

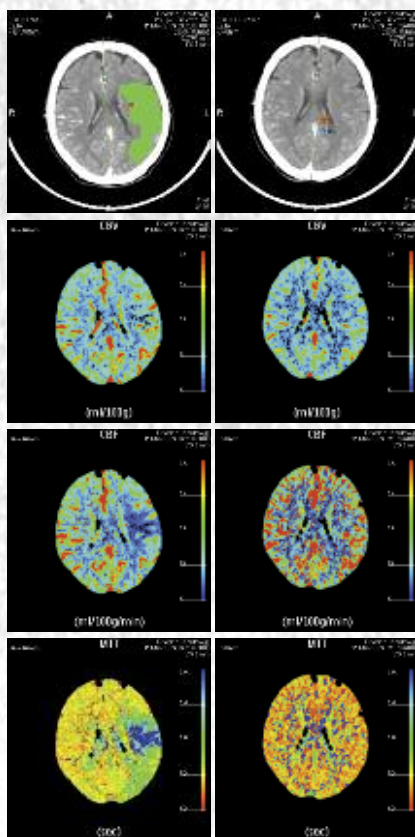
# Анналы

клинической и экспериментальной

# НЕВРОЛОГИИ



3



## Оригинальные статьи

### *Клиническая неврология*

Супратенториальные инфаркты: функциональная реорганизация сенсомоторной коры

Моторное представительство m. abductor pollicis brevis при проведении нТМС

Кардиоэмболический инсульт

Иммунологические изменения в остром периоде ишемического инсульта

Цераксон в остром периоде полушарного ишемического инсульта

### Технологии

Навигационная система транскраниальной магнитной стимуляции

### Клинический разбор

Коморбидность в ангионеврологической практике

### Научный обзор

Эпизодическая память

### Кафедра

Кафедра фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии МБФ РНИМУ им. Н.И. Пирогова

# МЕКСИДОЛ®

Возрождает  
**ЭНЕРГИЮ  
ЖИЗНИ**

**Эталон антиоксидантной  
нейропротекции**

Применение Мексидола®  
в неврологии:

Острые нарушения мозгового кровообращения

Энцефалопатии различного генеза

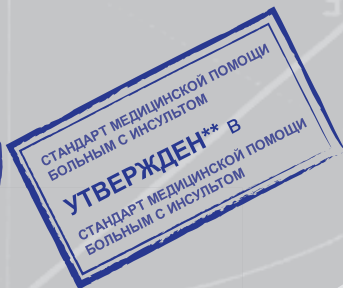
Черепно-мозговая травма и ее последствия

Легкие когнитивные расстройства  
атеросклеротического генеза

Синдром вегетативной дистонии

Тревожные расстройства при невротических и  
неврозоподобных состояниях

**В клинической практике с 1996 года**



Журнал Научного совета по неврологии Российской Федерации  
ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН

Главный редактор

З.А. Сулина

Заместители главного редактора

С.Н. Иллариошкин      М.А. Пирадов

Ответственные секретари

Е.В. Гнедовская      В.М. Пивоварова

Редакционная коллегия

Г.Н. Авакян      Н.Н. Боголепов  
Ю.Я. Варакин      Т.С. Гулевская  
И.А. Завалишин      А.С. Кадыков  
Л.А. Калашникова      В.Н. Корниенко  
В.Г. Скребицкий      М.М. Танащян  
Н.Н. Яхно

Редакционный совет

Г.Н. Бельская      А.И. Григорьев  
М.Ф. Исмагилов      Е.И. Гусев  
Л.Б. Лихтерман      С.А. Лимборская  
К.В. Лядов      В.В. Машин  
М.М. Одинак      П.И. Пилипенко  
С.В. Прокопенко      В.И. Скворцова  
А.А. Скоромец      А.И. Федин  
И.Д. Столяров      Л.А. Черникова  
Л.Г. Хаспеков      В.И. Шмырев  
В.П. Чехонин

# Анналы

клинической и экспериментальной

# НЕВРОЛОГИИ

Annals of clinical and experimental neurology

Том 6. № 3 2012

УЧРЕДИТЕЛИ: ФГБУ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ» РАМН и ЗАО «РКИ СОВЕРО ПРЕСС».

© Издатель ЗАО «РКИ Соверо пресс». Президент В.Б. Тараторкин. Генеральный директор Е.М. Акимова,

отдел развития и распространения: К.А. Бабаскина, арт-директор: Е.В. Анферова, редакторы: М.И. Лаптева, С.М. Сосновская, технический редактор: А.В. Калгушкина.  
Россия, 125130 Москва, 4-й Новоподмосковный пер., д. 4. Тел./факс: +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.soveropress.ru](http://www.soveropress.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 3 000. Подписной индекс в каталоге «Пресса России»: 29662.

На 1-й с. обложки: фрагмент рисунка 1 из статьи М.А. Пирадова, Д.В. Сергеева, М.В. Кротенковой (с. 33).

## В номере:

---

### Оригинальные статьи

4

#### *Клиническая неврология*

Функциональная реорганизация сенсомоторной коры при двигательных нарушениях различной выраженности у больных с хроническими супратенториальными инфарктами

*Л.А. Добрынина, Е.И. Кремнева, Р.Н. Коновалов, А.С. Кадыков – ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)*

---

Картирование моторного представительства m. abductor pollicis brevis у здоровых добровольцев с применением навигационной транскраниальной магнитной стимуляции NBS eXimia Nexstim 14

*А.В. Червяков, М.А. Пирадов, М.А. Назарова, Н.Г. Савицкая, Л.А. Черникова, Р.Н. Коновалов – ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)*

---

Кардиоэмболический инсульт: полушарные особенности церебральной, системной и интракардиальной гемодинамики 18

*С.М. Кузнецова, М.С. Егорова – Отдел сосудистой патологии головного мозга ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины» (Киев, Украина)*

---

Иммунологические изменения в остром периоде ишемического инсульта 25

*И.Г. Журнова, М.Ю. Максимова, Л.В. Комелькова, Ю.Я. Варакин, Т.А. Болотова – ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)*

---

Применение Цераксона в остром периоде полушарного ишемического инсульта: клиническая и КТ-перфузионная оценка 31

*М.А. Пирадов, Д.В. Сергеев, М.В. Кротенкова – Научный центр неврологии РАМН (Москва)*

---

## Технологии

37

Новый шаг к персонализированной медицине. Навигационная система транскраниальной магнитной стимуляции (NBS eXimia Nexstim)

*А.В. Червяков, М.А. Пирадов, Н.Г. Савицкая, Л.А. Черникова, Е.И. Кремнева – ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)*

---

## Клинический разбор

47

Коморбидность в ангионеврологической практике

*М.М. Танащян, О.В. Лагода, С.А. Ключников, М.Н. Захарова, Л.Н. Максюткина – ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)*

---

## Научный обзор

53

Эпизодическая память: неврологические и нейромедиаторные механизмы

*А.Г. Полупнина, Е.А. Брюн – Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения города Москвы*

---

## Кафедра

61

Кафедра фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

*Л.В. Стаховская – Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Москва)*

# Функциональная реорганизация сенсомоторной коры при двигательных нарушениях различной выраженности у больных с хроническими супратенториальными инфарктами

Л.А. Добрынина, Е.И. Кремнева, Р.Н. Коновалов, А.С. Кадыков

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

*Двигательное восстановление после ишемического инсульта (ИИ) связывают с реорганизацией мозговых нейронных сетей. Результаты функциональных МРТ (фМРТ) исследований их функционирования у больных с нетяжелыми двигательными нарушениями указывают на возможность использования паттерна активации для функционального прогноза. В то время как особенности и клиническое значение паттернов активации коры у больных с тяжелыми и выраженными двигательными нарушениями, возможности их эффективного функционирования в условиях различной степени структурного поражения основных звеньев сенсомоторной системы – кортикоспинального тракта (КСТ) и первичной сенсомоторной коры (СМК) – не изучены. Было обследовано 25 невыборочных пациентов (13 мужчин, 12 женщин, средний возраст –  $38,0 \pm 5,9$  лет) в хронической стадии супратенториального ИИ. В соответствии с возможностью пользования рукой больные были поделены на три группы функционального исхода. Изучение особенностей активации СМК проводилось методом фМРТ-BOLD (Siemens Avanto, 1.5 T) при использовании блоковой пассивной парадигмы движений указательного пальца паретичной кисти. Статистические групповые карты региональной активации показали значительные различия между группами больных с разным функциональным исходом в виде уменьшения объема активации в СМК пораженного полушария, смещения пика активации в непервичные моторные зоны по мере нарастания двигательных расстройств. Выявлена зависимость объема активации в СМК от структурной сохранности КСТ, оцененного индексом фракционной анизотропии. Статистические индивидуальные карты активации показали наличие у 38% больных групп с неблагоприятным (грубый парез, плегия) и умеренным (выраженный парез) восстановлением активации в СМК пораженного полушария с физиологической латерализацией разной степени, что характерно для группы с хорошим восстановлением (легкий и умеренный парез). Полученные данные не позволяют рассматривать паттерн активации коры в качестве маркера двигательного восстановления и использовать его для прогноза нарушенных функций у больных с тяжелыми и выраженными двигательными нарушениями. Результаты нашего исследования указывают на то, что формирование и функционирование сенсомоторных сетей различны в условиях разной сохранности КСТ, а их эффективная работа возможна при определенной степени сохранности КСТ.*

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, двигательное восстановление, фМРТ, паттерн активации сенсомоторной коры, фракционная анизотропия

Исследования двух последних десятилетий позволили уточнить патофизиологическую основу восстановления нарушенных двигательных функций после ИИ – функциональную реорганизацию мозговых нейронных сетей с усиленной работой ее физиологических звеньев и вовлечением областей мозга в норме менее задействованных [1, 7, 13, 15, 20–23, 27, 28, 31]. Предпосылки данных представлений были заложены ставшими уже классическими экспериментальными работами P.L. Strick [26] о существовании независимых двигательных путей, идущих от моторной коры (МК), премоторной коры (ПМК), дополнительной моторной коры (ДМК), имеющих отдельные проекционные волокна, к мотонейронам спинного мозга и взаимосвязи на уровне коры, что позволяет осуществлять движение при повреждении одного из них.

Последующими многочисленными исследованиями фМРТ с парадигмой активных движений в паретичной кисти была показана прямая зависимость клинического улучшения от активации первичной СМК пораженного полушария (благоприятный паттерн) и обратная зависимость от активации не первичных моторных зон, особенно непораженного полушария (неблагоприятный паттерн) [9–11, 16, 18, 22, 29].

Огромное практическое значение имеет поиск факторов, определяющих функциональную реорганизацию сенсомоторной коры и эффективность ее работы после перенесенного ИИ. Ранее было установлено, что интактность МК позволяет со временем восстанавливать физиологический межполушарный баланс [14]. N.S. Ward и соавт. [30] при исследовании 8 пациентов с нетяжелыми двигательными

расстройствами установили обратную зависимость гиперактивации некоторых моторных зон обоих полушарий при фМРТ от состояния КСТ, оцененного транскраниальной магнитной стимуляцией (ТМС). Авторы сделали вывод, что нарушение целостности КСТ приводит к усилению работы вторичной моторной системы обоих полушарий, что менее эффективно для восстановления функции по сравнению с первичной моторной системой. J.D. Schaechter и соавт. [24] при исследовании 10 пациентов с нетяжелыми двигательными расстройствами выявили зависимость степени активации СМК на неповрежденной стороне и вентрально от зоны руки на стороне поражения от состояния КСТ, оцененного трактографией диффузионно-тензорной МРТ (ДТ МРТ). С.М. Stinear и соавт. [25] при обследовании 17 пациентов с нетяжелыми двигательными расстройствами до и после кинезотерапии установили, что в подгруппе пациентов с отсутствием М-ответа при ТМС и низкой фракционной анизотропии (ФА) при ДТ МРТ вне зависимости от паттерна активации функционального улучшения не отмечалось.

В доступной литературе мы не встретили исследований об особенностях формирования паттерна реорганизации корковой активации у больных с тяжелыми и выраженными двигательными нарушениями, возможности его эффектив-

ного функционирования в условиях различной степени структурного поражения основных звеньев сенсомоторной системы – КСТ и первичной СМК. Представляется крайне важным уточнение возможности использования феномена паттерна благоприятной реорганизации сенсомоторной коры в качестве прогностического или целевого при проведении реабилитации у больных с тяжелыми и выраженными двигательными нарушениями.

**Цель исследования:** уточнить особенности, клиническую значимость, закономерности формирования и функционирования паттернов активации СМК при двигательных нарушениях различной выраженности у больных с хроническими супратенториальными инфарктами.

## Материал и методы

В исследование было включено 25 невыборочных пациентов (13 мужчин, 12 женщин, средний возраст –  $38,0 \pm 5,9$  лет) с гемипарезом различной степени выраженности, перенесшие единственный ИИ супратенториальной локализации. Оно проводилось за 6–17 мес до обследования ( $9,9 \pm 3,4$  мес). Все больные проходили повторные курсы классической реабилитации, включающей лечебную физкультуру, массаж,

таблица 1: Общая характеристика клинических и МРТ-данных.

Больной	Возраст (лет)	Пол	Парез кисти (баллы)	Исход восстановления (группы)	ФА (индекс, %)			Объем региональной активации (мм <sup>3</sup> )				ИЛ активации СМК	ИЛ активации ВСМК	Повреждение МК	Повреждение СК
					Внутр. капсула	Ножка мозга	Мост	СМК пп (4, 3, 2, 1 поля Бродмана)	СМК нп (4, 3, 2, 1 поля Бродмана)	ВСМК пп (6, 7, 39, 40 поля Бродмана)	ВСМК нп (6, 7, 39, 40 поля Бродмана)				
1	42	м	5	I	44	28	58	0	0	486	243		-0,3	0	0
2	37	ж	5	I	38	78	50	0	0	0	0			1	1
3	44	м	5	I	31	30	46	0	0	1566	1323		-0,1	0	0
4	40	м	5	I	15	37	59	0	0	0	0			2	1
5	40	м	5	I	21	30	33	0	0	0	1350		1	0	0
6	40	м	5	I	16	34	57	276	351	1917	3348	0,7	-0,5	0	1
7	36	ж	5	I	26	79	52	2511	1296	13986	21033	-0,3	0,2	0	1
8	40	ж	5	I	21	41	37	7020	0	4266	1269	-1	-0,5	0	0
9	40	ж	5	I	17	54	54	7101	3051	8883	6345	-0,4	-0,2	0	0
10	22	ж	4	I	65	41	63	3672	702	13230	7317	-0,7	-0,3	0	0
11	40	м	4	I	56	39	46	0	999	0	945	1	1	0	0
12	42	м	4	I	13	36	60	2565	0	4698	648	-1	-0,8	0	0
13	36	м	4	I	41	50	52	0	297	1161	3051	1	0,4	0	0
14	45	ж	3	II	68	69	54	0	459	783	7209	1	0,8	1	1
15	45	м	3	II	58	88	67	3023	0	513	783	-1	0,2	0	0
16	40	ж	3	II	64	68	73	0	1674	3699	7290	1	0,3	2	2
17	44	м	3	II	55	55	65	4050	3105	2403	11934	-0,1	0,7	1	1
18	39	ж	3	II	62	69	63	9234	1189	6750	6534	-0,8	-0,02	0	0
19	37	ж	2	III	70	67	68	1134	0	675	6696	-1	0,8	0	0
20	30	м	2	III	77	69	70	5589	0	1188	162	-1	-0,8	0	0
21	45	м	1	III	83	97	83	4374	108	3159	189	-0,1	-0,9	0	0
22	32	ж	1	III	98	96	101	10233	1296	6777	8127	-0,8	0,09	0	0
23	29	ж	1	III	83	90	99	11934	189	3483	12852	-0,1	0,6	0	0
24	27	м	1	III	76	93	87	10989	1998	25519	7992	-0,7	-0,5	0	0
25	38	ж	1	III	102	97	101	6696	4455	5562	16281	-0,2	0,5	1	0

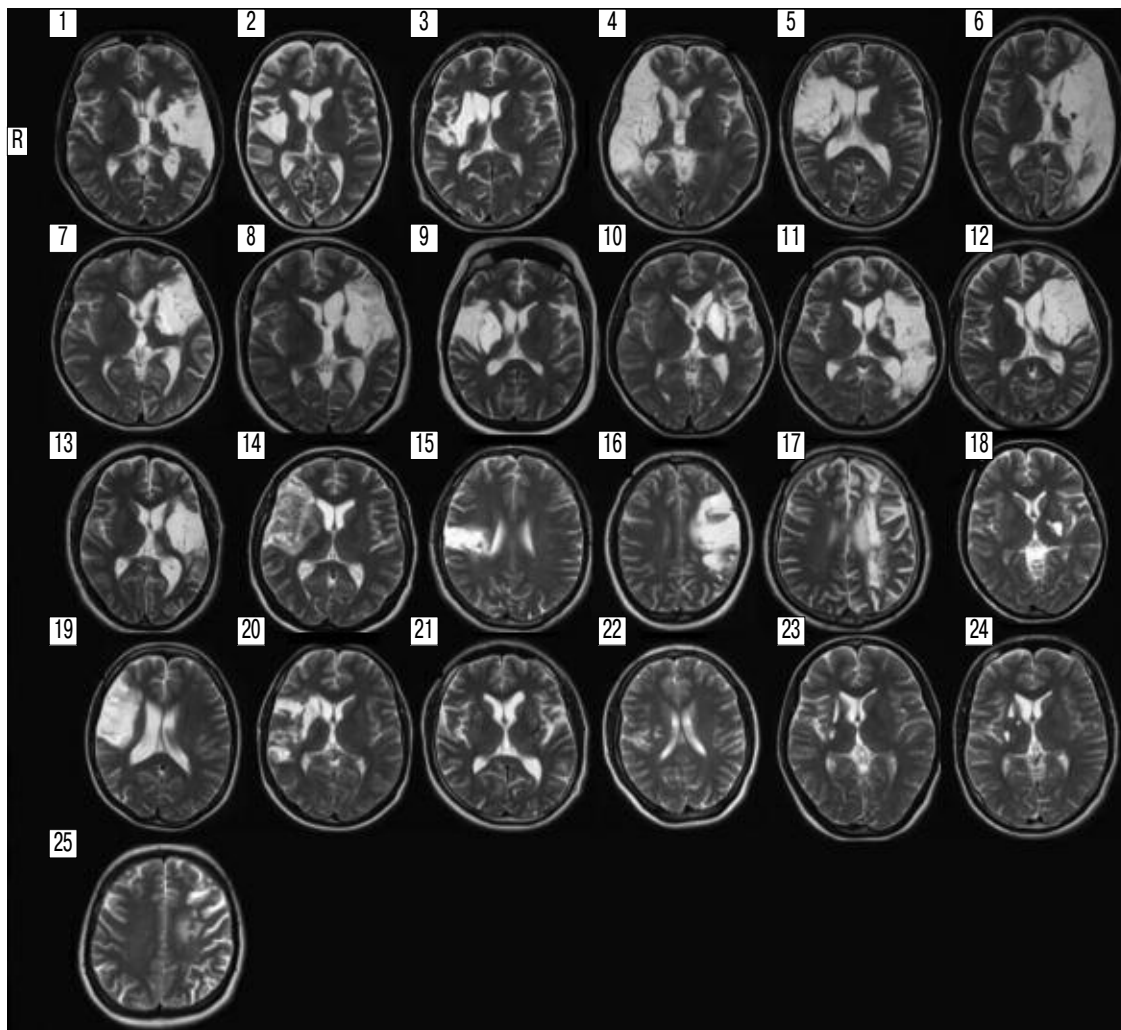


рис. 1: МРТ T2-ВИ исследованных пациентов. Срез на уровне наиболее вероятного вовлечения КСТ в зону инфаркта. Данные соответствуют таковым в табл. 1.

физиотерапевтические процедуры, а при наличии выраженного грубого пареза и плегии – роботизированной терапии. Общая характеристика больных и результатов МРТ исследования представлены в табл. 1 и рис.1.

**Клиническая оценка**

Двигательная функция кисти оценивалась по шкале НИИ неврологии РАМН для спастического пареза (1982): отсутствие двигательных нарушений – 0 баллов; легкий парез (движения: объем – 75–100% от нормы; характер – снижение темпа) – 1 балл; умеренный парез (движения: объем – 50–75% от нормы; характер – неловкие) – 2 балла; выраженный парез (движения: объем – 25–50% от нормы; характер – глобальные) – 3 балла; грубый парез (движения: объем – 25% от нормы; характер – крайне ограниченные) – 4 балла; плегия (активных движений нет) – 5 баллов [4, 5].

**Протокол МРТ исследований**

Исследования были проведены на МР-сканере Siemens Magnetom Avanto 1,5Т одномоментно в следующих режимах:

- 1) T2-взвешенные изображения (T2-ВИ) в аксиальной плоскости для определения локализации и объема

поражения с параметрами: TR=4000 мсек, TE=106 мсек, FOVread=230 мм, размер воксела – 5x5x5 мм;

- 2) диффузионно-тензорные изображения (ДТИ) для последующего расчета ФА с параметрами: режим одиночной спин-эхо эхо-планарной пульсовой последовательности TR=3400 мс, TE=102 мс, в 20-ти равномерно распределенных направлениях пробного движения  $b=1000 \text{ сек/мм}^2$ , FOV=230 мм, размер воксела – 5x5x5 мм;
- 3) T1-mpr (3D-T1 градиентное эхо) для последующей реконструкции коры, анатомического расположения функциональной активности. Проведено 176 сагитальных срезов через весь объем вещества головного мозга с параметрами: TR – 1940 мс, TE – 3,1 мс, угол наклона – 15 град, матрица – 256x256 мм, толщина среза – 1,0 мм, размер воксела – 1x1x1 мм;
- 4) T2\* – градиентное эхо в аксиальной проекции для получения данных функциональной активации коры. Получено 64 измерения объема вещества мозга с параметрами: TR – 3750 мс, TE – 47 мс, угол наклона – 90 град, матрица – 64x64 мм, толщина среза – 3,0 мм, размер воксела – 3x3x3 мм, 36 срезов при каждом измерении.

**Парадигма**

Включение в группу исследования больных с тяжелыми и выраженными двигательными нарушениями допускало



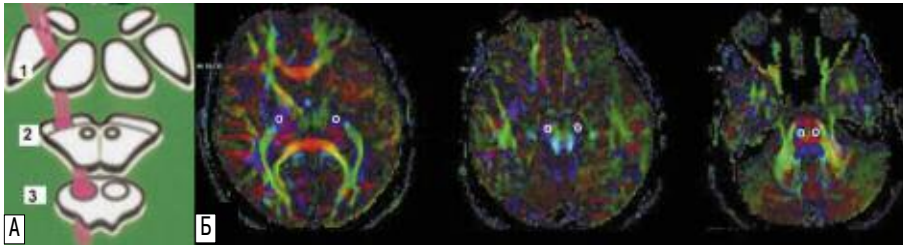


рис. 2: Анализ ФА: А – схема анатомической проекции исследуемых зон компактного расположения КСТ: передние две трети заднего бедра внутренней капсулы, основание ножки мозга, верхний уровень основания варолиева моста; Б – выделение областей исследования КСТ на аксиальных картах ФА.

проведение фМРТ исследования только с пассивной парадигмой. Использовалась парадигма пассивных движений указательного пальца иммобилизованной руки и кисти с постоянной частотой 1 Гц. Парадигма состояла из 3-х последовательных блоков: движения 30 сек и отдых 30 сек. Пассивные движения осуществлялись одним исследователем. Проведенное нами ранее исследование показало полную сопоставимость в зонах активации, их объеме и координатах при активных и пассивных движениях при данных условиях ее выполнения [3].

### Анализ изображений МРТ

#### Анатомическая сохранность СМК

T2-ВИ были оценены неврологом и нейрорадиологом для уточнения поражения первичной МК и сенсорной коры (СК), которые определялись как утрата серого и/или подлежащего белого вещества в прецентральной и постцентральной извилине соответственно (табл. 1). Степень повреждения оценивалась в баллах: 0 – отсутствие, 1 – минимальное, 2 – умеренное, 3 – полное.

#### ФА

На основании данных ДТИ (программное обеспечение приложения Neuro3D рабочей станции Leonardo Siemens) строились ФА-карты и аксиальные карты цветного кодирования направленности волокон. У каждого больного в обоих полушариях головного мозга вручную выделялись 3 зоны интереса, соответствующих компактному расположению КСТ: 1) передние две трети заднего бедра внутренней капсулы; 2) основание ножки мозга; 3) верхний уровень основания моста (рис. 2 А–Б). При полной деструк-

ции внутренней капсулы на пораженной стороне зона интереса определялась как зеркальное отражение таковой на неповрежденной стороне. Для всех трех зон интереса рассчитывалось нормализованное отношение (индекс) ФА (%). Большее процентное значение отражало лучшую структурную целостность КСТ на стороне поражения.

Данный количественный показатель структурной сохранности КСТ был выбран для проведения дальнейших сопоставлений, поскольку ранее нами было установлено, что ФА (индекс, %) является наиболее надежным показателем структурной сохранности КСТ и нейровизуализационным биомаркером степени двигательных нарушений в кисти в хронической стадии ИИ [2].

#### фМРТ

Применялся стандартный протокол обработки с использованием программы SPM5 (статистического параметрического картирования) на этапе предварительной обработки (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). Для удобства работы получаемые анатомические и функциональные данные обрабатывались в их исходном виде. Далее у пациентов с левосторонними инфарктами их «поворачивали» вокруг среднесагиттальной оси, в результате чего пораженное полушарие при дальнейших сопоставлениях было всегда правым.

При групповом анализе применялась модель с фиксированными уровнями факторов (Fixed Effects Model). Полученные результаты t-статистики (SPM{t}) были трансформированы в нормальное стандартное распределение (SPM{z}). Воксельный порог активации соответствовал  $pFWECorr < 0,05$  с поправкой на множественные сравнения,

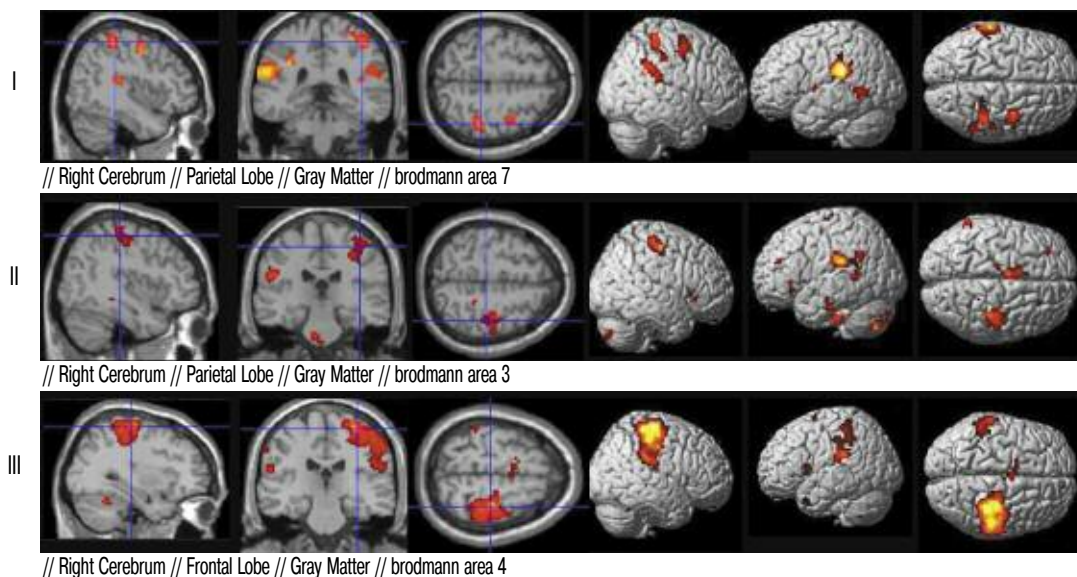


рис. 3: фМРТ-BOLD статистические карты активации групп пациентов с различными исходами восстановления, наложенные последовательно на сагиттальные, коронарные, аксиальные срезы мозга и 3D изображения мозга с видом со стороны полушария, противоположного движению, со стороны движения и сверху.

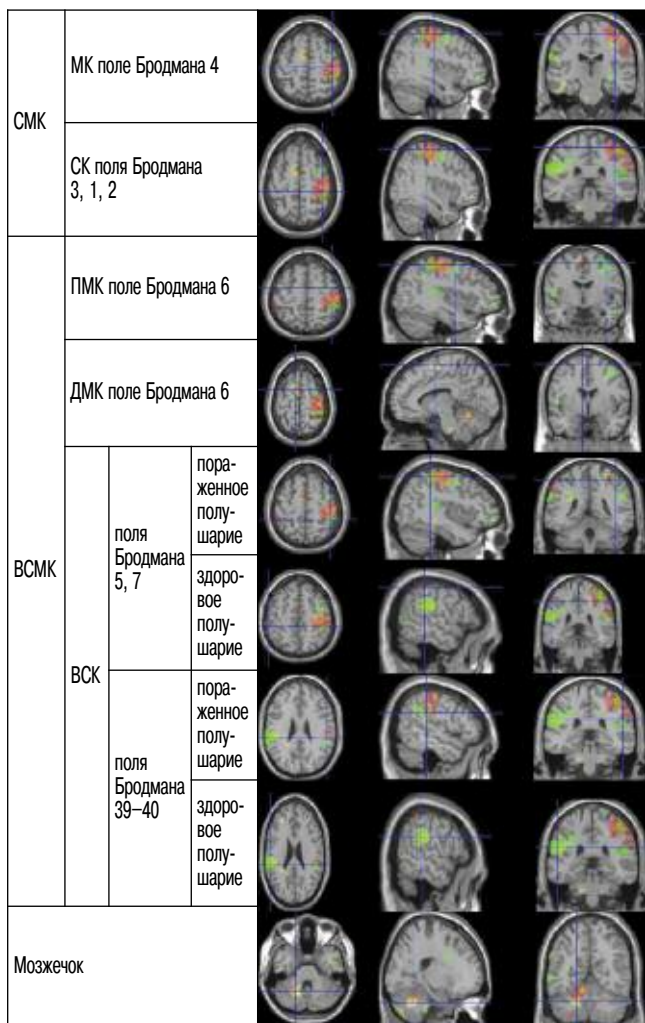


рис. 4: фМРТ-BOLD статистические карты активации групп пациентов с различным исходом восстановления в формате наложения друг друга последовательно на аксиальные, сагитальные и коронарные срезы мозга. Курсор синего цвета расположен в центре доминирующих кластеров. Условные обозначения групп: группа I – зеленый цвет, II – желтый цвет, III – красный цвет.

$z > 3,09$ . Кластерный порог активации определялся при нескорректированном для множественного сравнения уровне  $p < 0,05$ .

Были проанализированы области региональной активации в полушариях мозга в соответствии с данными, полученными нами ранее на здоровых добровольцах [3]. Локализация зон уточнялась по координатам активированных кластеров в программе xjView 8.4 (Human Neuroimaging Lab, Baylor College of Medicine) (рис. 3, 4). Для стандартизации количественных сопоставлений с помощью приложения Wake Forest University (WFU) Pickatlas tool [http://www.fmri.wfubmc.edu/; 17, 19] были созданы шаблон-маски, в которых зоны активации были объединены по функционально-приоритетному принципу. Шаблон-маски объединили первичную СК и МК в шаблон «СМК», а ПМК, ДМК и ВСК – в шаблон «вторичная сенсомоторная кора» (ВСМК), отдельно для пораженного и

непораженного полушарий. Полученные шаблон-маски накладывались на функциональные данные для расчета объема активации в них. Для СМК и ВСМК проводился расчет индекса латерализации (ИЛ) корковой активации по формуле:

$$\frac{\text{объем активации в непораженном полушарии} - \text{объем активации в пораженном полушарии}}{\text{объем активации в непораженном полушарии} + \text{объем активации в пораженном полушарии}}$$

Значения варьировали от  $-1,0$  до  $+1,0$ ; при этом крайние значения соответствовали тому, что вся корковая активность при движении пораженной рукой находится в пораженном или здоровом полушарии соответственно. В дальнейшем рассчитанные абсолютные значения объема активаций и ИЛ активации сопоставлялись с анатомической сохранностью СМК, ФА (индекс, %) и между собой как в целом по группе, так и между выделенными подгруппами исхода функционального восстановления.

### Статистический анализ

Результаты были представлены в виде медиана [квартиль], нормализованное отношение (индекс), %.

$$\frac{\text{абсолютное значение исследуемого показателя на стороне поражения}}{\text{абсолютное значение исследуемого показателя на здоровой стороне}} \times 100\%$$

Для статистической обработки применялась программа SPSS 16.0 для Windows. Уровень статистической значимости  $p < 0,05$ .

Коэффициент корреляции Spearman был применен для оценки взаимоотношений между показателями МРТ: ФА (индекс, %) при измерении в трех зонах проекции КСТ, объем активации в СМК и ВСМК в обоих полушариях, ИЛ активации для СМК и ВСМК.

Критерий Kruskal-Wallis использовался для сопоставительного анализа данных МРТ между группами больных с различными исходами восстановления. При выявлении статистических различий в отношении выделенного МРТ-показателя проводилось повторное сопоставление с использованием Mann-Whitney U-тест.

### Результаты

Общая характеристика пациентов и результатов МРТ исследования представлены в табл. 1 и на рис. 1.

### Клиническое обследование

Выраженность двигательных нарушений у 25 обследованных нами пациентов молодого возраста с хроническими ИИ была следующей: парез (5 баллов) – 9 больных, грубый парез (4 балла) – 4 больных, выраженный парез (3 балла) – 5 больных, умеренный парез (2 балла) – 2 больных и легкий парез (1 балл) – 5 больных (табл. 1). В соответствии с возможностью пользования рукой в быту пациенты были разделены на три группы исхода восстановления: I группа – неблагоприятное восстановление (5 и 4 балла,  $n=13$  балла) – полная невозможность пользования рукой; II группа – умеренное восстановление (3 балла,  $n=5$ ) – частичное пользование рукой; III группа – благоприятное восстановление (2 и 1 балл,  $n=7$ ) – пользование рукой с разной степенью ловкости.

## Анализ данных МРТ

### Анатомическая сохрannность СМК

В табл. 1 приведены данные о повреждении первичной МК и СК. Поражение МК и СК доминировало в I (4 из 13 больных) и II группах (3 из 5 больных), характеризующихся большей выраженностью очагового поражения по сравнению с III группой.

### ФА зон интереса

Полученные значения ФА (индекс, %) для трех зон проекции КСТ представлены в табл. 1. Выявленная нами ранее высокодостоверная отрицательная корреляционная зависимость ФА (индекс, %) со степенью пареза в баллах [2] была подтверждена на данной выборке: внутренняя капсула ( $R=-0,89$ ;  $p<0,0001$ ), ножка мозга ( $R=-0,75$ ;  $p<0,0001$ ), варолиев мост ( $R=-0,87$ ;  $p<0,0001$ ) (табл. 2).

таблица 2: Взаимосвязь показателей активации коры со структурной целостностью КСТ (ФА, индекс, %), МК, СК у больных с разной степенью выраженности двигательных нарушений (корреляционный анализ Spearman).

Пациенты, n=25		ФА (индекс, %)						Повреждение			
		внутренняя капсула		ножка мозга		варолиев мост		МК		СК	
		R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
Объем активации (мм <sup>3</sup> )	СМК пп	0,45	0,02	0,58	0,002	0,59	0,002	-0,28	0,1	-0,37	0,03
	ВСМК пп	нд		0,37	0,07	0,39	0,06	нд		нд	
	СМК нп	нд		0,36	0,08	0,34	0,1	нд		нд	
	ВСМК нп	0,41	0,04	0,4	0,05	0,36	0,08	нд		нд	
ИЛ активации	СМК	нд		-0,36	0,07	-0,43	0,03	0,46	0,02	0,5	0,007
	ВСМК	нд		нд		нд		нд		нд	
Парез (баллы)		-0,89	0,000	-0,75	0,000	-0,87	0,000	нд		нд	

### фМРТ

Статистические групповые карты активации при различных исходах восстановления отдельно для каждой группы приведены на рис. 3, а в режиме наложения друг на друга – на рис. 4. Курсор синего цвета расположен в центре доминирующих кластеров.

Функциональная активация у больных III группы с хорошим восстановлением движений (на рис. 4 обозначена красным цветом) характеризовалась устойчивым преобладанием доминирующего кластера активации в СМК с распространением на ВСК (поля Бродмана 7, 39–40) и частично ПМК пораженного полушария, с расположением пика активации в МК (поле Бродмана 4). Меньшие кластеры выделялись в ДМК без устойчивой латерализации и несколько во ВСК непораженного полушария, с расположением пика во вторичной ассоциативной теменной коре (поля 5, 7).

Группа II умеренного исхода восстановления (на рис. 4 обозначена желтым цветом) по сравнению с III группой характеризовалась уменьшением объема кластера активации в пораженном полушарии, занимающего в основном СК с небольшим распространением на МК и ВСК и смещением его пика в СК (поле Бродмана 3). Данные изменения показаны на рис. 3. На рис. 4 в формате наложения представлено полное перекрытие данного кластера активации таковым III группы. Одновременно отмечалось нарастание объема активации кластера в ДМК (на рис. 4 перекрывает активацию III группы) и ВСК непораженного полушария, расположенного практически полностью в третичной ассоциативной теменной коре (поля Бродмана 39–40) (на рис. 4 полностью перекрывается активацией I группы). Выделялись также небольшие дополнительные кластеры активации в третичной ассоциативной теменной коре непораженного полушария.

Группа I неблагоприятного исхода восстановления характеризовалась «распадом» активации в пораженном полушарии на три доминирующих кластера, с расположением их пиков в ПМК (6 поле Бродмана), двух во ВСК – вторичной ассоциативной теменной коре (5, 7 поля Бродмана) и третичной ассоциативной теменной коре (39–40 поля Бродмана) и малым – в первичной СМК. Одновременно отмечалось доминирование единого кластера во ВСК третичной ассоциативной теменной коре непораженного полушария, с расположением его пика в поле Бродмана 40.

Дополнительно по индивидуальным картам оценивалась активация в СМК пораженного полушария. У всех пациентов III группы с хорошим восстановлением отмечалась активация СМК с разной степенью латерализации в сторону пораженного полушария. Во II группе у 2 из 5 пациентов активация не была зарегистрирована, что приводило к потере ее физиологической латерализации. В I группе у 6 из 13 пациентов СМК активировалась и у 5 из них она была доминирующей и приводила к латерализации в сторону пораженного полушария.

Расчитанные объемы активации (мм<sup>3</sup>) СМК и ВСМК пораженного и здорового полушарий и ИЛ активации для СМК и ВСМК каждого пациента представлены в табл. 1, а их медианные значения для сопоставляемых групп – на рис. 5. Проведенный сопоставительный анализ между группами пациентов с различными исходами двигательного восстановления (критерий Kruskal–Wallis) выявил достоверные отличия только для объема активации СМК пораженного полушария и ИЛ активации СМК. Сопоставление исследуемых групп по данным показателям (Mann–Whitney U-тест) показало достоверные различия между I–III группами с преобладанием как объема активации в СМК пораженного полушария ( $p<0,005$ ), так и ИЛ активации СМК ( $p<0,01$ ) у больных с благоприятным исходом восстановления.

Для выявления закономерностей формирования паттерна реорганизации сенсомоторной системы при двигательных нарушениях различной выраженности проводилось уточнение взаимосвязи функциональных показателей (объема активации в зонах интереса, ИЛ активации, степени пареза) со структурной целостностью основных элементов, обеспечивающих функционирование нейрональной сети (КСТ, МК и СК) (табл. 2). Выявлена высокодостоверная умеренная прямая корреляционная зависимость объема активации СМК пораженного полушария с ФА (индекс, %)

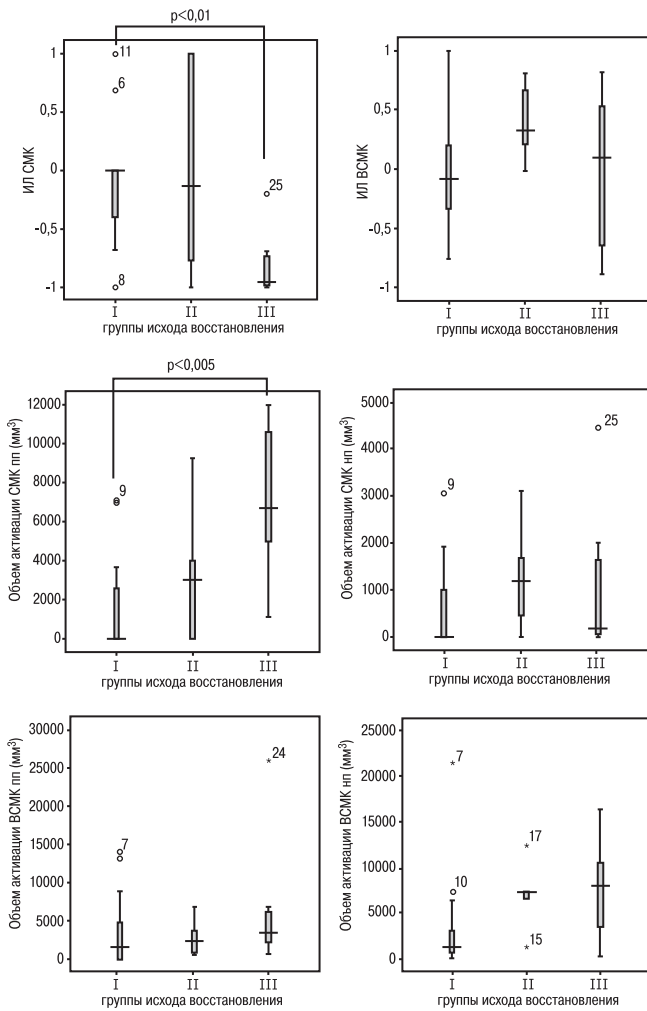


рис. 5: Сопоставление медианных значений ИЛ СМК, ИЛ ВСМК, объема активации (мм<sup>3</sup>) СМК пп, СМК нп, ВСМК пп, ВСМК нп между группами пациентов с разными исходами восстановления (Mann-Whitney U-тест; p<0,05 обозначены на схеме).

во всех точках исследования, с более высокими показателями при измерении в ножке мозга и варолиевом мосту. Объемы активации в области исследования ВСМК пораженного и непораженного полушария и СМК непораженного полушария имели умеренную взаимосвязь с ФА (индекс, %) при измерении в ножке мозга и варолиевом мосту с достоверностью разного уровня тенденции и достоверную взаимосвязь при измерении во внутренней капсуле только для ВСМК непораженного полушария. ИЛ активации имел умеренную отрицательную статистически значимую достоверную взаимосвязь с ФА (индекс, %) при его измерении в мосту и тенденцию при измерении в ножке мозга.

При уточнении взаимосвязи функциональной активации с анатомическим поражением СМК была выявлена умеренная отрицательная зависимость объема активации в СМК пораженного полушария статистически значимая для СК и носящая характер тенденции для МК. Характер данных взаимоотношений был подтвержден наличием прямой взаимосвязи ИЛ СМК – более высокодостоверной с СК и менее достоверной с МК.

таблица 3: Взаимосвязь выраженности активации в исследуемых зонах у больных с разной степенью выраженности двигательных нарушений (корреляционный анализ Spearman).

Объем активации (мм <sup>3</sup> ), n=25	СМК нп		ВСМК пп		ВСМК нп	
	R	p	R	p	R	p
СМК пп	0,37	0,07	0,704	0,000	0,42	0,04
СМК нп			0,61	0,001	0,69	0,000
ВСМК пп	0,61	0,001			0,63	0,001

При уточнении взаимосвязи объемов активации исследуемых зон между собой выявлены достоверные прямые высокие корреляционные зависимости объемов активации внутри обоих полушарий СМК–ВСМК, умеренные прямые межполушарные зависимости активации между ВСМК, ВСМК пораженного с СМК непораженного полушария. Взаимосвязи в объемах активации зон СМК обоих полушарий, СМК пораженного полушария с ВСМК непораженного полушария не получено (табл. 3).

