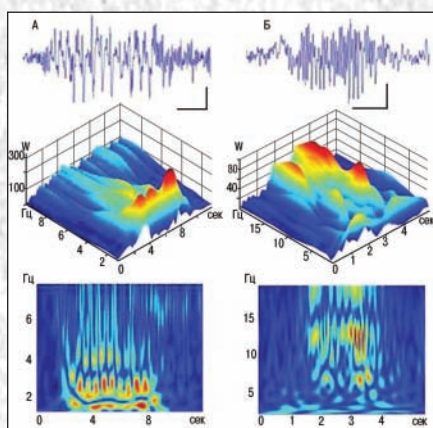


# Анналы

клинической и экспериментальной

# НЕВРОЛОГИИ

4



## Оригинальные статьи

---

### *Клиническая неврология*

- Диагностика разных подтипов ишемического инсульта
- Диффузионно-взвешенная МРТ и МРТ-перфузия в остром периоде ишемического инсульта
- Мозговой кровоток в острейшем периоде инсульта
- Поражение нервной системы при триходесмотоксикозе

### *Экспериментальная неврология*

- Пептид дельта-сна и метаболизм нейромедиаторов

## Технологии

---

- Вейвлет-преобразование в неврологии

## Клинический разбор

---

- Саркоидоз спинного мозга

## История

---

- Исследование черной субстанции Зоммеринга и Константин Николаевич Третьяков

## Кафедра

---

- Кафедра неврологии, нейрохирургии и психиатрии факультета повышения квалификации врачей Нижегородской государственной медицинской академии

**АВОНЕКС®**  
(интерферон бета-1а)

# Препарат первого выбора для длительной защиты от прогрессирования РС



## *Высокая эффективность с первого эпизода неврологических нарушений*

- ▶ Замедление появления развернутой клинической картины рассеянного склероза при назначении сразу после первой клинической атаки

## *Надёжная защита, с которой пациенту комфортно жить*

- ▶ Удобная схема применения (1 раз в неделю)
- ▶ Хорошая переносимость
- ▶ Отличное соблюдение назначений врача

## *Надёжная и длительная защита благодаря низкой иммуногенности*

- ▶ Самая низкая частота появления нейтрализующих антител среди всех интерферонов

## *Надёжная защита, подтверждённая результатами клинических исследований*

- ▶ Достоверная эффективность по параметрам активности и прогрессирования рассеянного склероза



ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»:  
ул. Шаболовка, 10, корп. 2, 119049,  
Москва, т.: (495) 933 5511, 502 1626,  
ф.: (495) 502 1625, [www.nycomed.ru](http://www.nycomed.ru)

Информация для специалистов  
здравоохранения.  
Препарат зарегистрирован  
МЗ РФ П № 016250/01 от 11.04.2008 г.  
Имеются противопоказания.  
Полная информация в инструкции по  
применению.

**NYCOMED**

**Главный редактор**

---

З.А. Суслина

**Заместители главного редактора**

---

С.Н. Иллариошкин      М.А. Пирадов

**Ответственные секретари**

---

Т.С. Гулевская      В.М. Пивоварова

**Редакционная коллегия**

---

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

**Редакционный совет**

---

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

# Анналы

клинической и экспериментальной

# НЕВРОЛОГИИ

Annals of clinical and experimental neurology

Том 3. № 4 2009

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

© Издатель ЗАО «РКИ Соверо пресс». Шеф-редактор В.Б. Тараторкин, арт-директор О.Н. Валентинов, редакторы: М.И. Лаптева и С.М. Сосновская, верстка: Е.В. Анферова.  
Россия, 125130 г. Москва, 4-й Новоподмосковный пер., д. 4. Телефон-факс: (499) 159 64 26, 156 28 23, e-mail: mail@soveropress.ru, www.soveropress.ru

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства

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

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

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

Плата с аспирантов за публикации не взимается.

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

Журнал рецензируемый, выходит 4 раза в год, тираж 3 000. Подписной индекс в каталоге «Пресса России»: 29662.

На 1-й с. обложки: рис. 5 из статьи А.В. Габовой, Г.Д. Кузнецовой, В.В. Гнездицкого и др. (с. 42).

## В номере:

---

### Оригинальные статьи

4

#### *Клиническая неврология*

Критерии диагностики ишемических инсультов разных патогенетических подтипов у больных с атеросклерозом и артериальной гипертонией

*Т.А. Болотова, П.Л. Ануфриев – Научный центр неврологии РАМН, Москва*

---

Диффузионно-взвешенная МРТ и МРТ-перфузия в остром периоде ишемического инсульта

11

*М.В. Кротенкова, А.С. Суслин, М.М. Танашиян, Р.Н. Коновалов, В.В. Брюхов – Научный центр неврологии РАМН, Москва*

---

Мозговой кровоток в острейшем периоде полушарного ишемического инсульта: клинический и КТ-перфузионный анализ

19

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

---

Поражение нервной системы при триходесмотоксикозе

29

*Р.А. Рахмонов, С.М. Мирзоева, М.Т. Ганиева – Кафедра неврологии и основ медицинской генетики*

*Таджикского Государственного Медицинского университета им. Абуали ибн Сино (ТГМУ), Душанбе*

---

#### *Экспериментальная неврология*

34

Эффективность дельта-сон-индуцирующего пептида при нарушении метаболизма нейромедиаторов

*Е.Л. Доведова, Л.М. Герштейн – Научный центр неврологии РАМН, Москва*

---

## Технологии

39

Метод вейвлет-преобразования в неврологии: анализ частотно-временных характеристик типичных и атипичных разрядов неконвульсивной эпилепсии

*А.В. Габова, Г.Д. Кузнецова, В.В. Гнездицкий, А.С. Базян, Ю.В. Обухов – Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва; Научный центр неврологии РАМН, Москва; Институт радиотехники и электроники РАН, Москва*

---

## Клинический разбор

45

Саркоидоз спинного мозга

*М.Ю. Максимова – Научный центр неврологии РАМН, Москва*

---

## История

50

Исследование черной субстанции Зоммеринга  
и Константин Николаевич Третьяков

*А. Лис, М.В. Селихова, Р.А. Аристова, Е.И. Гусев – Национальный госпиталь неврологии и нейрохирургии, Лондон;  
Российский государственный медицинский университет, Москва*

---

## Кафедра

54

Кафедра неврологии, нейрохирургии и психиатрии факультета повышения квалификации врачей Нижегородской государственной медицинской академии

*А.В. Густов, С.В. Копишинская*

# Критерии диагностики ишемических инсультов разных патогенетических подтипов у больных с атеросклерозом и артериальной гипертонией

Т.А. Болотова, П.Л. Ануфриев

Научный центр неврологии РАМН, Москва

*Проведено сопоставление результатов морфологического исследования 30 секционных случаев с множественными инфарктами головного мозга, обусловленными атеросклерозом и артериальной гипертонией (152 инфаркта), и данных предшествующего клинического обследования больных. Морфологическое исследование включало в себя определение локализации, величины и степени организации всех инфарктов мозга, а также оценку атеросклеротических и гипертонических изменений сердца, экстра- и интрацеребральных артерий. При ретроспективном анализе результатов клинического обследования больных оценивались данные анамнеза, неврологического осмотра, мониторинга артериального давления, КТ или МРТ головного мозга, стандартных методов клинико-инструментального исследования артериальной системы мозга – ультразвуковой доплерографии или дуплексного сканирования магистральных артерий головы, транскраниального дуплексного сканирования, рентгеноконтрастной ангиографии, а также электрокардиографии и эхокардиографии. В результате проведенного сопоставления определены патогенетические подтипы 65 ишемических инсультов, которые имелись у больных, а также критерии диагностики инсультов установленных подтипов.*

**Ключевые слова:** атеросклероз, артериальная гипертония, ишемический инсульт, патогенетические подтипы, критерии диагностики.

**И**зучение этиологии и патогенеза ишемических инсультов (ИИ) является одной из важных задач медицины в связи с их высоким удельным весом в структуре заболеваемости, инвалидности и смертности населения многих стран, включая Российскую Федерацию [3, 23]. Частота ИИ «неопределенной этиологии» во многих неврологических центрах достигает 20–30% [20, 24].

В последние годы в ангионеврологии сформировалось представление о патогенетических подтипах ИИ и критериях их диагностики [8, 12, 13, 15, 19]. В отечественной и зарубежной литературе выделяют, главным образом, атеротромботический, кардиоэмболический, гемодинамический (признается не всеми авторами) и лакунарный подтипы ИИ. Атеротромботические инсульты обуславливаются обтурирующим атеротромбозом мозговых артерий, их атеростенозом на 90% и более, а также артерио-артериальной эмболией; кардиоэмболические – эмболией артерий мозга из сердца; гемодинамические (в большинстве случаев) – эшелонированным (тандемным) атеростенозом артерий мозга в сочетании с факторами, вызывающими редукцию церебральной перфузии; лакунарные – изменениями интрацеребральных артерий при артериальной гипертонии (АГ) [7, 16, 31]. Частота лакунарных и гемодинамических инсультов составляет, соответственно, 24–31% и 15–20% случаев от общего числа ИИ, тогда как частота инсультов атеротромботического и кардиоэмболического подтипов варьирует в широких пределах – 15–42% и 9–30% случаев, соответственно [15, 25, 27].

Существенно различаются мнения авторов и в отношении критериев диагностики ИИ разных подтипов. К призна-

кам, характерным для инсульта атеротромботического подтипа, одни авторы относят атеростеноз мозговой артерии более 50% [11, 13, 16, 19, 26, 33], другие – стеноз 90% и более или окклюзию артерии [4, 7, 31]. Кроме того, только некоторые исследователи среди атеротромботических инсультов выделяют инсульты, обусловленные артерио-артериальной эмболией [4, 7, 25, 33]. Степень атеростеноза мозговых артерий при инсульте гемодинамического подтипа по мнению одних авторов должна составлять более 50% [7, 31], однако другие допускают возможность возникновения гемодинамического инсульта и при более низкой степени стеноза экстра- и интракраниальных артерий [16]. При этом не исключается возможность возникновения ИИ данного подтипа в результате артерио-артериальной эмболии [31].

Во многих случаях ИИ у больных с атеросклерозом и АГ отмечаются множественные инфаркты головного мозга различной величины и локализации, являющиеся основной причиной дисциркуляторной энцефалопатии и сосудистой деменции [5, 28]. Кроме того, множественные гипертонические малые глубинные (лакунарные) инфаркты являются предпосылкой развития массивных гематом мозга, часто некурабельных [1]. Несмотря на важное клиническое значение множественных инфарктов головного мозга, вопросам их патогенеза посвящены немногочисленные клинические и морфологические исследования [2, 6, 9, 18, 21, 22].

С целью определения критериев диагностики различных по патогенезу ИИ в случаях с множественными инфарктами головного мозга, обусловленными атеросклерозом и АГ, нами проведено сопоставление результатов морфологиче-

ского исследования 30 секционных случаев с множественными инфарктами мозга и данных предшествующего клинического обследования больных.

### Характеристика больных и методов исследования

Среди обследованных 30 больных с множественными инфарктами головного мозга было 22 мужчины и 8 женщин в возрасте от 42 до 82 лет, средний возраст – 60 лет. По данным морфологического исследования, 25 умерших больных (83%) имели атеросклероз артерий головного мозга и/или коронарных артерий в сочетании с АГ, 4 больных (13%) – атеросклероз дуги аорты и мозговых артерий, 1 (4%) – только АГ. В каждом секционном случае выявлялось от 2 до 10 инфарктов мозга; всего обнаружено 152 инфаркта.

Морфологическое исследование секционных случаев включало в себя определение локализации, величины и степени организации всех инфарктов мозга, а также оценку атеросклеротических и гипертонических изменений сердца, экстра- и интрацеребральных артерий. В результате анализа данных морфологического исследования инфарктов головного мозга, его артериальной системы и сердца установлен патогенез каждого инфаркта. При ретроспективном анализе результатов клинического обследования больных оценивались данные анамнеза, неврологического осмотра, мониторинга артериального давления (АД), компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, стандартных методов клинко-инструментального исследования артериальной системы мозга – ультразвуковой доплерографии или дуплексного сканирования магистральных артерий головы (внутренних сонных и позвоночных артерий), транскраниального дуплексного сканирования, рентгеноконтрастной ангиографии, а также электрокардиографии и эхокардиографии.

Для проведения клинко-морфологического сопоставления 152 инфаркта головного мозга, выявленные в 30 секционных случаях, разделены на группы в соответствии с классификацией основных патогенетических подтипов ИИ, принятой в Научном центре неврологии РАМН [4, 7]. В соответствии с этой классификацией выделены 4 группы инфарктов: 1-я группа – инфаркты, обусловленные обтурирующим атеротромбозом и артерио-артериальной эмболией мозговых артерий; 2-я группа – инфаркты, причиной которых являлась тромбоэмболия артерий головного мозга из сердца при ишемической болезни сердца (ИБС); 3-я группа – инфаркты, обусловленные тандемным атеросклерозом артерий мозга; 4-я группа – малые глубинные (лакунарные) инфаркты вследствие гипертонических изменений интрацеребральных артерий. Статистическая обработка данных, полученных при исследовании, проводилась с помощью метода доверительных коэффициентов (Стьюдента) при вероятности 95%.

### Результаты

Инфаркты мозга **1-й группы** составили 45% от общего числа инфарктов (69 из 152), при этом в 25% случаев (39 из 69) их причиной являлся обтурирующий атеротромбоз экстра- и интракраниальных артерий, в 20% – артерио-артериальная эмболия интракраниальных артерий из их проксимальных отделов, магистральных артерий головы и дуги аорты. Эмбологенным материалом служили пристеночные тром-

таблица 1: Распределение инфарктов 1-й группы в разных отделах головного мозга

Локализация инфарктов	Количество инфарктов	
	морфологическое исследование	клиническое обследование
Правое полушарие	20	14 (70%)
Левое полушарие	19	10 (53%)
Ствол мозга	22	19 (86%)
Мозжечок	8	2 (25%)

бы, расположенные на атеросклеротических бляшках (АСБ), поверхностные слои которых были истончены или изъязвлены в области очагов атероматоза. Атеротромбоз и артерио-артериальная эмболия мозговых артерий обусловливали возникновение обширных, больших и средних инфарктов в полушариях мозга, его стволе и мозжечке.

Как следует из табл. 1, 45 инфарктов 1-й группы (65%) имели клинические проявления, определяемые их локализацией и величиной. Эти инфаркты выявлены при проведении КТ и МРТ в соответствующих участках головного мозга в 73% случаев (33 из 45). При проведении клинко-инструментального исследования в 31 случае ИИ (69%) выявлена окклюзия мозговой артерии, в 14 случаях (31%) – окклюзия и эмбологенная АСБ в мозговой артерии, расположенная проксимально по отношению к области окклюзии. При этом у всех 24 больных с инсультами не было выявлено морфологических и клинических признаков потенциально эмбологенного заболевания сердца.

Дебют инсульта в 58% случаев был внезапным, с одномоментным появлением всего симптомокомплекса, в 42% случаев – ступенеобразным, с постепенным нарастанием неврологической симптоматики в течение нескольких часов или 1–2 суток. Клиническими проявлениями инфарктов данной группы в основном являлись гемипарезы и гемигипестезии, речевые нарушения (афазия и дизартрия), реже отмечались альтернирующие и бульбарный синдромы, нистагм и атаксия; в отдельных случаях имелись монопарез и гемианопсия. Инфарктам мозга предшествовали транзиторные ишемические атаки (ТИА) у 2 больных (8%), что не является статистически значимым ( $p > 0,05$ ).

Инфаркты мозга **2-й группы** составили 5% от общего числа инфарктов (7 из 152). Причиной больших и средних инфарктов данной группы являлась тромбоэмболия интракраниального отдела внутренней сонной артерии или её ветвей из сердца. Тромбообразование в левом желудочке сердца у 2 больных (из 4) обуславливалось мерцательной аритмией (постоянная форма), у 2 других больных – острым инфарктом миокарда левого желудочка и постинфарктными изменениями в нём.

Пять инфарктов 2-й группы (71%) имели клинические проявления и КТ-признаки, определяемые их локализацией и величиной. При этом в одном случае из 5 (20%) выявлены морфологические и КТ-признаки инфаркта с геморагическим компонентом, что не является статистически значимым ( $p > 0,05$ ). При проведении клинко-инструментального исследования во всех случаях ИИ выявлена окклюзия интракраниального отдела внутренней сонной

артерии или ее ветвей. При этом в результате морфологического и ультразвукового исследования ни у одного из 4 больных не обнаружено АСБ во внутренней сонной артерии, суживающей ее просвет на 50% и более, а также эмболенгенных АСБ в дуге аорты, общих и внутренних сонных артериях. Дебют всех ИИ был внезапным, с одномоментным появлением всего симптомокомплекса. Клиническими проявлениями инфарктов данной группы являлись гемиплегия или гемипарез с расстройствами чувствительности или без таковых, афазия, а также гомонимная гемианопсия в одном из случаев. Инфарктам головного мозга предшествовали ТИА у одного больного из 4 (25%), что не является статистически значимым ( $p > 0,05$ ).

Инфаркты мозга **3-й группы** составили 37% от общего числа инфарктов (56 из 152). Тридцать пять инфарктов данной группы обуславливались тандемным стенозом артерий каротидной системы, 15 – тандемным стенозом артерий вертебрально-базиллярной системы, 6 – их сочетанием. Степень стеноза мозговых артерий по данным морфологического исследования варьировала от 50 до 80%. Тандемный атеростеноз мозговых артерий обуславливал характерную величину и локализацию инфарктов данной группы. В 28% случаев (16) инфаркты были малыми поверхностными (размеры от 0,5–0,6 см до 1,2–1,5 см), в 2% – средними (1 случай). Эти инфаркты локализовались в коре и подлежащем белом веществе полушарий большого мозга и мозжечка в зонах смежного кровоснабжения ветвей внутренней сонной, позвоночной и базилярной артерий. В 70% случаев (39) инфаркты 3-й группы были малыми глубинными (лакунарными). Они в 28 случаях обнаруживались в белом веществе полушарий мозга, внутренней капсуле, базальных ядрах и таламусе, в 11 – в стволе мозга, зубчатых ядрах и белом веществе мозжечка.

Как следует из табл. 2, только 17 инфарктов 3-й группы (29%) имели клинические проявления, определяемые их локализацией. Они обуславливали возникновение 10 ИИ у 8 больных, при этом ультразвуковое и ангиографическое исследования позволили установить признаки тандемного стеноза у каждого из этих больных. Степень стеноза мозговых артерий по данным клинко-инструментального исследования варьировала от 50 до 80%.

Клиническими проявлениями среднего инфаркта была гемианопсия шести малых поверхностных инфарктов (рядом расположенных) – парез и гипестезия ноги. Десять малых глубинных инфарктов определили возникновение 8 лакунарных синдромов – «чистый двигательный инсульт» (гемипарез и монопарез), «чистый сенсорный инсульт», синдром «дизартрии и неловкой руки» (2 больных имели по одному инсульту, который определялся двумя рядом распо-

таблица 2: Распределение инфарктов 3-й группы в разных отделах головного мозга

Локализация инфарктов	Количество инфарктов	
	морфологическое исследование	клиническое обследование
Правое полушарие	26	12 (46%)
Левое полушарие	14	3 (21%)
Ствол мозга	2	2 (100%)
Мозжечок	14	–

ложенными инфарктами). Инфаркты с клиническими проявлениями выявлены при проведении КТ и МРТ в 76% случаев (13 из 17). Дебют ИИ характеризовался постепенным нарастанием неврологической симптоматики в течение нескольких часов или одних суток. Факторами снижения мозгового кровотока, которые определили дебют инсультов, являлись неадекватная амбулаторная антигипертензивная терапия и острый инфаркт миокарда, обуславливающие развитие системной артериальной гипотонии.

Инфаркты **4-й группы** составили 13% от общего количества инфарктов (20 из 152). Инфаркты данной группы в 85% случаев локализовались в полушариях мозга – в белом веществе, базальных ядрах и таламусах, в 15% – в мосту мозга и мозжечке.

Из табл. 3 следует, что только 5 инфарктов 4-й группы (25%) имели клинические проявления, обусловленные их локализацией. Эти инфаркты выявлены при проведении КТ и МРТ в 4 из 5 случаев (80%), что является статистически значимым ( $p < 0,05$ ). При морфологическом и ультразвуковом исследовании у больных с инфарктами данной группы не выявлен атеростеноз экстра- и интракраниальных артерий, составляющий 50% и более их диаметра. Возникновению ИИ в 3 случаях (из 5) предшествовали внезапные подъемы АД до 200–210/110–120 мм рт. ст., в 2 случаях ИИ возникли у больных с длительным повышением АД до 180–90/90–100 мм рт. ст. Инсульт во всех случаях характеризовался постепенным нарастанием неврологической симптоматики в течение нескольких часов или одних суток. Клинически инфаркты 4-й группы проявлялись в виде лакунарных синдромов – «чистый двигательный инсульт», «чистый сенсорный инсульт», синдром «дизартрии и неловкой руки».

Таким образом, в результате проведенного клинко-морфологического сопоставления установлен патогенез 65 инсультов, выявленных у 30 больных с множественными инфарктами мозга, что позволило отнести их к тому или иному патогенетическому подтипу ИИ. Как показано на рис. 1, инсульты в основном относились к атеротромботическому подтипу, при этом в 47% случаев они обуславливались обтурирующим атеротромбозом мозговых артерий, в 22% – их артерио-артериальной эмболией. Более чем в 4 раза реже выявлялись ИИ гемодинамического подтипа, определяемые тандемным атеростенозом артерий каротидной и вертебрально-базиллярной систем в сочетании с экстрацеребральными причинами снижения мозгового кровотока. С низкой частотой обнаруживались ИИ лакунарного подтипа, причинами которых являлись изменения интрацеребральных артерий при АГ, и ИИ кардиоэмболического подтипа, обусловленные тромбоемболией интракраниальных артерий при ИБС.

таблица 3: Распределение инфарктов 4-й группы в разных отделах головного мозга

Локализация инфарктов	Количество инфарктов	
	морфологическое исследование	клиническое обследование
Правое полушарие	14	4 (29%)
Левое полушарие	3	–
Ствол мозга	1	1 (100%)
Мозжечок	2	–



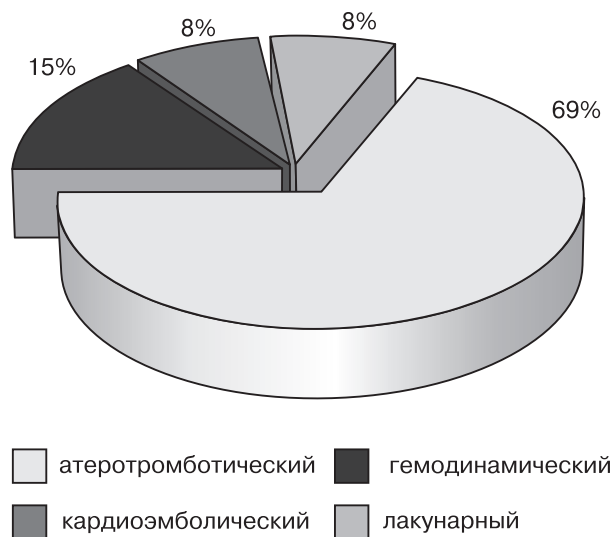


рис. 1: Патогенетические подтипы ишемических инсультов (n=65)

По данным исследования, 7 больных (23%) перенесли по одному инульту атеротромботического или кардиоэмболического подтипа. У половины больных имелось по 2–3 инсульта, относящихся к одному из 4 патогенетических подтипов ИИ – атеротромботическому, кардиоэмболическому, гемодинамическому и лакунарному. Еще у 6 пациентов (20%) выявлено по 2–3 инсульта 2 подтипов – атеротромботического и гемодинамического или кардиоэмболического и лакунарного. Кроме того, 2 больных (7%) имели по 4 инсульта, которые относились к 3 подтипам – атеротромботическому, гемодинамическому и лакунарному.

## Обсуждение

В результате проведенного исследования определены критерии диагностики ИИ установленных патогенетических подтипов. Характерными диагностическими признаками всех ИИ *атеротромботического* подтипа являлись: наличие окклюзии мозговых артерий или окклюзии и эмбологенных АСБ, локализирующихся проксимально по отношению к области окклюзии; отсутствие эмбологенных заболеваний сердца; выявление очаговой неврологической симптоматики, характерной для обширных, больших или средних инфарктов в бассейне окклюзированной артерии. К основным диагностическим характеристикам инсультов данного подтипа следует отнести также выявление КТ и МРТ-признаков обширных, больших или средних инфарктов в бассейне окклюзированной артерии, которые установлены в 73% случаев инсульта. Данные диагностические признаки расцениваются разными авторами как критерии диагностики инсультов атеротромботического подтипа, обусловленных обтурирующим атеротромбозом, атеростенозом 90% и более или артерио-артериальной эмболией мозговых артерий [4, 7, 8, 25, 31].

К критериям диагностики атеротромботического инсульта некоторые авторы относят наличие предшествующих ТИА в анамнезе больных [4, 7, 31], однако по данным нашего исследования этот диагностический признак не имел статистического значения и поэтому не может быть отнесен к основным критериям диагностики инсультов этого подтипа. Такой характерный признак атеротромботического инсульта, как ступенеобразное начало с постепенным

нарастанием очаговой симптоматики в течение часов и суток, выделяемый в литературе [4, 7], был весьма спорным, так как подобный дебют инсультов данного подтипа отмечен нами только в 42% случаев. Следует подчеркнуть, что во всех случаях ИИ атеротромботического подтипа обнаружена окклюзия той или иной мозговой артерии, что не согласуется с данными тех авторов, которые к атеротромботическому подтипу относят случаи инсульта, обусловленного атеростенозом менее 90% [11, 13, 16, 19, 26, 33].

Согласно данным нашего исследования, к основным диагностическим признакам всех ИИ *кардиоэмболического* подтипа, которые выявлены у больных с ИБС, относились: наличие окклюзии интракраниального отдела внутренней сонной артерии или её ветвей и эмбологенной патологии сердца в виде мерцательной аритмии, острого инфаркта миокарда и постинфарктного кардиосклероза; отсутствие признаков атеростеноза мозговых артерий на 50% и более и эмбологенных АСБ, расположенных проксимально по отношению к области окклюзии артерии мозга; выявление очаговой неврологической симптоматики и КТ-признаков, характерных для больших и средних инфарктов, локализирующихся в бассейне ветвей внутренней сонной артерии; внезапное появление симптоматики с максимальным неврологическим дефицитом в дебюте заболевания. Указанные диагностические признаки предлагаются разными авторами в качестве критериев диагностики ИИ *кардиоэмболического* подтипа, обусловленных эмболией мозговых артерий из сердца, в том числе при ИБС [4, 7, 8, 11, 13, 16, 19, 26, 31, 33].

К критериям диагностики *кардиоэмболических* инсультов многие авторы относят наличие предшествующих ТИА в анамнезе больных и КТ-признаков геморрагического компонента инфаркта [7, 11, 13, 19, 26, 33]. Однако, согласно данным нашего исследования, указанные диагностические признаки не имели статистического значения и, соответственно, не могут быть отнесены к основным критериям диагностики инсультов этого подтипа.

По данным проведенного исследования, характерными диагностическими признаками всех ИИ *гемодинамического* подтипа являлись: выявление атеростеноза на 50% и более нескольких артерий каротидной или вертебрально-базиллярной системы, т.е. тандемного атеростеноза; наличие в дебюте экстрацеребральных причин снижения мозгового кровотока; обнаружение неврологических симптомов, характерных для инфарктов, локализирующихся в зонах смежного кровоснабжения ветвей внутренней сонной, позвоночной и базилярной артерий, а также лакунарных синдромов; постепенное нарастание неврологической симптоматики в течение нескольких часов или одних суток. К основным диагностическим характеристикам инсультов этого подтипа можно отнести также выявление КТ и МРТ-признаков малых поверхностных и средних инфарктов, расположенных в зонах смежного кровоснабжения мозговых артерий, а также лакунарных инфарктов, которые установлены в 60% случаев инсульта. Указанные диагностические признаки описываются в литературе как критерии диагностики ИИ *гемодинамического* подтипа, включая инсульты, обусловленные тандемным атеростенозом мозговых артерий в сочетании с экстрацеребральными причинами снижения мозгового кровотока [4, 7, 8, 31].

Следует отметить, что степень выраженности стеноза экстра- и интракраниальных артерий по данным морфоло-

гического и клинко-инструментального исследований составляла 50% и более. Это не согласуется с мнением отдельных авторов [16], которые допускают возможность возникновения инсульта, обусловленного тандемным атеростенозом, и при более низкой степени стеноза артерий — 30–50%. Что касается экстрацеребральных причин снижения мозгового кровотока, определивших дебют ИИ, то таковыми в представленных наблюдениях являлись неадекватная антигипертензивная терапия и острый инфаркт миокарда. Эти причины отмечены в литературе среди других экстрацеребральных причин снижения мозгового кровотока [10, 30], которые часто обозначаются как гемодинамические факторы, т.е. факторы, вызывающие нестабильность системной или локальной гемодинамики и последующую редукцию церебральной перфузии [4, 7].

Согласно данным нашего исследования, к основным диагностическим признакам всех ИИ *лакунарного* подтипа относились: предшествующее инсульту стойкое повышение АД или его резкий подъём; отсутствие выраженного атеростеноза мозговых артерий; наличие лакунарных синдромов, а также КТ и МРТ-признаков лакунарных инфарктов, которые установлены нами в 80% случаев инсульта; постепенное нарастание неврологической симптоматики в течение нескольких часов или одних суток. К основным диагностическим характеристикам инсультов данного подтипа следует отнести также выявление КТ и МРТ-признаков лакунарных инфарктов, которые установлены в 80% случаев инсульта. Отмеченные диагностические признаки рассматриваются разными авторами как критерии диагностики ИИ лакунарного подтипа [4, 7, 8, 11, 13, 16, 19, 26, 31, 33].

Заслуживает внимания вопрос о дифференциальной диагностике атеросклеротических и гипертонических лакунарных инсультов. При анализе результатов морфологического и клинического исследований нам не удалось выявить существенных различий в размерах, локализации и клинических проявлениях атеросклеротических и гипертонических лакунарных инфарктов, что также отмечено в литературе [1, 32]. В результате проведенного морфологического исследования мозга обнаружены выраженные различия в характере изменений интрацеребральных артерий в области атеросклеротических и гипертонических инфарктов, а также за их пределами. Характерными изменениями артерий, локализующихся вблизи гипертонических лакунарных инфарктов, являлись плазморрагии в стенки и их частичный некроз, а также гиалиноз стенок артерий с резким сужением их просветов, тогда как особенностями артерий, расположенных за пределами атеросклеротических лакунарных инфарктов, были пролиферация клеток внутренней оболочки с «перекалибровкой» артерий, т.е. формированием нового просвета, а также склероз внутренней оболочки с сужением просветов сосудов. Изменения артерий в пределах атеросклеротических малых глубинных инфарктов были аналогичны таковым вне инфарктов, в то

время как в пределах гипертонических инфарктов артерии или не определялись, или были в значительной степени разрушены в результате массивных плазморрагий и фибриноидного некроза. Отмеченные изменения интрацеребральных артерий предлагаются некоторыми авторами в качестве морфологических критериев дифференциальной диагностики атеросклеротических и гипертонических малых глубинных инфарктов [1].

