных и ловких движений [51]. Выраженность двигательного дефицита также определяется количеством и состоятельностью церебральных связей первичной моторной коры и в т.ч. обширностью вовлеченных в патологический процесс соматосенсорных областей [51]. В частности, уменьшение поступающих импульсов от таламических структур в М1-зону коры сопровождается увеличением потока от соматосенсорной коры с последующими аксональными изменениями (спраутингом) и формированием новых синапсов в этой двигательной области [20]. И напротив, показана возможность пластической реорганизации соматосенсорной коры в виде разнообразных структурно-функциональных изменений, происходящих параллельно с восстановлением двигательных функций [37], что не удивительно, учитывая тесное афферентно-эфферентное взаимодействие на всех уровнях ЦНС [8, 63], в т.ч. между первичными, вторичными и третичными корковыми полями [50].

Процессы нейропластичности в значительной мере определяются афферентной составляющей, которая также влияет на обеспечение, видоизменение и реализацию моторного контроля и определяет его гибкость/динамичность в зависимости от текущей необходимости [8, 10, 21, 34]. Это обуславливает тот факт, что зоны коркового представительства могут меняться в зависимости от поступающей сенсорной информации [21, 37]. Афферентная система имеет значительный потенциал компенсации, что в незначительной степени связано со значительной протяженностью, широкой распространенностью сенсорных волокон даже на церебральном уровне [50]. Определенная полифункциональность, в т.ч. полисенсорная функция корковых нейронов, способных воспринимать афферентные стимулы различных модальностей, и многочисленные связи между ними [8, 11, 37] и с иными по своей функциональной значимости отделами коры являются основой восстановления после инсульта [13, 50].

Факторы, влияющие на процессы нейропластичности

Природа церебральной пластичности после ОНМК остается не до конца ясной, и связана она как с изменениями в перинфарктной зоне, так и с реорганизацией корко-

вых полей противоположного полушария и подкорковых структур, зависящих от ряда факторов, в частности, от времени, прошедшего от начала инсульта.

Важно подчеркнуть различия в процессах ремоделирования, являющихся одним из проявлений нейропластичности, в зависимости от размера инфаркта [29, 50]. При небольших очагах, захватывающих до 5–15% полушария головного мозга, происходит активация частично сохранившейся ткани в перинфарктной зоне и изначально имеющей такую же, как погибшая ткань, функциональную «специализацию». Этот ограниченный лишь областью вокруг очага поражения процесс можно рассматривать в подобных случаях как оптимальный для адекватной компенсации постинсультного дефицита за счет функционально неповрежденных структур [29]. Таким образом, реорганизация сохранившихся структур в зоне первичной моторной коры оказывается более эффективной для восстановления двигательного паттерна, чем «заместительное» вовлечение премоторной коры [29]. В этой связи следует заметить, что исследования на здоровых испытуемых свидетельствуют лишь об активации зоны первичной моторной коры при произвольных движениях – по сравнению со значительной активацией различных зон обоих полушарий, включая дополнительную моторную кору, – при движениях пассивных [52] или представляемых моторных актах [44].

При обширных ишемических инфарктах нейропластические процессы происходят в областях, располагающихся «на отдалении» от поврежденной зоны коры или далеко «за пределами» сосудистого очага. Например, при поражении первичной моторной области (М1) наблюдается активация частично или полностью интактной премоторной коры пораженного полушария и гомологичных отделов противоположной гемисферы, поскольку область М1 сама по себе не может компенсировать существующий двигательный дефект [29, 50]. Активации премоторной коры в восстановительном периоде после поражения первичной моторной области придается особая роль, поскольку она имеет тесные двусторонние связи как с зоной М1, так и прямые проекции со спинным мозгом, а также обширные транскортекстные взаимодействия с противоположным полушарием, играющие важную роль в координации движений [29]. Кроме того, премоторная кора имеет физиологические особенности, позволяющие ей «выполнять» функции первичной моторной области [47].

Вовлечение органически интактных церебральных областей пораженного полушария имеет определенное значение при обширных ОНМК. В частности, наличие ранней (на 11-й день от начала инсульта) активации дополнительной моторной коры и нижних отделов теменной доли пораженного полушария является прогностически благоприятным в плане восстановления двигательных функций признаком [29]. Отсутствие описанного церебрального паттерна характерно для больших с минимальным восстановлением либо при отсутствии компенсации имеющегося дефекта. Увеличение возбуждения дополнительной моторной коры при пассивных движениях паретичной конечностью свидетельствует о важности афферентного потока для обеспечения нарушенных после инсульта двигательных функций [29]. Благоприятным прогностическим признаком является сохранность латеральной зоны премоторной коры пораженного полушария, как и увеличение активности гомологичной зоны интактной гемисферы и сенсомоторных областей обоих полушарий, которое, в частности,

сопровождается улучшением ходьбы на фоне интенсивных реабилитационных мероприятий [29]. Имеются экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что именно область М1 пораженной гемисферы обеспечивает восстановление движений в паретичной руке [29], несмотря на вариабельность локализации инфарктов мозга и различные типы последующей функциональной реорганизации [62]. В связи с этим транскраниальная магнитная стимуляция парными стимулами (режим стимуляции) пораженной моторной коры рассматривается как весьма многообещающий в плане восстановления двигательных функций руки метод [29].

Рассматривая эти данные, следует учитывать и то, что в норме до 80% волокон кортикоспинального тракта переходят на противоположную сторону, образуя перекрест Мистичелли [31], а примерно 15% волокон, входящих в кортикоспинальный тракт, остаются на той же стороне тела [48]. Следует отметить, что полный односторонний перекрест, гораздо чаще отмечаемый в отношении левополушарных нисходящих кортикоспинальных волокон, описан приблизительно в 14–16% случаев [31, 48]. Наблюдаются также случаи полностью неперекрещенных путей (2,3%) [31].

Важно подчеркнуть, что после инсульта, приведшего к поражению первичной сенсорной коры, реорганизация афферентных путей проявляется не только изменением пространственных характеристик (вовлечением различных структур головного мозга «на отдалении»), но и временных параметров (большей длительностью потенциалов) поступающего сенсорного потока [50]. Целый ряд генетически детерминированных нейротрофических факторов, в частности, нейромодулин и фактор роста, способствуют процессам ремоделирования в перинфарктной зоне, стимулируя синаптогенез и спраутинг аксонов, в то время как нейропиплин 1, семафорин 3А и другие факторы тормозят описанные процессы. Баланс между стимулирующими и ингибирующими составляющими и обеспечивает возможное, с учетом характера и объема повреждения, восстановление утраченных функций, как при инсульте, так и при других повреждениях нервной системы, например, при спинальной травме, а также при нормальном развитии. Причем при ишемическом инсульте активация стимулирующих ремоделирование факторов, позитивно влияющих на нейропластичность, происходит раньше, чем ингибирующих, что подтверждено экспериментальными данными [50].

Вариабельность локализации инфарктов мозга предопределяет клиническое течение и различные варианты постинсультной функциональной реорганизации как в непосредственной близости от очага поражения, так и в отдаленных церебральных полях и областях головного мозга.

Ишемические инсульты в вертебрально-базилярной системе встречаются в 4–5 раз реже, чем ОНМК полушарной локализации, несколько чаще наблюдаются у мужчин, и их клинические последствия менее предсказуемы, в отличие от инсультов в каротидной системе. Это в немалой степени обусловлено анатомическими предпосылками, в т.ч. значительным многообразием вариантов строения сосудов вертебрально-базилярной системы и обширным кровоснабжением различных церебральных структур: мозжечка, продолговатого мозга, моста, таламуса и коры затылочных долей головного мозга [1]. Поэтому острые и хронические дисгемии в вертебрально-базилярной системе — помимо

чисто анатомических причин — и могут проявляться столь полиморфной неврологической картиной: пирамидными и чувствительными нарушениями, симптомами поражения ядер черепных нервов, атаксией, бульбарными и вестибулярными (как периферического, так и центрального характера) расстройствами, а также корковыми нарушениями зрения [1, 36].

Клинические проявления пластической постинсультной реорганизации могут носить причудливый характер, не всегда «адресуя» к непосредственному месту церебрального поражения. В частности, инфаркты в бассейне контралатеральной средней мозговой артерии клинически могут проявляться в виде мозжечковой дисфункции, что связывают с механизмом т.н. «перекрестного мозжечкового дишиза» и поражением кортико-пункто-церебеллярных путей [41]. Еще одним примером развития мозжечковой симптоматики без его непосредственного поражения может служить так называемый «атактический гемипарез» с атаксией и слабостью, чаще в ноге, — один из вариантов лакунарного инфаркта в области внутренней капсулы или в вентральных отделах моста, связанный с повышением артериальным давлением. Следует отметить, что связь мозжечковых и кортикальных (преимущественно лобных) нарушений носит реципрокный характер: при поражении мозжечка возможно возникновение лобной дисфункции контралатерально очагу поражения, что подтверждается данными нейровизуализационных методов исследования.

Степень восстановления определяется уже в первые дни или недели от начала инсульта [38, 40]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что ранняя (в течение первых 2 нед) реабилитация приводит к значительному восстановлению утраченных функций, в то время как отсроченная (через 1 мес и позднее) — лишь к минимальному клиническому улучшению, более продолжительному периоду времени нахождения в стационаре и худшему исходу [50]. В литературе приводятся и более продолжительные временные границы периода максимального улучшения — до 90 сут с момента развития ОНМК [24]. При ранней реабилитации отмечается рост дендритов церебральных нейронов, располагающихся в V слое коры, при отсроченной — подобных явлений не наблюдается [50]. И, тем не менее, не так все однозначно: ведь несмотря на высокую эффективность ранней реабилитации, у значительной части больных уменьшение постинсультного дефицита продолжается на протяжении длительного периода, что обусловлено как спонтанным восстановлением, так и проводимыми в это время реабилитационными мероприятиями [24, 30, 35, 38]. В частности, изменение баланса торможения и возбуждения отмечается не только в острую фазу, но и продолжается длительный период времени после инсульта, когда для выполнения простых движений необходимы дополнительные связи, не задействованные в норме. Наиболее активными церебральными полями при повреждении первичной двигательной коры в подострую и хроническую фазы инсульта являются премоторная кора и дополнительная моторная область [37]. Таким образом, существовавшие ранее представления о трехмесячном периоде после инсульта, во время которого происходят активные нейронные перестройки, и реабилитация эффективна и имеет смысл проводить соответствующие мероприятия, в настоящее время расценивается как миф, ни имеющий под собой никаких оснований [39], а пластические изменения в нервной системе продолжают весь постинсультный период.

Метаболическая активность пораженного полушария головного мозга снижается сразу после коркового инсульта [29, 38], а признаки структурных повреждений нейронов наблюдаются уже через 2 мин от момента сосудистой катастрофы [50]. Церебральные клетки теряют способность поддерживать нормальный трансмембранный градиент ионов, причем и астроциты, и микрососуды, расположенные в зоне ишемии, довольно быстро подвергаются повреждению, в результате чего наступает их гибель либо по механизму апоптоза, либо некроза [15, 16, 50]. Результаты методов функциональной нейровизуализации показали, что в области пенумбры отмечается частичное повреждение дендритов [50] и снижение активности нейронов на фоне развития ишемии [29], определенное функциональное восстановление которых возможно в условиях реперфузии [50]. «Выживаемость» и дальнейшая состоятельность церебральных клеток в этой зоне определяется продолжительностью «терапевтического окна» [50]. Если кровотока в области пенумбры в этот временной промежуток не восстанавливается, то происходит гибель нейронов, что клинически выражается нарушением двигательных, сенсорных, речевых и других церебральных функций.

После инсульта, помимо репаративных процессов, в поврежденной зоне происходит активация ранее задействованных отделов головного мозга и многоуровневая реорганизация функциональной системы для восстановления и компенсации неврологического дефицита. И крайне важная роль в данном процессе принадлежит афферентному потоку [19]. Значимым фактором является уменьшение выраженности диализа, который происходит на протяжении дней и недель от начала сосудистого инцидента [29]. В постинсультный период происходит вовлечение сохранных, ранее не задействованных в осуществлении нарушенной функции отделов пораженного полушария, гомологичных отделов непораженной гемисферы и нейронов перинфарктной зоны [29, 57]. В основе этого процесса лежит спраутинг аксонов, синаптогенез и гипертрофия корковых нейронов как результат относительного ингибирования тормозящих ГАМК-ергических влияний и усиления глутаматергической нейротрансмиссии [29, 50]. Указанные механизмы происходят в обоих полушариях и носят сходный характер [29]. Следует подчеркнуть, что церебральная реорганизация после ОНМК не является стабильной, «застывшей», — она динамична на протяжении всего периода восстановления; при этом процессы нейропластичности и, соответственно, реабилитационный потенциал носят зависимый от сроков с момента начала инсульта характер [8, 35, 50].

Процессы нейропластичности в пораженном и интактном полушариях после инсульта

Вопрос о значимости активации различных церебральных двигательных полей как пораженной, так и интактной гемисферы, остается дискуссионным в связи с большим количеством работ, результаты которых носят противоречивый характер.

Было показано, что выраженная активация интактного полушария после инсульта наблюдается у больных с худшим восстановлением двигательных и речевых функций [57], тогда как благоприятный прогноз отмечается при большей вовлеченности церебральных областей пораженной гемисферы, в частности, сенсомоторной, премоторной и дополнительной моторной коры [29]. Аналогичные данные

получены и в отношении сенсорного дефицита: лучшее восстановление происходит при латерализованном, напоминая норму паттерне церебральной возбудимости в отличие от билатеральной активации областей головного мозга [50]. Возможным объяснением этого явления может быть более интенсивное вовлечение гомологичных зон противоположного полушария у больных с поражением наиболее специализированных зон коры (в частности, прецентральной извилины, корковых областей, ответственных за речевые функции). Однако даже значительная выраженность данного процесса в интактной гемисфере не может привести к удовлетворительной компенсации нарушенных функций [57]. Другим объяснением «церебральной латерализации» в постинсультном периоде может быть неоднородное для восстановительного процесса значение активности противоположного полушария: положительное на начальном этапе в дальнейшем оно, по всей видимости, приобретает дезадаптирующую роль вследствие развития межполушарного торможения, приводящего к снижению вовлеченности и возбудимости сохранных структур в зоне инфаркта и около нее [57]. Однако есть данные, свидетельствующие об обратном: лучшее восстановление на фоне значительной активации гомологичных зон интактной гемисферы [57].