### Обсуждение

Проведение исследования по уточнению закономерностей формирования паттерна активации сенсомоторной системы у пациентов с двигательными нарушениями различной выраженности стало возможным благодаря использованию пассивной парадигмы при фМРТ. Анатомо-физиологическая общность СК и МК, обусловленная наличием афферентного входа в обе области, присутствием двигательных нейронов не только в МК, но и лобной доле, СК и ВСК, аксоны которых формируют более половины волокон КСТ, а также тот факт, что именно афферентация является основой пластических изменений мозга и контроля движений руки [6, 8, 9], предполагает возможность использования сенсорного входа для изучения состояния МК.

Проведенный анализ статистических групповых карт активации мозга при различных исходах восстановления двигательных функций после ИИ показал их существенные различия между собой. У пациентов III группы с хорошим восстановлением паттерн активации соответствовал такому здоровых добровольцев [3]. Доминирующий кластер распространялся на СМК, ВСК, ПМК пораженного полушария, имел устойчивую физиологическую латерализацию активации и расположение пика в первичной МК, что, по данным литературы, считается благоприятным паттерном функциональной реорганизации сенсомоторной коры для восстановления движений [9–11, 18, 29]. По мере нарастания степени пареза отмечалось уменьшение объема активации СМК пораженного полушария с наличием достоверных различий между I и III группами и тенденцией между II и III, что приводило к потере ее латерализации (рис. 5). Наблюдалось постепенное смещение основных пиков доминирующих кластеров из МК (III группа) в СК (II группа) и далее во ВСМК обоих полушарий (III группа). Это совпадает с данными ранее проведенных исследований о смещении активации в непервичные сенсомоторные зоны по мере нарастания двигательного дефицита, считающегося, по данным литературы, неблагоприятным паттерном функциональной реорганизации сенсомоторной коры для восстановления движений [9–11, 16, 18, 22, 29].

Казалось бы, полученные в ходе анализа карт групповой активации общие закономерности соответствия степени двигательных нарушений паттерну активации коры позволяли рассматривать вновь создаваемую сенсомоторную функциональную сеть как определяющий фактор восстановления. Однако проведенный анализ индивидуальных статистических карт активации показал, что у 5 из 13 пациентов с тяжелыми двигательными нарушениями (I группа) и у 2 из 5 пациентов с выраженными двигательными нарушениями (II группа) доминирующий кластер активации находился в СМК пораженного полушария с устойчивой физиологической латерализацией и расположением у части из этих больных пика активации в поле Бродмана 4 (табл. 1). Наличие у 38% больных I и II групп с тяжелыми и выраженными двигательными нарушениями паттерна активации коры, характерного для III группы с хорошим восстановлением, не позволяло использовать реорганизованный после ИИ паттерн активации сенсомоторной системы для прогноза восстановления движений у больных с выраженными и тяжелыми двигательными нарушениями. С другой стороны, наличие данного феномена – активация СМК пораженного полушария при отсутствии движений – свидетельствует о неспособности функционально сохранной СМК реализовать программу движения, что в данном случае может быть связано только со структурной и функциональной несостоятельностью нисходящих двигательных путей. Подтверждением невозможности эффективной работы реорганизованных сенсомоторных корковых сетей в условиях значительной потери КСТ у больных I и II групп могут быть и результаты сопоставительного анализа объема активации в непервичных сенсомоторных зонах между группами пациентов. Несмотря на смещение в эти области доминирующих кластеров у большинства больных этих групп, нарастания объема активации в них не происходило (рис. 5). Полученные нами данные у больных с тяжелыми и выраженными двигательными нарушениями отличаются от таковых в исследовании N.S. Ward и соавт. [27, 28] у больных с нетяжелыми двигательными нарушениями. Авторы сообщают об увеличенной активации в непервичных моторных зонах у пациентов с большими двигательными нарушениями при выполнении фМРТ с паттерном сжатие–разжатие кисти в заданном темпе и рассматривают данный феномен как основу восстановления, хотя и менее эффективную по сравнению с активацией первичной МК.

Полученные нами ранее данные о прямой зависимости степени пареза кисти от структурной целостности КСТ, оцененного по ФА (индекс, %), позволяли предполагать, что формирование и функционирование сенсомоторных сетей различно в условиях разной сохранности КСТ. Это может быть возможным объяснением кажущейся противоречивости результатов нашего исследования и N.S. Ward и соавт [27, 28]. На наличие взаимосвязи реорганизованного паттерна сенсомоторной системы с сохранностью КСТ и первичной СМК указывают и недавние зарубежные исследования. Было показано, что при наличии у пациентов активных движений в руке, меньшее повреждение КСТ, оцененного ТМС и трактографией, приводило к повышению активации в СМК и ВСМК [24, 30], а у пациентов с отсутствием идентифицируемого М-ответа при ТМС и низкой ФА, вне зависимости от паттерна активации, функционального улучшения не отмечалось [25].

Проведенный нами корреляционный анализ показал наличие высокодостоверной прямой взаимосвязи ФА (индекс, %) с объемом активации в СМК, а также менее достовер-

ной, чаще имеющей характер тенденции, с другими исследуемыми областями. Полученные данные позволяют предположить, что при ФА (индекс, %), обеспечивающим возможность активных движений, остаточная сохранность КСТ достаточна для функционирования сети в рамках физиологической сенсомоторной системы движения. Выявленная высокодостоверная взаимосвязь с активацией в СМК, вероятно, связана с тем, что, с одной стороны, МК является ведущей в формировании быстрых проекционных волокон к мотонейронам спинного мозга в составе КСТ, с другой, пассивная парадигма использует прямые проекционные связи проприоцепции в составе медиальной петли на СК (поля Бродмана 1, 2, 3а). По всей вероятности, именно повреждение прямых проекционных волокон СМК в составе КСТ со снижением ФА (индекс, %), непосредственное и/или вследствие восходящей дегенерации, приводило к прогрессирующему снижению объема активации доминирующего кластера в СМК у большинства больных по мере утяжеления исхода восстановления. Данным механизмом можно объяснить и отсутствие активации у части пациентов с анатомически сохранной первичной СМК. Тот факт, что объем активации во всех областях интереса имел большую корреляцию с более дистальными точками исследования КСТ (ножкой мозга и варолиевым мостом), также свидетельствует о значимости процессов дегенерации, в данном случае нисходящей, но отражающей общие тенденции. С другой стороны, неполная восходящая дегенерация по отношению к СМК может быть одним из объяснений сохранности активации данной области у части пациентов I группы с предельно низкой ФА (индекс, %).

Другим подтверждением невозможности эффективной работы реорганизованных сенсомоторных корковых сетей в условиях значительной потери КСТ являются данные корреляционного анализа о взаимосвязи объемов активации исследуемых областей (табл. 3), что свидетельствует о функционировании сети, ее ремоделировании в соответствии со структурным поражением мозга. Однако, у больных с тяжелыми и выраженными двигательными нарушениями, сопряженными со значительной потерей КСТ, пластичности коры недостаточно для обеспечения движения.

Особый интерес представляет изучения связей мозга. Выявленные достоверные прямые высокие взаимозависимости СМК–ВСМК, больше для пораженного полушария, предполагают большую сохранность внутримушарных связей с сохранностью ассоциативных волокон. Полученные умеренные прямые взаимосвязи для ВСМК могут свидетельствовать как о функционировании комиссуральных связей при их функциональной и анатомической сохранности, так и быть следствием одновременной активации по проекционным таламокортикальным связям неспецифических ядер таламуса, связанных с обоими полушариями. Наиболее вероятным объяснением отсутствия взаимосвязи между обеими СМК для пациентов I группы является дегенерация комиссуральных волокон в условиях имеющегося анатомического и/или функционального поражения СМК, а для пациентов III группы – нарушенного взаимодействия.

Учитывая возрастающий интерес к привлечению стимуляционных методик ТМС для управляемой реорганизации связей коры в целях улучшения восстановления нарушенных функций [12], необходимы дополнительные исследования для уточнения состояния межполушарных, внутрикорковых и – главное – проекционных анатомических и

функциональных связей в различных по исходу восстановления группах пациентов. Это позволит иметь более полное представление о резерве восстановления, прогнозировать ответ на терапию и планировать мишени воздействия. Однако полученные данные уже сейчас позволяют заключить, что стимуляция СМК пораженного полушария у

пациентов с тяжелыми двигательными нарушениями не способна повысить эффективность работы реорганизованной сети вследствие ее разобщения с поврежденными эффекторными проекционными и комиссуральными волокнами, даже в случае ее достаточной функциональной целостности по данным фМРТ.

## Список литературы

1. Добрынина Л.А. Возможности функциональной и структурной нейровизуализации в изучении восстановления двигательных функций после ишемического инсульта. *Анналы клин. и эксперим. неврологии* 2011; 5 (3): 53–61.
2. Добрынина Л.А., Коновалов Р.Н., Кремнева Е.И., Кадыков А.С. МРТ в оценке двигательного восстановления больных с хроническими супратенториальными инфарктами. *Анналы клин. и эксперим. неврологии* 2012; 6 (2): 4–10.
3. Добрынина Л.А., Кремнева Е.И., Коновалов Р.Н., Кадыков А.С. Использование пассивной двигательной парадигмы в оценке сенсомоторной системы методом фМРТ. *Анналы клин. и эксперим. неврологии* 2011; 5 (3): 11–19.
4. Кадыков А.С. Реабилитация после инсульта. М.: Миклош, 2003, 176.
5. Столярова Л.Г., Кадыков А.С., Ткачева Г.Р. Система оценок состояния двигательных функций у больных с постинсультными парезами. *Журн. Невропатология и психиатрия* 1982; 9: 15–18.
6. Baehr M., Frotscher M. Duus' topical diagnosis in neurology: anatomy, physiology, signs, symptoms. Thieme, 4th 2005.
7. Baron J.C., Cohen L.G., Cramer S.C. et al. Neuroimaging in stroke recovery: a position paper from the First International Workshop on Neuroimaging and Stroke Recovery. *Cerebrovasc Dis* 2004; 18: 260–267.
8. Binkofski F., Seitz R.J., Arnold S. et al. Thalamic metabolism and corticospinal tract integrity determine motor recovery in stroke. *Ann Neurol* 1996; 39: 460–470.
9. Calautti C., Baron J.C. Functional neuroimaging studies of motor recovery after stroke in adults: a review. *Stroke* 2003; 34: 1553–1566.
10. Carey L.M., Abbot D.F., Egan G.F. et al. Evolution of brain activation with good and poor motor recovery after stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2006; 20: 24–41.
11. Carey L.M., Abbot D.F., Egan G.F. et al. Motor impairment and recovery in the upper limb after stroke: behavioral and neuroanatomical correlates. *Stroke* 2005; 36: 625–629.
12. Corti M., Patten C., Triggs W. Repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex after stroke. *Am J Phys Med Rehabil.* & 2012; 3: 254–270.
13. Cramer S.C., Nelles G., Schaechter J.D. et al. A functional MRI study of three motor tasks in the evaluation of stroke recovery. *Neurorehabil Neural Repair* 2001; 15: 1–8.
14. Feydy A., Carlier R., Roby-Brami A. et al. Longitudinal study of motor recovery after stroke: recruitment and focusing of brain activation. *Stroke* 2002; 33: 1610–1617.
15. Gerloff C., Bushara K., Sailer A. et al. Multimodal imaging of brain reorganization in motor areas of the contralesional hemisphere of well recovered patients after capsular stroke. *Brain* 2006; 129: 791–808.
16. Johansen-Berg H., Dawes H., Guy C. et al. Correlation between motor improvements and altered fMRI activity after rehabilitative therapy. *Brain.* 2002; 125 (Pt 12): 2731–2742.
17. Lancaster J.L., Woldorff M.G., Parsons L.M. et al. Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. *Hum Brain Mapp* 2000; 10: 120–131.
18. Loubinoux I., Carel C., Pariente J. et al. Correlation between cerebral reorganization and motor recovery after subcortical infarcts. *Neuroimage* 2003; 20 (4): 2166–2180.
19. Maldjian J.A., Laurienti P.J., Kraft R.A., Burdette J.H. An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *Neuroimage* 2003; 19: 1233–1239.
20. Merzenich M.M., Jenkins W.M. Reorganization of cortical representations of the hand following alterations of skin inputs induced by nerve injury, skin island transfers, and experience. *J Hand Ther* 1993; 6: 89–104.
21. Nudo R.J., Wise B.M., SiFuentes F., Milliken G.W. Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. *Science* 1996; 272: 1791–1794.
22. Rossini P.M., Altamura C., Ferreri F. et al. Neuroimaging experimental studies on brain plasticity in recovery from stroke. *Eura medicophys* 2007; 43: 241–254.
23. Rossini P.M., Dal Forno G. Integrated technology for evaluation of brain function and neural plasticity. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2004; 15: 263–306.
24. Schaechter J.D., Perdue K.L., Wang R. Structural damage to the corticospinal tract correlates with bilateral sensorimotor cortex reorganization in stroke patients. *Neuroimage* 2008 February 1; 39 (3): 1370–1382.
25. 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 (Pt 1): 170–180.
26. Strick P.L. Anatomical organization of multiple motor areas in the frontal lobe: implications for recovery of function. *Adv Neurol* 1988; 47: 293–312.
27. Ward N.S. Future perspectives in functional neuroimaging in stroke recovery. *Eura medicophys* 2007; 43: 285–294.
28. Ward N.S., Brown M.M., Thompson A.J., Frackowiak R.S. Neural correlates of outcome after stroke: a cross-sectional fMRI study. *Brain* 2003; 126: 1430–48.
29. Ward N.S., Frackowiak R.S. The functional anatomy of cerebral reorganization after focal brain injury. *J. Physiol. Paris* 2006 (b); 99: 425–436.
30. Ward N.S., Newton J.M., Swayne O.B. et al. Motor system activation after subcortical stroke depends on corticospinal system integrity. *Brain* 2006; 129 (Pt 3): 809–819.
31. Weiller C., Ramsay S.C., Wise R.J. et al. Individual patterns of functional reorganization in the human cerebral cortex after capsular infarction. *Ann Neurol* 1993; 33: 181–189.

## Functional reorganization of sensorimotor cortex in chronic hemispheric ischemic stroke patients with different severity of motor deficit

L.A. Dobrynina, E.I. Kremneva, R.N. Konovalov, A.S. Kadykov

*Research center of neurology, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)*

**Key words:** ischemic stroke, motor recovery, fMRI, sensorimotor cortex activation pattern, fractional anisotropy

Motor recovery after ischemic stroke is associated with the neural networks reorganization. fMRI studies of these networks in patients with mild motor deficit showed that activation pattern can be used for the prognosis of functional recovery. However, characteristics and clinical relevance of activation patterns in patients with severe to moderate motor deficit, its effective functioning in patients with different severity of primary sensorimotor system components (corticospinal tract [CST] and primary sensorimotor [SM] cortex) injury were not investigated. Twenty-five chronic hemispheric ischemic stroke patients were studied (13 males, 12 females; median age  $38.0 \pm 5.9$  years). Depending on the severity of hand motor impairment and functional outcome the patients were divided into 3 groups. All patients underwent 1.5 T fMRI (Siemens Avanto) with passive block paradigm of paretic index finger movement (1 Hz frequency). Statistic maps of group activation showed significant differences in

groups with different functional outcome: the more severe was motor deficit, the less SM activation volume size in injured hemisphere was seen, and activation cluster center moved towards non-primary motor cortex. The association between the activation volume of SM and structural integrity of CST, assessed by fractional anisotropy index was revealed. Statistic maps of individual activation showed SM activation in injured hemisphere in 38% patients with unfavourable (severe paresis, plegia) and moderate recovery with different physiologic lateralization, that is typical for the group with good recovery (mild and moderate paresis). These data do not allow us to consider the activation pattern as a marker of motor recovery and prognostic factor in patients with severe and moderate motor deficit. Our results showed that sensorimotor networks formation and functioning differ depending on the CST sparing, and its effective work is possible in certain degree CST integrity.

**Контактный адрес:** Добрынина Лариса Анатольевна – канд. мед. наук, науч. сотр. III неврол. отд. ФГБУ «НЦН» РАМН. 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-24-17; e-mail: [dobrla@mail.ru](mailto:dobrla@mail.ru);

Кадыков А.С. – зав. III неврол. отд. ФГБУ «НЦН» РАМН;

Коновалов Р.Н. – ст. науч. сотр. отд. лучевой диагностики ФГБУ «НЦН» РАМН;

Кремнева Е.И. – асп. отд. лучевой диагностики ФГБУ «НЦН» РАМН.

# Картирование моторного представительства *m. abductor pollicis brevis* у здоровых добровольцев с применением навигационной транскраниальной магнитной стимуляции NBS eXimia Nexstim

А.В. Червяков, М.А. Пирадов, М.А. Назарова, Н.Г. Савицкая, Л.А. Черникова, Р.Н. Коновалов

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

*Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) – метод, основанный на стимуляции нейронов головного мозга переменным магнитным полем и регистрации ответов на стимуляцию с помощью электромиографии. В последние годы на основе ТМС появились технологии, позволяющие неинвазивно картировать представительства моторных зон. Одной из таких систем является система навигационной транскраниальной магнитной стимуляции NBS eXimia Nexstim. В статье освещен опыт картирования моторного представительства *m. abductor pollicis brevis* у 29 здоровых добровольцев. Определены средние значения основных параметров ТМС: амплитуда вызванного моторного ответа (ВМО) ( $408,49 \pm 216,36$  мкВ), латентность ( $22,38 \pm 0,97$  мс), пассивный порог вызывания ответа (с левого полушария –  $40,08 \pm 4,68\%$ , с правого –  $48,71 \pm 9,16\%$ ). Составлены карты моторных зон.*

**Ключевые слова:** навигационная транскраниальная магнитная стимуляция, *m. abductor pollicis brevis*, моторное представительство

В настоящее время рутинная ТМС рассматривается в качестве инструмента не только для изучения состояния кортико-спинального тракта (оценка его созревания и функционального состояния при различных патологических состояниях), возбудимости корковых нейронов, локализации функций (моторных, сенсорных, речевых и др.), но и для исследования патофизиологических механизмов психоневрологических расстройств, взаимодействия различных участков мозга [1, 8, 11]. ТМС в первую очередь применяется при стимуляции коры большого мозга и спинного мозга, а также при использовании специальных коилдов для глубокой стимуляции мозга (гиппокампа, миндалин, стриатума, таламуса, ствола мозга, мозжечка) [3].

Одним из перспективнейших направлений в применении ТМС является картирование различных корковых представительств, что чрезвычайно важно для понимания функциональной организации мозга человека и механизмов управления им, а также для разработки новых подходов к реабилитации. Предъявление фокального магнитного импульса позволяет с достаточной точностью определить границы локализации разных мозговых функций, включая корковое представительство скелетных мышц, речевых центров, зрительного анализатора, а также различных видов памяти, когнитивных функций и др. Адекватность ТМС-картирования подтверждена данными параллельного исследования методами функциональной МРТ [6, 7].

Основной проблемой при картировании моторных зон методом классической ТМС является невозможность точ-

ного соотношения точки стимуляции с анатомическими образованиями ЦНС. Размер, форма головы и головного мозга, локализация анатомических структур, расстояние между стимулирующим койлом и нейронами чрезвычайно индивидуальны для каждого пациента. Анатомические измерения мозга *in vivo* показывают, что вариации расположения зоны Брока могут достигать до 1,5 см по системе координат Talairach [4]. Эти данные свидетельствуют, что индивидуальная макроанатомия головного мозга не может быть адекватно определена с использованием только пропорциональных координатных сеток и других ориентиров [2]. Выявление индивидуального расположения борозд и извилин становится еще более необходимым в условиях патологии (опухоли, последствия НМК), когда анатомия претерпевает значительные изменения.

При использовании рутинной ТМС практически невозможно повторить оптимальную локализацию стимулирующего койла при вызывании моторного ответа, что приводит к невозможности объективной интерпретации получаемых параметров. Большинство из этих проблем в значительной степени может решить использование приборов нового поколения – систем навигационной стимуляции мозга, учитывающих его индивидуальную анатомию и позволяющих наносить стимул целенаправленно и локально, с опорой на МРТ конкретного пациента. Одной из таких систем является навигационная транскраниальная магнитная стимуляция мозга (нТМС) NBS eXimia Nexstim.

**Целью** данного сообщения является освещение опыта применения системы навигационной транскраниальной маг-



нитной стимуляции NBS eXimia Nexstim при картировании моторного представительства m. abductor pollicis brevis у здоровых добровольцев.

**Материалы и методы.** Обследовано 29 здоровых добровольцев (средний возраст –  $24,85 \pm 3,88$ ; 56% мужчин и 44% женщин; 97% правшей). Всем испытуемым проводилась нТМС на системе NBS eXimia Nexstim. В состав системы входит: классический транскраниальный магнитный стимулятор; электромиограф для регистрации вызванных моторных ответов на магнитный стимул; навигационная система для локализации магнитного поля на МРТ пациента. Дополнительно возможно включение в обследование 60-канального электроэнцефалографа для регистрации вызванных потенциалов в ответ на магнитный стимул.

**Процедура проведения нТМС проходит по следующему алгоритму:**

1. Проведение пациенту МРТ в режиме T1 MPR (Multiplanar reconstruction).
2. Загрузка данных МРТ в систему NBS eXimia Nexstim; построение индивидуальной трехмерной модели головного мозга обследуемого.
3. Соотнесение реальных анатомических образований (переносица, козелки ушей) с данными образованиями на МРТ.
4. Наложение ЭМГ электродов на интересующую мышцу (m. abductor pollicis brevis), согласно атласу Jay A. Liveson, 1992. Заземляющий электрод располагался на правой ключице.
5. Нахождение на МРТ потенциальной анатомической области, в которой локализуется представительство интересующей мышцы; в нашем случае m. abductor pollicis brevis – прецентральная извилина, зона 4 по Бродману.
6. Проведение предварительной магнитной стимуляции зоны интереса с выявлением ВМО с амплитудой 100–500 мкВ и напряженностью магнитного поля в точке стимуляции 80–110 В/м.
7. Определение точки с максимальной амплитудой ВМО.
8. Определение пассивного моторного порога в точке с максимальной амплитудой ВМО с использованием специального режима NBS eXimia Nexstim «Повтор стимула». Данный режим позволяет с точностью до 2 мм нанести стимул в выбранную точку. Моторным порогом называли минимальную интенсивность магнитной стимуляции (в %), при которой более чем в половине повторных стимулов регистрировался ВМО с амплитудой более 50 мкВ.
9. Картирование моторного представительства мышцы (m. abductor pollicis brevis) на интенсивности 110% от выбранного моторного порога.

**Параметры, анализируемые при картировании.** В рамках данной работы будут отражены средние, максимальные и минимальные значения амплитуд и латентностей ВМО, пороги вызывания моторных ответов, локализация карт моторных представительства.

**Технические характеристики магнитного стимулятора.** Стимуляция производилась 8-образной двухимпульсной катушкой ViPulse Nexstim. Длительность магнитного импульса – 280 мкс, максимальная напряженность магнитного поля – 199 В/м.

таблица 1: Амплитуды вызванных моторных ответов, регистрация с m. abductor pollicis brevis.

	Среднее значение (Mean±St.Dev) [мкВ]	Среднее максимальное значение (Mean±St.Dev) [мкВ]	Среднее минимальное значение (Mean±St.Dev) [мкВ]
Правая рука	428,53±158,50	1655,92±337,35	84,99±85,52
Левая рука	394,17±254,75	1623,69±294,94	37,11±23,91
Среднее	408,49±216,36	1637,03±218,29	56,92±61,45

таблица 2: Латентности, регистрация с m. abductor pollicis brevis.

	Среднее значение (Mean±St.Dev) [мс]	Среднее максимальное значение (Mean±St.Dev) [мс]	Среднее минимальное значение (Mean±St.Dev) [мс]
Правая рука	22,68±0,50	24,28±3,40	21,57±2,62
Левая рука	22,17±1,17	24,112±2,18	20,37±2,70
Среднее	22,38±0,97	24,19±2,70	20,87±2,70

**Результаты.** В табл. 1 приведены значения амплитуды ВМО, а в табл. 2 – латентностей с мышцы m. abductor pollicis brevis.

Как видно из таблиц, у здоровых испытуемых не было найдено достоверных отличий ( $p > 0,05$ ; критерия Mann–Whitney) при стимуляции правого и левого полушарий. В связи с этим, на наш взгляд, правомочно использовать усредненные значения амплитуды ВМО и латентностей в качестве референтных, без разделения по полушариям.

При регистрации пассивного порога моторного ответа – величины, отражающей возбудимость корковых нейронов, – выявлены достоверные полушарные отличия (рис. 1). Порог моторного ответа был достоверно ниже в левом полушарии ( $40,08 \pm 4,68\%$ ) по сравнению с правым ( $48,71 \pm 9,16$ ), что, по-видимому, связано с преобладанием правшей в нашей выборке (ANOVA,  $F=8,91$ ;  $p=0,005$ ). Полученные нами данные согласуются с результатами, которые показала классическая ТМС [1].

В результате нТМС для каждого испытуемого были построены индивидуальные карты моторного представительства.

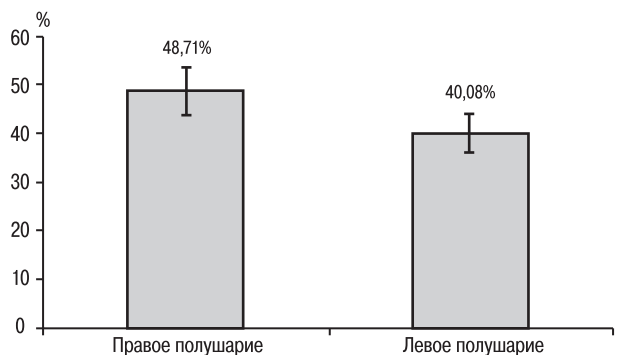


рис. 1: Пассивный порог вызывания моторного ответа m. abductor pollicis brevis.

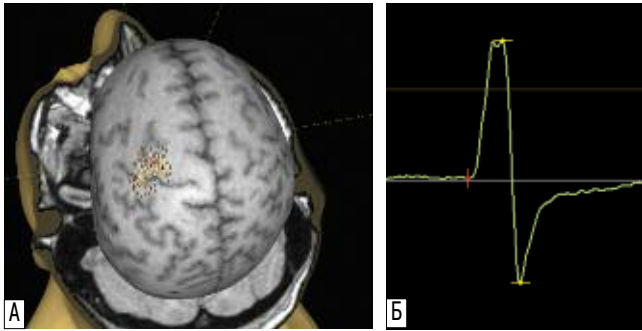


рис. 2: Локализация моторного представительства мышц руки (А) и вызванный моторный ответ в одной из точек (Б) у здорового добровольца, 24 года (активный электрод на *m. abductor pollicis brevis*). Амплитуда ВМО – 439 мкВ, латентность – 21,4 мс, порог ВМО – 42%.

тельства *m. abductor pollicis brevis* (рис. 2). На картах отражены точки, в которых при магнитной стимуляции вызывался ВМО. Данные зоны локализовались в области прецентральной извилины и в премоторной зоне (поля 4 и 6 по Бродману).

Площадь моторного представительства в нашем исследовании превышала данные, полученные ранее другими авторами [5]. Известно, что 70% кортикоспинальных путей выходят из дополнительных двигательных зон (SMA), премоторных зон (PMC) и первичных соматосенсорных зон (S1) и только 30% – из первичной моторной коры (M1) [9], а дополнительные моторные зоны (поля 6 и 8 по Бродману) имеют собственные проекции на  $\alpha$ -мотонейронах спинного мозга [10]. Опираясь на эти работы, можно предполагать наличие больших зон при нТМС, выходящих за границы первичной моторной коры.

**Заключение.** В результате работы проведена стандартизация и отработка методики нТМС на здоровых испытуемых. Определены референтные значения основных параметров ВМО, которые в дальнейшем будут применяться при диагностике различных патологических состояний с использованием нТМС. В рамках данного исследования умышленно не проводился анализ времени центрального моторного проведения (ВЦМП) с целью акцентирования внимания именно на картировании моторного представительства. Целесообразным видится разработка методики вычисления площади получаемых моторных карт, что позволит стандартизировать и более точно сопоставлять получаемые данные.

## Список литературы

1. Никитин С.С., Куренков А.Л. Магнитная стимуляция в диагностике и лечении болезней нервной системы. Руководство для врачей. М: САШКО, 2003.
2. Cykowski M.D., Coulon O., Kochunov P.V. et al. The central sulcus: an observer-independent characterization of sulcal landmarks and depth asymmetry. *Cereb Cortex* 2008; 18: 1999–2009.
3. Huerta T.P., Volpe T.B. Transcranial magnetic stimulation, synaptic plasticity and network oscillations *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation* 2009, 6: 7.
4. Keller S.S., Highley J.R., Garcia-Finana M. et al. Sulcal variability, stereological measurement and asymmetry of Broca's area on MR images. *J Anat* 2007; 211: 534–555.
5. Kičić D. Probing cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. Dissertation for the degree of Doctor of Science in Technology to be presented with due permission of the Faculty of Information and Natural Sciences, Helsinki University of Technology, 2009.
6. Lotze M., Kaethner R.J., Erb M. et al. Comparison of representational maps using functional magnetic resonance imaging and transcranial magnetic stimulation. *Clin. Neurophysiol.* 2003; 114: 306–312.
7. Neuvonen T., Niskanen E., Hannula H. et al. Functional MRI agrees with navigated transcranial magnetic stimulation in primary motor cortex localization. In: *Congress of Neurological Surgeons*. 2009. New Orleans, 24–9.
8. Pascual-Leone A., Davey N., Rothwell J. et al. *Handbook of Transcranial Magnetic Stimulation* London: Hodder Arnold; 2002.
9. Siegel A., Sapru H.N. *Essential neuroscience*. Lippincott; 2008.
10. Teitti S., Maatta S., Saisanen L. et al. Non-primary motor areas in the human frontal lobe are connected directly to hand muscles. *Neuroimage* 2008; 40: 1243–1250.
11. Wagner T., Valero-Cabre A., Pascual-Leone A. Noninvasive human brain stimulation. *Annu Rev Biomed Eng* 2007, 9: 527–565.

## Cortical mapping of m. abductor pollicis brevis motor area in healthy volunteers using navigation transcranial magnetic stimulation

A.V. Chervyakov, M.A. Piradov, M.A. Nazarova, N.G. Savitskaya, L.A. Chernikova, R.N. Konovalov

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

**Key words:** navigation transcranial magnetic stimulation, m. abductor pollicis brevis, motor area

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is method of brain neurons stimulation by alternating magnetic field and measuring motor-evoked potentials (MEPs) with electromyography monitoring. Recently, some new technologies were introduced, based on classical TMS, which allowed noninvasive brain mapping of cortical motor areas. Navigation transcranial magnetic stimulation (nTMS, NBS eXimia Nexstim) is one of them. In this arti-

cle we describe our experience of m. abductor pollicis brevis motor area mapping in 29 healthy volunteers. Basic parameters of TMS were measured: MEP amplitude ( $408.49 \pm 216.36$  uV), latency ( $22.38 \pm 0.97$  ms), passive motor threshold ( $40.08 \pm 4.68\%$  for the left hemisphere,  $48.71 \pm 9.16\%$  for the right hemisphere). Maps of cortical areas were builded.

**Контактный адрес:** Червяков Александр Владимирович – мл. науч. сотр. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБУ «НЦН» РАМН. 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (916) 183-10-88; e-mail: tchervyakovav@gmail.com;

Пирадов М.А. – зам. директора по научной работе, зав. отд. реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НЦН» РАМН;

Назарова М.А. – мл. науч. сотр. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБУ «НЦН» РАМН;

Савицкая Н.Г. – ст. науч. сотр. лаб. клинической нейрофизиологии ФГБУ «НЦН» РАМН;

Черникова Л.А. – гл. науч. сотр. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБУ «НЦН» РАМН;

Коновалов Р.Н. – ст. науч. сотр. отд. лучевой диагностики ФГБУ «НЦН» РАМН.

# Кардиоэмболический инсульт: полушарные особенности церебральной, системной и интракардиальной гемодинамики

С.М. Кузнецова, М.С. Егорова

*Отдел сосудистой патологии головного мозга ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины» (Киев, Украина)*

*В статье на основании проведения клинично-инструментального исследования определены особенности нарушения циркадной динамики артериального давления. Установлена высокая частота желудочковых нарушений ритма сердца высоких градаций и эпизодов латентного атриовентрикулярного АВ-узлового проведения. Изучены особенности структурно-функционального состояния сердца и его взаимосвязь с показателями электрической нестабильности миокарда. Проанализирована частота атеросклеротических поражений сосудов головного мозга, степень стенозирования, наличие «нестабильных» гипохолестеринных бляшек. Установлены тесные взаимоотношения между показателями электрической нестабильности миокарда, структурно-функциональным состоянием сердца и церебрального кровотока, которые свидетельствуют о параллелизме между поражением сердца и мозговых сосудов у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий. Определено, что тяжесть этих поражений и теснота кардиоцеребральных взаимоотношений растут в случае перенесенного ишемического инсульта, что в особенной мере выражено при правополушарной локализации ишемического очага.*

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, кардиоэмболический инсульт, кардиоцеребральные взаимоотношения

**И**нсульт является лидирующей причиной инвалидизации населения. Установлено многообразие этиологических и патогенетических механизмов развития инсульта и его гетерогенность. Согласно современным классификациям, в частности, TOAST Stroke Subtype Classification System (1993), различают три основных этиопатогенетических варианта (подтипа) ишемического инсульта (ИИ): кардиоэмболический инсульт (КЭИ), атеротромботический инсульт (церебральная макроангиопатия) и лакунарный инсульт (церебральная микроангиопатия). Существует целый ряд более редких подтипов ишемического инсульта, но их суммарная частота встречаемости невысока – менее 5%. В настоящее время известно более 30-ти потенциальных кардиальных источников эмболии. В соответствии с классификацией J.P. Hanna, A.J. Furlan (1995) они делятся на три основных типа: патология камер сердца, патология клапанов сердца, а также варианты парадоксальной кардиоэмболии. Широкое внедрение в клиническую ангионеврологическую практику кардиологических методов обследования способствует совершенствованию диагностики патогенеза ишемических инсультов кардиоэмболического генеза [5, 8, 13, 25, 30, 32, 34, 42, 47].

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из наиболее частых и, несомненно, социально значимых нарушений ритма сердца [16, 22, 45]. Очевидно, что распространенность ФП удваивается с каждым десятилетием после 55 лет. По данным Фремингемского исследования, распространенность ФП у пожилых мужчин увеличилась втрое за два десятилетия [11, 15, 20, 22, 23, 27, 28, 33, 35, 40, 46]. Этот рост распространенности ФП невозможно объяснить только изменениями распространенности в популяции клапанных

заболеваний сердца, инфаркта миокарда или старением популяции. Ежегодная заболеваемость составляет от 5 случаев на 1000 в возрасте 50–59 лет до 45 на 1000 в возрасте 85–94 года у мужчин и с 2,5 до 30 на 1000 в этих же возрастных категориях у женщин. Различия в количестве появлений новых случаев ФП с учетом пола нивелируется с увеличением возраста [17, 18, 33, 38, 39, 41]. Доказана значимость ФП для развития и прогрессирования застойной сердечной недостаточности, преждевременной смертности. ФП является причиной 1–2% госпитализаций во всем мире [2, 3, 6, 9, 10, 43, 44]. Вместе с тем, наиболее существенный вклад ФП как риск-фактора в развитии ИИ, в частности, его кардиоэмболического подтипа. Хорошо известно, что перенесенный инсульт, вне зависимости от его типа, повышает не только риск развития острых церебральных сосудистых катастроф, но и кардиальных событий – в 3–4 раза [9, 23, 35, 40]. Возрастные механизмы увеличения частоты развития ФП обусловлены тем, что при старении происходит прогрессирующее увеличение фиброза и жировой инфильтрации синоатриального узла. Уменьшение податливости (расслабления) миокарда приводит к увеличению предсердий, что предрасполагает к ФП. В настоящее время механизмы формирования ФП рассматриваются как результат сложного взаимодействия различных факторов, включая генетические, молекулярно-биологические, электрофизиологические, спектр которых значительно варьирует у каждого конкретного пациента, создавая многообразие патофизиологических вариантов ФП [5, 13, 22, 41, 44, 48]. По мнению одного из ведущих специалистов в области патофизиологии аритмий D.P. Zipes, поиски магистрального механизма развития нарушений ритма в целом и ФП в особенности безусловно обречены на неудачу в связи с высокой гетерогенностью их патогенеза и могут быть уподоблены безуспешным «поискам золотого руна» [8, 14, 15]. Установлено, что

ФП сопровождается нарушением физиологических адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы, обеспечивающих стабильность кровообращения при постоянно меняющихся условиях. Это связано с повреждением регуляторного влияния автономной нервной системы на сердце. В результате не только ритм желудочковых сокращений, но и их частота не соответствуют потребностям организма в данный отрезок времени. Проявлением такого дисбаланса могут быть ухудшение сократимости миокарда левого желудочка, увеличение частоты желудочковых сокращений, снижение ударного объема левого желудочка или минутного объема сердца, а также периоды асистолии свыше 2 с [23, 35, 40, 42]. ФП приводит к уменьшению мозгового кровотока вследствие вторичной дисфункции церебральных ауторегуляторных механизмов, обусловленной ишемическим поражением мозга. Ситуация усугубляется тем, что из-за внезапности развития инсульта по механизму тромбоэмболии коллатеральные пути мозгового кровообращения практически не функционируют [20, 25, 29, 43]. Известно, что в результате развития постоянной формы ФП нарушается внутрисердечная гемодинамика, что приводит к снижению ударного индекса левого желудочка в среднем на 43% [17, 27, 28, 30]. Церебральный кровоток вторично может уменьшаться на 23% [15, 29, 43]. Эти нарушения могут привести к транзиторному снижению минутного объема сердца, артериального давления и мозгового кровотока [16, 29, 40, 41]. Существует мнение, что дополнительному снижению регионального мозгового кровотока при ФП способствуют сопутствующая коронарная патология и хроническая сердечная недостаточность [13, 29, 37]. Однако другие исследователи полагают, что снижение мозгового кровотока обусловлено исключительно данной аритмией [6, 10, 11, 23, 31, 47].

Локальные поражения головного мозга, в т.ч. острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), могут привести к радикальной смене доминантного полушария и значимым изменениям межполушарного взаимодействия. В 1988 г. А.Д. Брагиной и В.Т. Доброхотовой была сформулирована гипотеза о неидентичности функциональных связей больших полушарий с регуляторными срединными образованиями мозга (более тесное функциональное взаимодействие диэнцефальных структур с правым полушарием, а ствола и гиппокампа — с левым полушарием). Существует мнение, что количество межполушарных когерентных связей в пожилом и старческом возрасте меньше, чем в молодом [14, 25]. Предполагается, что снижение межполушарной асимметрии у пожилых людей может быть связано со снижением специализации полушарий и/или пластическими перестройками, направленными на компенсацию дисфункции мозга, связанной с энергетическим дефицитом и потерей нейронов [31, 43, 44]. Изменения межполушарного взаимодействия в старческом возрасте связаны также со структурными и функциональными нарушениями в комиссуральных системах, важнейшей из которых является мозолистое тело. А.В. Леутиным и Е.К. Николаевым (2005) приводятся литературные сведения о корреляции степени асимметрии мозга, активности функционирования синусового узла сердца, меры общего напряжения сердечных регуляторных механизмов, а также о том, что при исследовании произвольной регуляции частоты пульса выявлены изменения электрической активности в передних отделах правого полушария при их отсутствии в левом. Выраженные изменения сердечного ритма регистрировались при поражении и унилатеральной инактивации правого полушария, при создании в нем доминантного очага. Существуют данные о том, что правое

полушарие доминирует в обработке сердечно-сосудистой афферентации. Данные некоторых экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о функциональной межполушарной асимметрии мозга. Так, нарушения сердечного ритма наиболее часто встречаются при правополушарном поражении. При этом основное влияние на сердечно-сосудистую автономную регуляцию оказывают кора островка, амгдаллярная область, латеральные ядра гипоталамуса. Оценка сердечно-сосудистой автономной регуляции и риска развития аритмий при поражении правого полушария с вовлечением островка была проведена F. Colivicchi и соавт. Наблюдение проводилось в течение года после инсульта, и первичной конечной точкой была возможная смерть пациента за этот период. На основании полученных результатов авторы считают, что возраст, тяжесть инсульта на момент поступления, наличие поражения правого островка, а также наличие желудочковой тахикардии при холтеровском мониторировании ЭКГ можно считать независимыми предикторами смертельного исхода в течение первого года после инсульта. В современной литературе встречаются лишь единичные источники, указывающие на наличие взаимосвязи системной, кардиальной и церебральной гемодинамики у пациентов, перенесших ИИ. Так, F. Colivicchi и соавт. доказали, что вовлечение правого островка при поражении правого полушария может приводить к развитию аритмий с неблагоприятными прогностическими последствиями [18, 28, 30, 31, 35, 41]. По мнению A. Alga и соавт. отмечается увеличение случаев внезапной смерти у больных с каротидным атеросклерозом и левополушарными инфарктами мозга, а также существует связь между локализацией поражения головного мозга и кардиальными нарушениями [8, 19, 38]. Некоторые авторы отмечают, что пролонгированный интервал QT является предиктором развития жизнеопасных аритмий у пациентов с церебральной ангиопатией [18, 26, 33, 40]. R. Lane и соавт. обнаружили взаимосвязь между правополушарным инсультом и суправентрикулярной аритмией, а также между левополушарным инсультом и желудочковыми нарушениями сердечного ритма [15, 18, 23, 35, 44].

Однако, несмотря на большой объем исследований, посвященных анализу патогенетических механизмов особенностей клинического течения и прогноза КЭИ, до настоящего времени не представлен комплексный анализ состояния и взаимоотношения церебральной, кардиальной и системной гемодинамики у больных, перенесших КЭИ, с учетом полушарной локализации ишемических очагов (ИО). В то же время при разработке стратегии терапии и реабилитации больных КЭИ важным аспектом являются комплексные корреляции мозгового кровотока и нарушения гемодинамики у данной категории пациентов. Это определяет целесообразность проведения комплексного анализа состояния системной, кардиальной и церебральной гемодинамики у больных, перенесших КЭИ, с учетом полушарной локализации ИО.

## Материалы и методы

В исследовании приняли участие 119 пациентов пожилого и старческого возраста, перенесших КЭИ в каротидном бассейне на фоне постоянной формы ФП, которые были разделены на 2 группы с учетом полушарной локализации ИО: 44 пациента с локализацией ИО в левом полушарии и 42 — в правом полушарии головного мозга и 33 лица пожилого и старческого возраста с постоянной формой ФП.

Группы были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела, давности ФП, давности АГ и КЭИ. Критериями отбора больных была верификация кардиоэмболического инфаркта мозга (ИМ) в каротидном бассейне (по данным анамнеза, клиническому обследованию и результатам магнитно-резонансной томографии). Средний возраст обследованных пациентов – 72,7 ± 5,8 лет.

Все больные проходили комплексное клинично-инструментальное обследование, которое включало общеклиническое, клинично-неврологическое обследование, трансторакальную эхокардиографию, холтеровское мониторирование ЭКГ и АД и исследование мозгового кровотока методом ультразвукового дуплексного сканирования экстра- и интракраниальных отделов магистральных артерий головы и шеи на приборе Philips EnVisor (PHILIPS) на фоне базисной медикаментозной терапии в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации кардиологов по ведению пациентов с АГ, ФП (ингибиторы АПФ, блокаторы бета-адренорецепторов, антикоагулянты (варфарин) при отсутствии противопоказаний). Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения Statistica 6,0.

### Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ ЧСС у пациентов, перенесших КЭИ, и у пациентов с ФП без КЭИ продемонстрировал отсутствие статистически значимых различий между группами пациентов (табл. 1).

Учитывая отсутствие возможности оценить вегетативную регуляцию сердечной деятельности по вариабельности ритма сердца, нами был использован такой показатель, как циркадный индекс (ЦИ). У обследуемых пациентов, перенесших ИИ, обращало на себя внимание некоторое снижение величины ЦИ. Он был ниже нормальных значений (124–144) и статистически значимо ниже по сравнению с пациентами с ФП, как в совокупной выборке пациентов, перенесших ИИ, так и у пациентов с локализацией ишемического очага в правом полушарии. Можно полагать, что снижение ЦИ у больных с КЭИ на фоне ФП обусловлено поражением интракардиальной нервной проводимости. Снижение ЦИ клинически ассоциировано с высоким риском развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной смерти [1, 4, 33].

При анализе желудочковых нарушений ритма в общей выборке пациентов с ИИ обнаружено, что, как в группе пациентов с ФП+ИИ, так и в группе пациентов с ФП, в

таблица 1: Суточная динамика ЧСС у пациентов с ФП + ИИ с учетом полушарной локализации очага.

Показатель	ФП	ИИ	ИИпп	ИИлп
ЧССднем ср, <sup>-1</sup>	81,1±3,2	83,1±2,4	83,2±3,1	83,1±3,5
ЧССднем мин, <sup>-1</sup>	51,5±2,5	53,0±1,9	52,9±2,4	53,0±3,05
ЧССднем макс, <sup>-1</sup>	135,6±5,4	132,1±4,5	135,8±5,8	129,0±6,9
ЧССн ср, <sup>-1</sup>	64,5±3,0	<b>70,0±2,0*</b>	70,2±2,9	69,8±3,3
ЧССн мин, <sup>-1</sup>	49,4±2,6	52,2±2,1	52,4±2,7	52,1±3,2
ЧССн макс, <sup>-1</sup>	98,3±2,6	103,3±3,2	103,8±4,5	102,9±4,6

Примечание: \* – статистически значимое отличие по сравнению с группой пациентов с ФП. ФП – фибрилляция предсердий; ИИ – ишемический инсульт; ИИпп – правополушарный ишемический инсульт; ИИлп – левополушарный ишемический инсульт; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧСС н – ЧСС ночью; ср – среднее; мин – минимальное; макс – максимальное.

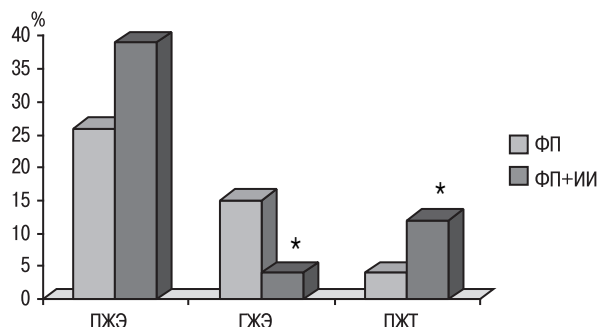


рис. 1: Частота желудочковых нарушений ритма у пациентов с ФП и с ФП+ИИ без учета полушарной локализации ишемического очага.

Примечания: \* – статистически значимое отличие по сравнению с группой пациентов с ФП. ФП – фибрилляция предсердий; ФП+ИИ – ишемический инсульт на фоне фибрилляции предсердий; ПЖЭ – парные желудочковые экстрасистолы; ГЖЭ – групповые желудочковые экстрасистолы; ПЖТ – пароксизмы желудочковой тахикардии.

100% случаев наблюдались одиночные желудочковые экстрасистолы (ОЖЭ). Необходимо отметить, что практически у 30% пациентов с ФП вне зависимости от наличия ИИ зарегистрированы полиморфные, политопные ОЖЭ и их количество превышало 10 в час.

Парные желудочковые экстрасистолы (ПЖЭ) чаще наблюдались у пациентов с ФП+ИИ, а частота встречаемости групповых желудочковых экстрасистол (ГЖЭ) была в 3,5 раза выше у пациентов с ФП. Пароксизмы желудочковой тахикардии (ПЖТ) были более характерны для пациентов с ФП+ИИ – наблюдались в 3 раза чаще, чем у пациентов с ФП без ИИ (рис. 1). Анализ частоты желудочковых нарушений ритма с учетом полушарной локализации показал, что у пациентов с ИИпп ПЖЭ и ПЖТ встречались в 2 раза чаще, чем у пациентов с ИИлп.

Таким образом, необходимо отметить, что желудочковые нарушения ритма на фоне ФП в целом чаще наблюдались у пациентов с ИИ и, в частности, перенесших ИИ с локализацией в правом полушарии.

В обследуемых группах желудочковые нарушения ритма сочетались с латентными нарушениями проводимости. Паузы более 2 сек, свидетельствующие о наличии скрытого АВ-узловое проведение [3], встречались у пациентов данных групп с одинаковой частотой: 63% у пациентов с ФП и 65% – с ИИ. Однако отмечается некоторое различие в частоте пауз более 2 сек с учетом полушарной локализации ИО: паузы чаще наблюдались у пациентов с ФП+ИИпп по сравнению с пациентами с ФП+ИИлп (71% и 59% соответственно, p<0,05). Установлена статистически достоверная обратная корреляционная связь между ЦИ и наличием пауз длительностью более 2 сек у пациентов с ФП+ИИпп (r=-0,46; p< 0,05), что свидетельствует о наличии сопряженности ригидности ритма и латентного АВ-узловое проведение при правосторонней локализации ишемического очага.

Следует обратить особое внимание на высокую частоту встречающихся эпизодов удлинения интервала QTс у пациентов с КЭИ. Хорошо известен неблагоприятный прогноз данного феномена для развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий [4]. Анализ таких показателей, как время удлинения QTс, значение интервала QT, QTс, причем принята во внимание суточная динамика данных показателей, а также средние, максимальные и минималь-

ные значения. Установлено, что у пациентов с ИИпп время удлинения QTc за сутки в среднем составляет  $5,0 \pm 0,6$  час, что на 40% выше по сравнению с пациентами с ФП, у которых данная величина составляет  $3,6 \pm 0,6$  час ( $p < 0,05$ ). В целом удлинение интервала QTc у пациентов с ФП, как перенесших ИИ, так и без ИИ, наблюдалось с высокой частотой – у ~ 60% обследуемых пациентов.

Таким образом, пациенты с ФП и с ФП, перенесшие острый ишемический инсульт, характеризуются высокой частотой желудочковых аритмий. Имеется зависимость между локализацией ИИ и характером и выраженностью желудочковой эктопической активности: при поражении правого полушария преобладают ПЖЭ и ПЖТ, частота которых более чем в 2 раза выше по сравнению с пациентами с левосторонней локализацией ИО. Увеличение продолжительности интервала QTc как маркера развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий и внезапной смерти регистрировалось у 60% пациентов с ФП вне зависимости от наличия ИИ и его полушарной локализации. Наибольшее время удлинения интервала QTc наблюдалась у пациентов с ФП и правополушарной локализацией ишемического очага, у которых установлена прямая зависимость между временем удлинения QTc и желудочковой эктопической активностью. Наличие скрытого АВ узлового проведения встречалось практически у 65% пациентов с ФП как с ИИ, так и без ИИ. Установлена сопряженность ригидности ритма с латентным АВ узловым проведением у пациентов с ФП+ИИпп. Эпизоды ишемии миокарда чаще наблюдались у пациентов с ФП без ИИ. Пациенты с локализацией очага в правом полушарии характеризовались преобладанием более тяжелых градаций желудочковых аритмий, выраженностью и частотой удлинения интервала QTc, ригидностью сердечного ритма и его тесной сопряженностью с латентными нарушениями АВ-проводения и ишемией миокарда.

В последние годы суточное мониторирование артериального давления (СМАД) является более распространенным методом функциональной диагностики преимущественно в кардиологии и недостаточно используется в неврологии. Данный метод дает возможность оценить не только средние, максимальные и минимальные значения систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) в разное время суток, но и выявить наличие или отсутствие эпизодов гипертензии и гипотензии, проанализировать оценку выраженности гипертензии по индексу времени (ИВ) и индексу площади (ИП), оценить циркадную динамику и вариабельность АД, что имеет немаловажное значение для стратификации риска развития ИИ, особенно при наличии такого нарушения ритма сердца, как постоянная форма ФП.

В зависимости от степени изменения давления ночью выделяют различные типы суточного профиля АД: dipper, non-dipper, night-picker и over-dipper. При анализе суточного профиля у пациентов с ФП и ИИ без учета полушарной локализации очага было обнаружено, что только для 35% пациентов с ФП вне зависимости от наличия или отсутствия ИИ характерно физиологическое снижение АД в ночное время, и у около 70% пациентов в обеих группах были обнаружены отклонения в циркадной динамике АД. В группах преобладали non-dipper, которые встречались чаще у пациентов с ФП без ИИ. Приблизительно у каждого шестого пациента наблюдался тип night-picker. Большая группа пациентов была представлена типом over-dipper. Оказалось, что соотношение пациентов данного типа различалось по группам: у пациентов с ФП без ИИ over-dipper встречался в 1,3 раза

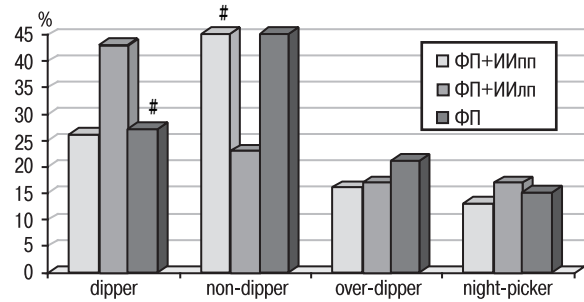


рис. 2: Распределение типов суточного профиля АД у пациентов с ФП без ИИ и с ИИ на фоне ФП в зависимости от полушарной локализации очага.

Примечания: \* – статистически значимое отличие по сравнению с контрольной группой; # – статистически значимое отличие между группами пациентов с ИИлп и ИИпп ( $p < 0,05$ ).

ФП – фибрилляция предсердий; ФП+ИИпп – правополушарный ишемический инсульт; ФП+ИИлп – левополушарный ишемический инсульт.

чаще, чем у пациентов с ИИ на фоне ФП. Более характерным являлось снижение ДАД по сравнению с САД. В то же время повышение АД в ночное время характеризовалось преобладанием в 3,5 раза пациентов в группе ФП и ИИ, у которых одновременно было повышено и САД, и ДАД. При анализе циркадной динамики АД у пациентов с ИИ на фоне ФП с учетом полушарной локализации очага оказалось, что, несмотря на отсутствие выраженных отличий по средним величинам между группами, тип dipper в 1,7 раза чаще встречался у пациентов с ИИлп, а non-dipper – в 2 раза чаще у пациентов с ИИпп (рис. 2).

В целом у пациентов с ИИлп неблагоприятный профиль циркадной динамики АД наблюдался практически у 60% пациентов, а в группе ИИпп – у 74%. Среди over-dipper и night-picker сохранялась та же тенденция, которая наблюдалась при сравнении групп без учета полушарной локализации. Таким образом, главное отличие в циркадной динамике АД между группами пациентов с ИИлп и ИИпп заключалось в соотношении типов non-dipper и dipper.

Общеизвестно, что гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), развивающаяся вследствие артериальной гипертензии (АГ), является независимым фактором риска развития не только кардиоваскулярных осложнений и смертности, а и ОНМК [7–9, 11, 13]. Развитие ГЛЖ приводит к электрической негомогенности миокарда вплоть до развития аритмий, из которых наиболее значимой является ФП [1, 3, 4, 6, 10, 14]. Известно, что появление ФП вызывает снижение основных гемодинамических показателей. Однако, несмотря на значимость вышесказанного, публикации, посвященные проблеме исследования структурно-функционального состояния сердца у пациентов с постоянной формой ФП, перенесших ОНМК, малочисленны [7–9].

По соотношению видов гипертрофии ЛЖ: эксцентрический тип гипертрофии миокарда ЛЖ наиболее часто встречался у пациентов с ФП без ИИ (48%), а концентрическое ремоделирование ЛЖ – у пациентов с ФП+ИИпп ( $p < 0,05$ ). При этом у пациентов с ФП+ИИпп не наблюдалось эксцентрического типа геометрии ЛЖ, а у пациентов, перенесших ИИ, концентрическое ремоделирование встречалось в 2 раза чаще, чем у пациентов с ФП без ИИ. Следует отметить, что концентрический тип ГЛЖ – самый неблагоприятный в отношении прогноза – встречался одинаково во всех группах приблизительно у 50% пациентов, и практически у четверти пациентов в каждой группе не было ГЛЖ (рис. 3). Анализ взаимосвязи между типом

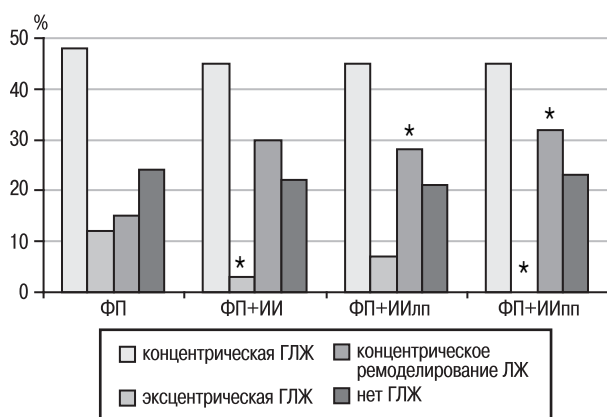


рис. 3: Распределение пациентов с ФП+ИИ и без ИИ по геометрическим типам ЛЖ (%).

Примечания: \* – статистически значимое отличие по сравнению с группой пациентов с ФП ( $p < 0,05$ ). ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ФП – фибрилляция предсердий; ФП+ИИлп – правополушарный ишемический инсульт; ФП+ИИпп – левополушарный ишемический инсульт; ФП+ИИ – ишемический инсульт на фоне фибрилляции предсердий.

ремоделирования ЛЖ и характером системной гемодинамики и размерами ЛП не показал статистически значимых различий.

Для больных КЭИ, у которых имеется сочетанное поражение мозговых сосудов и кардиальных нарушений, важным является проведение комплексного анализа показателей мозгового кровообращения и функционального состояния сердца. Такой комплексный, системный подход информативен, т.к. дает возможность расширить представления о патогенетических механизмах формирования различных типов КЭИ и разработать пути сочетанной коррекции гемодинамических нарушений у данной категории больных. Однако до настоящего времени такой методический подход к проблеме КЭИ недостаточно используется. Все вышесказанное определило целесообразность проведения у больных с ФП, перенесших КЭИ, изучения состояния мозгового кровотока. Критерием оценки уровня и степени изменения мозгового кровообращения у больных с КЭИ были показатели линейной систолической скорости кровотока (ЛССК), периферического сопротивления, эластичности сосудов каротидного и вертебрально-базилярного (ВБ) бассейнов, размеры КИМ (комплекса «интимедиа»), частота и степень стенозов, структура атеросклеротических бляшек. Основным ультразвуковым показателем, позволяющим косвенно оценить наличие структурной перестройки сосудистой стенки, является состояние КИМ (толщина, экзогенность, степень дифференцировки на слои). У 80,6% обследованных нами пациентов с локализацией ишемического очага в правом полушарии и у 73,3% с локализацией в левом отмечается относительно равномерное повышение экзогенности КИМ общей сонной артерии (ОСА) с двух сторон с частичной утратой дифференцировки его на слои ( $1,13 \pm 0,03$  и  $1,12 \pm 0,03$  соответственно). Согласно представленным данным у больных с локализацией ИО в правом и левом полушариях в пораженных ОСА величина КИМ статистически значимо не различается. В то же время у пациентов всех групп КИМ превышает норму (нормальное значение – 1,0 мм).

Принимая во внимание значительную роль стенозирования в развитии ишемического инсульта и корреляцию степени стенозирования и риска развития ишемии мозга, нами была проанализирована частота различных степеней

стенозирования у больных, перенесших ИИ. Согласно полученным данным, частота стенозов экстракраниальных сосудов каротидного бассейна до 50% у больных с локализацией ишемического очага в правом и левом полушариях как в гомолатеральных, так и в гетеролатеральных сосудах не различалась (38%, 50%, 57%, 60% соответственно). В то же время частота стенозов 50–75%, как в гомо-, так и в гетеролатеральных очагах экстракраниальных сосудов каротидного бассейна, статистически значимо выше у больных с локализацией ишемического очага в правом полушарии более чем в 2 раза (33% и 14% соответственно).

В механизмах формирования мозговой ишемии значительную роль играет не только степень стенозирования сосуда, но и морфология атеросклеротической бляшки, характеристика ее поверхности. Ультразвуковое дуплексное сканирование позволяет охарактеризовать бляшки сонной артерии по экзогенности, что дает возможность предположительно установить ее морфологический состав. Согласно критериям Европейской группы исследователей, по эхоплотности различают следующие бляшки сонных артерий: гиперэхогенные, промежуточные и гипоехогенные. Морфологическим субстратом гипоехогенных бляшек являются молодые соединительнотканые элементы, липиды и клетки крови. Такой тип атеросклеротической бляшки способен быстро расти, что приводит к значительному сужению сосуда или его полной окклюзии и свидетельствует об агрессивной форме атеросклероза.

Принимая во внимание высокую агрессивность гипоехогенных бляшек, следует обратить внимание на более высокий процент выявления при ультразвуковом дуплексном сканировании (УЗДС) гипоехогенных бляшек у больных с локализацией ишемического очага в правом полушарии (46% по сравнению с 29% у пациентов с левополушарным инсультом). Частота гетерогенных бляшек, которые являются менее агрессивными, однако в их структуре имеется гипоехогенный компонент, в сосудах каротидного бассейна у больных с локализацией ишемического очага в правом и левом полушариях статистически значимо не различается (46% и 32% соответственно).

На основании представленных данных следует отметить, что анализ частоты и структуры атеросклеротических бляшек выявил выраженные межполушарные различия: чаще «агрессивные» атеросклеротические бляшки встречаются у пациентов с локализацией ИО в правом полушарии.

Сравнительный анализ ЛССК с учетом полушарной локализации ИО показал, что у пациентов с локализацией ИО в правой гемисфере в экстракраниальных сосудах пораженного полушария каротидного бассейна более выражено снижение ЛССК, чем у пациентов с левополушарным инсультом. Так, у пациентов с правополушарным инсультом ЛССК в общей сонной артерии –  $53,63 \pm 2,06$  см/с и во внутренней сонной артерии (ВСА) –  $47,13 \pm 2,42$  см/с, а у пациентов с левополушарным инсультом – соответственно  $58,59 \pm 2,40$  см/с и  $51,32 \pm 2,29$  см/с. В соответствующих сосудах интактного полушария каротидного бассейна отмечается обратная зависимость: у пациентов с правополушарным инсультом выше ЛССК, чем у пациентов с левополушарным инсультом (у пациентов с правополушарным инсультом ЛССК в ОСА составила  $77,80 \pm 6,01$  см/с, ЛССК в ВСА –  $62,34 \pm 4,11$ ; у пациентов с левополушарным инсультом ЛССК в ОСА –  $52,97 \pm 2,83$  см/с, ЛССК в ВСА –  $48,61 \pm 2,76$  см/с).



Такие полушарные особенности изменения скоростей характерны и для ЛССК в интракраниальных сосудах пораженного и интактного полушарий каротидного бассейна. У пациентов с правополушарным инсультом выше ЛССК в передне-мозговой артерии (ПМА) и средне-мозговой артерии (СМА) (в пораженном полушарии ЛССК в ПМА составляет  $73,45 \pm 2,35$  см/с, в СМА —  $79,49 \pm 5,24$  см/с, в интактном полушарии соответственно  $67,6 \pm 6,17$  см/с и  $84,19 \pm 4,06$  см/с) пораженного и интактного полушарий, чем у пациентов с левополушарным инсультом, у которых ЛССК в ПМА составляет в пораженном полушарии  $55,9 \pm 4,59$  см/с, в интактном —  $57,3 \pm 5,92$  см/с; в СМА — соответственно  $77,09 \pm 4,03$  см/с и  $76,72 \pm 4,14$  см/с.

Полушарные различия отмечены и по скоростным показателям ЛССК в сосудах вертебро-базиллярного бассейна (ВББ). У больных с правополушарным инсультом ЛССК несколько выше в левой позвоночной артерии (ПА) —  $31,31 \pm 1,59$  см/с и основной артерии (ОА) —  $47,77 \pm 3,58$  см/с, чем у пациентов с левополушарным инсультом (соответственно  $27,98 \pm 2,27$  см/с и  $41,45 \pm 1,85$  см/с). Таким образом, у пациентов с левополушарным инсультом более выражено снижение ЛССК в экстра- и интракраниальных сосудах каротидного бассейна и в некоторых сосудах ВББ по сравнению с пациентами с правополушарным инсультом.

При сравнении показателей периферического сопротивления и эластичности сосудов у пациентов с право- и левополушарными инсультами между собой отмечены статистически значимые отличия для показателя периферического сопротивления сосудов в ПА интактного полушария и для показателя пульсаторного индекса в СМА интактного полушария и ОА у пациентов, перенесших ИИ в правом полушарии.

Итак, у пациентов с локализацией ИО в левом полушарии по сравнению с пациентами с ФП снижается кровоток в интракраниальных сосудах каротидного бассейна (ПМА, СМА) пораженного и интактного полушарий и в ВББ (ПА, ОА). У пациентов с локализацией ИО в правом полушарии по сравнению с пациентами с ФП снижается кровоток только в пораженном полушарии СМА и ОА на фоне компенсаторного повышения кровотока в экстракраниальных сосудах каротидного бассейна (ВСА, ОСА) и ПМА пораженного полушария, тогда как у пациентов с ФП снижена скорость кровотока в сосудах каротидного бассейна при одновременном повышении в сосудах ВББ, что является отражением формирования компенсаторных механизмов, направленных на поддержание определенного уровня мозгового кровотока и осуществляемых за счет непораженного бассейна.

## Список литературы

1. Асінова М.І. Серцево-судинна система та мозковий інсульт. Журнал практичного лікаря 2005; 2: 35–36.
2. Бобров О.В. Эхокардиография. Київ: «Здоров'я», 1997.
3. Боголетов Н.К. Клинические лекции по невропатологии. М: Медицина, 1971.
4. Бокерия Л.А. Профилактика инсульта при фибрилляции предсердий. Анналы аритмологии 2005; 3: 45–55.
5. Верещагин Н.В. Гетерогенность инсульта: взгляд с позиций клинициста. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, Инсульт (приложение). 2003; 9: 8–9.
6. Вторичная профилактика инсульта — взгляд невролога. Международный неврологический журнал 2007; 2: 19–23.
7. Дабровски А. Суточное мониторирование ЭКГ. М.: Медпрактика, 2000.
8. Деревецкий В.Г. Особливості структурно-функціональних змін головного мозку у хворих з фібриляцією передсердь: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.15 «Неврологія». Харків, 2006.
9. Дубенко О.Є. Структурно-функціональна характеристика кардіогенних інсультів, їх діагностика, лікування, прогноз: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук: спец. 14.01.15 «Неврологія». Харків, 2001.
10. Дядык А.И. Сердечные гликозиды. Донецк: Донбасс, 2000.
11. Дядык А.И. Фибрилляция предсердий. СПб.: ИКФ «Фолиант», 1999.
12. Етушенко С.К. Введение в кардионеврологи. Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. 2005; 1: 88–94.
13. Егоров Д.Ф. Перспективы развития немедикаментозных способов лечения фибрилляции предсердий. Вестник аритмологии. 2007; 6: 68–78.
14. Європейське оглядове дослідження фібриляції передсердь: результати, отримані в Україні (клініко-демографічні показники). Український кардіологічний журнал 2006; 1: 30–34.
15. Жарінов О.І. Профілактика тромбоемболічних ускладнень у хворих з фібриляцією передсердь. Theoria. Український медичний вісник 2006; 4: 34–39.
16. Кардиоэмболический инсульт. СПб: ИНКАРТ, 1998.
17. Кузнецова С.М. Возрастные аспекты реабилитации постинсультных больных. Международный неврологический журнал 2006; 3: 25–28.
18. Кузнецова С.М. Этиопатогенез инсульта. DOCTOR. Журнал для практикующих врачей 2003; 3: 13–16.
19. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2007.
20. Кушаковский М.С. Фибрилляция предсердий (причины, механизмы, клинические формы, лечение и профилактика). СПб.: ИКФ «Фолиант», 1999.
21. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование. М.: ИД «Медпрактика-М», 2003.
22. Основы кардиологии: принципы и практика. Львов: Медицина світу, 2007.
23. Рекомендації Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. К.: ПП ВМБ, 2008.
24. Руководство по функциональной межполушарной. М.: Научный мир, 2009.
25. Рябыкина Г.В. Мониторирование ЭКГ с анализом вариабельности ритма сердца. М.: ИД «Медпрактика-М», 2005.
26. Симоненко В.Б. Основы кардионеврологии. М.: Медицина, 2001.
27. Симоненко В.Б. Превентивная кардионеврология. СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2008.
28. Суслина З.А. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. М.: Медицинская книга, 2005.
29. Суслина З.А. Ишемический инсульт: принципы лечения в острейшем периоде. Нервные болезни 2004; 1: 14–18.

30. Суслина З.А. Кардиоэмболический инсульт: источники и пути профилактики. Кардиология: Журнал для практикующих врачей 2004; 2: 13–16.

31. Суслина З.А. Особенности антигипертензивной терапии при цереброваскулярных заболеваниях. Клиническая фармакология и терапия 2002; 5: 83–87.

32. Суслина З.А. Очерки ангионеврологии». М: Издательство «Атмосфера», 2005.

33. Суслина З.А., Фоякин А.В., Гераскина Л.А. Ишемический инсульт и сердце: от патогенеза к профилактике. Клиническая фармакология и терапия 2003; 12 (5): 47–51.

34. Суслина З.А. Ишемический инсульт: сосуды, сердце, кровь. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2007; 5: 50–51.

35. Танашия М.М. Тромбозы и эмболии в ангионеврологии. Медицинская кафедра: научно-практический журнал 2006; 2: 29–35.

36. Фоякин А.В. Вегетативная регуляция сердца и риск кардиальных осложнений при ишемическом инсульте. Практична ангіологія 2008; 5 (16): 5–9.

37. Фоякин А.В. Инсульт и патология сердца. Медицинская кафедра: научно-практический журнал 2006; 2: 45–53.

38. Фоякин А.В. Кардиальные аспекты патогенеза ишемических инсультов. Международный неврологический журнал 2006; 7: 3–8.

39. Фоякин А.В. Кардиологическая диагностика при ишемическом инсульте. СПб.: ИНКАРТ, 2005.

40. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for

Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. Circulation 2007; 116 (7): 257–354.

41. American Heart Association American Stroke Association. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack 2008; 39: 1647–52.

42. Andersen K.K. Reduced poststroke mortality in patients with stroke and atrial fibrillation treated with anticoagulants. Results from a Danish quality-control registry of 22 179 patients with ischemic stroke 2007; 38: 259–263.

43. Arrhythmias in patients with acute cerebrovascular disease. 2000; 12: 425–428.

44. Atrial fibrillation and stroke: prevalence in different types of stroke and influence on early and long term prognosis. British Medical Journal 2001; 305: 1460–1465.

45. Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators: a comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. New England Journal of Medicine 2002; 347: 1825–1833.

46. Atrial fibrillation: strategies to control, combat and cure. Lancet 2002; 359: 593–603.

47. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: Co-Sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline 2006; 37: 577–617.

48. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association American Stroke Association Stroke Council 2007; 38: 1655–1711.

## Cardioembolic stroke: characteristics of cerebral, systemic and intracardial hemodynamics and their interrelations with lesion lateralization

S.M. Kuznetsova, M.S. Egorova

State Institution "Institute of Gerontology of them. D.P. Chebotarev" (Kiev, Ukraine)

**Key words:** atrial fibrillation, cardioembolic stroke, cardiocerebral interrelations

In this clinical-instrumental study abnormalities of blood pressure circadian changes were described. High incidence of ventricle arrhythmias and episodes of latent AV-nodal conduction was revealed. Features of structural-functional heart condition and its interrelation with myocardial electrical instability were studied. Incidence of atherosclerotic lesion, stenosis degree, occurrence of hypochogenic plaques were analyzed. Close relation-

ship between myocardial electrical instability, structural-functional heart condition and cerebral blood flow were assessed. These interrelations indicated the connection between heart and cerebral lesion in patients with hypertension and atrial fibrillation. The severity of these lesions and the degree of cardiocerebral interrelations increase in ischemic stroke, especially in right-sided ischemic lesions.

**Контактный адрес:** Егорова Мария Сергеевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. сосудистой патологии головного мозга ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины».

01042, Украина, г. Киев, б. Дружбы народов, 17а–34. Тел.: +38050-836-62-41, +38044-431-05-47;

Кузнецова С.М. – проф., зав. отд. сосудистой патологии головного мозга ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины».

# Иммунологические изменения в остром периоде ишемического инсульта

И.Г. Жирнова, М.Ю. Максимова, Л.В. Комелькова, Ю.Я. Варакин, Т.А. Болотова

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

*Описан характер изменения фенотипического состава лимфоцитов крови, содержания IgG, IgA, IgM и фракционного состава иммунных комплексов у 41 больного в динамике острого периода ишемического инсульта (ИИ) (1–3 сутки, в 7 и 21 сутки); 31 больной артериальной гипертензией составили группу сравнения. В 1–3 сутки инсульта у больных обнаруживалась лимфопения с дефицитом CD3+, CD4+ и CD8+ клеток; у 33% больных – снижение содержания IgG. В 7 и 21 дни ИИ отмечена частичная положительная динамика изменений, однако у значительной части больных сохранялись признаки иммунодефицита со снижением числа CD8+ и показателя регуляторного индекса (РИ). Выявленные изменения трактуются с позиций иммунного ответа на острое стрессорное воздействие. Обсуждаются возможные механизмы участия иммунной системы в патогенезе ишемии мозга.*

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, фенотипирование лимфоцитов крови, гуморальный иммунитет, врожденный иммунитет

Исследования роли иммунной системы в патогенезе нарушений мозгового кровообращения (НМК), как известно, имеют более чем полувековую историю. Изучение роли иммунологической реактивности при локальной ишемии мозга было положено серией экспериментальных работ, выполненных в лаборатории под руководством академика РАМН И.В. Ганнушкиной [2, 4, 5, 6]. Полученные данные позволили установить влияние исходного иммунного статуса на характер изменения ткани мозга при его ишемии. Последующие работы, обобщающие данные экспериментальных и некоторых клинических исследований [7, 8, 20], позволили сформулировать концепцию, согласно которой развитие ишемического инсульта сопровождается сложным ответом нейроиммуноэндокринной системы. Каскад взаимосвязанных быстрых и отсроченных реакций при ишемии мозга представляет собой ответ единой стресс-реализующей системы, важным и необходимым компонентом которой являются иммунокомпетентные клетки и гуморальные факторы. Так, в частности, избыточный синтез провоспалительного цитокина ИЛ-1β наряду с кортиколиберином играют ключевую роль в развитии стресс-реализующего процесса. К настоящему времени наиболее изучено, хотя далеко не полно, влияние гуморальных факторов (цитокинов, аутоантител к нейроспецифическим белкам, а также трофических факторов) на формирование ишемии мозга и последующее течение репаративных процессов. Высказано предположение о том, что и артериальная гипертензия (АГ) с длительным течением и повторными гипертоническими церебральными кризами в анамнезе также сопровождается продукцией аутоантител различной специфичности и формированием «предуготованности» нервной ткани к развитию инфарктов. Однако, по замечанию Е.И. Гусева и В.И. Скворцовой [8], экстраполировать данные экспериментальных исследований на понимание клеточных механизмов ишемии при инсульте у человека следует с известной осторожностью. Несмотря на большое число работ по обозначенной проблеме, до сих пор мало клинических исследований с комплексной оценкой факторов клеточного и гуморального иммунитета и динамики показателей иммунного статуса у больных в остром периоде ИИ. В литературе отсутствуют данные об изменении фенотипического состава иммунокомпетентных клеток периферической крови, как

при ИИ, так и у больных с АГ. Остается открытым вопрос о возможности и условиях формирования у части больных, перенесших ИИ, вторичных иммунодефицитных состояний (ИД), хотя принципиальная вероятность их развития показана патофизиологами на экспериментальных моделях [14, 15].

Из всего сказанного следует актуальность исследований показателей иммунного статуса у больных в остром периоде ИИ.

**Цель работы** – сравнительный анализ результатов комплексного исследования факторов клеточного и гуморального иммунитета у больных в остром периоде ИИ и больных с АГ.

**Задачи исследования:**

1. Выявление изменений фенотипического состава лимфоцитов крови (содержания основных субпопуляций, экспрессии активационных маркеров лимфоцитов), а также факторов гуморального иммунитета (содержание иммуноглобулинов – классы IgG, IgA, IgM и 3 фракций циркулирующих иммунных комплексов – ИК) у больных неосложненной формой АГ и в динамике острого периода ИИ.
2. Проведение сравнительного анализа характера иммунопатологических изменений, выявленных при ИИ и АГ, с комплексной оценкой иммунного статуса больных обследованных групп.

## Материал и методы исследования

Обследовано 2 группы больных. Первую группу составил 41 пациент в остром периоде ИИ, в т.ч. – 23 мужчины и 18 женщин в возрасте от 42 до 75 лет с ИИ в каротидной системе в течение первых 48 час от момента появления неврологических симптомов. Исследования иммунного статуса выполнены в 1–3 сут, на 7 и 21 сут от начала инсульта. Вторую группу (группу сравнения) составил 31 больной с «неосложненной» формой АГ, в числе которых было 18 женщин и 13 мужчин. Средний возраст больных этой группы – 58 лет.

Диагностика ИИ и основного сосудистого заболевания проводилась с использованием общеклинических методов, неврологического осмотра, а также магнитно-резонансной томографии (МРТ) головы, дуплексного сканирования магистральных артерий головы, суточного мониторирования АД, офтальмологического исследования, ЭКГ, Эхо-КГ, клинического и биохимического анализов крови.

Диагноз АГ устанавливался на основе анамнестических данных, регистрации повышенных цифр АД (как при каузальных измерениях, так и при суточном мониторинговании АГ), результатах нейроофтальмологического обследования, Эхо-КГ (гипертрофия левого желудочка). Основанием для диагностики атеросклероза служили данные ДС МАГ (уплотнение и утолщение интимы сонных артерий, атеросклеротические бляшки), Эхо-КГ (фиброз аорты, аортального кольца и аортальных клапанов), нейроофтальмологического исследования.

Основными сосудистыми заболеваниями, обусловившими развитие неврологических нарушений у большинства больных, были: АГ – у 20 больных, атеросклероз в сочетании с АГ – у 21 больного.

Во всех случаях в остром периоде инсульта выявлены инфаркты мозга супратенториальной локализации в бассейне артерий каротидной системы, соответствующие клинической симптоматике.

Определение степени выраженности неврологических нарушений проводилось по шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS). Все больные, включенные в исследование, соответствовали группе средней степени тяжести. При поступлении больных тяжесть неврологической симптоматики составила 6 баллов в среднем по группе.

Фенотипирование лимфоцитов крови проводилось с помощью метода проточной цитометрии на проточном цитофлюориметре фирмы Beckman Coulter EPICS XL. Использовалась цельная периферическая кровь больных. Для окрашивания клеток применяли 2 панели моноклональных антител (МКА), меченых FITC (флюоресцеина изотиоцианатом) и PE (фикоэритрином) к следующим маркерам: CD19, CD3, CD4, CD8, CD16+56, HLA-DR, CD25, CD95, CD45RA и CD45R0. Первые 5 перечисленных МКА позволяли определять основные субпопуляции лимфоцитов: В, Т, Т-хелперы, Т цитотоксические клетки, натуральные или естественные киллеры (НК). Для выявления дисбаланса в составе иммунорегуляторных субпопуляций определяли величину РИ, представляющего отношение процентного содержания субпопуляций фенотипов клеток CD4+/CD8+. Оставшиеся пять видов МКА использовались для выявления экспрессии разного типа активационных маркеров. Экспрессия CD25 выявляет активированные Т-клетки, экспрессирующие рецептор к ИЛ-2; HLA-DR антиген присутствует на антигенпрезентирующих клетках и активированных клетках; CD95 или Fas антиген – на клетках, которые при взаимодействии с FasL опосредуют вступление клетки в апоптоз. Отношение фенотипов клеток, экспрессирующих маркеры CD45RA и CD45R0, использовали для оценки баланса наивных Т-хелперов и клеток «иммунологической памяти». Абсолютное количество клеток определяли с использованием данных гематологического анализа. Показатели фенотипического состава лимфоцитов больных сравнивали с данными их среднестатистического содержания в крови 362 взрослых условно здоровых лиц [3, 21].

Гуморальный иммунитет оценивали по содержанию иммуноглобулинов G, A, M классов в сыворотке крови с помощью метода радиальной иммунодиффузии по Манчини. Фракционный состав ИК исследовали в сыворотке крови с помощью преципитации комплексов антиген–антитело в 2%-, 3,75%- и 5,5%-ных растворах полиэтиленгликоля (мол. вес 6000) с последующей спектрофотометрией.

Статистическую обработку материала проводили с использованием стандартного пакета прикладных программ Statistica 6.0 [19]. При ненормальном распределении описательную статистику количественных данных представляли в виде медианы значений нижнего и верхнего квартилей. Для проверки гипотезы о различии независимых выборок использовали Mann-Whitney *U* – тест и *t*-тест. Для вычисления различий частотного распределения качественных признаков при сравнении выборок использовали критерий Фишера. Для проверки гипотезы о различии зависимых выборок применяли Wilcoxon *W* – тест.

### Результаты исследования

При оценке результатов исследования иммунного статуса больных использовали референсные значения показателей, заложенные в программу цитометра в виде компьютерной нормы. В качестве таковых были использованы данные о среднестатистическом содержании основных субпопуляций лимфоцитов в периферической крови условно здоровых лиц. Данные соответствующих значений были заимствованы нами, как уже отмечалось, из докторской диссертации, выполненной С.В. Хайдуковым [21].

В группе больных АГ чаще всего отмечали снижение процентного, либо абсолютного количества НК клеток (соответственно у 52% и 20% больных), разнонаправленные изменения содержания цитотоксических CD8+ клеток и величины РИ. Среднее количество НК клеток по группе больных АГ в целом было на уровне нижней границы нормы.

На рис. 1 представлены данные частотного анализа распределения больных АГ с разнонаправленными изменениями субпопуляций лимфоцитов относительно их содержания в периферической крови условно здоровых лиц [21]. На графике приведены эти изменения, касающиеся как их процентного, так и абсолютного содержания. Кроме того, обнаружено повышение экспрессии всех исследованных в работе активационных маркеров лимфоцитов (CD25, CD95, CD45R0) у больных АГ.

Таким образом, у подавляющего числа больных АГ выявлены изменения показателей клеточного звена иммунитета, представленные дисбалансом субпопуляций CD4+ и CD8+ клеток, и изменениями величины регуляторного индекса (РИ), чаще в виде его повышения. В сочетании с дефицитом НК клеток, повышением экспрессии активационных маркеров и уровня IgM, вероятно связанного с поликлональной активацией гуморального иммунитета, что может отражать развитие аутоиммунного процесса.

В острейшем периоде ИИ (1–3 сутки) изменения фенотипического состава лимфоцитов характеризовались гетерогенностью и большей выраженностью, выявляя признаки иммунной недостаточности с развитием общей лимфопении. Существенно возросло число больных с дефицитом

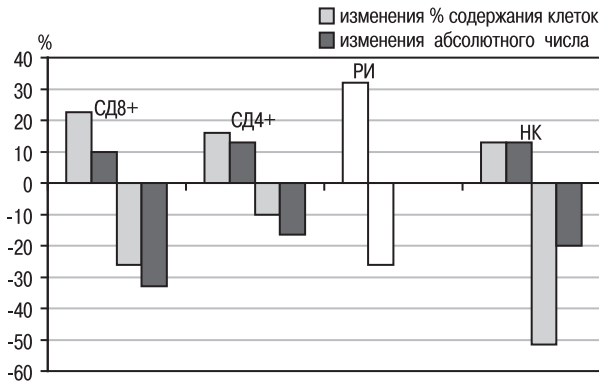


рис. 1: Частота и характер изменений в системе клеточного иммунитета в группе больных АГ.

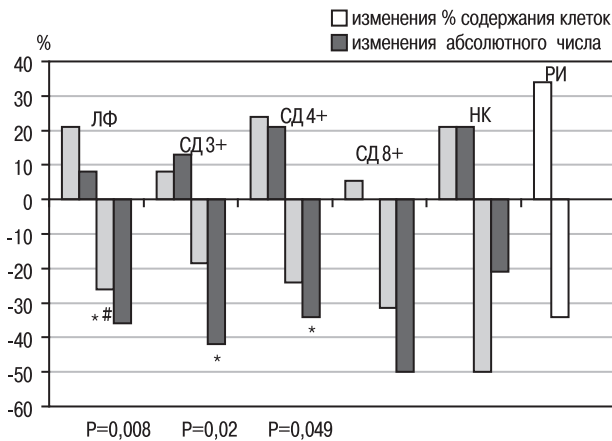


рис. 2: Частота и характер изменений фенотипического состава лимфоцитов у больных в острейшей стадии ИИ.

Примечание: статистически значимые различия частоты изменений в группах: \* – по t – тесту; # – по U – тесту Mann-Whitney.

числа CD3+, CD4+ и CD8+ клеток. Данные о частоте и характере изменений фенотипического состава лимфоцитов крови у больных в острейшей стадии ИИ представлены на рис. 2.

Как следует из сравнения данных, представленных на рис. 1 и 2, в составе больных с ИИ существенно возросло число пациентов со сниженными показателями отдельных субпопуляций иммунокомпетентных клеток. Нам представляется принципиально важным отметить разнонаправленный характер изменений общего содержания лейкоцитов и % лимфоцитов в крови больных с ИИ, выражающийся в значимом снижении относительного содержания лимфоцитов крови на фоне повышения общего содержания лейкоцитов. При этом истинный лейкоцитоз в группе больных ИИ развивался лишь в единичных случаях. Следует также заметить, что указанный тип изменений содержания лейко- и лимфоцитов крови в острейшем периоде инсульта оказался наиболее типичным и характерным по сравнению с изменениями других субпопуляций. О закономерном характере указанной динамики свидетельствовали данные статистического анализа. Из общего числа изученных параметров иммунитета (25 показателей) при сравнении всей группы больных ИИ с группой больных АГ выявленные изменения со статистически значимыми различиями в острейшем периоде ИИ были представлены лишь уже указан-

ными лейкоцитозом с лимфопенией и повышением содержания IgM. В отношении других показателей иммунитета обнаружился гетерогенный характер изменений с их большей или меньшей выраженностью. Картина изменений фенотипического состава лимфоцитов у больных в острейшем периоде ИИ по сравнению с АГ в целом дополнялась лабораторными проявлениями недостаточности клеточного звена иммунной системы в виде количественного дефицита популяций CD3+, CD4+ клеток, нарастанием дефицита CD8+ клеток.

Изменения гуморального иммунитета в группе больных ИИ в острейшем периоде, помимо повышения IgM, были представлены большим диапазоном (от 4,28 до 22,61 г/л) разнонаправленных отклонений содержания IgG без значимых различий его среднего уровня по сравнению с группой больных АГ. Вместе с тем, у 12 больных в острейшем периоде ИИ (что составило 33% от числа обследованных лиц) уровень IgG был значительно снижен (в диапазоне от 4,28 до 8,48 г/л), что можно расценивать как проявление иммунодефицитного состояния гуморального звена иммунитета.