По данным литературы, отличительными клиническими признаками гипертонических лакунарных инсультов является их тесная связь с повышением АД [17, 29], тогда как атеросклеротические лакунарные инсульты возникают при тандемном стенозе на 50% и выше артерий каротидной системы или атеростенозе магистральных артерий головы более чем на 70% [6, 14]. Полученные нами результаты в основном соответствуют данным литературы. Так, гипертонические лакунарные инсульты возникали у больных с повышенным АД при наличии у них атеростеноза отдельных экстра- и интракраниальных артерий, составляющего менее 50% их диаметра. Атеросклеротические лакунарные инсульты обуславливались тандемным атеростенозом артерий каротидной и вертебрально-базилярной систем, степень стеноза которых превышала 50%. При этом особого внимания заслуживает тот факт, что дебют атеросклеротических лакунарных инсультов был связан, в противоположность гипертоническим лакунарным инсультам, с эпизодами падения АД, обусловленными неадекватным приёмом антигипертензивных средств в амбулаторных условиях или острым инфарктом миокарда.

Таким образом, патогенетические подтипы одиночных и повторных ИИ у больных с множественными инфарктами головного мозга, обусловленными атеросклерозом и АГ, могут быть установлены в результате комплексного обследования, включающего в себя сбор анамнеза, оценку неврологического статуса и мониторинг АД, КТ или МРТ мозга, стандартные методы клинко-инструментального исследования артериальной системы мозга — ультразвуковая доплерография или дуплексное сканирование магистральных артерий головы (внутренних сонных и позвоночных артерий), транскраниальное дуплексное сканирование, рентгеноконтрастная ангиография, а также электрокардиография и эхокардиография. Установление патогенетических подтипов ИИ определяет возможность проведения их целенаправленного лечения и адекватной вторичной профилактики. Особого внимания заслуживает тот факт, что в ряде случаев у одного и того же пациента возможно последовательное развитие ИИ разных патогенетических подтипов. Тем самым диктуется необходимость всесторонней оценки каждого случая ИИ с учетом всех возможных факторов риска, предикторов его развития и основных клинко-инструментальных характеристик. Это требует пересмотра некоторых устоявшихся взглядов на проблему предупреждения повторных ИИ и придания ей индивидуальной направленности.

## Список литературы

1. Гулевская Т.С., Моргунов В.А. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина, 2009.
2. Гулевская Т.С., Моргунов В.А., Чайковская Т.С. Повторные инфаркты головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. Архив патол. 2003; 4: 21–28.
3. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова (Прилож. «Инсульт») 2003; 8: 4–9.
4. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики. Под ред. Н.В. Верещагина, М.А. Пирадова, З.А. Суслиной. М.: Интермедика, 2002: 61–66.
5. Кадыков А.С., Манвелов Л.С., Шахпаронова Н.В. Хронические сосудистые заболевания головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
6. Максимова М.Ю. Малые глубинные (лакунарные) инфаркты головного мозга при артериальной гипертензии и атеросклерозе. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2002.
7. Очерки ангионеврологии. Под ред. З.А. Суслиной. М.: Атмосфера, 2005: 82–85.
8. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики. М.: МЕДпресс-информ, 2006.
9. Тодуа Ф.И., Гачечиладзе Д.Г., Ахвледиани М.В. Состояние сонных артерий и основные сосудистые риск-факторы при инфарктах мозга «передней циркуляции». Ангиолог. и сосуд. хирург. 2004; 1: 70–76.
10. Фоякин А.В., Суслина З.А., Гераскина Л.А. Кардиологическая диагностика при ишемическом инсульте. СПб.: Инкарт, 2005.
11. Adams H., Bendixen B., Kappelle L. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. Stroke 1993; 24: 35–41.
12. Amarenco P., Bogousslavsky J., Caplan L. et al. Classification of stroke subtypes. Cerebrovasc. Dis. 2009; 27: 93–501.
13. Ay H., Furie K., Singhal A. et al. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. Ann. Neurol. 2005; 58: 688–697.
14. Baumgartner R., Sidler C., Mosso M., Georgiadis D. Ischemic lacunar stroke in patients with and without potential mechanism other than small-artery disease. Stroke. 2003; 34: 653–659.
15. Bejot Y., Caillier M., Ben Salem D. et al. Ischemic stroke subtypes and associated risk factors: a French population based study. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2008; 79: 1344–1348.
16. Bogousslavsky J., Van Melle G., Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. Stroke 1988; 19: 1083–1092.
17. Collins R., MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risk of stroke and coronary heart disease. Br. Med. Bull. 1994; 50: 272–298.
18. Fisher C. Lacunes: small, deep cerebral infarcts. 1965. Neurology 1998; 50: 841–851.
19. Goldstein L., Jones M., Matchar D. et al. Improving the reliability of stroke subgroup classification using the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) criteria. Stroke 2001; 32: 1091–1097.
20. Guercini F., Acciarresi M., Agnelli G., Paciaroni M. Cryptogenic stroke: time to determine aetiology. J. Thromb. Haemost. 2008; 6: 549–554.
21. Hoshida S., Kario K., Mitsuhashi T. et al. Different patterns of silent cerebral infarct in patients with coronary artery disease or hypertension. Amer. J. Hypertens. 2001; 14: 509–515.
22. Hulette C., Nochlin D., MacKeel D. et al. Clinical-neuropathologic findings in multi-infarct dementia: a report of six autopsied cases. Neurology 1997; 48: 668–672.
23. Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century. The European registers of stroke (EROS) investigators. Stroke 2009; 40: 1557–1563.
24. Ionita C., Xavier A., Kirmani J. et al. What proportion of stroke is not explained by classic risk factors? Prevent. Cardiol. 2005; 8: 41–46.
25. Kolominsky-Rabas P., Weber M., Gefeller O. et al. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria. Stroke 2001; 32: 2735–2740.
26. Landau W., Nassief A. Time to burn the TOAST. Stroke 2005; 36: 902–904.
27. Lee B., Hwang S., Jung S. et al. The Hallym Stroke Registry: a web-based stroke data bank with an analysis of 1,654 consecutive patients with acute stroke. Eur. Neurol. 2005; 54: 81–87.
28. Loeb C., Gandolfo C., Bino G. Intellectual impairment and cerebral lesions in multiple cerebral infarcts: a clinical-computed tomography study. Stroke 1988; 19: 560–565.
29. MacMahon S., Rodgers A. The epidemiological association between blood pressure and stroke: implications for primary and secondary prevention. Hypertens. Res. 1994; 17: 23–32.
30. Momjian-Mayor I., Baron J. The pathophysiology of watershed infarction in internal carotid artery disease. Stroke 2005; 36: 567–577.
31. Sacco R., Ellenberg J., Mohr J. et al. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. Ann. Neurol. 1989; 25: 382–390.
32. Suarez P., Castillo J., Pardellas H. et al. Comparison of hypertensive and non-hypertensive lacunar infarcts. Rev. Neurol. 1998; 26: 807–811.
33. Touboul P., Elbaz A., Koller C. et al. GENIC Investigators: Common carotid artery intima-media thickness and ischemic stroke subtypes: the GENIC case-control study. Circulation. 2000; 102: 313–318.

## Diagnostic criteria for ischemic strokes of various pathogenic subtypes in patients with atherosclerosis and arterial hypertension

T.A. Bolotova, P.L. Anufriev

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

**Key words:** atherosclerosis, arterial hypertension, ischemic stroke, pathogenic subtypes, diagnostic criteria.

Results of postmortem morphological studies of 30 cases with multiple cerebral infarctions caused by atherosclerosis and arterial hypertension (152 infarctions) were compared with the data of patients' preceding clinical examination. The morphological study included determination of the localization, size, and degree of organization of all cerebral infarctions, as well as the assessment of atherosclerotic and hypertonic changes of the heart and extra- and intracerebral arteries. On retrospective analysis of the results of patients' clinical examination, the following

data were assessed: anamnesis, neurologic status, arterial pressure monitoring, CT/MRI, standard methods of clinical-instrumental examination of the brain arterial system (ultrasound Doppler or duplex sonography, transcranial duplex sonography, and roentgen-contrast angiography), as well as electrocardiography and echocardiography. As a result of this correlative study, pathogenic subtypes of 65 ischaemic strokes and diagnostic criteria of these subtypes were determined.

**Контактный адрес:** Болотова Татьяна Анатольевна, врач II неврологического отделения (острые нарушения мозгового кровообращения с палатами интенсивной терапии) НЦН РАМН. 125367 Москва, Волоколамское ш., д. 80. E-mail: pavel1970@list.ru

П.Л. Ануфриев – ст. науч. сотр. лаборатории патологической анатомии НЦН РАМН.

# Диффузионно-взвешенная МРТ и МРТ-перфузия в остром периоде ишемического инсульта

М.В. Кротенкова, А.С. Суслин, М.М. Танащян, Р.Н. Коновалов, В.В. Брюхов

Научный центр неврологии РАМН, Москва

*В проведенном исследовании определены наиболее характерные нейровизуализационные и клинические черты различных подтипов ишемического инсульта (ИИ), заключающиеся в различных темпах эволюции в пределах острого периода заболевания. Несмотря на отсутствие различий в конечном размере инфаркта, более частое выявление геморрагической трансформации и регресс зоны ишемической полутени у пациентов с кардиоэмболическим инсультом в первую неделю от начала заболевания свидетельствуют о более ранних процессах восстановления при этом подтипе ИИ. Полученные данные позволили разработать алгоритм использования различных режимов МРТ головного мозга при обследовании и лечении больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения.*

**Ключевые слова:** диффузионно-взвешенная МРТ, МРТ-перфузия, патогенетические подтипы ишемического инсульта.

**И**зучение различных аспектов острых нарушений мозгового кровообращения в последние годы значительно расширило представления о конкретных механизмах возникновения и формирования ишемических поражений головного мозга, а также позволило расширить концепцию гетерогенности ишемического инсульта (ИИ). Рассмотрение особенностей гемореологического и гемостазиологического [9, 10], кардиологического [2, 11], гипертензионного [2, 6] «профилей» ИИ способствовало определению рациональных подходов к его лечению и профилактике [3–5]. Однако неудовлетворительные, как с социальной, так и с медицинской точки зрения, исходы этого заболевания требуют дальнейшего совершенствования тактики ведения больных. Успех в этом направлении может быть достигнут при возможности реальной оценки степени структурных изменений вещества мозга.

Среди существующих в настоящее время методов нейровизуализации ИИ ведущее место принадлежит магнитно-резонансной томографии (МРТ), в том числе таким ее методикам, как диффузионно-взвешенная МРТ (ДВ-МРТ) и МРТ-перфузия, позволяющим визуализировать очаг повреждения уже в первые минуты после его развития, а также оценивать при этом состояние кровотока в различных участках мозга [8, 14, 18, 19]. Совместное использование ДВ-МРТ и МРТ-перфузии головного мозга позволяет выявлять зону «ишемической полутени» и индивидуализировать, в том числе во временном диапазоне, лечение больного. Новые методы нейровизуализации могут явиться не только диагностическими, но и дополнительными прогностическими критериями для проведения патогенетически оправданной терапии при различных по своим патогенетическим механизмам развития ИИ.

Целью исследования явилась оценка диффузионных и перфузионных характеристик головного мозга при гетерогенных ИИ полушарной локализации.

## Общая характеристика больных и методов исследования

Обследован 51 больной с первичным ИИ супратенториальной локализации в возрасте от 43 до 84 лет (средний возраст – 67 [59; 70] лет), из них 28 мужчин и 23 женщины, поступивших в Научный центр неврологии РАМН в первые 48 час после развития заболевания. На основании комплексного клинического и лабораторно-инструментального обследования кардиоэмболический подтип (КЭИ) был диагностирован у 22 больных, атеротромботический подтип (АТИ) – у 18, лакунарный (ЛИ) – у 11.

Для объективизации степени выраженности имеющихся клинических симптомов и оценки тяжести состояния больного применялись международные шкалы: National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) – с диапазоном значений от 0 до 36 баллов (норма – 0 баллов) и Modified Rankin Scale (mRS) с диапазоном значений от 0 до 5 баллов (норма – 0 баллов).

Нейровизуализация проводилась на магнитно-резонансном томографе Magnetom Symphony (Siemens) с величиной магнитной индукции 1,5 Тесла: в день поступления больного в первые 48 час и далее на 7–8-е и 20–21-е сут. от момента появления неврологической симптоматики. МРТ-сканирование включало в себя стандартные режимы исследования (T2-ВИ, T1-ВИ, FLAIR, T2\*-ВИ), а также ДВ-МРТ и МРТ-перфузию. Целью повторных МРТ-обследований на 7–8-е и 20–21-е сут. была динамическая оценка структурного, биоэнергетического состояния очага ишемического повреждения и кровоснабжения головного мозга. Эти сроки были выбраны в связи с максимальной выраженностью отека на 7–8-е сут. и началом формирования кисты с 20–21-х сут. [1, 7]. За первоначальный размер ишемического повреждения принимался объем гиперинтенсивного сигнала на изображениях, полученных при первом исследовании в режиме ДВ-МРТ (с коэффициентом диффузионного взвешивания  $b=1000$ ), а конечный размер инфаркта рассчитывался по результатам режима FLAIR на 20–21-е сут. Учитывая погрешность метода вычисления размеров инфаркта, разница измеряемых объемов принималась значимой при их различии на 10% и

более. Для анализа использовались МТТ-карта, режим FLAIR и ДВ-МРТ (b1000).

### Результаты

Все пациенты на момент обследования были в сознании и у них отмечалась различная неврологическая симптоматика: двигательные нарушения – у 30 больных (58,8%); речевые нарушения – у 28 пациентов (54,9%); нарушения чувствительности – у 22 (43,1%); патология со стороны черепных нервов – у 36 (70,6%). В целом по выборке при поступлении тяжесть неврологической симптоматики в среднем по группе составила по шкале NIHSS 7 баллов [4; 10], по шкале mRS – 3 балла [2; 4].

При анализе отдельных подтипов ИИ обнаружено, что у больных с АТИ при поступлении отмечалась наибольшая выраженность неврологического дефицита, которая к 21-м сут. уменьшалась в среднем на 23,5% по шкале NIHSS (табл. 1). В течение острого периода КЭИ отмечалось постепенное уменьшение тяжести неврологического дефицита в среднем на 46,2% по шкале NIHSS и на 33,3% по шкале mRS. Хотя у больных с ЛИ при поступлении был наименьший по выраженности неврологический дефицит, к 21-м сут. выраженность его также уменьшилась в среднем на 60% по шкале NIHSS и на 50% по шкале mRS. Таким образом, к концу острого периода ИИ оценка по унифицированным шкалам показала наиболее благоприятную динамику у пациентов с ЛИ.

Лечение пациентов с острым ИИ проводилось в условиях палаты интенсивной терапии в соответствии с основными рекомендациями по проведению реперфузионной, гемангиокорректорной и нейропротективной терапии. Все пациенты получали также препараты по поводу сопутствующего заболевания (гипотензивные, антиаритмические, гиполлипидемические, гипогликемические и другие средства).

таблица 1: Динамика неврологической симптоматики у пациентов с различными подтипами ИИ

Подтипы ИИ	NIHSS (баллы)			mRS (баллы)		
	48 ч	7–8-е сут.	20–21-е сут.	48 ч	7–8-е сут.	20–21-е сут.
Средние показатели по группе	7 [4; 10]	6 [4; 9]	4 [2; 7]	3 [2; 4]	3 [2; 4]	2 [1; 3]
АТИ	8,5 [6; 12,25]	8 [6; 12]	6,5 [4,5; 8]	3 [2,75; 4]	3 [2,75; 4]	3 [1,75; 4]
КЭИ	6,5 [4,25; 9,5]	5 [4; 8]	3,5 [2; 5,5]	3 [2; 4]	2,5 [2; 3]	2 [1; 3]
ЛИ	5 [4; 7]	4 [3; 6]	2 [2; 3,25]	2 [1,75; 3]	2 [1; 3]	1 [1; 1,25]

МРТ-исследование головного мозга у обследованных позволило установить, что зоной инфаркта были поражены различные структуры головного мозга, причем в стандартных режимах исследования в разных импульсных последовательностях очаг ишемии в первые часы появления неврологической симптоматики не визуализировался. Применение режимов ДВ-МРТ и МРТ-перфузии позволило выявить зону нарушения диффузионных процессов уже в начале биоэнергетического повреждения (по ДВ-МРТ) и области гипоперфузии (по МРТ-перфузии), в то время как структурных изменений в веществе головного мозга еще не произошло (первые 48 час развития заболевания).

При визуальной (качественной) оценке ишемического инсульта по МРТ головного мозга удалось выявить, что очаги ишемического повреждения при отдельных подтипах ИИ имели свои отличительные особенности.

1. **Размеры первоначального очага** были наибольшими у пациентов с КЭИ, в то время как при АТИ – средними по величине. Наименьшие очаги поражения мозга, как правило, отмечены при ЛИ.

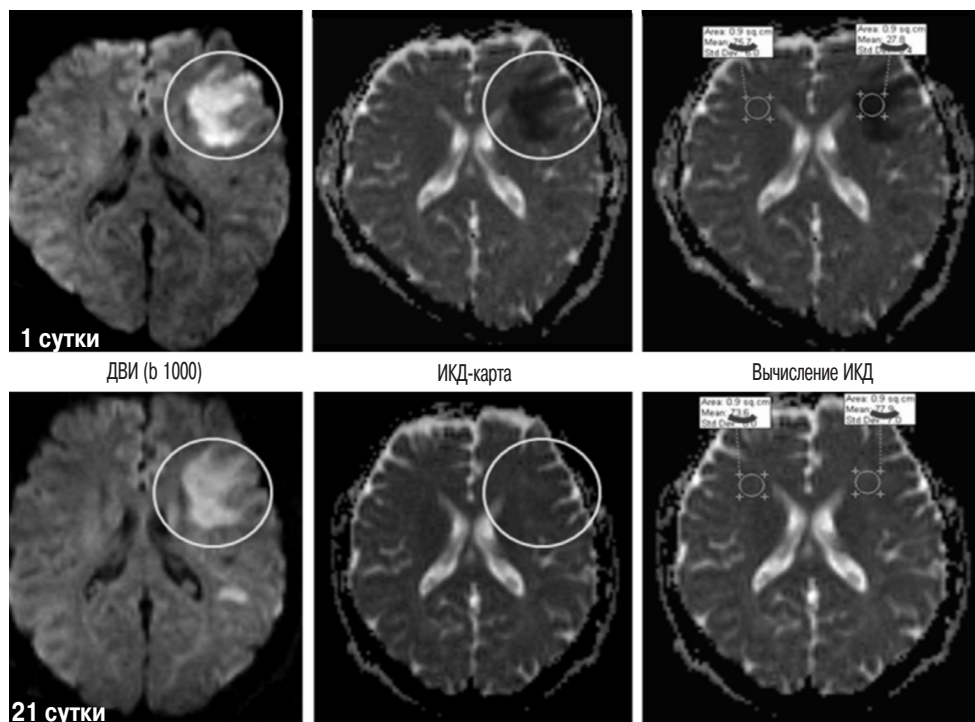


рис. 1: ДВ-МРТ у больного с ИИ в динамике

Верхний ряд – 1-е сут. заболевания, нижний ряд – 21-е сут. заболевания. В 1-е сут. измеряемый коэффициент диффузии (ИКД) в «пораженном» полушарии ниже ИКД в контралатеральном полушарии ( $p < 0,001$ ). К 21-м сут. показатели ИКД в «пораженном» и в «здоровом» полушарии большого мозга не различаются между собой ( $p > 0,05$ ).

2. **Форма первоначального очага** инфаркта мозга также была различной при разных подтипах ИИ. При АТИ чаще выявлялся очаг клиновидной формы, что связано с закупоркой магистрального сосуда, приводящего к нарушению кровообращения всего бассейна. При КЭИ нередко выявлялись множественные небольшие очаги ишемии неправильной формы по типу «звездного неба» в нескольких бассейнах и даже в разных полушариях головного мозга. При ЛИ очаги поражения мозга чаще всего имели округлую или овальную форму.

3. **Временные характеристики.** Отмечена различная временная динамика МРТ-данных отдельных подтипов ИИ. Так, при АТИ к 21-м сут. в большинстве наблюдений не происходило увеличения очага, который оставался в пределах размеров первоначального на МРТ-перфузии. При КЭИ к концу острого периода заболевания отмечено незначительное увеличение очага по данным МРТ-перфузии. При ЛИ, имевших изначально минимальные значения инфаркта, размеры очага к 21-м сут., как правило, не увеличивались. Необходимо отметить, что степень увеличения очага поражения мозга при всех подтипах ИИ зависела от проводимого лечения и времени его начала.

При вычислении измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) на ИКД-карте у всех больных с ИИ установлено статистически значимое снижение ИКД в «пораженном» полушарии большого мозга по сравнению со «здоровым» как при поступлении, так и при втором исследовании ( $p=0,0001$ ) (рис. 1).

ИКД в подгруппе КЭИ был значимо выше, чем аналогичные показатели у пациентов с АТИ во все периоды наблюдения ( $p<0,05$ ). Эти различия, вероятно, связаны с более частой выявляемостью геморрагической трансформации (ГТ) у больных с КЭИ, которая, в свою очередь, вносит свой вклад в сторону увеличения значений ИКД вследствие артефактов от деоксигемоглобина, а также присоединения к внутриклеточному отеку внеклеточного.

Объем очага поражения (область гипоперфузии) определялся на МТТ-картах (от англ. *Mean Transit Time* – среднее время транзита контраста) как зона измененного МР-сигнала в «пораженном» полушарии. При этом отмечено достоверное его снижение уже к концу «острейшего» периода на 7–8-е сут. (рис. 2).

Рассмотрение перфузионных характеристик мозга в различных подгруппах ИИ обнаружило, что при первом исследовании величины среднего объема гипоперфузии у больных с АТИ и КЭИ статистически значимо не отличались друг от друга, в противоположность от снижения перфузии у больных с ЛИ ( $p<0,05$ ). В последующем у пациентов с АТИ наблюдалось постепенное уменьшение очага гипоперфузии в течение всего периода наблюдения (до 64% редукции к концу «острого» периода заболевания), в то время как у больных с КЭИ этот процесс был более выражен и уже к 7–8-м сут. заболевания объем гипоперфузии уменьшался на 92%. Сходные изменения наблюдались и в группе ЛИ, где очаг уменьшался на 81% уже ко второму исследованию.

Уменьшение размера гипоперфузии обусловлено процессом реперфузии, которая происходит как в полном, так и в частичном объеме (табл. 2).

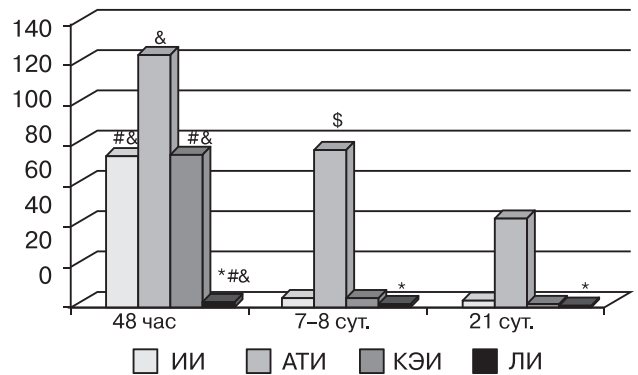


рис. 2: Эволюция объема очага поражения (область гипоперфузии) по данным МРТ перфузии по МТТ-карте у больных с различными подтипами ИИ

\* –  $p<0,05$  при сравнении АТИ, КЭИ и ЛИ в «пораженном» полушарии в первые 48 час, на 7–8-е сут. и на 20–21-е сут., соответственно; # –  $p<0,05$  при сравнении очага через 48 час и через 7–8 сут. от момента инсульта; & –  $p<0,05$  при сравнении очага через 48 час и через 7–8 сут. от момента инсульта; \$ –  $p<0,05$  при сравнении очага через 7–8 сут. и через 20–21 сут. от момента инсульта.

Для количественного анализа МРТ-перфузии проводилось вычисление временных показателей в зоне ишемии, а также в симметричной области здорового полушария большого мозга (табл. 3). Показатели  $\Delta$ МТТ и  $\Delta$ ТТР (от англ. *Time to Peak* – время достижения пиковой концентрации) свидетельствуют о наличии гипоперфузии, исход которой определяется степенью задержки контрастного вещества.  $\Delta$ МТТ  $< 2$  с свидетельствует об отсутствии гипоперфузии,  $\Delta$ МТТ от 2 до 6 с соответствует «обратимой» гипоперфузии,  $\Delta$ МТТ  $> 6$  с – «необратимой» гипоперфузии [13].

Клинический полиморфизм ИИ обусловлен в том числе и объемом пораженного вещества – как истинного очага ишемии, так и зоны ишемической полутени, «пенумбры». В этом плане особую информативность представляет проведение сопоставления между диффузионными и перфузионными характеристиками пораженного мозга. Для определения зоны «несоответствия/несовпадения» проводилось сопоставление объема очага повреждения по диффуз-

таблица 2: Реперфузия у пациентов с различными подтипами ИИ

	АТИ		КЭИ		ЛИ	
	полная реперфузия	частичная реперфузия	полная реперфузия	частичная реперфузия	полная реперфузия	частичная реперфузия
48 час	–	–	–	–	2 (16%)	–
7–8-е сут.	4 (22%)	6 (33%)	6 (27%)	10 (46%)	4 (33,3%)	7 (66,7%)
20–21-е сут.	4 (22%)	8 (44%)	9 (41%)	9 (41%)	11 (100%)	–

таблица 3: Временные показатели МРТ-перфузии при различных подтипах ИИ в первые 48 час (с)

Подтип ИИ/показатель		«Пораженное» полушарие
АТИ	$\Delta$ МТТ	8 [3; 13]
	$\Delta$ ТТР	4 [2; 7,5]
КЭИ	$\Delta$ МТТ	7,5 [6; 17,8]
	$\Delta$ ТТР	5,5 [3,3; 8]
ЛИ	$\Delta$ МТТ	4 [2; 5]
	$\Delta$ ТТР	0 [0; 1,5]

зионно-взвешенным изображениям (ДВИ) с объемом гипоперфузии по МТТ-карте (Vпенумбры = VMТТ – VDВИ) (рис. 3).

При сопоставлении данных ДВ-МРТ и МРТ-перфузии (МТТ-карта) в первые 48 час зона повреждения по данным МРТ-перфузии была больше, чем на ДВИ у 35 (68%) пациентов. На 7–8-е сут. число больных с наличием пенумбры составило 20 (39%), на 20–21-е сут. число таких пациентов не изменилось и осталось прежним – 20 чел. (39%). Таким образом, уменьшение зоны гипоперфузии у части больных связано не только с частичной реперфузией, но и с переходом зоны пенумбры в зону инфаркта (увеличение размера инфаркта).

При сравнительном анализе объема пенумбры у пациентов с различными подтипами ИИ статистически значимой разницы между АТИ и КЭИ в первые 48 час не получено. На 7–8-е сут. от начала заболевания отмечены значимые различия этих показателей ( $p < 0,002$ ), которые исчезли к концу наблюдения на 21-е сут. У пациентов с ЛИ зона «несовпадения» не определялась ни в один из периодов исследования.

Сопоставление степени тяжести неврологического дефицита (по шкале NIHSS) с объемом гипоперфузии (по МТТ-карте) в динамике у больных с различными подтипами ИИ представлено на рис. 4 и 5. Установлено, что тяжесть неврологической симптоматики у больных с АТИ статистически значимо снижается на 20–21-е сут. заболевания, в то время как на 7–8-е сут. такая разницы не определяется, причем аналогичные изменения наблюдаются и при анализе объемов гипоперфузии. При сопоставлении клинических данных с объемом гипоперфузии у больных с КЭИ выявлена противоположная зависимость: так, к 7–8-м сут. обнаружено статистически значимое уменьшение неврологического дефицита, сопровождаемое значимым уменьшением объемов гипоперфузии.

### Обсуждение

Концепция гетерогенности ИИ не только расширила представления о многообразии этиопатогенеза церебральной ишемии, но и открыла новые пути к разработке адекватной терапии с целью уменьшения и/или ликвидации неврологического дефицита. Мультимодальное использование возможностей МРТ в первые 72 час является наиболее информативным и прогностически целесообразным [15, 20]. Особую актуальность имеет рассмотрение различных аспектов взаимоотношения диффузионных и перфузионных характеристик ишемизированного мозга при наиболее часто встречающихся подтипах ишемического инсульта – АТИ, КЭИ и ЛИ, а также определение возможных клинико-нейровизуализационных корреляций, в том числе в различные временные периоды заболевания.

При сравнительной оценке клинических особенностей пациентов с ИИ при всех патогенетических подтипах обнаружено исходное единообразие неврологической симптоматики. Улучшение клинической симптоматики при атеротромботическом подтипе инсульта в представленной выборке пациентов наступает в более поздние сроки (после 7-х сут. с момента развития) по сравнению с кардиоэмболическим и лакунарным инсультом (в первые 7 сут.), однако к концу острого периода на 21-й день основные неврологические параметры (оценка по баллам стандарт-

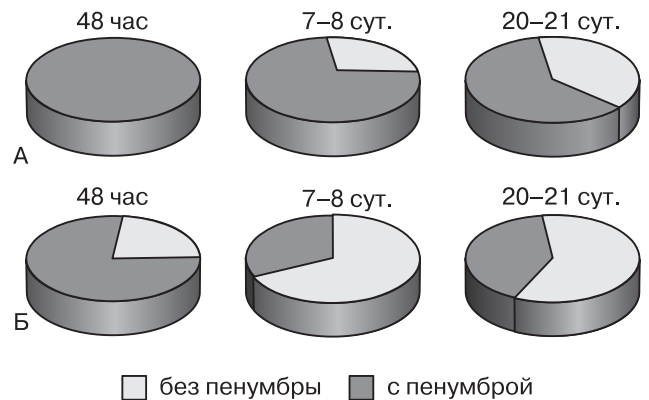


рис. 3: Соотношение инфаркт/пенумбра у больных с АТИ (А) и КЭИ (Б) в динамике

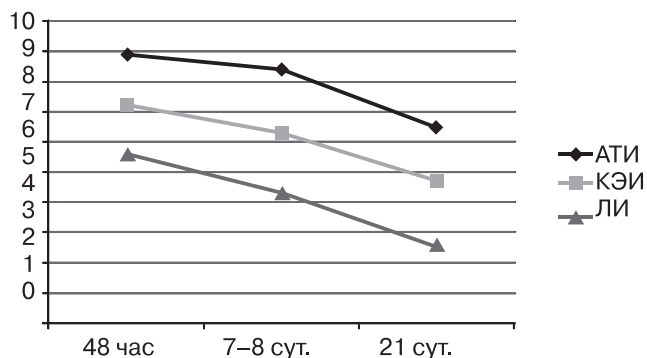


рис. 4: Изменение тяжести неврологического дефицита в динамике (по шкале NIHSS, в баллах)

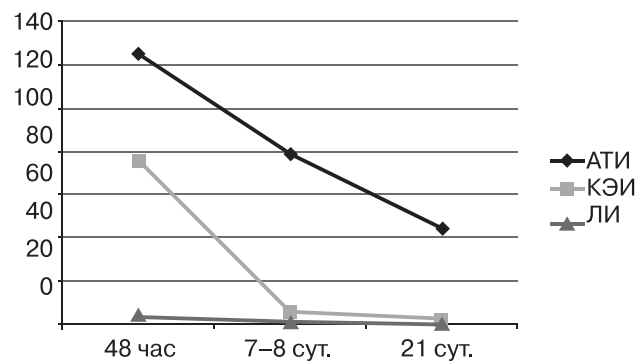


рис. 5: Изменение объема поражения по данным МРТ-перфузии (МТТ-карта, в см³)

ных международных шкал) в среднем выравниваются. Аналогичная картина отмечена и при рассмотрении нейровизуализационных характеристик. Эти результаты в целом отражают единый патофизиологический процесс ишемии мозга при всех рассмотренных подтипах ИИ и согласуются с данными других авторов [5].