Крайне важна динамика рассмотренных нейропластических изменений. Так, после первоначального периода дезорганизации и снижения активности церебральных нейронов в пораженном полушарии в дальнейшем происходит активация структур как вовлеченной, так и интактной гемисферы [29, 35]. При этом более выраженное восстановление двигательных и речевых функций сопровождается постепенным процессом значительного снижения этой активации. В частности, с помощью ПЭТ, проведенной через 2–7 нед и через полгода от момента сосудистого инцидента, было показано прогрессирующее снижение активационного паттерна в премоторной коре интактной гемисферы, а также отсутствие избыточного вовлечения дополнительной моторной области пораженного полушария в позднем постинсультном периоде [25]. Таким образом, у пациентов с хорошим восстановлением паттерн активации дополнительной моторной коры при выполнении простых двигательных заданий аналогичен таковому у здоровых лиц при осуществлении данной произвольной деятельности; при этом не наблюдается избыточного вовлечения других церебральных зон [25, 29, 59].

Однако при субкортикальной локализации инсульта данное явление имеет иные особенности: наибольшая компенсация дефекта показана у больных с более выраженной активацией дополнительной моторной коры [57]. Процессы церебральной возбудимости в постинсультном периоде в пораженном и интактном полушариях отличны по своим временным характеристикам. В противоположной очагу инсульта гемисфере они происходят раньше, снижаясь в дальнейшем по своей интенсивности, тогда как в это время происходит вовлечение корковых структур пораженного полушария [57, 59]. В основе возникновения раннего активационного паттерна, наблюдаемого в интактной гемисфере, предполагается нарушение вследствие инсульта транскортикальных ингибирующих влияний [10, 29].

Нейропластичность и реабилитация после инсульта

Понимание роли нейропластичности принципиально важно для оптимизации функционального восстановления у

больных, перенесших инсульт [3, 8, 23, 56]. Летальность при ишемическом инсульте составляет около 30%, при этом у большей части выживших отмечается в той или иной степени выраженности спонтанное восстановление, которое можно улучшить, используя различные нейрореабилитационные подходы. Считается, что данные мероприятия следует начинать в самом раннем периоде инсульта, сразу после подтверждения диагноза и стабилизации состояния больного [66]. Целями ранней реабилитации являются профилактика постинсультных осложнений, минимизация имеющихся нарушений и максимальное восстановление утраченных функций [3, 8, 14, 39]. Однако оптимальное время для ее начала, также как и для завершения, объем воздействия и «точки приложения» остаются предметом дискуссий [22, 39]. Причинами неясности в определении временного периода для проведения нейрореабилитационных мероприятий являются данные, свидетельствующие об увеличении размеров зоны инфаркта на фоне раннего начала интенсивных нагрузок согласно результатам экспериментальных работ, проведенных в начале 1990-х гг. и методологические проблемы, связанные с трактовкой немногочисленных и различных по дизайну исследований [22]. Кроме того, было показано худшее восстановление

двигательных функций в руке у больных, которым проводились интенсивные восстановительные мероприятия в острой фазе инсульта, чем у пациентов, не подвергавшихся подобным воздействиям [32]. Правда, при этом увеличения зоны инфаркта на фоне интенсивных упражнений выявлено не было. Следует отметить, что наличие постинсультных когнитивных нарушений существенно затрудняет проведение восстановительных мероприятий на протяжении всего периода заболевания [6, 27, 28].

Таким образом, следует подчеркнуть, что возможности нейрональной реорганизации сразу после инсульта и в последующем, также как при другой патологии нервной системы и при обучении здоровых лиц, существуют всегда [50]. Однако процессы структурной и функциональной перестройки, в наибольшей степени характерные для раннего онтогенеза и наблюдающиеся в остром и подостром периодах ОНМК, замедляются и, вероятно, неодинаково происходят в различных отделах нервной системы. Поэтому крайне важным является изучение механизмов компенсаторных процессов в нервной системе после повреждения с целью создания новых методов, которые позволят улучшить эффективность нейрореабилитационных мероприятий.

Список литературы

1. Ворлоу Ч.П., Денис М.С., Ван Гейн Ж. и др. Инсульт. Практическое руководство для ведения больных. Пер. с англ. СПб.: Политехника, 1998.
2. Гехт А.Б., Бурд Г.С., Селихова М.В. и др. Нарушения мышечного тонуса и их лечение сирдалудом у больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 1998; 98 (10): 22–29.
3. Гусев Е.И., Камчатнов П.Р. Пластичность нервной системы. Журн. неврол. и психиатр. С.С. Корсакова. 2004; 104 (3): 73–79.
4. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001.
5. Дамулин И.В. Основные механизмы нейропластичности и их клиническое значение. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2009; 109 (4): 4–8.
6. Дамулин И.В., Екушева Е.В. Процессы нейропластичности после инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014; 3: 69–74.
7. Екушева Е.В. Использование транскраниальной магнитной стимуляции и вызванных брюшных рефлексов для анализа двигательных нарушений при поражении верхнего мотонейрона на церебральном и спинальном уровнях. Функцион. диагностика. 2011; 4: 73–79.
8. Екушева Е.В., Дамулин И.В. Реабилитация после инсульта: значение процессов нейропластичности и сенсомоторной интеграции. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2013; 113 (12/2): 35–41.
9. Екушева Е.В., Дамулин И.В. К вопросу о межполушарной асимметрии в условиях нормы и патологии. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2014; 114 (3): 92–97.
10. Екушева Е.В., Дамулин И.В. Постинсультные сенсомоторные нарушения: клинические и патофизиологические аспекты. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2014; 8 (114): 124–125.
11. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Реабилитация после инсульта. Русск. мед. журн. 2003; 11 (25): 1390–1394.
12. Камчатнов П.Р. Когнитивный резерв, когнитивные нарушения и возможность их медикаментозной коррекции. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2014; 114 (4): 52–56.
13. Одинак М.М., Искра Д.А., Герасименко Ю.П. Анатомо-физиоло-

- гические аспекты центральных нарушений двигательных функций. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2003; 103 (6): 68–71.
14. Проказова П.Р., Пирадов М.А., Рябинкина Ю.В. и др. Роботизированная механотерапия с использованием тренажера MOTOmed letto2 в комплексной ранней реабилитации больных с инсультом в отделении реанимации и интенсивной терапии. Анн. клинич. и эксперим. неврол. 2013; 7 (2): 11–15.
15. Скворцова В.И. Реперфузионная терапия ишемического инсульта. Consilium Medicum. 2004; 6 (8): 610–614.
16. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Федорова Т.Н. Оксидантный стресс и основные направления нейропротекции при нарушениях мозгового кровообращения. Неврол. журн. 2007; 12 (4): 4–8.
17. Труфанов Г.Е. Лучевая диагностика. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
18. Черникова Л.А. Новые технологии в реабилитации больных, перенесших инсульт. Неврология. Атмосфера. 2005; 2: 32–35.
19. Черникова Л.А. Пластичность мозга и современные реабилитационные технологии. Анн. клинич. и эксперим. неврол. 2007; 2 (1): 4–11.
20. Asanuma H., Mackel R. Direct and indirect sensory input pathways to the motor cortex; its structure and function in relation to learning of motor skills. Jpn. J. Physiol. 1989; 39: 1–19.
21. Bannister L.C., Crewther S.G., Gavrilescu M, Carey L.M. Improvement in touch sensation after stroke is associated with resting functional connectivity changes. Frontiers in Neurology. 2015; 6: 165: doi: 10.3389/fneur.2015.00165.
22. Bernhardt J., Indredavik B., Langhorne P. When should rehabilitation begin after stroke? Internat. J. Stroke. 2013; 8: 5–7.
23. Bowden M.G., Woodbury M.L., Duncan P.W. Promoting neuroplasticity and recovery after stroke: future directions for rehabilitation clinical trials. Curr. Opin. Neurol. 2013; 26: 37–42.
24. Byl N., Roderick J., Mohamed O. et al. Effectiveness of sensory and motor rehabilitation of the upper limb following the principles of neuroplasticity: patients stable poststroke. Neurorehabil. Neural. Repair. 2003; 17: 176–191.
25. Carey L.M., Abbott D.F., Egan G.F. et al. Evaluation of brain activation with good and poor motor recovery after stroke. Neurorehabil. Neural. Repair. 2006; 20: 24–41.

26. Cholet F., DiPiero V., Wise R.J. The functional anatomy of motor recovery after stroke in humans: a study with positron emission tomography. *Ann. Neurol.* 1991; 29: 63–71.
27. Clarke S., Bindschaedler C., Crottaz-Herbette S. Impact of cognitive neuroscience on stroke rehabilitation. *Stroke.* 2015; 46 (5): 1408–1413.
28. Cumming T.B., Marshall R.S., Lazar R.M. Stroke, cognitive deficits, and rehabilitation: still an incomplete picture. *Internat. J. Stroke.* 2013; 8: 38–45.
29. Dancause N. Vicarious function of remote cortex following stroke: recent evidence from human and animal studies. *Neuroscientist.* 2006; 12(6): 489–499.
30. Dobkin B.H. Rehabilitation after stroke. *New Engl. J. Med.* 2005; 352: 1677–1684.
31. Donkelaar H.J., Lammens M., Wesseling P. et al. Development and malformations of the human pyramidal tract. *J. Neurol.* 2004; 251: 1429–42.
32. Dromerick A.W., Lang C.E., Birkenmeier R.L. et al. Very early constraint-induced movement during stroke rehabilitation (VECTORS): a single-center RCT. *Neurology.* 2009; 73: 195–201.
33. Gerloff C., Bushara K., Sailer A. et al. Multimodal imaging of brain reorganization in motor areas of the contralesional hemisphere of well recovery patients after capsular stroke. *Brain.* 2006; 129: 791–808.
34. Ghez C. The control of movement. *Motor system of the brain.* In: *Handbook of Neurophysiology.* Eds. F. Boller and J. Grafman. Amsterdam: Elsevier, 1997: 533–547.
35. Hara Y. Brain plasticity and rehabilitation in stroke patients. *J. Nippon. Med. Sch.* 2015; 82 (1): 4–13.
36. Hotson J.R., Baloh R.W. Acute vestibular syndrome. *New Engl. J. Med.* 1998; 339 (10): 680–685.
37. Johansson B.B. Brain plasticity in health and disease. *Keio J. Med.* 2004; 53 (4): 231–246.
38. Kitago T., Marshall R.S. Strategies for early stroke recovery: what lies ahead? *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* 2015; 17 (1): 356. doi: 10.1007/s11936-014-0356-8.
39. Korner-Bitensky N. When does stroke rehabilitation end? *Internat. J. Stroke.* 2013; 8: 8–10.
40. Kwakkel G., Kollen B.J. Predicting activities after stroke: what is clinically relevant? *Internat. J. Stroke.* 2013; 8: 25–32.
41. Larner A.J. False localising signs. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2003; 74: 415–418.
42. Leipert J. Pharmacotherapy in restorative neurology. *Curr. Opin. Neurol.* 2008; 21: 639–643.
43. Lotze M., Markert J., Sauseng P. et al. The role of multiple contralateral motor areas for complex hand movements after internal capsular lesion. *J. Neurosci.* 2006; 26: 6096–6102.
44. Lu M.K., Arai N., Tsai C.H., Ziemann U. Movement related cortical potentials of cued versus self-initiated movements: double dissociated modulation by dorsal premotor cortex versus supplementary motor area rTMS. *Hum. Brain Mapp.* 2012; 33 (4): 824–839.
45. Mier H., Tempel L.W., Permuter J.S. et al. Changes in brain activity during motor learning measured with PET: effects of hand of performance and practice. *J. Neurophysiol.* 1998; 80: 2177–2199.
46. Miller E., Murray L., Richards L. et al. Comprehensive overview of nursing and interdisciplinary rehabilitation care of the stroke patient: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke.* 2010; 41: 2402–2448.
47. Miyai I., Yagura H., Oda I. et al. Premotor cortex is involved in restoration of gait in stroke. *Ann. Neurol.* 2002; 52: 188–194.
48. Moller A.R. Neural Plasticity and Disorders of the Nervous System. Cambridge etc.: Cambridge University Press, 2006.
49. Moser E., Meyerspeer M., Fischmeister F. et al. Windows on the human body – in vivo high-field magnetic resonance research and applications in medicine and psychology. *Sensors (Basel).* 2010; 10 (6): 5724–5757.
50. Murphy T.H., Corbett D. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour. *Nature Rev. Neurosci.* 2009; 10: 861–872.
51. Nudo R.J. Remodeling of cortical motor representations after stroke: implications for the recovery from brain damage. *Mol. Psychiatry.* 1997; 2 (3): 188–191.
52. Onishi H., Sugawara K., Yamashiro K. et al. Neuromagnetic activation following active and passive finger movements. *Brain Behavior.* 2013; 3 (2): 178–192.
53. Oujamaa L., Relave I., Froger J. et al. Rehabilitation of arm function after stroke. Literature review. *Ann. Physiol. Rehabil. Med.* 2009; 52: 269–293.
54. Pascual L.A., Torres F. Plasticity of the sensorimotor cortex representation of the reading finger in Braille readers. *Brain.* 1993; 116: 39–52.
55. Popovich D.B., Popovich M.B., Sinkjaer T. Neurorehabilitation of upper extremities in humans with sensory-motor impairment. *Neuro-modulation.* 2002; 5 (1): 54–67.
56. Pundik S., McCabe J.P., Hrovat K. et al. Recovery of post stroke proximal arm function, driven by complex neuroplastic bilateral brain activation patterns and predicted by baseline motor dysfunction severity. *Frontiers in Neurology.* 2015; 9: 394. doi: 10.3389/fnhum.2015.00394
57. Rijntjes M. Mechanisms of recovery in stroke patients with hemiparesis or aphasia: new insights, old questions and the meaning of therapies. *Curr. Opin. Neurol.* 2006; 19: 76–83.
58. Rossini P.M., Altamura C., Ferreri F. et al. Neuroimaging experimental studies on brain plasticity in recovery from stroke. *Eur. Medicophys.* 2007; 43: 241–254.
59. Rossini P.M., Burke D., Chen R. et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin. Neurophysiol.* 2015; 126: 1071–1107.
60. Schmuell A. Locally measured neuronal correlates of functional MRI signals. In: *EEG-fMRI. Physiological basis, technique and applications.* Eds. Mulert C., Lemieux L. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2010: 63–82.
61. Shimizu T., Hosaki A., Hino T. et al. Motor cortical disinhibition in the unaffected hemisphere after unilateral cortical stroke. *Brain.* 2002; 125: 1896–1907.
62. Stinear C.M., Barber P.A., Smale P.R. et al. Functional potential in chronic stroke patients depends on corticospinal tract integrity. *Brain.* 2007; 130: 170–180.
63. Tecchio F., Zappasodi F., Melgari J.M. et al. Sensory-motor interaction in primary hand cortical areas: a magnetoencephalography assessment. *Neurosci.* 2006; 141 (1): 533–542.
64. Van Spronsen M., Hoogenraad C. Synapse pathology in psychiatric and neurologic disease. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2010; 10: 207–214.
65. Ward N.S. Future perspectives in functional neuroimaging in stroke recovery. *Eur. Medicophys.* 2007; 43: 285–294.
66. Wissel J., Olver J., Stibrant Sunnerhagen K. Navigating the poststroke continuum of care. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2013; 22 (1): 1–8.
67. Zorowitz R., Brainin M. Advances in brain recovery and rehabilitation 2010. *Stroke.* 2011; 42 (2): 294–297.