Таким образом, для острейшего периода ИИ характерна дисрегуляция клеточного звена врожденного иммунитета с дисбалансом субпопуляций CD4+ и CD8+ клеток, разнонаправленными изменениями показателя RI и содержания НК клеток. Общая картина изменений иммунного статуса у больных в острейшем периоде ИИ представлена лейкоцитозом с лимфопенией, сочетанием признаков дисрегуляции и иммунодефицита клеточного и гуморального звеньев иммунитета, что может predispose к развитию в постинсультном периоде осложнений, связанных как с иммунной недостаточностью, так и с аутоиммунными проявлениями.

При анализе данных динамического наблюдения за показателями клеточного и гуморального иммунитета у больных на 7 и 21 сутки острого периода ИИ отмечена частичная редукция ряда изменений, характерных для острейшего периода инсульта. Уже на 7 сутки от начала инсульта отмечалась положительная динамика показателей фенотипического состава лимфоцитов с возрастанием % содержания лимфоцитов крови и количества CD4+ клеток, у части больных это сопровождалось повышением показателя RI. Вместе с тем, проявления дефицита субпопуляций НК клеток и особенно CD8+ клеток у значительной части больных сохранялись как на 7, так и 21 день постинсультного периода. Отклонения от нормальных значений показателя RI к 21 дню от начала инсульта сохранялись у 70% больных.

Данные, отражающие динамику наиболее характерных изменений фенотипического состава лимфоцитов в 7 и 21 сутки острого периода ИИ, представлены на рис. 3.

Оценка функциональной активности клеточного звена иммунитета, как отмечалось ранее, проведена на основании данных о численности субпопуляций лимфоцитов, экспрессирующих ряд активационных маркеров. Используемый в работе набор МКА позволял определять: 1) активированные Т-клетки, экспрессирующие рецептор к ИЛ-2 (CD3+ CD25+); 2) Т-клетки с маркером «поздней» активации (CD3+, HLA-DR+); 3) клетки, несущие рецептор к CD 95 антигену – молекуле, опосредующей апоптоз. Кроме того, об активации клеток иммунной системы суди-

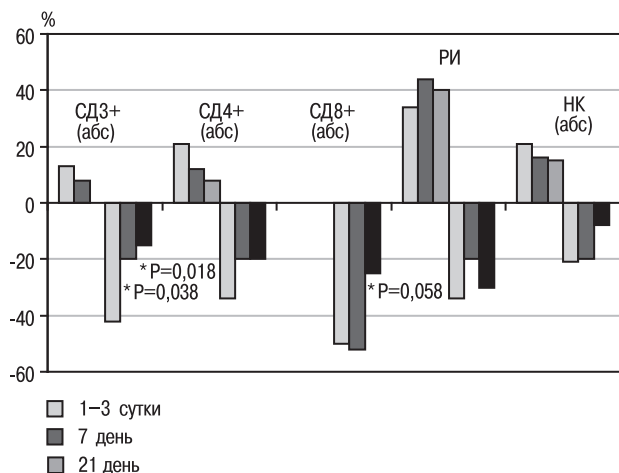


рис. 3: Динамика изменений фенотипического состава лимфоцитов в различные сроки острого периода (1–3 сутки, 7 и 21 дни) ишемического инсульта.

Примечание: статистически значимые различия частоты изменений в группе \* – по t – тесту.

ли по показателю индекса отношения двух субпопуляций хелперов, известных как «наивный» фенотип (CD4+/CD45RA) и фенотип клеток «иммунологической памяти» – (CD4+/CD45R0). В условиях нормы, как известно, количество клеток наивного фенотипа в два раза превышает число клеток фенотипа CD4+/CD45R0 и индекс их отношения равен 2. Наконец, определяли малочисленную популяцию с фенотипом CD3+, CD16+, CD56+, известную как Т-НК клетки. Численность и функции этих клеток остаются малоизученными, однако предполагается их связь с аутоиммунными процессами; им отводится также важная регуляторная роль в продукции цитокинов.

Данные о динамике экспрессии активационных маркеров лимфоцитов у больных в разные сроки острой стадии инсульта представлены в табл. 1.

Как видно из представленных данных, удалось отметить некоторую, хотя и не столь выраженную, но статистически значимую динамику экспрессии маркеров активации лимфоцитов в разные сроки острого постинсультного периода. Полученные результаты указывают на некоторое снижение содержания Т–НК и CD95+ клеток к концу острого периода инсульта. Однако у больных при этом сохраняется высокий уровень экспрессии всех изученных в работе маркеров

таблица 1: Показатели экспрессии маркеров активации лимфоцитов у больных в разные сроки острого периода ИИ.

	1–3 сутки Median {Quartile}	1 неделя Median {Quartile}	3 недели Median {Quartile}
Т–НК	8,0 [5,6; 12,5]	7,4[4,6; 11,25]	*7,15 [4,4; 8,9] P=0,04
CD95+	45,9 [40,3;53,4]	44,7 [37,8; 47,9]	*43,25 [36,8; 47,9] P=0,03
CD25+	33,0 [29,3;36,5]	31,6 [24,7; 38,4]	31,1 [28,2; 35,2]
CD45RA/RO	0,335 [0,18;0,49]	0,33 [0,18; 0,53]	0,33 [0,15; 0,45]
CD45RA/RO	0,335 [0,18;0,49]	6,25 [4,35; 8,55]	5,95 [3,65; 9,65]

Примечание: \* статистически значимые различия при сравнении данных в 1–3 сутки и на 21 день ИИ по критерию Вилкоксона.

активации по сравнению с их содержанием в крови практически здоровых лиц [3, 16, 22].

Так, содержание лимфоцитов, экспрессирующих Fas-антиген, у доноров составляет, по данным метода непрямой иммунофлюоресценции, 26,8+15,6%; по данным проточной цитометрии – 25–30% [16, 22]. В публикациях других авторов [9] приводятся данные о более низком содержании – 5–7% CD95+ клеток в крови практически здоровых лиц. Содержание клеток, экспрессирующих маркеры CD25, HLA-DR и маркеры Т–НК, в норме не превышает 5% [21]. Результаты наших исследований, как следует из данных табл. 1, свидетельствуют о значительном повышении экспрессии активационных маркеров лимфоцитов как в группе больных АГ, так и в группе ИИ.

### Обсуждение

Проведенное исследование позволило на клиническом материале впервые обнаружить и изучить характер изменений клеточного звена иммунной системы и некоторых показателей гуморального иммунитета у больных в остром периоде ишемического инсульта, а также у больных артериальной гипертензией. Описан гетерогенный характер этих изменений у больных АГ, а также более высокая степень выраженности и особенности иммунного статуса у больных в острейшей стадии ИИ.

Выявленные изменения иммунной системы у больных АГ следует рассматривать как результат хронической активации нейроиммуноэндокринной стресс-реализирующей системы. Роль эмоциональных стрессоров при гипертонической болезни признается давно (Г.Ф. Ланг, 1950). К настоящему времени доказана необходимость совместного участия стимуляции эмоциогенных центров и активации секреции надпочечниками катехоламинов и глюкокортикоидов для развития АГ. При этом, по данным М.Г. Пшенниковой, стимуляция эмоциогенных центров связывается с развитием транзиторной фазы АГ, включение же гормонов надпочечников связано с усилением тонического влияния на сосудосуживающие центры продолговатого мозга и переходом в стадию устойчивой АГ. Важную роль в стрессорном повышении АД отводят генетической предрасположенности. Ярким примером этого является линия крыс с наследственной спонтанной гипертензией (линия SHR). Выявленные нами изменения иммунореактивности в группе больных АГ, вероятно, отражают активирующее влияние на иммунную систему гуморальных факторов симпатической системы. Однако у отдельных больных, даже в этой группе, вследствие более тяжелых или длительных стрессорных воздействий возможно развитие иммунодефицитных эпизодов.

Выявленные нами изменения иммунной системы у больных в остром периоде ИИ являются примером нейроиммунного взаимодействия в ответ на острое стрессорное воздействие. Как уже упоминалось выше, согласно современным представлениям, развитие церебральной ишемии сопровождается комплексом взаимосвязанных реактивных процессов в нейроиммуноэндокринной системе. Обнаруженная нами в острейшей стадии ИИ реакция клеток крови с лимфопенией на фоне повышения лейкоцитов крови описана в виде типичного ответа иммунной системы при экспериментальных стрессорных воздействиях [17]. Установлен и механизм развития этой реакции, связанный с активацией гипоталамо-гипофизарно-кортико-адреналовой системы, сопровож-

дающийся усиленной миграцией лимфоидных клеток в костный мозг, что увеличивает его иммунокомпетентность и создает состояние повышенной «готовности» к иммунному ответу и участию в регуляции процессов регенерации. В экспериментальных работах показано также изменение при стрессе активности НК-клеток, осуществляющих контроль антигенного гомеостаза, а также изменение отношения субпопуляций Т-хелперов/ Т-супрессоров. В настоящей статье нет возможности останавливаться более подробно на сложной и все еще мало изученной проблеме нейроиммунных взаимодействий при различных видах патологии. На сегодняшний день важно признать факт, что тяжелые и длительные стресс-реакции сопряжены с возможностью угнетения иммунной системы вплоть до развития иммунодефицитного состояния (ИДС). С другой стороны, предполагается также, что длительные стрессорные воздействия могут приводить к «поломкам» и дизрегуляции в иммунной системе, способствуя развитию или обострению течения иммунопатологических процессов.

Наконец, в свете исследований последних лет можно предположить еще один механизм вовлечения иммунной системы в патологический процесс при ИИ, связанный с системой Toll-подобных рецепторов (TLR). Рецепторы этого типа представлены преимущественно на клетках, относящихся к системе врожденного иммунитета. Их активация инициирует секрецию провоспалительных цитокинов [18]. Было установлено, что неметилированные фрагменты ДНК плазмы, обогащенные CpG динуклеотидами, могут оказывать стимулирующие эффекты на иммунные клетки. В единичных экспериментальных работах [2, 6, 10, 11] получены данные о влиянии эндогенной ДНК на активность TLR 9 типа. В этой связи представляют большой интерес опубликованные И.В. Ганнушкиной [5] данные о том, что короткие фрагменты ДНК, включая даже олигонуклеомы, обнаруживаются в 100% случаев при тяжелом течении инсульта или появлении соматических осложнений в остром периоде инсульта. Исходя из приведенных данных, можно высказать гипотезу о возможности

вовлечения в патогенез острых НМК компонентов плазменной ДНК на TLR 9 типа клеток иммунной системы. Исследования TLRs и их эндогенных лигандов стало источником дополнений и пересмотра прежних представлений о патогенезе атеросклероза [1, 12, 13]. Получены некоторые данные, свидетельствующие об иницирующей роли воспаления в развитии атеросклеротического процесса. В качестве экзо- и эндогенных лигандов, иницирующих атеросклеротическое воспаление, рассматриваются хламидийная и *E. coli* инфекции; в качестве аутоантигенов могут выступать также белки теплового шока. Таким образом, данные проведенного исследования свидетельствуют о вовлечении иммунной системы в сложный комплекс нейроиммуноэндокринных реакций, участвующих в ишемии мозга и реализующихся посредством различных механизмов. Многокомпонентность механизма вовлечения иммунной системы в патогенез ишемии мозга объясняет гетерогенный характер изменений различных показателей клеточного и гуморального иммунитета при ИИ. В основе гетерогенности иммунологических изменений лежит, по-видимому, ряд факторов, в т.ч. хорошо известные генетические особенности иммунологической реактивности на стрессорные воздействия. Выяснение роли и влияния различных факторов на характер и степень выраженности изменений иммунитета при ИИ требует проведения более детальных клинико-иммунологических сопоставлений. В неврологической клинике при оценке иммунитета очевидна необходимость учета механизмов развития и подтипов ИИ, величины инфаркта мозга и его локализации, латерализации изменений.

В заключение следует подчеркнуть необходимость учета полученных в работе данных о развитии у больных в остром периоде ИИ иммунодепрессии в качестве важнейшего фактора повышения восприимчивости этих больных к развитию инфекционных осложнений. Оценка базовых параметров иммунной системы больных ИИ в динамике имеет практическое значение в комплексе профилактических и лечебных мероприятий.

## Список литературы

1. Байракова А.Л., Варопаева Е.А., Афанасьев С.С. и др. Роль и биологическое значение ТОЛЛ-подобных рецепторов в антиинфекционной резистентности организма. Вестник Российской АМН, 2008; 1: 45–54.
2. Владимиров В.Г., Васильева И.Н., Шарова Л.А. Внеклеточная ДНК и ее значение для современной медицины. Клиническая медицина и патофизиология. 1998; 1(2): 110–119.
3. Вопросы современной проточной цитометрии. Клиническое применение. Под ред. С.В. Хайдукова, А.В. Зурочки. Челябинск, 2008: 134–195.
4. Ганнушкина И.В. Аспекты дизрегуляции в патогенезе нарушений мозгового кровообращения. Дизрегуляторная патология. Под ред. Крыжановского Г.Н. М.: Медицина, 2002: 260–293.
5. Ганнушкина И.В. Патофизиология нарушений мозгового кровообращения. Очерки ангионеврологии. Под ред. Суслиной З.А. М.: Атмосфера, 2005: 18–40.
6. Ганнушкина И.В., Антелава А.Л., Вейко Н.Н. Гидродинамическая (не генетическая) эффективность разных форм ДНК. Патол. физиол. и экспер. терапия. 2000; 4: 3–5.
7. Гусев Е.И. Основные механизмы острой церебральной ишемии. Мозг: теоретические и клинические аспекты. М.: Медицина, 2003: 139–157.
8. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Клеточные реакции, связанные с острой фокальной ишемией мозга. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001: 27–33.
9. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Методы оценки иммунного статуса. Иммунология для врача. СПб, 1998: 108–154.
10. Конова И.Л., Камелькова Л.В., Вейко Н.Н. и др. Иммуностимулирующее действие транскрибируемой области рибосомных повторов ДНК, циркулирующей в плазме/сыворотке крови больных с нарушениями мозгового кровообращения. В сб.: Нейроиммунология. Мат-лы 16 Всероссийской конф. «Нейроиммунология», «нейроимидж» и научно-практическая конф. неврологов. СПб, 23–26 мая; 2007; 5(2): 64.
11. Костюк С.В. Фрагменты рибосомных генов человека в составе внеклеточной ДНК — факторы стресс-сигнализации. Автореферат дис. ...к-та мед. наук. М, 2007.
12. Костюк С.В., Алексеева А.Ю., Конькова М.С. и др. Внеклеточная ДНК влияет на функциональную активность клеток эндотелия. Медицинская генетика, 2010; 1: 38–46.
13. Костюк С.В., Смирнова Т.Д., Ефремова Л.В. и др. Увеличение экспрессии iNOS в эндотелиальных клетках человека при длительном культивировании с фрагментами внеклеточной ДНК. Булл. Экспер. биол. мед. 2010; 149 (2): 151–155.

14. Крыжановский Г.Н. Дизрегуляторная патология. М.: Медицина, 2002: 96.  
15. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В., Макаров С.В., Сепиашвили Р.И. Нейроиммунопатология. Руководство. М.: Медицина, 2003: 282.  
16. Полосухина Е.Р., Заботина Т.Н., Шишкин Ю.В. и др. Получение и характеристика моноклональных антител IСО-160 против антигена CD95 (Fas/APO1), опосредующего апоптоз. Бюлл. Экспер. биол. мед. 1998; 125(6): 670–673.  
17. Пшенникова М.Г. Лекция 5. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии. Актуальные проблемы патофизиологии: Избранные лекции. Под ред. Мороза Б.Б. М.: Медицина, 2001: 220–353.

18. Рабсон А., Ройт А., Делвз П. Основы медицинской иммунологии. Пер. с англ. М.: Мир, 2006: 315.  
19. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. М.: Медиа Сфера, 2003: 305.  
20. Суслина З.А., Танашиян М.М., Ионова В.Г. Концепция дизрегуляции гемостаза как универсального фактора патогенеза ишемического инсульта. В сб.: IX Всерос. съезда неврологов. М.: 2006: 489.  
21. Хайдуков С.И. Многоцветный анализ в проточной цитометрии для медико-биологических исследований. Дис. на соискание уч. степени докт. биол. наук. СПб, 2008.  
22. Baryshnikov A.Yu., Polosukhina E.R., Zabolina T.N. et al. Fas (APO-1/CD95) Antigen: New Activation Marker for Evaluation of the Immune Status. Russian J. Immunol. 1997; 2 (2): 116–120.

## Immunological changes in acute ischemic stroke

I.G. Zhirnova, M.Ju. Maximova, L.V. Komelkova, Yu.Ja. Varakin, T.A. Bolotova

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

**Key words:** ischemic stroke, lymphocytes phenotyping, humoral immunity, innate immunity

The pattern of changes of cellular and humoral immunity were studied in 41 patients with acute ischemic stroke with assessment on 1st–3rd, 7th, 21st days. Control group included 31 patients with arterial hypertension. At 1st–3rd days of stroke lymphopenia-deficient CD3+, CD4+ and CD8+ cells was detected, in 33% of patients the reduction of IgG was found. On Day 7 and Day 21 some positive changes were noted, however, in large pro-

portion of patients symptoms of immunodeficiency with reduction in the number of CD8+ and RI index remained. These findings suggest that the immune status of patients in acute stroke is consistent with response on acute stress. The mechanisms of immune system involvement in pathogenesis of acute stroke are discussed.

**Контактный адрес:** Жирнова Инна Григорьевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. гемореологии и нейроиммунологии (с клинической лабораторной диагностикой) ФГБУ «НЦН» РАМН.

125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-24-09; e-mail: centr@neurology.ru;

Максимова М.Ю. – гл. науч. сотр. 2-го неврологического отд. ФГБУ «НЦН» РАМН;

Комелькова Л.В. – ст. науч. сотр. лаб. гемореологии и нейроиммунологии (с клинической лабораторной диагностикой) ФГБУ «НЦН» РАМН;

Варакин Ю.Я. – руководитель лаб. эпидемиологии и профилактики заболеваний нервной системы ФГБУ «НЦН» РАМН;

Болотова Т.А. – врач-невролог 2-го неврологического отд. ФГБУ «НЦН» РАМН.



# Применение Цераксона в остром периоде полушарного ишемического инсульта: клиническая и КТ-перфузионная оценка

М.А. Пирадов, Д.В. Сергеев, М.В. Кротенкова

Научный центр неврологии РАМН (Москва)

*Передовые методы нейровизуализации позволяют определить мозговой кровоток в остром периоде ишемического инсульта и оценить гетерогенность ишемизированной области головного мозга. Важным аспектом лечения острого ишемического инсульта является применение нейропротекторных препаратов, основной точкой приложения которых является потенциально жизнеспособная ткань. В открытом проспективном исследовании изучено 50 пациентов (средний возраст 60,9 лет) с острым полушарным ишемическим инсультом в первые сутки от начала заболевания. Пациенты были разделены на 2 группы по 25 чел. в каждой и получали только стандартное лечение (группа контроля) или стандартное лечение + Цераксон 1 г 2 раза в сутки в/в в течение 10 дней (группа Цераксона). Неврологический дефицит оценивался с помощью шкалы NIHSS, наличие зоны ишемии подтверждалось на диффузионно-взвешенной МРТ (ДВ МРТ), для измерения мозгового кровотока использовалась перфузионная КТ. Через 10 дней лечения у пациентов в обеих группах отмечалось значимое уменьшение выраженности неврологического дефицита, но без различий между группами (9,4 балла в группе контроля и 8,4 балла в группе Цераксона,  $p=0,87$ ). При исходной перфузионной КТ у всех пациентов отмечалась зона снижения мозгового кровотока в пораженном полушарии. У 75% пациентов в группе контроля и у 69% пациентов в группе Цераксона при сопоставлении перфузионной КТ и ДВ МРТ были выявлены участки потенциально жизнеспособной ткани («пенумбра»). Значения перфузионных параметров в группе Цераксона и группе контроля до начала терапии в «ядре» инфаркта и в «пенумбре» не различались. Через 10 дней лечения различий между группами в «ядре» инфаркта выявлено не было, тогда как в зоне «пенумбры» после лечения Цераксоном отмечалось увеличение показателя CBF ( $p=0,013$ ), что отражает увеличение мозгового кровотока. При этом значение CBF в зоне «пенумбры» не отличалось от такового в интактном полушарии. Таким образом, лечение Цераксоном в течение первых 10 суток после начала ишемического инсульта приводит к восстановлению церебрального кровотока в зоне обратимых ишемических изменений («пенумбре»).*

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, церебральная перфузия, перфузионная КТ, цитиколин, нейропротекция

## Введение

Поиск эффективных методов лечения ишемического инсульта является одной из наиболее актуальных задач развития современной ангионеврологии [1]. Несмотря на все более широкое распространение такого высокоэффективного метода лечения, как системная тромболитическая терапия, ее проведение требует ряда жестких и не всегда выполнимых условий, и основным подходом к лечению ишемического инсульта остается нейропротекция. Лечение нейропротекторными препаратами является значительно более доступным, однако главной проблемой остается фактическое отсутствие серьезных доказательств их эффективности. Так, количество веществ, обладающих нейропротективным действием в эксперименте, превышает тысячу [8], к применению у человека разрешено несколько десятков таких препаратов [12], и лишь единицы из них продемонстрировали эффективность в крупных контролируемых исследованиях. К таковым относится цитиколин (Цераксон), эффективность которого была подтверждена в результате метаанализа данных восьми крупных контролируемых многоцентровых клинических исследований с участием около 2000 пациентов [16].

В настоящее время появилась возможность оценить ключевой фактор, определяющий выраженность ишеми-

ческого повреждения ткани мозга — мозговой кровоток, для измерения которого используется доступный, минимально инвазивный метод — перфузионная компьютерная томография (ПКТ) [2, 11]. Эта новая методика нейровизуализации основывается на многократном сканировании одних и тех же срезов ткани мозга по мере прохождения через их сосудистую сеть йодсодержащего контрастного вещества. При помощи ПКТ можно оценить такие параметры мозгового кровотока, как церебральный объем крови (*cerebral blood volume, CBV*), т. е. общий объем крови в выбранном участке мозговой ткани (мл/100 г); церебральный кровоток (*cerebral blood flow, CBF*), скорость прохождения определенного объема крови через заданный объем ткани мозга за единицу времени (мл/100 г × мин), среднее время прохождения (*mean transit time, MTT*) — среднее время, за которое кровь проходит по сосудистому руслу выбранного участка мозговой ткани (сек). Данные, получаемые при ПКТ, представляют собой карты этих параметров мозгового кровотока, нанесенные на соответствующий аксиальный срез КТ, что позволяет рассчитать их в выбранных участках мозга.

Использование методов оценки мозгового кровотока при остром инсульте нацелено в первую очередь на определение того, имеется ли в подвергнутом ишемии участке головного мозга потенциально жизнеспособная ткань (пенумбра), которая и является точкой приложения терапевтических воздействий, в первую очередь — применения

нейропротекторных препаратов. Простота проведения ПКТ и возможность получения количественных характеристик церебральной перфузии позволяют изучить мозговой кровоток в динамике заболевания и оценить влияние на него нейропротекторных препаратов (Цераксон), что и стало целью данного исследования.

### Материал и методы исследования

В открытое проспективное исследование было включено 50 пациентов (19 женщин и 31 мужчина в возрасте от 33 до 74 лет, средний возраст 60,9 лет), находившихся на лечении в ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН. Основными критериями для участия в исследовании были: наличие у пациента впервые развившегося полушарного ишемического инсульта в течение 24 часов от начала заболевания, подтвержденного при диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии головного мозга, возраст от 18 до 80 лет и степень неврологического дефицита 5 баллов по Шкале инсульта Национального института здоровья США (NIHSS) [1], а также отсутствие противопоказаний к МРТ-исследованию и КТ-исследованию с контрастным веществом. Всем пациентам проводились детальные клинические и инструментальные обследования, которые включали в себя оценку неврологического статуса на 1-е и 10-е сутки от начала заболевания, физикальное обследование, исследование системы гемостаза, ЭКГ, дуплексное сканирование магистральных артерий головы, транскраниальное дуплексное сканирование, УЗИ сердца, что позволяло определить патогенетический подтип инсульта. Пациенты случайным образом были разделены на 2 группы (по 25 чел. в каждой) и получали стандартное патогенетическое лечение (антиагреганты и препараты гидроксипроксиэтилкрахмала с целью гемодилюции), а также терапию в соответствии с сопутствующими заболеваниями и, при отсутствии противопоказаний, лечебную физкультуру. Пациенты одной из групп также получали Цераксон в виде медленной внутривенной инъекции или инфузии в 0,9% растворе натрия хлорида в дозе 1000 мг 2 раза в день в течение 10 дней. Пациенты второй группы (группа контроля) не получали каких-либо нейропротекторов или антиоксидантов, традиционно применяемых при остром инсульте. ДВ МРТ головного мозга выполнялась в течение 1 суток от начала заболевания (при поступлении пациента в стационар), и по ее результатам определялась локализация и исходный размер зоны ишемического повреждения. ПКТ проводилась на 1-е и 10-е сутки от начала инсульта (т.е. до и после курса лечения Цераксом).

### Технические аспекты исследования

В исследовании использовался протокол ПКТ при первом прохождении контрастного вещества (КВ), заключающийся в динамическом сканировании (вращение рентгеновской трубки без перемещения стола томографа) исследуемых областей со скоростью 1 срез в секунду через 5 с после начала внутривенного введения йодсодержащего КВ (объем – 40 мл, скорость введения – 5 мл/с). Сканирование проводилось на уровне ишемического очага, определенного с помощью предварительно выполненного ДВ МРТ-исследования. Результатом сканирования являлись 180 КТ-изображений в аксиальной плоскости, соответствующих 4-м срезам мозговой ткани толщиной 0,5 см, которые отражали прохождение КВ по микроциркуляторному руслу в течение 45 с. Для оценки параметров церебральной перфузии рассчитывались артери-

альная и венозная функции (проекции артерии и вены определялись автоматическим методом), с помощью деконволюционного метода формировались графики «время–плотность», на основании которых строились карты перфузионных параметров. Значения перфузионных параметров оценивались в областях интереса в форме окружности диаметром 10 мм. Значения площади очагов рассчитывались и анализировались для среза с максимальным размером зоны измененных перфузионных параметров и соответствующего среза ДВ МРТ. ПКТ-исследование выполнялось с помощью 16-срезового мультиспирального компьютерного томографа Philips Brilliance 16P (компания Royal Philips Electronics, Голландия) и автоматического инжектора KB CT 9000 ADV (компания Mallinckrodt, США). Для обработки данных ПКТ использовалась программа из пакета Extended Brilliance Workspace (компания Royal Philips Electronics, Голландия). МРТ-исследование проводилось с помощью томографов Magnetom Symphony 1,5 T и Magnetom Avanto 1,5 T (компания Siemens AG, Германия). Статистический анализ проводился с использованием методов оценки непараметрических данных; применялась программа Statistica версии 6.0 (компания StatSoft Inc., США, 2001).

### Исследуемый препарат

Цитиколин (Цераксон) представляет собой эндогенное соединение, которое было впервые обнаружено в 1956 г. при изучении биосинтеза фосфатидилхолина – ключевого фосфолипида клеточных мембран [9]. В настоящее время идет активное изучение цитиколина в качестве препарата, оказывающего нейропротективное действие как при острой, так и при хронической ишемии головного мозга [15]. Нейропротективный эффект цитиколина осуществляется за счет улучшения синтеза фосфатидилхолина в ишемизированной ткани [4], благодаря чему препарат стабилизирует клеточные мембраны и способствует их восстановлению, улучшает синтез нуклеиновых кислот, белков, ацетилхолина и др. нейротрансмиттеров, снижает образование свободных радикалов, ингибирует выброс свободных жирных кислот, а также обладает антиапоптотическим эффектом [17]. Таким образом, цитиколин способен одновременно ингибировать несколько элементов ишемического каскада, обеспечивая защиту нейронов как от ранних, так и от отсроченных механизмов ишемического повреждения, а также способствует восстановлению благодаря стимуляции формирования синапсов и повышению нейропластичности [13]. В исследованиях у животных было показано, что цитиколин способствует уменьшению выраженности неврологического дефицита при церебральной ишемии [14]; кроме того, благоприятные результаты были получены при комбинированном применении системной тромболитической терапии и цитиколина [10]. Безопасность цитиколина у человека была подтверждена во множестве исследований с участием в общей сложности более 11 000 здоровых добровольцев и пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом, черепно-мозговой травмой, когнитивными нарушениями различной природы и болезнью Паркинсона [17]. Эффективность препарата была установлена по данным метаанализа восьми рандомизированных исследований цитиколина с участием 1963 пациентов: показано, что применение цитиколина приводит к снижению смертности и инвалидизации при долгосрочной оценке на 10–12% [16]. В настоящее время проводится обработка результатов очередного многоцентрового исследования цитиколина 3-й фазы у пациентов с острым ишемическим инсультом [7]. Установлено, что наиболее эффективным является

применение препарата в дозе 1 г 2 раза в сутки. Поэтому именно такая доза была выбрана для использования в настоящем исследовании.

## Результаты

### Клинические данные

В клинической картине у обследованных пациентов преобладали двигательные нарушения – парез конечностей различной степени выраженности, который встречался у 95% больных, нарушение речи (45%), угнетение уровня сознания до оглушения (7%). Среди фоновой патологии наиболее часто отмечалась артериальная гипертония (88%), атеросклероз с поражением магистральных артерий каротидной системы (84%), нарушения ритма сердца, как правило, фибрилляция предсердий и экстрасистолия (55%), сахарный диабет 2 типа (18%), реже – структурные изменения сердца, такие, как открытое овальное отверстие (2 случая), инфекционное поражение клапанного аппарата сердца (бактериальный эндокардит – 1 случай) и нарушения свертывающей системы крови (антифосфолипидный синдром – 1 случай). Сводные клинические данные пациентов приведены в табл. 1.

Группы пациентов были сопоставимы по полу и возрасту. У изучаемых больных были отмечены кардиоэмболический и атеротромботический подтипы ишемического инсульта, которые поровну распределились между двумя группами. В равной степени в каждой группе были представлены пациенты с различной тяжестью инсульта. Средняя оценка по NIHSS для каждой группы и для выборки в целом соответствовала инсульту средней тяжести. Различий по выраженности неврологического дефицита до начала лечения между группами пациентов выявлено не было. В ходе лечения у пациентов каждой группы отмечалась положительная динамика – уменьшение выраженности неврологического дефицита, что было подтверждено статистически. Отмечалась тенденция к более благопри-

таблица 1: Клиническая характеристика пациентов.

Параметр	Группа Цераксона	Группа контроля	Все пациенты
Количество пациентов, n	25	25	50
Возраст, лет	63,9±10,8	58,0±13,1	60,9±12,2
Количество мужчин	17 (68%)	14 (56%)	31 (62%)
Доля пациентов с АТИ, %	50	50	50
Доля пациентов с КЭИ, %	50	50	50
Оценка по NIHSS до лечения	11,4±5,6*	11,6±5,5**	11,5±5,5***
Оценка по NIHSS после лечения	8,4±5,3*	9,4±5,8**	8,9±5,5***
Распределение пациентов по степени тяжести инсульта			
Легкий инсульт (<8 баллов по NIHSS), %	37,5	37,5	37,5
Инсульт средней тяжести (8–16 баллов по NIHSS), %	31,3	37,5	34,4
Тяжелый инсульт (>16 баллов по NIHSS), %	31,2	25,0	28,1

Примечания: АТИ – атеротромботический инсульт, КЭИ – кардиоэмболический инсульт.

\* – статистически значимое различие, p=0,001; \*\* – статистически значимое различие, p=0,030; \*\*\* – статистически значимое различие, p=0,001.

ятному исходу заболевания у пациентов в группе Цераксона (оценка по NIHSS на 10-е сутки, после завершения лечения Цераксоном, в этой группе составляла 8,4 балла в сравнении с 9,4 баллами в группе контроля), однако значимых различий между группами по выраженности неврологического дефицита после лечения выявлено не было. Случаев смерти зарегистрировано не было; один из пациентов выбыл из исследования досрочно в связи с переводом его в многопрофильный стационар вследствие развития острой кишечной непроходимости.

### Результаты перфузионной КТ

При ПКТ в 1-е сутки инсульта в соответствующем полушарии у всех пациентов были выявлены зоны снижения мозгового кровотока, что проявлялось уменьшением значений CBF и CBV и увеличением MTT по сравнению с симмет-

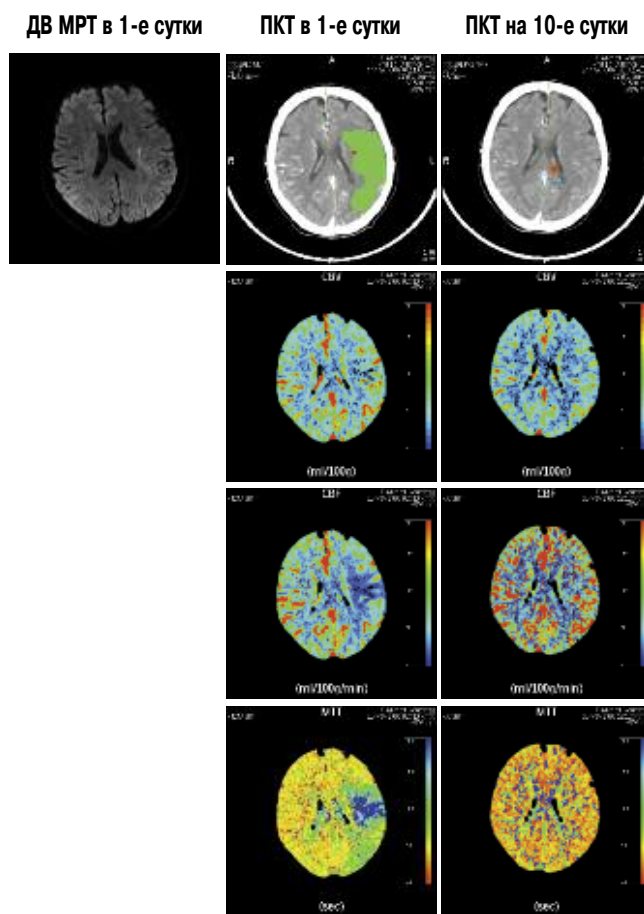


рис. 1: Восстановление мозгового кровотока в зоне «пенумбры» в течение первых 10 дней после развития ишемического инсульта при применении Цераксона.

Пациент Ю., 72 лет. На ДВ МРТ в первые сутки от развития инсульта отмечается участок измененного МР-сигнала малых размеров, соответствующий острому ишемическому очагу в левом полушарии большого мозга. При ПКТ, выполненной после МРТ-исследования, выявлена зона снижения CBF и увеличения MTT, превышающая по размерам зону снижения CBV и патологический очаг на ДВ МРТ («пенумбра»; отмечена зеленым цветом). Через 10 суток после начала заболевания зоны гипоперфузии на ПКТ отсутствуют. Клинически исходный легкий неврологический дефицит (6 баллов по шкале NIHSS) практически полностью регрессировал (2 балла по NIHSS).

таблица 2: Изменение перфузионных параметров в «ядре» инфаркта в ходе лечения.

Группа/параметр	CBF, мл/100 г × мин		CBV, мл/100 г		MTT, с	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Группа Цераксона	9,3 (3,3–16,0)*	36,6 (21,5–72,2)*	2,0 (0,9–3,1)**	4,1 (3,7–5,6)**	14,6 (9,4–21,2)***	6,6 (5,4–8,0)***
Группа контроля	15,5 (4,5–18,5)#	32,6 (11,8–54,2)#	1,4 (0,7–2,3)##	4,0 (2,3–5,7)##	9,3 (6,5–17,2)	7,3 (6,5–10,1)

Примечания: \* – статистически значимое различие, p=0,003; \*\* – статистически значимое различие, p=0,030; \*\*\* – статистически значимое различие, p=0,008; # – статистически значимое различие, p=0,011; ## – статистически значимое различие, p=0,019.

таблица 3: Изменение перфузионных параметров в зоне «пенумбры» в ходе лечения.

Группа/параметр	CBF, мл/100 г × мин		CBV, мл/100 г		MTT, с	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Группа Цераксона	17,3 (6,9–28,1)*	39,4 (23,9–66,3)*#	2,8 (1,5–4,2)	5,3 (3,7–6,9)	13,2 (9,4–20,2)**	5,9 (5,3–11,7)**
Группа контроля	19,2 (15,5–23,9)	17,4 (11,7–26,4)#	3,4 (2,8–4,3)	2,8 (2,4–4,4)	9,9 (7,6–17,7)	10,0 (7,5–12,2)

Примечания: \* – статистически значимое различие, p=0,005; \*\* – статистически значимое различие, p=0,022; # – статистически значимое различие, p=0,013.

ричными участками противоположного полушария. Однако выявленная зона ишемии являлась неоднородной, и в ней можно было выделить участки как необратимого ишемического повреждения («ядро» инфаркта), так и потенциально жизнеспособную ткань («пенумбру»). Используя описанную нами ранее методику [3], при сравнении перфузионных карт и данных ДВ МРТ была выделена группа пациентов, у которых при исходном исследовании отмечалось несовпадение между размерами очага на ДВ МРТ и зоной перфузионных изменений на картах CBF и MTT (рис. 1), которая расценивалась как зона обратимого нарушения мозгового кровотока, или «пенумбра». Доля пациентов с зоной «пенумбры», т.е. с наличием участков ткани мозга, в которых отмечалось

изменение CBF и MTT при неизменном сигнале на ДВИ, составила 69% в группе Цераксона и 75% в группе контроля. Следует обратить внимание на то, что среднее время от начала заболевания до проведения ПКТ составляло 13,5 ч (от 3,5 до 23,0 ч), что подтверждает возможность существования определенного объема потенциально жизнеспособной ткани в течение достаточно длительного времени после развития ишемии. Измерение перфузионных параметров проводилось в «ядре» инфаркта (т.е. в «зоне совпадения» перфузионных нарушений и очага на ДВ МРТ) и в зоне «пенумбры» в динамике заболевания. Результаты анализа данных, полученных при перфузионной КТ, приведены в табл. 2 и 3.

Значения перфузионных параметров в группе Цераксона и группе контроля в «ядре» инфаркта как до, так и после лечения не различались. В то же время при анализе перфузионных параметров в динамике заболевания было отмечено, что в группе контроля регистрировалось увеличение только показателей CBF (p=0,023) и CBV (p=0,019), в то время как в группе Цераксона положительные изменения отмечались для всех перфузионных параметров: увеличивались CBF (p=0,002) и CBV (p=0,03), уменьшалось MTT (p=0,008).

Значимых различий перфузионных параметров между группой Цераксона и группой контроля в «пенумбре» до лечения выявлено не было. При сравнении характеристик церебральной перфузии через 10 суток после начала лечения было отмечено, что у пациентов в группе Цераксона значение CBF (т.е. интегративного показателя мозгового кровотока в выбранном участке ткани мозга) выше, чем у пациентов в группе контроля (p=0,013). Кроме того, при оценке восстановления перфузионных параметров оказалось, что в группе Цераксона отмечается значимое увеличение CBF (p=0,005) и снижение значения MTT (p=0,022) в результате лечения, в то время как в группе контроля значимых изменений перфузионных показателей на 10-е сутки заболевания отмечено не было (рис. 2). При сравнении перфузионных показателей в пораженном и интактном полушариях выявлено, что в группе терапии Цераксоном после лечения значения CBF и MTT в зоне «пенумбры» не отличаются от интактного полушария, в то время как в группе контроля через 10 дней стандартной терапии различия по этим показателям сохранялись (табл. 4 и 5).

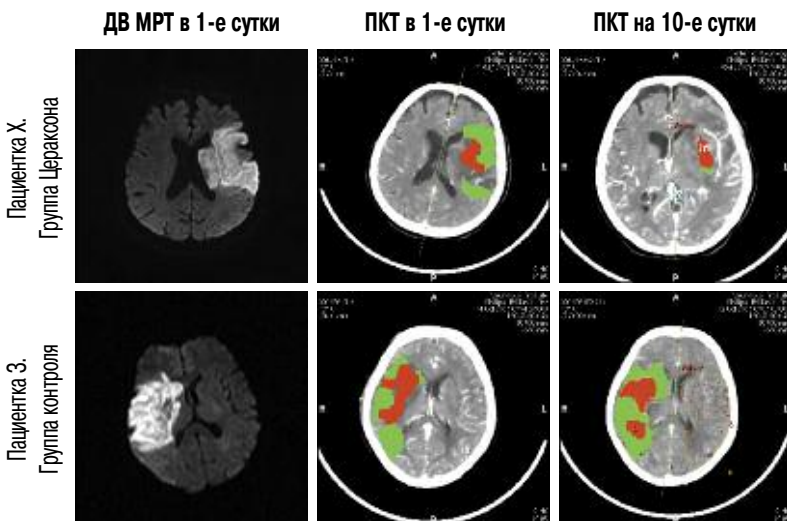


рис. 2: КТ-перфузионные исходы острого инфаркта головного мозга при применении Цераксона и без него.

Пациентки Х., 74 лет (группа Цераксона), и З., 72 лет (группа контроля), поступили в НИЦ РАМН в течение первых 24 часов от начала заболевания. На ДВ МРТ у обеих больных выявлены острые ишемические полушарные очаги больших размеров. При исходной ПКТ у обеих пациенток выявлены зоны «пенумбры». Через 10 суток после лечения у пациентки в группе Цераксона отмечается уменьшение размеров зоны гипоперфузии за счет практически полного исчезновения «пенумбры»; размер «ядра» инфаркта практически не изменился. Это сопровождалось незначительным уменьшением выраженности неврологического дефицита (с 20 до 18 баллов по шкале NIHSS). У пациентки в группе контроля размер зоны ишемического повреждения оставался на прежнем уровне, с сохранением как участков необратимо сниженного кровотока, так и зон с потенциально обратимыми изменениями. Клинически исходный неврологический дефицит у этой больной оставался на прежнем уровне (16 баллов по шкале NIHSS).

таблица 4: Изменение перфузионных параметров в «ядре» инфаркта и в зоне «пенумбры» в группе Цераксона в ходе лечения по сравнению с интактным полушарием.

Группа/ параметр	CBF, мл/100 г × мин		CBV, мл/100 г		MTT, с	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
<b>Зона «пенумбры»</b>						
Пораженное полушарие	17,3 (6,9–28,1)*	39,4 (23,9–66,3)	2,8 (1,5–4,2)	5,3 (3,7–6,9)	13,2 (9,4–20,2)†	5,9 (5,3–11,7)
Интактное полушарие	57,3 (37,0–80,0)*	47,6 (26,3–67,0)	4,4 (3,0–5,3)	4,1 (2,5–4,9)	5,3 (3,8–5,8)†	4,9 (4,3–5,9)
<b>«Ядро» инфаркта</b>						
Пораженное полушарие	7,9 (2,3–12,4)**	46,9 (11,5–94,6)	1,1 (0,9–2,1)‡	4,0 (3,7–5,6)	16,8## (10,0–22,8)	6,1 (5,4–10,0)
Интактное полушарие	57,4 (40,0–80,0)**	57,6 (35,0–74,1)	4,6 (3,3–6,0)‡	3,7 (3,4–7,3)	4,6## (3,7–6,0)	5,6 (5,3–7,7)

Примечания: \* – статистически значимое различие,  $p=0,008$ ; \*\* – статистически значимое различие,  $p=0,005$ ; † – статистически значимое различие,  $p=0,007$ ; ‡ – статистически значимое различие,  $p=0,005$ ; ‡ – статистически значимое различие,  $p=0,003$ .