В то же время, проведенное нами исследование позволило определить наиболее характерные нейровизуализационные паттерны отдельных подтипов ИИ. Так, размеры первоначального очага при атеротромботическом подтипе ИИ были, как правило, средними по величине, что связано, по-видимому, с длительным и постепенным увеличением атеросклеротической бляшки в размере и, соответственно,



постепенным снижением кровотока в пораженном сосуде. Вследствие этого происходило включение компенсаторных механизмов коллатерального кровотока и перестройка кровоснабжения. При наступлении критического стеноза или окклюзии вещество мозга максимально «готово» к этому, поэтому очаг повреждения у таких больных оказался минимальным. Наблюдалась зона «несовпадения» ДВ-МРТ/МРТ-перфузия в сторону превалирования МРТ-перфузии.

При кардиоэмболическом подтипе размеры очага были средними и большими, что, вероятно, связано с внезапной гемодинамической катастрофой кардиогенного генеза и достаточно быстрым распространением тромботических масс, формирующихся при сердечной патологии. Отмечалась зона «несовпадения» ДВ-МРТ/МРТ-перфузия в сторону преобладания МРТ-перфузии (ДВ-МРТ < МРТ-перфузия), однако её величины были несколько больше, чем при АТИ.

При лакунарном подтипе ИИ размеры очага повреждения небольшие, около 1 см, что связано с изменениями в мелких сосудах головного мозга (плазморрагии, фибриноидный некроз, гиалиноз) вследствие длительной артериальной гипертензии. Размеры первоначального очага по ДВ-МРТ, как правило, равны таковым при МРТ-перфузии (ДВ-МРТ = МРТ-перфузия) или, что реже, зона гипоперфузии не наблюдается ввиду малых размеров инфаркта.

Установлены особенности формы первоначального очага при изученных подтипах ИИ. Чаще всего наблюдаемая при АТИ клиновидная форма связана с закупоркой магистрального сосуда, обычно приводящей, согласно законам ангиоархитектоники, к нарушению кровообращения всего проксимального бассейна. При КЭИ часто наблюдается множество мелких, неправильной формы небольших очагов по типу «звездного неба». При ЛИ очаги поражения вещества мозга чаще всего имеют округлую или овальную форму.

Рассмотрение динамических изменений вещества мозга с помощью МРТ-характеристик, проведенное в исследовании, позволило установить, что при АТИ к 21-м сут. в большинстве наблюдений не происходило увеличения первоначального очага, определенного при МРТ-перфузии. При КЭИ к концу острого периода заболевания происходило незначительное увеличение очага в пределах размеров первоначального на МРТ-перфузии. При ЛИ размеры очага к 21-м сут., как правило, не изменялись. Общеизвестно, что степень увеличения очага поражения напрямую зависит от сроков начала и качества (адекватности) проводимого

лечения [16], однако все обследованные пациенты начинали получать унифицированную терапию практически в одинаковые сроки.

Рассмотрение зон «несовпадения» у пациентов с различными подтипами ИИ обнаружило ускоренные процессы реперфузии при КЭИ и, наоборот, постепенную реперфузию к 20–21-м сут. заболевания в группе АТИ. Возможно, что именно восстановление кровотока в первые 7–8 сут. заболевания при КЭИ и является причиной ранней и спонтанной геморрагической трансформации при этом подтипе инсульта. Полученные нами данные противоречат результатам D. Blondin с соавторами [12], изучавших зависимость перфузионно-диффузионного несоответствия, выявленного в первые 24 часа развития острого ИИ, и последующего клинического течения заболевания. Они пришли к выводу, что зона несоответствия не всегда является предиктором клинического ухудшения при остром ИИ.

Особый интерес представляет роль выявленных нейровизуализационных данных как возможных предикторов дальнейшего течения заболевания. При проведении клинико-нейровизуализационного сопоставления в обследованных группах пациентов было установлено, что степень тяжести неврологической симптоматики у больных с АТИ статистически значимо снижается лишь на 20–21-е сут. заболевания, в то время как при КЭИ уже к 7–8-м сут. обнаружено улучшение неврологического дефицита. При ЛИ отмечено отсутствие корреляции степени выраженности неврологического дефицита и перфузионных характеристик мозга во все периоды наблюдения. Указанные изменения подтверждают известные клинические наблюдения о течении различных подтипов ИИ [5]. В то же время эти нейровизуализационные данные, связанные в том числе и с уменьшением объема гипоперфузии, могут явиться ранними предикторами дальнейшего клинического течения заболевания и обосновать необходимость интенсификации лечения в каждом индивидуальном случае. О возможностях прогнозирования роста инфаркта мозга на основании определения диффузионных параметров МРТ упоминается и в работе N.H. Montiel с соавторами [17].

Таким образом, определение основных нейровизуализационных «портретов» атеротромботического, кардиоэмболического и лакунарного инсультов с учетом эволюции диффузионных и перфузионных характеристик мозга в динамике острого периода может явиться основой для разработки алгоритма наиболее оптимального, в том числе во временном плане, МРТ-обследования пациентов, что ускорит их адресное лечение.

## Список литературы

1. *Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С.* Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина, 1997.
2. *Гераскина Л.А.* Хронические цереброваскулярные заболевания при артериальной гипертензии: кровоснабжение мозга, центральная гемодинамика и функциональный сосудистый резерв. Дис. ... докт. мед. наук. М., 2008.
3. *Гусев Е.И., Скворцова В.И.* Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001.
4. *Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики / Под ред. Н.В. Верещагина, М.А. Пирадова, З.А. Суслиной.* М.: Интермедика, 2002.
5. *Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова.* М.: МЕДпресс-информ, 2008.
6. *Кадомская М.И.* Артериальное давление в остром периоде при различных подтипах ишемического инсульта. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2008.
7. *Колтовер А.Н., Верещагин Н.В., Людковская И.Г., Моргунов В.А.* Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения. М.: Медицина, 1975.
8. *Коновалов А.Н., Корниенко В.Н., Пронин И.Н.* Магнитно-резонансная томография в нейрохирургии. М.: Видар, 1997.
9. *Максимова М.Ю.* Малые глубинные (лакунарные) инфаркты головного мозга при артериальной гипертензии и атеросклерозе. Дис. ... докт. мед. наук. М., 2002.
10. *Танашян М.М.* Ишемические инсульт и основные характеристики гемостаза и фибринолиза. Дис. ... докт. мед. наук. М., 2000.
11. *Фонякин А.В.* Ишемический инсульт: кардиальная патология в патогенезе, течении и прогнозе. Дис. ... докт. мед. наук. М., 2000.
12. *Blondin D., Seitz R.J., Rusch O. et al.* Clinical impact of MRI perfusion disturbances and normal diffusion in acute stroke patients. *Eur J Radiol.* 2008; 17: 5–12.
13. *Butcher K.S., Parsons M., MacGregor L. et al.* Refining the perfusion-diffusion mismatch hypothesis. *Stroke* 2005; 36: 1153–1159.
14. *Gonzalez R.G., Hirsch S.A., Koroshetz W.J. et al.* Acute ischemic stroke – imaging and intervention. Springer, 2006.
15. *Hamon M., Marie M., Clochon P. et al.* Quantitative relationships between ADC and perfusion changes in acute ischemic stroke using combined diffusion-weighted imaging and perfusion MR (DWI/PMR). *J. Neuroradiol.* 2005; 32: 118–124.
16. *Heidenreich J.O., Hsu D., Wang G. et al.* Magnetic resonance imaging results can affect therapy decisions in hyperacute stroke care. *AJNR* 2008; 49: 550–557.
17. *Montinel N.H., Rosso C., Chupin N. et al.* Automatic prediction of infarct grown in acute ischemic stroke from MR apparent diffusion coefficient maps. *Acad. Radiol.* 2008; 15: 77–83.
18. *Moritani T., Ekholm S., Westesson P.L.* Diffusion-Weighted MR Imaging of the Brain. Springer, 2005.
19. *Moseley M.E., Kucharczyk J., Mintorovitch J. et al.* Diffusion-weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T2-weighted and magnetic susceptibility-enhances MR imaging in cats. *AJNR* 1990; 11: 423–429.
20. *Schellinger P.D., Chalela J.A., Kang D. et al.* Diagnostic and prognostic value of early MR imaging vessel signs in hyperacute stroke patients imaged <3 h and treated with recombinant tissue plasminogen activator. *AJNR* 2005; 26: 618–624.

## Diffusion-weighted MRI and MR perfusion in an acute period of ischemic stroke

M.V. Krotenkova, A.S. Suslin, M.M. Tanashyan, R.N. Kononov, V.V. Bryukhov

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

**Key words:** diffusion-weighted MRI, MR perfusion, pathogenic subtypes of ischemic stroke.

In this study, most characteristic clinical and neuroimaging features of different subtypes of ischemic stroke (IS), such as different evolution rates during an acute period of the disease, were determined. Despite the lack of differences in the final size of the lesion, more frequent hemorrhagic transformation and the regress of ischemic penumbra in patients with cardioembolic

stroke during the first week may be regarded as the evidence of earlier recovery process in this subtype of IS. The obtained data allowed elaborating an algorithm of application of different MRI regimens for brain visualization in the context of examination and treatment of patients with acute IS.

**Контактный адрес:** Кротенкова Марина Викторовна, к.м.н., зав. отделом лучевой диагностики НЦН РАМН. 125367 Москва, Волоколамское ш., д. 80. E-mail: krotenkova\_mrt@mail.ru

А.С. Суслин – мл. науч. сотр. отдела лучевой диагностики НЦН РАМН;  
 М.М. Танашян – зав. I неврологическим отделением НЦН РАМН;  
 Р.Н. Коновалов – ст. науч. сотр. отдела лучевой диагностики НЦН РАМН;  
 В.В. Брюхов – науч. сотр. отдела лучевой диагностики НЦН РАМН.

10  
лет

ФАРМАСОФТ

# МЕКСИДОЛ®

Оригинальный российский антигипоксанта и антиоксиданта прямого действия

*Возрождает энергию жизни!*



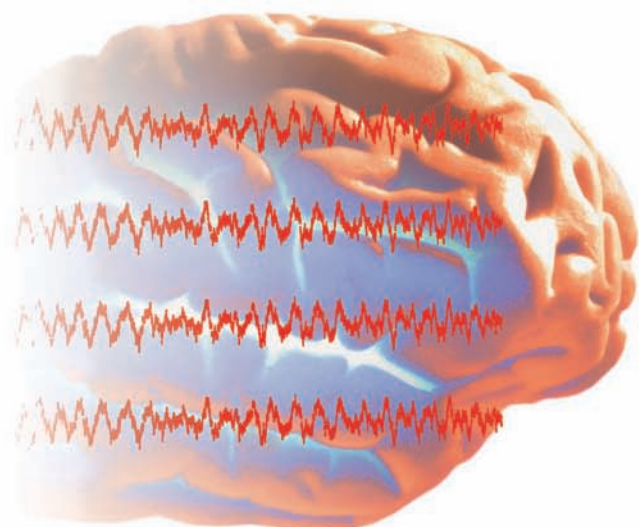
[www.mexidol.ru](http://www.mexidol.ru)  
[www.pharmasoft.ru](http://www.pharmasoft.ru)

## ПРИМЕНЕНИЕ МЕКСИДОЛА В НЕВРОЛОГИИ

- ▶ Острые нарушения мозгового кровообращения
- ▶ Хроническая церебральная ишемия
- ▶ Дисциркуляторная, дисметаболическая, посттравматическая, токсическая, смешанная энцефалопатии
- ▶ Вертебро-базилярная недостаточность
- ▶ Черепно-мозговая травма
- ▶ Вегето-сосудистая дистония, астении
- ▶ Лёгкие когнитивные расстройства атеросклеротического генеза
- ▶ Тревожные расстройства при невротических и неврозоподобных состояниях
- ▶ Полиневропатии различного генеза

\* Утвержден распоряжением Правительства Российской Федерации от 29 марта 2007г. №376-р под группировочным названием этилметилгидроксипиридина сукцинат.  
\*\* Утвержден приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 1 августа 2007г. №513 под группировочным названием этилметилгидроксипиридина сукцинат.  
Лечение препаратом врач осуществляет в соответствии с инструкцией по применению, утверждённой ФС Росздравнадзор.

## Новая жизнь сосудов и клеток головного мозга



## ЭНЦЕФАБОЛ®

пиритинол

- Увеличивает уровень АТФ в эритроцитах
- Снижает агрегацию эритроцитов
- Повышает высвобождение ацетилхолина в синапсах
- Улучшает микроциркуляцию в головном мозге
- Активирует метаболизм глюкозы в тканях мозга
- Стабилизирует мембраны межнейронной передачи



NYCOMED

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

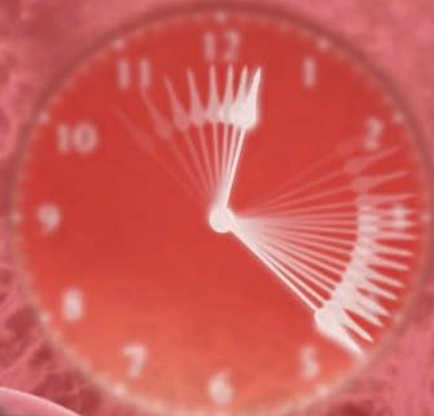


# Цераксон® ЦИТИКОЛИН

## НЕ УПУСТИ ВРЕМЯ

### Инновационный нейропротектор с доказанной эффективностью

- Уменьшает объём поражения мозга при ишемическом инсульте<sup>1</sup>
- Способствует восстановлению неврологических нарушений при инсульте и ЧМТ<sup>2</sup>
- Улучшает когнитивную функцию<sup>3</sup>



1. Andersen M, Overgaard K, Meden P, et al. Stroke 1999; 30: 1464-1471. 2. Tazaki Y, Sakai F, Otomo E, et al. Stroke 1988; 19: 211-216. 3. Spiers PA, Myers D, Hochanadel GS, et al. Arch Neurol 1996; 53: 441-448.  
Рег. номер: ЛСР 000888 от 31.05.2007 для перорального раствора, ЛСР 002287/07 от 17.08.07 для инъекционных форм.

Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Полная информация в инструкции по применению. ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»: 119048, Москва, ул. Шаболовка, 10, корпус 2, т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625, www.nycomed.ru

SRV02705



# АКТОВЕГИН® энергия жизни

### Области применения в составе комплексной терапии при лечении различных неврологических заболеваний

- **Острый период инсульта, постгипоксической энцефалопатии, ЧМТ:**  
по 250–500 мг 10–20% раствора в/в капельно 10–14 дней, далее по 400–800 мг (10–20 мл) в/в капельно 10 дней, не менее 3 недель
- **Реабилитационный период:**  
по 400–800 мг (10–20 мл) в/в капельно 10–14 дней, далее по 1-2 таблетки 3 раза в день, не менее 3 недель
- **Дисциркуляторная энцефалопатия различного генеза:**  
по 400–800 мг (10–20 мл) в/в капельно 10–14 дней, далее по 1-2 таблетки 3 раза в день, не менее 3 недель



www.actovegin.ru  
www.nycomed.ru

ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»:  
119049 г. Москва, ул. Шаболовка, 10, корпус 2, 4 этаж.  
Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25

Переводчик: Эвелина Игнаткина, МЗ РФ

ДР/Ремесло/1/04/05

# Мозговой кровоток в острейшем периоде полушарного ишемического инсульта: клинический и КТ-перфузионный анализ

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

Научный центр неврологии РАМН, Москва

*Исследование мозгового кровотока у пациентов с острым ишемическим инсультом с помощью перфузионной компьютерной томографии (ПКТ) позволяет получить количественные данные о таких показателях, как церебральный объем крови (Cerebral Blood Volume, CBV), мозговой кровоток (Cerebral Blood Flow, CBF) и среднее время прохождения крови (Mean Transit Time, МТТ). Обследовано 30 пациентов в первые 24 часа от начала ишемического супратенториального инсульта, среди которых преобладали больные с инсультом умеренной и тяжелой степени (оценка по шкале NIHSS в среднем составляла 11,5 баллов). Всем пациентам проводилась ПКТ в 1-е, 3-и и 10-е сут. и МРТ в режиме диффузионно-взвешенного изображения (ДВ-МРТ) в 1-е сут. Показано, что в острейшем периоде очаг ишемии характеризуется снижением CBF (10,0 мл/100 г х мин) и CBV (1,9 мл/100 г) и увеличением МТТ (11,3 с). При этом зона измененного CBV соответствует очагу инфаркта на ДВ-МРТ ( $r=0,91$ ), т.е. ткани с необратимыми ишемическими изменениями, и ее размеры уступают зонам измененных CBF и МТТ. Это различие отражает зону «пенумбры». В зоне «пенумбры» отмечается снижение CBF и увеличение МТТ по сравнению с интактным полушарием, а в «ядре» инфаркта — изменение всех перфузионных параметров. При этом «пенумбра» и «ядро» инфаркта отличаются по показателям CBF и CBV, однако это различие нивелируется уже к 3-м сут. В дальнейшем восстановление кровотока в «ядре» инфаркта характеризуется увеличением CBV. Установлен прогностический индекс, позволяющий предсказать трансформацию ишемизированной ткани в зону инфаркта, которым является снижение CBV более чем на 12% по сравнению с интактным полушарием.*

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, мозговой кровоток, перфузионная КТ, диффузионно-взвешенная МРТ.

**И**шемический инсульт является одной из ведущих причин заболеваемости, смертности и инвалидизации во всем мире [3]. Основа патогенеза ишемического инсульта (ИИ) — гипоксия, развивающаяся вследствие локального снижения мозгового кровотока, которое запускает различные патофизиологические реакции, в том числе торможение синтеза белка, деполяризацию мембран и гибель нейронов [17, 19, 25]. Определение состояния мозгового кровотока в ишемизированной ткани мозга с помощью передовых технологий нейровизуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или перфузионная компьютерная томография (ПКТ) в настоящее время является одной из актуальных задач ангионеврологии, поскольку это позволяет судить о жизнеспособности нейронов в очаге ишемии и в оптимальные сроки применять наиболее эффективные терапевтические и хирургические вмешательства, оценивать их эффективность и определять дальнейший прогноз заболевания [11, 13, 25].

Целью исследования явилось изучение изменений мозгового кровотока в острейшем периоде полушарных ишемических инсультов с помощью технологии ПКТ. В задачи работы входило выяснение характера нарушений мозгового кровотока по данным ПКТ, определение соотношения функциональных изменений при ПКТ со структурными изменениями, выявленными при диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии (ДВ-МРТ) головного мозга, а также оценка данных ПКТ в динамике течения заболевания на фоне проводимой терапии и их связи с

патогенетическим подтипом инсульта, клиническими проявлениями заболевания и его исходом.

## Характеристика больных и методов исследования

*Пациенты.* Обследовано 30 пациентов (9 женщин и 21 мужчина в возрасте от 33 до 75 лет, средний возраст — 59 лет). Основными критериями включения в исследование были наличие у пациента впервые развившегося полушарного ишемического инсульта в течение 24 часов, возраст от 18 до 80 лет и степень неврологического дефицита  $\geq 5$  баллов по шкале инсульта Национального института здоровья США (NIHSS) [10], а также отсутствие противопоказаний к МРТ- и КТ-исследованию. Всем пациентам проводилось детальное клиническое и инструментальное обследование, которое включало оценку неврологического статуса на 1-е, 3-и и 10-е сут. от начала заболевания, физикальное обследование, исследование системы гемостаза, ЭКГ, дуплексное сканирование магистральных артерий головы и транскраниальное дуплексное сканирование, УЗИ сердца. Все это позволяло определить патогенетический подтип инсульта. Проводилось стандартное лечение антиагрегантами и препаратами гидроксипропилкрахмала, вводились нейротропные и антиоксиданты. В течение первых суток от начала заболевания выполнялась ДВ-МРТ головного мозга, по результатам которой определялись локализация и исходный размер ишемического повреждения. ПКТ проводилась на 1-е, 3-и и 10-е сут. от начала инсульта.

**Перфузионная компьютерная томография.** ПКТ представляет собой наиболее востребованный в настоящее время метод оценки мозгового кровотока, который позволяет дать количественную оценку церебральной перфузии [4, 18, 22, 28]. Его сутью заключается в количественном измерении кровотока путем оценки изменений рентгеновской плотности ткани во время прохождения внутривенно введенного контрастного вещества. Данные, получаемые при ПКТ, представляют собой карты параметров мозгового кровотока, нанесенные на соответствующий аксиальный срез КТ, что позволяет рассчитать их в выбранных участках мозга. Основные перфузионные параметры включают в себя: церебральный объем крови (Cerebral Blood Volume, CBV) – общий объем крови в выбранном участке мозговой ткани, который измеряется в миллилитрах крови на 100 г мозгового вещества (мл/100 г); церебральный кровоток (Cerebral Blood Flow, CBF) – скорость прохождения определенного объема крови через заданный объем ткани мозга за единицу времени, измеряется в миллилитрах крови на 100 г мозгового вещества в минуту (мл/100 г x мин); среднее время прохождения крови (Mean Transit Time, МТТ) – среднее время, за которое кровь проходит по сосудистому руслу выбранного участка мозговой ткани, измеряется в секундах (с). Эти три параметра связаны соотношением:

$$CBV = CBF \times МТТ.$$

В свою очередь, мозговой кровоток (МК или CBF) определяется церебральным перфузионным давлением (ЦПД) и сосудистым сопротивлением (СС):

$$МК = ЦПД / СС.$$

Таким образом, показатели CBV и СС, а также МТТ и ЦПД, связаны обратной зависимостью.

В исследовании использовался протокол ПКТ при первом прохождении контрастного вещества, заключающийся в динамическом сканировании исследуемых областей со скоростью 1 срез/с через 5 с после начала внутривенного введения йодсодержащего контраста (объем – 40 мл, скорость введения – 5 мл/с). Сканирование проводилось на уровне ишемического очага, определенного с помощью предварительно выполненной ДВ-МРТ. ПКТ-исследование выполнялось с помощью 16-срезового мультиспирального компьютерного томографа Philips Brilliance 16P (Royal Philips Electronics, Голландия) и автоматического инжектора KB CT 9000 ADV (Mallinckrodt, США). Для обработки данных ПКТ использовалась программа из пакета Extended Brilliance Workspace (Royal Philips Electronics, Голландия). МРТ-исследование проводилось с помощью томографов Magnetom Symphony 1,5 Т и Magnetom Avanto 1,5 Т (Siemens AG, Германия). Расчет площади очага изменений на диффузионно-взвешенных изображениях (ДВИ) и ПКТ-картах проводился с помощью программы ImageJ версии 1.38x (Национальный институт здоровья США).

**Статистический анализ.** Статистический анализ проводился с использованием методов оценки непараметрических данных с вычислением медианы и межквартильного интервала (25–75-й процентиля) при описательной статистике количественных признаков, критерия Уилкоксона при сравнении 2 связанных признаков, непараметрического дисперсионного анализа по Фридмену при сравнении >2 связанных признаков, критерия Манна-Уитни при

сравнении 2 несвязанных признаков, критерия Краскелла-Уоллиса при сравнении >2 связанных признаков, поправки Бонферрони при множественных сравнениях, метода ранговой корреляции по Спирмену; применялась программа Statistica версии 6.0 (StatSoft Inc., США, 2001). Анализ с использованием ROC-кривых проводился с помощью пакета Attestat версии 10.6.1 (Гайдышев И.П., 2009) и Интернет-калькулятора для построения ROC-кривых JROCFIT версии 1.0.2/JLABROC4 версии 1.0.1 (Johns Hopkins University, США, 2007).

## Результаты

### Клинические данные

В результате анализа клинической картины заболевания и данных лабораторных и инструментальных методов исследования установлено следующее распределение пациентов по подтипам ишемического инсульта: кардиоэмболический подтип – 17 пациентов (57%), атеротромботический подтип – 12 (40%), лакунарный инсульт – 1 пациент (3%). Пациенты с легким инсультом (оценка по шкале NIHSS в 1-е сут. <8 баллов) составляли 27% (8 чел.), с инсультом умеренной тяжести (от 8 до 16 баллов включительно) – 50% (15) и с тяжелым инсультом (>16 баллов) – 23% (7). В среднем выраженность неврологического дефицита при поступлении составляла 11,5 баллов по шкале NIHSS (7,3–6,0 баллов; здесь и далее в скобках указан межквартильный размах). В клинической картине преобладали двигательные нарушения – парез конечностей различной степени выраженности, который встречался у 95% пациентов, нарушение речи (53%), угнетение уровня сознания, чаще всего – до оглушения (37%). Среди фоновой патологии наиболее часто отмечались: артериальная гипертония (84%), атеросклероз с поражением магистральных артерий каротидной системы (79%), нарушения ритма сердца, как правило, фибрилляция предсердий и экстрасистолия (58%), сахарный диабет 2-го типа (26%), реже – структурные изменения сердца, такие как открытое овальное отверстие (2 случая), миксома ушка левого предсердия (1 случай), инфекционное поражение клапанного аппарата сердца (бактериальный эндокардит – 1 случай) и нарушения свертывающей системы крови (антифосфолипидный синдром – 2 случая).

В течение 10 дней исследования умерли 2 пациента (мужчина 74 лет и женщина 75 лет с исходной оценкой по шкале NIHSS 21 балл и 19 баллов, соответственно). У остальных пациентов в течение острого периода заболевания отмечался регресс неврологической симптоматики: на 3-е сут. от начала заболевания средняя оценка по NIHSS составляла 10,5 баллов (6,0–16,5), на 10-е сут. – 8,5 баллов (3,8–11,8) (различия между 1-ми, 3-ми и 10-ми сут. заболевания были статистически значимыми,  $p < 0,01$ ).

### Результаты ПКТ

Время от начала заболевания до проведения ПКТ составило в среднем по всей группе обследованных больных 13,5 час (7,4–20,3). При ПКТ в 1-е сут. инсульта в соответствующем полушарии у 28 пациентов (93%) были выявлены зоны снижения мозгового кровотока, что проявлялось в виде снижения CBF и CBV и увеличения МТТ по сравнению с симметричными участками противоположного полушария (табл. 1). Полученные показатели мозгового кровотока в пораженном полушарии отличались от нормальных значе-

таблица 1: Значения перфузионных параметров в зоне нарушения мозгового кровотока и в неповрежденном полушарии в 1-е сут. от начала инсульта

Полушарие	CBF, мл/100 г х мин	CBV, мл/100 г	МТТ, с
Пораженное	10,0 (4,5–20,1)	1,9 (0,9–2,8)	11,3 (7,8–17,9)
Неповрежденное	47,0 (33,0–70,3)	3,4 (2,8–5,0)	5,0 (3,9–5,9)

Примечание. Все значения приведены в виде: медиана (25-й процентиль – 75-й процентиль). Все показатели в пораженном и неповрежденном полушарии различаются статистически значимо ( $p < 0,01$ ).

ний по данным литературы [28] и соответствовали диапазону значений при инфаркте мозга [7, 14]. Размер очага с измененными перфузионными параметрами составлял в среднем 2836,0 мм<sup>2</sup> [1415,0–3863,0], 1129,0 мм<sup>2</sup> [665,0–2184,0] и 2807,0 мм<sup>2</sup> [1492,0–4222,0] для CBF, CBV и МТТ, соответственно. Была выявлена четкая положительная корреляция между размером зоны сниженного мозгового кровотока и выраженностью исходного неврологического дефицита ( $r=0,69$ ,  $r=0,64$  и  $r=0,65$  для CBF, CBV и МТТ, соответственно;  $p < 0,01$  для всех параметров), а также клиническим исходом заболевания (оценка по шкале NIHSS на 10-е сут.) – значения коэффициента корреляции составили  $r=0,62$ ,  $r=0,66$  и  $r=0,59$  для CBF, CBV и МТТ, соответственно, при  $p < 0,01$  для всех параметров.

Исходно очаги снижения мозгового кровотока отсутствовали у 2 пациентов с наиболее легким инсультом (атеротромботический и кардиоэмболический подтип; исходная оценка по шкале NIHSS – 5 и 6 баллов, соответственно). На 3-и сут. от начала заболевания отмечалось восстановление нарушенного мозгового кровотока в зоне инфаркта еще у 3 пациентов с лакунарным, атеротромботическим и кардиоэмболическим подтипами инсульта (всего вместе с первыми двумя больными – у 17%). На 10-е сут. от начала заболевания восстановление мозгового кровотока произошло в общей сложности у 9 пациентов (всего 30%), в т.ч. у 4 пациентов с атеротромботическим, у 4 пациентов с кардиоэмболическим и у одного пациента с лакунарным подтипом инсульта. В 2 случаях при инсульте кардиоэмболического подтипа у пациентов развилась геморрагическая трансформация инфаркта, в связи с чем завершающее исследование ПКТ у них не проводилась.

Между группой пациентов, у которых к 10-м сут. произошло восстановление мозгового кровотока, и пациентами, у которых к этому времени сохранялись изменения на перфузионных картах, не было выявлено значимых различий по исходной степени тяжести инсульта по шкале NIHSS ( $p=0,27$ ), по площади очага на диффузионно-взвешенных изображениях (ДВИ) ( $p=0,61$ ) и по площади зоны снижения CBV ( $p=0,93$ ), однако отмечалась тенденция к уменьшению размеров зон сниженного CBF и увеличенного МТТ в группе пациентов без очагов к 10-м сут. ( $p=0,07$  для обоих сравнений). Не было отличий между группами по частоте распределения больших, средних и малых инфарктов (по данным ДВ-МРТ в соответствии с классификацией Н.В. Верещагина и соавт., 1986 [1];  $p > 0,05$ ), однако среди пациентов, у которых к 10-м сут. не наблюдалось очагов сниженной перфузии, инфаркт отмечался лишь у одного (классифицирован как большой), тогда как в группу больных с наличием очагов сниженной перфузии входило 4 пациента с большими инфарктами. Эти две группы не отличались и по распределению внутри них пациентов по подтипам инсульта. Так, в группе с сохраняющимися к 10-м сут. перфузионными нарушениями число пациентов с кардиоэмболическим и атеротромботическим инсультом было 9 и 7 (56% и 44%, соответственно), тогда как в группе без очагов на ПКТ-картах число пациентов с кардиоэмболическим и атеротромботическим подтипами инсульта составило по 4 чел., в нее также вошел один пациент с лакунарным инсультом (44%, 44% и 1%, соответственно).

При сравнении размеров зон измененной перфузии на различных перфузионных картах было выявлено, что размеры очагов измененных CBF и МТТ значимо преобладают над зоной снижения CBV ( $p=0,03$  и  $p=0,01$ , соответственно) и не отличаются друг от друга ( $p=0,64$ ) (рис. 1). На 3-и сут. от начала заболевания различий по площади зон изменения перфузионных параметров не отмечалось. На 10-е сут. соотношения площадей зон измененной перфузии возвращались к исходному уровню: зоны измененных CBF и МТТ преобладали над очагом снижения CBV ( $p=0,047$  и  $p=0,002$ , соответственно) и не отличались друг от друга ( $p=0,078$ ).