A clinical value of neuroplasticity in ischemic stroke

I.V. Damulin, E.V. Ekusheva

*Chair of Nervous Diseases and Neurosurgery of the Medical Faculty;
Research Department of Neurology, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia*

Keywords: neuroplasticity, stroke, rehabilitation.

The article discusses the phenomenon of neuroplasticity and its features after stroke. The main methods for studying processes of reorganization and plastic changes in the central nervous system are described. Particular attention is paid to the factors determining post-stroke structural and functional reorganization, time parameters starting with the onset of stroke, and stages of post-stroke plastic reorganization; as well as to the afferent and efferent components of neuroplasticity that are closely interre-

lated. Various aspects of structural and functional reorganization both in the early ontogeny and in the acute and subacute period after stroke are considered. The role and significance of activation patterns in both cerebral hemispheres in recovery of impaired functions after stroke are discussed. The dynamism of neuroplasticity processes and their significance for the post-stroke rehabilitation period are emphasized.

Контактный адрес: Екушева Евгения Викторовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. Научного отдела неврологии НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. 119021, Москва, ул. Россолимо, д. 14. E-mail: ekushevaev@mail.ru;

Дамулин И.В. – проф. кафедры нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

Роль генетических факторов в формировании индивидуальной предрасположенности к ишемическому инсульту

В.И. Корчагин, К.О. Миронов, О.П. Дрибноходова, М.Ю. Максимова, С.Н. Иллариошкин, М.М. Танащян, А.Е. Платонов, Г.А. Шипулин, А.А. Раскуражев, М.А. Пирадов

ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва);
ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Интенсивное развитие технологий анализа ДНК и масштабные исследования полногеномных ассоциаций привели к накоплению большого массива данных о связи генетических факторов с различными фенотипическими проявлениями, в т.ч. с моногенными и полигенными наследственными заболеваниями. Благодаря этому значительно расширились возможности клинической диагностики и предиктивной медицины в области социально значимых заболеваний. Так, в настоящее время активно развиваются исследования генетического компонента в формировании риска развития такого многофакторного и полиэтиологического заболевания, как инсульт. В крупномасштабных исследованиях выявлены как общие, так и специфические генетические маркеры, ассоциированные только с инсультом определенного типа и подтипа. В настоящем обзоре проведен анализ современного состояния проблемы использования генетических маркеров для диагностики предрасположенности к инсульту, сложных вопросов, связанных с множественностью факторов риска инсульта, а также возможных путей развития данного направления.

Ключевые слова: инсульт, предрасположенность, генетические факторы, анализ ассоциаций.

В настоящее время инсульт является основной причиной инвалидности и одной из ведущих причин смертности в мире. В Российской Федерации регистрируется 350–400 случаев инсульта в год на 100 тыс. населения. По данным Научного центра неврологии, среди выживших после инсульта больных двигательные нарушения наблюдаются к концу острого периода инсульта у 85% пациентов, к концу первого года – у 70%, речевые нарушения (афазия) к концу острого периода – у 36%, к концу первого года – у 18% больных.

На долю ишемического инсульта приходится от 60% до 80% всех регистрируемых случаев [72]. В свою очередь, согласно наиболее часто используемой классификации TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) [5] выделяют пять подтипов ишемического инсульта: атеросклероз крупных артерий мозга; кардиоэмболический инсульт; лакунарный инсульт (закупорка мелких сосудов); инсульт, обусловленный иными причинами, и инсульт неустановленной этиологии. Сложная биологическая природа нарушений, приводящих к инсульту, является следствием взаимодействия множества факторов риска, включающих как немодифицируемые (возраст, пол, расовая и этническая принадлежность, наследственность и т.д.), так и модифицируемые факторы (повышенное артериальное давление, сахарный диабет, повышенный уровень холестерина, мерцательная аритмия, избыточная масса тела, образ жизни). Модифицируемые факторы риска ответственны не более чем за 60% общепопуляционного риска развития ишемического инсульта [96].

Роль генетических факторов в развитии инсульта и других многофакторных заболеваний нервной системы – одно из интенсивно развивающихся направлений современной

неврологии [4]. Первые исследования, посвященные роли наследственных факторов в развитии нарушений мозгового кровообращения, в нашей стране проводились в конце 1960 – начале 1970-х гг. В 1975 г. Е.В. Шмидт писал о важной роли наследственной отягощенности у ближайших родственников больных с инсультом. Согласно наблюдениям Е.Ф. Давиденковой и соавт., в семьях больных инсультом у родственников среднего и пожилого возраста часто выявляются артериальная гипертония, ишемический инсульт и инфаркт миокарда, а у лиц молодого возраста – мигрень [1].

В настоящее время продолжается накопление сведений о вкладе генетических факторов в риск развития инсульта. Наличие генетической предрасположенности к инсульту показано как на животных моделях, так и на человеке – в исследованиях близнецов, родственников, при семейном анализе [30]. Установлена высокая частота инсульта среди родственников пациентов, умерших от инсульта, по сравнению с родственниками здоровой контрольной группы. Анализ большой выборки пациентов и соответствующей по полу и возрасту контрольной группы показал высокий показатель отношения шансов (ОШ) у пациентов, имеющих семейную историю инсульта, – 2,24 для инсульта в результате поражения крупных сосудов и 1,93 – для инсульта с поражением мелких сосудов [76]. Кроме того, показано, что генетические факторы имеют большее влияние в случае инсультов крупных и мелких сосудов мозга в сравнении с кардиоэмболическим [48, 76]. Наследуемость предрасположенности к ишемическому инсульту, рассчитанная в исследованиях полногеномных ассоциаций (Genome Wide Association Studies, GWAS), составляет 40% для инсульта, обусловленного атеросклерозом мозговых артерий, 33% – для кардиоэмболического инсульта и 16% –

для лакунарного инсульта [15]. Исследования на близнецах выявили пятикратное повышение риска инсульта у однояйцевыми (монозиготных) близнецов по сравнению с разнояйцевыми (дизиготными), что подтверждает значительный вклад генетического компонента в риск развития инсульта [19]. Метаанализ на основе 18 исследований выявил половые различия в наследовании ишемического инсульта: женщины, перенесшие инсульт, имели положительный семейный анамнез по инсульту чаще, чем мужчины [86].

Генетические факторы способны влиять на риск развития инсульта на разных уровнях — через другие факторы риска, взаимодействуя с традиционными и внешними факторами, либо принимать непосредственное участие в генезе инсульта. Они также могут влиять на тяжесть инсульта и его последствия [26]. Кроме того, инсульт может являться следствием некоторых моногенных нарушений.

Моногенные заболевания являются редкими и ассоциированы менее чем с 1% всех случаев инсульта. Они обычно ведут к инсульту определенного типа в детском и юношеском возрасте, при отсутствии других факторов риска, и имеют специфические проявления в фенотипе [6]. В числе моногенных и сравнительно редких заболеваний, сопровождающихся развитием инсульта, следует назвать церебральную аутосомно-доминантную артериопатию с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ) [7, 27, 49], болезнь Фабри, серповидно-клеточную анемию и др. [10, 64]. Гораздо чаще инсульт связан с полигенными мультифакторными нарушениями.

До настоящего времени в исследованиях генетических факторов предрасположенности к инсульту наиболее распространен подход, связанный с поиском генов-кандидатов, предположительно влияющих на риск развития инсульта, и определением их аллельных вариантов с использованием однонуклеотидных полиморфизмов (SNP). В свою очередь, однонуклеотидные полиморфизмы выбираются на основании их локализации в генах, продукты которых участвуют в биологических реакциях, включенных в патофизиологические процессы. Статистически значимые различия в частотах встречаемости аллельных вариантов однонуклеотидных полиморфизмов в группах пациентов и здоровых людей позволяют предположить их ассоциацию с риском развития инсульта. Используя этот подход, удалось выявить однонуклеотидные полиморфизмы, ассоциированные с риском развития инсульта, в генах белков липидного обмена, системы гемостаза, ренин-ангиотензин альдостероновой системы, метаболизма гомоцистеина, медиаторов воспаления, межклеточных взаимодействий, системы регуляции сосудистого тонуса и пролиферации клеток гладкомышечной мускулатуры. В исследованиях типа «случай—контроль» эффект мутации оценивается с помощью показателя ОШ (англ. Odds Ratio — OR) [3], не зависящего от размеров и пропорций опытной и контрольной групп. ОШ является суррогатной оценкой истинного относительного риска (ОР; англ. Relative Risk — RR). ОР вычисляется по данным когортных исследований как отношение частоты наступления события в группе с предполагаемым фактором риска к частоте наступления события в группе без фактора риска. Чем ниже эти частоты, тем ближе величины ОШ и ОР. Также величины ОШ и ОР близки, если отношение размеров опытной и контрольной групп в исследовании «случай—контроль» близко к частоте встречаемости события, например, инсульта в популяции. Поскольку ОШ и ОР для большинства известных аллелей ри-

ска развития инсульта (ОШ > 1) или протективных аллелей (ОШ < 1) невелико — от 0,3 до 3 (см. ниже), для подтверждения значимости отличия ОШ от 1,0 нужны масштабные исследования, включающие как минимум несколько сотен, а в случае когортных исследований и десятков тысяч людей. В силу этого, а также в силу наличия трудно контролируемых дополнительных факторов предрасположенности, исследования риска развития инсульта методом «случай — контроль» подвержены различным искажающим влияниям особенностей выборок, в частности, возможной скрытой генетической неоднородностью населения. Как показывает опыт, их результаты далеко не всегда удается повторить даже на качественном уровне (успешно «реплицируется» не более 30% результатов), а количественные значения ОШ в различных исследованиях не совпадают практически всегда. Тем не менее данный подход широко распространен и часто используется для поиска новых генов-кандидатов, ассоциированных с риском развития инсульта.

Завершение проекта «Геном человека» вместе с интенсивным развитием высокопродуктивных методов анализа генома позволили проводить исследования множественных генетических вариаций в крупных популяционных выборках, что дало толчок изучению генетических основ сложных заболеваний человека [93, 95]. Применение анализа, основанного на GWAS-подходе, позволяет провести одновременное исследование ассоциаций большого количества однонуклеотидных полиморфизмов (от сотен тысяч до миллионов) с изучаемым мультифакторным заболеванием, не имея предварительной информации о возможной связи между определенными полиморфными локусами генома и их фенотипическими и патологическими проявлениями. Благодаря применению стратегии GWAS в последние годы выявлено огромное количество SNP, ассоциированных с риском развития мультифакторных заболеваний. Однако следует подчеркнуть, что SNP часто являются суррогатными/анонимными маркерами, в той или иной степени сцепленными с мутациями генома, непосредственно определяющими фенотипическое проявление. Часто SNP, выявленные в GWAS, локализируются в малоизученных генах или в генах, чья роль в патогенезе заболевания еще не установлена, а также в некодирующих областях генома, которые могут влиять на экспрессию генов. Открытие таких SNP позволяет исследователям искать новые биологические пути в механизмах развития заболевания, дает возможность по-новому взглянуть на его этиологию.

Первый шаг в полногеномном генотипировании пациентов с ишемическим инсультом был сделан в 2007 г. [63]. Анализ 408 803 уникальных SNP в группах из 249 больных ишемическим инсультом и 268 здоровых европейцев [47]. Данные SNP располагаются вблизи генов *NINJ2* (отвечающего за посттравматическое восстановление нервных окончаний) и *WNK1* (участвующего в регуляции работы ионных каналов натриевого и калиевого транспорта). Мутации *WNK1* связаны с редким аутосомно-доминантным заболеванием — псевдогипоальдостеронизмом второго типа, характеризующимся ранним развитием повышенного артериального давления и гиперкалиемией [23]. Полногеномные исследования исландской популяции показа-

ли ассоциацию полиморфизмов в генах *PITX2* и *ZFHX3* с кардиоэмболическим инсультом и мерцательной аритмией, подтвержденную в последующих работах [35, 37, 52, 87]. В масштабных исследованиях японской популяции установлена значимая ассоциация несинонимичного SNP 1425G/A (rs2230500) в гене протеинкиназы C (*PRKCH*) с лакунарным инсультом [54], а также SNP rs9943582 в гене ангиотензинового рецептора 1-го типа (*AGTRL1*) и SNP rs9615362 в гене поверхностного клеточного рецептора (*CELSR1*) с ишемическим инсультом в целом [42, 98]. Как уже говорилось, в исследованиях этого типа чаще выявляются маркерные полиморфизмы, патофизиологическая связь которых с инсультом неясна. Тем не менее масштабность GWA-исследований нередко позволяет выявлять маркеры, связанные не только с риском развития инсульта вообще, но и с риском развития инсульта определенного подтипа, например, атеротромботического или кардиоэмболического.

К генетическим факторам риска развития инсульта, обусловленного атеростенозом артерий мозга, относится полиморфизм rs11984041 (аллель риска A) в гене *HDAC9* [12]. Ассоциация установлена в масштабном GWA-исследовании при анализе полиморфных локусов у 3548 испытуемых европеоидов с инсультом и в контрольной группе здоровых из 5 972 человек. Ген *HDAC9* расположен в локусе 7p21.1 и кодирует деацетилазу гистонов 9, участвующую в регуляции структуры хроматина и репликации генов.

Полиморфизмы rs2383207 (аллель риска G) и rs1537378 (аллель риска C) в локусе 9p21 также повышают риск развития атеротромботического инсульта [12, 36]. Полиморфизмы сцеплены и располагаются рядом с генами *CDKN2A* и *CDKN2B*. Эти гены кодируют ингибиторы циклинзависимых киназ, которые супрессируют опухоли, участвуют в регуляции клеточного цикла, клеточной дифференцировке и апоптозе. Оба белка ингибируют TGF β -индуцируемый рост клеток.