## Заключение

В результате оценки мозгового кровотока в динамике ишемического инсульта у пациентов, получавших стандартное лечение с введением Цераксона в рекомендуемой дозе или без него, было показано, что лечение Цераксоном в течение первых 10 суток после начала заболевания приводит к восстановлению церебрального кровотока в зоне обратимых

## Список литературы

1. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. М.: МЕДпресс-информ, 2008.
2. Корниенко В.Н., Пронин И.Н., Пьяных И.С., Фадеева Л.М. Исследование тканевой перфузии головного мозга методом компьютерной томографии. Медицинская визуализация. 2007; 2: 70–81.
3. Сергеев Д.В., Кротенкова М.В., Пирадов М.А. Мозговой кровоток в остром периоде полушарного ишемического инсульта: клинический и КТ-перфузионный анализ. Анналы клин. и эксперим. неврологии, 2009; 3 (4): 19–28.
4. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Citicoline mechanisms and clinical efficacy in cerebral ischemia. J Neurosci Res 2002; 70: 133–139.
5. Brott T.G., Adams H.P., Olinger C.P. et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. Stroke 1989; 20 (7): 864–870.
6. Davalos A., Castillo J., Álvarez-Sabín J. et al. Oral Citicoline in Acute Ischemic Stroke: An Individual Patient Data Pooling Analysis of Clinical Trials. Stroke 2002; 33: 2850–2857.
7. Davalos A., Secades J. Citicoline Preclinical and Clinical Update 2009–2010. Stroke. 2011; 42 [suppl 1]: S36–S39.
8. Ginsberg M.D. Current Status of Neuroprotection for Cerebral Ischemia. Synoptic Overview. Stroke 2009; 40: S111–S114.
9. Kennedy E.P. The synthesis of cytidine diphosphate choline, cytidine diphosphate ethanolamine, and related compounds. J Biol Chem 1956; 222: 185–191.

таблица 5: Изменение перфузионных параметров в «ядре» инфаркта и в зоне «пенумбры» в группе контроля в ходе лечения по сравнению с интактным полушарием.

Группа/ параметр	CBF, мл/100 г × мин		CBV, мл/100 г		MTT, с	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
<b>Зона «пенумбры»</b>						
Пораженное полушарие	19,2 (15,5–23,9)*	17,4 (11,7–26,4)‡	3,4 (2,8–4,3)	2,8 (2,4–4,4)	9,9 (7,6–17,7) †	10,0 (7,5–12,2) ‡
Интактное полушарие	51,1 (40,3–77,1)*	40,0 (20,3–58,2)‡	3,8 (3,0–5,0)	3,3 (2,3–4,6)	6,1 (3,4–7,0) †	5,7 (4,4–6,3) ‡
<b>«Ядро» инфаркта</b>						
Пораженное полушарие	15,5 (4,5–18,5)**	32,6 (11,8–54,2)	1,4 (0,7–2,3)##	4,0 (2,3–5,7)	9,3 (6,5–17,2) ††	7,3 (6,5–10,1) ‡ ‡
Интактное полушарие	44,0 (25,8–67,1)**	49,3 (30,5–71,1)	3,8 (3,1–5,0)##	3,8 (2,3–5,7)	5,0 (3,8–6,0) ††	4,6 (3,9–6,2) ‡ ‡

Примечания: \* – статистически значимое различие,  $p=0,003$ ; \*\* – статистически значимое различие,  $p=0,001$ ; † – статистически значимое различие,  $p=0,034$ ; ‡ – статистически значимое различие,  $p=0,001$ ; ‡ – статистически значимое различие,  $p=0,004$ ; †† – статистически значимое различие,  $p=0,001$ ; ‡ – статистически значимое различие,  $p=0,002$ ; ‡ ‡ – статистически значимое различие,  $p=0,013$ .

ишемических изменений («пенумбре»). Таким образом, получено инструментальное количественное подтверждение нейропротекторного эффекта Цераксона в отношении потенциально жизнеспособной ткани головного мозга в условиях ишемии при его применении в максимально ранние сроки, что в конечном итоге может привести к улучшению клинического исхода заболевания.

10. Leciana L.A.S., Gutierrez M., Roda J.M. et al. Effect of combined therapy with thrombolysis and citicoline in a rat model of embolic stroke. J Clin Neurosci 2006; 247: 121–129.
11. Miles K.A., Eastwood J.D., Konig M. (eds). Multidetector computed tomography in cerebrovascular disease. CT perfusion imaging. Informa UK, 2007.
12. O'Collins V.E., Macleod M.R., Donnan G.A. et al. 1026 experimental treatments in acute stroke. Ann Neurol 2006; 59: 467–477.
13. Ovbiagele B., Kidwell C.S., Starkman S., Saver J.L. Neuroprotective agents for the treatment of acute ischemic stroke. Curr Neurol Neurosci Rep 2003; 3: 9–20.
14. Rao A.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J. Does CDP-choline modulate phospholipase activities after transient forebrain ischemia? Brain Res 2001; 893: 268–272.
15. Sahota P., Savitz S.I. Investigational therapies for ischemic stroke: neuroprotection and neurorecovery. Neurotherapeutics. 2011 Jul; 8 (3): 434–51.
16. Saver J.L., Wilterdink J. Choline precursors in acute and subacute human stroke: a meta-analysis. Stroke 2002; 33: 353.
17. Secades J.J. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2010 update. Rev Neurol. 2011 Mar 14; 52 Suppl 2: S1–S62.

## Citicoline (Ceraxon) in acute stroke: assessment of clinical efficacy and effects on cerebral perfusion

M.A. Piradov, D.V. Sergeev, M.V. Krotenkova

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

**Key words:** stroke, cerebral perfusion, perfusion CT, citicoline, neuroprotection

Novel neuroimaging techniques provide quantitative assessment of cerebral perfusion in acute stroke and reveal the heterogeneity of ischemic zone. Neuroprotective agents play major role in the treatment of acute stroke as they are intended to restore functioning of potentially viable tissue. This prospective open-label study included 50 patients (mean age 60.9 years) with acute hemispheric stroke within the first 24 hours of symptoms onset. Patients were divided into 2 arms (25 patients in each arm) to receive standard of care (control arm) or standard of care plus citicoline (Ceraxon) 1 g b.i.d. as I.V. injection for 10 days. Clinical symptoms were assessed with NIHSS; neuroimaging included DWI to confirm ischemic lesion and perfusion CT to assess cerebral perfusion. Patients in both arms demonstrated significant clinical improvement on Day 10 with no significant difference between treatment arms

(mean NIHSS score was 9.4 in control arm and 8.4 in Ceraxon arm,  $p=0.87$ ). Perfusion CT on admission showed perfusion deficit in all patients. Mismatch regions on perfusion CT compared to DWI indicating potentially viable tissue (“penumbra”) were found in 75% of patients in control arm and in 69% of patients in Ceraxon arm. No difference between perfusion parameters in the “core” vs. “penumbra” on initial imaging was shown. On Day 10 there were no changes of cerebral perfusion values in the “core” regions, while in “penumbra” in Ceraxon arm CBF increased significantly CBF ( $p=0.013$ ) with no significant differences vs. intact hemisphere, that is consistent with cerebral perfusion improvement. Thus, treatment with Ceraxon in the first 10 days of acute stroke may result in improvement of cerebral perfusion in the potentially viable tissue.

**Контактный адрес:** Сергеев Дмитрий Владимирович – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НЦН» РАМН. 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-22-08; e-mail: dmsergeev@yandex.ru;

Пирадов М.А. – зам. директора по научной работе, зав. отд. реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НЦН» РАМН;

Кротенкова М.В. – зав. отделением лучевой диагностики ФГБУ «НЦН» РАМН.

# Новый шаг к персонифицированной медицине. Навигационная система транскраниальной магнитной стимуляции (NBS eXimia Nexstim)

А.В. Червяков, М.А. Пирадов, Н.Г. Савицкая, Л.А. Черникова, Е.И. Кремнева

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

*Навигационная транскраниальная магнитная стимуляция мозга (нТМС) NBS eXimia Nexstim – новый метод, основанный на стимуляции нейронов головного мозга переменным магнитным полем и регистрации ответов на стимуляцию с помощью электромиографии. Особенностью данного метода является точное наведение стимула на конкретную область коры головного мозга пациента, возможность повторения стимулов, соматотопическое картирование моторных зон. Данные характеристики достигаются благодаря специальной навигационной системе, сопоставляющей голову пациента с анатомическим изображением на МРТ и расположением стимулирующей магнитной катушки. В обзоре представлены современные возможности метода нТМС в диагностике и лечении неврологических заболеваний, собственный локальный опыт применения системы.*

**Ключевые слова:** транскраниальная магнитная стимуляция, персонифицированная медицина, вызванный моторный ответ, ТМС-ЭЭГ

Строение и функции человеческого мозга интересовали ученых и врачей еще в античный период. Одно из первых упоминаний об исследовании анатомии мозга датировано III веком до нашей эры и было сделано двумя учеными-врачами из Александрии Герофилом и Эрастратом при изучении трупов. Они описали мозговые оболочки, желудочки мозга, разные части головного мозга, обратили внимание на богатство извилин по сравнению с мозгом животных, отметили разницу между мозговыми полушариями.

С развитием медицины и накоплением данных о строении и функции центральной нервной системы (ЦНС) появилась необходимость прижизненного изучения не только строения, но и локализации ее функций. В середине XX века в работах W. Penfield и H. Jasper для решения этой задачи проводили хирургические операции с последующей стимуляцией отдельных областей мозга электрическим током [64]. В России в 1940-х гг. пионерские работы по лечебно-диагностической электрической стимуляции мозга выполнялись под руководством академика Н.П. Бехтерева. В этих и других исследованиях использовались контактные лечебные воздействия на человека через интрацеребральные электроды с использованием стереотаксического метода введения [2, 6]. Можно сказать, что эти работы послужили основой для создания современных устройств глубокой стимуляции мозга (DBS), с успехом используемых сегодня во всем мире. В 1980 г. в Кембридже был разработан метод транскраниальной электростимуляции (ТЭС) коры головного мозга с помощью

высоковольтного анодного стимулятора. Авторы продемонстрировали возможность регистрации вызванных моторных ответов (ВМО) и времени центрального моторного проведения (ВЦМП). Сотрудниками Института мозга РАН модификация этого метода – транскраниальная микрополяризация (воздействие слабым постоянным током) – активно использовалась и продолжает применяться в схемах лечения нервных и психических заболеваний взрослых и детей [1, 8]. Однако методы электрической стимуляции не получили широкого практического распространения, поскольку имели ряд недостатков: болезненность при выполнении манипуляций, возможность развития кожных ожогов.

В связи с этим ученые начали поиск новых методов для стимуляции коры головного мозга и обратили внимание на работы М. Фарадея, выполненные в 1831 г., в которых он продемонстрировал, что переменное магнитное поле может вызывать электрический ток в близлежащем проводнике. В 1965 г. R. Bickford и B. Fremming впервые смогли произвести стимуляцию лицевого нерва синусоидальным магнитным полем. Зарегистрировать моторные ответы с мышц при стимуляции магнитным полем периферических нервов удалось впервые в 1982 г. M.J.R. Polson. В 1985 г. группа ученых Шеффилдского университета во главе с A. Barker создала первый коммерческий магнитный стимулятор, способный возбуждать моторную кору человека [12]. Так родилась транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС).

Суть метода заключалась в том, что ток, протекающий через катушку из проволоки, производит магнитное поле, перпендикулярное к направлению тока в катушке. Если проводящая среда, какой является мозг, попадает в магнитное поле, то в этой среде индуцируется электрический ток. Направление индуцированного тока будет параллельным, но противоположно направленным по отношению к току в первичной катушке, источнику магнитного поля. Деполяризация мембраны приводит к появлению потенциала действия и дальнейшему его распространению по существующим физиологическим законам. В связи с тем, что аксоны нейронов имеют значительную плотность ионных каналов, они в первую очередь активируются при магнитной стимуляции. После появления электрического тока в аксоне возбуждение начинает распространяться антеградно, достигая пресинаптической терминали аксона. В этой точке возбуждение передается с пресинаптической на постсинаптическую пластинку за счет нейромедиаторов. Применение ТМС подразумевает «безэлектродную» электрическую стимуляцию, при которой переменное магнитное поле действует как передаточное звено между катушкой и индуцированными электрическими токами в мозге. Таким образом, ТМС – метод, основанный на стимуляции нейронов головного мозга переменным магнитным полем и регистрации ответов на стимуляцию с помощью электромиографии. Более подробную информацию о физических и физиологических основах методики, генерации потенциала действия можно найти в специализированной литературе [7].

Преимуществами метода ТМС по сравнению с использованием ТЭС мозга и электрической стимуляции периферических нервов является способность без изменений проникать через любые анатомические структуры и, соответственно, возбуждать ткани, прикрытые костными и мышечными образованиями. Падение напряженности индуцированного электрического поля при магнитной стимуляции существенно меньше, возможна неинвазивная стимуляция двигательных мотонейронов коры головного мозга в комфортных для больного условиях. Болевые ощущения при магнитной стимуляции отсутствуют, т.к. интенсивность индуцированного электрического поля недостаточна для возбуждения болевых рецепторов кожи, в связи с чем открываются широкие возможности для использования метода, особенно в педиатрии. Магнитная стимуляция не требует предварительной обработки кожных покровов и снятия одежды, а возможность стимуляции с некоторого расстояния позволяет использовать метод при наличии у исследуемых открытых ран, повязок, инфекционных процессов. Возможность свободно перемещать стимулирующую катушку над поверхностью тела крайне удобна для быстрого определения оптимальной точки стимуляции. Созданы стимуляторы, позволяющих генерировать не только одиночные стимулы, но и двойные, и серии импульсов. В настоящее время магнитные стимуляторы могут достигать частоты подачи импульсов до 100 Гц с межстимульным интервалом менее 1 мсек.

Основное свойство магнитного поля, генерируемого катушкой (койлом), заключается в том, что оно одинаково на всей площади своего действия и может вызывать электрический потенциал в любой точке. Таким образом, именно данную методику предпочтительнее использовать для предоперационного картирования [71]. Электромагнитное поле может быть точно рассчитано только при известных характеристиках: размере, форме и

конструкции койла, размере и форме головы, электрических характеристиках стимулятора и ориентации койла по отношению к голове пациента.

В.L. Day и соавт. [24] было выявлено, что при приложении низкого напряжения к нейронам мозга возбуждение генерируется вдоль, а не поперек аксона. Из этого следует, что наиболее эффективная стимуляция – это стимуляция, направленная по естественному току нервных импульсов от дендритов к аксонам. При использовании ТМС получены аналогичные данные о том, что порог возбуждения напрямую зависит от ориентации магнитного поля [16]. Оптимальный ответ отмечается при ориентации 45° медиальнее передне-задней плоскости. На плоскости койл располагается тангенциально к скальпу, соответственно магнитное поле также располагается тангенциально. На вершине прецентральной извилины электромагнитное поле располагается в горизонтальной плоскости по отношению корковым колонкам. В.L. Day и соавт. предположили, что ТМС должна действовать касательно по отношению к нервным элементам. Эта гипотеза базируется на предположении, что индукция электрического тока более сильная в проксимальных отделах нейрона.

ТМС может с успехом применяться при стимуляции как поверхностных образований (кора большого мозга, мозжечок, спинной мозг), так и (при использовании специальных Н-койлов) для глубокой стимуляции мозга (гиппокамп, миндалины, стриатума, таламуса, ствола мозга) [43]. Последние исследования показывают, что ТМС помимо влияния на электрофизиологию нейронов, вызывая возбуждение и торможение [38, 63, 83], по-видимому, затрагивает и некоторые процессы, напрямую не связанные действием возникающего под койлом электрического напряжения (влияние на мозговой кровоток, облегчение спрутинга, нейрогенез) [9, 79]. Назовем такие процессы «не электрическими». Данный вопрос будет подробнее рассмотрен в разделе о терапевтическом применении ТМС.

В настоящее время рутинная ТМС рассматривается в качестве инструмента для изучения состояния кортико-спинального тракта (его созревания и изменения при различных патологических состояниях), возбудимости корковых нейронов, локализации функций (как моторных, так и немоторных), взаимодействия различных участков мозга, исследования патофизиологических механизмов психоневрологических расстройств [9, 79]. Одним из перспективнейших направлений в применении ТМС является картирование различных корковых представительства, что чрезвычайно важно для понимания функциональной организации мозга человека и механизмов управления им, а также для разработки новых подходов к реабилитации. Предъявление фокального магнитного импульса позволяет с достаточной точностью определить границы локализации разных мозговых функций, включая корковое представительство скелетных мышц, речевых центров, зрительного анализатора, а также различных видов памяти, когнитивных функций и др. Адекватность ТМС-картирования подтверждена данными параллельного исследования методами функциональной МРТ [57, 62]. Изменение карт функциональной локализации моторных представительства показано при цереброваскулярных, дегенеративных и др. заболеваниях нервной системы [77]. Таким образом, применение ТМС открывает новые возможности в изучении процессов нейропластичности, лежащих в основе нейро-реабилитации.



Основной проблемой при картировании моторных зон методом классической ТМС является невозможность точного соотношения точки стимуляции с анатомическими образованиями ЦНС. Размер, форма головы и головного мозга, локализация анатомических структур, расстояние между стимулирующим койлом и нейронами чрезвычайно индивидуальны. Анатомические измерения мозга *in vivo* показывают, что передне-задние вариации в локализации центральной борозды, согласно системе координат Talairach, составляют 1,5–2,0 см [75], и данные вариации, по-видимому, могут быть значительно больше по отношению к внешним ориентирам черепа. Вариация расположения зоны Брока может достигать до 1,5 см по системе координат Talairach [46]. Эти данные свидетельствуют, что индивидуальная макроанатомия головного мозга не может быть адекватно определена с использованием только пропорциональных координатных сеток и других ориентиров [23]. Выявление индивидуального расположения борозд и извилин становится еще более необходимым в условиях патологии (опухоль, последствия НМК), когда анатомия претерпевает значительные изменения. Кроме этого, необходимое в клинической практике динамическое обследование пациентов требует от данного метода высокой воспроизводимости. При использовании рутинной ТМС практически невозможно повторить оптимальную локализацию стимулирующего койла при вызывании моторного ответа, что приводит к невозможности объективной интерпретации получаемых параметров. Не менее важна информация о «дозе» магнитной стимуляции.

Большинство этих проблем в значительной степени может решить использование приборов нового поколения – систем навигационной стимуляции мозга, которые учитывают его индивидуальную анатомию и позволяют наносить стимул целенаправленно и локально, с опорой на МРТ конкретного пациента.

Одной из таких систем является система навигационной транскраниальной магнитной стимуляции мозга – NBS eXimia Nexstim (Nexstim Ltd., Хельсинки, Финляндия).

В состав данной системы входят:

- классический транскраниальный магнитный стимулятор;
- электромиограф для регистрации вызванных моторных ответов на магнитный стимул;
- 60-тиканальный электроэнцефалограф для регистрации вызванных потенциалов в ответ на магнитный стимул;
- навигационная система для локализации магнитного поля на МРТ пациента.

**Целью** данного обзора является освещение терапевтических и диагностических возможностей системы NBS eXimia Nexstim.

Как отмечалось выше, клиническое применение ТМС требует от данного метода высокой точности и воспроизводимости. В дополнение заметим, что для клинического применения информация о «дозе» магнитной стимуляции не менее важна, чем информация о точке приложении стимула. В настоящее время применяется методика выявления порога моторного ответа (ПМО) – наименьшей силы стимула, способной вызвать возбуждение нейронов и соответствующее сокращение мышц [72]. Однако у классической ТМС имеется несколько серьезных ограничений: трудно

1. Навигационная система, локализирующая нахождение аксессуаров (койл, навигационные очки, перо)

4. Система соотносит электромагнитное поле с МРТ

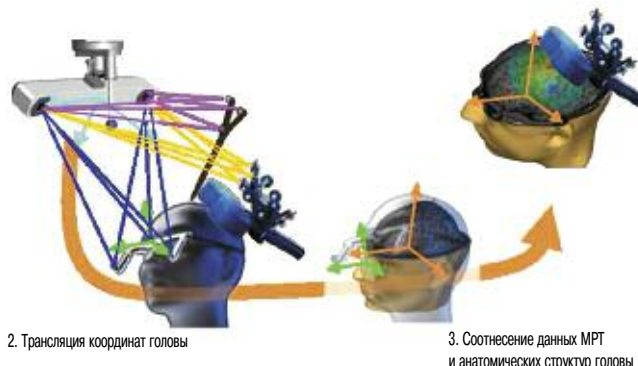


рис. 1: Навигационная ТМС (из [72]). Индивидуальные МРТ изображения соотносятся с реальной головой пациента для визуализации электромагнитного поля на поверхности мозга. Для этого сенсорная навигационная система (1) локализует койл, навигационные очки и перо по специальным меткам, расставленным на них (2). Выявленные метки соотносятся с МРТ изображением пациента (3). Таким образом, на поверхности головного мозга локализуется электромагнитное поле и его интенсивность (4).

удержать и повторить оптимальную локализацию стимулирующего койла, что приводит к изменению ПМО даже соседних точек. Методологические и технические факторы могут в значительной степени изменять результаты обследования. Большинство из этих проблем может решить использование систем навигационной стимуляции для выявления индивидуальной анатомии мозга (рис. 1).

Алгоритм работы навигационных систем для неинвазивной стимуляции включает: 1) проведение МРТ пациента в режиме T1 MPR; 2) построение 3D индивидуальной модели головного мозга пациента (NBS eXimia Nexstim); 3) соотнесение анатомических образований с ориентирами на МРТ; 4) проведение ТМС с привязкой электрического поля к конкретным МРТ-образованиям мозга пациента; 5) регистрация ВМО (электромиография) и определение их порога; 6) регистрация вызванных потенциалов на магнитный стимул (60-ти канальная ЭЭГ).

Таким образом, навигационная ТМС с привязкой к анатомическим структурам позволяет:

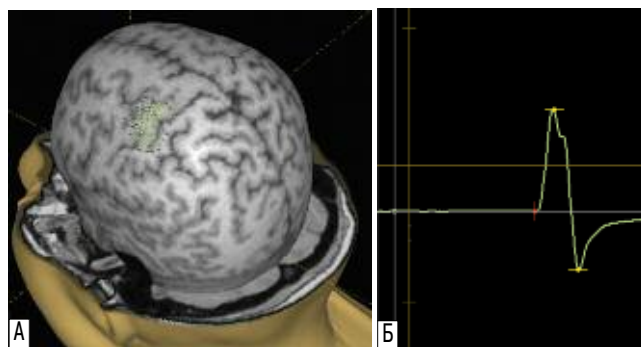


рис. 2: Локализация моторного представления мышц руки (А) и вызванный моторный ответ в одной из точек (Б) у здорового добровольца, 23 года (собственное наблюдение) (активный электрод на m. abductor pollicis brevis). Амплитуда ВМО – 583 мВ, латентность – 20,3 мс, порог ВМО – 50%.

- определять локализацию корковых представительств моторных функций и их индивидуальную изменчивость;
- выявлять нормальные значения ВМО и его вариации;
- определять силу стимуляции (порог моторного ответа), необходимую и достаточную для возбуждения группы нейронов на заданной глубине в норме и патологии;
- изучать меж- и внутриполушарные связи.

Основная концепция в навигации – создание структурно-функциональных карт мозга с помощью МРТ подобно GPS-навигатору (рис. 2). Метафорически можно сказать, что, как каждая страна имеет свою географию, так и у каждого человека есть свой индивидуальный рельеф мозга, со своими уникальными формами, структурами и корковыми представлениями (рис. 2).

### Диагностическое применение навигационной ТМС

#### Нейрохирургия

Интраоперационная прямая электрическая стимуляция коры является золотым стандартом в нейрохирургическом картировании. Т. Picht и соавт. и М.Т. Forster и соавт. была показана высокая пространственная сопоставимость данных, полученных при нТМС и прямой электрической стимуляции мозга [31, 66]. Аналогичные данные выявили сходство при использовании нТМС, прямой стимуляции и магнитоэнцефалографии при хирургическом лечении эпилепсии [81]. М. Fujiki и соавт. показали, что у пациентов с менигиомами дооперационное ТМС картирование имеет большие возможности в выявлении анатомических перестроек и физиологической реорганизации, что позволяет адекватно оценивать изменение моторной зоны при ее длительном сдвиге при новообразованиях [34]. При сравнении ТМС, фМРТ и электрической стимуляции было показано, что дистанция между зонами активации при ТМС и прямой электростимуляцией ( $10,5 \pm 5,7$  мм) достоверно меньше, чем те же дистанции между фМРТ и электрической стимуляцией ( $15,0 \pm 7,6$  мм) [32]. Таким образом, нТМС на системе Nexstim позволяет достаточно точно оценивать параметры, необходимые для качественной навигации в нейрохирургии.

Проведенные исследования позволили FDA (USA) в декабре 2009 г. разрешить к использованию систему NBS eXimia Nexstim для картирования моторного представительства у пациентов, готовящихся к хирургическим вмешательствам [72].

Заметим, что система NBS eXimia Nexstim способна экспортировать точки стимуляции в формате DICOM с последующим возможным совмещением с операционными хирургическими микроскопами и системами навигации.

#### Навигационная ТМС и функциональная МРТ

Навигационная ТМС дает возможность картировать функционально активные области головного мозга. Функциональная МРТ – метод, также активно используемый для картирования моторных функций, но, как уже известно, имеющий серьезные ограничения для применения в клинике (нарушение когнитивных функций пациента; двигательные расстройства, мешающие выполнению задания; окклюзия или выраженные гемодинамически

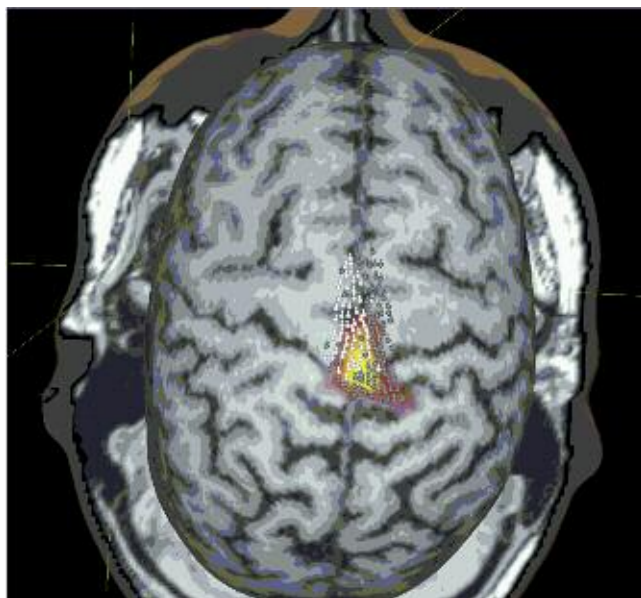


рис. 3: Сопоставление фМРТ с парадигмой ходьбы и нТМС у здорового добровольца 27 лет (активные электроды на m. tibialis ant. dex et sin.). Белыми точками показаны зоны с наличием ВМО, серыми – без ответа.

значимые стенозы брахицефальных артерий). Сопоставление между нТМС и фМРТ у здоровых волонтеров показало неполное соответствие выявляемых моторных зон обоими методами, как по данным литературы, так и по нашим собственным наблюдениям (рис. 3), но с общим ядром активации.

Данные расхождения могут быть объяснены следующим образом. В то время как ТМС направленно и выборочно влияет на кортикоспинальные пути, фМРТ связана с изменением BOLD-сигнала (изменения насыщенности крови кислородом) в ответ на выполнение оператором определенных команд. В одном из крупнейших исследований, посвященных сравнительному изучению этих двух методов нейровизуализации и выполненных на 50 мышцах у 14 здоровых добровольцев, было показано, что дистанция между моторными зонами, найденными с помощью фМРТ и нТМС составляла  $3,70 \pm 4,85$  мм (Mean  $\pm$  St. Dev) (от 0 до 21,7 мм). Особо обращаем внимание, что эти данные приводятся для сравнения результатов картирования двумя методами, а не карты представительства с истинным расположением моторных зон. В этом аспекте ошибки каждого из методов суммируются. Таким образом, точность нТМС и фМРТ у здоровых людей составляет 4–6 мм (средняя ошибка) [62].

#### ЭЭГ и ТМС

Функциональные связи в коре мозга можно изучать посредством регистрации вызванных потенциалов ЭЭГ в ответ на различные стимулы (зрительные, слуховые, болевые), в т.ч. на магнитный импульс [51, 60]. Преимущество ТМС заключается в том, что применение данной методики практически не имеет жестких ограничений и не требует активного участия пациента, а следовательно, может применяться у пациентов с различными поражениями центральной нервной системы: параличи, парезы, снижение уровня бодрствования и др. [72].

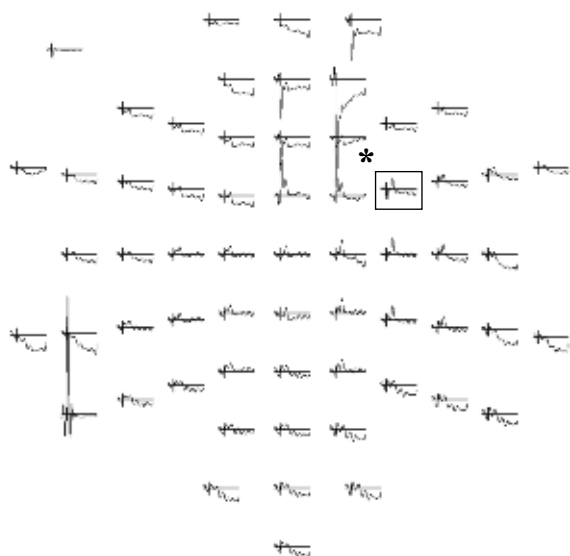


рис. 4: Картина распределения вызванных ТМС потенциалов здорового добровольца, 25 лет (собственное наблюдение). Звездочкой обозначено место стимула. В прямоугольнике – потенциал, увеличенный на рис. 5.

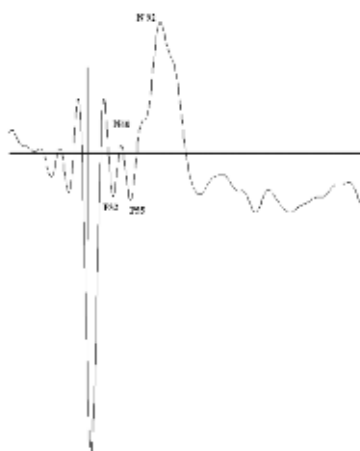


рис. 5: Вызванный ТМС потенциал здорового добровольца, 25 лет (собственное наблюдение). Обозначены наиболее стабильные пики. Вертикальная линия – место стимула.

Впервые ЭЭГ совместно с ТМС было записано R.Q. Стаско и соавт. в 1989 г. Основная проблема совместного использования этих методик заключалась в огромном количестве артефактов от магнитного стимула, затрудняющих анализ ЭЭГ. Для адекватной регистрации ТМС-вызванных потенциалов необходимо специальное оборудование, с отдельными отведениями для регистрации артефактов от магнитного стимула, применением специфического материала для изготовления электродов, методов компьютерной обработки и синхронизации устройств [80]. Все эти методические проблемы полностью разрешены в системе NBS eXimia Nexstim [72].

В добавление к стандартным вызванным ответам ТМС может вызывать ритмические колебания ЭЭГ [35, 70], изменять доминирующие ритмы [70] или вызывать реакции синхронизации и десинхронизации [65]. Измеряемые сигналы могут давать достоверную информацию о функ-

циональном состоянии мозга, о развитии патологических процессов (эпилепсия) или о реализации восстановления после инсульта [12, 69].

D. Kііс в 2009 г. идентифицировал некоторые компоненты ЭЭГ в ответ на одиночный ТМС импульс с моторной коры: N15 (негативный пик, через 15 мс после стимула), P30 (позитивный), N45, P55, N100, P180. Полученные данные согласуются с ранее полученными результатами [13, 30, 60]. Пример топографического распределения ТМС-вызванных потенциалов представлен на рис. 4, потенциал от одного отведения – рис. 5. Наиболее стабильным, выраженным и воспроизводимым поздним ответом на ТМС-ЭЭГ является пик N100 [13, 48, 55, 60].

Из рис. 4 видно, что наивысшая амплитуда потенциала располагается в правом полушарии в непосредственной близости от места стимуляции, при этом потенциалы в других отведениях (в т.ч. противоположного полушария) имеют более низкую амплитуду, но сходны по форме с потенциалами в месте стимуляции.

В отличие от склонного к высокой вариабельности коркового моторного ответа, ТМС-индуцированная ЭЭГ обладает более высокой воспроизводимостью (фактор корреляции 0,83) вплоть до 200 мс после стимула, при условии, что магнитный импульс имеет одинаковые характеристики и направляется в одну и ту же точку, чего можно достигнуть только при использовании нТМС [55]. Смещение койла на 10 мм приводит к выраженному изменению паттерна ТМС-ЭЭГ [51]. Для понимания механизмов ТМС-вызванных потенциалов требуется проведение совместных исследований с диффузионно-тензорной нейровизуализацией.

При изучении отдельного вызванного потенциала (рис. 5) были выделены наиболее стабильные пики, сохраняющиеся как в других отведениях, так и у других здоровых испытуемых, исследуемых нами: P32 (амплитуда – 9,1 мВ), N40 (амплитуда – 1,1 мВ), P55 (амплитуда – 9,8 мВ), N92 (амплитуда – 28,2 мВ). По-видимому, пики P32 и N92 соответствуют ранее обсуждаемым пикам P30 и N100 соответственно. Для более детального выявления стабильных воспроизводимых пиков необходимо проведение дальнейших исследований.

Влияние ритмической ТМС (рТМС) на изменение биоэлектрической активности мозга по ЭЭГ изучено недостаточно [30, 42]. Было показано, что рТМС повышает мощность бета-активности в зоне М1 (15–30 Гц) под соответствующими электродами [30], но также имеет влияние и на альфа-активность (8–13 Гц), повышая ее амплитуду с увеличением интенсивности ТМС [35]. Этот эффект, как правило, коррелирует со снижением амплитуды ВМО [18].

Результаты исследований сочетанного использования ТМС-ЭЭГ в изучении корковых ответов, корковой реактивности и корковых связей при болезни Альцгеймера (БА) и минимальных когнитивных нарушениях свидетельствуют о возможности их использования в диагностике и прогнозировании течения деменций различного генеза, включая БА [45]. В последних ТМС-ЭЭГ исследованиях M. Vonnard и соавт. выявили определенные взаимосвязи между моторными и когнитивными процессами [15].

Также описано применение ТМС-ЭЭГ в диагностике эпилепсии, депрессии, различных расстройств сознания [70].

Немаловажной особенностью совмещения с ЭЭГ, отличающей нТМС от классической ТМС, является то, что система навигации позволяет локализовать каждый электрод ЭЭГ на МРТ пациента и, соответственно, топически определять электроэнцефалографический паттерн.

### Терапевтическое применение навигационной ТМС

Клинико-физиологические исследования возможностей ТМС в лечении и реабилитации пациентов с двигательными и эмоциональными расстройствами различной этиологии, проводимых в стандартах «двойной слепой» оценки, показали наличие частотно-зависимых эффектов стимуляции на изменение мышечного тонуса, уровень тревожности и настроения, а также на динамику биоэлектрической активности и локального кровотока мозга.

Методика ритмической ТМС (рТМС – способ активации моторной коры, при которой импульс предьявляется неоднократно в выбранной точке скальпа с одинаковым межимпульсным интервалом) имеет все большее значение в терапии ряда неврологических, психиатрических и даже соматических заболеваний. Ее лечебные эффекты связаны с возможностью влиять на процессы реорганизации коры, изменение ее возбудимости [67], синаптогенез, концентрацию и выработку дофамина [21] и даже нейрогенез в гиппокампе [59], т.е. все то, что предположительно участвует в обеспечении механизмов нейропластичности.

Уже доказан терапевтический эффект рТМС при последствиях нарушения мозгового кровообращения, боли, лечении фармакорезистентных форм эпилепсии, паркинсонизме. В октябре 2008 г. FDA одобрило применение рТМС для лечения большого депрессивного расстройства при неэффективности медикаментозной терапии у взрослых [72]. Показано, что применение ТМС и его эффективность напрямую зависят от мишени, в которую направлена магнитная стимуляция, а также от дозы и силы стимула. Объективизировать эти параметры можно только при использовании нТМС с идентификацией оптимальной структуры головного мозга для направленной рТМС [26, 40].

**Инсульт.** Вызванный моторный ответ, регистрируемый при ТМС, является объективным параметром для прогнозирования постинсультного восстановления [20] и изучения механизмов, лежащих в его основе (Peurala et al., 2008). Навигационная ТМС способна помочь не только в точной локализации места повреждения с привязкой к индивидуальной МРТ пациента, но и с определением области моторного представительства, которая в период постинсультной реорганизации может значительно перемещаться за счет явлений нейропластичности. Таким образом, нТМС может помочь в определении оптимальной зоны для лечебного воздействия рТМС.

Более того, показано, что 70% кортикоспинальных путей выходят из дополнительных двигательных зон (SMA), премоторных зон (PMC) и первичных соматосенсорных зон (S1) и только 30% – из первичной моторной коры (M1) [74]. Использование нТМС позволило доказать, что дополнительные моторные зоны (поля 6 и 8 по Бродману) имеют собственные проекции на  $\alpha$ -мотонейронах спинного мозга [76].

Все проведенные рандомизированные клинические иссле-

дования (8) по оценке эффективности применения рТМС как на пораженное (высокочастотной рТМС), так и на непораженное (низкочастотной рТМС) полушария показали, что ее воздействие приводит к достоверному улучшению моторных функций при сравнении с группой плацебо [14, 47, 58]. Анализа долгосрочных изменений рТМС не проводилось. Была показана взаимосвязь между изменениями моторных функций и кортикомоторной возбудимостью в пораженном полушарии [49].

Положительный лечебный эффект рТМС показан у пациентов с различным генезом НМК (ишемический инсульт, геморрагический инсульт), с разной локализацией очага поражения (кортикальный, субкортикальный), с разной давностью развития НМК (острый, подострый и хронический периоды), при различной тяжести неврологического дефицита [84].

В статье R. Zorowitz, M. Brainin [85] «Достижения в восстановлении мозга и реабилитации в 2010 г.», опубликованной в журнале *Stroke*, метод ТМС отмечен как эффективный при постинсультной реабилитации.

**Хроническая боль.** Большинство исследований указывают на эффективность рТМС в лечении хронической боли. Процедура в среднем облегчает боль на 20–45% по визуальной аналоговой шкале [47, 54]. Лучшие результаты получены при лечении пациентов с болью центрального происхождения, в частности, болью после нарушения мозгового кровообращения и повреждения спинного мозга [11, 47, 84].

Помимо центральной боли изучалось влияние рТМС на болевые синдромы другого генеза: при плечевой плексопатии [53], невралгии тройничного нерва [54], периферическом повреждении нервов [11]. Положительный эффект рТМС показан при хронической мигрени [17] и фибромиалгии [73]. Все приведенные исследования показывают достоверную эффективность рТМС по сравнению с плацебо.

Неожиданной находкой явилось выявление положительного эффекта рТМС при лечении хронической боли, связанной с хроническим панкреатитом [33]. Такие исследования подтверждают теорию о том, что периферическое повреждение может быть инициатором патологических (пластических) изменений в центральной нервной системе, приводящих к хронизации боли.

Однако описаны случаи, когда рТМС при болевом синдроме была неэффективна. K. Irlbacher и соавт. [44] в 2006 г., изучая влияние рТМС на фантомные боли, не получили достоверных положительных результатов, используя различные режимы стимуляции. Неясно, являются ли фантомные боли резистентными к рТМС [84], или для появления эффекта от терапии рТМС необходимо подключение дополнительных методов, например, «зеркальной терапии».

**Болезнь Паркинсона (БП).** К 2009 г. произведено 14 рандомизированных клинических исследований по применению рТМС при БП. По данным этих исследований был проведен метаанализ, который показал, что в целом рТМС имеет положительное влияние на двигательные проявления болезни (размер эффекта 0,62) [84], причем наилучшим эффектом обладает высокочастотная рТМС [29]. Однако

данное лечение имело непродолжительный эффект и через один месяц после его окончания отмечалось снижение показателей моторных функций [56].

При БП используют две основные мишени стимуляции – первичную моторную кору и область префронтальной коры. Стимуляция префронтальной коры дополнительно имеет позитивный эффект для сглаживания когнитивных и аффективных расстройств у пациентов с БП, что в некоторых случаях позволяет снизить дозы принимаемых препаратов и вторично улучшить моторные функции [14, 34]. Исследования последних лет свидетельствуют о возможности рТМС влиять на концентрацию и выработку дофамина [21], что, безусловно, требует дальнейшего подтверждения. Изучаются возможности рТМС в терапии болезни Гентингтона [61] и бокового амиотрофического склероза [27].

**Рассеянный склероз.** Возможность применения ТМС при РС активно исследуется. Доказана эффективность комплексного применения ТМС в режиме тета-стимуляции, которая вызывает стойкое возбуждение в коре мозга, и кинезотерапии для снижения спастичности у пациентов с РС [19].

Отмечается положительное влияние рТМС на уменьшение шума в ушах [25, 52], особенно у пациентов с небольшой давностью заболевания и нормальным слухом [50].

**Эпилепсия.** Изучение больных с нелеченной эпилепсией показало, что двигательный порог, регистрируемый при ТМС, у них снижен [68], что указывает на распространенные проблемы с возбудимостью корковых структур у этих больных и дает основание для использования рТМС у данной категории пациентов. Имеется небольшое число сообщений о положительном действии низкочастотной ТМС при миоклонии, фармакорезистентных формах эпилепсии [72].

Завершая обсуждение терапевтических возможностей ТМС, стоит отметить, что после анализа литературы у нас сложилось впечатление, что вне зависимости от режима стимуляции определенный положительный эффект отмечался в большинстве работ. Также не совсем понятно длительное (до 6 месяцев) удержание положительного клинического эффекта терапевтической рТМС. Это наталкивает на мысль о наличии неспецифического действия электромагнитного поля, по-видимому, за счет влияния на «не электрические» механизмы. Как отмечалось выше, транскраниальная магнитная стимуляция может модулировать мозговую кровоток [9], продукцию нейротрофического фактора BDNF [28], выработку дофамина [21].

Существует несколько теорий о влиянии магнитного поля на химические и биологические процессы. Академик А.Л. Бучаченко разделяет два типа физических механизмов, которые могут приводить к магнитным эффектам в биологии и медицине – молекулярные и макроскопические. Молекулярные механизмы связаны с изменением спина в элементарных реакциях радикалов, ионов и триплетных молекул. Они могут проявляться в процессах переноса электрона по цепи цитохромов и в сопряженных с ними реакциях фосфорилирования, в ферментных реакциях, экспрессии генов, в окислитель-

но-восстановительных реакциях с участием ионов железа и меди [4]. Такие механизмы показали свое действие в эксперименте – влияние магнитного поля на синтез молекулы АТФ [5]. Макроскопические механизмы характерны для процессов с участием больших молекул или органелл. Под влиянием магнитного поля эти элементы могут ориентироваться или деформироваться в магнитном поле, в результате чего могут изменяться их свойства и реакционная способность [4].

В продолжение этой теории В.Н. Бинги и А.В. Савин отмечают, что первичные процессы взаимодействия магнитного поля с частицами материи, электронами, атомами, молекулами – чисто физические процессы. Заряженные частицы живого вещества, ионы и молекулы, участвующие в биофизических и биохимических процессах, являются, по-видимому, посредниками в передаче сигналов магнитного поля на следующий биохимический уровень. Тонкая регуляция активности белков, осуществляемая биофизическими механизмами с участием ионов и молекул-посредников, приводит к смещению процессов метаболизма [3]. Согласно последним экспериментальным данным и наблюдениям, влияние магнитных полей на биологические системы может быть предсказано в рамках не классической, а квантовой теории. Сама же квантовая механика, в противоречие с ранее имевшейся теорией, может работать и в макроскопических системах, к которым относятся биологические объекты, в частности, человек [10, 82]. Таким образом, нельзя исключить, что «не электрические» эффекты ТМС связаны с ее первоначальным действием на молекулярном, атомном и субатомном, квантовом уровнях. Данная проблема является спорной, актуальной и требует проведения специальных междисциплинарных исследований.