С течением заболевания отмечалось уменьшение площади зоны снижения CBF (достоверные различия между 1-ми и

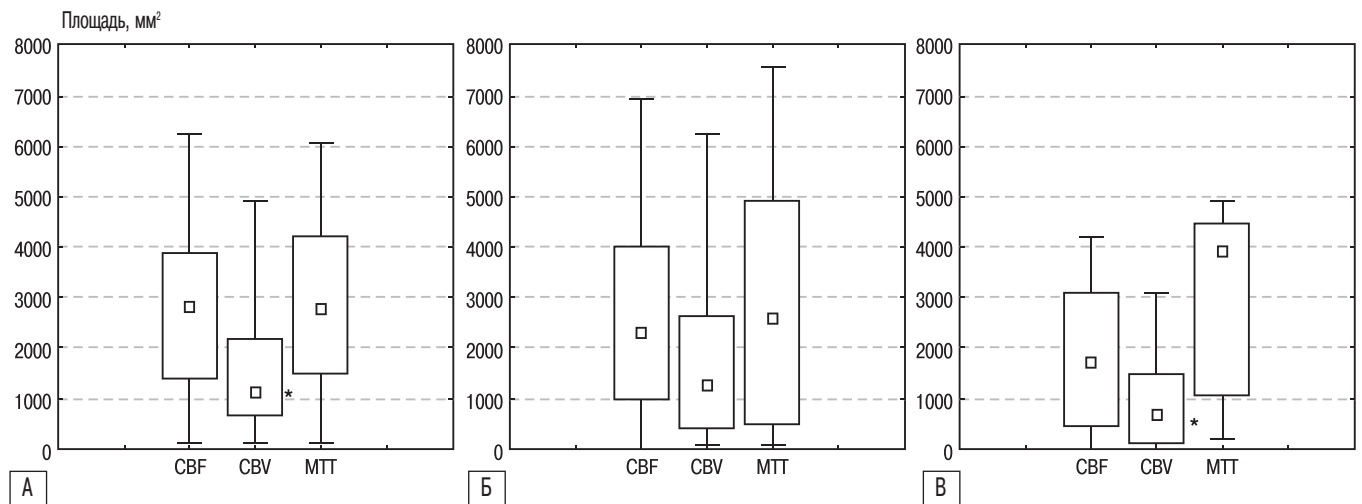


рис. 1: Соотношение площади зон нарушенной перфузии:

Примечание. А – 1-е сут. от начала заболевания; Б – 3-е сут. от начала заболевания; В – 10-е сут. от начала заболевания.

\* Значимые различия между размерами очага на карте CBV и картами CBF и МТТ,  $p < 0,05$ .

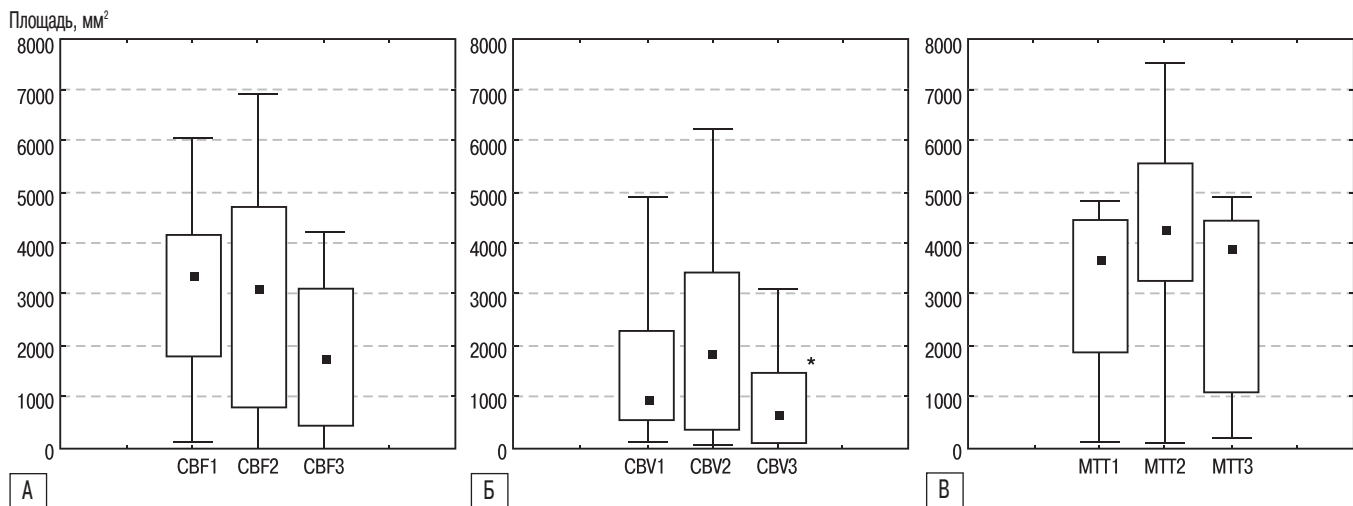


рис. 2: Изменения площади зон нарушения перфузии на протяжении 10 дней острого периода инсульта  
Примечание. А – 1-е сут. от начала заболевания; Б – 3-е сут. от начала заболевания; В – 10-е сут. от начала заболевания.  
\*Значимые различия между размерами очага на карте CBV между 1-ми и 10-ми сут.,  $p=0,015$ .

10-ми сут. и между 3-ми и 10-ми сут.,  $p<0,001$  и  $p<0,002$ , соответственно) и CBV (достоверные различия между 1-ми и 10-ми сут. и между 3-ми и 10-ми сут.,  $p<0,001$  для обоих сравнений). Аналогичная тенденция была выявлена для зоны увеличения МТТ (при анализе различий между 1-ми и 10-ми сут. и между 3-ми и 10-ми сут., соответственно,  $p=0,018$  и  $p=0,017$ ). После исключения из анализа пациентов, у которых к 10-м сут. зоны измененной перфузии исчезали, можно было отметить лишь тенденцию к уменьшению зоны сниженного CBF через 10 дней по сравнению с 1-ми и 3-ми сут. инсульта ( $p=0,020$  и  $p=0,023$ , соответственно) (рис. 2). Значимо уменьшалась площадь зоны снижения CBV к 10-м сут. по сравнению с 1-ми сут.

( $p=0,015$ ); отмечалась тенденция к ее уменьшению в интервале между 3-ми и 10-ми сут. ( $p=0,019$ ). Размер очага измененного МТТ не изменялся ( $p>0,017$  для всех сравнений). Значимых изменений размеров очага ни на одной из перфузионных карт в течение первых 3 сут. зарегистрировано не было.

**Результаты МРТ в режиме ДВИ и их связь с перфузионными изменениями**

У всех пациентов при ДВ-МРТ были выявлены инфаркты головного мозга в виде зон сигналов повышенной интенсивности на ДВИ с фактором взвешенности  $b=1000$ ,

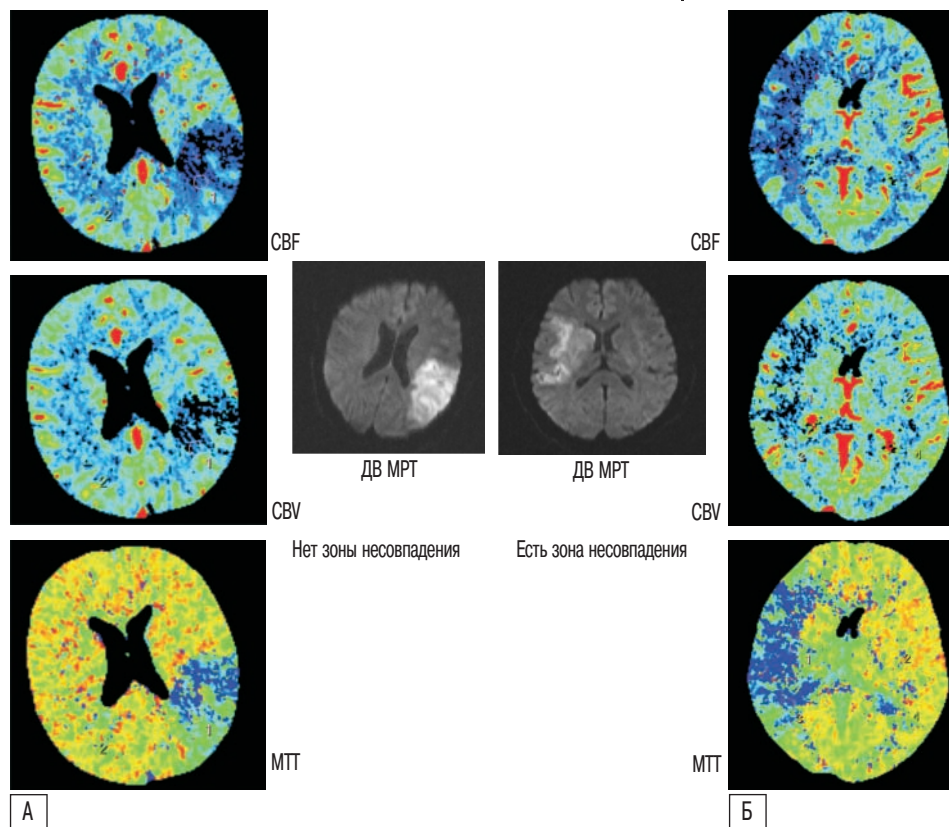


рис. 3: Пациенты с «зоной несовпадения» между размерами очага на ДВ-МРТ и зоной перфузионных изменений на картах CBF и МТТ (А) и без нее (Б):

(А) Пациент А., 52 г. ПКТ выполнена через 4,8 час после развития инсульта. Зона измененного МР-сигнала в теменно-височной области левого полушария большого мозга совпадает с зоной измененных характеристик (CBF, МТТ и CBV).

(Б) Пациент Б., 51 г. ПКТ выполнена через 5 час после развития инсульта. Зона измененного МР-сигнала в височной области, подкорковых структурах и верхней лобной извилине правого полушария большого мозга соответствует зоне сниженного CBV на перфузионных картах. Размеры зоны снижения CBF и увеличения МТТ превышают размер очага на ДВ-МРТ, захватывая лобную, височную доли, подкорковые структуры и частично затылочную долю правого полушария.



медиана площади которых составила 1205,0 мм<sup>2</sup> (538,0–2195,5 мм<sup>2</sup>). У пациентов преобладали инфаркты среднего размера (50%), меньшую долю составляли малые (27%) и большие (20%) инфаркты, лишь у одного пациента очаг ишемии был обширным (3%).

При оценке корреляции между размерами очага повышенной интенсивности сигнала на ДВИ (структурные изменения) и площадью очагов на перфузионных картах (функциональные изменения) при исходном исследовании наиболее сильная положительная зависимость была отмечена для параметра CBV ( $r=0,91$ ,  $p<0,01$ ). Также положительная, но несколько менее сильная взаимосвязь с размерами зоны измененной диффузии, отмечалась и для других перфузионных параметров ( $r=0,76$ ,  $p<0,01$  для CBF и  $r=0,74$ ,  $p<0,01$  для MTT).

Визуальное сравнение перфузионных карт и данных ДВ-МРТ позволило выделить группу пациентов, у которых при исходном исследовании отмечалось несовпадение между размерами очага на ДВ-МРТ и зоной перфузионных изменений на картах CBF и MTT (рис. 3). Число пациентов с зоной обратимого нарушения мозгового кровотока, или «пенумброй» (т.е. с наличием участков мозга, в которых отмечалось изменение CBF и MTT при неизменном сигнале на ДВИ), составило 21 (70% от числа пациентов с наличием зоны измененных параметров перфузии). В эту группу входили 12 пациентов с кардиоэмболическим и 9 пациентов с атеротромботическим подтипом инсульта, тогда как группу из 9 пациентов без «пенумбры» составляли 5 больных с кардиоэмболическим, 3 пациента с атеротромботическим и 1 больной с лакунарным инсультом. Различия между этими группами пациентов отмечались по размерам очагов на ПКТ-картах и ДВИ (площади зон изменения CBF, CBV и MTT, а также изменения диффузии преобладали в группе с «пенумброй»,  $p<0,001$ ,  $p=0,046$ ,  $p=0,004$  и  $p=0,020$ , соответственно), при этом различий по исходной тяжести неврологического дефицита и исходу инсульта на 10-е сут., а также по времени от начала заболевания до проведения ДВ-МРТ и ПКТ-исследования, выявлено не было. У пациентов с наличием «пенумбры» было отмечено значимое превышение исходной площади зон измененного CBF и MTT по сравнению с площадью измененной диффузии ( $p=0,001$  и  $p<0,001$ , соответственно) и отсутствие различий при сравнении очага на ДВ-МРТ и карте CBV. В группе без зоны «пенумбры» исходных различий по площади между зонами измененных CBF, CBV и MTT по сравнению с площадью измененной диффузии выявлено не было. У пациентов обеих групп отмечался значимый регресс неврологической симптоматики к 10-м сут. заболевания ( $p=0,002$  для группы с «пенумброй» и  $p=0,001$  для группы без нее).

#### Характер перфузионных изменений в группе пациентов с наличием зоны «пенумбры»

Мы проводили измерение перфузионных параметров в «зоне совпадения» перфузионных нарушений и очага измененной диффузии (зона «ядра» инфаркта) и в зоне «пенумбры», а также в соответствующих областях интактного полушария в динамике заболевания (табл. 2, рис. 4 и 5). Кроме того, рассчитывались относительные показатели перфузии, представляющие собой отношение значений CBF, CBV, MTT в нормальной ткани к значениям соответствующих показателей в зоне ишемии в контрлатеральном полушарии. Использование нормализованных показателей, а не абсолютных значений CBF, CBV и MTT, обусло-

влено значительной вариабельностью последних в зависимости от размеров и локализации выбранных областей интереса при анализе перфузионных карт, а также индивидуальных гемодинамических особенностей каждого пациента, таких, как сердечный выброс, периферическое сопротивление сосудов, локализации очага и т.д.

В зоне, соответствующей «ядру» инфаркта, отмечалось значимое снижение CBF, CBV и увеличение MTT по сравнению с контрлатеральной гемисферой ( $p<0,001$ ). Также CBF и CBV были снижены и в сравнении с показателями в зоне «пенумбры» ( $p<0,001$ ), значения MTT значимо не отличались. «Пенумбра» отличалась от соответствующих участков интактного полушария только по CBF и MTT ( $p<0,001$  для обоих сравнений).

На 3-и сут. сохранялись различия по CBF, CBV и MTT между зоной «ядра» инфаркта и интактным полушарием ( $p=0,001$ ,  $p=0,037$  и  $p=0,007$ , соответственно), однако различия по сравнению с показателями в зоне «пенумбры»

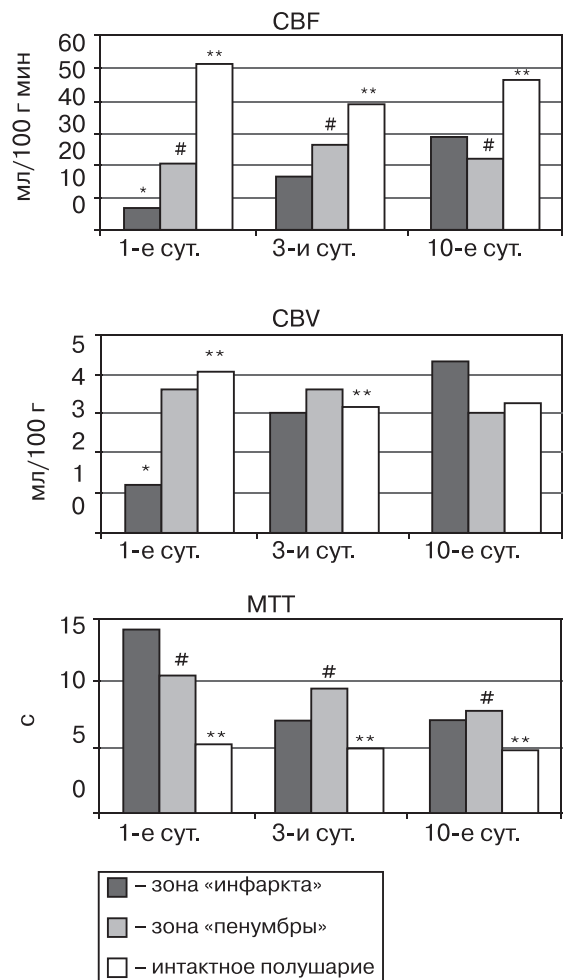


рис. 4: Перфузионные параметры в зоне «ядра» инфаркта, «пенумбры» и соответствующих отделах интактного полушария в 1-е, 3-и и 10-е сут. от начала инсульта

\* Значимые различия между значениями CBF и CBV в зоне «ядра» инфаркта и «пенумбры»,  $p<0,001$ .

\*\* Значимые различия между значениями перфузионных параметров в зоне «ядра» инфаркта и в интактном полушарии,  $p<0,05$ .

# Значимые различия между значениями перфузионных параметров в зоне «пенумбры» и в интактном полушарии,  $p<0,05$ .

таблица 2: Значения перфузионных параметров в зоне «ядра» инфаркта, «пенумбры» и соответствующих отделах интактного полушария в 1-е, 3-и и 10-е сут. инсульта

	Область интереса	CBF, мл/100 г х мин	CBV, мл/100 г	МТТ, с
1-е сут.	<b>Зона «инфаркта»</b>			
	«Ядро» инфаркта	6,7 (2,7–15,7)*	1,2 (0,6–2,4)*	13,9 (8,1–20,9)
	Интактное полушарие	51,1 (38,9–72,4)**	4,1 (3,0–5,0)**	5,1 (3,7–5,9)**
	Относительные показатели	8,0 (3,9–15,1)	3,2 (1,3–5,7)	0,4 (0,2–0,5)
	<b>Зона «пенумбры»</b>			
	«Пенумбра»	20,8 (16,5–26,5)#	3,6 (2,9–4,7)	10,5 (7,6–19,3)#
	Интактное полушарие	52,5 (32,8–71,7)	4,0 (3,5–5,5)	5,5 (3,6–6,1)
Относительные показатели	2,2 (1,5–2,7)	1,0 (0,7–1,4)	0,4 (0,4–0,6)	
3-и сут.	<b>Зона «инфаркта»</b>			
	«Ядро» инфаркта	16,6 (8,7–30,8)	3,0 (1,8–3,4)	7,1 (5,8–18,2)
	Интактное полушарие	43,0 (31,4–57,3)**	3,5 (2,7–4,8)**	5,2 (4,7–6,0)**
	Относительные показатели	2,1 (0,9–5,7)	1,3 (0,8–1,8)	0,7 (0,3–1,0)
	<b>Зона «пенумбры»</b>			
	«Пенумбра»	26,2 (14,4–30,4)#	3,6 (2,4–5,3)	9,4 (6,9–12,6)#
	Интактное полушарие	34,7 (24,4–74,9)	2,8 (2,2–4,8)	4,8 (4,1–6,2)
Относительные показатели	1,6 (1,0–3,0)	0,8 (0,5–1,4)	0,5 (0,4–0,8)	
10-е сут.	<b>Зона «инфаркта»</b>			
	«Ядро» инфаркта	28,7 (12,7–52,0)	4,3 (2,3–5,5)	7,2 (6,5–10,1)
	Интактное полушарие	54,4 (34,4–80,0)**	3,8 (2,6–5,7)	4,5 (3,9–5,7)**
	Относительные показатели	1,9 (1,0–3,8)	0,9 (0,6–3,4)	0,6 (0,5–0,8)
	<b>Зона «пенумбры»</b>			
	«Пенумбра»	22,4 (13,8–35,2)#	3,0 (2,6–4,4)	7,8 (7,5–10,8)#
	Интактное полушарие	40,0 (21,0–58,2)	2,7 (2,2–4,3)	5,1 (4,3–6,2)
Относительные показатели	1,5 (0,9–2,8)	0,9 (0,6–1,4)	0,6 (0,5–0,8)	

Примечание. Все значения приведены в виде: медиана (25-й процентиль – 75-й процентиль).  
 \* – значимые различия между значениями CBF и CBV в зоне «ядра» инфаркта и «пенумбры»,  $p < 0,001$ ;  
 \*\* – значимые различия между значениями перфузионных параметров в зоне «ядра» инфаркта и в интактном полушарии,  $p < 0,05$ ;  
 # – значимые различия между значениями перфузионных параметров в зоне «пенумбры» и в интактном полушарии,  $p < 0,05$ .

нивелировались ( $p=0,550$ ,  $p=0,108$  и  $p=0,977$ , соответственно). В зоне «пенумбры» и противоположном полушарии по-прежнему различались только CBF и МТТ ( $p=0,021$  и  $p < 0,001$ , соответственно).

К 10-м сут. исчезали различия между зоной «ядра» инфаркта и противоположным полушарием по значению CBV ( $p=0,823$ ), сохраняясь лишь для CBF и МТТ ( $p=0,037$  и  $p=0,002$ , соответственно); различия в сравнении с показа-

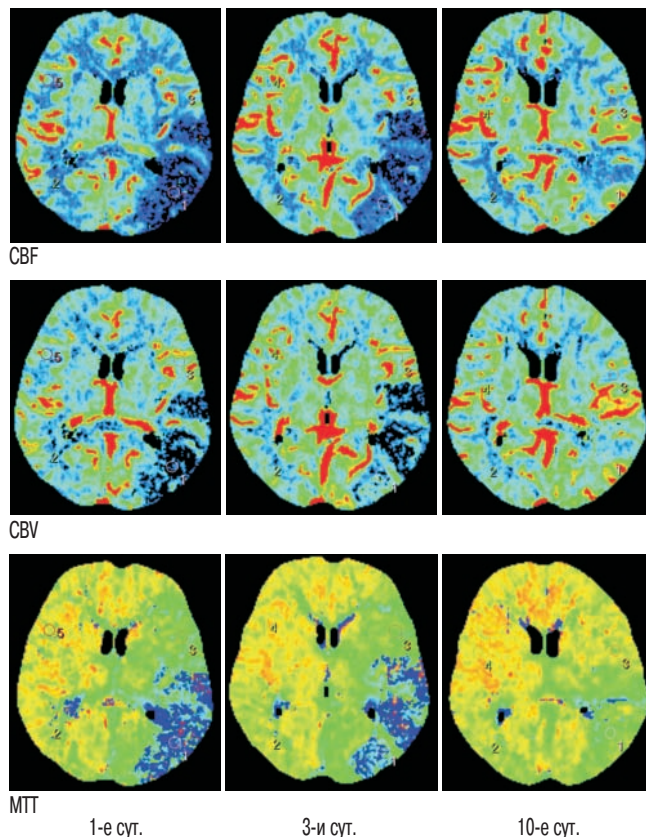


рис. 5: Восстановление кровотока на протяжении 10-ти дней по данным ПКТ. Пациент С., 67 лет. В 1-е сут. от начала заболевания на ПКТ (выполнена через 9 час после развития инсульта) отмечается зона снижения церебральной перфузии в затылочной, височной и частично лобной долях и подкорковых структурах левого полушария большого мозга. На 3-и сут. размеры зон измененных перфузионных параметров несколько уменьшаются. К 10-м сут. отмечается практически полное восстановление кровотока, сохраняется небольшая зона снижения CBF и CBV в височной доле, зона увеличенного МТТ в височной и затылочной долях, частично в подкорковых структурах левого полушария.

телями в зоне «пенумбры» по-прежнему отсутствовали. В зоне «пенумбры» характер различий с интактным полушарием оставался таким же – CBF был ниже, а МТТ – выше по сравнению с контрлатеральной гемисферой ( $p=0,040$  и  $p=0,001$ , соответственно).

С течением времени отмечалось увеличение значений CBF на 10-е сут. по сравнению с 1-ми сут. ( $p=0,002$ ) и значений CBV на 3-и сут. и на 10-е сут. по сравнению с 1-ми сут. ( $p=0,010$  и  $p=0,005$ , соответственно) в зоне «ядра» инфаркта. Значимых ( $p > 0,05$ ) изменений МТТ не отмечено. В зоне «пенумбры» изменений показателей перфузии не наблюдались.

В группе пациентов без зоны «пенумбры» достоверных изменений какого-либо из параметров ПКТ в течение времени выявлено не было.

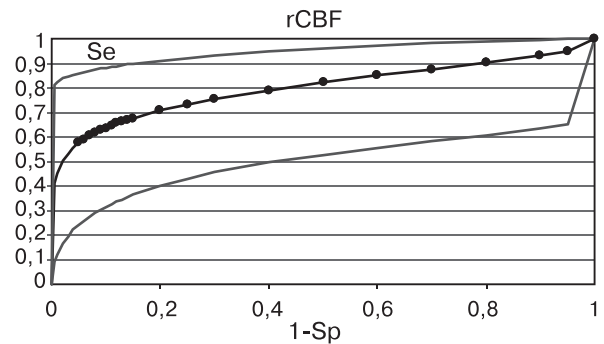
**Прогнозирование исхода церебральной ишемии с помощью ПКТ**

Для оценки того, какие значения перфузионных показателей указывают на дальнейшую «судьбу» вещества мозга в зоне гипоперфузии – формирование инфаркта или восстановление жизнеспособности участков вещества мозга, был

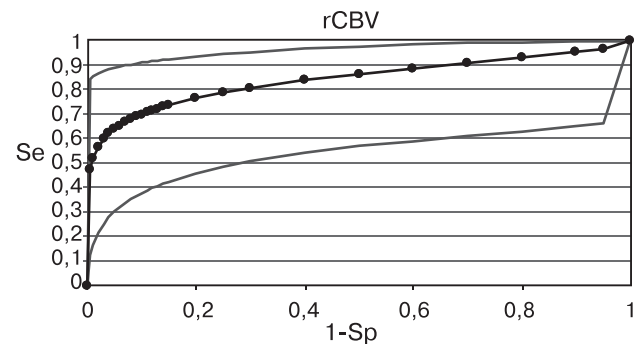
проведен анализ перфузионных параметров с построением т.н. ROC-кривых (англ. *Receiver Operating Characteristic curves*) [15, 16]. Этот анализ, в частности, позволяет оценить чувствительность и специфичность какого-либо показателя для диагностики того или иного состояния, выбрать из нескольких показателей наиболее подходящий для диагностики и определить его пороговые значения. Для проведения ROC-анализа была выделена группа пациентов ( $n=16$ ), у которых размеры зоны гипоперфузии (т.е. зоны сниженного СВФ или удлиненного МТТ) превышали конечные размеры инфаркта на 10-е сут. по данным бесконтрастной КТ. В этой группе были вычислены значения относительных перфузионных показателей (отношение значений показателей ПКТ в непораженном полушарии к показателям на стороне ишемии) в той части зоны гипоперфузии, которая соответствовала нормальной ткани мозга на КТ, выполненной на 10-е сут. В группе пациентов, у которых исходная зона гипоперфузии соответствовала конечным размерам инфаркта ( $n=9$ ; пациенты с «положительным» результатом), вычислялись относительные перфузионные параметры, соответствующие зоне формирования инфаркта на 10-е сут. Для каждого показателя ПКТ была построена ROC-кривая, по оси ординат которой откладывается чувствительность (Se) данного показателя, а по оси абсцисс – значения «1-специфичность» (1-Sp; рис. 6). В соответствии с величиной площади под ROC-кривыми наиболее эффективной является оценка прогноза восстановления жизнеспособности вещества мозга по показателю  $rCBV$ , хотя значимых различий между площадями выявлено не было ( $z < 1,96$  для всех сравнений). В качестве порогового значения  $rCBV$  была выбрана величина 1,13, которая соответствует чувствительности, равной 89%, и специфичности, равной 75%. В практическом отношении это означает, что в условиях локальной церебральной ишемии зона, в которой СВВ снижен минимум на 12% по сравнению с противоположным полушарием, скорее всего, в дальнейшем станет зоной инфаркта.

## Обсуждение

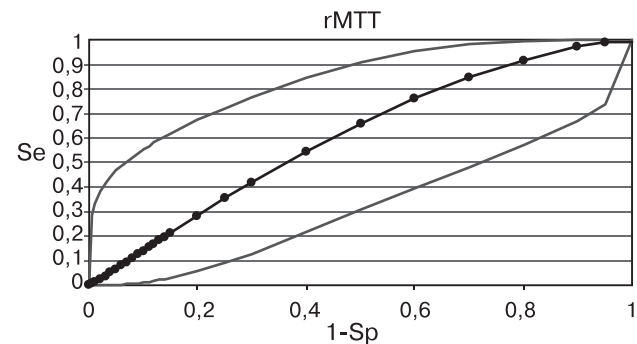
Инфаркт головного мозга при ПКТ-исследовании в первые 24 часа от развития заболевания всегда характеризуется снижением мозгового кровотока в пораженном полушарии. Характер изменений параметров ПКТ объясняется патофизиологическими механизмами нарушения кровотока в зоне ишемии. Известно, что при небольшом снижении церебрального перфузионного давления отмечается компенсаторное расширение церебральных артериол и снижение сосудистого сопротивления, что сопровождается повышением МТТ и СВВ при неизменном СВФ. При дальнейшем снижении церебрального перфузионного давления механизмы ауторегуляции перестают функционировать, расширение церебральных сосудов уже не в состоянии обеспечить достаточную перфузию, что приводит к снижению СВФ и СВВ [22]. В нашем исследовании были представлены пациенты в остром периоде инсульта с уже сформировавшимся ишемическим очагом (в среднем от момента развития инсульта до проведения ПКТ прошло 13,5 час), что подтверждалось результатами ДВИ. К моменту проведения ПКТ в зоне ишемии мы наблюдали снижение СВФ и СВВ наряду с увеличением МТТ, что указывало на срыв ауторегуляции мозгового кровообращения в результате окклюзии приносящего сосуда. Таким образом, наблюдаемая нами картина перфузионных изменений соответствовала имеющимся представлениям о патофизиологических процессах, характерных для острейшего периода церебральной ишемии.



Площадь под кривой AUC = 0,80  
Стандартная ошибка SE = 0,11  
Оптимальное пороговое значение – 5,06  
Чувствительность – 55,56%  
Специфичность – 100%



Площадь под кривой AUC = 0,84  
Стандартная ошибка SE = 0,09  
Оптимальное пороговое значение – 1,13  
Чувствительность – 88,89%  
Специфичность – 75,00%



Площадь под кривой AUC = 0,84  
Стандартная ошибка SE = 0,09  
Оптимальное пороговое значение – 1,13  
Чувствительность – 88,89%  
Специфичность – 75,00%

● ROC-кривая  
— 95%-й доверительный интервал

рис. 6: Прогнозирование восстановления жизнеспособности мозговой ткани по перфузионным показателям с помощью ROC-кривых:  $rCBF$ ,  $rCBV$ ,  $rMTT$  – относительные перфузионные показатели (церебральный кровоток, церебральный объем крови, среднее время прохождения крови, соответственно); Sp – специфичность значения показателя; Se – чувствительность значения показателя.

При сопоставлении результатов ДВ-МРТ, ПКТ и клинической картины заболевания было установлено соответствие размера очага на диффузионно-взвешенном МР-изображении размеру зоны снижения мозгового кровотока при ПКТ и выраженности исходного неврологического дефицита, что соответствует более ранним данным [8].

Если в первые 24 час от начала инсульта снижение кровотока отмечается у всех больных, то на 3-и сут. от начала заболевания на ПКТ-картах зоны снижения мозгового кровотока сохраняются у 83% пациентов. К 10-м сут. снижение мозгового кровотока в пораженном полушарии отмечается у еще меньшего числа пациентов (70%). Исчезновение очагов измененной перфузии отражает регресс неврологического дефицита. Несмотря на то, что значимых различий (по ряду клинических и визуализационных признаков) между пациентами с восстановившимся кровотоком и больными с сохраняющимся перфузионным дефицитом выявлено не было, необходимо отметить тенденцию к большим размерам зон сниженного CBF и увеличенного МТТ в группе пациентов с сохраняющимися зонами нарушения перфузии (в этой группе было большинство пациентов с большими инфарктами мозга).

Соотношение размеров зон измененной перфузии в первые сут. заболевания выглядит следующим образом: наибольшими размерами характеризуются зоны изменения CBF и МТТ, которые преобладают над зоной снижения CBV. Таким образом, зоны снижения CBF и удлинения МТТ в одинаковой степени отражают распространенность ишемических изменений в веществе мозга. При оценке в динамике к 3-м сут. различия между размерами очагов нивелируются и отмечаются вновь на 10-е сут. Интерпретация этих изменений затруднена вследствие малой мощности статистического анализа (исключались пациенты, у которых к 3-м и 10-м сут. очаги нарушенной перфузии исчезали) и требует дальнейшего изучения.