Полногеномный анализ ассоциаций, проведенный на 1162 генетических образцах европеоидов Австралии с ишемическим инсультом и 1244 образцах контрольной группы, выявил ассоциацию полиморфизма rs556621, расположенного вблизи генов *CDC5L* и *SUPT3H*, с ишемическим инсультом, вызванным атеростенозом артерий мозга, и этот результат был подтвержден в 10 независимых выборках инсульта, обусловленного атеростенозом артерий мозга, по данным метаанализа 1715 случаев [45].

Мерцательная аритмия является одной из основных причин развития кардиогенного эмболического инсульта. По данным американских ученых, мерцательная аритмия повышает риск развития кардиогенного эмболического инсульта в 4–5 раз [51]. С возрастом частота развития мерцательной аритмии растет экспоненциально. Установлено, что два локуса, ассоциированных с развитием мерцательной аритмии, являются и факторами риска развития кардиогенного эмболического инсульта. Вероятно, эти два заболевания имеют один патофизиологический механизм развития. Первый локус расположен в области 4q25. Однонуклеотидные полиморфизмы этого локуса, ассоциированные с повышенным риском развития кардиогенного эмболического инсульта, расположены вблизи гена *PITX2*. Ген *PITX2* кодирует транскрипционный фактор, активность которого необходима для развития право-левой асимметрии и дифференциации левого предсердия. Полимор-

физмы rs2200733 и rs10033464 локуса 4q25 ассоциированы с риском развития кардиогенного эмболического инсульта у европеоидов [35]. Результаты GWAS-исследований, полученные в исландской популяции, подтверждены на двух масштабных выборках европеоидов (2224 больных с ишемическим инсультом и 2583 контролей). Полиморфизм rs1906591 в локусе 4q25 также связан с повышенным риском кардиогенного эмболического инсульта [57]. Ассоциация локуса 4q25 с риском развития кардиогенного эмболического инсульта подтверждена еще одним GWAS-исследованием 9407 генотипов европеоидов Европы и Америки, перенесших ишемический инсульт (полиморфизм rs1906599; OШ=1,32) [12].

GWAS-анализ случаев кардиогенного эмболического инсульта у европеоидов Англии, Германии, Швеции и Исландии выявил ассоциацию полиморфизмов rs7193343 и rs12932445 с повышенным риском заболевания [12, 37]. Оба полиморфизма локализованы в интроне гена *ZFHX3*, который кодирует транскрипционный фактор *Atbf1*, впервые открытый как энхансер экспрессии гена человеческого альфа-фетопротеина в печени. *Atbf1* участвует в регуляции роста и дифференцировки нервной и мышечной ткани.

Эксперименты на трансгенных мышах и линиях крыс, склонных к повышенному давлению и спонтанному инсульту, позволили выявить несколько генов, напрямую или косвенно включенных в механизм развития инсульта. Большинство из них участвуют в процессах тромбообразования, воспаления и липидном обмене [14, 38, 41, 83]. Особый интерес представляют исследования потенциальных связей между нуклеотидными вариациями в генах, участвующих в липидном обмене, и риском развития инсульта. Достоверно известно, что индивидуумы с высоким уровнем холестерина в плазме, пониженным уровнем липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и повышенным уровнем липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) имеют высокий риск развития атеросклероза. Патологические изменения могут возникать не только из-за нарушений в отдельных генах, но и под влиянием средовых и генетических факторов, включающих полиморфные варианты генов, кодирующих аполипопротеины, рецепторы липопротеинов и ключевые ферменты метаболизма липопротеинов в плазме.

Ген *APOE* кодирует аполипопротеин E (ApoE), который входит в состав хиломикронов и ЛПНП и, являясь лигандом специфических рецепторов-ЛПНП, участвует в захвате и удалении вышеописанных липопротеинов клетками печени и периферических тканей. Кроме того, ApoE участвует в обратном транспорте холестерина. Известны три аллельных варианта *APOE*: E2, E3 (аллель дикого типа, наиболее распространенный в общей популяции) и E4. В сайтах 112/158 аминокислотной последовательности аллели E2, E3, E4 содержат цистеин/цистеин, цистеин/аргинин и аргинин/аргинин, соответственно. На сегодняшний день существуют данные о том, что аллели E4 и E2 являются независимыми факторами риска лобарных кровоизлияний, причем аллель E4 повышает риск развития геморрагического инсульта глубоких отделов мозга [17]. У пациентов с геморрагическим инсультом аллель E2 ассоциирован с большим размером гематомы, повышенной смертностью и тяжестью прогноза [16]. При лобарном кровоизлиянии носительство аллеля E2 повышает риск роста гематомы, особенно если геморрагический инсульт ассоциирован с церебральной амилоидной ангиопатией [20]. По результатам метаанализа ОШ риска развития раннего ишемиче-

ского инсульта в возрасте от 18 до 50 лет для генотипа E2/4 составляет 2,53 [97].

Ген *APOA5* кодирует аполипопротеин A5. Полиморфизм – 1131T/C (rs662779) в этом гене ассоциирован с повышенным уровнем триглицеридов плазмы и является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Мета-анализ 2294 случаев ишемических инсультов и 1858 контролей из 8 исследований «случай–контроль» выявил у европейцев с аллелем С или генотипом СС повышенный риск развития инсульта [68].

Ген *PON1* кодирует фермент параоксоназу-1, циркулирующую в составе липопротеинов высокой плотности и участвующую в угнетении окислительной модификации липопротеинов низкой плотности. В исследованиях показана способность данного фермента предотвращать формирование атеросклеротической бляшки. Полиморфизм Q192R (575A>G, rs662) связан с образованием низкоактивного фермента и ассоциирован с увеличением риска развития ишемического инсульта (в случае носительства аллеля R и генотипа RR) [58]. Особенно значимо у носителей аллеля R повышается риск развития атеротромботического инсульта: ОШ=1,34 [25].

Ген *LPL* кодирует фермент липопротеинлипазу, осуществляющую гидролиз триглицеридов и ЛПНП. Фермент активен в виде нековалентно связанного димера, а в мономерном виде не обладает ферментативной активностью. Полиморфизм Ser447Ter (rs328), вызванный однонуклеотидной заменой C1791G, приводит к укорочению липопротеиновой липазы на две аминокислоты за счет преждевременного образования стоп-кодона. Данный полиморфизм локализован на С-конце белка вне каталитического сайта и не влияет на активность фермента. Однако полиморфизм Ser447Ter влияет на захват липопротеинов клеточными рецепторами – он повышает аффинность укороченной липопротеиновой липазы к клеточным рецепторам липопротеинов, тем самым увеличивая скорость выведения атерогенных ремнантных липопротеиновых частиц из циркуляции [11, 65]. Поэтому у носителей аллеля 447Ter наблюдается понижение уровня триглицеридов и общего холестерина крови и повышение концентрации антиатерогенного холестерина-ЛПВП. Аллель 447Ter является защитным по отношению к сосудистым патологиям. Его наличие снижает риск развития ишемического инсульта, особенно атеротромботического типа [91].

Ген *LPA* кодирует липопротеин А, представляющий собой обогащенную холестерином и белком частицу, сходную с липопротеинами низкой плотности и несущую в своем составе в дополнение к одной молекуле белка апо-В еще 2 молекулы белка апоА. Апо-А имеет высокую степень гомологии с плазминогеном, предшественником фибринолитического белка плазмина. Липопротеин А может влиять на процесс лизиса тромба, аналогично ЛПНП, накапливаясь в сосудистых стенках артерий. Увеличенный уровень липопротеина А в крови, вне зависимости от уровня холестерина-ЛПНП, ассоциирован с ранним развитием ишемической болезни сердца, а также считается независимым фактором риска развития атеросклероза. Кроме того, повышенный уровень липопротеина А увеличивает риск тромбообразования. Однонуклеотидные полиморфизмы rs10455872 и rs3798220 в гене *LPA* ассоциированы с риском развития ишемического инсульта, вызванного атеросклерозом крупных артерий [43].

Ген *MTHFR* кодирует метилентетрагидрофолатредуктазу, катализирующую превращение 5,10-метилентетрагидрофолат в 5-метилентетрагидрофолат, который, в свою очередь, является основной циркулирующей формой фолатов и ко-субстратом в процессе метилирования гомоцистеина при образовании метионина. Полиморфизм C677T (rs1801133), приводящий к замене аланина на валин в 226-м кодоне, повышает термостабильность фермента и снижает его активность. В гомозиготном состоянии (ТТ) активность фермента снижена на 70%, а в гетерозиготном (ТС) – на 30%. Установлено, что у носителей мутантного генотипа ТТ повышена плазменная концентрация гомоцистеина (гипергомоцистеинемия), в то время как у носителей генотипов ТС и СС нет отличий от нормы в концентрации гомоцистеина плазмы. Умеренное повышение уровня гомоцистеина в плазме крови является независимым фактором риска развития атеросклероза коронарных, церебральных и периферических артерий. Метаанализ ряда исследований «случай–контроль» выявил повышенный риск развития ишемического инсульта у детей с генотипом ТТ [75] и у взрослых с тем же генотипом [24]. Ассоциация полиморфизма с риском развития геморрагического инсульта у европеоидов подтверждена несколькими метаанализами [50, 103].

К группе генетических факторов риска развития ишемического инсульта относятся гены, участвующие в гемостазе и процессах свертывания крови. Сохранение жидкого состояния крови в сосудистой системе обеспечивается, главным образом, системами свертывания крови и фибринолиза. Обе системы организованы сходным образом, они характеризуются существованием в плазме неактивных форм ферментов глобулиновой природы – протромбина и плазминогена, которые могут быть активированы как тканевыми, так и плазматическими факторами и превращены в тромбин и плазмин. Тромбин вызывает образование фибрина, а плазмин обуславливает его рассасывание. В физиологических условиях активаторы и ингибиторы системы коагуляции и фибринолиза находятся в динамическом равновесии, большое значение для сохранения жидкого состояния крови имеет также целостность эндотелия. Генетически обусловленные тромбофилии связаны с мутациями в генах факторов свертывания крови, антикоагулянтов и компонентов фибринолитической системы. Наиболее частыми из них являются мутации в генах фактора II (F2, протромбин) и V (F5), антитромбина III, протеинов С и S, тромбомодулина, плазминогена, тканевого активатора плазминогена, кофактора гепарина II.

В 1993 г. Лейденская группа исследования тромбофилии обнаружила мутацию гена F5, названную лейденской (rs6025). Гетерозиготными носителями ее являются 4–6% представителей европейского населения. Случаи гомозиготного носительства встречаются редко и не являются летальными. По данным E.M. Van Cott and M. Laposata (1998), риск тромбоза увеличивается в 3–7 раз при гетерозиготном и в 80 раз при гомозиготном носительстве мутации [89]. Лейденская мутация приводит к аминокислотной замене R506Q и вызывает инактивацию одного из трех сайтов расщепления F5a активированным протеином С, а снижение скорости деградации F5a уменьшает скорость инактивации активированного фактора VIII. Несколько метаанализов многочисленных результатов исследований «случай–контроль» установили повышенный риск возникновения инсульта у носителей лейденской мутации [13], особенно в возрасте до 50 лет [40]. При сочетании лейденской мутации

с дефицитом протеина S, гипергомоцистеинемией, приемом эстрогенсодержащих препаратов, беременностью, антифосфолипидным синдромом риск тромбоза возрастает [2, 8, 79]. Так, F.R. Rosendaal et al. (1997) показали 32-кратное увеличение риска развития острого инфаркта миокарда и ишемического инсульта у молодых курящих женщин с лейденской мутацией по сравнению с таковым у некурящих [71]. Если на фоне приема гормональных контрацептивов риск тромбозов повышается в 6–9 раз, то при наличии лейденской мутации он повышается уже в 30–50 раз. Поэтому всех женщин, принимающих гормональные контрацептивы, необходимо обследовать на носительство лейденской мутации [3, 8, 60, 79]. В то же время на риск развития геморрагического инсульта наличие лейденской мутации влияет противоположным образом [67].

Ген *F2* располагается на хромосоме 11 и кодирует протромбин. Однонуклеотидный полиморфизм G20210A (rs1799963) в нетранслируемой области гена в гетерозиготном состоянии приводит к увеличению количества протромбина на 30%, а в гомозиготном – на 70%. Заподозрить мутацию у больного можно по высокому уровню протромбина в плазме крови – у 87% носителей он превышает 115% [22, 89]. Гетерозиготными носителями мутации являются 2–3% представителей европейской расы и 6% больных с тромбозами вен. Гомозиготы по мутации встречаются крайне редко. Мутация наследуется по аутосомно-доминантному типу и связана с высоким риском развития тромбоза вен и артерий, с развитием инсульта и инфаркта миокарда [8, 22, 56, 79]. Два масштабных метаанализа выявили повышенный риск развития ишемического инсульта у носителей аллеля A [13, 21].

Ген *F7* кодирует коагуляционный фактор VII. Полиморфизм G10976A (rs6046) в этом гене, приводящий к аминокислотной замене R353Q, связан со снижением уровня плазменного фактора VII. У больных атеросклерозом с генотипом QQ плазменный уровень активированного фактора VII снижен на 72% по сравнению с носителями генотипа нормального типа RR [32]. По-видимому, снижение концентрации фактора VII в крови обеспечивает замедление процесса тромбообразования, и, в частности, снижает риск развития инфаркта миокарда у больных атеросклерозом, но при этом полиморфизм R353Q повышает риск развития ишемического инсульта [13, 101].

Ген *FGB* кодирует β -цепь фибриногена, белка-предшественника основного белка кровяного сгустка – фибрина. Однонуклеотидный полиморфизм –455G>A (rs1800790) располагается в промоторной области гена. Аллель A ассоциирован с повышенным количеством фибриногена в плазме. Уровень фибриногена у мужчин носителей аллеля A имеет аддитивную зависимость от аллеля (у гомозигот по аллелю A количество фибриногена выше, чем у гетерозигот). У женщин в период постменопаузы аллель A ассоциирован с повышенным уровнем фибриногена, однако на количество фибриногена не влияет количество полиморфных аллелей [88]. Повышенное содержание фибриногена в крови увеличивает риск ИБС, тромбообразования, возникновения инсультов и развития сосудистой патологии [18]. Повышается риск развития ишемического инсульта у женщин в возрасте от 18 до 50 лет, обладающих гомозиготным генотипом AA [78]. По данным финских исследователей, женщины с генотипом A+ также имеют повышенную смертность в возрасте от 55 до 71 года [61]. Наличие трех и более малых глубинных инфарктов в мозге ассоциировано

с генотипом AA, причем курение и артериальная гипертензия усиливают ассоциацию [62].