**Заключение.** Подводя итог вышеизложенному, можно констатировать, что навигационная ТМС открывает новые возможности в изучении нейропластических процессов мозга. Она позволяет по-новому подойти к изучению функций не только моторной, но и зрительной, соматосенсорной, лобной коры, центров речи, памяти и эмоций, а также открывает возможные пути влияния на них. Использование нТМС позволяет неинвазивно составлять индивидуальные карты различных представительств коры мозга с учетом уникальной организации мозга каждого пациента, следить за их реорганизацией в норме и патологии.

Эффективное клиническое применение ТМС (как для диагностики, так и для лечения) напрямую зависит от адекватной локализации койла (и электромагнитного поля) относительно анатомических образований мозга, что невозможно без использования навигационной техники. Возможность просчитать «дозу», используемую при стимуляции (что можно сделать, только точно зная напряженность приложенного электромагнитного поля), позволяет использовать более низкую интенсивность магнитного стимула (по сравнению с обычной ТМС) и контролировать величину возникающего электрического поля в каждой конкретной точке магнитной стимуляции. Это дает возможность подобрать индивидуализированные реабилитационные режимы стимуляции, проводить мониторинг эффективности терапии, отслеживать и при необходимости корректировать изменения функционального состояния коры и корковых связей.

## Список литературы

1. Бехтерева Н.П. Лечебная электрическая стимуляция мозга и нервов человека / под общ. ред. Н.П. Бехтеревой. М.: АСТ; СПб.: Сова; Владимир: ВКТ, 2008.
2. Бехтерева Н.П., Грачев К.В., Орлова А.Н., Яцук С.Л. Использование множественных электродов, вживленных в подкорковые образования головного мозга человека для лечения гиперкинеза. Журнал неврологии и психиатрии 1963; 63 (1): 3–8.
3. Бинги В.Н., Савин А.В. Физические проблемы действия слабых магнитных полей на биологические системы. Успехи физических наук 2003; 173 (3): 265–300.
4. Бучаченко А.Л. Магнитные взаимодействия в химических реакциях. Физическая химия «Современные проблемы» под ред. акад. Я.М. Колотыркина. М., 1980: 7–48.
5. Бучаченко А.Л., Кузнецов Д.А. Магнитный изотопный эффект магния – ключ к механохимии фосфорилирующих ферментов как молекулярных машин. Молекулярная биология, 2006; 40 (1): 12–19.
6. Кандель Э.И. Паркинсонизм и его хирургическое лечение. М.: Медицина, 1965.
7. Никитин С.С., Куренков А.Л. Магнитная стимуляция в диагностике и лечении болезней нервной системы. Руководство для врачей. М: САШКО, 2003.
8. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Яковенко Е.А. и др. Применение транскраниальной микрополяризации в лечении синдрома дефицита внимания с гиперактивностью. Журн. Нейрохирургия и неврология детского возраста 2007; 1: 35–37.
9. Allen E.A., Pasley B.N., Duong T., Freeman R.D. Transcranial magnetic stimulation elicits coupled neural and hemodynamic consequences. Science 2007; 317: 1918–1921.
10. Amico L., Fazio R., Osterloh A., Vedral V. Entanglement in Many-Body Systems. Reviews of modern physics, 2008. Vol. 80; 2: 517–576.
11. Andre-Obadia N., Peyron R., Mertens P. et al. Transcranial magnetic stimulation for pain control. Double-blind study of different frequencies against placebo, and correlation with motor cortex stimulation efficacy. Clin Neurophysiol 2006; 117: 1536–1544.
12. Barker A.T., Jalinous R., Freeston I.L. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. Lancet 1985; 1: 1106–1107.
13. Bender S., Basseler K., Sebastian I. et al. Electroencephalographic response to transcranial magnetic stimulation in children: Evidence for giant inhibitory potentials. 2005. Ann Neurol 58: 58–67.
14. Boggio P.S., Fregni F., Berman P.H. et al. Effect of repetitive TMS and fluoxetine on cognitive function in patients with Parkinson's disease and concurrent depression. Mov Disord 2005; 20: 1178–1184.
15. Bonnard M., Spieser L., Meziane H.B. et al. Prior intention can locally tune inhibitory processes in the primary motor cortex: direct evidence from combined TMS-EEG. Eur J Neurosci. 2009 Sep; 30 (5): 913–923.
16. Brasil-Neto J.P., McShane L.M., Fuhr P. et al. Topographic mapping of the human motor cortex with magnetic stimulation: factors affecting accuracy and reproducibility. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1992; 85: 9–16.
17. Brighina F., Piazza A., Vitello G. et al. rTMS of the prefrontal cortex in the treatment of chronic migraine: a pilot study. J Neurol Sci 2004; 227: 67–71.
18. Brignani D., Manganotti P., Rossini P.M., Miniussi C. Modulation of cortical oscillatory activity during transcranial magnetic stimulation. 2008. Hum Brain Mapp 29: 603–612.
19. Centonze D., Peta F., Versace V. et al. Effects of motor cortex rTMS on lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis. Mult Scler. 2007 Mar; 13 (2): 269–271.
20. Chen R., Cros D., Curra A. et al. The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. Clin Neurophysiol 2008; 119: 504–532.
21. Cho S.S., Strafella A.P. rTMS of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates dopamine release in the ipsilateral anterior cingulate cortex and orbitofrontal cortex. PLoS One. 2009 Aug 21; 4 (8).
22. Cracco R.Q., Amassian V.E., Maccabee P.J., Cracco J.B. Comparison of human transcallosal responses evoked by magnetic coil and electrical stimulation. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1989; 74: 417–424.
23. Cykowski M.D., Coulon O., Kochunov P.V. et al. The central sulcus: an observer-independent characterization of sulcal landmarks and depth asymmetry. Cereb Cortex 2008; 18: 1999–2009.
24. Day B.L., Dressler D., Maertens de Noordhout A. et al. Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses. J Physiol 1989; 412: 449–473.
25. De Ridder D., van der Loo E., Van der Kelen K. et al. Theta, alpha and beta burst transcranial magnetic stimulation: brain modulation in tinnitus. Int J Med Sci 2007; 4: 237–241.
26. Dell'Osso B., Mundo E., D'Urso N. et al. Augmentative repetitive navigated transcranial magnetic stimulation (rTMS) in drug-resistant bipolar depression. Bipolar Disord 2009; 11: 76–81.
27. Di Lazzaro V., Pilato F., Profice P. et al. Motor cortex stimulation for ALS: a double blind placebo-controlled study. Neurosci Lett. 2009 Oct 16; 464 (1): 18–21.
28. Dileone M., Profice P., Pilato F. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for ALS. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2010 Jul; 9 (3): 331–334.
29. Elahi B., Elahi B., Chen R. Effect of transcranial magnetic stimulation on Parkinson motor function--systematic review of controlled clinical trials. Mov Disord. 2009 Feb 15; 24 (3): 357–363.
30. Esser S.K., Huber R., Massimini M. et al. A direct demonstration of cortical LTP in humans: a combined TMS/EEG study. Brain Res Bull 2006; 69: 86–94.
31. Forster M.T., Gasser T., Hattingen E. et al. TMS as a part of multimodal management of safe glioma resection in the motor cortex. In: DGNC, Munster. Dusseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2009 [Doc MO.06–01].
32. Forster M.T., Hattingen E., Senft C. et al. Navigated Transcranial Magnetic Stimulation and functional Magnetic Resonance Imaging – advanced adjuncts in preoperative planning for central region tumors. Neurosurgery. 2011 Jan 26.
33. Fregni F., Boggio P.S., Mansur C.G. et al. Transcranial direct current stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. Neuroreport 2005; 16: 1551–1555.
34. Fregni F., Santos C.M., Myczkowski M.L. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as fluoxetine in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75: 1171–1174.
35. Fuggetta G., Fiaschi A., Manganotti P. Modulation of cortical oscillatory activities induced by varying single-pulse transcranial magnetic stimulation intensity over the left primary motor area: a combined EEG and TMS study. 2005. Neuroimage 27:896–908.
36. Fujiki M., Hikawa T., Abe T. et al. Navigated brain stimulation for preoperative anatomic and functional identification of impaired motor cortex in a patient with meningioma. Neurosurg Quart 2007; 17: 33–9.
37. Green M.F., Nuechterlein K.H. Cortical oscillations and schizophrenia: timing is of the essence. 1999. Arch Gen Psychiatry 56:1007–1008.
38. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: a primer. Neuron 2007; 55: 187–199.
39. Hannula H., Ylioja S., Pertovaara A. et al. Somatotopic blocking of sensation with navigated transcranial magnetic stimulation of the primary somatosensory cortex. Hum Brain Mapp 2009; 26: 100–109.
40. Herbsman T., Avery D., Ramsey D. et al. More lateral and anterior prefrontal coil location is associated with better repetitive transcranial magnetic stimulation antidepressant response. Biol Psychiatry 2009; 66: 509–515.

41. Huber R., Esser S.K., Ferrarelli F. TMS-induced cortical potentiation during wakefulness locally increases slow wave activity during sleep. 2007. PLoS One 2: e276.
42. Huber R., Määttä S., Esser S.K. et al. Measures of cortical plasticity after transcranial paired associative stimulation predict changes in electroencephalogram slow-wave activity during subsequent sleep. 2008. J Neurosci 28: 7911–7918.
43. Huerta T.P., Volpe T.B. Transcranial magnetic stimulation, synaptic plasticity and network oscillations Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation 2009, 6: 7.
44. Irlbacher K., Kuhnert J., Roricht S. et al. Central and peripheral deafferent pain: therapy with repetitive transcranial magnetic stimulation. Nervenarzt 2006; 77: 1196, 1198–1203.
45. Julkunen P., Jauhiainen A.M., Westerén-Punnonen S. et al. Navigated TMS combined with EEG in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a pilot study. J Neurosci Methods. 2008 Jul 30; 172 (2): 270–276.
46. Keller S.S., Highley J.R., Garcia-Finana M. et al. Sulcal variability, stereological measurement and asymmetry of Broca's area on MR images. J Anat 2007; 211: 534–555.
47. Khedr E.M., Kotb H., Kamel N.F. et al. Longlasting antalgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76: 833–838.
48. Kičić D. Probing cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. Ph.D. Thesis. Helsinki University of Technology, Espoo 2009.
49. Kim Y.H., You S.H., Ko M.H. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation-induced corticomotor excitability and associated motor skill acquisition in chronic stroke. Stroke 2006; 37: 1471–1476.
50. Kleinjung T., Steffens T., Londero A., Langguth B. Transcranial magnetic stimulation (TMS) for treatment of chronic tinnitus: clinical effects. Prog Brain Res 2007; 166: 359–367.
51. Komssi S., Saolainen P., Heiskala J., Kähkönen S. Excitation threshold of the motor cortex estimated with transcranial magnetic stimulation electroencephalography. 2007. Neuroreport 18: 13–16.
52. Langguth B., Kleinjung T., Marienhagen J. et al. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of tinnitus: effects on cortical excitability. BMC Neurosci 2007; 8: 45.
53. Lefaucheur J.P., Drouot X., Keravel Y., Nguyen J.P. Pain relief induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of precentral cortex. Neuroreport 2001; 12: 2963–2965.
54. Lefaucheur J.P., Drouot X., Menard-Lefaucheur I., Nguyen J.P. Neuropathic pain controlled for more than a year by monthly sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. Neurophysiol Clin 2004; 34: 91–95.
55. Lioumis P., Kičić D., Savolainen P. et al. Reproducibility of TMS-evoked EEG responses. 2009. Hum Brain Mapp 30: 1387–1396.
56. Lomarev M.P., Kanchana S., Bara-Jimenez W. et al. Placebo-controlled study of rTMS for the treatment of Parkinson's disease. Mov Disord 2006; 21: 325–331.
57. Lotze M., Kaethner R.J., Erb M. et al. Comparison of representational maps using functional magnetic resonance imaging and transcranial magnetic stimulation. Clin. Neurophysiol. 2003; 114: 306–312.
58. Mansur C.G., Fregni F., Boggio P.S. et al. A sham stimulation-controlled trial of rTMS of the unaffected hemisphere in stroke patients. Neurology 2005; 64: 1802–1804.
59. Machado S., Bittencourt J., Minc D. et al. Therapeutic applications of repetitive transcranial magnetic stimulation in clinical neurorehabilitation. Funct Neurol. 2008 Jul-Sep; 23 (3): 113–122.
60. Massimini M., Ferrarelli F., Huber R. et al. Breakdown of cortical effective connectivity during sleep. 2005. Science 309: 2228–2232.
61. Medina F.J., Tünez I. Huntington's disease: the value of transcranial magnetic stimulation. Curr Med Chem. 2010; 17 (23): 2482–2491.
62. Neuvonen T., Niskanen E., Hannula H. et al. Functional MRI agrees with navigated transcranial magnetic stimulation in primary motor cortex localization. In: Congress of Neurological Surgeons. 2009. New Orleans, 24–29.
63. Pascual-Leone A., Davey N., Rothwell J. et al. Puri BK: Handbook of Transcranial Magnetic Stimulation London: Hodder Arnold; 2002.
64. Penfield W., Jasper H. Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain. Boston, Mass: Little, Brown & Co; 1954.
65. Pfurtscheller G., Lopes da Silva F.H. Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. 1999. Clin Neurophysiol 110: 1842–1857.
66. Picht T., Frey D., Schmidt S. et al. Navigated transcranial magnetic stimulation for preoperative functional diagnostics in brain tumor surgery. In: Congress of Neurological Surgeons. 2009. New Orleans, October 24–29.
67. Quartarone A., Bagnato S., Rizzo V. et al. Distinct changes in cortical and spinal excitability following high-frequency repetitive TMS to the human motor cortex. 2005. Exp Brain Res 161: 114–124.
68. Reutens D.C., Puce A., Berkovic S.F. Cortical hyperexcitability in progressive myoclonus epilepsy: a study with transcranial magnetic stimulation. Neurology. 1993; 43: 186–192.
69. Risto J., Ilmoniemi R.J., Dubravko, Kičić D. Methodology for Combined TMS and EEG Brain Topogr. 2010 January; 22 (4): 233–248.
70. Rosanova M., Casali A., Bellina V. et al. Natural frequencies of human corticothalamic circuits. 2009. J Neurosci 29: 7679–7685.
71. Ruohonen J., Ilmoniemi R.J. Modeling of the stimulating field generation in TMS. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl 1999; 51: 30–40.
72. Ruohonen J., Karhu J. Navigated transcranial magnetic stimulation. Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology. 2010, 40: 7–17.
73. Sampson S.M., Rome J.D., Rummans T.A. Slow-frequency rTMS reduces fibromyalgia pain. Pain Med 2006; 7: 115–118.
74. Siegel A., Sapru H.N. Essential neuroscience. Lippincott; 2008.
75. Steinmetz H., Furst G., Freund H.J. Variation of perisylvian and calcarine anatomic landmarks within stereotaxic proportional coordinates. AJNR Am J Neuroradiol 1990; 11: 1123–1130.
76. Teitti S., Määttä S., Saisanen L. et al. Non-primary motor areas in the human frontal lobe are connected directly to hand muscles. Neuroimage 2008; 40: 1243–1250. Epub 2008 Jan 17.
77. Thickbroom G.W., Byrnes M.L., Mastaglia F.L. Methodology and application of TMS mapping. EEG Clin. Neurophysiol. 1999a; 51 (Suppl.): 48–54.
78. Trachina D., Nicholson C. A model for the polarization of neurons by extrinsically applied electric fields. Biophys J 1986; 50: 1139–1156.
79. Valero-Cabre A., Payne B.R., Rushmore J. et al. Impact of repetitive transcranial magnetic stimulation of the parietal cortex on metabolic brain activity: a 14C-2DG tracing study in the cat. Exp Brain Res 2005, 163: 1–12.
80. Veniero D., Bortoletto M., Miniussi C. TMS-EEG co-registration: on TMS-induced artifact. 2009 Clin Neurophysiol 120: 1392–1399.
81. Vitikainen A.M., Lioumis P., Paetau R. et al. Combined use of non-invasive techniques for improved functional localization for a selected group of epilepsy surgery candidates. Neuroimage 2009; 45: 342–348.
82. Vedral V. Quantifying entanglement in macroscopic systems. Nature. 2008 Jun 19; 453 (7198): 1004–1007.
83. Wagner T., Valero-Cabre A., Pascual-Leone A. Noninvasive human brain stimulation. Annu Rev Biomed Eng 2007, 9: 527–565.
84. Williams A.J., Imamura M., Fregni F. Updates on the use of non-invasive brain stimulation in physical and rehabilitation medicine. J Rehabil Med 2009; 41: 305–311.
85. Zorowitz R., Brainin M. Advances in brain recovery and rehabilitation 2010. Stroke. 2011; 42: 2: 294–297.

## New step to a personalized medicine. Navigation transcranial magnetic stimulation (NBS eXimia Nexstim)

A.V. Chervyakov, M.A. Piradov, N.G. Savitskaya, L.A. Chernikova, E.I. Kremneva

*Research Center of Neurology Russian Academy of Medical Science (Moscow)*

**Key words:** transcranial magnetic stimulation, personalized medicine, motor response, TMS-EEG

Navigation transcranial magnetic stimulation of the brain (nTMS) NBS eXimia Nexstim – new method based on the stimulation of neurons by an alternating magnetic field and recording responses to stimulation with electromyography. Precise guidance of the stimulus to a particular area of the cerebral cortex the patient, repeat the stimulus, somatotopical mapping of motor areas are features of this method. These charac-

teristics are achieved by a special navigation system that compares patient's head with the anatomical MRI image and the location of stimulating magnetic coil. This review presents the current possibilities of the navigation TMS method in the diagnosis and treatment of neurological diseases; our own local experience with the system.

**Контактный адрес:** Червяков Александр Владимирович – мл. науч. сотр. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБУ «НЦН» РАМН. 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (916) 183-10-88; e-mail: tchervyakovav@gmail.com;

Пирадов М.А. – зам. директора по научной работе, зав. отд. реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НЦН» РАМН;

Савицкая Н.Г. – ст. науч. сотр. лаб. клинической нейрофизиологии ФГБУ «НЦН» РАМН;

Черникова Л.А. – гл. науч. сотр. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБУ «НЦН» РАМН;

Кремнева Е.И. – асп. отд. лучевой диагностики ФГБУ «НЦН» РАМН.



# Коморбидность в ангионеврологической практике

М.М. Танамян, О.В. Лагода, С.А. Клошников, М.Н. Захарова, Л.Н. Максюткина

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

*Цереброваскулярные заболевания – важнейшая причина заболеваемости и смертности среди взрослого населения. Широкое развитие различных диагностических методов, внедрение их в повседневную практику позволили резко увеличить выявляемость ранее недооцениваемых и неизвестных неврологических заболеваний. Коморбидность, присоединение другой патологии нервной системы (нейродегенеративной или демиелинизирующей) к цереброваскулярному заболеванию нередко приводит к наслаиванию дополнительной симптоматики, способствует резкому снижению качества жизни пациента, а также увеличивает расходы здравоохранения. В клиническом разборе приведены истории болезней пациентов с сочетанной патологией нервной системы. Обсуждаются вопросы диагностического поиска и необходимости индивидуализации лечения в зависимости от выявленного патологического процесса.*

**Ключевые слова:** цереброваскулярные заболевания, дифференциальная диагностика, паркинсонизм, рассеянный склероз

**С**осудистые заболевания головного мозга из-за высокой распространенности и тяжелых последствий для состояния здоровья населения представляют важнейшую медицинскую и социальную проблему. Ежегодно в мире умирает 60 млн человек, из них 18 млн – от цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), причем эти показатели в России – одни из самых высоких в мире [9]. Однако истинная характеристика сосудистых заболеваний мозга отличается от статистической, которая преувеличена за счет так называемых «других и неопределенно обозначенных форм ишемической болезни сердца и цереброваскулярных заболеваний», составляющих около 56,6% [6]. Это представление приводит к настороженности врачей в отношении цереброваскулярной патологии и, как следствие, нередко к гипердиагностике.

В связи с резким увеличением выявляемости неврологических заболеваний качественно изменился спектр нозологических форм, в т.ч. за счет процентного прироста коморбидных состояний в неврологии. Данный факт требует особого рассмотрения, поскольку сочетанная патология нервной системы характеризуется взаимным отягощением течения и быстрым прогрессированием составляющих заболевания, приводя к ранней инвалидизации пациента.

Клинический полиморфизм сосудистых поражений головного мозга обусловлен различным патоморфологическим и патофизиологическим базисом. Присоединение другой патологии нервной системы (нейродегенеративной или демиелинизирующей) к ЦВЗ нередко приводит к наслаиванию дополнительной симптоматики, потенцирующей имеющуюся, и способствует резкому снижению качества жизни пациента. **Целью** данной публикации является рассмотрение различных клинических случаев возможных сочетаний патологии нервной системы, требующих дополнительной патогенетической коррекции имеющихся у пациента проявлений заболевания.

**Пациентка О., 70 лет.** Анамнез: Более 30 лет страдает артериальной гипертензией с максимальными цифрами АД до 210/110 мм рт. ст. В 55 лет перенесла нарушение мозгового кровообращения (НМК) ишемического характера в правом полушарии большого мозга. В связи с выявленной

окклюзией правой внутренней сонной артерии (ВСА) была выполнена операция наложения экстра-интракраниального анастомоза. В 65-летнем возрасте, учитывая нарастающий стеноз левой ВСА, была произведена каротидная эндартерэктомия с последующим стентированием по поводу стеноза этой артерии. Постоянно принимала антиагрегантные и антигипертензивные препараты. С этого же времени стало беспокоить дрожание в правой ноге в покое, обратила внимание на изменение почерка. Через два года присоединилась скованность левой руки и ноги. Неврологом было назначено лечение мадопаром, пронопаром (в дополнение к сосудистой терапии), однако, несмотря на регулярный прием препаратов, продолжал нарастать тремор правой руки и ноги, при ходьбе появились пропульсии и ретропульсии. В возрасте 69 лет появилось вынужденное положение туловища с выраженным сгибанием его вперед, ухудшилась походка. *В неврологическом статусе* преобладала экстрапирамидная симптоматика (гипомимия, олигобрадикинезия, постуральная сгибательная дистония преимущественно поясничного отдела туловища (камптокормия), шаркающая походка, ахейрокинез, больше справа, повышение мышечного тонуса по экстрапирамидному типу, тремор правой руки по типу счета монет). *При МРТ головного мозга* в сером и прилежащем белом веществе височно-теменной области и в глубоких отделах лобной доли правого полушария большого мозга выявляются небольшие очаги сосудистого генеза, изменения в области подкорковых ядер отсутствуют. *ДС МАГ:* состояние после каротидного стентирования слева и наложения ЭИКМА справа. Стент и анастомоз функционируют. Окклюзия правой ВСА. Стенозы обеих ПА до 60%. *При транскраниальной сонографии* в ножках среднего мозга выявлена гиперэхогенность черной субстанции с двух сторон, что характерно для болезни Паркинсона (рис. 1). Пациентке дополнительно к сосудистой терапии были назначены L-допа-содержащие препараты и амантадины. Уже через 2–3 недели отмечен положительный эффект в виде уменьшения дрожания, а также выраженности камптокормии.

**Заключение:** учитывая возраст больной, одностороннее начало заболевания, основные симптомы в виде гипокинезии, ригидности, тремора покоя, камптокормии, МРТ и сонографическое исследование вещества мозга, хороший

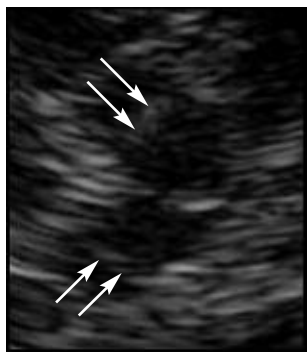


рис. 1: Транскраниальная сонография пациентки О.

ответ на терапию леводопой у пациентки с распространенным прогрессирующим атеросклерозом, артериальной гипертензией, можно предположить сочетанное развитие болезни Паркинсона.

**Пациент Б., 80 лет.** Анамнез: в течение 5–6 лет страдает артериальной гипертензией с максимальными цифрами АД до 170/100 мм рт. ст., в течение последнего года – сахарным диабетом 2 типа. В возрасте 75 лет на фоне повышения АД до 180/100 мм рт. ст. остро развилась неврологическая симптоматика в виде левостороннего гемипареза, гемигипестезии, полностью регрессировавшая в течение 1 недели. В 78 лет перенес повторное НМК с левосторонним гемипарезом, вестибулоатактическим синдромом, после чего появились замедленность движений, речи, снизилась память. Отмечает постепенное ухудшение состояния в виде усугубления этих симптомов. *В неврологическом статусе:* экстрапирамидная симптоматика (шаркающая походка, прихрамывает, однако ходит без опоры, олигобрадикинезия, гипомимия, монотонная затухающая речь, при проведении проб выявляется постуральная неустойчивость) сочетается с пирамидной (сглаженность левой носогубной складки, левосторонняя пирамидная недостаточность). *При МРТ головного мозга* в белом веществе головного мозга в конвекситальных отделах, в перивентрикулярной области, за передними и задними рогами боковых желудочков, в проекции базальных ядер и внутренней капсулы выявляются множественные очаги размером 3–10 мм сосудистого генеза (рис. 2). Некоторые очаги имеют кистозный характер. В мосту определяется киста диаметром 4 мм, окруженная глиозом (рис. 3). *При ДС МАГ* выявлены гемодинамически незначимые стенозы ВСА до 35%. Проведенное в стационаре лечение антитромботическими, вазоактивными и нейротропными препаратами привело к «стиханию» экстрапирамидной симптоматики.

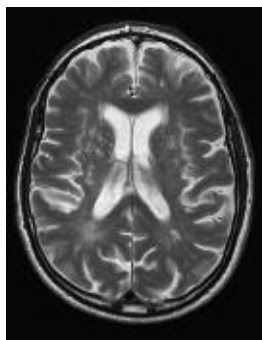


рис. 2: МРТ головного мозга пациента Б.

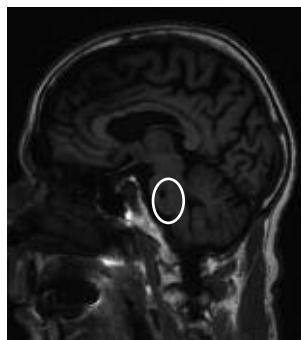


рис. 3: МРТ головного мозга пациента Б.

**Заключение:** острое развитие симптоматики после повторного ишемического НМК в виде олигобрадикинезии, нарушения ходьбы без выраженной сторонности, а также изменение МР-сигнала в проекции базальных ядер и моста, позволило предположить развитие смешанного варианта сосудистого паркинсонизма, который подтвердился эффективностью патогенетической терапии.

**Пациент М., 64 лет.** Анамнез: с 32 лет лечился у невролога по месту жительства по поводу онемения ног с диагнозом «остеохондроз». В 33 года появилась слабость в правой ноге. В 44-летнем возрасте лечился с диагнозом атрофия зрительного нерва с полным регрессом симптоматики. В 45 лет дважды перенес инфаркт миокарда. С этого времени беспокоят головные боли, головокружение на фоне повышения АД до 170/100 мм рт. ст., снижение памяти, уменьшение работоспособности. С 59 лет стали беспокоить боли по ходу II ветви тройничного нерва справа. С 60 лет стала прогрессивно нарастать слабость в правой ноге, присоединилась дизартрия, начал передвигаться с опорой в пределах квартиры. *В неврологическом статусе:* пациент когнитивно снижен, эйфоричен. Отмечаются сглаженность носогубной складки слева, дизартрия. Тетрапарез с повышением мышечного тонуса по пирамидному типу, больше справа. Сухожильные рефлексы оживлены, с акцентом справа, патологические стопные знаки с двух сторон. Гипотрофия мышц бедер, больше справа. Брюшные рефлексы отсутствуют. Нарушены сложные виды чувствительности. *МРТ головного мозга:* в прецентральной извилине, субкортикальных и глубоких отделах белого вещества обоих полушарий большого мозга выявляются небольшие сосудистые очаги, перивентрикулярно – лейкоареоз; кроме того, в обоих полушариях большого мозга, перивентрикулярно, в мозолистом теле, в правом полушарии мозжечка выявлены очаги, характерные для демиелинизирующего процесса (рис. 4). *При МРТ исследования шейного отдела спинного мозга* выявлено множество очагов демиелинизирующего характера (рис. 5). *ДС МАГ:* окклюзия пра-



рис. 4: МРТ головного мозга пациента М.



рис. 5: МРТ шейного отдела спинного мозга больного М.

вой ПА, выраженный стеноз правой ПКА, множество гетерогенных гемодинамически незначимых атеросклеротических бляшек. ЭхоКГ: последствия перенесенного инфаркта миокарда. При ДС артерий нижних конечностей: стенозирующий процесс, больше выраженный справа. При исследовании зрительных вызванных потенциалов — латентности пиков P100 увеличены, амплитуды их снижены.

На фоне проведенного лечения — нейрометаболической, вазоактивной терапии — отмечена положительная динамика в виде улучшения речи, уменьшения слабости в правой ноге.

**Заключение:** в клинической картине заболевания у пациента с сочетанной сосудистой и демиелинизирующей патологией преобладают проявления рассеянного склероза. Прогрессирование заболевания с быстрым нарастанием симптоматики обусловлено, вероятнее всего, присоединением сосудистого процесса головного мозга на фоне артериальной гипертензии и атеросклероза.

**Пациентка И., 51 года.** Анамнез: в возрасте 22 лет на фоне стрессовой ситуации внезапно снизилось зрение на правый глаз, возникло двоение предметов с полным регрессом симптоматики. С 33 лет отмечает боли в поясничном отделе позвоночника. В 40 лет появилась слабость в ногах, больше в правой, гиперпатия по внутренней поверхности бедер. С 45 лет присоединилась неловкость правой руки. Лечилась по месту жительства по поводу «остеохондроза позвоночника», однако в связи с неэффективностью лечения в 47 лет была произведена операция удаления грыжи диска и вентрального остеофита позвоночного канала на уровне 8–9 грудных позвонков, не приведшая к улучшению состояния. Примерно в это же время появились эпизоды повышения АД, которые нередко сопровождались появлением головной боли, головокружением, постепенным ухудшением памяти. После операции стала отмечать шаткость, неустойчивость при ходьбе, неловкость правой ноги, эпизоды недержания мочи. С 50 лет присоединилось двоение предметов при взгляде вправо. В неврологическом статусе: не доводит глазные яблоки до наружных спаек, больше при взгляде вправо (2 мм). Горизонтальный мелкоамплитудный нистагм в крайних отведениях глазных яблок. Сглаженность левой носогубной складки. Язык при выведении из полости рта девирует вправо. Парез правой ноги до 3,5–4 баллов с повышением мышечного тонуса по пирамидному типу, больше слева. Сухожильные рефлексы оживлены. Брюшные рефлексы не вызываются. Рефлекс Бабинского с 2-х сторон. Координаторные пробы выполняются с интенцией. В пробе Ромберга неустойчива. Мочеиспускание учащенное, с ощущением неполного опорожнения мочевого пузыря. Походка паретико-атактическая. МРТ головного мозга: множественные очаги округлой или овальной формы и сливающиеся в небольшие зоны, расположенные перивентрикулярно, у передних, задних рогов тел боковых желудочков, в белом веществе лучистого венца и семиовальных центров обоих полушарий мозга, в мозолистом теле демиелинизирующего характера, также выявляются единичные мелкие очаги сосудистого генеза (рис. 6). МРТ шейного, грудного, пояснично-крестцового отделов позвоночника: признаки остеохондроза, в спинном мозге с краниовертебрального перехода до 4 грудного позвонка выявлены очаги с нечеткими контурами демиелинизирующего характера. ДС МАГ: диффузные атеросклеротические изменения.

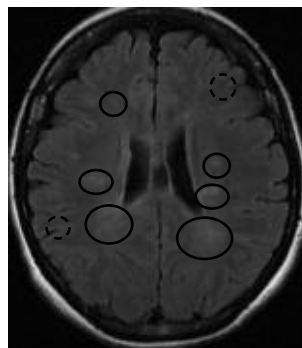


рис. 6: МРТ головного мозга пациентки И.  
— демиелинизирующие очаги,  
--- сосудистые очаги

**Заключение:** у пациентки, длительное время лечившейся по поводу остеохондроза, имеется сочетанная цереброваскулярная и демиелинизирующая патология. Несвоевременно установленный диагноз и отсутствие патогенетического лечения привело к инвалидизации больной, а проведенное хирургическое лечение не улучшило, а усугубило неврологический дефицит.

## Обсуждение

Сосудистая патология головного мозга в связи с широкой распространенностью в популяции является предметом научного и практического интереса неврологов. В связи с этим зачастую пациенты старших (нередко — и средних) возрастных категорий а priori попадают в структуру лиц с цереброваскулярной патологией, особенно при наличии основных сосудистых процессов — артериальной гипертензии и атеросклероза. Доступность нейровизуализации позволяет выявить патогномичные для ЦВЗ признаки — изменения вещества и сосудов головного мозга. Во многих случаях назначение патогенетически обоснованной терапии (антиромботической, антигипертензивной, гиполипидемической, нейрометаболической) не приводит к достижению желаемого клинического эффекта. В этих случаях детализация особенностей течения заболевания и некоторых клинических симптомов позволяет заподозрить наличие сопутствующего процесса другой этиологии. Как правило, при наличии тщательно собранного анамнеза, данных соматического и неврологического обследований больного, а также лабораторно-инструментальных показателей, удается разграничить данные состояния и поставить правильный диагноз.

Паркинсонизм — это синдром, связанный с поражением базальных ганглиев и проявляющийся гипокинезией и ригидностью, часто сопровождается тремором покоя и постуральными нарушениями. В структуре паркинсонизма основное место занимает болезнь Паркинсона (БП), на долю которой приходится около 70% его случаев. Частота БП колеблется от 60 до 140 на 100 тыс. населения, значительно увеличиваясь с возрастом [5]. Начало заболевания чаще всего относится к возрасту 55–60 лет. Прогрессирующее уменьшение дофаминергических нейронов черной субстанции обуславливает клинические проявления, которые появляются при гибели более 80% нейронов. На рис. 7 представлены наиболее частые формы синдрома паркинсонизма.

Однако, несмотря на большой исследовательский интерес к инновационным технологиям, в настоящее время отсутствуют надежные объективные маркеры БП и других нейродегенеративных заболеваний, поэтому диагноз основ-

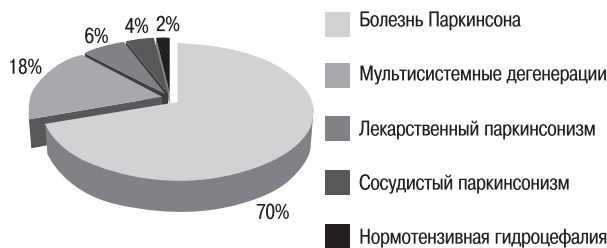


рис. 7: Структура паркинсонизма.

вается прежде всего на клинических данных. Даже в специализированных центрах в 10–20% случаев БП не распознается при жизни, а не менее чем в 25% случаев имеет место ложноположительная диагностика БП [13].

В пользу диагноза БП свидетельствуют: преимущественно одностороннее начало заболевания с дрожания или напряжения с сохранением асимметрии симптомов в последующем, характерен тремор покоя по типу «скатывания пилуль» частотой 3–5 Гц, значительное стойкое улучшение под влиянием дофаминергических средств, прежде всего препаратов леводопы, медленно прогрессирующее течение с утратой способности к самостоятельному передвижению спустя не менее 10 лет от начала заболевания.

Еще в недавнем прошлом считалось, что значительная доля паркинсонизма обусловлена сосудистым поражением головного мозга, однако патоморфологические исследования показали значительную редкость данного состояния (3–6%) [3]. Даже у больных с несомненной цереброваскулярной патологией (наличие длительной артериальной гипертензии, выраженный атеросклеротический процесс, цереброваскулярные эпизоды в анамнезе) диагноз сосудистого паркинсонизма правомочен лишь при наличии причинно-следственной связи между этими заболеваниями. В пользу сосудистого паркинсонизма свидетельствует также наличие структурных изменений в определенных зонах головного мозга, оказывающих влияние на развитие акинетико-ригидного синдрома. Наиболее типичными МРТ-признаками сосудистого паркинсонизма являются лакунарные очаги в лентиккулярных ядрах, среднем мозге, выраженные изменения белого вещества по типу лейкоареоза и распространенная церебральная атрофия преимущественно конвекситальной локализации. Наиболее часто выделяют стриатопаллидарый и фронтостриатный варианты сосудистого паркинсонизма, реже встречаются нигростриатный и смешанный типы [5, 11].

Несмотря на значимость нейровизуализационных характеристик, решающую роль в дифференциальной диагностике БП и сосудистого паркинсонизма играет клиническая картина. Диагностика БП основана на клинико-диагностических критериях Банка головного мозга общества БП Великобритании, включающих в себя синдром паркинсонизма, а именно – наличие гипокинезии и, по меньшей мере, одного из следующих симптомов: мышечная ригидность, тремор покоя с частотой 4–6 Гц, постуральная неустойчивость, не связанная со зрительной, вестибулярной, мозжечковой или проприоцептивной дисфункцией. В то же время для сосудистого паркинсонизма характерно острое или ступенчатое развитие после перенесенного инсульта, преимущественное вовлечение ног (с развитием так называемого нижнего паркинсонизма тела – резко выраженной гипокинезией с прилипанием к полу, что

делает характер походки по типу «апраксии ходьбы»), отсутствие классического тремора покоя и позы просителя, раннее развитие постуральной неустойчивости, деменции, псевдобульбарного синдрома, наличие мозжечковой или пирамидной симптоматики и других симптомов, не характерных для БП.

Кроме БП, сосудистый паркинсонизм следует дифференцировать и с другими нейродегенеративными заболеваниями. Одна из основных трудностей дифференциальной диагностики сосудистого паркинсонизма с нейродегенеративными заболеваниями заключается в том, что по меньшей мере у трети больных с БП, мультисистемной атрофией, деменцией с тельцами Леви, прогрессирующим надъядерным параличом при нейровизуализации выявляется ковекситальная атрофия корковых отделов долей мозга, изменения сосудистого происхождения (лейкоареоз, лакунарные инфаркты, расширение периваскулярных пространств), незначительное расширение боковых желудочков, которые позволяют врачу предположить диагноз сосудистого паркинсонизма. Указанные сосудистые изменения могут усугублять нарушения ходьбы, выраженность постуральной неустойчивости, псевдобульбарных и когнитивных нарушений, но часто не имеют клинического значения. Типичная клиническая картина в данном случае играет решающую роль в дифференциальной диагностике дегенеративного заболевания с цереброваскулярным сопровождением и истинного сосудистого паркинсонизма.

Лечение паркинсонизма, основной нозологической формой которого является болезнь Паркинсона, – сложный многоэтапный процесс, целью которого является улучшение качества жизни пациента. Своевременное патогенетическое лечение заболевания, как было у представленных **пациентов О. и Б.**, помогло уменьшить выраженность прогрессирования заболевания. БП отличается более доброкачественным течением и высокой эффективностью противопаркинсонических средств, в первую очередь дофаминергических, в то время как другие формы паркинсонизма имеют быстро прогрессирующее течение и низкий ответ на специфическую терапию. При сосудистом поражении головного мозга первоочередное значение имеют меры, направленные на профилактику повторных НМК, нередко самостоятельно приводящие к утиханию симптомов сосудистого паркинсонизма [3].

Рассеянный склероз (РС) является самым распространенным после черепно-мозговой травмы органическим заболеванием ЦНС среди лиц молодого возраста. Средний возраст дебюта РС в целом составляет 29–33 года, хотя возрастные границы расширены от 10 до 59 лет [7, 8]. При позднем дебюте, имеющем доброкачественное течение, основные клинические симптомы могут быть маскированы сходной неврологической симптоматикой, сопровождающей ЦВЗ.

Кроме клинической картины заболевания, при дифференциальной диагностике все большее значение приобретает нейровизуализационное исследование. Типичные очаги при демиелинизирующем заболевании размером от 2–3 мм до 1–2 см располагаются, как правило, перивентрикулярно, в мозолистом теле, с характерным распространением очагов из него в белое вещество («пальцы Доусона»), в стволе мозга (дно четвертого желудочка, ножки мозжечка и поверхностные отделы варолиева моста), мозжечке, зрительных нервах, чаще овальной формы с четкими контура-

ми, ось их расположена перпендикулярно коре мозга; при обострении они могут быть окружены зоной отека и накапливать контрастное вещество (в течение 2–4 недель). Очаги в спинном мозге локализуются чаще в шейно-грудном отделе, в задних и боковых столбах, ориентированы продольно, размером в пределах 1–2 сегментов асимметричны. В отличие от демиелинизирующих очагов сосудистого генеза характеризуются небольшим размером, неправильной формой, расположены в соответствии с каким-либо артериальным бассейном или диффузно по всему мозгу, встречаются как в белом, так и в сером веществе, обычно не затрагивая U-образные волокна, сопровождаются лакунарными инфарктами и зонами энцефаломалиции после перенесенных инсультов. При отсутствии острых повреждений накопление контрастного вещества не характерно. Как правило, очаги сопровождаются расширением субарахноидальных пространств и желудочковой системы вследствие атрофии вещества мозга, а также диффузным изменением сигнала от перивентрикулярного белого вещества [8, 12].

Постановка диагноза РС, как правило, не вызывает сложностей у пациентов молодого возраста с характерной клинической картиной и типичными данными дополнительных методов исследования, однако при позднем дебюте необходимо дифференцировать его от сосудистых, дегенеративных и других заболеваний.

В представленных клинических наблюдениях у **пациентов М. и И.** трудности диагностики возникли при первичном обращении. В большинстве случаев спинальная форма РС на начальном этапе принимается за проявления остеохондроза. Особенно трудно дифференцировать компрессионные радикулопатии (довольно часто под этой маской больные РС подвергаются хирургическому лечению), объемные образования, патологию, связанную с  $V_{12}$  дефицитными состояниями, наследственные заболевания (болезнь Штрюмпеля). На данном этапе нейровизуализация помогла бы выявить демиелинизирующий процесс, однако исследование проведено не было. Даже когда у больного молодого

возраста (**пациент М.**) с двигательными и чувствительными нарушениями появилась клиника ретроульбарного неврита, не было высказано предположение о возможности РС. И только при присоединении болевого синдрома, а также сосудистого процесса, который усугубил клинические проявления, была проведена МРТ головного мозга. На основании данных анамнеза заболевания (дебют в молодом возрасте, перенесенный ретроульбарный неврит), неврологического статуса, нейровизуализации и исследования зрительных вызванных потенциалов было диагностировано доброкачественное течение РС, клинические проявления которого до определенного момента оставались незначительно выраженными. Присоединение сосудистой патологии (наличие артериальной гипертензии, распространенного атеросклеротического процесса, выявление сосудистых очагов и лейкоареоза на МРТ) привело к усугублению неврологической симптоматики и прогрессированию заболевания. Несвоевременно установленный диагноз и отсутствие патогенетического лечения с момента заболевания привело к неуклонному прогрессированию, и только мягкая форма РС позволила избежать выраженной инвалидизации. Ретроспективно можно констатировать, что правильно проведенное лечение помогло бы приостановить демиелинизирующий процесс и предотвратить инвалидизацию больного.