Одним из наиболее важных вопросов в нашем исследовании являлось выяснение, какой из перфузионных параметров наиболее точно характеризует зону необратимо нарушенного кровотока («ядро» инфаркта) на ПКТ. Таким показателем оказался CBV, что отмечается и другими исследователями [12, 27, 31]. Считается, что очаг измененного МР-сигнала в режиме ДВ-МРТ отражает так называемое «ядро» инфаркта, т.е. зону необратимой гибели нейронов [24, 30], а аналогом «ядра» инфаркта на картах ПКТ может считаться зона снижения CBV. Эти результаты были уточнены при анализе рентгенологического исхода инфаркта – с помощью ROC-анализа был выбран наиболее оптимальный (в плане чувствительности и специфичности) параметр, который позволил бы предсказать развитие необратимого повреждения мозговой ткани. Им стал индекс относительного CBV (непораженное/пораженного полушарие), пороговое значение которого составило 1,13 (чувствительность – 89%, специфичность – 75%), что соответствует снижению CBV в пораженном полушарии на 12% по сравнению с интактным полушарием. Таким образом, если различия между CBV в пораженном и непораженном полушарии превышают пороговую величину ( $rCBV > 1,13$ ), то это позволяет предсказать формирование в этом участке ишемии необратимого повреждения – инфаркта.

Проведенный нами анализ представляет собой одну из попыток установить пороговые значения перфузионных параметров. Так, ранее в качестве предиктора трансформации ишемизированной ткани в зону инфаркта предлагалось снижение значений CBF и CBV на 48% и 60%, соответственно, по сравнению с интактным полушарием [21]. В качестве абсолютного порогового значения, отражающего зону инфаркта, предлагалось снижение CBV ниже 2,5 мл/100 г [20]. В одной из работ было показано, что наиболее чувствительным и специфичным показателем, позволяющим дифференцировать зоны ишемизированного белого вещества с возможностью восстановления от очагов инфаркта, является произведение CBFxCBV, пороговое значение которого составляет 8,14 [23]. Одним из основных отличий этих и других сходных работ от нашего исследования, затрудняющих сравнение количественных результатов, явилось применение у значительной части пациентов тромболитической терапии, позволяющей восстановить проходимость окклюзированной артерии и тем самым повлиять на кровоток в зоне ишемии. Кроме того, использовались другие временные рамки исследования и методы постобработки данных ПКТ (например, метод максимального наклона кривой [21]). Полученные нами данные могут эффективно использоваться для прогнозирования исхода ишемии при условии соблюдения единого протокола ПКТ-исследования и позволяют унифицировать оценку и сравнение его результатов.

Согласно нашим данным, зона обратимого снижения мозгового кровотока («пенумбра») отличается от соответствующей зоны контрлатерального полушария по значениям CBF (снижение в 2,2 раза) и МТТ (увеличение в 2,5 раза), от зоны «ядра» инфаркта – по показателям CBF (в 3,1 раза) и CBV (в 2,6 раза). Подобные соотношения перфузионных параметров описаны в литературе при оценке восстановления жизнеспособности вещества мозга по данным бесконтрастной КТ через 5–7 дней после начала заболевания [23]. Таким образом, при помощи ПКТ удается продемонстрировать отсутствие в зоне «пенумбры» необратимых изменений кровотока, которые характеризуются параметром CBV. В целом, зону ишемических нарушений по ПКТ следует оценивать с использованием совокупности параметров: CBF и/или МТТ для оценки всей зоны снижения перфузии и CBV для определения зоны необратимых ишемических изменений. Восстановление кровотока в зоне «инфаркта» характеризуется увеличением CBF и CBV, причем к 10-м сут. значения CBV приближаются к нормальным. Вероятно, это отражает возобновление кровоснабжения ишемизированной ткани вследствие реканализации или «включения» коллатерального кровоснабжения, что влияет на значение CBV и, соответственно, CBF.

Таким образом, ПКТ-исследование в остром периоде ишемического инсульта является эффективным средством мониторинга жизнеспособности вещества мозга и прогнозирования исхода заболевания.

## Список литературы

1. Верещагин Н.В., Брагина Л.К., Вавилов С.Б., Левина Г.Я. Компьютерная томография мозга. М.: Медицина, 1986.
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. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. Время подводить итоги. Анн. клин. эксперимент. неврол. 2007; 1: 22–28.
4. Сергеев Д.В., Лаврентьева А.Н., Кротенкова М.В. Методика перфузионной компьютерной томографии в диагностике острого ишемического инсульта. Анн. клин. эксперимент. неврол. 2008; 2: 30–37.
5. Adams H.P. Jr., Bendixen B.H., Leira E. et al. Antithrombotic treatment of ischemic stroke among patients with occlusion or severe stenosis of the internal carotid artery: a report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). Neurology 1999; 53: 122–125.
6. Axel L. Cerebral blood flow determination by rapid-sequence computed tomography. Radiology 1980; 137: 679–686.
7. Bandera E., Botteri M., Minelli C. et al. Cerebral blood flow threshold of ischemic penumbra and infarct core in acute ischemic stroke: a systematic review. Stroke 2006; 37: 1334–1339.
8. Bisdas S., Donnerstag F., Ahl B. et al. Comparison of perfusion computed tomography with diffusion-weighted magnetic resonance imaging in hyperacute ischemic stroke. J. Comput. Assist. Tomogr. 2004; 28: 747–755.
9. Briggs D.E., Felberg R.A., Malkoff M.D. et al. Should mild or moderate stroke patients be admitted to an intensive care unit? Stroke 2001; 32: 871–876.
10. Brott T.G., Adams H.P., Olinger C.P. et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. Stroke 1989; 20: 864–870.
11. Donnan G.A., Baron J.C., Ma H., Davis S.M. Penumbra selection of patients for trials of acute stroke therapy. Lancet Neurol. 2009; 8: 261–269.
12. Eastwood J.D., Max M.H., Wintermark M. et al. Correlation of early dynamic CT perfusion imaging with whole-brain MR diffusion and perfusion imaging in acute hemispheric stroke. Am. J. Neuroradiol. 2003; 24: 1869–1875.
13. Ebinger M., De Silva D.A., Christensen S. et al. Imaging the penumbra—strategies to detect tissue at risk after ischemic stroke. J. Clin. Neurosci. 2009; 16: 178–187.
14. Galvez M., York G.E., Eastwood J.D. CT Perfusion parameter values in regions of diffusion abnormalities. Am. J. Neuroradiol. 2004; 25: 1205–1210.
15. Hanley J.A., McNeil B.J. The meaning and use of the area under the Receiver Operating Characteristic (ROC) curve. Radiology 1982; 143: 29–36.
16. Hanley J.A., McNeil B.J. A Method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. Radiology 1983; 148(3): 839–843.
17. Heiss W.D. Flow thresholds for functional and morphological damage of brain tissue. Stroke 1983; 14: 329–331.
18. Hoeffner E.G., Case I., Jain R. et al. Cerebral perfusion CT: technique and clinical applications. Radiology 2004; 231: 632–644.
19. Hossmann K.A. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. Ann. Neurol. 1994; 36: 557–565.
20. Hunter G.J., Hamberg L.M., Ponzio J.A. et al. Assessment of cerebral perfusion and arterial anatomy in hyperacute stroke with three-dimensional functional CT: early clinical results. Am. J. Neuroradiol. 1998; 19: 29–37.
21. Koenig M., Kraus M., Theek C. et al. Quantitative assessment of the ischemic brain by means of perfusion-related parameters derived from perfusion CT. Stroke 2001; 32: 431–437.
22. Miles K.A., Eastwood J.D., Konig M. (eds). Multidetector computed tomography in cerebrovascular disease. CT perfusion imaging. Informa UK, 2007.
23. Murphy B.D., Fox A.J., Lee D.H. et al. White matter thresholds for ischemic penumbra and infarct core in patients with acute stroke: CT perfusion study. Radiology 2008; 247: 818–825.
24. Nagesh V., Welch K.M., Windham J.P. et al. Time course of ADC changes in ischemic stroke: beyond the human eye! Stroke 1998; 29: 1778–1782.
25. Parsons M.W., Miteff F., Bateman G.A. et al. Acute ischemic stroke: imaging-guided tenecteplase treatment in an extended time window. Neurology 2009; 72: 915–921.
26. Parsons M.W. Perfusion CT: is it clinically useful? Int. J. Stroke 2008; 3: 41–50.
27. Schramm P., Schellinger P.D., Klotz E. et al. Comparison of perfusion computed tomography and computed tomography angiography source images with perfusion-weighted imaging and diffusion-weighted imaging in patients with acute stroke of less than 6 hours' duration. Stroke 2004; 35: 1652–1658.
28. Shetty S.H., Lev M.H. CT perfusion. In: Gonzalez R.G., Hirsch J.A., Koroshetz W.J. et al. (eds) Acute ischemic stroke: imaging and intervention. Berlin: Springer-Verlag, 2006.
29. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N. Engl. J. Med. 1995; 333: 1581–1587.
30. Warach S., Gaa J., Siewert B. et al. Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Ann. Neurol. 1995; 37: 231–241.
31. Wintermark M., Reichhart M., Thiran J.P. et al. Prognostic accuracy of cerebral blood flow measurement by perfusion computed tomography, at the time of emergency room admission, in acute stroke patients. Ann. Neurol. 2002; 51: 417–432.

## Cerebral perfusion in the acute ischemic stroke: clinical and CT-perfusion assessment

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

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

**Key words:** ischemic stroke, cerebral perfusion, perfusion CT, diffusion-weighted MRI.

Assessment of cerebral perfusion in patients with acute ischemic stroke by means of perfusion CT (PCT) allows retrieving quantitative data on the cerebral blood flow (CBF), cerebral blood volume (CBV) and mean transit time (MTT). Thirty patients at earliest stages (first 24 hrs) of ischemic supratentorial stroke were studied, of whom patients with moderate-to-severe stroke predominated (median NIHSS score of 11.5). PCT was performed on day 1, 3 and 10, and diffusion-weighted MRI (DWI) on day 1. It was shown that cerebral ischemia in the acute stage was characterized by the decrease of CBF and CBV (10.0 ml/100g x min and 1.9 ml/100 g, respectively), and the increase of MTT (11.3 s). CBV lesion correlates well with the DWI lesion ( $r=0.91$ ), i.e. with irreversible ischemic tissue

damage, and its size is smaller than the sizes of CBF and MTT lesions. This mismatch reflects the “penumbra” zone. The infarct “core” has decreased CBF and CBV, and elevated MTT, while the “penumbral” tissue has only decreased CBF and elevated MTT when compared to the normal hemisphere. The “penumbra” and the “core” differ by values of CBF and CBV, but this difference is shaded by day 3. Increase of CBV in the infarct “core” in the course of stroke indicates the restoration of blood flow. A prognostic index is elaborated which allows predicting the transformation of ischemia into irreversible tissue damage: it is the decrease of CBV for more than 12% compared with the intact hemisphere.

**Контактный адрес:** Пирадов Михаил Александрович – д.м.н., проф., зам. директора по научной работе, зав. отделением реанимации и интенсивной терапии НЦН РАМН. 125367 Москва, Волоколамское ш., 80. E-mail: piradov@neurology.ru

Д.В. Сергеев – аспирант НЦН РАМН;

М.В. Кротенкова – зав. отделом лучевой диагностики НЦН РАМН.

# Поражение нервной системы при триходесмотоксикозе

Р.А. Рахмонов, С.М. Мирзоева, М.Т. Ганиева

Кафедра неврологии и основ медицинской генетики Таджикского Государственного Медицинского университета им. Абуали ибн Сино (ТГМУ), Душанбе

*Триходесмотоксикоз – недостаточно известное неврологам поражение центральной нервной системы, вызванное токсическим действием алкалоидов – растения-сорняка триходесмы седой (Trichodesma incanum). В статье рассмотрены основные причины возникновения случаев триходесмотоксикоза в Таджикистане, дана биоморфологическая характеристика триходесмы седой – онтогенез, ритм развития и т.д. Представлен детальный анализ характера неврологических нарушений, их тяжести и особенностей прогрессирования при триходесмотоксикозе. Освещены медико-социальные проблемы триходесмотоксикоза в Таджикистане, факторы риска данного заболевания и мероприятия по его профилактике.*

**Ключевые слова:** триходесма седая (Trichodesma incanum), триходесмотоксикоз, неврологические нарушения, факторы риска, профилактика.

**В** настоящее время сложился самостоятельный интегративный раздел медицины и неврологии – нейротоксикология. В литературе регулярно рассматриваются различные аспекты токсических церебральных поражений [8, 12, 15–17], возможности адекватной диагностики которых значительно расширились благодаря современным диагностическим технологиям [1]. В рамках нейротоксикологии одной из недостаточно знакомых широкому кругу неврологов проблемой является проблема триходесмотоксикоза.

Триходесмотоксикоз (ТДТ) – тяжёлое, мало изученное заболевание, обусловленное поражением центральной нервной системы (ЦНС) токсическими алкалоидами, входящими в состав карантинного сорняка триходесмы седой (Trichodesma incanum) из семейства бурачниковых (Boraginaceae) [2, 4, 9, 11, 13]. Триходесма седая (ТС) относится к жароустойчивым ксерофитам с глубокой стержнекорневой системой, которая вегетирует даже тогда, когда остальная растительность выгорает. ТС – в основном среднеазиатское растение, произрастает в горной Туркмении, Таджикистане, Киргизии, Узбекистане, Казахстане и Иране (рис. 1). В силу высокой ядовитости плодов триходесмы она отнесена к карантинным сорнякам [9]. Зёрна (зерна) ТС крупные, коричневого цвета, покрыты едва заметными волосками, легкие по весу, при промывке всплывают наверх и легко удаляются (рис. 2). На богарных землях ТС для развития имеет весьма благоприятные условия: разрыхленную, хорошо проветриваемую и более увлажненную почву. На одном гектаре обнаруживают от 1000 до 1200 кустов растений. Высокое семенное возобновление ТС при благоприятных условиях развития и отсутствии мер борьбы с ней приводит к массовому ее распространению. ТС растет и на полях сенокоса, пастбищ, поэтому поражение его алкалоидами домашнего скота создает почву для дополнительного отравления людей токсичными мясомолочными продуктами.

Экспериментально-морфологические исследования нервной системы при ТДТ позволили установить токсико-дегенеративный характер патологии ЦНС в виде отека, некрозов, многоочаговых сосудистых изменений, преимущественно в белом веществе головного мозга, коре, подкорковых ганглиях, стволе мозга [2–4, 10, 11, 13]. Установлено, что незрелые зерна ТС содержат 1,5% смеси ядо-



рис. 1: Триходесма седая



рис. 2: Зёрна триходесмы седой

витых алкалоидов, а зрелые зерна – 2,7%; в их числе триходесмин  $C_{18}H_{27}NO_6$  (0,025%), инканин  $C_{18}H_{27}NO_5$  (1,5%) и энноксид инканина (0,7%) [13]. В зеленом растении (до цветения) указанных алкалоидов содержится около 1%. Основной токсичный алкалоид – триходесмин, по токсичности он приближается к очень сильному органическому ядам.

ТДТ представляет собой хорошо известную проблему ветеринарии [2, 4], но сочетанное поражение ЦНС, печени и других органов при отравлении ТС описано также и у людей [3, 6, 12]. Со стороны нервной системы у больных ТДТ могут наблюдаться токсические энцефалиты и энцефалопатии, церебеллиты, миелиты, полиневропатии. ТДТ обуславливает высокую смертность – 36%, а также значительную инвалидизацию – 60–70%, чаще у детей и лиц молодого возраста [6]. Все больные, независимо от тяжести заболевания, нуждаются в госпитализации, так как случаи с «лёгким» или атипичным течением обманчивы и при неадекватном ведении чреваты развитием в последующем тяжёлых, осложнённых форм.

Говоря об истории изучения данного заболевания, следует отметить, что в середине прошлого столетия в Узбекистане, Киргизии, Казахстане были зарегистрированы очаги ТДТ. В описании ТДТ в те годы несомненный приоритет принадлежит коллективным исследованиям крупнейших ученых-медиков этих республик – Н.И. Исмоилова, Н.М. Маджидова, А.И. Магрунова, Ю.И. Рубинштейна, В.Ю. Иоффе, Г.П. Меньшикова, С.Ю. Юнусова, Л.Я. Шаргородского и др. Несмотря на ограниченность существовавших исследовательских возможностей, большого внимания результаты проведенных экспериментальных, химико-токсикологических и гистоморфологических работ [2–4, 10, 11, 13]. Так, в эксперименте была детально изучена динамика поражения ЦНС при отравлении ТС, показано наличие индивидуальной чувствительности к алкалоидам, установлены ключевые дозо-зависимые эффекты ТС.

С 1990-х гг., после военных событий, во многих районах Республики Таджикистан возникли вспышки алиментарно-токсического ТДТ. Его распространению способствовал экономический кризис, малые размеры, а порой полное отсутствие государственных посевов пшеницы, развитие частного зерносеющего сектора на приусадебных участках. При этом не соблюдались принципы глубокой вспашки полей, их подготовки к посеву, правила технологической прополки, просеивания, чистки, промывания зерна. Дефицит и дороговизна горюче-смазочных материалов, отсутствие соответствующей техники, санитарно-эпидемиологического, агротехнического надзора усугубляли положение [6]. Можно с уверенностью сказать, что в зерносеющих районах республики в связи с продолжающимися появляться новыми случаями ТДТ общий ущерб, приносимый ТДТ народному хозяйству, здоровью людей и домашних животных, является весьма значительным.

### Характеристика больных и методов исследования

В основу работы положены наблюдения за 48 больными ТДТ в возрасте от 15 до 54 лет. Среди пациентов преобладали лица женского пола (60,8%), по национальности больные распределились следующим образом: 88% – таджики и 12% – узбеки.

Использованы результаты научной экспедиционной работы с учетом данных историй болезни, протоколов экстренных бригадных осмотров многих специалистов (токсиколога, реаниматолога, невролога, терапевта). В работе мы опирались и на ряд официальных источников – акты санэпидстанций, письменные донесения сотрудников исполкомов районов, результаты исследований на выявление зерен ТС в анализируемых образцах пшеницы, а также три-

ходесмина в муке и крови больных. Обследованные больные наблюдались также стационарно в токсикологическом отделении Городской клинической больницы г. Душанбе, реанимационном отделении Научно-медицинского центра Республики Таджикистан. Проводимые обследования включали клинико-неврологический осмотр, применение объективных балльных методов оценки тревоги (шкала Гамильтона), депрессии (Бека), когнитивных функций (краткая шкала оценки психического статуса – MMSE, опросник был адаптирован к таджикскому языку), а также данные дополнительных общеклинических методов исследования (глазное дно, электроэнцефалография, рентгенография черепа, люмбальная пункция, КТ головного мозга). Нейропсихологическое тестирование прошли 37 больных со средней и легкой формой ТДТ (при тяжелых формах поражения это исследование не проводилось).

Медико-социальное исследование проведено монографическим методом, который характеризует: пол, возраст, национальность, состав, численность семьи; социальную принадлежность; питание – кратность горячей пищи, его характер, режим; доступность чистой питьевой воды; физическое, психическое развитие; материально-жилищные условия; санитарно-гигиенические факторы; заболеваемость; осведомленность о ТДТ, образование; организация занятий, отдыха, увлечений; доступность медицинской и социальной помощи.

### Результаты и обсуждение

У всех больных симптомы отравления были связаны с приемом хлеба (лепешек) и иных контаминированных мучных изделий, когда в результате некачественной чистки и промывания зерновых культур в обмол попадали семена или части ТС.

В наших наблюдениях преобладали *тяжелые формы* ТДТ (60,0%), для которых были характерны следующие клинические проявления: выраженные общемозговые симптомы и нередко – нарушения сознания, парезы и параличи конечностей, бульбарный, псевдобульбарный, акинетико-ригидный синдромы, расстройства речи, координации, вегетативная дисфункция, судороги, в отдаленном периоде – деменция. Характерна высокая летальность больных в этой группе – 46,6%, а также тяжелая инвалидизация – у 80% лиц, оставшихся в живых. При анализе причин высокой летальности была установлена ее зависимость от тяжести и формы ТДТ, связь с плохими материальными условиями, поздним обращением за медицинской помощью, неоправданно длительным домашним «лечением», неполноценным характером оказываемой медицинской помощи и отсутствием базового оборудования для своевременной диагностики и лечения.

Во многих наблюдениях ТДТ имел территориальную ограниченность и носил групповой, семейный характер (это связано с особенностями приготовления мучных изделий, имеющих высокие примеси ТС, в конкретных социальных группах). В таких семьях заболеваемость ТДТ варьировала от 3 до 14 чел., а летальный исход наблюдался у 3–11 членов пораженной семьи и, к сожалению, чаще всего у детей. В нескольких случаях имела место гибель всех членов семьи. Такой характер течения болезни подтверждает правомочность применявшегося ранее термина «сверхсмертность» при описании ТДТ.



В группе больных со *средней тяжестью* ТДТ (30,2%) характерной была более ретардированная манифестация общих токсических проявлений с нарастающим волнообразным течением, нередким сопорозным состоянием, в сочетании с моторными нарушениями в виде кратковременных судорог, дискоординации движений, дизартрии, а также когнитивных расстройств.

В группе с *легкой формой* ТДТ (9,8%) заболевание, как правило, сразу не распознавалось. Общетоксические симптомы «маскировались» под те или иные соматические заболевания. При этом опорными точками для правильной диагностики служили: обильное выделение густой, липкой, тягучей слюны, нечеткость речи, затруднение глотания, шаткость, слабость конечностей, изменение походки, снижение памяти. Все это могло настораживать больных и их родственников с точки зрения схожести указанных симптомов аналогичным или более тяжелым проявлениям болезни у других пациентов в семье или в данной местности, ранее заболевших ТДТ в результате употребления в пищу зараженной муки.

У пациентов с тяжелыми и среднетяжелыми формами ТДТ наиболее типичными, по нашим данным, могут считаться различные экстрапирамидные расстройства – чаще в виде акинетико-ригидного синдрома, реже миоклоний, дистонии, хореических гиперкинезов и их сочетаний. Акинетико-ригидный синдром обычно развивался у больных, перенесших кому различной степени (длительностью до нескольких суток). Появление миоклоний в коматозном периоде являлось прогностически неблагоприятным признаком для жизни. Особого внимания заслуживает наблюдавшаяся нами в нескольких случаях отсроченная (от 6 месяцев до 2–5 лет) манифестация клинических проявлений акинетико-ригидного синдрома; сформированный при этом акинетико-ригидный синдром оставался неизменным в течение многих лет, сочетаясь с мнестическими нарушениями, дисфагией, мутизмом. На КТ головного мозга у больных с экстрапирамидными расстройствами обнаруживались повреждения базальных ганглиев (чаще билатерально), но в острейшем периоде нейровизуализация могла не выявлять какой-либо патологии. Интересно отметить, что избирательное повреждение базальных ганглиев характерно и для отравления окисью углерода [14, 15], цианидами [17, 18] и многими другими нейротоксинами. При этом экстрапирамидный синдром может быть связан как с поражением бледного шара [16], так и с токсико-гипоксическими и ишемическими изменениями в стриатуме и хвостом ядра [17].

Появление спектра психопатологических расстройств – от грубых органических до функционально-реактивных – характерно для всех больных ТДТ. Так, у 17% пациентов нами была отмечена легкая (умеренная) когнитивная дисфункция (24–27 баллов по шкале MMSE), у 20% – деменция легкой степени (22–24 балла), в 30% случаев – умеренная деменция и в 33% – тяжелая форма деменции (до 10 баллов). Таким образом, в исходе заболевания преобладали умеренные и тяжелые формы деменции.

Весьма типичными для ТДТ были разнообразные аффективные расстройства. Они зафиксированы более чем у 85% обследованных больных и проявлялись тревогой, страхом, беспокойством, раздражительностью, ощущением напряженности, пребыванием «на грани срыва», а также тесно связанными с этими симптомами инсомническими рас-

стройствами – трудностями засыпания, неприятными сновидениями, частыми пробуждениями по ночам (более 4 раз). Состояние тревоги варьировало по интенсивности и изменялось во времени, что оценивалось нами как производная функция уровня стресса. Особенную окраску тревожные расстройства имели в подростковом, юношеском возрасте и у женщин. Вегетативные нарушения выявлены у 80% больных, они носили полиорганный «соматоформный» характер и проявлялись учащением сердцебиения, приливами «жара», чувством холода с ознобом, потливостью, ощущениями «кома» в горле и нехватки воздуха, болью в груди, головокружением, предобморочным состоянием, «туманом» перед глазами, вздрагиванием, учащенным мочеиспусканием. Обнаружена отсроченность проявлений тревожных расстройств при ТДТ: они появлялись значительно позже (через 2–6 недель), обычно после уменьшения общемозговых, зрачковых, очаговых неврологических расстройств и исчезновения общих симптомов отравления (обильного выделения тягучей, липкой слюны, желудочно-кишечных расстройств, болей в животе и т.п.). Соматические проявления тревоги имели свои особенности, такие как: а) связь с психотравмирующей ситуацией (отравление зараженной мукой нескольких членов семьи, некоторые из которых погибли, что нагнетало еще больший страх); б) уменьшение «соматических» жалоб под влиянием седативных средств; в) полисистемность нарушений – вовлечение сердечно-сосудистой, нервной, респираторной, гастроинтестинальной и урогенитальной систем. Отсутствие объективных параклинических признаков органической патологии внутренних органов подтверждало вегетативный, «ложно-соматический» характер имеющейся симптоматики.

В соответствии МКБ-10 [5], по характеру выявленных тревожных расстройств при ТДТ наблюдались: фобии, генерализованное тревожное расстройство (ГТР), панические атаки (ПА), обсессивно-компульсивные нарушения (ОКН), посттравматическое стрессорное расстройство (ПТСР). Структура выявленных при ТДТ тревожных расстройств представлена на рис. 3, из которого следует, что на первый план выступают различного характера и тяжести фобии (54%), на втором месте – ГТР (26%). Отмечена прямая связь тяжести тревожных расстройств с тяжестью основного заболевания. ПА (9%) носили пароксизмальный характер с «бурей» вегетативных проявлений, причем чаще у женщин, длительностью от 15–30 мин до 1 час. Для ОКН (6%) были характерны назойливые, повторяющиеся мысли, которые больные не в состоянии подавить, в

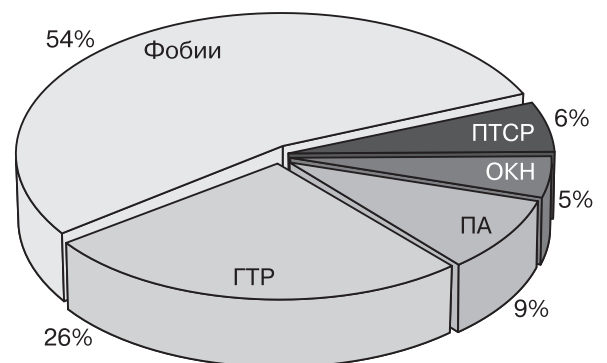


рис. 3: Формы выявленных при трихodesмотоксикозе тревожных расстройств  
ГТР – генерализованное тревожное расстройство; ПА – панические атаки; ОКН – обсессивно-компульсивные нарушения; ПТСР – посттравматическое стрессорное расстройство.

последующем присоединялись и повторные стереотипные действия в ответ на навязчивую идею; наиболее типичен был страх повторного заражения ТДТ. В целом, тревожные расстройства при ТДТ были склоны к хроническому, рецидивирующему течению (от 4 мес. до 2 и более лет), отягчающему основное заболевание.

Следует отметить, что прекращение употребления муки, зараженной ТС, не приводит к полному выздоровлению, ибо попавший в организм токсин характеризуется длительным, волнообразным и многокомпонентным воздействием на органы и системы.

Анализ многопрофильного опросника в рамках проведенного медико-социального исследования выявил: таджикские семьи не знают об этой болезни, её серьезности, причинах и способах предотвращения. Заболевание в большинстве случаев возникало в связи с употреблением изделий из муки частного производства, имеющей горький вкус и неприятный запах. Изучение фактического питания больных с ТДТ, проведенное методом 24-часового воспроизведения путем опроса больных и их близких родственников, выявило, что горячее питание в пораженных семьях было доступно не более 1 раза в сут. или даже 1–2 раза в неделю; при этом основной рацион питания восполняется за счет лепешек и мучных изделий [6]. Это совпадает с данными НИИ питания Министерства энергетики и промышленности Республики Таджикистан: в сельских районах среднее количество хлеба и макаронных изделий составляет 394 г/сут., то есть углеводы составляют около 70% пищевого рациона [7].

При исследовании доступа к чистой воде было обнаружено, что 80% больных употребляют арычную воду; данный фактор, несомненно, обусловил повышенную заболеваемость в отягощенных семьях вообще и повышенную частоту острых кишечных инфекций в частности. Выявленная нами многопрофильная сочетанная сопутствующая патология (от 3 до 6 заболеваний) снижает иммунный статус больных, влияя на тяжесть течения и возникновение осложнений при ТДТ. В результате формируется значительная подверженность организма токсическому воздействию даже малых доз алкалоидов триходесмина и инканина.

Следует добавить, что на предрасположенность к поражению ТДТ влиял и целый ряд других социальных факторов. Так, было установлено, что пропашка полей, прополка

пшеницы и чистка зерна производилась всей семьей, употреблявшей, как правило, примитивные самодельные приспособления. Поля при этом не подвергались специальной обработке. Практически все больные были выходцами из малоимущих семей с многочисленным составом (8–17 чел.), низким материальным доходом и плохими жилищными условиями. Приоритетными для таких семей становились материальные проблемы, тогда как питание, медицинские и социальные вопросы отступали на второй план.

В литературе указывают на повышение благоприятных исходов неотложной детоксикационной терапии ТДТ при ее начале в предельно сжатые сроки, что существенно улучшает прогноз болезни [1, 8, 12]. Однако на практике адекватная ранняя диагностика ТДТ затруднена, поэтому самым реальным путём борьбы с этим тяжелым заболеванием является его профилактика. Профилактические меры касаются как больных ТДТ, так и лиц без клинических симптомов заболевания, но с высоким риском его развития; при этом в эндемичных районах следует проявлять высокую «настороженность» в отношении ТДТ и учитывать выраженный полиморфизм клинической картины болезни.

В рамках профилактики одной из главных задач является пропаганда знаний биологических особенностей ТС и целенаправленное уничтожение этого ядовитого сорного растения [3, 4, 9]. Многолетние исследования Института ботаники АН РТ раскрыли ведущие пути борьбы [9]: тщательная прополка; глубокое (более 30 см) корчевание ТС; трехлетнее отчуждение надземных частей ТС (что истощает его возобновление); соблюдение нормы высева семян пшеницы – 5 млн всхожих зерен на 1 Га, 200–220 кг/Га (при нормальной густоте пшеницы рост и развитие сорняков ухудшается из-за затенения); применение пестицидов в борьбе с ТС фактически безрезультатно. Меры борьбы с ТДТ имеют межотраслевой характер в виде совместной, взаимосвязанной работы медицинских, санитарно-эпидемиологических и агротехнических служб, научной общественности, с активным привлечением средств массовой информации. Решающую роль должна сыграть разработка и реализация национальной стратегии борьбы с ТДТ, которая охватывает все уровни системы общественного здравоохранения – от разработки новых технологий диагностики, лечения и профилактики до последипломной подготовки врачей, повышения знаний медицинских работников и населения.