Ген *SERPINE1 (PAI-1)* кодирует ингибитор активатора плазминогена 1 – белок, угнетающий активацию плазминогена, необходимого для фибринолиза. Основная роль PAI-1 в регуляции фибринолиза заключается в ингибировании тканевого и урокиназного активаторов плазминогена. Инсерционно/делеционный полиморфизм –675 (5G/4G, rs1799768) в промоторной области гена ассоциирован с повышенным уровнем PAI-1 в крови и, следовательно, с более выраженным эффектом ингибирования фибринолиза. Полиморфный аллель 5G повышает риск развития как геморрагического, так и ишемического инсульта. По результатам метаанализа, у носителей аллеля 5G риск ишемического инсульта повышен по сравнению с носителями аллеля 4G [13]. Более выраженной является ассоциация 5G-генотипа с риском развития геморрагического инсульта [67].

Ген *GP1BA* кодирует α -полипептидную цепь (GP1b α) тромбоцитарного гликопротеина Ib. Полиморфизм Thr145Met (rs6065) влияет на структуру гликопротеина Ib α . Аллель 145Met является фактором риска развития артериального тромбоза и ассоциирован с повышенным риском развития ИБС и атеросклерозом артерий головного мозга [33]. У женщин моложе 45 лет аллель 145Met ассоциирован с повышенным риском развития ишемического инсульта, особенно в гомозиготном состоянии [70]. Для гетерозиготного генотипа, по результатам исследования «случай–контроль», риск развития ишемического инсульта не так велик, ОШ=1,8 [9]. Австралийские ученые провели метаанализ опубликованных к 2006 г. данных о взаимосвязи полиморфизма Thr145Met с инсультом. Было установлено ОШ для генотипа Met/Met, по сравнению с генотипом Thr/Thr, в диапазоне от 1,0 до 2,0, в зависимости от чувствительности аналитического метода, а для генотипа Thr/Met это значение колеблется от 1,3 до 1,4 [59]. Аналогичный результат получен при проведении метаанализа [13].

Ген *ITGB3* кодирует интегрин $\beta 3$, субъединицу GPIIb/IIIa тромбоцитарного рецептора GPIIb-IIIa. Этот рецептор взаимодействует с фибриногеном, фактором фон Виллебранда, витронектином, участвуя в связывании тромбоцитов друг с другом, а также с внеклеточным матриксом сосудистой стенки, тем самым облегчая агрегацию тромбоцитов в процессе тромбообразования. Полиморфизм T1565C (rs5918) приводит к аминокислотной замене L33P и конформационным изменениям в сайте связывания фибриногена. Аллель 33Pro (1565C) имеет еще два встречающихся в публикациях обозначения – PIA2 и HPA-1b (по названию тромбоцитарного антигена, вариабельность которого данный полиморфизм обуславливает). Анализ структуры и биохимического состава атеросклеротической бляшки выявил ассоциацию аллеля 33Pro с повышенным риском разрыва и нарушения целостности бляшки. У больных с атеросклерозом аллель 33Pro связан с повышенным риском протромботического состояния, характеризующегося увеличением уровня экспрессируемого тромбоцитами P-селектина, усилением процесса активации тромбоцитов, а также со снижением толщины фиброзного покрова бляшки [55]. Установлено, что аллель 33Pro является независимым фактором риска атеротромботического инсульта, особенно у мужчин [13, 82].

Ген *F13A1* кодирует каталитическую субъединицу A1 коагуляционного фактора XIII. Фактор XIII катализирует об-

разование ковалентных связей между фибриновыми мономерами, стабилизируя формирующийся тромб. Кроме того, фактор XIII A1 способен образовывать ковалентные связи между молекулами α -2 антиплазмина, фибронектина и коллагена. Мутантный аллель полиморфизма Val34Leu (rs5985) ассоциирован с повышенной активностью фактора XIII. В нескольких исследованиях продемонстрирована достоверная ассоциация полиморфизма с риском развития инсульта. Минорный аллель 34Leu обладает протективным эффектом в отношении развития инфарктов, обусловленных атеротромбозом мозговых артерий [29]. Выявлен также повышенный риск развития лакунарного инсульта у носителей гомозиготного генотипа Val/Val [81].

Одним из факторов риска развития инсульта является воспалительный процесс, поэтому больший интерес вызывают гены белков, участвующих в процессе воспаления и межклеточных взаимодействиях.

Ген *LTA* кодирует лимфотоксин α – цитокин, принадлежащий к семейству TNF-подобных белков. Лимфотоксин α участвует в развитии хронического воспалительного процесса, индуцируя экспрессию ICAM-1 и VCAM-1 на поверхности клеток эндотелия сосудов. Клетки костно-мозгового происхождения (такие, как В- и Т-лимфоциты) экспрессируют *LTA* и через каскады передачи сигнала активно участвуют в формировании и поддержании микроокружения в лимфоидных органах, оптимального для развития иммунного ответа. Лимфотоксин α играет важную роль в органогенезе и поддержании функциональной структуры лимфоидных органов (лимфатические узлы, Пейеровы бляшки, селезенка). Полиморфизм A252G (rs909253) локализован в некодирующей области *LTA* и ассоциирован с повышенной транскрипционной активностью гена. Ген с аллелем G обеспечивает 1,5-кратное увеличение количества белка по сравнению с геном, несущим аллель дикого типа. Метаанализ результатов ассоциативных исследований полиморфизма A252G указывает на повышенный риск развития инсульта у нормотензивных людей, несущих минорный аллель G [94].

Ген *IL1B* кодирует интерлейкин-1 β , провоспалительный цитокин, играющий важную роль в развитии атеросклероза и тромбоза. Полиморфизм –511 C>T (rs16944) в этом гене влияет на уровень экспрессии цитокина. Аллель T ассоциирован с повышенной продукцией IL-1 β . Установлено, что генотип TT является фактором риска развития лакунарного инсульта [28]. Метаанализ нескольких исследований ассоциации полиморфизма с риском развития инсульта установил ассоциацию риска с аллелем T только для польской популяции [99]. Показано также, что генотип TT повышает риск интракраниального кровоизлияния [53] и аневризматического субарахноидального кровоизлияния [80].

Ген *ICAM1* кодирует белок из суперсемейства иммуноглобулинов, вовлеченный в формирование межклеточных адгезивных контактов, а также в процесс образования адгезивных контактов между клеткой и межклеточным матриксом. Молекула ICAM1 на поверхности циркулирующего в крови лейкоцита участвует в его адгезии к клеткам эндотелия сосудов, связываясь с Mac-1 и LAF-1. Повышенная экспрессия *ICAM1* отмечается на всех стадиях атеросклеротического процесса. Полиморфизм G241R (rs1799969) ассоциирован с риском развития ишемического инсульта: патогенным действием обладает гомозиготный генотип 241RR [90].

К группе факторов риска развития ишемического инсульта также относятся гены, участвующие в регуляции артериального давления и сосудистого тонуса.

Ген *eNOS* кодирует одну из трех изоформ синтазы оксида азота – эндотелиальную. Этот фермент в организме регулирует синтез эндотелиального гипотензивного фактора – оксида азота (NO), участвующего в расслаблении гладкомышечной мускулатуры. Аллельные варианты гена *eNOS* ассоциированы с низкой плазменной концентрацией оксида азота и пониженной сосудистой реактивностью. Полиморфизм G894T (Glu298Asp, rs1799983) в 7-м экзоне этого гена приводит к снижению уровня фермента в крови и, как следствие, снижению устойчивости организма к гипертензивным влияниям со стороны внешней и внутренней среды. Метаанализ результатов ассоциативных исследований выявил повышенный риск возникновения ишемического инсульта у носителей генотипа TT [85].

Ген *AGTR1* кодирует рецептор 1 к ангиотензину II. Этот рецептор располагается преимущественно в гладкомышечных клетках сосудов и сердца, почках и надпочечниках. Однонуклеотидный полиморфизм A1166C (rs5186) располагается в 3'-нетранслируемой области гена *AGTR1*. Данный полиморфизм способен приводить к изменению ответа рецептора на действие ангиотензина II, предположительно за счет изменения стабильности мРНК рецептора и влияния на уровень его транскрипции. У больных с артериальной гипертонией достоверно чаще (в 1,3 раза), чем в основной популяции, встречается полиморфизм гена рецептора ангиотензина II – A1166C. Этот полиморфизм ассоциирован с развитием различных форм сердечно-сосудистых заболеваний, в т.ч. инсульта [73]. Среди европеоидов Австралии частота аллеля C1166 в группе людей с нормальным давлением составляет 0,29, а у пациентов с гипертонией – 0,40. Риск развития гипертонии у носителей генотипа CC против генотипов AA+AC оценен как 7,3 [92]. Ассоциация полиморфизма с риском развития острого инсульта установлена в нескольких исследованиях «случай–контроль». У курящих европеоидов Венгрии, страдающих гипертонией, ОШ развития ишемического инсульта для аллеля C составляет 22,3 [84]. У голландских женщин с генотипом CC в возрасте от 49 до 70 лет риск развития ишемического инсульта также значительно повышен [44]. Повышенным риском развития ишемического инсульта обладают европеоиды Италии с аллелем C, особенно те из них, кто страдает гипертонической болезнью (OR=2,0) [72].

Ген *ACE* кодирует ангиотензин-превращающий фермент, являющийся ключевым компонентом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, регулирующей артериальное давление. Вырабатываемый в легких ангиотензин-превращающий фермент способствует превращению ангиотензина-I в вазоконстриктор ангиотензин-II и участвует в инактивации вазодилатора брадикинина. Он также играет важную роль в регуляции системного и почечного кровообращения, водно-электролитного обмена, регуляции пролиферации гладкомышечных клеток эндотелия, развитии атеросклеротических процессов. Инсерционно-делеционный полиморфизм (I/D) в 16 интроне гена *ACE* ассоциирован с риском развития лакунарного инсульта (повышенный риск у носителей D аллеля). Метаанализ 3352 случаев инсультов, вызванных ишемией мелких сосудов, позволил установить повышенный риск развития лакунарного ишемического инсульта у носителей генотипа DD [69]. Еще один масштабный метаанализ 50 исследо-

таблица 1: Группы генетических маркеров предрасположенности к развитию инсульта, связанные с соответствующими физиологическими процессами.

Ген/локус	Кодируемый белок или гены, расположенные близко к SNP	SNP	Физиологический процесс	Источник
F2	Протромбин, фактор II	rs1799963	Гемостаз/Система свертывания	[21]
F5	Фактор V	rs6025	Гемостаз/Система свертывания	[13]
F7	Фактор VII	rs6046	Гемостаз/Система свертывания	[13]
F13A1	Фактор XIII, субъединица A1	rs5985	Гемостаз/Система свертывания	[81]
SERPINE1	Ингибитор активатора плазминогена	rs1799768	Гемостаз/Система свертывания	[13]
FGB	β -цепь фибриногена	rs1800790	Гемостаз/Система свертывания	[78]
GP1BA	Полипептид α (CD42b) тромбоцитарного гликопротеина 1b	rs6065	Гемостаз/Система свертывания	[13]
ITGB3	Интегрин $\beta 3$ (CD61)	rs5918	Гемостаз/Система свертывания	[13]
APOE	Аполипопротеин E	rs429358	Липидный обмен	[97]
APOE	Аполипопротеин E	rs7412	Липидный обмен	[97]
APOA5	Аполипопротеин A5	rs662799	Липидный обмен	[68]
LPA	Липопротеин (a)	rs10455872	Липидный обмен	[43]
LPL	Липопротеиновая липаза	rs328	Липидный обмен	[91]
MTHFR	Метилентетрагидрофолатредуктаза	rs1801133	Липидный обмен	[46]
PON1	Параоксоназа 1	rs662	Липидный обмен	[58]
9p21.3	Ближайшие гены белков CDKN2A/ CDKN2B, ингибиторов циклин-зависимых киназ	rs2383207	Липидный обмен	[36]
CELSR1	Трансмембранный рецептор из суперсемейства кадгеринов	rs6007897	Клеточные взаимодействия/воспаление	[34]
ICAM1	ICAM1, молекула межклеточной адгезии 1	rs1799969	Клеточные взаимодействия/воспаление	[90]
IL1B	Интерлейкин 1 β	rs16944	Клеточные взаимодействия/воспаление	[99]
LTA	Лимфотоксин α	rs909253	Клеточные взаимодействия/воспаление	[94]
LTC4S	Синтаза лейкотриена C4	rs730012	Клеточные взаимодействия/воспаление	[31]
LTC4S	Синтаза лейкотриена C4	rs3776944	Клеточные взаимодействия/воспаление	[31]
SELE	Селектин E	rs5355	Клеточные взаимодействия/воспаление	[39]
AGTR1	Рецептор I типа ангиотензина II	rs5186	Кардиогенная эмболия	[72]
HDAC9	Деацетилаза гистонов 9	rs11984041	Кардиогенная эмболия	[12]
LPA	Липопротеин (a)	rs10455872	Кардиогенная эмболия	[43]
16q22.3	Ближайший ген ZFNХ3	rs7193343	Кардиогенная эмболия	[37]
9p21.3	Ближайшие гены белков CDKN2A/ CDKN2B, ингибиторов циклин-зависимых киназ	rs1537378	Кардиогенная эмболия	[36]
6p21.1	Ближайшие гены CDC5L, SUPT3H	rs556621	Кардиогенная эмболия	[45]
22q12.3	Ближайший ген APOЛ2, аполипопротеина L2	rs4479522	Кардиогенная эмболия	[45]
4q25	Ближайший ген PITX2	rs1906591	Кардиогенная эмболия	[57]
CELSR1	Трансмембранный рецептор из суперсемейства кадгеринов	rs4044210	Атеротромботический инсульт	[34]
NOS3	Синтаза окиси азота 3 (эндотелиальная)	rs1799983	Атеротромботический инсульт	[85]
PDE4D	Фосфодиэстераза 4D	rs702553	Атеротромботический инсульт	[100]
16q22.3	Ближайший ген ZFNХ3	rs7193343	Атеротромботический инсульт	[37]
16q22.3	Ближайший ген ZFNХ3	rs12932445	Атеротромботический инсульт	[12]
22q12.3	Ближайший ген SLC5A4	rs5998322	Атеротромботический инсульт	[45]
6p21.1	Ближайшие гены CDC5L, SUPT3H	rs556512	Атеротромботический инсульт	[45]
4q25	Ближайший ген PITX2	rs2200733	Атеротромботический инсульт	[35]
12p12	–	rs7961152	Регуляция давления	[95]
12q23	–	rs11110912	Регуляция давления	[95]
13q21	–	rs1937506	Регуляция давления	[95]
15q26	–	rs2398162	Регуляция давления	[95]
1q43	–	rs2820037	Регуляция давления	[95]
8q24	–	rs6997709	Регуляция давления	[95]
FGF5	Ближайший ген FGF5	rs16998073	Регуляция давления	[66]
MTHFR	Инtron метилентетрагидрофолатредуктазы	rs17367504	Регуляция давления	[66]
NOS3	промотор синтазы окиси азота 3	rs3918226	Регуляция давления	[74]
инtron CSK	Рядом ген CYP1A2, кодирует изофермент цитохром P450-зависимой монооксигеназы	rs1378942	Регуляция давления	[66]
c10orf107	Инtron c10orf107	rs1530440	Регуляция давления	[66]

ваний «случай–контроль» подтвердил повышение на 37% риска развития ишемического инсульта у гомозиготных носителей аллеля D по сравнению с носителями генотипов II и ID [102].