Подытоживая обсуждение коморбидных форм в ангионеврологии, можно утверждать, что клинический полиморфизм течения заболевания у больных, обращающихся с направительным диагнозом ЦВЗ, обусловлен вариабельностью процессов, протекающих под маской сосудистой патологии мозга. При диагностике цереброваскулярной патологии необходим мультидисциплинарный подход для исключения заболеваний, имеющих сходную клиническую картину, а также рассмотрение возможности сочетанного поражения нервной системы. Правильная поэтапная патогенетическая коррекция имеющихся нарушений нервной системы с вычленением основных патофизиологических процессов поможет индивидуализировать лечение и улучшить прогноз жизни каждого конкретного больного.

## Список литературы

1. Ворлоу Ч.П., Деннис М.С., Ван Гейн Ж. и др. Инсульт: Практическое руководство для ведения больных. СПб, 1998.
2. Иллариошкин С.Н. Течение болезни Паркинсона и подходы к ранней диагностике. В кн: Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Руководство для врачей по материалам II национального конгресса. М., 2011.
3. Левин О.С. Как лечить паркинсонизм не при болезни Паркинсона? Трудный пациент. 2008; 5–6: 29–38.
4. Левин О.С., Федорова Н.В., Шток В.Н. Дифференциальная диагностика паркинсонизма. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2003; 3: 54–60.
5. Литвиненко И.В., Одинак М.М., Труфанов А.Г. и др. Нейровизуализация в диагностике нозологических форм паркинсонизма и возможности прогнозирования течения болезни Паркинсона. В кн: Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Руководство для врачей по материалам II национального конгресса. М., 2011.
6. Очерки ангионеврологии. Под редакцией З.А. Суслиной. М.: Атмосфера, 2005.
7. Рассеянный склероз. Руководство для врачей. Под редакцией Шмидта Т.Е., Яхно Н.Н. М.: Медпресс-информ, 2010.
8. Рассеянный склероз. Клиническое руководство. Под редакцией Завалишина И.А., Гусева Е.И., Бойко А.Н. М.: Реал Тайм, 2011.
9. Conrado J. Estol. Atherosclerosis: The XXIst Century Epidemic. Stroke. 2011; 42: 3338–39.
10. Gupta D., Kuruvilla A. Vascular parkinsonism: what makes it different? Postgrad Med J. 2011 Dec; 87 (1034): 829–36.
11. Mahlknecht P., Schocke M., Seppi K. Nervenarzt. Differential diagnosis of parkinsonian syndromes using MRI. Nervenarzt. 2010 Oct; 81 (10): 1168–79.
12. McDonald W.I., Comston A., Edan G. et al. Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. Ann/Neurol. 2000. 50: 121–127.
13. Wermuth L., Lassen C.F., Himmerslev L. et al. Validation of hospital register-based diagnosis of Parkinson's disease. Dan Med J. 2012 Mar; 59 (3): A4391.

## Comorbidities in cerebrovascular diseases

M.M. Tanashyan, O.V. Lagoda, S.A. Klushnikov, M.N. Zakharova, L.N. Maksyutkina

Research Center of Neurology by Russian Academy of Medical Science (Moscow)

**Key words:** cerebrovascular diseases, differential diagnosis, Parkinson disease, multiple sclerosis

Cerebrovascular diseases are the major cause of morbidity and mortality among adults. The extensive development of various diagnostic methods and their introduction into routine practice increased the detection of previously underappreciated and unknown neurological diseases. Comorbidity, i.e. the joining of various other disorders of nervous system (neurodegenerative or demyelinating) to cerebrovascular disease, often leads to a layering of additional

symptoms which contribute to a significant decline of the quality of life and increase the costs of treatment. In this clinical analysis case histories of patients with combined disorders of the nervous system are reviewed. Approaches to the diagnostic strategy and the need for personalized treatment based on the identified comorbidity are discussed.

**Контактный адрес:** Максюткина Лидия Николаевна – врач-невролог ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН. 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (926) 614-32-99; e-mail: l\_maksyutkina@mail.ru;

Танашян М.М. – зам. директора по научной и лечебной работе, зав. 1-м неврологическим отд. ФГБУ «НЦН» РАМН;

Лагода О.В. – ст. науч. сотр. 1-го неврологического отд. ФГБУ «НЦН» РАМН;

Клюшников С.А. – вед. науч. сотр. 5-го неврологического отд. ФГБУ «НЦН» РАМН;

Захарова М.Н. – вед. науч. сотр. 6-го неврологического отд. ФГБУ «НЦН» РАМН.

# Эпизодическая память: неврологические и нейромедиаторные механизмы

А.Г. Полунина, Е.А. Брюн

Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения города Москвы

*В последние годы достигнут существенный прогресс в понимании неврологических и нейромедиаторных механизмов памяти, а также причин ухудшения памяти в пожилом возрасте. Функционирование системы эпизодической памяти требует значительных энергетических и материальных (нейромедиаторных, протеиновых) ресурсов, т.е. чрезвычайно затратно для организма. Существуют физиологические механизмы, блокирующие активность данной системы в целях перераспределения ресурсов для других функций мозга. Первоначальная энграмма формируется в структурах гиппокампа, поддерживающих реципрокную связь с синхронно активирующимися зонами неокортекса. Холинэргическая иннервация гиппокампа и первичных зон неокортекса стабилизирует процесс формирования первоначальной энграммы с сопутствующей трансформацией синапсов в структурах гиппокампа. На следующем этапе гиппокамп осуществляет функцию передачи информации в структуры неокортекса, где она ассоциируется с предыдущими знаниями и фиксируется на основе медленно протекающих процессов синаптогенеза и аксонального роста. Нейропластические процессы осуществляются при участии восходящей норадренергической системы. Возможными причинами дисфункции системы эпизодической памяти в пожилом возрасте являются: мощность влияний зрелой префронтальной коры, блокирующей активность гиппокампа; недостаточность стимуляции гиппокампальной системы памяти, приводящая к угасанию нейрогенеза и нейропластичности; нарушения механизмов фазического выброса нейромедиаторов и их последующего клиренса.*

**Ключевые слова:** ацетилхолин, гиппокамп, норадреналин, префронтальная кора, синаптогенез

## Введение

Нарушения памяти являются ведущей жалобой у многих пожилых пациентов, обращающихся к неврологам. По сути, наибольшие неудобства таким больным доставляют расстройства так называемой «эпизодической» памяти, т.е. способности к запоминанию детальной информации об окружающих предметах и событиях. Пожилые люди отмечают неспособность удерживать в памяти актуальную повседневную информацию, частые потери нужных вещей, неспособность запомнить содержание только что прочитанной страницы и т.д. Снижение эпизодической памяти в пожилом возрасте происходит столь закономерно, что может рассматриваться как физиологический феномен. В то же время выраженность возрастных изменений памяти варьирует у разных людей, и данное обстоятельство представляет значительный научный и практический интерес.

В течение последнего десятилетия достигнут существенный прогресс в понимании неврологических и нейромедиаторных механизмов памяти. В действительности данные современных нейровизуализационных исследований показывают, что принятое в психологии выделение различных видов памяти (эпизодической, семантической, процедуральной и т.д.) в определенной мере условно и имеет, скорее, количественные, а не качественные неврологические основания [7, 38]. Так, дети склонны любую информацию запоминать как «эпизодическую», в то время как взрослые люди часто регистрируют аналогичную информацию в системе «семантической» памяти. Более того, по мере увеличения периода хранения «эпизодической» информации в «долговременной» памяти, она все в большей и большей степени трансформируется в «семантическую». Наконец, для адекватной регистрации инфор-

мации в системе «двигательной» памяти необходимо правильно зарегистрировать и проанализировать «зрительно-пространственный» контекст тренируемых движений, и данная функция осуществляется гиппокампом и другими структурами медиальных отделов височной доли, традиционно связываемыми с системой «эпизодической» памяти [38]. Таким образом, система «эпизодической» памяти участвует в регистрации практически любого вида информации, поступающей из внешнего мира. Однако полный цикл консолидации информации в памяти проходит только ее часть.

Следует отметить также неоднозначность терминов «кратковременная» и «долговременная» память, поскольку разные исследователи по-разному понимают интервал времени, определяющий эти понятия [3]. Понимание неврологических механизмов формирования следов памяти дает объективные основания для определения данных терминов. В настоящей работе под термином «кратковременная память» мы понимаем период, в течение которого информация хранится преимущественно в структурах гиппокампа. Термин «долговременная память» в настоящей работе подразумевает завершающую стадию процесса консолидации следа памяти в неокортексе. Соответственно, «кратковременная» память подразумевает обратимость и возможное нивелирование зарегистрированных данных, в то время как регистрация информации в системе «долговременной» памяти характеризуется стабильностью и необратимостью.

В настоящей работе предпринята попытка суммировать данные современных исследований неврологических и нейромедиаторных механизмов памяти как способности к запоминанию новых объектов, событий и контекстов. Мы сознательно ограничились исследованиями механизмов

запоминания эмоционально нейтральной информации, поскольку пласт исследований эмоциональной памяти огромен и требует отдельного рассмотрения. Тем не менее отдельные данные исследований с использованием условно-рефлекторных парадигм также включены в настоящий обзор, поскольку их результаты проливают свет на механизмы функционирования системы эпизодической памяти. Особое внимание в рамках настоящей работы было уделено возможным причинам ухудшения памяти при старении.

## **Неврологические механизмы формирования энграммы**

### **Оценка новизны информации**

После первичной обработки информации об объекте/событии в анализаторах неокортекса с формированием его внутренней репрезентации и выделением значимых признаков информация направляется к структурам парагиппокампальной и периринальной коры [14, 28, 29]. Периринальная кора анализирует «непространственные» признаки (что?) объекта, в то время как парагиппокампальная кора анализирует пространственную (где?) информацию [14]. Показано, что парагиппокампальные структуры коры мозга производят оценку новизны информации [14]. Предполагается, что при установлении «знакомости» анализируемого объекта и его локализации, обработка информации в парагиппокампальном регионе ингибируется, и дальнейший процессинг в анализируемом контексте продолжается в структурах неокортекса без участия гиппокампа. Соответственно, по данным нейровизуализационных исследований, парагиппокампальные отделы коры активируются в наибольшей степени при контакте субъекта со знакомыми объектами или контекстом.

Из структур парагиппокампальной и периринальной коры обработанная информация передается в медиальные и латеральные отделы энторинальной коры соответственно [14, 28, 29]. Точные функции энторинальной коры остаются неясными, однако известно, что вся информация от неокортекса поступает в гиппокамп только через данную структуру.

Данные целого ряда нейрофизиологических и нейровизуализационных исследований свидетельствуют, что префронтальная кора также активно участвует в процессах идентификации и запоминания новых событий [26, 36]. Однако точная роль префронтальной коры в процессах запоминания остается неясной. В исследовании J. Lian и соавт. [26] было показано, что после предъявления каждого из 15 слов взрослым испытуемым вероятность воспроизведения была более высокой для слов, вызвавших более выраженную активацию левой префронтальной коры. Интересно, что активация левой префронтальной коры предшествовала активации левой височной и левой теменной зон коры в данном исследовании.

В исследовании P. Samro и соавт. [8] также было показано, что у взрослых испытуемых в пробе с запоминанием слов активация лобных долей предшествует активации релевантных отделов левой и правой височной и теменной коры. Важно, что в более сложной пробе активация лобной коры была более выраженной по сравнению с простой пробой. Кроме того, активация лобных долей мозга в более сложной пробе продолжалась и после регистрации информации в модально-специфических областях мозга.

Можно предположить, что у взрослых людей именно в структурах префронтальной коры формируется решение о необходимости регистрации информации в памяти или ее игнорировании. Развитость структур префронтальной коры и мощностные ее связи с «библиотечными» (височно-теменно-затылочными) отделами коры головного мозга гипотетически может блокировать запоминание значительной части информации. Так, снижение объема памяти с возрастом является физиологическим феноменом и происходит у здоровых людей задолго до наступления старости. В исследовании D.P. Waber и соавт. [49] было показано, что у здоровых подростков-девочек объем вербальной памяти снижается после 12 лет. Важно, что именно в данный возрастной период у девочек начинается бурное развитие структур префронтальной коры мозга [25, 52]. В исследовании V.J. Casey и соавт. [10] было показано, что при заучивании и переучивании меняющихся паттернов информации только взрослые (20–30 лет) демонстрируют активацию лобной коры в отличие от детей 7–11 лет. Авторы сделали вывод, что функцией развитой лобной коры является предотвращение интерферирующих влияний сходных информационных паттернов и, соответственно, повышение качества воспроизведения. В то же время дети запоминают информацию более пассивно и менее эффективно ее воспроизводят.

Данные экспериментальных исследований свидетельствуют, что взаимоотношения префронтальной коры и гиппокампальной системы памяти (см. ниже) антагонистичны, т.е. активация префронтальной коры подавляет активность гиппокампальной системы [20]. По данным T.L. Ivancic и R.J. Racine [21], префронтальная кора регулирует мнемонические процессы в тесном взаимодействии с парагиппокампальными структурами и «фильтрует» информационные паттерны до момента их поступления в гиппокамп.

Известно, что пожилые люди испытывают наибольшие трудности при запоминании повседневной, рутинной информации. Можно предположить, что максимально развитые и мощные влияния префронтальной коры на парагиппокампальные структуры блокируют регистрацию повседневной информации у пожилых людей в связи с отсутствием в ней новизны для субъекта.

### **Формирование энграммы**

Гиппокамп получает обработанную в парагиппокампальном регионе информацию через структуры энторинальной коры. Информация от медиальных (пространственных) и латеральных (идентифицирующих объект) отделов энторинальной коры поступает в одни и те же нейронные сети в зубчатой извилине (dentate gyrus) и области CA3 гиппокампа, но проецируется в разные нейросети области CA1 и subiculum [14]. Подобная нейроморфологическая организация энторинально-гиппокампальных связей обеспечивает ассоциирование событий и контекстов в одних структурах и их сепаратный процессинг в других структурах гиппокампа. В целом, важнейшей характеристикой функционирования системы памяти млекопитающих и, возможно, других животных является облигатная регистрация событий и объектов в комплексе с визуально-пространственным контекстом, т.е. на первичном этапе любая информация регистрируется как «эпизодическая» [14].



Известно, что гиппокамп формирует первоначальную энграмму, однако механизмы данного процесса продолжают активно изучаться. Гиппокамп является временным хранилищем информационных паттернов, и данная его функция реализуется благодаря чрезвычайно высокой пластичности коры гиппокампа и ее способности к «стиранию» и обновлению регистрируемых данных [44, 51]. Информация в гиппокампе хранится в неструктурированном виде и может быть легко изменена интерферирующими влияниями. Таким образом, важнейшей функцией гиппокампа является передача значимого информационного паттерна в структуры коры головного мозга, способные к надежному и долговременному хранению структурированных знаний. Так, в исследовании А. Takashima и соавт. [44] через несколько минут после предъявления теста с запоминанием лиц воспроизведение заданий теста сопровождалось активацией гиппокампа, в то время как через 24 часа после пробы воспроизведение заданий теста сопровождалось преимущественно активацией затылочно-височной коры больших полушарий; при этом имело место значительное увеличение координированной активности между различными корковыми структурами. Предполагается, что передача и консолидация информации в соответствующие зоны неокортекса осуществляется структурами в задних отделах гиппокампа [33].

Передача информации в долговременную память неокортекса обеспечивается повторными «проигрываниями» (replays) гиппокампом значимых информационных паттернов с объединением в общую нейросеть релевантных зон неокортекса [23, 38]. Повторные «проигрывания» информационных паттернов гиппокампом с сопутствующей активацией структур неокортекса происходят как в состоянии бодрствования, так и во сне [23, 50]. В бодрствовании активация нейронов гиппокампа часто происходит в покое или может запускаться внешним стимулом, имеющим аналогичную с информационным паттерном в гиппокампе. Во сне «проигрывания» информационных паттернов происходят спонтанно, однако их также можно стимулировать запахами, ассоциированными с событиями. Важно, что в гиппокампе может храниться и «проигрываться» не один, а несколько информационных паттернов, при этом «проигрывание» последних происходит независимо друг от друга [23].

У людей функции гиппокампов латерализованы, т.е. в запоминании вербальной информации преимущественно участвует левый гиппокамп, а невербальной – правый [12]. Тем не менее в патологических условиях взаимная компенсация функций, по-видимому, возможна [18, 24]. При интенсивной эксплуатации системы памяти (например, в процессе подготовки к экзаменам) объем коры гиппокампов увеличивается, и данный эффект может усиливаться в течение нескольких последующих месяцев [15]. В подростковом возрасте объем серого вещества гиппокампа также увеличивается [43]. Продемонстрирован больший объем передних отделов гиппокампа у детей с задержкой развития (синдром дефицита внимания с гиперактивностью) по сравнению с возрастной нормой [33]. Можно предположить, что задержка в развитии ингибирующих функций префронтальной коры обуславливает чрезмерную активность и гипертрофию коры в гиппокампальной системе памяти у таких детей.

В пожилом возрасте гиппокампы уменьшаются в объеме, и эта тенденция максимально выражена у носителей аллеля  $\epsilon 4$  гена аполиipoproteина E [13]. Аллель  $\epsilon 4$  ассоциирован

также с более выраженным снижением памяти в пожилом возрасте. По данным исследования T. Den Heijer и соавт. [13] выраженность снижения памяти у здоровых пожилых людей коррелировала со степенью атрофии гиппокампа. Сходная корреляция была выявлена в исследовании пациентов с болезнью Альцгеймера [12].

Предполагается, что возрастные изменения в объеме коры гиппокампов связаны со снижением нейрогенеза в данной структуре мозга. Действительно, зубчатая извилина гиппокампа является одной из двух областей в головном мозге человека и других млекопитающих, где в течение всей жизни происходит деление стволовых клеток с последующим формированием нейронов (постнатальный нейрогенез) [1, 11]. У взрослых крыс в гиппокампе образуется около 250 000 нейронов в месяц, замещая 3% всех нейронов данной структуры [1]. Ранее считалось, что генерируемые в гиппокампе нейроны мигрируют не более чем на несколько сантиметров от места генерации. В последнее время появились данные, что гиппокампальные пронеурональные клетки способны мигрировать вдоль волокон белого вещества в отдаленные структуры мозга [11].

В многочисленных экспериментальных исследованиях было показано, что обучение (образование) и пребывание в новых условиях стимулируют нейрогенез и улучшают кратковременную память [11, 19, 46]. Предполагается, что низкий уровень активности, низкий уровень образования и, соответственно, недостаточная стимуляция гиппокампальной системы памяти являются ведущими факторами, приводящими к угасанию нейрогенеза и нейропластичности в пожилом возрасте [19].

#### *Сон и консолидация информации в неокортексе*

Следы памяти консолидируются в неокортексе значительно медленнее по сравнению с гиппокампом, и формирование энграммы в системе долговременной памяти требует от нескольких дней до нескольких недель [21]. В настоящее время общепризнано, что в процессе сна гиппокамп продолжает реактивировать релевантные зоны неокортекса, что приводит к дальнейшей консолидации памяти, в частности, к укреплению межкорковых связей в «консолидируемой» нейросети [38, 50]. В итоге индуцируемых гиппокампом нейропластических процессов, в течение многих дней и ночей формируется стабильная нейросеть, которая активируется за счет межкорковых взаимодействий и без дальнейшего участия гиппокампа. Так, были продемонстрированы позитивные корреляции между длительностью сна и вероятностью правильного воспроизведения выученной перед засыпанием информации [50]. В то же время продолжающаяся активация гиппокампа при воспроизведении отрицательно коррелировала с качеством выполнения пробы в данном исследовании. Напротив, депривация сна негативно сказывается на воспроизведении информации, запоминавшейся до бессонной ночи. Следует отметить, что уровень интеллекта среди млекопитающих коррелирует с длительностью сна [9].

В настоящее время широко признано, что медленно-волновая активность мозга в процессе «медленно-волнового» сна (МВС) отражает процессы консолидации информации в отдаленных друг от друга структурах мозга, например, в нейросетях, объединяющих префронтальную и париетальную кору больших полушарий [38, 50]. По данным исследования С. Andrson и J.A. Horne [5], мощность дельта-

активности, регистрируемой в процессе МВС, позитивно коррелирует с уровнем интеллекта. У генетической линии мышей, гиперпродуцирующих протеинкиназу СаMKIV, следы памяти консолидируются особенно эффективно, при этом мощность дельта-активности в процессе МВС выражена у таких животных максимально [41]. По данным исследований с использованием транскраниальной магнитной стимуляции, некоторые области мозга становятся функционально изолированными в процессе медленно-волнового сна вследствие снижения связей между ними и другими структурами мозга, в то время как другие области мозга остаются столь же функционально связанными, как и в состоянии бодрствования [38].

Происходящий во сне процессинг «консолидируемой» информации включает процедуры категоризации и ассоциирования последней с предыдущими знаниями и впечатлениями. Механизмы таких процедур остаются неясными. Известно только, что медленно-волновый сон достоверно чаще приводит к возникновению «инсайта» при повторном выполнении заданий со скрытым подтекстом по сравнению со стадией сна с быстрыми движениями глаз [53]. По данным исследования J.D. Payne и соавт. [32], ночной сон приводит не только к более качественному воспроизведению списка слов, предъявленных перед засыпанием, но и к воспроизведению семантически близких слов по сравнению с аналогичным периодом бодрствования. Таким образом, значительная часть «эпизодической» информации обретает в процессе сна семантические взаимосвязи и переходит в ряд семантической.

Известно, что аналогично расстройствам памяти нарушения сна являются одной из ведущих жалоб у пожилых пациентов. Во многих случаях расстройства памяти и сна сопутствуют друг другу. Можно предположить, что у таких больных складывается порочный круг. С одной стороны, отсутствие новых впечатлений и слабость нейропластических процессов снижает потребности мозга во сне в пожилом возрасте. С другой стороны, недостаточность сна приводит к усугублению нарушений памяти, поскольку депривация сна не только ухудшает воспроизведение, но и нарушает запоминание нового материала, возможно, в связи с дефицитом необходимых нейромедиаторов и протеинов, синтезирующихся в процессе сна [50].

### **Нейромедиаторные механизмы формирования энграммы**

#### ***Выброс пула нейромедиатора и трансформация синапсов гиппокампа как основа кратковременной памяти***

Е. Taghawa [45] показал, что существует линейная зависимость между интервалом времени после однократного предъявления слова и вероятностью его правильного воспроизведения. По данным автора, 100%-ная вероятность воспроизведения слова у здоровых людей регистрируется в среднем через 1 сек после его предъявления. Однако через 14 сек после предъявления слова вероятность его воспроизведения становится 50%, снижаясь до 20% через 220 сек. Автор проанализировал целый ряд экспериментальных исследований и выяснил, что аналогичные временные интервалы характеризуют время высвобождения полного пула нейромедиатора (приблизительно 1 сек) и время, требующееся для возвращения нейромедиатора в пресинаптическую терминаль (в тканевых срезах — 3–57 сек). При недавнем предъявлении стимула испытуемые быстро идентифицируют правильное слово, но по

мере увеличения периода времени после предъявления стимула его воспроизведение требует определенного времени в связи со снижением концентрации нейромедиатора-«маркера» в соответствующей «ячейке» долговременной памяти. Основываясь на процитированных данных, исследователь предположил, что длительность удержания паттерна информации в системе «кратковременной» памяти определяется длительностью пребывания пула нейромедиатора в синаптической щели, поступившего туда после предъявления стимула. Можно предположить, что «маркирование» происходит не одним нейромедиатором, а сочетанным поступлением нескольких нейромедиаторов в релевантные нейрональные популяции в коре головного мозга.

Более длительное удержание информации в памяти (по меньшей мере, на несколько часов) требует увеличения количества активных синапсов на поверхности «обученных» нейронов гиппокампа [17]. По данным Yu. Geinisman, в коре гиппокампа общее количество синапсов при обучении не увеличивается, а происходит трансформация «молчаливых» синапсов в активированные. Исследователь указывает на значительные морфологические различия активированных и «молчаливых» синапсов. Активированные синапсы имеют большие размеры и для их размещения формируются ответвления дендритных отростков (dendrite spines). Увеличение количества дендритных отростков у пирамидных нейронов гиппокампа можно выявить уже через 30 мин после обучения. Возможно, что нейроны гиппокампа способны деактивировать синапсы, и таким образом становится возможным новый цикл обучения.

В математической модели J.X. Wang и соавт. [51] было показано, что спонтанные активации нейрональных популяций гиппокампа, содержащих вновь зарегистрированную информацию, обусловлены неомогенностью микроструктуры данной динамической подсистемы. Под неомогенностью микроструктуры авторы понимают локальную вариабельность плотности синапсов. По мнению J.X. Wang и соавт. [51], включение в систему всего лишь 1–2% от общего количества синапсов оказывает драматическое воздействие на способность данной системы активироваться в ответ на слабые внешние воздействия и приводит к персистированию активности в данной системе под воздействием сильных раздражителей. При этом в состоянии сильного возбуждения неомогенные нейрональные популяции гиппокампа способны спонтанно активироваться. В то же время гиппокамп способен взаимодействовать только с «омогенными» зонами коры больших полушарий. После увеличения плотности синапсов в соответствующей зоне коры, т.е. формирования ее «неомогенности», возбуждающие эффекты гиппокампа приводят к реципрокному торможению со стороны активированных нейронов коры посредством возбуждения ингибиторных (ГАМКергических) нейронов гиппокампа. Таким образом, по мере консолидации информации в коре ее возбудимость повышается, а гиппокампальная активность возобновляется только при контакте с новым раздражителем или новым контекстом.

#### ***Синаптогенез и аксональный рост в неокортексе как основа долговременной памяти***

В настоящее время общепризнано, что увеличение количества синапсов на поверхности «обученных» нейронов неокортекса и аксональный рост являются морфологиче-

ским субстратом хранения информации в долговременной памяти [17, 22, 27, 34]. Известно, что синаптогенез в коре головного мозга млекопитающих происходит медленно и только лишь после повторных контактов и «комплиментарности» нейрхимических взаимодействий между соответствующими аксонами и дендритами. В целом лишь малая часть потенциальных аксонально-дендритных взаимодействий приводит к формированию стабильных синапсов на глутаматергических аксонах. Остаются неясными механизмы, с помощью которых устанавливаются синаптические связи между отдаленными нейрональными популяциями. Известно, что процессы синаптогенеза и аксонального роста регулируются несколькими проинапрогенными и антисинаптогенными протенинами [27, 34, 42]. Предполагается, что важнейшее значение в формировании долговременных межнейрональных связей имеет способность нейронов осциллировать синхронно.

#### *Ацетилхолин как «стабилизатор» мнемонического процессинга*

Проекции базальных ацетилхолиновых ядер иннервируют практически все отделы неокортекса, однако наиболее мощные ацетилхолиновые проекции модулируют активность медиальных отделов височной доли (включая периринальную и энторинальную кору) и орбито-фронтальную кору [36]. Связи базальных ацетилхолиновых ядер с медиальными отделами височной доли и орбито-фронтальной корой являются реципрокными, в отличие от остальных отделов неокортекса. Таким образом, по мнению С. Ranganath и К.А. Paller [35], структуры префронтальной и медиально-височной коры способны модулировать мнемонические процессы во многих регионах мозга, взаимодействуя с ними через ацетилхолинергическую иннервацию. В экспериментальных исследованиях продемонстрирована активация ацетилхолиновых нейронов в базальном ядре Мейнерта при контакте животного с новыми стимулами и ее угасание при повторной стимуляции. Исследование животным нового помещения также сопровождается мощными выбросами ацетилхолина в коре головного мозга [36].

О.С. Vinogradova и соавт. [47, 48] показали, что поступление в гиппокамп нового или значимого сенсорного стимула сопровождается кратковременным ингибированием нейрональной активности в данной структуре с последующей ее перестройкой, в результате которой возникает тета-ритм, синхронизированный с активностью в нейрональных популяциях неокортекса. В нормальных условиях индуцированный значимым стимулом гиппокампальный тета-ритм проходит стабильный цикл, в течение которого нейрональные популяции гиппокампа остаются рефрактерными к интерферирующим сенсорным стимулам. При блокировании холинергической иннервации гиппокампа, исходящей из медиального септального ядра, стабильность гиппокампальной тета-активности нарушается, а нейрональные популяции гиппокампа становятся чрезмерно реактивными и отвечают на любые интерферирующие стимулы.

В последующих исследованиях было показано, что холинергическая иннервация оказывает сходное «стабилизирующее» влияние на функционирование первичной коры больших полушарий, усиливает поток сигналов из таламических структур и блокирует поступление в первичную кору сигналов из ассоциативной коры [39, 40]. Таким образом, нейромедиаторной функцией ацетилхолина

является стабилизация обработки сигналов, поступающих из окружающей среды, и отключение «внутренней» ассоциативной активности. Блокирование холинергической иннервации холинолитиками приводит к неконтролируемому доминированию внутренней ассоциативной активности с формированием клиники острых психозов (делириев) [4].

Уровень ацетилхолина в мозге подвержен циркадианным колебаниям [2]. Наиболее низкие концентрации ацетилхолина в мозге регистрируются в стадии медленно-волнового сна, при этом низкий уровень ацетилхолина ассоциирован с высокой эффективностью консолидации следов памяти в неокортексе [16]. В то же время ацетилхолин-зависимый сон с быстрыми движениями сна [30] не влияет на консолидацию «эпизодической» информации. Более того, блокада холинергических рецепторов в процессе сна с быстрыми движениями глаз нарушает консолидацию моторных навыков, но не влияет на запоминание слов [37]. Таким образом, результаты современных исследований свидетельствуют, что ацетилхолиновая иннервация неокортекса и гиппокампа, по сути, стабилизирует внимание в процессе запоминания эпизодической информации, но не оказывает влияния на нейропластические процессы в гиппокампальной системе памяти.

#### *Норадреналин как стимулятор нейропластичности*

Аналогично ацетилхолиновой иннервации стволовые норадреналиновые нейроны проецируются практически во все отделы неокортекса. Однако, в отличие от ацетилхолиновой системы, норадренергическая иннервация максимально представлена в теменных и моторных областях коры мозга [36]. Важно, что активность норадренергической иннервации неокортекса имеет ключевое значение в поддержании бодрствования и угасает в фазе сна с быстрыми движениями глаз [30].

В целом ряде исследований было продемонстрировано участие норадренергической иннервации в процессах запоминания новой информации [31]. Так, разрушение голубого пятна в стволе головного мозга, являющегося главным источником норадреналина в центральной нервной системе, снижает обучаемость у экспериментальных животных. В исследовании D.A. Paredes и соавт. [31], обучение животных (conditioning) сопровождалось физическим выбросом норадреналина в мозжечке в течение всех 5 дней эксперимента. Концентрация норадреналина достигала максимума через 20 мин после начала тренировки и продолжала превышать базовые показатели еще в течение 50 мин после окончания сессии. Важно, что в группе, подвергавшейся аналогичной сенсорной стимуляции, фазического выброса норадреналина зарегистрировано не было. Показано также, что блокада  $\beta$ -адренергических рецепторов снижает (но не полностью прекращает) усвоение условных рефлексов даже при введении пропроналола через 2 час после тренировки. Исследователи сделали вывод о прямом участии норадренергической иннервации в стимулировании нейропластических процессов, лежащих в основе консолидации информации в памяти.

A. Veugas и соавт. [46] также продемонстрировали связь между увеличением концентрации норадреналина в обонятельной луковице, усвоением животным значения нового запаха и выраженностью нейрогенеза в данной структуре.

Перечисленные эффекты блокировались антагонистом адренергических рецепторов (лабеталол) в данном эксперименте.

В целом, общая концентрация катехоламинов в префронтальной коре имеет важнейшее значение в регуляции баланса между активностью префронтальной коры и активностью системы консолидации памяти [20]. В нормальных условиях в префронтальной коре высвобождается умеренное количество моноаминов, которые усиливают активность префронтальной коры и ингибируют активность гиппокампа. Напротив, в условиях стресса концентрация катехоламинов резко увеличивается, что приводит к торможению функций префронтальной коры и активизации гиппокампа.

Таким образом, норадренергическая система играет ключевую роль в реализации связанных с памятью нейропластических изменений и, соответственно, в формировании долговременных следов памяти. Важно, что в исследовании D.A. Paredes и соавт. [31] было показано, что в процессе запоминания новой информации у пожилых животных выброс норадреналина имеет меньшую амплитуду и более пологую кривую по сравнению с молодой контрольной группой. Исследователи сделали вывод, что не только дефицит нейромедиатора, но и нарушения фазности его выброса и, самое главное, последующего клиренса, лежат в основе нарушений памяти в пожилом возрасте.

#### *Универсальные медиаторы «межнейронального общения»*

По сути, ацетилхолинергическая и норадренергическая иннервации осуществляют модуляцию активности нейронных популяций, т.е. определяют режим функционирования последних в зависимости от актуальных потребностей индивида. В то же время взаимодействие корковых нейронов между собой осуществляется с помощью возбуждающей глутаматергической и тормозящей ГАМК (гамма-аминомасляная кислота) нейромедиации [6]. При этом пирамидные нейроны взаимодействуют преимущественно с помощью глутаматергической кислоты. ГАМК является ведущим нейромедиатором, продуцируемым вставочными интернейронами.

В процессе экспериментального обучения происходит фазический выброс как глутаматергической кислоты, так и ГАМК [31]. При этом любая «незакономерная» сенсорная стимуляция индуцирует формирование преимущественно «возбуждаемых» (глутаматных) стимулов, в то время как формирование условно-рефлекторных взаимосвязей требует увеличения количества ингибиторных синапсов с сопутствующим увеличением содержания ГАМК в пресинаптической терминали [22, 31]. Вмешательство в баланс глутаматергической и ГАМК иннервации (например, блокада глутаматных рецепторов или гиперстимуляция ГАМК-ергической системы) приводят к нарушениям формирования межнейронных связей и снижают эффективность усвоения информации [31]. По данным исследования D.A. Paredes, у пожилых животных фазность выброса и клиренс ГАМК в процессе обучения нарушены аналогично норадренергической иннервации. Таким образом, нормальное функционирование глутаматергической и ГАМК-ергической иннервации являются необходимым условием функционирования системы эпизодической памяти.

Если сопоставить обсуждавшиеся выше функции нейромедиаторных систем с фиксированием информации с помощью письменности, то можно подобрать следующие аналогии. Так, значение глутаматергической и ГАМК-ергической иннерваций в осуществлении мнемонических процессов можно сравнить со значением орфографии. Значение ацетилхолиновой иннервации можно сравнить со значением правил синтаксиса. В то же время значимость норадреналина можно сравнить со значением стойкости чернил или краски, используемых для фиксации информации на бумаге.

#### **Закключение**

Неврологические и нейромедиаторные механизмы функционирования системы эпизодической памяти суммированы в табл. 1. Представленные в настоящей работе данные свидетельствуют, что функционирование системы эпизодической памяти требует значительных энергетических и материальных (например, нейромедиаторных и протеиновых) ресурсов, т.е. чрезвычайно затратны для организма. Неудивительно, что существуют физиологические механизмы, блокирующие активность данной системы в целях перераспределения ресурсов для других функций мозга. Первоначальная энграмма формируется в структурах гип-

таблица 1: Этапы формирования энграммы.

Этап	Структуры мозга и нейромедиаторы	Процесс и результат
<b>I. Первичная обработка информации</b>	Анализаторные зоны в коре головного мозга	Формируется внутренняя репрезентация объекта с сопутствующим выделением значимых признаков, далее информация передается в структуры парагиппокампального комплекса
<b>II. Оценка новизны информации и селекция материала для запоминания</b>	Парагиппокампальная, периринальная и энторинальная кора совместно с префронтальной корой	Сопоставляются данные об объекте или событии, поступающие из различных отделов неокортекса. При выявлении признаков новизны информация передается в гиппокамп
<b>III. Формирование первоначальной энграммы (кратковременная память)</b>	Гиппокамп, неокортекс и холинергическая иннервация	Гиппокамп «маркирует» релевантные нейронные популяции в коре головного мозга с помощью выброса нейромедиатора. Повторные синхронизированные выбросы медиатора приводят к трансформации синапсов в гиппокампе. Холинергическая иннервация стабилизирует процесс «маркирования» и блокирует interfering потоки информации
<b>IV. Консолидация информации с формированием ее структурированной репрезентации</b>	Гиппокамп, неокортекс и норадренергическая иннервация	Значимая для организма информация встраивается в «библиотечную» систему памяти неокортекса. Повторные «проигрывания» гиппокампом значимой информации являются механизмом, обеспечивающим ее передачу в неокортекс. По меньшей мере на начальном этапе данного процесса норадренергическая иннервация индуцирует синаптогенез и, возможно, аксональный рост, являющиеся морфологическим субстратом формирования новых нейросетей в неокортексе

покампа, поддерживающих реципрокную связь с синхронно активирующимися (в связи с поступлением стимула) зонами неокортекса. Холинергическая иннервация гиппокампа и первичных зон неокортекса стабилизирует процесс формирования первоначальной энграммы с последующей активацией/трансформацией релевантных синапсов. На следующем этапе гиппокамп осуществляет функцию передачи информации в структуры неокортекса, где она фиксируется на основе медленно протекающих процессов синаптогенеза и аксонального роста. Консолидируемая в неокортексе информация подвергается категоризации и ассоциированию и, таким образом, не всегда полностью соответствует первоначальной энграмме.

Сопутствующая активация норадренергической восходящей системы индуцирует формирование долговременных нейропластических изменений во вновь сформированной нейросети.

Возможными причинами дисфункции системы эпизодической памяти в пожилом возрасте являются: мощность влияния зрелой префронтальной коры, блокирующей активность гиппокампа; недостаточность стимуляции гиппокампальной системы памяти, приводящая к угасанию нейрогенеза и нейропластичности; нарушения фазности выброса и клиренса нейромедиаторов.

## Список литературы

1. *Гриневич В.* Нервные клетки не восстанавливаются. Наука и техника 2009; 38 (7): 75–78.
2. *Литвиненко И.В., Леонова Е.В.* Терапевтические аспекты нарушений циркадианного ритма высвобождения ацетилхолина при деменции. Пожилой Пациент 2009; 1: 31–35.
3. *Сидоров П.И., Парняков А.В.* Клиническая психология. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002: 109–138.
4. *Alagiakrishnan K., Wiens C.A.* An approach to drug induced delirium in the elderly. Postgrad. Med. J. 2004; 80: 388–393.
5. *Anderson C., Horne J.A.* Prefrontal cortex: links between low frequency delta EEG in sleep and neuropsychological performance in healthy, older people. Psychophysiology 2003; 40: 349–357.
6. *Bradshaw C.M.* Neuropsychopharmacology. In: Halligan P.W., Kischka U., Marshall J.C. (eds.). Handbook of Clinical Neuropsychology. New York: Oxford University Press, 2003: 445–469.
7. *Burianova H., McIntosh A.R., Grady C.L.* A common functional brain network for autobiographical, episodic, and semantic memory retrieval. NeuroImage 2010; 49: 865–874.
8. *Campo P., Maestu F., Ortiz T. et al.* Time modulated prefrontal and parietal activity during the maintenance of integrated information as revealed by magnetoencephalography. Cerebral Cortex 2005; 15: 123–130.
9. *Capellini I., McNamara P., Preston B.T. et al.* Does sleep play a role in memory consolidation? A comparative test. PLoS ONE 2009; 4 (2): e4609.
10. *Casey B.J., Thomas K.M., Davidson M.C. et al.* Dissociating striatal and hippocampal function developmentally with a stimulus-response compatibility task. J. Neurosci. 2002; 22 (19): 8647–8652.
11. *Cayre M., Canoll P., Goldman J.E.* Cell migration in the normal and pathological postnatal mammalian brain. Prog. Neurobiol. 2009; 88 (1): 41–63.
12. *De Toledo-Morrell L., Dickerson B., Sullivan M.P. et al.* Hemispheric differences in hippocampal volume predict verbal and spatial memory performance in patients with Alzheimer's disease. Hippocampus 2000; 10: 136–142.
13. *Den Heijer T., Oudkerk M., Launer L.J. et al.* Hippocampal, amygdalar, and global brain atrophy in different apolipoprotein E genotypes. Neurology 2002; 59: 746–748.
14. *Dickerson B.C., Eichenbaum H.* The episodic memory system: neurocircuitry and disorders. Neuropsychopharmacology Reviews 2010; 35: 86–104.
15. *Draganski B., Gaser C., Kempermann G. et al.* Temporal and spatial dynamics of brain structure changes during extensive learning. The Journal of Neuroscience 2006; 26(23): 6314–6317.
16. *Gais S., Born J.* Low acetylcholine during slow-wave sleep is critical for declarative memory consolidation. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 2004; 101: 2140–2144.
17. *Geinisman Yu.* Structural synaptic modifications associated with hippocampal LTP and behavioral learning. Cerebral Cortex 2000; 10: 952–962.
18. *Goldstein F.C., Mao H., Wang L. et al.* White matter integrity and episodic memory performance in mild cognitive impairment: a diffusion tensor imaging study. Brain Imaging and Behavior 2009; 3 (2): 132–141.
19. *Greenwood P.M., Parasuraman R.* Neuronal and cognitive plasticity: a neurocognitive framework for ameliorating cognitive aging. Frontiers in Aging Neuroscience 2010; 2: 150.
20. *Hains A.B., Arnsten A.F.T.* Molecular mechanisms of stress-induced prefrontal cortical impairment: implications for mental illness. Learning and Memory 2008; 15 (8): 551–64.
21. *Ivanco T.L., Racine R.J.* Long-term potentiation in the reciprocal corticohippocampal and corticocortical pathways in the chronically implanted, freely moving rat. Hippocampus 2000; 10: 143–152.
22. *Jasinska M., Siucinska E., Cybulska-Klosowicz A. et al.* Rapid, learning-induced inhibitory synaptogenesis in murine barrel field. J. Neurosci. 2010; 30 (3): 1176–1184.
23. *Karlsson M.P., Frank L.M.* Awake replay of remote experiences in the hippocampus. Nat. Neurosci. 2009; 12 (7): 913–918.
24. *Lee G.P., Loring D.W., Flanigin H.F. et al.* Electrical stimulation of the human hippocampus produces verbal intrusions during memory testing. Neuropsychologia 1988; 26 (4): 623–627.
25. *Lenroot R.K., Giedd J.N.* Brain development in children and adolescents: insights from anatomical magnetic resonance imaging. Neurosci. Biobehav. Rev. 2006; 30 (6): 718–29.
26. *Lian J., Goldstein A., Donchin E., He B.* Cortical potential imaging of episodic memory encoding. Brain Topography 2002; 15 (1): 29–36.
27. *Lu B., Wang K.H., Nose A.* Molecular mechanisms underlying neural circuit formation. Curr. Opin. Neurobiol. 2009; 19 (2): 162–167.
28. *Markowitsch H.J.* Functional neuroanatomy of learning and memory. In: Halligan P.W., Kischka U., Marshall J.C. (eds.). Handbook of Clinical Neuropsychology. New York: Oxford University Press, 2003: 724–730.
29. *Nadel L.* The parahippocampal region: basic and clinical implications. Hippocampus 2000; 10: 133–135.
30. *Pal D., Mallick B.N.* Neural mechanism of rapid eye movement sleep generation with reference to REM-OFF neurons in locus coeruleus. Indian J. Med. Res. 2007; 125: 721–739.
31. *Paredes D.A., Cartford M.C., Catlow B.J. et al.* Neurotransmitter release during delay eyeblink classical conditioning: role of neorepinephrine in consolidation and effect of age. Neurobiol. Learn. Mem. 2009; 92 (3): 267–282.
32. *Payne J.D., Schacter D.L., Propper R. et al.* The role of sleep in false memory formation. Neurobiol. Learn. Mem. 2009; 92 (3): 327–334.