## Список литературы

1. Белова М.В., Лисовик Ж.А., Клуев А.Е. и др. Лабораторная диагностика острых химических отравлений. Пособие для врачей. М.: Миклош, 2003.
2. Долинская К.Н. Патоморфология токсического действия сорного растения *Trichodesma incanum* на организм животного. ДАН УЗССР 1952; 8: 39–45.
3. Исмоилов Н.И., Маджидов Н.М. Клиника, диагностика и лечение триходесмотоксикоза (алиментарно-токсического энцефалита). Ташкент: Медицина, 1970.
4. Короткова Е.Е. Триходесма седая – ядовитое сорное растение. ДАН УЗССР 1953; 4: 31–35.
5. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-й пересмотр. Классифика-

ция психических и поведенческих расстройств: Клинические описания и указания по диагностике / Пер. с англ. (под ред. Нуллера Ю.Л., Циркина С.Ю.). СПб., 1994.

6. Мирзоева С.М., Рахмонов Р.А., Курбанова С.С., Ганиева М.Т. Триходесмотоксикоз: Медико-социальные проблемы в Таджикистане. Здравоохранение Таджикистана 2008; 3: 11–13.
7. Муродалиева Б., Азонов Д., Джамолов Д. Фактическое питание населения Гиссарского, Турсунзадевского и Шахринавского районов Республики Таджикистан. В сб.: Мат-лы 13-й годичной научно-практической конференции ТИППМК. Душанбе, 2008: 34–36.
8. Плетёнова Т.В. Токсикологическая химия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

9. Рахимов С. Биологические особенности триходесмы седой – *Trichodesma Incanum* (Bunge) A.D.C. в Таджикистане. ДАН РТ 2007; 6: 546–550.
10. Хадукин Н.И., Ханин М.Н., Сошникова М.Н., Хозинский В.И. О нейротоксических свойствах сорняка *Trichodesma incanum* (из Средней Азии). Изд. АН УзССР 1952; 2: 66–75.
11. Чукавина А.П. Род *Trichodesma*. Флора Таджикской ССР. Л., 1984; Т.7: 504–506.
12. Эленхорн М.Дж. Медицинская токсикология. В 2-х т. М.: Медицина, 2003.
13. Юнусов С.Ю., Плеханова Н.В. Алкалоиды семян *Trichodesma incanum* (Bunge) A.D.C. семейства Boraginaceae. ДАН УзССР 1953; 4: 28–30.
14. Choi I.S. Delayed neurologic sequelae in carbon monoxide intoxication. Arch. Neurol. 1983; 40: 433–435.
15. Davous P., Rondot P., Marion M.H., Gueguen B. Severe chorea after acute carbon monoxide poisoning. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1986; 49: 206–208.
16. Meucci G., Rossi G., Mazzoni M.A. A case of transient choreoatetosis with anoxic syndrome after acute carbon monoxide poisoning. Ital. J. Neurol. Sci. 1989; 10: 640–659.
17. Rosenberg N.L., Myers J.A., Martin W.R. Cyanid-induced parkinsonism: clinical, MRI, and 6-fluorodopa PET studies. Neurology 1989; 39: 142–144.
18. Uitti R.J., Rajput A.H., Ashenhurs T.M., Rozdilsku B. Cyanide-induced parkinsonism: clinico-pathologic report. Neurology 1985; 35: 921–925.

## Nervous system disorder in trichodesmotoxicosis

R.A. Rakhmonov, S.M. Mirzoyeva, M.T. Ganieva

*Tajik National Medical University, Department of Neurology and Medical Genetics, Dushanbe*

**Key words:** *Trichodesma incanum*, trichodesmotoxicosis, neurological disturbances, risk factors, prophylaxis.

Trichodesmotoxicosis represents a disorder of the central nervous system that is little known to neurologists and results from toxic action of the alkaloids of the weed *Trichodesma incanum*. In the paper, main causes of occurrence of trichodesmotoxicosis in Tajikistan are analyzed, and biomorphological characteristics of *Trichodesma incanum* (ontogenesis, development, etc) are

given. A detailed analysis of the spectrum of neurological disturbances, their severity and progression features in trichodesmotoxicosis are presented. Discussed are medico-social problems of trichodesmotoxicosis in Tajikistan, risk factors for this condition and prophylactic measures.

**Контактный адрес:** Рахмонов Рахматулло Азизович, д.м.н., зав. кафедрой неврологии и основ медицинской генетики ТГМУ. Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. Севастопольская, д. 17, тел.: 918 62 93 38.

С.М. Мирзоева – асс. кафедры неврологии и основ медицинской генетики ТГМУ.  
М.Т. Ганиева – асс. кафедры неврологии и основ медицинской генетики ТГМУ.

# Эффективность дельта-сон-индуцирующего пептида при нарушении метаболизма нейромедиаторов

Е.Л. Доведова, Л.М. Герштейн

Научный центр неврологии РАМН, Москва

Изучено влияние однократного введения дельта-сон-индуцирующего пептида (ДСИП, 60 мкг/кг массы тела) на показатели обмена мозга крыс при хроническом действии амфетамина (2,5 мкг/кг массы тела, 21 день) или препарата Мадопар-125 в дозе, соответствующей дозе L-ДОФА 50 мкг/кг массы тела (30 дней). Исследовались нейромедиаторные системы по содержанию биогенных аминов, их метаболитов и активности ферментов утилизации нейромедиаторов: серотонинергическая система – активность MAO A, уровень серотонина (5'-ОТ) и 5'-оксииндолуксусной кислоты (5'-ОИУК); дофаминергическая система – активность MAO B, уровень дофамина (ДА), норадреналина (НА), гомованилиновой кислоты (ГВК) в коре и хвостом ядре мозга контрольных и экспериментальных крыс. Изменения показателей метаболизма нейромедиаторов, вызванные ДА-активирующими веществами, имели определенную специфику. Показаны особенности корректирующего эффекта ДСИП на фоне действия амфетамина или L-ДОФА в зависимости от фармакологического препарата и структур мозга. Предполагается, что эффект ДСИП *in vivo* основан на активации серотонинергической системы и нормализует метаболизм мозга, что приводит к адаптивному поведению животных. Обсуждается возможность использования ДСИП по аналогии с препаратом Дельтаран в качестве лекарственного средства при депрессиях различного генеза, вегетососудистой дистонии, церебральной ишемии и т.д.

**Ключевые слова:** дельта-сон-индуцирующий пептид, нейромедиаторы, белки, амфетамин, L-ДОФА, структуры мозга.

Ведущая роль в патогенезе большинства нервных и психических заболеваний отводится нарушению функционирования нейромедиаторных или нейромодуляторных систем, которое может быть связано с изменениями скорости биосинтеза или метаболизма, нарушением процессов хранения, выброса в синаптическую щель или обратного захвата медиаторов, а также различными сбоями в работе соответствующих рецепторов. В связи с этим весьма актуальной представляется разработка препаратов, нормализующих эти нарушения. Однако ряд известных лекарств имеют нежелательные побочные эффекты и обнаруживают признаки привыкания к ним. Возникла необходимость поиска новых биологически активных веществ эндогенного происхождения, естественных метаболитов, проявляющих регулирующее действие и возможную терапевтическую эффективность при их применении. Таким критериям отвечают продукты катаболизма белков – короткие пептиды.

В настоящее время идентифицировано и охарактеризовано значительное число биологически активных пептидов. Рядом экспериментальных и клинических исследований показано их разностороннее участие в сложных функциях организма [4, 6, 18]. Одним из наиболее важных открытий в исследовании нейропептидов является установление их регулирующей роли, направленной на оптимизацию нарушенных обменных процессов в мозге.

Из природных регуляторных пептидов дельта-сон-индуцирующий пептид (ДСИП) известен как гипногенный пептидный биорегулятор полифункционального действия [2]. Нейромедиаторы в целом и ДСИП в частности могут регулировать обмен нейромедиаторов, изменяя их синтез, оборот и освобождение (рис. 1). В литературе имеются биохимические

и физиологические данные о регулирующем эффекте ДСИП при различных патологических состояниях: гипоксии, алкоголизме, холодом и эмоциональном стрессе и т.д. [14, 20].

Многочисленные исследования ДСИП способствовали созданию на его основе препарата Дельгаран<sup>1</sup>, который является его структурным аналогом и естественным метаболитом в организме человека. Дельгаран оптимизирует

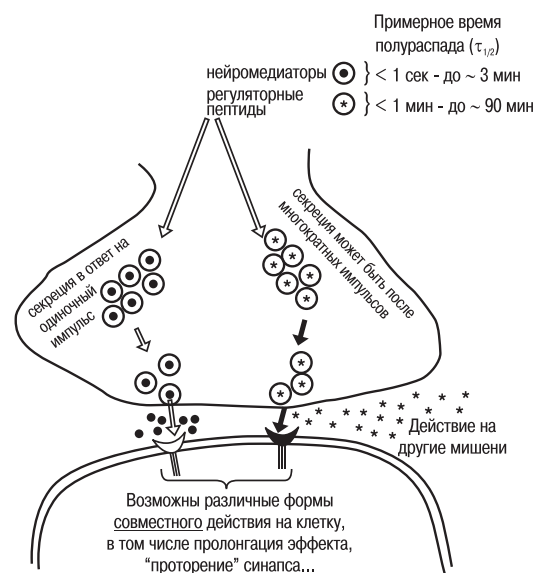


рис. 1: Сопоставление ряда свойств нейромедиаторов и регуляторных пептидов

<sup>1</sup> Препарат Дельгаран синтезирован в Институте биоорганической химии РАН в лаборатории химии пептидов (Михалева И.И., Прудченко И.А.)

функционирование ЦНС в сложных условиях перенапряжения организма, не оказывая при этом тонизирующего или седативного воздействия. Препарат нашел широкое применение в клинической практике при комплексной терапии таких заболеваний, как алкоголизм, наркомания, вегетососудистые, психотические синдромы [13, 21].

Фармакологическая индукция стереотипных поведенческих реакций нашла применение при экспериментальном изучении психопатологических нарушений, вызванных некоторыми лекарственными препаратами, и обозначаемых как «дофаминовая патология» [1, 17]. Известно, что психоактивирующий эффект в значительной степени определяется воздействием психостимулятора амфетамина или L-дезоксифенилаланина (L-ДОФА), вызывающего психомоторное возбуждение при активации дофаминовой системы мозга.

Для выяснения механизма действия ДСИП в настоящем комплексном исследовании было проведено определение состояния нейромедиаторных систем и содержания белков в корково-подкорковых структурах мозга крыс в норме и при длительном введении L-ДОФА или амфетамина.

## Материалы и методы

Исследован эффект ДСИП при однократном системном его введении в дозе 60 мг/кг веса тела животных (крыс) на фоне длительного действия амфетамина (3 недели) в дозе 2,5 мг/кг или лекарственного препарата Мадопар-125 в дозе, соответствующей дозе L-ДОФА 50 мг/кг (30 дней).

Объектом биохимического исследования служили гомогенаты и субфракции митохондрий сенсомоторной коры и хвостатого ядра мозга крыс. Выделение фракций проводили методом дифференциального центрифугирования. В гомогенатах ткани определяли флуориметрически содержание биогенных аминов: дофамина (ДА), норадреналина (НА), серотонина (5'-ОТ) и конечных продуктов их обмена: 5'-оксииндолуксусной (5'-ОИУК) и гомованилиновой (ГВК) кислот. Флуоресценцию измеряли: ДА при 380/420 нм, НА при 380/478 нм, серотонин (5'-ОТ) и 5'-ОИУК при 370/470 нм, ГВК при 320/410 нм [12]. Содержание биогенных аминов (см. далее в табл.) выражали в пг на 1 мг ткани.

Во фракциях митохондрий мозга крыс спектрофотометрически определяли активности МАО: МАО А (субстрат 5'-ОТ) – при длине волны 250 нм [22], МАО Б – при 450 нм [7], активность выражали в –Е250/мг белка/60 мин.

Результаты обрабатывали статистически и представляли в абсолютных единицах активности и в процентах изменения исследуемых показателей по отношению к контролю, который принимали за 100%, значимость различий оценивали по критерию Стьюдента.

Материал для цитохимических определений фиксировали в жидкости Карнуа, проводили гистологическую обработку и заключали в парафиновые блоки. На неокрашенных срезах измеряли профильные поля компонентов нейрона (ядро и цитоплазма) с помощью окуляр-микрометра МОВ-1-15. Интерферометрически при 560 нм определяли сухую массу плотных веществ, что отражает содержание структурированных белков в нейронах [5].

Были измерены нейроны слоев III и V сенсомоторной коры, хвостатого ядра, относящиеся к ассоциативным и проекционно-эфферентным типам нейронов.

Результаты были обработаны с помощью компьютерной программы “Protein”, разработанной в лаборатории ультраструктуры и цитохимии мозга НИИ мозга РАМН.

## Результаты и обсуждение

Однократное введение ДСИП экспериментальным животным по сравнению с действием амфетамина на динамику исследуемых показателей оказывает выраженный реципрокный эффект (табл. 1, 2). Так, в коре в ответ на действие ДСИП у амфетаминных животных содержание ДА значительно снижается, а в хвостатом ядре – возвращается к исходному уровню. Концентрация ГВК в ткани исследуемых образований также нормализуется в коре и стриатуме и составляет 78% и 80% от контроля, соответственно. Активность МАО Б становится практически равной активности этого фермента у интактных животных. Отношение ГВК/ДА в коре снижается до 120%, а в хвостатом ядре – до 78%. В этих условиях ДСИП повышает уровень 5'-ОТ и 5'-ОИУК: их содержание в гомогенатах коры увеличивается до 120% и 140% от нормы, соответственно (в хвостатом ядре 5'-ОИУК – 180%), однако активность МАО А остается неизменной по сравнению с контролем, а в коре нарастает до 140% от нормы. Под влиянием ДСИП на фоне амфетамина возрастает отношение 5'-ОТ/5'-ОИУК, которое составляет 145% в коре и 180% в хвостатом ядре (табл. 1).

В литературе имеются данные о взаимодействии нейропептидов и катехоламинов. Одной из сторон этого взаимодействия является регуляция обмена катехоламинов, в частности, активности тирозингидроксилазы, лимитирующего фермента синтеза дофамина. Ранее нами было показано снижение активности тирозингидроксилазы и содержания ДОФА почти до контрольных значений под влиянием ДСИП на фоне активирующего действия амфетамина [10]. Эти данные подтверждают представление о вмеща-

таблица 1: Влияние ДСИП in vivo на содержание биогенных аминов и их метаболитов в мозге крыс на фоне длительного введения амфетамина

Кора						
	Контроль	%	Амфетамин	%	Амфетамин+ДСИП	%
ДА	1226,0±12,6	100	1624,0±15,0*	132,4	613,0±3,0*	50
НА	226,0±4,3	100	239,5±3,5	105,9	221,4±15,0	97
ГВК	5,0±0,5	100	11,5±1,5	230	3,90±0,9	78
5'-ОТ	347,5±28,0	100	264,4±12,0*	76	417,0±12,3	120
5'-ОИУК	105±15,2	100	166,0±70,0	85,12	273,8±8,4*	140
Хвостатое ядро						
ДА	7255,0±84,3	100	11750,0±35,2*	161,90	7442,6±94,0	102
НА	1174±9,4	100	1025,1±20,3	87,39	493,1±13,0	42
ГВК	12,8±0,9	100	29,0±1,5*	226,50	10,2±1,2	79,7
5'-ОТ	651,2±51,4	100	676,5±28,8	103,88	651,2±12,6	100
5'-ОИУК	729,0±30,4	100	719,4±12,3	98,62	1312,2±15,0	180

Примечание: \*p<0,01 при сравнении с контролем.

Для таблиц 1, 2, 4 и 5 единицы измерения представленных показателей даны в разделе «Материалы и методы».

таблица 2: Влияние ДСИП in vivo на активность ферментов в мозге крыс на фоне длительного введения амфетамина

Кора						
	Контроль	%	Амфетамин	%	Амфетамин+ДСИП	%
МАО А	8,96±0,82	100	4,78±0,18*	53	12,58±0,30*	140
МАО Б	3,10±0,21	100	3,18±0,20	123,0	3,04±0,16	98
Хвостатое ядро						
МАО А	11,6±1,20	100	10,64±1,2	91,6	9,86±0,9	85
МАО Б	3,6±0,30	100	7,38±0,80*	220,0	3,78±0,18	105

Примечание: \*p<0,01 при сравнении с контролем.

тельстве пептида в обмен ДА в условиях гиперактивности дофаминергической системы. Можно предположить, что такое взаимодействие имеет вторичный характер, поскольку в основе действия ДСИП лежат механизмы активации тормозных медиаторных систем – ГАМК-ергической и серотонинергической [1, 9, 14].

Есть основания полагать, что исходный уровень активности медиаторных систем играет важную роль при действии ДСИП in vivo. При этом следует отметить, что, хотя дофаминергическая и серотонинергическая системы в различных образованиях мозга реагируют на введение амфетамина по-разному и в ряде случаев реципрокно, можно говорить о регуляторном влиянии ДСИП в условиях используемой модели дофаминовой патологии.

Введение ДСИП животным, получавшим амфетамин, не сказывается на морфохимических показателях цитоплазмы и ядер нейронов слоя III сенсомоторной коры, которые остаются повышенными (табл. 3). В слое V ДСИП нормализует размеры цитоплазмы и ядер нейронов, при этом содержание белка в цитоплазме остается ниже уровня контроля. В хвостатом ядре отмечается дальнейшее по сравнению

таблица 3: Влияние ДСИП на морфохимические показатели корково-подкорковых структур мозга крыс при хроническом введении амфетамина

Показатели	Слой III			Слой V			Хвостатое ядро		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Цитоплазма									
S	41,3±0,5 100%	48,4±1,2* 117,2%	49,7±0,8* 120%	165,7±2,0 100%	144,1±2,5* 86,9%	152,1±2,3 91,8%	32,9±0,5 100%	31,1±0,5 94,5%	28,9±0,3* 87,8%
M	30,2±0,7 100%	39,6±1,1* 131,1%	38,9±1,1* 128%	149,9±2,6 100%	127,7±4,4* 85,1%	124,6±2,3* 83,1%	23,1±0,5 100%	25,4±0,5* 110,3%	20,8±0,3* 87,8%
C	0,72±0,01 100%	0,83±0,13* 115,3%	0,77±0,01 107%	0,90±0,01 100%	0,89±0,02 98,9%	0,82±0,01 91,1%	0,70±0,01 100%	0,81±0,01* 115,7%	0,72±0,01 102,8%
Ядро									
S	50,9±0,6 100%	47,6±0,6* 93,6%	51,1±0,8 100%	108,4±1,3 100%	97,0±1,2* 89,5%	116,3±1,5 107,3%	42,9±0,44 100%	41,0±0,4 95,6%	38,0±0,5* 88,8%
M	20,8±0,5 100%	21,5±0,5 103,5%	22,9±0,8* 110,5%	51,9±1,1 100%	43,8±1,1* 84,4%	52,1±0,9 100,4%	16,3±0,3 100%	18,4±0,4* 113,4%	16,0±0,5 98,2%
C	0,41±0,01 100%	0,45±0,01* 109,7%	0,44±0,01 107,3%	0,48±0,01 100%	0,45±0,01 93,7%	0,45±0,01 93,7%	0,38±0,01 100%	0,45±0,01* 118,4%	0,42±0,01* 110,5%

Примечание: 1 – контроль; 2 – амфетамин хронически; 3 – амфетамин + ДСИП; S – площадь (мкм²); M – содержание белка (пг), C – концентрация белка (пг/мкм²); \*p<0,01 при сравнении с контролем.

таблица 4: Влияние ДСИП in vivo на активность ферментов в мозге крыс на фоне длительного введения L-ДОФА

Кора						
	Контроль	%	L-ДОФА	%	L-ДОФА+ДСИП	%
МАО А	8,96±0,82	100	4,87±0,4	54,6	10,93±0,8	121,9
МАО Б	3,10±0,21	100	4,96±0,45	160	3,55±0,18	114
Хвостатое ядро						
МАО А	11,6±1,20	100	11,6±0,9	100	23,2±1,7	200
МАО Б	3,6±0,30	100	50,76±0,8	141	3,74±0,12	103

нию с контролем и хроническим введением амфетамина уменьшение размеров цитоплазмы и ядер, а также содержание белков, особенно в цитоплазме этих нейронов. Таким образом, определенные морфохимические различия в ответной реакции исследованных областей мозга проявляются как между нейронами различных морфофункциональных типов в пределах сенсомоторной коры, так и между нейронами корково-подкорковых образований.

На основании полученных нами результатов можно сделать заключение, что в условиях данной экспериментальной модели гиперфункции ДА-ергической системы на фоне амфетамина ДСИП оказывает корригирующее действие на кортико-стриатные структуры мозга [9].

Коррекция вызванных изменений с помощью ДСИП уменьшала, а для некоторых образований и полностью снимала вызванные L-ДОФА изменения биохимических и цитохимических показателей. Под влиянием ДСИП на фоне L-ДОФА наблюдались значительные сдвиги активности МАО по отношению к их уровню под действием L-ДОФА. Активность МАО А в субфракциях исследованных образований мозга возрастала, а активность МАО Б оказывалась подавленной (табл. 4). Таким образом, влияние ДСИП на состояние медиаторных систем при моделировании психомоторного возбуждения проявляется неодинаково для отдельных ферментов, что указывает на избирательный характер воздействия. Направленность действия ДСИП противоположна изменениям активности ферментных систем, вызванных введением L-ДОФА.

таблица 5: Влияние ДСИП in vivo на активность биогенных аминов в мозге крыс на фоне длительного введения L-ДОФА

Кора						
	Контроль	%	L-ДОФА	%	L-ДОФА+ДСИП	%
ДА	1226,0±12,6	100	980,0±8,4	79,9	1324,0±12,0	107,9
НА	226,0±4,3	100	255,0±9,0	112,8	131,0±8,0	58,6
ГБК	5,0±0,5	100	5,5±0,4	104	5,2±0,2	101
5'-ОТ	347,5±28,0	100	330,1±12,6	95	420,0±22,0	121
5'-ОИУК	105±15,2	100	136,9±10,0	70,2	312,9±16,0	160
Хвостатое ядро						
ДА	7255,0±84,3	100	5804,0±30,0	80	6592,5±24,0	90
НА	1174±9,4	100	1209,2±12,0	102	446,1±3,5	38,8
ГБК	12,8±0,9	100	48,6±1,1	379	12,9±1,2	101
5'-ОТ	651,2±51,4	100	521,0±8,4	80	586,1±12,0	90
5'-ОИУК	729,0±30,4	100	743,6±12,0	102	1326,8±22,0	181,8

После введения ДСИП на фоне L-ДОФА содержание биогенных аминов изменялось в соответствии с механизмом действия пептида *in vivo* (табл. 5). Обнаружено статистически значимое накопление 5'-ОИУК в обоих образованиях мозга, более выраженное в хвостатом ядре, и сопровождалось оно возраставшим активностью MAO A. Было отмечено значимое уменьшение количества НА в исследуемых структурах мозга, что предположительно свидетельствует о подавлении синтеза катехоламинов.

Цитохимически установлено, что создаваемая хроническим введением L-ДОФА гиперактивность DA-системы вызвала морфохимические изменения в корково-подкорковых структурах мозга крыс. Вместе с тем, введение ДСИП практически не приводило к нормализации выявленные изменения, хотя тенденция к этому имела место во всех исследованных структурах (рис. 2).

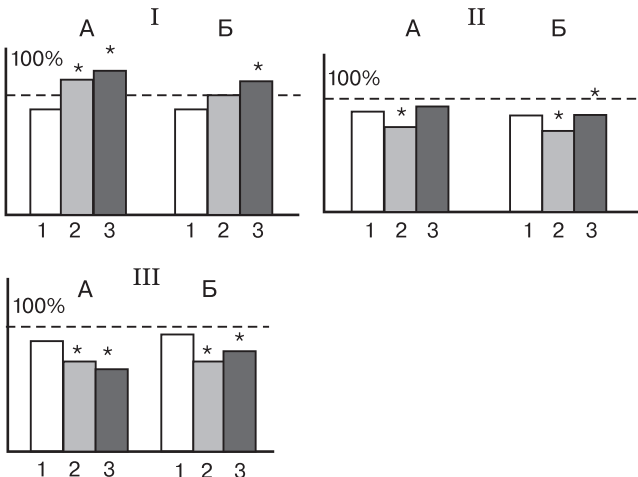


рис. 2: Влияние ДСИП на морфохимические показатели в цитоплазме нейронов сенсомоторной коры и хвостатого ядра при длительном введении L-ДОФА:

I – слой III сенсомоторной коры; II – слой V сенсомоторной коры; III – хвостатое ядро; 1 – площадь ( $\mu\text{м}^2$ ); 2 – содержание белков ( $\mu\text{г}$ ); 3 – концентрация белков ( $\mu\text{г}/\mu\text{м}^3$ ); А – морфохимические показатели при введении L-ДОФА; Б – морфохимические показатели при введении ДСИП; \*  $p < 0,01$  при сравнении с контролем.

По физиологическим представлениям, длительное введение L-ДОФА демонстрирует афферентную перегрузку мозга, что на субклеточном уровне проявляется в активации метаболизма DA – эту закономерность подтверждают данные о взаимосвязи сенсорной гиперчувствительности с дофаминовой гиперфункцией [16]. В настоящем экспериментальном исследовании показано корректирующее действие ДСИП *in vivo* на обмен DA в мозге крыс при длительной фармакологической индукции. В данном случае проявляется многоуровневая морфофункциональная организация мозга, обусловленная биохимической гетерогенностью нейронов и их субклеточных компонентов [8].

Представленные цитобиохимические данные находят подтверждение и в совместных исследованиях с нейрофизиологами, которые свидетельствуют о том, что ДСИП подавляет реакцию структур на восприятие сенсомоторных стимулов, оказывая регуляторное экранизирующее влияние; в механизме эффекта пептида важную роль играет перестройка взаимодействия нейромедиаторных систем, обеспечивая адаптивное поведение животных в этих условиях [1].

По поведенческим показателям ДСИП оказывает релаксирующий эффект, при котором тормозятся все виды движений, уменьшается чувство страха [15]. Важное место в этом занимают генетико-типологические особенности животных и последовательность введения препарата [11]. Об этом свидетельствуют и ранее полученные биохимические данные о превентивном эффекте ДСИП при создании пенициллиновой эпилепсии на кошках [9].

Таким образом, анализ и обобщение представленных материалов позволяет сделать заключение о метаболической эффективности регуляторного пептида дельта-сна, который может быть использован при различных патологических нарушениях деятельности ЦНС: депрессиях различной генеза, эпилептической активности, церебральной ишемии и т.д. ДСИП в виде лекарственного препарата Дельтаран имеет хорошие перспективы в клинической практике.

## Список литературы

1. Адрианов О.С., Попова Н.С., Доведова Е.Л. и др. Экспериментальное развитие концепции О.С. Адрианова о соотношении функциональных нейрохимических процессов: регуляторные пептиды при дисфункции медиаторных систем. Усп. физиол. наук 2000; 31 (1): 71–80.
2. Ашмарин И.П. Перспективы практического применения некоторых фундаментальных исследований малых регуляторных пептидов. Вопр. мед. химии 1984; 3: 2–7.
3. Ашмарин И.П., Ещенко Н.Д., Каразеева Е.П. Нейрохимия в таблицах и схемах. М.: Экзамен, 2007.
4. Боголепов Н.Н., Попова Э.Н., Коплик Е.В. и др. Структурно-функциональная организация нейронов коры большого мозга у крыс с различной устойчивостью к эмоциональному стрессу при воздействии пептида, вызывающего дельта-сон. Морфология 2003; 2: 15–10.
5. Бродский В.Я. Трофика клетки. М.: Наука, 1966.
6. Вальдман А.В., Козловская М.М., Ашмарин И.П. и др. Модулирующие действие некоторых пептидов на моноаминергические

процессы мозга как основа их психотропного эффекта. Вопр. мед. химии 1984; 3: 56–63.

7. Горкин В.З., Вережкина А.В., Гриднева Л.И. и др. Методы исследования активности и специфического торможения моноаминоксидаз митохондрий. В кн.: Современные методы в биохимии. М.: Медицина, 1968; 2: 155–177.
8. Герштейн Л.М., Доведова Е.Л. Многоуровневая нейрохимическая организация мозга. Вестн. РАМН 1994; 1: 30–34.
9. Доведова Е.Л. Эффект пептида дельта-сна на метаболизм биогенных аминов мозга в условиях экспериментальной нейропатологии, вызванной введением ДОФА и пенициллина. Нейрохимия 1989; 8: 87–94.
10. Доведова Е.Л. Эффект ДСИП на ферменты синтеза и катаболизма нейромедиаторов в мозге линейных крыс «*in vivo*». В кн.: Нейрохимия. Фундаментальные и прикладные аспекты. М. Медицина, 2005: 133.
11. Доведова Е.Л., Хрусталева Д.А., Ещенко Н.Д. Эффекты ДСИП на фоне дисфункции моноаминергических систем в структурах

мозга крыс линий Вистар и Август. Вестн. СПб. Ун-та 2007; 3: 75–79.

12. Коган Б.Н., Нечаев Н.В. Чувствительный и быстрый метод одновременного определения ДА, НА, 5'-ОТ, 5'-оксииндолуксусной кислоты в одной пробе. Лабораторное дело 1979; 5: 301–303.

13. Конорова И.Л., Ганнушкина И.В., Коплик Е.В. и др. Профилактика препаратом Дельтаран негативных последствий перенесенного эмоционального стресса при последующей церебральной ишемии низкорезистентных животных. Бюлл. exper. биол. и мед. 2006; 5: 499–502.

14. Меджеричкий А.М., Ускова Н.И., Лысенко А.В. и др. Нейромедиаторный механизм адаптивного действия дельта-сон индуцирующего пептида в экспериментальной аудиогенной эпилепсии, вызванной гипокинезией. Эксперим. и клин. фармакол. 1996; 1: 8–10.

15. Попова Н.С., Доведова Е.Л. Амфетаминовая функция дофаминергической системы и пептиды дельта-сна. Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова 1998; 1–2: 24–29.

16. Попова Н.С., Качалова Н.М. Функциональное взаимодействие структур мозга: принципы, варианты, моделирование М.: Наука, 2001.

17. Раевский К.С. Гетерогенность дофаминовых рецепторов мозга и механизм действия психотропных веществ. Нейрохимия 1997; 3: 309–310.

18. Стрекалова Т.В. Дельта-сон индуцирующий пептид (ДСИП): проблемы эндогенного происхождения и биологической активности. Нейрохимия 1998; 3: 227–239.

19. Gershtein L.M., Dovedova E.L. Regulation by delta-sleep-inducing peptide of the neurochemical changes in the brain associated with dopaminergic system hyperactivity. Neurochem. Res. 1999; 9: 1135–1141.

20. Khvatova E.M., Samartzev V.N. Delta sleep inducing peptide (DSIP): effect on respiration activity in rat brain mitochondria and stress protective potency under experimental hypoxia. Peptides 2003; 24: 307–311.

21. Koplík E.V. Delta sleep-including peptide and Deltaran: Potential approaches to antistress protection. Neurosci. Behav. Physiol. 2008; 38: 953–957.

22. Popov N., Roseler C., Thiemann C., Matties H. Eine einplindibhe methode zur Bestimmung der Monoaminoxidase in Gewebe durh Aldehydsernicabason-Messing. Acta. Biol. Med. Germ. 1971; 26: 239–245.