Список генетических локусов и их полиморфизмов, ассоциированных с различными патофизиологическими механизмами развития ишемического инсульта, представлен в табл. 1.

Хотя к настоящему времени изучена обширная группа генетических маркеров, большинство результатов противоречно и часто не подтверждаются в повторных исследованиях и/или на других выборках. Это связано как с

мультифакторной природой заболевания, включающей в т.ч. действие неустановленных факторов, так и с различиями и гетерогенностью исследуемых групп населения. Для подтверждения результатов ранее проведенных исследований необходимы независимые исследования на больших репрезентативных выборках групп разного этнического происхождения. Тем не менее одновременный анализ комплекса генетических факторов, ассоциированных с риском развития ишемического инсульта, позволит определить лиц, наиболее подверженных заболеванию, с целью проведения своевременных профилактических мероприятий, направленных на снижение риска возникновения различных подтипов ишемического инсульта.

Список литературы

1. Давиденкова Е.Ф., Колесова Н.Н., Либерман И.С. Медико-генетическое консультирование в системе профилактики ишемической болезни сердца и инсультов. Л.: Медицина, 1979.
2. Козловская Н.Л. Тромбофилические состояния. Клиническая фармакология и терапия 2003; 12: 74–80.
3. Платонов А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы. М.: Изд. РАМН, 2000.
4. Сулина З.А., Иллариошкин С.Н., Пирадов М.А. Неврология и нейронауки – прогноз развития. Анн. клинич. и эксперим. неврол. 2007; 1: 5–9.
5. Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. Stroke 1993; 24 (1): 35–41.
6. Alison E. Baird Genetics and Genomics of Stroke. Novel Approaches. J. Am. Coll. Cardiol. 2010; 56 (4): 245–253.
7. Andre C. CADASIL: pathogenesis, clinical and radiological findings and treatment. Arq. Neuropsiquiatr. 2010; 68 (2): 287–299.
8. Aznar J., Mira Y., Vaya A. et al. Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in young adults with cryptogenic ischemic stroke. Thromb. Haemost. 2004; 91 (5): 1031–1034.
9. Baker R.I., Eikelboom J., Lofthouse E. et al. Platelet glycoprotein Ib alpha Kozak polymorphism is associated with an increased risk of ischemic stroke. Blood 2001; 98 (1): 36–40.
10. Ballabio E., Bersano A., Bresolin N., Candelise L. Monogenic vessel diseases related to ischemic stroke: a clinical approach. J. Cereb. Blood Flow Metab. 2007; 27 (10): 1649–1662.
11. Beisiegel U., Weber W., Bengtsson-Olivecrona G. Lipoprotein lipase enhances the binding of chylomicrons to low density lipoprotein receptor-related protein. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1991; 88 (19): 8342–8346.
12. Bellenguez C., Bevan S., Gschwendtner A. et al. Genome-wide association study identifies a variant in HDAC9 associated with large vessel ischemic stroke. Nat. Genet. 2012; 44 (3): 328–333.
13. Bentley P., Peck G., Smeeth L. et al. Causal relationship of susceptibility genes to ischemic stroke: comparison to ischemic heart disease and biochemical determinants. PLoS One 2010; 5 (2): e9136.
14. Bersano A., Ballabio E., Bresolin N., Candelise L. Genetic polymorphisms for the study of multifactorial stroke. Hum. Mutat. 2008; 29 (6): 776–795.
15. Bevan S., Traylor M., Adib-Samii P. et al. Genetic heritability of ischemic stroke and the contribution of previously reported candidate gene and genome-wide associations. Stroke 2012; 43 (12): 3161–3167.
16. Biffi A., Anderson C.D., Jagiella J.M. et al. APOE genotype and extent of bleeding and outcome in lobar intracerebral haemorrhage: a genetic association study. Lancet. Neurol. 2011; 10 (8): 702–709.
17. Biffi A., Sonni A., Anderson C.D. et al. Variants at APOE influence risk of deep and lobar intracerebral hemorrhage. Ann. Neurol. 2010; 68 (6): 934–943.
18. Bots M.L., Elwood P.C., Salonen J.T. et al. Level of fibrinogen and risk of fatal and non-fatal stroke. EUROSTROKE: a collaborative study among research centres in Europe. J. Epidemiol. Community Health 2002; 56: 114–118.
19. Brass L.M., Isaacsohn J.L., Merikangas A.R. A study of twins and stroke. Stroke 1992; 23 (2): 221–223.
20. Brouwers H.B., Biffi A., Ayres A.M. et al. Apolipoprotein E genotype predicts hematoma expansion in lobar intracerebral hemorrhage. Stroke 2012; 43 (6): 1490–1495.
21. Casas J.P., Hingorani A.D., Bautista L.E., Sharma P. Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke: thirty-two genes involving approximately 18,000 cases and 58,000 controls. Arch. Neurol. 2004; 61 (11): 1652–1661.
22. Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia, atherosclerosis and thrombosis. Thromb. Haemost. 1999; 81 (2): 165–176.
23. Cope G., Golbang A., O'Shaughnessy K.M. WNK kinases and the control of blood pressure. Pharmacol. Ther. 2005; 106 (2): 221–231.
24. Cronin S., Furie K.L., Kelly P.J. Dose-related association of MTHFR 677T allele with risk of ischemic stroke: evidence from a cumulative meta-analysis. Stroke 2005; 36 (7): 1581–1587.
25. Dahabreh I.J., Kitsios G.D., Kent D.M., Trikalinos T.A. Paraoxonase 1 polymorphisms and ischemic stroke risk: A systematic review and meta-analysis. Genet. Med. 2010; 12 (10): 606–615.
26. Dichgans M. Genetics of ischaemic stroke. Lancet. Neurol. 2007; 6 (2): 149–161.
27. Dichgans M., Mayer M., Uttner I. et al. The phenotypic spectrum of CADASIL: clinical findings in 102 cases. Ann. Neurol. 1998; 44 (5): 731–739.
28. Dziedzic T., Slowik A., Pera J., Szczudlik A. Interleukin 1 beta polymorphism (-511) and risk of stroke due to small vessel disease. Cerebrovasc. Dis. 2005; 20 (5): 299–303.
29. Elbaz A., Poirier O., Canaple S. et al. The association between the Val34Leu polymorphism in the factor XIII gene and brain infarction. Blood. 2000; 95 (2): 586–591.
30. Flossmann E., Schulz U.G., Rothwell P.M. Systematic review of methods and results of studies of the genetic epidemiology of ischemic stroke. Stroke 2004; 35 (1): 212–227.
31. Freiberg J.J., Tybjaerg-Hansen A., Sillesen H. et al. Promotor polymorphisms in leukotriene C4 synthase and risk of ischemic cerebrovascular disease. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2008; 28 (5): 990–996.
32. Girelli D., Russo C., Ferraresi P. et al. Polymorphisms in the factor VII gene and the risk of myocardial infarction in patients with coronary artery disease. N. Engl. J. Med. 2000; 343 (11): 774–780.

33. Gonzalez-Conejero R., Lozano M.L., Rivera J. et al. Polymorphisms of platelet membrane glycoprotein Ib associated with arterial thrombotic disease. *Blood* 1998; 92 (8): 2771–2776.
34. Gouveia L.O., Sobral J., Vicente A.M. et al. Replication of the CELSR1 association with ischemic stroke in a Portuguese case-control cohort. *Atherosclerosis* 2011; 217 (1): 260–262.
35. Gretarsdottir S., Thorleifsson G., Manolescu A. et al. Risk variants for atrial fibrillation on chromosome 4q25 associate with ischemic stroke. *Ann. Neurol.* 2008; 64 (4): 402–409.
36. Gschwendtner A., Bevan S., Cole J.W. et al. Sequence variants on chromosome 9p21.3 confer risk for atherosclerotic stroke. *Ann. Neurol.* 2009; 65 (5): 531–539.
37. Gudbjartsson D.F., Holm H., Gretarsdottir S. et al. A sequence variant in ZFXH3 on 16q22 associates with atrial fibrillation and ischemic stroke. *Nat. Genet.* 2009; 41 (8): 876–878.
38. Guo J.M., Liu A.J., Su D.F. Genetics of stroke. *Acta Pharmacol.* 2010; 31 (9): 1055–1064.
39. Haidari M., Hajilooi M., Rafiei A.R. et al. E-selectin genetic variation as a susceptibility factor for ischemic stroke. *Cerebrovasc. Dis.* 2009; 28 (1): 26–32.
40. Hamedani A.G., Cole J.W., Mitchell B.D., Kittner S.J. Meta-analysis of factor V Leiden and ischemic stroke in young adults: the importance of case ascertainment. *Stroke* 2010; 41 (8): 1599–1603.
41. Hassan A., Markus H.S. Genetics and ischaemic stroke. *Brain* 2000; 123 (9): 1784–1812.
42. Hata J., Matsuda K., Ninomiya T. et al. Functional SNP in an Sp1-binding site of AGTRL1 gene is associated with susceptibility to brain infarction. *Hum. Mol. Genet.* 2007; 16 (6): 630–639.
43. Helgadottir A., Gretarsdottir S., Thorleifsson G. et al. Apolipoprotein(a) genetic sequence variants associated with systemic atherosclerosis and coronary atherosclerotic burden but not with venous thromboembolism. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60 (8): 722–729.
44. Henskens L.H., Kroon A.A., van der Schouw Y.T. et al. Renin-angiotensin system and nitric oxide synthase gene polymorphisms in relation to stroke. *Am. J. Hypertens.* 2007; 20 (7): 764–770.
45. Holliday E.G., Maguire J.M., Evans T.J. et al. Common variants at 6p21.1 are associated with large artery atherosclerotic stroke. *Nat. Genet.* 2012; 44 (10): 1147–1151.
46. Holmes M.V., Newcombe P., Hubacek J.A. et al. Effect modification by population dietary folate on the association between MTHFR genotype, homocysteine, and stroke risk: a meta-analysis of genetic studies and randomised trials. *Lancet.* 2011; 378 (9791): 584–594.
47. Ikram M.A., Seshadri S., Bis J.C. et al. Genome wide association studies of stroke. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (17): 1718–1728.
48. Jerrard-Dunne P., Cloud G., Hassan A., Markus H.S. Evaluating the genetic component of ischemic stroke subtypes: a family history study. *Stroke* 2003; 34 (6): 1364–1369.
49. Joutel A., Corpechot C., Ducros A. et al. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature* 1996; 383 (6602): 707–710.
50. Kang S., Zhao X., Liu L. et al. Association of the C677T polymorphism in the MTHFR gene with hemorrhagic stroke: a meta-analysis. *Genet. Test Mol. Biomarkers.* 2013; 17 (5): 412–417.
51. Kannel W.B., Benjamin E.J. Current perceptions of the epidemiology of atrial fibrillation. *Cardiol. Clin.* 2009; 27 (1): 13–24.
52. Kilarski L.L., Achterberg S., Devan W.J. et al. Meta-analysis in more than 17,900 cases of ischemic stroke reveals a novel association at 12q24.12. *Neurology* 2014; 83 (8): 678–685.
53. Kim H., Hysi P.G., Pawlikowska L. et al. Common variants in interleukin-1-Beta gene are associated with intracranial hemorrhage and susceptibility to brain arteriovenous malformation. *Cerebrovasc. Dis.* 2009; 27 (2): 176–182.
54. Kubo M., Hata J., Ninomiya T. et al. A nonsynonymous SNP in PRKCH (protein kinase C eta) increases the risk of cerebral infarction. *Nat. Genet.* 2007; 39 (2): 212–217.
55. Kucharska-Newton A.M., Monda K.L., Campbell S. et al. Association of the platelet GPIIb/IIIa polymorphism with atherosclerotic plaque morphology: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis* 2011; 216 (1): 151–156.
56. Laugesaar R., Kahre T., Kolk A. et al. Factor V Leiden and prothrombin 20210G>A [corrected] mutation and paediatric ischaemic stroke: a case-control study and two meta-analyses. *Acta Paediatr.* 2010; 99 (8): 1168–1174.
57. Lemmens R., Buyschaert I., Geelen V. et al. The association of the 4q25 susceptibility variant for atrial fibrillation with stroke is limited to stroke of cardioembolic etiology. *Stroke* 2010; 41 (9): 1850–1857.
58. Liu H., Xia P., Liu M. et al. PON gene polymorphisms and ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Stroke* 2013; 8 (2): 111–123.
59. Maguire J.M., Thakkinian A., Sturm J. et al. Polymorphisms in platelet glycoprotein 1b alpha and factor VII and risk of ischemic stroke: a meta-analysis. *Stroke* 2008; 39 (6): 1710–1716.
60. Martinelli I., Battaglioli T., Burgo I. et al. Oral contraceptive use, thrombophilia and their interaction in young women with ischemic stroke. *Haematologica* 2006; 91 (6): 844–847.
61. Martiskainen M., Oksala N., Pohjasvaara T. et al. Beta-fibrinogen gene promoter A -455 allele associated with poor long term survival among 55-71 years old Caucasian women in Finnish stroke cohort. *BMC Neurol.* 2014; 14: 137.
62. Martiskainen M., Pohjasvaara T., Mikkelsen J. et al. Fibrinogen gene promoter -455 A allele as a risk factor for lacunar stroke. *Stroke* 2003; 34 (4): 886–891.
63. Matarin M., Brown W.M., Scholz S. et al. A genome-wide genotyping study in patients with ischaemic stroke: Initial analysis and data release. *Lancet. Neurol.* 2007; 6 (5): 414–420.
64. Meschia J.F., Brott T.G., Brown R.D. Jr. Genetics of cerebrovascular disorders. *Mayo Clin. Proc.* 2005; 80 (1): 122–32.
65. Murthy V., Julien P., Gagne C. Molecular pathobiology of the human lipoprotein lipase gene. *Pharmacol. Ther.* 1996; 70 (2): 101–135.
66. Newton-Cheh C., Johnson T., Gateva V. et al. Genome-wide association study identifies eight loci associated with blood pressure. *Nat. Genet.* 2009; 41 (6): 666–676.
67. Peck G., Smeeth L., Whittaker J. et al. The genetics of primary haemorrhagic stroke, subarachnoid haemorrhage and ruptured intracranial aneurysms in adults. *PLoS One* 2008; 3 (11): e3691.
68. Pi Y., Zhang L., Yang Q. et al. Apolipoprotein A5 gene promoter region-1131T/C polymorphism is associated with risk of ischemic stroke and elevated triglyceride levels: a meta-analysis. *Cerebrovasc. Dis.* 2012; 33 (6): 558–565.
69. Rao R., Tah V., Casas J.P. et al. Ischaemic stroke subtypes and their genetic basis: a comprehensive meta-analysis of small and large vessel stroke. *Eur. Neurol.* 2009; 61 (2): 76–86.
70. Reiner A.P., Kumar P.N., Schwartz S.M. et al. Genetic variants of platelet glycoprotein receptors and risk of stroke in young women. *Stroke* 2000; 31 (7): 1628–1633.
71. Rosendaal F.R., Siscovick D.S., Schwartz S.M. et al. Factor V Leiden (resistance to activated protein C) increases the risk of myocardial infarction in young women. *Blood* 1997; 189 (8): 2817–2821.
72. Rubattu S., Di A.E., Stanzione R. et al. Gene polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system and the risk of ischemic stroke: a role of the A1166C/AT1 gene variant. *J. Hypertens.* 2004; 22 (11): 2129–2134.
73. Saidi S., Zammit W., Slamia L.B. et al. Interaction of angiotensin-converting enzyme and apolipoprotein E gene polymorphisms in ischemic stroke involving large-vessel disease. *J. Thromb. Thrombolysis* 2009; 27 (1): 68–74.
74. Salvi E., Kutalik Z., Glorioso N. et al. Genome-wide association study using a high-density single nucleotide polymorphism array and case-control design identifies a novel essential hypertension susceptibility locus in the promoter region of endothelial NO synthase. *Hypertension* 2012; 59 (2): 248–255.
75. Sarecka-Hujar B., Kopyta I., Pienczk-Reclawowicz K. et al. The TT