33. Plessen K.J., Bansal R., Zhu H. et al. Hippocampus and amygdale morphology in attention-deficit/hyperactivity disorder. Arch. Gen. Psychiatry 2006; 63: 795–807.
34. Procko C., Shaham S. Synaptogenesis: new roles for an old player. Curr. Biol. 2009; 29 (24): R1114–1115.
35. Ranganath C., Paller K.A. Neural correlates of memory retrieval and evaluation. Cognitive Brain Research 2000; 9: 209–222.
36. Ranganath C., Rainer G. Neural mechanisms for detecting and remembering novel events. Nature Review: Neuroscience 2003; 4: 193–202.
37. Rasch B., Gais S., Born J. Impaired off-line consolidation of motor memories after combined blockade of cholinergic receptors during REM sleep- rich sleep. Neuropsychopharmacology 2009; 34: 1843–1853.
38. Robertson E.M. From creation to consolidation: a novel framework for memory processing. PLoS Biology 2009; 7: e1000019.
39. Roopun A.K., Lebeau F.E., Ramell J. et al. Cholinergic neuromodulation controls directed temporal communication in neocortex in vitro. Front. Neural Circuits 2010; 22 (4): 8.
40. Sarter M., Hasselmo M.E., Bruno J.P., Givens B. Unraveling the attentional functions of cortical cholinergic inputs: interactions between signal-driven and cognitive modulation of signal detection. Brain Research Reviews 2005; 48: 98–111.
41. Steenland H.W., Wu V., Fukushima H. et al. CaMKIV over-expression boosts cortical 4–7 Hz oscillations during learning and 1–4 Hz delta oscillations during sleep. Molecular Brain 2010; 3: 16.
42. Stoekli E., Zou Y. How are neurons wired to form functional and plastic circuits? EMBO reports 2009; 10(4): 326–330.
43. Suzuki M., Hagino H., Nohara S. et al. Male-specific volume expansion of the human hippocampus during adolescence. Cerebral Cortex 2005; 15: 187–193.
44. Takashima A., Nieuwenhuis I.L.C., Jensen O. et al. Shift from hippocampal to neocortical centered retrieval network with consolidation. J. Neurosci. 2009; 29 (32): 10087–10093.
45. Tarnow E. Short term memory may be the depletion of the readily releasable pool of presynaptic neurotransmitter vesicles of a metastable long term memory trace pattern. Cogn. Neurodyn. 2009; 3: 263–269.
46. Veyrac A., Sacquet J., Nguyen V. et al. Novelty determines the effects of olfactory enrichment on memory and neurogenesis through noradrenergic mechanisms. Neuropsychopharmacology 2009; 34: 786–795.
47. Vinogradova O.S., Brazhnik E.S., Kitchigina V.F., Stafekhina V.S. Acetylcholine, theta-rhythm and activity of hippocampal neurons in the rabbit - IV. Sensory stimulation. Neuroscience 1993; 53(4): 981–91.
48. Vinogradova O.S. Expression, control, and probable functional significance of the neuronal theta-rhythm. Prog. Neurobiol. 1995; 45 (6): 523–83.
49. Waber D.P., De Moor C., Forbes P.W. et al. The NIH MRI study of normal brain development: performance of a population based sample of healthy children aged 6 to 18 years on a neuropsychological battery. J. Int. Neuropsycholog. Soc. 2007; 13: 1–18.
50. Walker M.P. The role of slow wave sleep in memory processing. J. Clin. Sleep Med. 2009; 5 (Sup. 2): S20–S26.
51. Wang J.X., Poe G., Zochowski M. From network heterogeneities to familiarity detection and hippocampal memory management. Phys. Rev. E Stat. Nonlin. Soft Matter Phys. 2008; 78 (4 Pt 1): 041905.
52. Wilke M., Holland S.K., Krägeloh-Mann I. Global, regional and local development of gray and white matter volume in normal children. Exp. Brain Res. 2002; 178 (3): 296–307.
53. Yordanova J., Kolev V., Verleger R. Awareness of knowledge or awareness of processing? Implications for sleep-related memory consolidation. Frontiers in Human Neuroscience 2009; 3: 40.

## Episodic memory: neurological and neuromediator mechanisms

A.G. Polunina, E.A. Bryun

*Moscow Research Practical Center of Narcology*

**Key words:** acetylcholine, hippocampus, noradrenaline, prefrontal cortex, synaptogenesis

Significant advances in understanding of neurological and neuromediator mechanisms of memory along with the causes of memory decline in aging were achieved recently. Functioning of episodic memory system needs considerable energetic and material (neuromediator, protein) resources, and appears to be highly consuming for the body. Therefore, physiological mechanisms inhibiting episodic memory system exist in order to distribute resources for other brain functions. Primary engram is recorded by hippocampal structures, which maintain reciprocal connectivity with neocortex zones involved in synchronized activity. Cholinergic innervation of hippocampus and primary zones of neocortex stabilizes process of primary engram forma-

tion with consequent transformation of synapses in hippocampus structures. At the next stage hippocampus transfers the engram to neocortex, where the information is processed by associating with previous knowledge and is fixed by slowly developing synaptogenesis and axonal growth. Noradrenergic innervation is an essential part of neuroplastic processes. Possible causes of memory decline in aging include powerful influences of mature prefrontal cortex, inhibiting the hippocampal activity; insufficient stimulation of hippocampal memory system by novel events with consequent decline of neurogenesis and neuroplasticity; disturbances in mechanisms of phasic release and clearance of neuromediators.

**Контактный адрес:** Полунина Анна Геннадьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. Московского научно-практического центра наркологии Департамента здравоохранения города Москвы. 109390, Москва, Люблинская ул., д. 37/1. Тел. +7 (495) 438-76-24;

Брюн Е.А. – директор Московского научно-практического центра наркологии Департамента здравоохранения города Москвы.

# Кафедра фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии медико- биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Л.В. Стаховская

**В** 1963 г. во 2-ом Московском государственном медицинском институте им. Н.И. Пирогова (ныне Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова) впервые в нашей стране был создан медико-биологический факультет (МБФ). Его основными задачами стали: подготовка специалистов по разработке и внедрению в здравоохранение современных достижений медико-биологической науки, методов биологической, биохимической, иммунологической и др. видов диагностики заболеваний, прикладное использование зарождающихся компьютерных технологий. МБФ возник как отклик на достижения медицинской и биологической науки. Впервые в отечественном медицинском образовании появились такие дисциплины, как общая и медицинская биофизика, иммунология, молекулярная фармакология и радиобиология, молекулярная биология и медицинские биотехнологии, медицинская кибернетика, инструментальная диагностика и др.

Немаловажное значение для вновь образованного факультета имели клинические специальности. В 1967 г. для студентов МБФ был организован курс неврологии. Разработчиком курса и его руководителем стала докт. мед. наук Людмила Григорьевна Ерохина (1925–2007), тогда еще доцент кафедры нервных болезней лечебного факультета (зав. кафедрой – акад. АМН СССР Н.К. Боголепов).

Понимая неординарность факультета, Людмила Григорьевна с сотрудниками курса разработала уникальную, не имеющую аналогов учебную программу по неврологии. В программе были представлены принципы системного подхода к изучению структурно-функциональных основ работы мозга как единого целого, учтены основные теоретические концепции кибернетики, реализован проблемный подход в преподавании и раскрыты перспективы изучения патогенеза заболеваний нервной системы и некоторых патологических состояний мозга. Был реализован принцип преподавания основ неврологии в сочетании с научно-исследовательской деятельностью студентов по основным научным направлениям кафедры.

Клинической базой кафедры стала 20-я городская клиническая больница, имеющая в своем составе два неврологических отделения и уже более 40 лет являющаяся кафедральной *alma-mater*.

Через 13 лет, в 1980 г., курс неврологии МБФ был реорганизован в кафедру, а в 1985 г. начался образовательный процесс на вечернем отделении лечебного факультета; прежнее название было изменено на кафедру неврологии и нейрохирургии № 2 лечебного факультета 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова.

Основными научными направлениями кафедры в 1970–80-е гг. были проблемы ангионеврологии, гипоксии мозга, пароксизмальных нарушений сознания, коматозных состояний при заболеваниях внутренних органов и др. актуальные проблемы соматоневрологии. Еще в 1960-е гг. Л.Г. Ерохина разработала новую классификацию и патогенетический механизм болевых синдромов лица, обосновала концепцию мультинейронального рефлекса. В течение многих лет разрабатывалась общеклиническая проблема синкопальных состояний и бессудорожной формы эпилепсии. В это же время на кафедре проводился цикл работ по выполнению программ космической медицины.

Благодаря коллективной деятельности кафедры и кафедр медицинской кибернетики и высшей математики 2-го МОЛГМИ впервые были созданы машинные алгоритмы дифференциальной диагностики характера и прогноза инсульта, что позже легло в основу вычислительной диагностики неотложных неврологических состояний.

С 1997 г. в истории кафедры начался новый этап. С этого времени кафедрой руководит заслуженный деятель науки России, член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор Вероника Игоревна Скворцова. Будучи ученицей таких признанных корифеев отечественной неврологии, как академик РАМН Евгений Иванович Гусев, академик РАМН Левон Оганесович Бадалян, Вероника Игоревна, обладая опытом не только клинициста и учено-



Профессор Людмила Григорьевна Ерохина

го, но и талантливому организатора, построила работу на кафедре таким образом, что всем направлениям был дан мощный импульс развития.

Бережно сохраняя традиции кафедры, опираясь на сложившийся коллектив старших сотрудников (доценты Н.С. Чекнева, Н.И. Левицкая, В.В. Гудкова), Вероника Игоревна активно способствовала привлечению в кафедральный коллектив новых молодых сотрудников, большинство из которых являлись кафедральными воспитанниками из числа студентов-кружковцев, ординаторов, аспирантов.

В настоящее время на кафедре работают профессора Л.В. Стаховская и Л.В. Губский, доценты В.В. Гудкова, Е.А. Петрова, И.М. Шетова, Н.А. Шамалов, М.К. Бодыхов, ассистенты Е.А. Кольцова, А.Ю. Боцина, Г.Р. Рамазанов, Р.Т. Таирова, Т.В. Шанин, И.В. Кичук, М.Х. Шурдумова, К.В. Анисимов.

Кафедра превратилась в мощный межфакультетский и междисциплинарный образовательный и научный комплекс, на базе которого создана система преемственного этапного образования. На кафедре ведется преподавание фундаментальной и клинической неврологии студентам МБФ (по специальностям «Медицинская биофизика», «Медицинская биохимия», «Медицинская кибернетика»), студентам вечернего отделения лечебного факультета, Московского факультета, факультета клинической психологии, студентам Международного центра теоретической медицины (МЦТМ) по специальностям «Биохимия» и «Лечебное дело», а также проходят обучение курсанты факультета усовершенствования врачей.

Типовые учебные программы подготовки студентов МБФ по неврологии разработаны на кафедре в соответствии с государственными образовательными стандартами по соответствующим направлениям высшего профессионального образования. Они сохранили специфику преподавания неврологии на разных отделениях МБФ и МЦТМ, но обновлены и дополнены в соответствии с современными достижениями неврологической науки и практики.

Для студентов МБФ созданы специализированные курсы по нейрохимии, нейрофизиологии, нейровизуализации и ультразвуковой диагностике в неврологии. Для студентов лечебного факультета организованы специализированные (элективные) курсы по нейровизуализирующим методам исследования в неврологии и вопросам неотложной неврологии и нейрореанимации.



Член-корреспондент РАМН, профессор Вероника Игоревна Скворцова

В течение многих лет на кафедре работает научный студенческий кружок, в котором студенты всех факультетов имеют возможность углубленного изучения наиболее актуальных вопросов клинической неврологии и фундаментальных медико-биологических дисциплин. Члены кружка принимают участие в студенческих Пироговских и Всероссийских конференциях и уверенно занимают призовые места.

Выпускники МБФ и МЦТМ продолжают обучение на кафедре в клинической ординатуре по специальностям «Функциональная диагностика» и «Клиническая лабораторная диагностика» по оригинальным, разработанным на кафедре и утвержденным учебным программам. Клиническую ординатуру по специальности «Неврология» проходят студенты, закончившие лечебный факультет, МЦТМ, а также факультет фундаментальной медицины МГУ.

С 2002 г. на кафедре проводятся циклы тематического усовершенствования для врачей-неврологов «Неврологические аспекты вычислительной томографической диагностики», а также циклы для врачей лучевой диагностики «Теоретические и клинические аспекты нейровизуализирующих методов исследования в неврологии (куратор – проф. Л.В. Губский).

В апреле 2002 г. была открыта еще одна клиническая база кафедры – в Городской клинической больнице № 31, где был создан Федеральный Центр по проблеме инсульта, где разработана и внедрена новая система оказания поэтапной помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения. В структуру Центра входят отделения нейрореанимации с сосудистой операционной, ангионеврологической службой и системой ранней реабилитации; неврологическое отделение с реабилитационным комплексом, лаборатории ультразвуковой диагностики, гемостаза и нейрохимии, нейрофизиологических методов исследования, круглосуточная служба нейровизуализации. В клинике впервые в стране были внедрены современные методы реперфузии при ишемическом инсульте – системный, селективный тромболитический, механическая экстракция тромба и их сочетание, что значительно повысило эффективность терапии при этой форме патологии (куратор – доц. Н.А. Шамалов). Создана и внедрена новая система ранней реабилитации постинсультных больных, основанная на принципе работы мультидисциплинарной бригады, в состав которой входят врачи различных специальностей – невролог, психиатр, эрготерапевт (коррекция праксиса и бытовая реабилитация), кинезотерапевт (ЛФК), а также



нейропсихолог-логопед, инструктор ЛФК, медицинские сестры, специально обученные уходу и основам реабилитации (кураторы – доценты Е.А. Петрова и В.В. Гудкова).

В 2005 г. на базе Федерального сосудистого центра впервые в России создан Научно-исследовательский институт цереброваскулярной патологии и инсульта РГМУ, деятельность которого тесно связана с работой кафедры.

На кафедре ведется обширная научная деятельность. На модели геморрагического инсульта у крыс под контролем жизнедеятельности животного (частота дыхания, сердечная деятельность и температура с помощью специальной системы) и МРТ оценены степень нарушения гематоэнцефалического барьера, влияние нейропептидов на динамику формирования гематомы и функциональное восстановление. На моделях ишемического инсульта изучается ишемическое поражение головного мозга крысы, а также проводится оценка эффективности реперфузии и функционального восстановления под воздействием различных лекарственных препаратов.

Ведутся широкие исследования по изучению механизмов повреждающего действия ишемии головного мозга и нейрорегенерации. Разрабатываются современные методы клиничко-томографического мониторинга церебрального инсульта с созданием новых моделей оценки эффективности применяемых нейропротективных и регенераторных средств.

С помощью молекулярно-генетических методов исследуются механизмы предрасположенности к развитию сосудистых заболеваний головного мозга и индивидуальной реакции на ишемию, механизмы формирования трофической дисфункции, индукции апоптоза и апонекроза (совместно с Институтом молекулярной генетики РАН).

Изучается роль биохимических и иммунологических изменений в патогенезе неврологических расстройств при ишемической болезни мозга, локального воспаления в очаге ишемии, изменений проницаемости гемато-энцефалического барьера и развития аутоиммунизации к нейротрофическим белкам головного мозга (совместно с НИИ нормальной физиологии), формирования криоглобулинемии при ишемическом инсульте (совместно с кафедрой экспериментальной и теоретической физики), индукции неспецифического стресс-реализующего нейроэндокринного ответа.

Сотрудниками кафедры активно изучаются патогенетические факторы развития геморрагических осложнений при проведении реперфузионной терапии, в первую очередь – состоянии гематоэнцефалического барьера в очаге факторной ишемии головного мозга. Определены факторы, влияющие на выраженность повреждений гематоэнцефалического барьера, определены предикторы геморрагической трансформации.

Усовершенствуется система ранней реабилитации после перенесенного церебрального инсульта. Разрабатываются и внедряются новые методы нейрорегенераторной терапии, реализуются новые подходы к организации мультидисциплинарной помощи больным, новые методы физической (совместно с кафедрой спортивной медицины и реабилитологии) и психической реабилитации (совместно с Центром психического здоровья), восстановления рече-

вой функции (совместно с Центром восстановительной терапии и патологии речи).

Результатом внедрения в клиническую практику новых диагностических и терапевтических технологий явилось значимое повышение эффективности лечения неврологических больных, которые всего лишь 25–30 лет назад считались «бесперспективными». Так, летальность при инсульте была снижена более чем в 4 раза, открылись новые возможности для восстановления утраченных неврологических функций.

Сотрудниками кафедры организованы крупномасштабные эпидемиологические исследования сосудистых заболеваний мозга в России, создана система по сбору и обработке данных по регистру инсульта. Впервые получена достоверная информация по эпидемиологии инсульта в стране, что позволяет производить экономические расчеты потребности различных регионов РФ в медицинской помощи больным с цереброваскулярной патологией и внедрять систему профилактики сосудистых заболеваний мозга во всех регионах (куратор – проф. Л.В. Стаховская).

Еще одним направлением научной работы кафедры являются молекулярно-генетические и молекулярно-биологические исследования патогенеза болезни двигательного нейрона (совместно с Институтом молекулярной генетики РАН). Разрабатываются новые эффективные методы паллиативной помощи больным боковым амиотрофическим склерозом и прогрессирующим бульбарным параличом с нарушениями дыхания и глотания, а также патогенетической терапии.

Основными научными достижениями кафедры являются: разработка диагностических и прогностических методов у больных с ишемией головного мозга, оригинальных методов нейропротекции, генетических маркеров индивидуальной чувствительности головного мозга к ишемии, программного обеспечения мультицентровых аналитических исследований, закрепленных патентами РФ (7 патентов с 1997 г.).

За последние десятилетия сотрудниками кафедры, аспирантами и врачами клинических баз защищены 7 докторских и более 40 кандидатских диссертаций по различным аспектам неврологических заболеваний. Опубликовано 25 учебников, руководств для практических врачей, монографий (в т.ч. одна зарубежная), главы в 4-х отечественных и одной зарубежной монографиях, более 10 методических рекомендаций, более 300 научных статей в ведущих отечественных и зарубежных журналах. По результатам работы сотрудники кафедры награждались премиями им. Н.И. Пирогова за научные исследования, а также премиями правительства Москвы. Заведующая кафедрой, член-корреспондент РАМН, профессор В.И. Скворцова в 2005 г. награждена Орденом Почета Российской Федерации и в 2010 г. – званием «Заслуженный деятель науки России».

Молодые специалисты, работающие на кафедре, являются победителями и лауреатами всероссийских и международных конкурсов молодых ученых, а ассистент Е.А. Кольцова удостоена премии Президента РФ за лучшую диссертационную работу. Десять молодых специалистов, работающих на кафедре, прошли стажировку в ведущих неврологических клиниках мира, после чего внедрили полученные знания и навыки в практическую деятельность кафедры и клиники.

Кафедра принимает активное участие в деятельности Всероссийского общества неврологов: зав. кафедрой, член-корр. РАМН, проф. В.И. Скворцова – заместитель председателя, проф. Л.В. Стаховская входит в состав Правления. В 1999 г. кафедра стала инициатором создания Национальной Ассоциации по борьбе с инсультом, проф. В.И. Скворцова является первым вице-президентом Ассоциации, проф. Л.В. Стаховская – ее ответственным секретарем.

Сотрудники кафедры активно участвуют в редакционно-издательской деятельности. Зав. кафедрой, проф. В.И. Скворцова является заместителем главного редактора «Журнала неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова», приложения «Инсульт», издаваемого под эгидой НАБИ, а также главным редактором российской версии издания «Stroke», проф. Л.В. Стаховская – член редакционной коллегии этого издания.

С приходом В.И. Скворцовой активизировались международные связи кафедры. На сегодняшний день достижения научных направлений кафедры хорошо известны за рубежом, идет интенсивный обмен опытом с зарубежными коллегами из ведущих университетских клиник и научных центров Европы и США. Укрепляются дружеские и неформальные связи с ведущими неврологами разных стран, благодаря чему стала возможна активная стажировка кафедральных сотрудников по различным направлениям за рубежом, а иностранных аспирантов – у нас. В.И. Скворцова избрана членом Правления Всемирной организации инсульта, исполнительным директором и генеральным секретарем Европейского Совета по проблеме инсульта, научным советником Американской ассоциации по проблеме цереброваскулярной патологии, членом комитета по координации научных исследований Европейской Федерации Неврологических сообществ, а также членом научных комиссий по цереброваскулярной патологии,

интенсивной терапии в неврологии Европейской Федерации Неврологических сообществ и Европейского общества по болезням двигательного нейрона.

Сотрудники принимают активное участие в организации и проведении отечественных и международных неврологических конгрессов и конференций. За успехи в области исследования инсульта В.И. Скворцова награждена «Знаком почета» Всемирной организации инсульта и «Орденом Авиценны» ООН.

Кафедра продолжает активное развитие по всем направлениям своей деятельности (образовательной, научной, лечебной, организационной), сохраняя преемственность поколений в большом коллективе, бережно храня опыт старших товарищей и активно внедряя современные высокотехнологичные методы как в лечебной работе, так и в педагогическом процессе. Такой синтез в конечном итоге приводит как к повышению успеваемости студентов и ординаторов, вооружая их самыми современными знаниями в области неврологии и смежных дисциплин, так и к оптимизации лечебного процесса, уменьшая процент инвалидизации и смертности пациентов от неврологических заболеваний, повышая качество их жизни, возвращая их в социум.

*В мае 2012 г. Указом Президента страны Вероника Игоревна Скворцова была назначена министром здравоохранения Российской Федерации.*

*Научный совет по неврологии РФ, ФГБУ «НЦН» РАМН, редакция, редакционный совет журнала «Анналы клинической и экспериментальной неврологии», членом которого она является, сердечно поздравляют Веронику Игоревну с высоким назначением и желают ей больших успехов на этом посту на благо граждан нашей огромной страны.*

**Контактный адрес:** Стаховская Людмила Витальевна – докт. мед. наук, проф. кафедры фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии МБФ РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1. Тел.: +7 (495) 471-25-71.

# ЦЕРЕТОН®

Холина альфосцерат

Капсулы 400 мг №14  
400 мг №28

Раствор для внутривенного  
и внутримышечного введения,  
250 мг/мл 4 мл №3  
250 мг/мл 4 мл №5

- Нейропротектор
- Промедиатор
- Установленная фармакокинетика
- Доказанный механизм действия
- Высокий профиль безопасности

## КИСЛОРОДНЫЙ КОКТЕЙЛЬ ДЛЯ МОЗГА И СЕРДЦА



*Энергия  
твоего  
интеллекта*

✓ Антиоксидант

✓ Антигипоксикант

# НЕЙРОКС

Этилметилгидроксипиридина  
сукцинат

Раствор для внутривенного  
и внутримышечного введения,  
100 мг/2мл №10  
250 мг/5мл №5

Регистрационное удостоверение №: ЛСР-007439/09



сотекс

На правах рекламы

Регистрационное удостоверение №: ЛС-002652 от 29.12.2006



# ЮБИЛЕЙНЫЙ XX РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

15–19 апреля 2013 года • Москва

## ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

- Новые прогрессивные технологии диагностики, лечения и профилактики основных заболеваний человека
- Результаты изучения генома человека – практическому здравоохранению
- Редкие болезни. Новейшие технологии диагностики и лечения
- Персонализированная медицина
- Рациональная фармакотерапия в педиатрии
- Некоторые аспекты женского здоровья с позиции врачей различных специальностей
- Важные задачи вакцинопрофилактики и иммунодиагностики заболеваний человека
- Депрессивные и болевые расстройства в общемедицинской практике – актуальная междисциплинарная проблема. Пути решения
- Непрерывное образование врача первичного звена как основа повышения качества медицинской помощи

**Организационные формы:** пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, школы для практикующих врачей, конкурсы научных работ молодых ученых, конкурс студенческих научных работ

## ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология
- Гастроэнтерология
- Внутренние болезни
- Химиотерапия и антибиотики
- Акушерство и гинекология
- Фтизиатрия
- Клиническая фармакология
- Стоматология
- Педиатрия (гастроэнтерология)
- Педиатрия (догоспитальная помощь)
- Педиатрия (кардиология)
- Педиатрия (неврология и нейрогенетика)

## КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

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

## КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

- «Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека»

**В РАМКАХ КОНГРЕССА ПРОХОДИТ** выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий

**К КОНГРЕССУ ГОТОВИТСЯ** «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» (XIV выпуск)

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	Дата начала	Дата окончания
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01.09.11	28.12.12
Тезисы	01.09.11	15.12.12
Конкурсные работы	01.09.11	18.01.13
Регистрационные карты	01.09.11	08.04.13
Заявки на участие в выставке	01.09.11	07.03.13

## КОНТАКТЫ:

Тел/факс: (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь)

Тел.: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама)

E-mail: [publish@medlife.ru](mailto:publish@medlife.ru) (тезисы)

[reg@medlife.ru](mailto:reg@medlife.ru) (регистрационные карты)

[trud@medlife.ru](mailto:trud@medlife.ru) (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы)

[stend@medlife.ru](mailto:stend@medlife.ru) (заявки на участие в выставке)

Официальный сайт конгресса: [www.medlife.ru](http://www.medlife.ru)

Адрес для переписки: 109153, Москва, а/я № 52 Секретариат Оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»

# АМЕЛОТЕКС®

МЕЛОКСИКАМ

— и боль уходит



**Раствор для в/м введения:**

15 мг/1,5 мл № 3

15 мг/1,5 мл № 5

**Таблетки:**

7,5 мг №20

15 мг №10

15 мг №20



# АКТОВЕГИН®

энергия жизни



**Антигипоксанта и антиоксиданта, применяющийся в комплексной терапии неврологических, метаболических и хирургических заболеваний, а также их осложнений**

- **Метаболические и сосудистые заболевания головного мозга (инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция).**
- **Диабетическая полиневропатия.**
- **Периферические сосудистые, метаболические нарушения и их последствия.**
- **Заживление ран (трофические нарушения кожи, язвы, синдром диабетической стопы, пролежни, обморожения).**

*Сочетается с применением наружных форм Актовегина: 20% гель, 5% крем, 5% мазь.*

#### Краткая информация по медицинскому применению препарата Актовегин:

Регистрационные номера: ПН 14635/01 от 26.02.08; ПН 014635/01 от 19.11.10; ПН 014635/04 от 19.12.07; ПН 014635/04 от 26.11.10; ПН 14635/03 от 19.12.07; ПН 14635/03 от 11.01.10; ПН 14635/03 от 18.10.10; ПН 014635/02 от 14.03.08. Торговое название – Актовегин. Активное вещество: депротеинизированный гемодериват крови телят.

**Формы выпуска:** раствор для инъекций – 40 мг/мл, ампулы по 2 мл, 5 мл, 10 мл; раствор для инфузий – 4 мг/мл и 8 мг/мл в растворе натрия хлорида 0,9% 250 мл; 4 мг/мл в растворе декстрозы 250 мл. **Показания:** метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в том числе ишемический инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция); периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы); заживление ран (язвы различной этиологии, трофические нарушения, пролежни, ожоги, нарушения процессов заживления ран); профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии. **Противопоказания:** гиперчувствительность к препарату Актовегин или аналогичным препаратам, декомпенсированная сердечная недостаточность, отёк лёгких, олигурия, задержка жидкости в организме. С осторожностью: гиперхлоремия, гипернатриемия. Побочное действие: аллергические реакции (кожная сыпь, гиперемия кожи, гипертермия) вплоть до анафилактического шока. В связи с возможностью возникновения анафилактической реакции рекомендуется проводить тест – 2 мл до начала инъекции, инфузии. **Способ применения и дозы:** до 5 мл возможно внутримышечное введение, от 200 до 2000 мг (250–500 мл) вводят внутривенно капельно медленно (2 мл/мин). В таблетках – по 1–2 таблетки 3 раза в сутки перед едой. Дозы зависят от степени тяжести и выраженности симптомов каждого конкретного заболевания. Продолжительность лечения зависит от индивидуального назначения. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Информация для специалистов здравоохранения.

ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1.

Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25

[www.actovegin.ru](http://www.actovegin.ru)

[www.nycomed.ru](http://www.nycomed.ru)



# Цераксон®

ЦИТИКОЛИН

## НЕ УПУСТИ ВРЕМЯ

### Инновационный нейропротектор с доказанной эффективностью

- Уменьшает объем поражения мозга при ишемическом инсульте<sup>1</sup>
- Способствует восстановлению неврологических нарушений при инсульте и черепно-мозговых травмах<sup>2</sup>
- Улучшает когнитивную функцию<sup>3</sup>



**Сокращенная информация по назначению:** Цераксон (Ceraхon). Регистрационный номер ЛСР-000089. МНН: цитиколин. Ампулы 4 мл по 500 мг или по 1000 мг, раствор для приема внутрь 30 мл (100 мг/мл). **Показания к применению:** острый период ишемического инсульта (в составе комплексной терапии), восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов, черепно-мозговая травма (ЧМТ), острый (в составе комплексной терапии) и восстановительный период, когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга. **Противопоказания:** не следует назначать больным с выраженной ваготонией (преобладание тонуса парасимпатической части вегетативной нервной системы) и при гиперчувствительности к любому из компонентов препарата. В связи с отсутствием достаточных клинических данных не рекомендуется применять у детей до 18 лет. **Способ применения и дозы:** препарат назначают внутривенно и внутримышечно. Внутривенно препарат назначают в форме медленной внутривенной инъекции. Острый период ишемического инсульта и черепно-мозговой травмы (ЧМТ) — 1000 мг каждые 12 ч с первых суток постановки диагноза, длительность курса не менее 6 недель. Восстановительный период ишемического, геморрагического инсультов и ЧМТ, когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга — по 500–2000 мг в день. Дозировка и длительность лечения — в зависимости от тяжести симптомов заболевания. **Побочное действие:** редко аллергические реакции, кратковременное изменение артериального давления. Полная информация по препарату и противопоказаниях содержится в инструкции по медицинскому применению.

1. Andersen M., Overgaard K., Meden P. et al. Stroke 1999; 30: 1464-1471.  
2. Tazaki Y., Sakai F., Otomo E. et al. Stroke 1988; 19: 211-216.  
3. Spiers P.A., Myers D., Hochanadel G.S. et al. Arch Neurol 1996; 53: 441-448.

На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Регистрационный номер ЛСР 000089-311210 для перорального раствора, ЛСР 002287/07-270910 для инъекционных форм ООО "Никомед Дистрибьюшн Сентр": РФ, 119048 Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1, Тел.: +7 (495) 933 5511, факс: +7(495) 502 1625, www.ceraxon.ru; www.nycomed.ru. Дата выпуска рекламы: ноябрь 2011



Nycomed: a Takeda Company



# II

## НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОНЕВРОЛОГИЯ

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК  
НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО НЕВРОЛОГИИ РФ  
НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ РАМН  
РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ КОМПЛЕКС

*Уважаемые коллеги!*

### Приглашаем Вас принять участие во II Национальном конгрессе «КАРДИОНЕВРОЛОГИЯ»

В рамках Конгресса будут обсуждены:

- новые технологии в кардионеврологии
- эпидемиология и факторы риска болезни системы кровообращения
- профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- кардиологические аспекты острой и хронической цереброваскулярной патологии
- артериальная гипертония и инсульт
- рациональная фармакотерапия в кардионеврологии
- реабилитация в кардионеврологии
- детская кардионеврология
- неврологические аспекты сердечно-сосудистой хирургии
- диагностика и лечение кардиогенных пароксизмальных состояний
- кардиологические аспекты несосудистых заболеваний нервной системы
- вегетативная регуляция сердца

В Конгрессе принимают участие ведущие специалисты научных и клинических центров России.  
В рамках Конгресса будет работать выставочная экспозиция лекарственных препаратов,  
медицинского оборудования и средств реабилитации.

**Конгресс состоится 4–5 декабря 2012 г.  
в здании Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36**

Оргкомитет Конгресса:  
Тел.: + 7 (499) 740 8079  
Факс: + 7 (499) 740 8079  
E-mail: [nko@neurology.ru](mailto:nko@neurology.ru)  
[www.neurology.ru](http://www.neurology.ru)

Технический организатор Конгресса:  
ООО «ДИАЛОГ»  
Тел./факс: + 7 (495) 631 7383





# КАРДИОМАГНИЛ®

Ацетилсалициловая кислота 75 мг + магния гидроксид 15,2 мг  
Ацетилсалициловая кислота 150 мг + магния гидроксид 30,39 мг

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

- Антацидный компонент препарата – гидроксид магния снижает ульцерогенное действие кислоты на слизистую желудка\*
- Специальные кардиологические дозировки – 75 мг и 150 мг, соответствующие международным стандартам

Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата Кардиомагнил.

**Показания к применению:** профилактика сердечно-сосудистых заболеваний при наличии факторов риска, тромбоза кровеносных сосудов, тромбоэмболии. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к АСК, аспириновой астме, воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта (в фазе обострения), желудочно-кишечное кровотечение; тяжелая почечная недостаточность; беременность II и III триместры; период лактации; детский возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы:** таблетки принимают целиком, запивая водой. При желании таблетку можно разломить пополам, разжевать или предварительно растереть. **Первичная профилактика** сердечно-сосудистых заболеваний, при наличии факторов риска (диабет, сахарная болезнь, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, ожирение, курение, никотиная зависимость) – 1 таблетка Кардиомагнил 150 мг в первые сутки, затем по 1 таблетке Кардиомагнил 75 мг 1 раз в сутки. **Профилактика повторного инфаркта миокарда, тромбоза и тромбоэмболии** после хирургического вмешательства на сосудах – 1 таблетка Кардиомагнил, содержащего АСК в дозе 75-150 мг 1 раз в сутки. **Побочное действие:** аллергические реакции, тошнота, изжога, боль в области живота, изъязвление слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечные кровотечения, бронхоспазм, повышенная кровоточивость. **С осторожностью:** при язве, гиперурикемии, наличии в анамнезе тяжелых поражений желудочно-кишечного тракта или желудочно-кишечных кровотечений, тяжелой почечной недостаточности, бронхиальной астмы, сонной лихорадке, полипозе носа, аллергических состояниях, во II триместре беременности. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

\* РМЖ, Т.17, №6, 2008 Беркин А. П. - Безопасность и фармакоэкономическая эффективность применения различных препаратов АСК у пациентов с ИБС. С.1-6.  
ООО «Ньюмед Дистрибушн Сентер» 119048, Москва, ул. Усачева, 2, стр. 1, телефон +7 (495) 933 9511, www.nycomed.ru, Рег. уд. 11 № 013875/01. Информация для специалистов здравоохранения.  
Дата выпуска рекламы: июль 2011 г.

Подписка через  
почтовые отделения России

Подписной индекс  
в каталоге «Пресса России»

29662

Подписка на журнал через  
издательство ЗАО «РКИ Соверо пресс»

12 месяцев (четыре журнала в год) 1422 руб. 50 коп.  
6 месяцев (два журнала в полугодие) 736 руб. 20 коп.  
3 месяца (один журнал) 368 руб. 10 коп.

# Анналы

клинической и экспериментальной

# НЕВРОЛОГИИ

ОБЩЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



## БЛАНК-ЗАКАЗ

Название организации (или ФИО) \_\_\_\_\_

Адрес (с почтовым индексом) \_\_\_\_\_

Телефон: \_\_\_\_\_ E-mail: \_\_\_\_\_ Контактное лицо: \_\_\_\_\_

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 Соверо пресс»** или по факсу: **(499) 159-98-47** или по E-mail: **soveropress@bk.ru**

Извещение

ЗАО «РКИ Соверо 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 Соверо 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

# Не стоит больше ждать!

↓ **61%**

снижение относительного  
риска развития обострений  
рассеянного склероза  
в год по сравнению  
с интерфероном  
бета-1б в/м<sup>1</sup>



## ГИЛЕНИЯ. Краткое описание препарата.

**Лекарственная форма:** Финголимод, Капсулы 0,5 мг.

**Показания:** Ремиттирующий рассеянный склероз (РС) — для уменьшения частоты клинических обострений болезни и снижения риска прогрессирования нетрудоспособности.

**Дозы и способ применения:** Одна капсула 0,5 мг внутрь 1 раз в сутки. Не требуется коррекции дозы препарата у пациентов с нарушениями функции почек, у больных с легкими и умеренными нарушениями функции печени.

**Противопоказания:** Гиперчувствительность к финголимоду или любому другому компоненту препарата. Беременность и период грудного вскармливания. Эффективность и безопасность применения препарата Гиления® у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены.

**Предосторожности:** Необходимо проводить ЭКГ исследование перед приемом первой дозы препарата и в конце 6-часового периода наблюдения. Необходимо измерять АД и ЧСС каждый час в течение 6-часового периода наблюдения. Данные рекомендации необходимо выполнять как минимум в течение 2 недель после окончания приема препарата. В случае возникновения симптомов брадикардии или атриовентрикулярной блокады 2 степени и выше или если QTc  $\geq$  500 мс, а также, если через 6 часов после окончания введения препарата ЧСС соответствует самому низкому значению в течение всего периода наблюдения или ЧСС  $<$  45 ударов в минуту, то пациент должен находиться под тщательным наблюдением, пока симптомы не исчезнут или не будут устранены надлежащими мерами. Пациенту, которому требуется дополнительное медикаментозное вмешательство после введения первой дозы, показан мониторинг до следующего утра. После приема второй дозы препарата стратегия контроля состояния может быть такой, как описано выше. Препарат Гиления® не должен применяться у пациентов с атрио-вентрикулярной блокадой второй и выше степени, у пациентов с синдромом слабости синусового узла, сино-атриальной блокадой из-за риска развития угрожающих жизни нарушений сердечного ритма. Препарат Гиления® также не рекомендован к применению у пациентов с подтвержденной ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда или остановкой сердца в анамнезе, а также у пациентов с заслончатой сердечной недостаточностью, цереброваскулярными заболеваниями, неконтролируемой артериальной гипертензией, тяжелым нелеченным синдромом апноэ во сне, так как выраженная брадикардия опасна для таких пациентов. Препарат Гиления® не должен применяться у пациентов со значительным увеличением интервала QT (QTc  $>$  470 мс (у женщин) или  $>$  450 мс (у мужчин)), а также у пациентов с соответствующими факторами риска удлинения интервала QT (например, с гипокалиемией, гипомagneмией или врожденным удлинением интервала QT). У пациентов с повторными синкопальными состояниями, симптоматической брадикардией препарат необходимо применять с осторожностью под наблюдением кардиолога. Не рекомендовано применять препарат Гиления® у пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы, кальциевые блокаторы, снижающие ЧСС, а также другие средства, снижающие ЧСС. У таких пациентов перед назначением препарата Гиления® необходима консультация кардиолога и необходимо подобрать терапию, не снижающую ЧСС. При отсутствии такой возможности необходим тщательный мониторинг. После приема первой дозы, уменьшение частоты сердечных сокращений начинается в течение часа с максимальным снижением через 6 часов. Сердечный ритм возвращается к исходному уровню спустя 1 месяц регулярного приема препарата. Пациенты, не имеющих в анамнезе данных о перенесенной ветряной оспе или вакцинации против Varicella zoster (VZV), до начала терапии обследуются для выявления антител к VZV. При отсутствии антител вакцинация проводится

за 1 месяц до начала терапии во избежание поствакцинальных осложнений. На фоне терапии и 2 месяца после ее окончания отмечается снижение числа лимфоцитов, что приводит к повышению риска развития инфекций. Необходимо соблюдать предосторожность у пациентов  $>$  65 лет (опыт применения ограничен). Требуется особое наблюдение за пациентами с развившимися симптомами инфекционного заболевания, при необходимости следует рассмотреть вопрос о прекращении терапии. Для возобновления терапии оценивается соотношение «польза/риск». На фоне терапии препаратом Гиления® возможно развитие отека макулы, особенно у пациентов с наличием увеита в анамнезе и сопутствующим сахарным диабетом. Рекомендуется проводить офтальмологическое обследование до лечения, в первые 3-4 месяца, затем регулярно у пациентов из группы риска. В случае развития отека макулы лечение препаратом следует прекратить. С осторожностью используется у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью. При развитии выраженного поражения печени терапия прекращается.

**Взаимодействие:** Не рекомендуется совместное применение препарата Гиления® с антикоагулянтами или препаратами Ia класса (например, прокаинамид) или II класса (например, амиодарон, соталол). Не рекомендуется начинать терапию финголимодом на фоне лечения кальциевыми блокаторами, снижающими сердечный ритм (верапамил, дилтиазем, изабрадин и др.), а также другими препаратами, способствующими снижению ЧСС (например, дигоксин). С осторожностью использовать с противоопухолевыми, иммуносупрессивными или иммуномодулирующими во время и спустя 2 месяца после окончания терапии. С осторожностью при смене терапии у пациентов, ранее получавших лекарственные препараты, подавляющие иммунную систему, такие как натализумаб или митоксантрон. Не следует проводить иммунизацию живыми вакцинами. Во время терапии препаратом, а также в течение 2-х месяцев после прекращения лечения финголимодом вакцинация может быть менее эффективной.

**Побочное действие:** **Очень часто ( $>$  10%):** инфекции, вызванные вирусом герпеса, грибовая инфекция, брадикардия, головокружение, парестезия, мигрень, астенция, экзема, алопеция, кожный зуд, снижение веса, одышка, депрессия, боль в глазах, нечеткость зрения, повышение артериального давления, лейкопения, лимфопения. **Часто (1-10%):** бронхит, синусит, гастроэнтерит, инфекции, вызванные вирусом герпеса, грибовая инфекция, брадикардия, головокружение, парестезия, мигрень, астенция, экзема, алопеция, кожный зуд, снижение веса, одышка, депрессия, боль в глазах, нечеткость зрения, повышение артериального давления, лейкопения, лимфопения. **Нечасто ( $<$  1%):** пневмония, макулярный отек. **Постмаркетинговые наблюдения:** изолированные случаи полной АВ-блокады, спонтанно разрешающейся; наблюдались в течение 6 часов после приема препарата.

**Форма выпуска :** Капсулы 0,5 мг, по 7 или 14 капсул в блистер из ПВХ/ПВДХ. По 2 или 7 блистеров по 14 капсул (календарная упаковка); по 1 блистеру по 7 капсул (перфорированный блистер) вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

NOVARTIS FARMA AG, ШВЕЙЦАРИЯ, ПРОИЗВЕДЕНО NOVARTIS FARMA ШТЕЙН АГ, ШВЕЙЦАРИЯ/  
NOVARTIS PHARMA AG, SWITZERLAND, MANUFACTURED BY NOVARTIS PHARMA STEIN AG,  
SWITZERLAND.

1. E.Havrdova et al. Clinical and magnetic imaging outcomes in subgroups of patients with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis treated with fingolimod (FTY720): results from the FREEDOMS and TRANSFORMS phase 3 studies. ECTRIMS 2011, p473. <http://www.postersview.com/ECTRIMS2011/view.php?nu=386>



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

В случае введения препарата в течение четырех с половиной часов после появления симптомов\*

## Он перенес инсульт... но вовремя получил **Активизе**®

Препарат **Активизе** одобрен к применению Управлением США по контролю за продуктами и лекарственными средствами (FDA) в 1996 г. Применение **Активизе** у больных с острым ишемическим инсультом одобрено Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. Приказ от 21.03.05 №592-Пр/05.

Регистрационный номер: П N014214/01 от 31.07.2008.  
Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией.

\*Инструкция по медицинскому применению препарата П N014214/01-250511



ООО «Берингер Ингельхайм»  
125171, РФ, Москва, Ленинградское шоссе, 16 А, стр. 3  
тел: +7 (495) 411 7801; факс +7 (495) 411 7802  
С вопросами и предложениями обращаться по адресу:  
119049, РФ, Москва, ул. Донская, д.29/9, стр. 1