## Efficiency of delta-sleep inducing peptide in neurotransmitter metabolism disturbances

E.L. Dovedova, L.M. Gershtein

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

**Key words:** delta-sleep inducing peptide, neurotransmitters, proteins, amphetamine, L-DOPA, brain structures.

The effect of single delta-sleep inducing peptide (DSIP; 60 µg/kg body weight) administration on the parameters of rat brain metabolism under the conditions of chronic amphetamine (2.5 mg/kg body weight, 21 days) or Madopar-125 in a dose corresponding to 50 mg L-DOPA/kg body weight (30 days) was investigated. The neurotransmitter systems were evaluated based on the content of biogenic amines, their metabolites, and activity of neurotransmitter-catabolising enzymes: serotonergic system was characterized by MAO A activity, serotonin (5'-ОТ) and 5'-hydroxyindolil acetic acid (5'-HIAA) content, and dopaminergic system by MAO B activity, dopamine (DA), noradrenalin (NA), and homovanillic acid (HVA) content in the cortex and

caudate nucleus of control and experimental rats. The changes in neurotransmitter metabolism parameters induced by DA-activating substances had certain specificity. Characteristics of the corrective effect of DSIP under the conditions of amphetamine or L-DOPA action were demonstrated depending on the type of a pharmacologic agent or brain structures. It is proposed that DSIP effect in vivo is based on the activation of serotonergic system and normalizes brain metabolism, which leads to adaptive behavior of animals. A possibility of using DSIP, by analogy with a drug Deltaran, for the treatment of depressions of various origin, cerebral ischemia, etc. is discussed.

**Контактный адрес:** Доведова Елизавета Леонтьевна, вед. науч. сотр. лаборатории ультраструктуры и цитохимии мозга отдела исследований мозга НЦН РАМН. 105064 Москва, пер. Обуха, д. 5. Тел.: (495) 916 34 72.

Л.М. Герштейн – вед. науч. сотр. лаборатории ультраструктуры и цитохимии мозга отдела исследований мозга НЦН РАМН.



# Метод вейвлет-преобразования в неврологии: анализ частотно-временных характеристик типичных и атипичных разрядов неконвульсивной эпилепсии

А.В. Габова, Г.Д. Кузнецова, В.В. Гнездицкий, А.С. Базян, Ю.В. Обухов

*Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва;*

*Научный центр неврологии РАМН, Москва;*

*Институт радиотехники и электроники РАН, Москва*

*Исследовали частотно-временную динамику и пространственные особенности разрядов разного типа у пациентов с неконвульсивной эпилепсией (n=23). Для анализа использовали модифицированное вейвлет-преобразование. У пациентов (n=11) с диагнозом детской абсансной эпилепсии, юношеской абсансной или юношеской миоклонической эпилепсии частотно-временная структура разрядов пик-волна была идентичной. Типичный разряд пик-волна возникал в лобной области коры с короткого периода максимальной частоты (5–6 Гц). Дальнейшая частота была 3–3,5 Гц и колебалась с периодом около 1 с. У другой группы пациентов (n=12) с диагнозом неконвульсивной эпилепсии в ЭЭГ наблюдались разряды нескольких типов, различающиеся по длительности, частотно-временной динамике и локализации в коре активности с максимальной амплитудой. Атипичные разряды отличались от типичных менее упорядоченной частотно-временной структурой и отсутствием в лобной коре периода увеличенной частоты в начале разряда. У ряда пациентов в ЭЭГ могли одновременно присутствовать типичные и атипичные разряды или две разные формы атипичных разрядов. Полученные данные показывают, что анализ частотно-временной структуры разрядов с помощью модифицированного преобразования вейвлет может использоваться для классификации разрядов разного типа и быть полезным при дифференциальной диагностике неконвульсивной эпилепсии.*

**Ключевые слова:** неконвульсивная эпилепсия, типичные и атипичные разряды, частотно-временной анализ, вейвлет-преобразование.

Важной характеристикой неконвульсивной эпилепсии являются разряды пик-волна – высокоамплитудная, широко генерализованная по коре ритмическая электрическая активность. Классификация пик-волновой активности основывается главным образом на визуальных оценках специалистов и, отчасти, на результатах стандартного спектрального анализа ЭЭГ. Различают типичные разряды с частотой пик-волновых комплексов 3 Гц и атипичные разряды, имеющие частоту больше или меньше 3 Гц, отличающиеся менее выраженной синхронностью и симметричностью, чем типичные разряды [3]. Анализ частотно-временной структуры разрядов может дать важную информацию о механизмах неконвульсивной эпилепсии. Однако таких работ в литературе очень немного. Для типичных разрядов пик-волна отмечали снижение частоты к концу разряда, но более подробно типичные разряды не анализировались, а о частотно-временной структуре атипичных разрядов ничего не известно.

Одним из новых направлений в анализе электрической активности мозга является использование *вейвлет-преобразования*, которое достаточно давно известно и применяется во многих областях науки [4, 13, 17]. Вейвлет-

преобразование, в отличие от преобразования Фурье, дает информацию одновременно о частотной и временной структуре сигнала, что позволяет исследовать частотно-временную динамику процессов. Начиная с середины 1990-х гг., метод вейвлет начал применяться для анализа ЭЭГ у пациентов, в том числе и при возникновении эпилептической активности мозга [5, 7, 16, 19, 21, 22]. В основном исследовали разряды конвульсивной эпилепсии. Для анализа разрядов неконвульсивной эпилепсии метод вейвлет использовали лишь в единичных случаях [6, 12]. В работе [6] с помощью дискретного вейвлета устраняли артефакты и выделяли отдельные частотные составляющих разряда.

Для анализа разрядов пик-волна у животных с генетической абсансной эпилепсией было использовано непрерывное вейвлет-преобразование [1]. Метод был специально модифицирован [8, 9] для анализа частотно-временной структуры разрядов пик-волна у пациентов с абсансной эпилепсией [2, 10]. Первые результаты показали адекватность использования вейвлет преобразования для ЭЭГ, полученных в клинике. Была поставлена задача более подробно исследовать структуру разрядов при неконвульсивной эпилепсии, взяв группу пациентов с разрядами разного типа.

**Характеристика больных и методов исследования**

ЭЭГ 23 пациентов с неконвульсивной эпилепсией были записаны в лаборатории клинической нейрофизиологии Научного центра неврологии РАМН. Среди них были 10 мужчин и 13 женщин, возраст обследованных составил от 4 до 36 лет. У всех пациентов в ЭЭГ имелись спонтанные высокоамплитудные разряды. Для регистрации был использован Нейрокартограф фирмы МБН (Москва). Постоянная времени записи была 0,3 с, фильтр высокой частоты – 70 Гц. Регистрирующие электроды располагались на голове пациента по схеме «10х20». Использовали референтные ушные электроды. Анализировали спонтанные разряды пик-волна фоновой ЭЭГ. Длительность записи – 15–20 мин.

Для анализа разрядов использовали преобразование вейвлет Морле и модифицированное вейвлет-преобразование. Трехмерные графики обычного преобразования вейвлет Морле хорошо отражали изменения амплитуды в течение разряда. Модифицированное вейвлет-преобразование давало картину частотно-временной динамики разряда. Было построено более 1000 вейвлет-преобразований для различных областей коры. Подробное описание использованного метода анализа дано в работе [8]. Здесь мы приводим его более коротко.

Непрерывное вейвлет-преобразование  $W$  функции  $f$  задается формулой:

$$Wf(a,b) = \int f(x)\psi\left(\frac{x-b}{a}\right)dx \quad (1)$$

где  $a, b$  – коэффициенты сжатия и сдвига, соответственно,  $\psi$  удовлетворяет условиям

$$\int \psi(x)dx = 0 \quad \psi(x) \rightarrow 0, x \rightarrow \pm\infty$$

Функция  $\psi$  называется материнской функцией вейвлет-преобразования. Используемый нами при анализе в качестве материнской функции вейвлет Морле определяется следующим соотношением:

$$\psi(x) = e^{-x^2/2} \cos(5x) \quad (2)$$

На рис. 1А слева приведена материнская функция вейвлет-преобразования Морле. В центре представлен типичный разряд пик-волна абсансной эпилепсии, а справа – преобразование вейвлет Морле этого разряда. Трехмерный график преобразования вейвлет Морле представляет собой структуру, напоминающую «горный хребет». Он дает представление об изменении амплитуды в течение разряда, однако точная количественная оценка изменений частоты с помощью обычного преобразования вейвлет Морле является сложной. Для исследования частотно-временной динамики разряда преобразование вейвлет Морле было модифицировано следующим образом:

$$\psi(x) = xe^{-x^2/2} \cos(5x) \quad (3)$$

Преобразование сигнала по такому модифицированному базису будет иметь нули в точках, в которых трехмерный «хребет», полученный с помощью обычного преобразо-

вания Морле, имеет максимум. Таким образом строили проекцию хребта вейвлета Морле на плоскость частота–время и получали график изменения основной частоты разряда во времени [9]. На рис. 1Б приведена материнская функция модифицированного вейвлет-преобразования и анализ калибровочного сигнала 3 Гц – 5 Гц – 3 Гц. Двумерный график, приведенный справа, хорошо

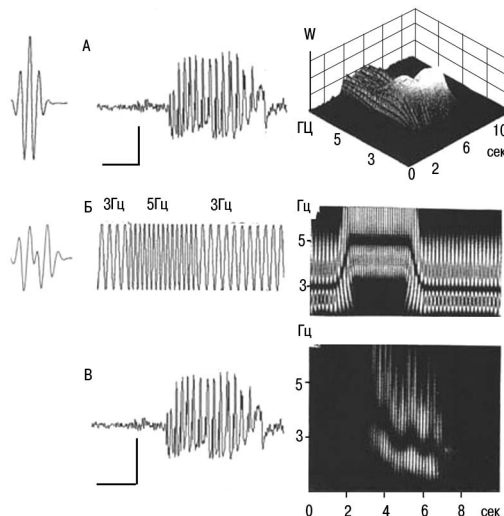


рис. 1: Частотно-временной анализ разряда пик-волна:  
 А – преобразование вейвлет Морле. Слева направо: материнская функция вейвлет Морле; запись разряда пик-волна; трехмерный график преобразования вейвлет Морле данного разряда. По осям на трехмерном графике – время (с), частота (Гц), коэффициент вейвлета ( $W$ );  
 Б – анализ калибровочного сигнала 3 Гц – 5 Гц – 3 Гц с помощью модифицированного вейвлета. Слева направо: материнская функция вейвлета; калибровочный сигнал; двумерный график калибровочного сигнала;  
 В – частотно-временной анализ разряда пик-волна (запись разряда и двумерный график модифицированного вейвлета). Абсцисса – время (с), ордината – частота (Гц).

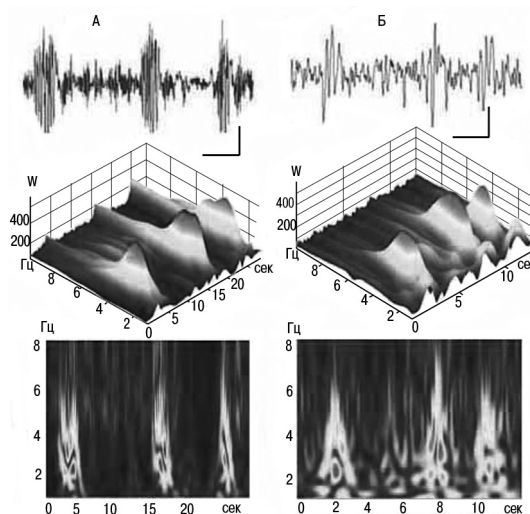


рис. 2: Частотно-временной анализ коротких разрядов неконвульсивной эпилепсии:  
 А – короткие типичные разряды (пациент ЛВ, 26 лет); Б – короткие атипичные разряды (пациентка МА, 15 лет).  
 Вверху на каждом рисунке разряд, записанный в отведении F3 (калибровка 100 мкВ, 5 с для рис.2 А и 2 с для рис 2 Б; внизу – трехмерный график преобразования вейвлет Морле и двумерный график модифицированного вейвлет-преобразования данного разряда. На графиках по осям то же, что на рис. 1А и 1В.

отражает изменения частоты. На рис. 1В приведена запись разряда пик-волна и его модифицированное вейвлет-преобразование. Изменения основной частоты во время разряда хорошо видны на двумерном графике.

### Результаты

У 11 пациентов (возраст от 4 до 19 лет) был поставлен диагноз детской абсансной, юношеской абсансной или юношеской миоклонической эпилепсии. В ЭЭГ у этих пациентов были зарегистрированы типичные разряды пик-волна. При визуальной оценке средняя частота разрядов составляла 3–3,5 Гц; наиболее часто встречались разряды длительностью 5–6 с. Анализ с помощью модифицированного вейвлет-преобразования показал, что у всех 11 пациентов частотно-временная структура разрядов была одинаковой. На рис. 2А и 3А слева приведены результаты анализа типичных разрядов пик-волна (коротких и более длинного). И в том, и в другом случаях разряд начинался с периода повышенной частоты (5–6 Гц) в лобной области. В случае коротких разрядов снижение частоты происходило быстро и часто было немонокотным (пациентка ЛВ, 26 лет). Частота длинных разрядов быстро снижалась до 3–3,5 Гц, а в течение остального разряда она снижалась очень медленно, и наблюдались небольшие изменения частоты с периодом порядка 1 с (пациент ДВ, 11 лет).

У 12 пациентов (возраст от 13 до 36 лет) был поставлен диагноз неконвульсивной эпилепсии (в том числе идиопатическая, симптоматическая, криптогенная эпилепсия, эпилепсия с отключением сознания), в ЭЭГ у них были обнаружены спонтанные генерализованные атипичные разряды. По частотно-временной структуре разрядов данная группа пациентов была неоднородной. У 7 пациентов наблюдались короткие разряды (2–2,5 с) частотой от 3 до 5 Гц. Таким образом, по частоте разряды были близки к типичным, но в течение разряда частота изменялась хаотично. Начальный короткий период повышенной частоты в лобных областях коры в большинстве случаев отсутствовал, максимум частоты мог приходиться на середину или на конец разряда. На рис. 2Б приведены примеры вейвлет-преобразования

нескольких коротких атипичных разрядов, записанных у пациентки МА, 15 лет, во фронтальной области коры. У двух пациентов (АС, 26 лет, и БА, 35 лет) с большим количеством коротких атипичных разрядов были найдены также несколько более длинных разрядов, отличающихся непостоянством амплитуды, фрагментарностью. Результаты анализа одного такого длинного разряда приведены на рис. 3Б. Длинные разряды (до 10–12 с) частотой 3–5 Гц, отличающиеся по структуре от типичных разрядов, были обнаружены в ЭЭГ еще у двух пациентов (МЕ, 13 лет, и БА, 35 лет).

Было обнаружено, что у пациентов с короткими и длинными разрядами имеется несколько типов распределения разрядов по коре. У двух пациентов (БА, 35 лет, и ГМ, 35 лет) максимальная амплитуда разряда наблюдалась в лобных областях коры. У трех пациентов (пациенты АС, 24 лет, МЖ, 26 лет, и ПЕ, 19 лет) максимум амплитуды был сдвинут к центральным областям коры. Еще у двух пациентов (ЕЕ, 19 лет, и МА, 15 лет) в центральной и теменной коре амплитуда разрядов была более низкой, а более высокая амплитуда наблюдалась в затылочной и в лобной коре.

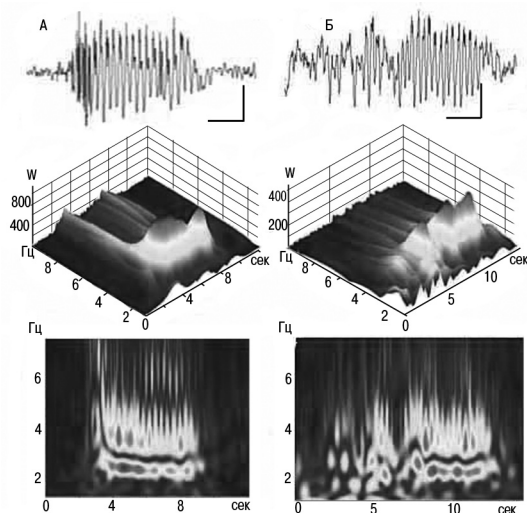


рис. 3: Частотно-временной анализ двух разрядов неконвульсивной эпилепсии: А – типичный разряд пик-волна длительностью 8 с (пациент ДВ, 11 лет), калибровка 2 с, 200 мкВ; Б – атипичный разряд длительностью 9 с (пациент АС, 26 лет). Калибровка 2 с, 100 мкВ. По осям то же, что на рис. 2.

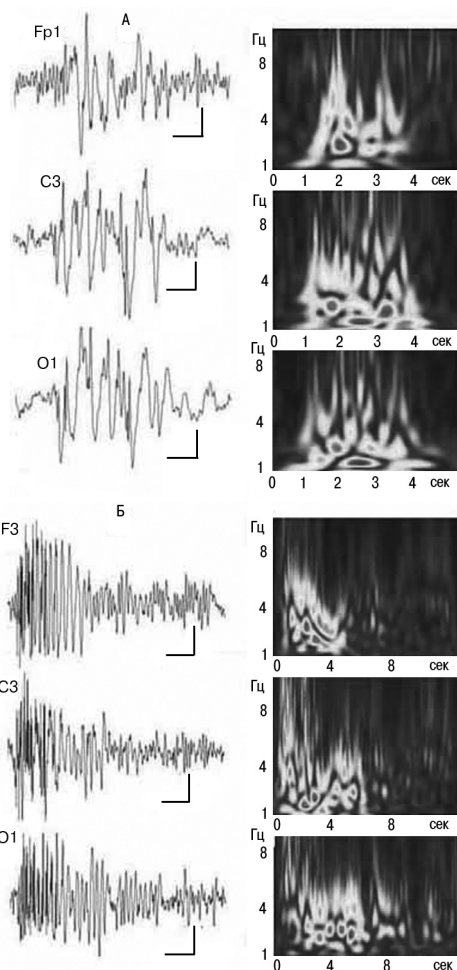


рис. 4: Частотно-временная структура разрядов в различных областях коры: А – пациентка ПЕ, 13 лет; Б – пациент МЕ, 13 лет. На каждом рисунке слева – запись разряда, справа – модифицированное вейвлет-преобразование разряда. Сверху вниз: лобная, центральная, затылочная области коры. Калибровка на рис. 4А – 1 с, 100 мкВ; на рис. 4Б – 2 с, 100 мкВ. По осям то же, что на рис. 2.

На рис. 4 приведены два примера, которые дают представление о несовпадении частотно-временной динамики и амплитуды атипичных разрядов, зарегистрированных одновременно от различных областей коры. На рис. 4А представлен атипичный разряд, записанный от лобной, центральной и затылочной областей (пациентка ПЕ, 13 лет). Разряд широко генерализован, начинается практически одновременно во всех областях коры, но дальше активность разных областей изменяется неодинаково и весьма хаотично. Максимум амплитуды приходится на центральную и затылочную области. На рис. 4Б (пациент МЕ, 13 лет) разряд начинается одновременно во всех областях коры с короткой вспышки активности. В дальнейшем в каждой из областей коры частота изменяется достаточно независимо: в лобной области структура разряда близка к типичной, а в центральной и затылочной области частота изменяется хаотически.

Среди обследованных встретились три пациента, у которых разряды значительно отличались по частоте от описанных выше атипичных разрядов. Так, у двух пациентов в ЭЭГ имелись спонтанные разряды частотой 1,5–2,5 Гц. Длительность разрядов была от 3,5 до 5 с. На рис. 5А приведены результаты анализа разряда, записанного у пациентки БЕ (22 года) в лобной области коры. Начальная частота была 4 Гц, затем она снижалась до 1,5 Гц. В затылочной области наблюдалось менее упорядоченное снижение частоты. Еще у одного пациента (КН, 26 лет) наблюдали атипичные разряды высокой частоты (рис. 5А). Длительность их была около 3 с, частота 15 Гц, максимум амплитуды наблюдался в лобных и центральных областях коры.

Специально следует отметить, что в ЭЭГ у ряда пациентов могли одновременно присутствовать разряды, различающиеся по своей частотно-временной структуре. Так, у большинства пациентов с короткими атипичными разрядами в течение записи наблюдалось непостоянство частотно-временной структуры разрядов. Наиболее интересными были случаи одновременного присутствия в ЭЭГ типичных и атипичных разрядов или двух видов

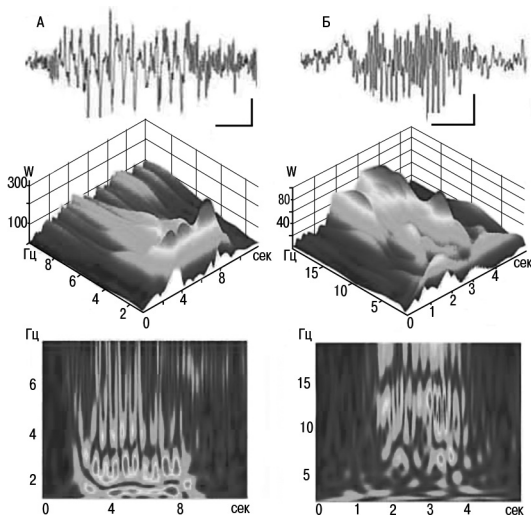


рис. 5: Частотно-временной анализ двух атипичных разрядов разной частоты: А – низкочастотный атипичный разряд (пациент БЕ, 22 года); Б – атипичный высокочастотный разряд (пациент КН, 26 лет).

Калибровка 2 с и 100 мкВ (для 5А) и 50 мкВ (для 5Б). По осям то же, что на рис. 2.

атипичных разрядов. У трех наших пациентов с типичными разрядами (АГ, 4 лет, ДВ, 11 лет, и НМ, 19 лет) были отмечены также окципитальные разряды, отличающиеся по частоте и по степени генерализации от типичных разрядов. Этот факт был уже отмечен в нашей предыдущей работе [2]. У пациентов с большим количеством коротких атипичных разрядов иногда наблюдались разряды, близкие к типичным. А в одном случае (пациентка ГМ, 35 лет), помимо характерных атипичных разрядов частотой 3–5 Гц, были зарегистрированы также несколько разрядов высокой (15 Гц) частоты.

## Обсуждение

Важным результатом работы являются данные о том, что частотно-временная динамика абсансных разрядов идентична у пациентов с несколькими формами неконвульсивной эпилепсии (типичная детская, юношеская, юношеская миоклоническая эпилепсия). Характерным признаком типичных разрядов абсансной эпилепсии является возникновение в лобной области коры в самом начале разряда короткой вспышки активности с более высокой частотой, чем остальной разряд. Только после этого другие участки коры вовлекаются в ритмическую активность [9, 10]. Эти данные хорошо согласуются с современным представлением о ведущей роли лобных отделов коры в формировании разрядов абсансной эпилепсии.

На основании анализа данных, полученных на генетической модели абсансной эпилепсии, было высказано предположение о том, что разряд пик-волна не является первично генерализованной эпилептической активностью [18, 24]. Было показано, что разряд запускается из передних областей коры и только затем возникает генерализованная таламо-кортикальная активность. Основная частота типичных разрядов пик-волна у животных выше, чем у человека, однако хорошее соответствие частотно-временной структуры разрядов пик-волна свидетельствуют о сходстве механизмов эпилептической активности в этих двух случаях.

Анализ атипичных разрядов неконвульсивной эпилепсии выявил, прежде всего, разнообразие их частотно-временной и пространственной структуры. В большинстве случаев не наблюдалось четкого опережения разряда во фронтальной коре. Максимальная частота разряда могла приходиться как на середину, так и на его конец. Разряды различались по расположению области с наиболее выраженной амплитудой. Анализ показал, что обследованная группа пациентов была неоднородной. Актуальной задачей является подробное исследование структуры атипичных разрядов у большой группы пациентов для надежной классификации таких разрядов.

Особый интерес для клиницистов могут представлять случаи одновременного присутствия в ЭЭГ типичных и атипичных разрядов или двух видов атипичных разрядов, что может свидетельствовать о наличии у этих пациентов двух видов эпилепсии. Так, в литературе были описаны случаи сочетания типичной абсансной эпилепсии и окципитальной или роландической эпилепсии [11, 14, 15]. Среди обследованных нами пациентов, имевших диагноз детская или юношеская абсансная эпилепсия, мы встретили три случая одновременного присутствия в ЭЭГ типичных абсансных разрядов и разрядов окципи-

тальной эпилепсии [2]. Два типа неконвульсивных разрядов (типичный абсансный и окципитальный) были обнаружены также в экспериментах у животных с генетической абсансной эпилепсией [20, 23]. Полученные в экспериментах данные показали, что эти два типа разрядов реагируют противоположным образом на некоторые фармакологические препараты. Такая ситуация является наиболее трудной при фармакотерапии. В литературе описаны случаи противоположного влияния одного и того же препарата на разряды конвульсивной и неконвульсивной эпилепсии. Возможность таких же трудностей следует иметь в виду при обнаружении в ЭЭГ пациентов неконвульсивных разрядов разного типа.

Таким образом, в данной работе было показано, что использование модифицированного вейвлет-преобразования для анализа разрядов абсансной эпилепсии позволяет уверенно разделять разряды по их частотно-временной структуре. Несколько видов абсансной эпилепсии (типичная детская, юношеская, юношеская мио-

клоническая) имеют разряды, одинаковые по структуре. С другой стороны, было обнаружено многообразие частотно-временной структуры атипичных разрядов. В настоящее время мы можем говорить только, что эта группа пациентов по электрофизиологическим показателям является неоднородной, а термин «атипичный разряд» является собирательным и достаточно неопределенным. Мы полагаем, что в перспективе использование модифицированного вейвлет-преобразования может дать надежную информацию для объективного разделения атипичных разрядов на группы. Полученная таким образом классификация атипичных разрядов может быть дополнительной характеристикой при диагностике различных типов неконвульсивной эпилепсии и при выборе адекватной фармакотерапии.

*Работа выполнена при поддержке РФФИ (гранты № 08-01-00887-а, 08-02-01312-а) и РГНФ (грант № 08-06-00061а).*

## Список литературы

1. *Габова А.В., Боснякова Д.Ю., Босняков М.С. и др.* Частотно-временная структура разрядов пик-волна генетической абсансной эпилепсии. Докл. Акад. Наук 2004; 396: 557–560.
2. *Габова А.В., Гнездицкий В.В., Боснякова Д.Ю. и др.* Частотно-временная динамика разрядов пик-волна у пациентов с абсансной эпилепсией. Технологии живых систем 2008; 5: 72–81.
3. *Карлов В.А., Гнездицкий В.В.* Абсансная эпилепсия у детей и взрослых. М.: Пресервис, 2005.
4. *Короновский А.А., Храмов А.Е.* Непрерывный вейвлет анализ. Саратов: ГосУНЦ Колледж, 2003.
5. *Acar T., Aykut-Bingol C., Bingol H. et al.* Multiway analysis of epilepsy tensor. Bioinformatics 2007; 23: 110–118.
6. *Adeli H., Zhou Z., Damtir N.* Analysis of EEG records in epileptic patient using wavelet transform. J. Neurosci. Methods 2003; 123: 69–87.
7. *Battiston J.J., Durecy T.M., Siegel M.M. et al.* Statistical mapping of scalp recorded ictal EEG records using EEG analysis. Epilepsia 2003; 44: 664–672.
8. *Bosnyakova D., Obukhov Yu.* Extraction of dominant feature in biomedical signals. Pattern Recogn. Image Anal. 2005; 15: 513–515.
9. *Bosnyakova D., Gabova A., Kuznetsova G. et al.* Time-frequency analysis of spike-wave discharges using modified wavelet transform. J. Neurosci. Methods 2006; 154: 80–88.
10. *Bosnyakova D., Gabova A., Zharikova A. et al.* Some peculiarities of time-frequency dynamics of spike-wave discharges in human and rats. Clin. Neurophysiol. 2007; 118: 1736–1743.
11. *Caraballo RH, Fontana E, Darra F.* Childhood absence epilepsy and electroencephalographic focal abnormalities with or without clinical manifestations. Seizure 2008; 17: 617–624.
12. *Chen H., Nui H.* Detection the character wave in epileptic EEG by wavelet. J. Electronic Sci. Technol. 2004; 269–271.
13. *Daubeshies I.* Ten lectures on wavelet. Philadelphia: Society for Industrial and Applied Mathematics, 1992.
14. *Echene B., Rivier F., Roubertie A. et al.* Simultaneous occurrence benign partial epilepsy and childhood absence epilepsy: report of 2 cases in 2 families. Epilepsia 1997; 38: S120.
15. *Gelisse P., Genton P., Bureau M. et al.* Are there generalized spike waves and typical absences in benign epilepsy? Brain Develop. 1999; 21: 390–396.
16. *Kahn Y.U., Gotman Y.* Wavelet based automatic seizure detection in intracerebral electroencephalogram. Clin. Neurophysiol. 2003; 114: 898–908.
17. *Mallat S.G.* Wavelet tour for signal processing. San Diego: Academic Press, 1999.
18. *Meern H., Pijn J., van Luijtelaaar G. et al.* Cortical focus drives widespread cortico-thalamic networks during spontaneous absence seizure in rats. J. Neurosci. 2002; 22: 1480–1495.
19. *Mizuno-Matsumoto Y., Ukai S., Ishii R. et al.* Wavelet cross-correlation analysis: non-stationarity analysis of neurophysiological signals. Brain Topogr. 2005; 17: 237–252.
20. *Midzyanovskaya I., Kuznetsova G., Coenen A. et al.* Electrophysiological and pharmacological characteristics of two types of spike-wave discharges in WAG/Rij rats. Brain Res. 2001; 90: 62–70.
21. *Ouyang G., Li X., Li Y., Guan X.* Application of wavelet based similarity analysis to epileptic seizures prediction. Comput. Biol. Med. 2007; 37: 430–437.
22. *Senhadji L., Wendling A.* Epileptic transients detection: wavelet and time-frequency approaches. Neurophysiol. Clin. 2002; 32: 175–192.
23. *Van Luijtelaaar E.L.J.M., Coenen A.M.L.* Two types of electrocortical paroxysms in an inbred strain of rats. Neurosci. Lett. 1986; 70: 393–397.
24. *Van Luijtelaaar G., Sitnikova E.* From generalized to focal absence epilepsy. Epilepsia 2004; 10: 112–128.

## Method of wavelet transform in neurology: analysis of time and frequency characteristics of typical and atypical discharges of nonconvulsive epilepsy

A.V. Gabova, G.D. Kusnetsova, V.V. Gnezditskii, A.S. Bazyan, Yu.V. Obukhov

*Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow,*

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

*Institute of Radioengineering and Electronics, Russian Academy of Sciences, Moscow*

**Key words:** nonconvulsive epilepsy, typical and atypical discharges, time-frequency analysis, wavelet transform.

Time-frequency dynamics and spatial characteristics of discharges of different types in patients with nonconvulsive epilepsy (n=23) were investigated. Modified wavelet transform was used for the analysis. In patients (n=11) with the diagnosis of childhood absence epilepsy, juvenile absence epilepsy or juvenile myoclonic epilepsy, the time-frequency dynamics of spike-wave discharges were identical. Typical spike-wave discharge arose in the frontal cortex with the short period of maximal frequency (5–6 Hz). The further frequency was 3–3.5 Hz with periodical (about 1 s) fluctuations. In another group of patients (n=12) with the diagnosis of nonconvulsive epilepsy the discharges of

several types were observed, and they differed in duration, time-frequency dynamics and activity localization with maximal amplitude in the cortex. Atypical discharges were different from typical ones: they had less ordered time-frequency structure and lacked the high frequency period in the frontal cortex. In some patients typical and atypical discharges, or two different forms of atypical discharges could be seen on the same EEG record. The obtained data show that the discharges' time-frequency analysis with the help of the modified wavelet transform can be used for the classification of discharges of different types and are of value for differential diagnosis of nonconvulsive epilepsy.