- genotype of methylenetetrahydrofolate reductase 677C>T polymorphism increases the susceptibility to pediatric ischemic stroke: meta-analysis of the 822 cases and 1,552 controls. *Mol. Biol. Rep.* 2012; 39 (8): 7957–7963.
76. Schulz U.G., Flossmann E., Rothwell P.M. Heritability of ischemic stroke in relation to age, vascular risk factors, and subtypes of incident stroke in population-based studies. *Stroke* 2004; 35 (4): 819–824.
77. Shiber J.R., Fontane E., Adewale A. A Stroke registry: hemorrhagic vs ischemic strokes. *Am. J. Emerg. Med.* 2010; 28 (3): 331–333.
78. Stegerink B., Rosendaal F.R., Algra A. Genetic variation in fibrinogen; its relationship to fibrinogen levels and the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *J. Thromb. Haemost.* 2009; 7 (3): 385–390.
79. Slooter A.J., Rosendaal F.R., Tanis B.C. et al. Prothrombotic conditions, oral contraceptives, and the risk of ischemic stroke. *J. Thromb. Haemost.* 2005; 3 (6): 1213–1217.
80. Slowik A., Boratynska A., Turaj W. et al. Interleukin 1beta-511 C/T polymorphism and risk of aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2006; 77 (2): 279–280.
81. Slowik A., Dziedzic T., Pera J. et al. Coagulation factor XIII Val-34Leu polymorphism in patients with small vessel disease or primary intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc. Dis.* 2005; 19 (3): 165–170.
82. Slowik A., Dziedzic T., Turaj W. et al. A2 allele of GpIIa gene is a risk factor for stroke caused by large-vessel disease in males. *Stroke* 2004; 35 (7): 1589–1593.
83. Stankovic S., Majkic-Singh N. Genetic aspects of ischemic stroke: coagulation, homocysteine, and lipoprotein metabolism as potential risk factors. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2010; 47 (2): 72–123.
84. Szolnoki Z., Havasi V., Talian G. et al. Angiotensin II type-1 receptor A1166C polymorphism is associated with increased risk of ischemic stroke in hypertensive smokers. *J. Mol. Neurosci.* 2006; 28 (3): 285–290.
85. Tao H.M., Chen G.Z. Endothelial NO synthase gene polymorphisms and risk of ischemic stroke: a meta-analysis. *Neurosci. Res.* 2009; 64 (3): 311–316.
86. Touzé E., Rothwell P.M. Sex differences in heritability of ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2008; 39 (1): 16–23.
87. Traylor M., Farrall M., Holliday E.G. et al. Genetic risk factors for ischaemic stroke and its subtypes (the METASTROKE collaboration): a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet. Neurol.* 2012; 11 (11): 951–962.
88. Tybjaerg-Hansen A., Agerholm-Larsen B., Humphries S.E. et al. A common mutation (G-455->A) in the beta-fibrinogen promoter is an independent predictor of plasma fibrinogen, but not of ischemic heart disease. A study of 9,127 individuals based on the Copenhagen City Heart Study. *J. Clin. Invest.* 1997; 99 (12): 3034–3039.
89. Van Cott E.M., Laposata M. Laboratory evaluation of hypercoagulable states. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 1998; 12 (6): 1141–1166.
90. Volcik K.A., Ballantyne C.M., Hoogeveen R. et al. Intercellular adhesion molecule-1 G241R polymorphism predicts risk of incident ischemic stroke: Atherosclerosis Risk in Communities study. *Stroke* 2010; 41 (5): 1038–1040.
91. Wang C., Sun T., Li H. et al. Lipoprotein lipase Ser447Ter polymorphism associated with the risk of ischemic stroke: a meta-analysis. *Thromb. Res.* 2011; 128 (5): 107–112.
92. Wang W.Y., Zee R.Y., Morris B.J. Association of angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism with essential hypertension. *Clin. Genet.* 1997; 51 (1): 31–34.
93. Wang W.Y.S., Barratt B.J., Clayton D.G., Todd J.A. Genome-wide association studies: theoretical and practical concerns. *Nat. Rev. Genet.* 2005; 6 (2): 109–118.
94. Wang X., Cheng S., Brophy V.H. et al. A meta-analysis of candidate gene polymorphisms and ischemic stroke in 6 study populations: association of lymphotoxin-alpha in nonhypertensive patients. *Stroke* 2009; 40 (3): 683–695.
95. Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007; 447 (7145): 661–678.
96. Whisnant J.P. Modeling of risk factors for ischemic stroke. The Willis Lecture. *Stroke* 1997; 28 (9): 1840–1844.
97. Xin X.Y., Song Y.Y., Ma J.F. et al. Gene polymorphisms and risk of adult early-onset ischemic stroke: A meta-analysis. *Thromb. Res.* 2009; 124 (5): 619–624.
98. Yamada Y., Fuku N., Tanaka M. et al. Identification of CELSR1 as a susceptibility gene for ischemic stroke in Japanese individuals by a genome-wide association study. *Atherosclerosis* 2009; 207 (1): 144–149.
99. Ye F., Jin X.Q., Chen G.H. et al. Polymorphisms of interleukin-1 and interleukin-6 genes on the risk of ischemic stroke in a meta-analysis. *Gene* 2012; 499 (1): 61–69.
100. Yoon D., Park S.K., Kang D. et al. Meta-analysis of homogeneous subgroups reveals association between PDE4D gene variants and ischemic stroke. *Neuroepidemiology* 2011; 36 (4): 213–22.
101. Zakai N.A., Lange L., Longstreth W.T. et al. Association of coagulation-related and inflammation-related genes and factor VIIc levels with stroke: the Cardiovascular Health Study. *J. Thromb. Haemost.* 2011; 9 (2): 267–274.
102. Zhang Z., Xu G., Liu D. et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism contributes to ischemic stroke risk: a meta-analysis of 50 case-control studies. *PLoS One* 2012; 7 (10): e46495.
103. Zhao X., Jiang H. Quantitative assessment of the association between MTHFR C677T polymorphism and hemorrhagic stroke risk. *Mol. Biol. Rep.* 2013; 40 (1): 573–578.

A role of genetic factors in the development of individual predisposition to ischemic stroke

V.I. Korchagin, K.O. Mironov, O.P. Dribnokhodova, M.U. Maxsimova, S.N. Illarioshkin, M.M. Tanashyn, A.E. Platonov, G.A. Shipulin, A.A. Raskurazhev, M.A. Piradov

*Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia;
Research Center of Neurology, Moscow, Russia*

Keywords: stroke, predisposition, genetic factors, association analysis.

Intensive development of DNA analysis technologies and large-scale genome-wide association studies have led to accumulation of a large array of data on the relationship between genetic factors and various phenotypic manifestations, including monogenic and polygenic hereditary diseases. This greatly has extended the capabilities of clinical diagnostics and predictive medicine in the field of socially significant diseases. For example, a role of a genetic component of the risk for such a multifactorial and poly-

etiologic disease as stroke is now actively explored. Large-scale studies have revealed both general and specific genetic markers associated only with a certain type and subtype of stroke. This review analyzes the current state of the problem of using genetic markers for diagnosis of stroke predisposition, complex issues associated with multiplicity of risk factors for stroke, and possible development in this area.

Контактный адрес: Корчагин Виталий Иванович – канд. биол. наук, науч. сотр. научной группы разработки новых методов выявления генетических полиморфизмов ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а. E-mail: vitaly_korchagin@rambler.ru;

Миронов К.О. – рук. науч. группы разработки новых методов выявления генетических полиморфизмов ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора;

Дрибноходова О.П. – науч. сотр. научной группы разработки новых методов выявления генетических полиморфизмов ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора;

Максимова М.Ю. – рук. 2-го неврол. отд. ФГБНУ НЦН;

Иллариошкин С.Н. – зам. директора по научной работе ФГБНУ НЦН;

Танашян М. М. – зам. директора по научной и лечебной работе, руководитель 1-го неврол. отд. ФГБНУ НЦН;

Платонов А.Е. – зав. лаб. эпидемиологии природно-очаговых инфекций ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора;

Шипулин Г.А. – заведующий отделом молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора;

Раскуржаев А.А. – врач-невролог 1-го неврол. отд. ФГБНУ НЦН;

Пирадов М.А. – директор ФГБНУ НЦН.

НАУЧНОМУ ЦЕНТРУ НЕВРОЛОГИИ – 70 ЛЕТ

ХРОНИКА ЮБИЛЕЙНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ

Юбилейный для Научного центра неврологии 2015 год был насыщен научными, научно-образовательными и торжественными мероприятиями.

Одним из первых событий, приуроченных к знаменательной дате, стала прошедшая 8–10 октября Юбилейная конференция по минимально инвазивной нейрохирургии, посвященная памяти основоположника отечественной функциональной нейрохирургии, профессора Э.И. Канделя (1923–1990). В рамках конференции был проведен курс лекций по функциональной, стереотаксической и минимально инвазивной нейрохирургии. Конференцию посетили более 200 участников. Среди докладчиков выступали всемирно известные сосудистые и спинальные нейрохирурги – Ю. Хернесниemi (Финляндия), К. Славин (США), Р. Галицио (Италия), И. Ертель (Германия), Э. Корнипс (Нидерланды), С. Гори (Индия).

12 ноября 2015 г. состоялся Форум «От фундаментальной нейронауки к практике», который стал первым междисциплинарным мероприятием для трансфера исследовательских результатов в области неврологии и нейронаук в национальную предпринимательскую систему. Форум был подготовлен Советом молодых ученых Научного центра неврологии и поддержан ФАНО России. На одной площадке удалось собрать представителей научного сообщества, врачей, программистов, инженеров и представителей бизнес-сообщества. Среди участников Форума наряду с ведущими российскими и зарубежными исследователями были студенты старших курсов вузов, аспиранты и молодые научные сотрудники. Научный бой молодых ученых Научного центра неврологии охватывал современные тренды нейронаук, в т.ч. вопросы нейрогенетики, нейровизуализации и использования математического моделирования. Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере провел в рамках Форума финал конкурса прикладных идей молодых ученых в области нейронаук, в котором восемь проектов получили премии на развитие своих идей по 200 тыс. руб. в год.

25 ноября 2015 г. в пресс-центре МИА «Россия сегодня» состоялась мультимедийная пресс-конференция, посвя-

щенная юбилею Центра «70 лет Научному центру неврологии: российские инновации при лечении инсульта и для реабилитации пациентов», на которой директор ФГБНУ НЦН, член-корреспондент РАН М.А. Пирадов, заместитель директора по научной и лечебной работе, профессор М.М. Танашян рассказали об основных достижениях неврологов, доступности современной медицинской помощи и инноваций в области лечения неврологических заболеваний у российских пациентов, основных проблемах, с которыми сталкиваются родственники больных, а также ответили на вопросы представителей пациентских сообществ, информационных агентств, общественно-политических, потребительских и специализированных СМИ и представителей радио и телевидения.

Торжественное заседание Ученого совета, посвященное 70-летию юбилею Научного центра неврологии, состоялось 2 декабря 2015 г. С самого утра в Центре царил атмосфера праздника, по радио звучали поздравления и музыка. В этот день состоялось открытие памятной стены с фотографиями ведущих ученых, работавших в Научном центре неврологии в разные годы. Теплыми словами вспоминал коллектив Центра своих коллег – основоположников многих ключевых направлений неврологии и нейронаук в России, ученых с мировыми именами и директоров Центра.

Во второй половине дня 2 декабря Научный центр неврологии распахнул двери для гостей. Коллектив Центра лично приветствовал руководитель ФАНО России М.М. Котюков, заместитель министра здравоохранения Российской Федерации С.А. Краевой зачитал обращение министра здравоохранения Российской Федерации В.И. Скворцовой, с поздравлениями выступили представители администрации Президента РФ, депутаты Государственной Думы, руководители крупнейших медицинских и научных центров, неврологических кафедр России и центров, сотрудничающих с Научным центром неврологии.

Исторические аспекты становления Центра неврологии, этапы его развития и славного пути от «Победы к победе (1945–2015)» были представлены гостям в фильме, посвященном 70-летию юбилею. В нем были показаны основные про-



Юбилейная конференция, посвященная памяти профессора Э.И. Канделя, 8–10 октября 2015 г.

Победители конкурса идей на форуме «От фундаментальной нейронауки к практике», 12 ноября 2015 г.



Дирекция Научного центра неврологии, январь 2016 г.



Руководитель ФАНО России М.М. Котюков приветствует гостей Научного центра неврологии на торжественном юбилейном Ученом совете, 2 декабря 2015 г.

рвные достижения в области неврологии и нейронаук, доступные пациентам благодаря работе сотрудников Центра.

Ярким продолжением юбилейного дня стал III Национальный конгресс «Неотложные состояния в неврологии», также приуроченный к 70-летию Центра. Конгресс прошел 3–4 декабря 2015 г. в Здании Правительства Москвы и вызвал большой интерес врачей различных специальностей, сотрудников образовательных и медицинских научных учреждений. Мероприятие посетили более 1200 участников из 115 городов России и ближнего зарубежья.

В рамках Конгресса состоялось ставшее уже традиционным с 2011 г. вручение премии имени профессора П.Я. Гапонюка в области сосудистой патологии мозга. Лауреата-



Форум «От фундаментальной нейронауки к практике», 12 ноября 2015 г.

ми премии стали научные коллективы из Екатеринбурга и Москвы. Первой премии удостоился научный коллектив под руководством академика РАН В.В. Крылова за работу «Хирургия и интенсивная терапия церебрального инсульта». Вторую премию получил коллектив под руководством профессора А.С. Кадыкова за работу «Механизмы нейропластичности и восстановление нарушенных функций после инсульта», а третью премию – научный коллектив из Екатеринбурга под руководством профессора А.А. Белкина за работу «Нейрореанимационное роботизированное телеконсультирование».

2015 год запомнится коллективу Центра как праздничный, торжественный и юбилейный, как год, когда были подведены промежуточные итоги и намечены дальнейшие перспективные пути развития.

Являясь сегодня ведущим неврологическим учреждением России, крупнейшим научно-исследовательским, лечебно-диагностическим и образовательным центром нашей страны, оснащенным современным оборудованием и способным решать любые задачи в области неврологии и нейронаук, Центр взял курс на новые рубежи. Одним из этих направлений стало раскрытие резервных возможностей не только больного, но и здорового мозга, которое полностью отвечает вызовам времени и провозглашено в мире важнейшим приоритетом, способным драматически преобразовать ход развития общества в XXI веке.



«70 лет Научному центру неврологии: российские инновации при лечении инсульта и для реабилитации пациентов», пресс-центр МИА «Россия сегодня», 25 ноября 2015 г.



Вручение премии имени профессора П.Я. Гапонюка в области сосудистой патологии мозга 2015 г. в рамках III Национального конгресса «Неотложные состояния в неврологии», 3–4 декабря 2015 г.



Медали заслуженным сотрудникам Научного центра неврологии, выпущенные к юбилею Научного центра неврологии, 2 декабря 2015 г.



ВСЕРОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
НЕВРОЛОГОВ



XIV научно-практическая конференция
**Демиелинизирующие заболевания
нервной системы**

7 апреля 2016

Москва, Новый Арбат 36

МЕДЗНАНИЯ⁺

+7(495) 614 43 63, 614 40 61
www.medQ.ru info@medQ.ru



MedQ+



МЕКСИДОЛ®

этилметилгидроксипиридина сукцинат



В клинической практике с 1996 года



Препарат выбора
№1*



- 🧠 Оригинальный
этилметилгидроксипиридина сукцинат
- 🧠 Противоишемическое действие**
антигипоксанта́нный и антиоксидантны́й
эффекты
- 🧠 Патогенетический препарат в терапии
цереброваскулярных болезней***
- 🧠 Базовая терапия ишемического
инсульта****

* Награда Russian Pharma Awards 2014 за достижения в области фармации.

1 место в номинации «Препарат выбора при лечении ишемических расстройств, вызванных спазмом сосудов головного мозга».

** Погорелый В.Е., Арлыт А.В., Гаевый М.Д. с соавт. «Противоишемические эффекты производных 3-оксипиридина при цереброваскулярной патологии». Экспериментальная и клиническая фармакология, 1999, Том 62, № 5, с.15-17.

Нецхлуренко Н.И., Василевская Л.А. с соавт. «Эффективность препарата «Мексидол» при экспериментальной ишемии головного мозга». Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2006, приложение 1.

*** МКБ10, I60-I69 Цереброваскулярные болезни.

**** Стандарт специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга № 1740н от 29.12.12.

ООО «ВЕКТОРФАРМ»
Эксклюзивный дистрибьютор лекарственных
препаратов ООО «НПК «ФАРМАСОФТ»



УЧАСТИЕ В РАБОТЕ XXIII РОССИЙСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО КОНГРЕССА «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

11–14 АПРЕЛЯ 2016 ГОДА
В ЦЕНТРЕ МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ МОСКВЫ,
КРАСНОПРЕСНЕНСКАЯ НАБЕРЕЖНАЯ, Д. 12

- ◆ **Новое направление Конгресса** – создание научной площадки для института главных внештатных специалистов Министерства здравоохранения Российской Федерации. Участники Конгресса получат возможность ознакомиться с основными достижениями, приоритетными направлениями и перспективами развития различных областей здравоохранения, главные внештатные специалисты – представить свои научные школы и новейшие клинические рекомендации вверенных им отраслей медицинской науки.

Регистрация и заявки участников на сайте www.chelovekilekarstvo.ru.

Предварительная регистрация на сайте <http://www.chelovekilekarstvo.ru>

Регистрация во время проведения Конгресса – в холле первого этажа Конгресс-центра.

Регистрация для лиц без оплаты оргвзноса обязательна.

Полная информация по Конгрессу размещена на сайте <http://www.chelovekilekarstvo.ru>

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- ◆ Внутренние болезни
- ◆ Гастроэнтерология
- ◆ Гинекология
- ◆ Кардиология
- ◆ Клиническая фармакология
- ◆ Педиатрия (антибактериальная терапия)
- ◆ Педиатрия (гастроэнтерология раннего возраста)
- ◆ Педиатрия (догоспитальная помощь)
- ◆ Педиатрия (кардиология)
- ◆ Педиатрия (скорая и неотложная помощь)
- ◆ Клиническая иммунология и аллергология

Курс обучения 16 академических часов. Запись слушателей предварительная, не позднее первого дня работы Школы. По окончании Школы выдается Сертификат с лицензией образовательного учреждения. Слушатели, обучающиеся по направлению Организации, получают Свидетельство на 4–16 кредитов.

ТЕЗИСЫ:

- ◆ Тезисы для публикации в Сборнике принимаются до 15 января 2016 г.
- ◆ Стоимость публикации одной работы составляет 500 рублей с учетом НДС.

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ:

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- ◆ Внутренние болезни
- ◆ Гастроэнтерология
- ◆ Кардиология
- ◆ Клиническая фармакология
- ◆ Провизор
- ◆ Стоматология

В Конкурсе научных работ молодых ученых могут участвовать лица в возрасте до 35 лет без ученой степени

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ

- ◆ «Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека»

В Конкурсе студенческих научных работ могут участвовать студенты 4–6 курсов медицинских и фармацевтических вузов

В студенческих работах допускается один соавтор-студент

МОСКВА

<http://www.chelovekilekarstvo.ru>

КОНТАКТЫ:

Общие вопросы: info@chelovekilekarstvo.ru

Тезисы: tesis@chelovekilekarstvo.ru

Научная программа, школы, конкурсы, договоры: trud@chelovekilekarstvo.ru

Выставка: stend@chelovekilekarstvo.ru

109029, г. Москва, ул. Нижегородская, 32, стр. 5, оф. 210, Тел./факс: +7 (499) 584 4516



XXIII Российский национальный конгресс
«Человек и лекарство»
11–14 апреля 2016





Центр реабилитации

Три сестры

«Три сестры» – центр реабилитации современного европейского уровня, новейшие методики восстановительной медицины и индивидуальный подход к каждому пациенту.

- **Неврологические заболевания:** инсульт, полиневропатии различного генеза, рассеянный склероз, последствия перенесенного энцефалита/менингита, паркинсонизм, ДЦП;
- **Состояния после операции на головном мозге;**
- **Черепно-мозговые травмы;**
- **Спинальные травмы (все отделы позвоночника);**
- **Пред- и послеоперационная подготовка по эндопротезированию суставов;**
- **Остеохондроз;**
- **Ампутация конечности;**
- **Любые переломы и полипереломы.**

Бесплатный звонок по России: 8 (800) 555 29 82
 Регистратура: +7 (495) 287 49 49
 Адрес: МО, Щёлковский р-н., д. Райки, ул. Чеховская, д.1

Телефон горячей линии: +7 (499) 755 77 75
 E-mail: doctor@three-sisters.ru
 www.three-sisters.ru

9-10 ИЮНЯ
2016 г.

Здание Правительства Москвы
ул. Новый Арбат, д. 36/9

В рамках **Конгресса** пройдет работа
ежегодной сессии для руководителей и
сотрудников региональных
сосудистых центров и первичных
сосудистых отделений

VIII Международный конгресс

НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ

2016

«НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ КАК ОСНОВА ЛЕЧЕБНОГО ПРОЦЕССА: СТРАТЕГИЯ, ТАКТИКА, РЕАЛИЗАЦИЯ»

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НАУЧНОЙ ПРОГРАММЫ:

- Фармакотерапия
- Боль. Терапия боли
- Нормализация работы сердечно-сосудистой, дыхательной систем
- Коррекция двигательных расстройств
- Коррекция когнитивных нарушений
- Коррекция эндокринных расстройств
- Лечебное питание: клиническое питание, нутритивная поддержка
- Предупреждение вторичных осложнений, связанных с неподвижностью
- Коррекционная педагогика
- Предупреждение психо-эмоциональных осложнений

ИНФОРМАЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА



ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР КОНГРЕССА

ООО «ДИАЛОГ» | dialog2008@inbox.ru
tv_press@inbox.ru
www.expodialog.ru



135
лет

со дня рождения
В.Ф. Зеленина

- 31 марта-1 апреля, **Тула** XXII Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.tula2016.rnmot.ru
- 21-22 апреля, **Ижевск** XXIII Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.izhevsk2016.rnmot.ru
- 19-20 мая, **Ставрополь** III Съезд терапевтов Северо-Кавказского федерального округа
www.stavropol2016.rnmot.ru
- 26-27 мая, **Ярославль** XXIV Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.yaroslavl2016.rnmot.ru
- 9-10 июня, **Нальчик** XXV Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.nalchik2016.rnmot.ru
- 22-23 сентября, **Якутск** II Съезд терапевтов Республики Саха (Якутия)
www.yakutsk2016.rnmot.ru
- 29-30 сентября, **Самара** XXVI Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.samara2016.rnmot.ru
- 6-7 октября, **Новосибирск** V Съезд терапевтов Сибири и Дальнего Востока
www.novosibirsk2016.rnmot.ru
- 20-21 октября, **Саранск** XXVII Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.saransk2016.rnmot.ru
- 27-28 октября, **Екатеринбург** III Съезд терапевтов Уральского федерального округа
www.ural2016.rnmot.ru
- 23-25 ноября, **Москва** XI Национальный конгресс терапевтов
www.congress2016.rnmot.ru
- 15-16 декабря, **Чебоксары** XXVIII Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.cheboksary2016.rnmot.ru

2016

Подробности на сайте www.rnmot.ru

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: (495) 518-26-70
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

Конгресс-оператор:

ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

Продолжается подписка
на 2016 г. через издательство
ЗАО «РКИ Северо пресс»

12 месяцев (четыре журнала в год) **1900 руб.**
6 месяцев (два журнала в полугодие) **950 руб.**
3 месяца (один журнал) **475 руб.**

Подписной индекс
в каталоге «Пресса России»

29662
на полугодие

11878
на год

www.annaly-nevrologii.ru

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

ОБЩЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

БЛАНК-ЗАКАЗ на 2016 год

Название организации (или ФИО) _____

Адрес (с почтовым индексом) _____

Телефон: _____ E-mail: _____

Номера журналов: (1, 2, 3, 4) нужное отметить

Отправьте заполненный бланк-заказ и квитанцию, оплаченную в любом отделении Сбербанка РФ (или их копию) по адресу: **125130, Москва, 4-й Новоподмосковный пер., д. 4, ЗАО «РКИ Северо пресс»**, тел.: **(499) 159-98-47** или по E-mail: **soveropress@bk.ru**

Извещение

ЗАО «РКИ Северо пресс»

Форма № ПД-4
КПП: **770401001**

(наименование получателя платежа)

7	7	0	4	1	9	3	7	2	1	4	0	7	0	2	8	1	0	5	0	0	1	7	0	0	0	4	0	7
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

(ИНН получателя платежа) (номер счета получателя платежа)

в **ОАО «Банк Москвы»** БИК **044525219**
(наименование банка получателя платежа)

Номер кор./сч. банка получателя платежа **30101810500000000219**

Журнал «Анналы клинической и экспериментальной неврологии»
(наименование платежа)

(номер лицевого счета (код) плательщика)

Ф.И.О. плательщика _____

Адрес плательщика _____

Сумма платежа _____ руб. _____ коп. Сумма платы за услуги _____ руб. _____ коп.

Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 _____ г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен.

Подпись плательщика _____

Кассир

Квитанция

ЗАО «РКИ Северо пресс»

КПП: **770401001**

(наименование получателя платежа)

7	7	0	4	1	9	3	7	2	1	4	0	7	0	2	8	1	0	5	0	0	1	7	0	0	0	4	0	7
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

(ИНН получателя платежа) (номер счета получателя платежа)

в **ОАО «Банк Москвы»** БИК **044525219**
(наименование банка получателя платежа)

Номер кор./сч. банка получателя платежа **30101810500000000219**

Журнал «Анналы клинической и экспериментальной неврологии»
(наименование платежа)

(номер лицевого счета (код) плательщика)

Ф.И.О. плательщика _____

Адрес плательщика _____

Сумма платежа _____ руб. _____ коп. Сумма платы за услуги _____ руб. _____ коп.

Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 _____ г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен.

Подпись плательщика _____

Кассир