**Контактный адрес:** Габова Александра Васильевна, ст. науч. сотр. лаборатории общей физиологии временных связей ИВНДиН РАН. 117485 Москва, ул. Бултерова, д. 5а; e-mail: agabova@yandex.ru

Г.Д. Кузнецова – гл. науч. сотр. лаборатории общей физиологии временных связей ИВНДиН РАН;  
В.В. Гнездицкий – зав. лабораторией клинической нейрофизиологии НЦН РАМН;  
А.С. Базян – зав. лабораторией нейрхимических механизмов обучения и памяти ИВНДиН РАН;  
Ю.В. Обухов – зав. лабораторией № 144 ИРЭ РАН.

# Саркоидоз спинного мозга

М.Ю. Максимова

Научный центр неврологии РАМН, Москва

*Саркоидоз – системное заболевание из группы гранулематозов, при котором может поражаться нервная система. Клиническая картина заболевания может быть самой разнообразной и зависит от локализации гранулем. Описаны случаи саркоидоза с интрамедулярным поражением спинного мозга.*

**Ключевые слова:** нейросаркоидоз, саркоидоз спинного мозга.

**В** литературе имеются лишь единичные описания случаев саркоидоза спинного мозга, верифицированного с помощью биопсии или аутопсии. Нередко таким больным ставится клинический диагноз опухоли спинного мозга даже в случаях диагностированного саркоидоза легких [8].

Единичные или множественные скопления саркоидозных гранулем могут обнаруживаться в оболочках и ткани спинного мозга, а также в корешках спинномозговых нервов [1, 7]. В результате могут развиваться миелопатия, поражение путей передних, боковых и задних канатиков. Симптоматика радикуломиелопатий развивается обычно постепенно, причем сначала поражаются корешки спинномозговых нервов [5, 6].

Приводим собственные наблюдения спинального саркоидоза.

*Больной Н., 37 лет, железнодорожный рабочий-ремонтник. Был проконсультирован в Научном центре неврологии РАМН с жалобами на боли в руках, слабость в руках и ногах, задержку мочи и кала. Заболевание развивалось постепенно на протяжении нескольких недель, сопровождалось повышением температуры до 37° и общей слабостью. Был помещен в железнодорожную больницу, где у пациента диагностировали саркоидоз интраторакальных лимфатических узлов и легких. В течение последующих 2 месяцев появились боли в руках и ногах, перестал передвигаться самостоятельно.*

*Неврологический статус.* Тетрапарез; сухожильные и периостальные рефлексы в руках и ногах резко повышены; клонус коленных чашечек и стоп, больше выраженный слева. Патологические рефлексы Бабинского, Оппенгейма с двух сторон. Болезненность при давлении на паравертебральные точки на уровне 3–4 шейных позвонков с двух сторон. Задержка мочеиспускания.

*МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга:* в центральных отделах спинного мозга на уровне тел 3-го и 4-го шейных позвонков определяется очаг слабо повышенной интенсивности МР-сигнала в режиме Т2 без признаков объемного воздействия и перифокального отека. В шейном отделе позвоночника патологии не выявлено (рис. 1). После проведения курса солюмедрола в режиме пульс-терапии (курсовая доза – 5 г) состояние больного значительно улучшилось: пациент, который при поступлении не мог даже подняться с кровати, выписался с почти полным восстановлением движений. Сухожильные рефлексы остались повышенными, но в меньшей степени. Тазовые функции восстановились.

Клинический симптомокомплекс саркоидоза спинного мозга при нейросаркоидозе всецело зависит от локализации и величины скоплений гранулем. В тех редких случаях, когда при аутопсии в спинном мозге обнаруживались очаговые скопления гранулем, при жизни диагноз саркоидоза спинного мозга обычно не ставился. Только в последнее время, благодаря внедрению метода МРТ, этот диагноз становится реальным фактом.

Начальными симптомами при саркоидозе спинного мозга служат корешковые боли и гиперальгезия, т.к. гранулемы локализуются в его оболочках. В дальнейшем боли сменяются стойкой анестезией, парезами, амиотрофиями. В еще более поздних стадиях обнаруживаются явления поперечного поражения спинного мозга, иногда с симптомами сдавления. При односторонней локализации гранулем развивается синдром Броун–Секара [5, 6]. Следует учесть, что солитарные скопления гранулем при саркоидозе спинного мозга встречаются чрезвычайно редко; кроме того, такие скопления не дают четкого симптомокомплекса, как это бывает при опухолях спинного мозга [4].

Компрессионный синдром вследствие саркоидоза спинного мозга довольно часто ведет к диагностическим ошибкам, обуславливая напрасное хирургическое вмешательство. Лечение глюкокортикостероидами в общепринятых дозах, оказывающее быстрый эффект при саркоидозе органов дыхания, часто неэффективно при саркоидозе спинного мозга [6]. С этой точки зрения, как нам кажется, представляют интерес приводимые ниже наблюдения, отличающиеся некоторыми особенностями в симптоматике и течении болезни.

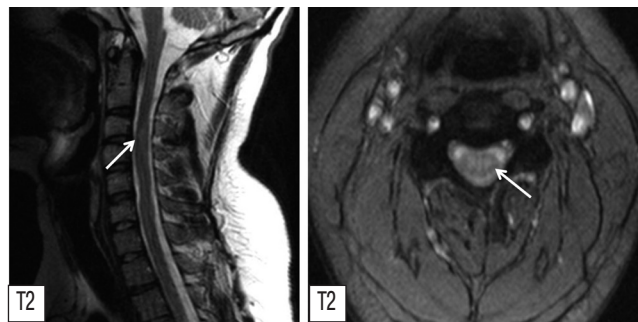


рис. 1: Саркоидоз спинного мозга. МРТ шейного отдела спинного мозга. В центральных отделах спинного мозга, на уровне тел 3-го и 4-го шейных позвонков, определяется очаг (обозначен стрелкой) слабо повышенной интенсивности МР-сигнала в режиме Т2 без признаков объемного воздействия и перифокального отека.

*Больной М.*, 38 лет, инженер, поступил в Научный центр неврологии РАМН 28.02.2002 с жалобами на слабость в ногах, онемение голени и стоп, тянущие боли по передней поверхности бедер, постоянное чувство покалывания в ногах, нарушение мочеиспускания (императивные позывы).

*Анамнез заболевания.* Считает себя больным с августа 1998 г., когда обратил внимание на увеличение шейных и паховых лимфатических узлов. Повышения температуры не отмечал, не было и контакта с инфекционными больными; до этого был здоров, работал. Обратился к терапевту, который для уточнения генеза заболевания направил его на обследование в инфекционную больницу № 2, где проведенные исследования инфекционной патологии не выявили. Пациент был направлен в Гематологический научный центр РАМН, где была произведена биопсия шейного лимфатического узла слева и диагностирован саркоидоз лимфатического узла.

9 апреля 1999 г. поступил на стационарное лечение в Научно-исследовательский институт туберкулеза РАМН. Там при обследовании выявили повышение СОЭ, сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Микобактерии туберкулеза в бронхо-альвеолярной лаважной жидкости найдены не были. Рентгенологических изменений в легочной ткани не отмечалось, но была выявлена распространенная лимфаденопатия в виде увеличения бронхопупульмональных лимфатических узлов и лимфатических узлов верхнего средостения. При бронхологическом исследовании выявили двусторонний неспецифический катаральный эндобронхит. Цитограмма бронхоальвеолярной лаважной жидкости выявляла альвеолярные макрофаги (28%), лимфоциты (70%), нейтрофилы (2%). При пункции и биопсии легкого выявлены изменения, характерные для саркоидоза, хотя, как уже говорилось, рентгенологических признаков данного заболевания обнаружено не было. При повторной биопсии шейного лимфатического узла обнаружены множественные гранулемы, характерные для саркоидоза. В результате проведенного исследования был поставлен диагноз: саркоидоз легких, интраторакальных лимфатических узлов, шейных, поднижнечелюстных, паховых лимфатических узлов в активной фазе, впервые выявленный. Получал лечение: преднизолон, тубазид, рифампицин, пипразинамид, аскорутин, аевит. Противотуберкулезное лечение было назначено с профилактической целью. В результате лечения состояние больного улучшилось. После выписки принимал постоянно 20 мг преднизолона, в течение 3 месяцев – противотуберкулезные препараты. Летом 1999 г. после физической нагрузки (толкал машину) отметил резкую боль в поясничном отделе позвоночника. В связи с этим провел курс лечения диклофенаком, стекловидным телом. Постепенно боли уменьшились. Осенью 1999 г. появилось онемение больших пальцев ног. Затем появились и стали нарастать онемение и слабость стоп, нарушение походки. С весны 2000 г. стали беспокоить тянущие боли по передней поверхности бедер, судороги в икроножных мышцах.

16 мая 2000 г. пациент был госпитализирован в Научный центр неврологии РАМН, поскольку продолжала нарастать слабость в ногах, увеличилась зона онемения, со слов больного «перестал чувствовать ноги». 30 мая была проведена операция иссечения шейного лимфатического узла справа; при микроскопическом исследовании в нем обнаружены саркоидозные гранулемы. Проведенное исследование спинно-мозговой жидкости выявило следующие измене-

ния: белок – 3,33%, р. Панди – +++++, р. Нонне-Апельта – +++++, цитоз – 106/3, лимфоциты – 52%, нейтрофилы – 48%. Была проведена биопсия п. suralis и обнаружено неравномерно выраженное уменьшение плотности расположения миелиновых нервных волокон, фиброз эндоневрия. В отдельных пучках нервных волокон выявлены грубые повреждения миелиновых нервных волокон различного калибра, а также повреждение аксонов части безмиелиновых нервных волокон. При МРТ грудного и поясничного отделов позвоночника и спинного мозга на уровне тел 9-го, 10-го, 11-го и 12-го позвонков выявлен очаг неправильной формы с четкими ровными контурами, повышенной интенсивности сигнала в режиме T2. Проводилась пульс-терапия солюмедролом в/в капельно (курсовая доза – 3 г). На фоне проведенного лечения уменьшилась слабость в ногах, улучшилась походка, уменьшилась зона онемения, судороги в икроножных мышцах беспокоить перестали. После выписки принимал 60 мг преднизолона через день в течение 1 месяца, затем доза постепенно уменьшалась до 2 таблеток в сутки. В течение нескольких месяцев после выписки чувствовал себя хорошо, однако в ноябре 2000 г. вновь стала нарастать слабость в ногах. В феврале 2002 г. перенес перелом костей голени в нижней трети, была наложена лонгета на 2 недели, лечился дома. После этого в связи с нарастанием пареза мог передвигаться только с опорой, появились императивные позывы к мочеиспусканию. Поступил в Научный центр неврологии для дальнейшего обследования и лечения.

*При поступлении.* Отмечается изменение конфигурации лица и шеи из-за диффузного увеличения околоушных, нижнечелюстных и шейных лимфатических узлов. Пальпируются увеличенные безболезненные шейные, подчелюстные, околоушные, паховые лимфатические узлы плотноэластической консистенции, не спаянные с кожей и подлежащими тканями, подвижные; кожа над ними не изменена. Частота дыхания – 18 в мин. Границы легких в норме, перкуторный звук ясный, легочный. По органам – без существенной патологии.

*Неврологический статус.* Менингеальных симптомов нет. Черепная иннервация в норме. Объем активных движений в руках полный; мышечный тонус в левой руке снижен. Сухожильные и периостальные рефлексы в руках живые, отмечается анизорефлексия (D<S). Активные движения стоп отсутствуют, снижение мышечной силы в разгибателях голени до 4 баллов, в сгибателях – до 3 баллов. Коленные рефлексы низкие, ахилловы – высокие; клонусы стоп. Рефлексы Бабинского, Редлиха, Чадокка, Россолимо, Бехтерева с двух сторон. Брюшные рефлексы низкие, подошвенные отсутствуют. Имеется нарушение походки по смешанному типу, с элементами ступажа, анестезия на стопах, гипестезия на передне-наружной поверхности голени, на задней поверхности ног с середины бедер до середины ягодиц. Мышечно-суставная чувствительность нарушена в стопах.

#### Дополнительные методы исследования

В общем анализе крови выявлен сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Биохимические показатели в норме. В коагулограмме выявлено повышение фибринолитической активности до 40% (при норме 14-16%). Отмечено увеличение гематокрита до 49%. В общем анализе мочи обнаружены следы белка. ЭКГ-исследование: синусовая тахикардия (104 удара в 1 мин). При ультразвуковом исследовании органов



брюшной полости патологии не выявлено. Эхокардиографическое исследование обнаружило локальное утолщение хорд митрального клапана до 4 мм в месте прикрепления к створкам. На рентгенограмме органов грудной клетки легочный рисунок усилен с двух сторон, корни инфильтрированы, с неровным четкообразным контуром за счет увеличения лимфатических узлов. Изменения при электронейромиографии свидетельствовали о сенсомоторной невралгии заинтересованности демиелинизирующего типа. При МРТ грудного и поясничного отделов позвоночника и спинного мозга на уровне тел 10-го и 11-го позвонков выявлен очаг размером 4,2 x 0,3 см неправильной формы с четкими ровными контурами, повышенной интенсивности сигнала в режиме T2, пониженной – в режиме T1.

Как видно из анамнеза, диагноз больному был поставлен не сразу. В Гематологическом научном центре РАМН после биопсии лимфатического узла был диагностирован саркоидоз лимфатических узлов. Первые неврологические жалобы у больного появились спустя год после начала заболевания и проявлялись болью в поясничном отделе позвоночника, онемением и слабостью стоп, нарушением походки. Первоначально, в связи с небольшой выраженностью указанных симптомов, говорить о связи их с саркоидозом, по-видимому, было нельзя, так как подобные проявления могли возникать и по другим причинам. Так, у больного имеется остеохондроз позвоночника с измененными межпозвоночными дисками, что могло явиться причиной возникновения указанных жалоб. По мере нарастания неврологической симптоматики в виде увеличения слабости и зоны онемения в ногах, появления императивных позывов к мочеиспусканию возникал вопрос о возможности органического спинального поражения. Как уже указывалось при изложении анамнеза, ведущим в клинической картине заболевания явился синдром поражения спинного мозга на уровне поясничных сегментов, а также постепенное развитие полинейропатии. В представленном случае с самого начала возникали дифференциально-диагностические трудности в интерпретации данного синдрома. При этом динамика развития нижнего парапареза свидетельствовала о прогрессировании заболевания.

В первую очередь необходимо было исключить возможность развития объемного образования в спинном мозге, на что указывало постепенное развитие нижнего парапареза с нарушением мочеиспускания. Однако относительная стабильность симптомов в течение 1-го года, данные МРТ позволили считать маловероятным это предположение. Рассматривалась также возможность развития демиелинизирующего заболевания у больного саркоидозом. Но отсутствие ремиттирующего течения, симптомов поражения головного мозга, зрительных нервов, нарушений координации не позволяло диагностировать демиелинизирующий процесс. С самого начала при дифференциальной диагностике рассматривалась возможность туберкулеза. Но у больного при неоднократных исследованиях микобактерии туберкулеза не выявлялась, кроме того, в биоптатах легочной ткани и лимфатического узла были обнаружены изменения, характерные именно для саркоидоза. Несмотря на это, в НИИ туберкулеза РАМН все же проводилось лечение туберкулостатическими препаратами с профилактической целью, так как больной находился в туберкулезном стационаре и ему проводилось лечение кортикостероидами. В цереброспинальной жидкости, как уже сообщалось, был выявлен умеренный цитоз, который мог бы указывать на инфекционный процесс; однако высокая концентрация белка не соответствовала клинике инфекционного поражения.

Отвергнув в плане дифференциального диагноза все указанные нозологические формы, можно было прийти к выводу, что имеющийся комплекс клинических проявлений следует связывать с саркоидозом. Больному был поставлен диагноз: распространенный саркоидоз с поражением спинного мозга, легких, поверхностных и интраорбитальных лимфатических узлов.

Пациент получил пульс-терапию солюмедролом (курсовая доза – 3 г) и был выписан с рекомендацией длительного приема глюкокортикостероидов. При постоянном приеме преднизолона в течение 2-х лет больной может обслуживать себя и выполнять работу на персональном компьютере.

*Большая Д.*, 52 лет, поступила в Научный центр неврологии РАМН с жалобами на паралич ног, расстройство чувствительности в них и затруднение при мочеиспускании и дефекации.

*Анамнез заболевания.* С конца 1995 г. наблюдались частые повышения температуры до 37°, начала худеть и слабеть, отметила увеличение шейных лимфатических узлов. При рентгенографии легких выявлено увеличение бронхопульмональных лимфатических узлов. Произведена биопсия шейного лимфатического узла, диагностирован саркоидоз, был назначен витамин Е. В апреле 1997 г. начала отмечать медленно нарастающую слабость в правой ноге, через 1-2 недели такая же слабость появилась и в левой ноге. Парез ног постепенно усиливался, через 2 месяца к нему присоединилось расстройство чувствительности в нижней половине тела и затруднения при мочеиспускании и дефекации. К концу 1990 г. развился глубокий нижний парапарез.

*При поступлении.* Повышенного питания. Бледность кожных покровов и слизистых. В легких дыхание жесткое. Тоны сердца звучные, ритмичные. Мочеиспускание затруднено.

*Неврологический статус.* Почти полный паралич обеих ног, возможны лишь движения в ограниченном объеме в пальцах стоп. Тонус в ногах повышен по пирамидному типу. Сухожильные рефлексы в руках средней живости, в ногах – повышены; брюшные рефлексы отсутствуют. Клонусы стоп. Рефлексы Бабинского и Оппенгейма с двух сторон. Защитные рефлексы с обеих сторон. Давление на остистые отростки грудных позвонков умеренно болезненное. Болевая чувствительность снижена с уровня 7-го грудного сегмента справа и слева. Мышечно-суставная чувствительность нарушена в стопах.

*Цереброспинальная жидкость:* цитоз – 9 (95% лимфоцитов), белок – 0,66 ‰. Реакции Вассермана, Панди и Нонне-Апельта отрицательные.

*МРТ грудного и поясничного отделов позвоночника:* преимущественно в левой части спинного мозга на уровне тела 3-го грудного позвонка определяется небольшой очаг слабо повышенной интенсивности МР-сигнала в режиме T2. Признаков объемного воздействия и перифокального отека не отмечается (рис. 2).

Диагностирован саркоидоз спинного мозга. Проведена пульс-терапия солюмедролом (курсовая доза – 5 г). Примерно через месяц после поступления в клинику началось сначала медленное, а затем все более быстрое улучшение. При этом восстановление двигательных функций шло

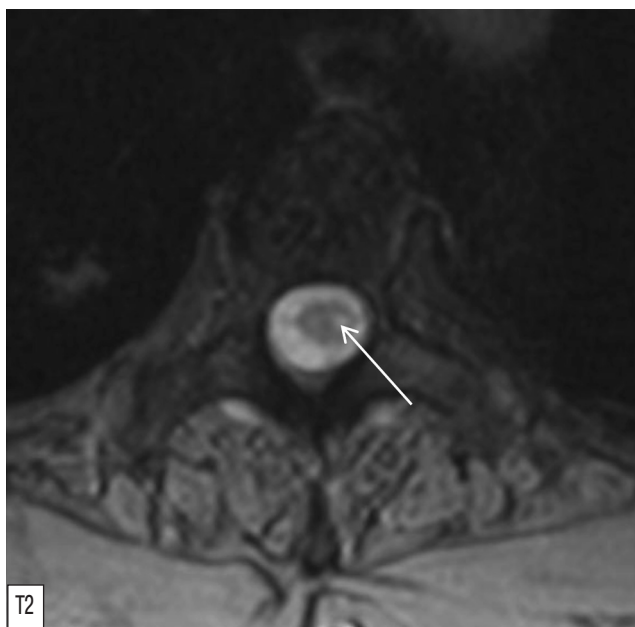


рис. 2: Саркоидоз спинного мозга. МРТ грудного отдела спинного мозга Преимущественно в левой части спинного мозга, на уровне тела 3-го грудного позвонка определяется небольшой очаг (обозначен стрелкой) слабо повышенной интенсивности МР-сигнала в режиме T2. Признаков объемного воздействия и перифокального отека не обнаружено.

быстрее слева, а чувствительности – справа. Быстро пришли к норме функции тазовых органов. К концу своего пребывания в отделении больная могла ходить по палате.

Таким образом, у больной 52-х лет с саркоидозом интраторакальных лимфатических узлов в анамнезе в течение 4-х месяцев развилась картина компрессии спинного мозга на уровне 5-го грудного сегмента с нижней параплегией, резким расстройством поверхностной чувствительности при относительно меньшей заинтересованности длинных путей задних канатиков и нарушением функции тазовых органов. После проведения пульс-терапии солюмедролом началось быстрое улучшение. Увеличился объем движений, снизилась мышечная гипертония, через 1 месяц больная могла вставать и ходить по палате. Столь же быстро восстановились и расстройства чувствительности.

Неуклонное прогрессирование заболевания и симптомы почти полного перерыва спинного мозга с параличом ног позволило вначале предположить опухоль на уровне пятого грудного сегмента. Однако саркоидоз в анамнезе заставил усомниться в диагнозе опухоли и склониться к предположительному диагнозу саркоидоза спинного мозга. Дальнейшее течение с практически полным обратным развитием неврологической симптоматики подтвердило правильность диагноза.

Можно заключить, что даже при отсутствии изменений в позвоночнике и спинном мозге нужно думать о саркоидозе с прогрессирующей компрессией спинного мозга, если она развивается у относительно молодого субъекта с саркоидозом других органов.

Компрессия спинного мозга вследствие саркоидоза является достаточно редким явлением. В ряде случаев спинной мозг подвергается непосредственному сдавлению разру-

шающимися при саркоидозе позвонками. Крайне редко речь идет о вторичной патологии спинного мозга вследствие нарушения спинального кровообращения. Гораздо чаще саркоидоз позвонков переходит на оболочки и ткань спинного мозга. Также указывается на возможность изолированного саркоидоза оболочек спинного мозга при интактных позвонках [2].

Считая в данном наблюдении оболочечный процесс первичным (по отношению к позвоночнику), мы не можем утверждать этого с полной уверенностью. Хорошо известно, что даже довольно значительные очаги разрежения костной ткани могут не улавливаться при томографических и рентгенологических исследованиях. Нередко клиническая симптоматика при саркоидозе спинного мозга опережает данные визуализации, и в начальных стадиях болезни на рентгенограммах и томограммах часто не обнаруживается патологии [3, 4]. Даже операционные случаи саркоидоза спинного мозга не являются вполне доказательными, так как гранулемы могут локализоваться сначала в вентральной части позвонков, которая не всегда доступна обследованию на операции [4].

Наш случай, прослеженный в течение 7 лет, доказывает возможность развития компрессионного процесса вследствие саркоидоза спинного мозга, имитирующего экстрамедуллярную опухоль без явных изменений в позвоночнике. Кроме того, он поучителен тем, что показывает, как даже очень тяжелые изменения в спинном мозге могут подвергаться обратному развитию.

Учитывая возможность первичного оболочечного процесса при саркоидозе спинного мозга, нужно с большой осторожностью подходить к дифференциальной диагностике между опухолью, туберкулезом и саркоидозом и к реше-

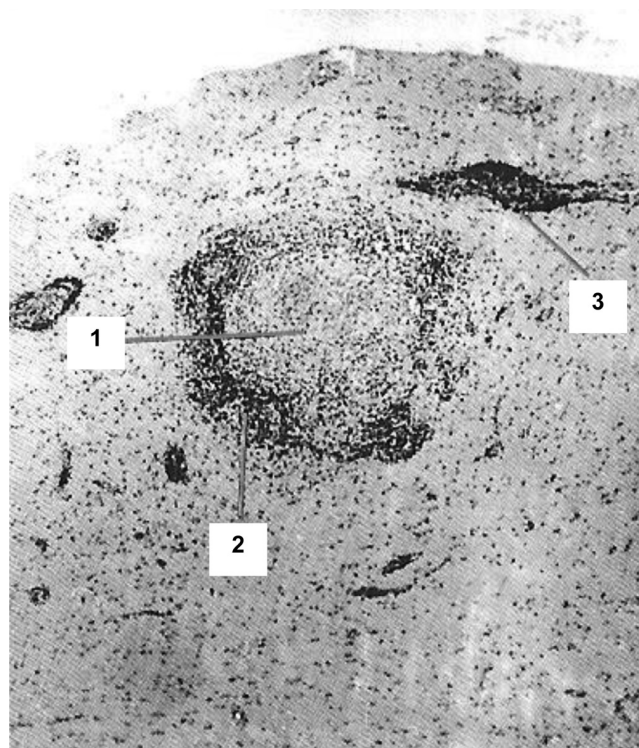


рис. 3: Гранулема (1) в спинном мозге с лимфоцитарным валом (2) вокруг нее и периваскулярными инфильтратами (3) на некотором расстоянии. Окраска гематоксилином и эозином х 40.

нию вопроса об оперативном вмешательстве. Оперативное вмешательство в случаях туберкулеза оболочек может сыграть роковую роль, способствуя генерализации процесса. Операция при саркоидозе спинного мозга в лучшем случае не дает никакого результата и большинство исследователей относится к ней отрицательно. Консервативное лечение глюкокортикостероидами при саркоидозе спинного мозга нередко дает превосходные результаты [2, 4].

Пример выявления саркоидных гранул, определяемых при микроскопическом исследовании удаленного во время операции объемного образования спинного мозга, представлен на рис. 3 и 4.

Небольшое число описаний саркоидоза спинного мозга обусловлено, вероятно, не только его редкостью, но и тем, что спинной мозг в случаях нейросаркоидоза почти не исследуется при аутопсии (в отличие от головного мозга), а биопсия спинного мозга, как правило, не проводится в связи с риском возникновения тяжелых спинальных нарушений.

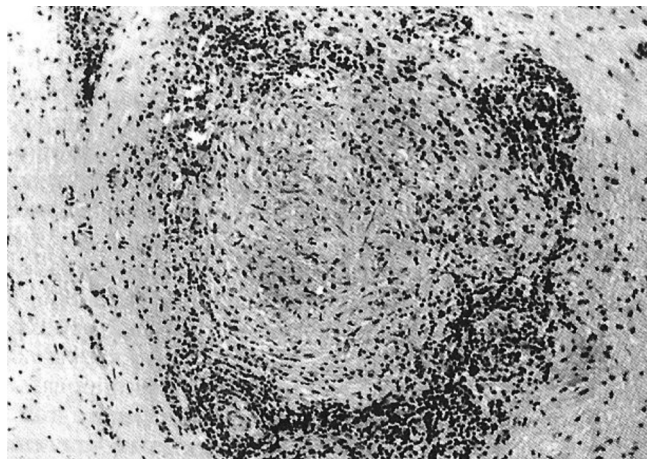


рис. 4: Та же гранулема, что и на рис. 3, при большем увеличении. Окраска гематоксилином и эозином х 100.

## Список литературы

1. Макаров А.Ю., Костина З.И., Турчин В.И. Поражение нервной системы при саркоидозе. Клин. мед. 1985; 9: 25–32.
2. Maroun F.B., Odea F.J. Sarcoidosis presenting as an intramedullary spinal cord lesion. Can. J. Neurol. Sci. 2001; 2: 163–166.
3. Prelog K., Blome S., Dennis C. Neurosarcoidosis of the conus medullaris and cauda equine. Australas Radiol. 2003; 47: 295–297.
4. Scadding J., Mitchell D. Sarcoidosis, 2nd ed. London, 1985.
5. Schlegel U. Neurosarcoidose: Diagnostik und Therapie. Fortschritte in der Neurologie und Psychiatrie 1987; 55: 1–15.
6. Schlegel U. Neurosarcoidosis: diagnosis and therapy. Fortschr. Neurol. Psychiatr. 1987; 55: 1–15.
7. Stern B.J., Krumholz A., Johns C. et al. Sarcoidosis and its neurological manifestations. Arch. Neurol. 1985; 42: 909–917.
8. Vighetto A., Fischer G., Collet Ph. et al. Intramedullary sarcoidosis of the cervical spinal cord. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1985; 48: 477–479.

## Spinal chord sarcoidosis

Maximova M. Ju.

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

**Key words:** neurosarcoidosis, spinal chord sarcoidosis.

Sarcoidosis is a systemic disease from the group of granulomatoses which may run with affection of the nervous system. Clinical picture of the disease may vary and depends on a lesion loca-

tion of granulomas. Cases of neurosarcoidosis with a rare location – intramedullary affection of the spinal chord – are reviewed.

**Контактный адрес:** Максимова Марина Юрьевна, д.м.н., гл. науч. сотр. II неврологического отделения НЦН РАМН. 125367 Москва, Волоколамское ш., д. 80. E-mail: maximovaneurology@mail.ru

# Исследование черной субстанции Зоммеринга и Константин Николаевич Третьяков

А. Лис, М.В. Селихова, Р.А. Аристова, Е.И. Гусев

*Национальный госпиталь неврологии и нейрохирургии, Лондон  
Российский государственный медицинский университет, Москва*

**К**онстантин Николаевич Третьяков родился 26 декабря 1892 г. в г. Ново-Маргелане в Узбекистане. Его отец Н.Н. Третьяков (1856 – 1918) был военным врачом, до 1897 г. участвовал в военных экспедициях на Памир, а затем служил в Сибири старшим ординатором военного госпиталя, где занимался научной и преподавательской деятельностью.

Семью Третьяковых, как и других представителей передовой русской интеллигенции, коснулись репрессии, последовавшие за Кровавым воскресеньем 1905 г. Мать А.Э. Третьякова – высокообразованный воспитатель, учредитель учебного заведения нового типа, была выслана из Иркутска за либеральные взгляды. Константин и его старший брат, поступивший на юридический факультет университета в Санкт-Петербурге, участвовали в политических демонстрациях. В результате брат был исключен из университета, а Константин был вынужден уйти из последнего класса колледжа в Иркутске и сдавать экзамены на аттестат зрелости экстерном. Родители решили послать детей во Францию для получения высшего образования. В 1911 г. Константин поступил на медицинский факультет Парижского университета Сорбонна [3].

Ещё в студенческие годы К.Н. Третьяков отличался большим трудолюбием, наблюдательностью, интересом к невропатологии, которые были замечены его учителями. В 1917 г. по окончании университета он был назначен заведующим лабораторией мозга кафедры нервных болезней имени Шарко Парижского университета. В течение семи последующих лет Константин руководил лабораторией, а также являлся ассистентом–неврологом в клинике нервных болезней у профессора Пьера Мари. Мало известно о личных отношениях Третьякова с деспотичным Пьером Мари, но нет ничего, что бы указывало, что он был одним из выбранных протеже патрона. Однако богатый опыт прекрасного клинициста и широкий диапазон научных исследований учителя наложили отпечаток на всю последующую научную, лечебную и педагогическую деятельность Константина Николаевича. В течение нескольких месяцев Третьяков также работал в лаборатории Salpêtrière с румын-



Константин Николаевич Третьяков (1892–1956)

ским невропатологом Г. Маринеско (1863–1938), который, возможно, и предложил ему тему для диссертации. Его работа в лаборатории Шарко проходила в годы Первой мировой войны, когда в Европе свирепствовали эпидемические вспышки летаргического энцефалита Экономо. Изучение патогенеза постэнцефалического паркинсонизма и исследование патоморфологических материалов мозга умерших от энцефалита больных стало ведущим направлением в научных изысканиях К.Н. Третьякова.

В 1893 г. Blocq и Marinesco опубликовали короткое клинико-патоморфологическое описание 38-летнего пациента, умершего от геми-паркинсонизма, у которого при аутопсии была обнаружена туберкулома размером с грецкий орех, локализованная в области черной субстанции. Однако в течение последующих 20 лет внимание ученых было сфокусировано на *ansa lenticularis* и *corpus striatum*, и ученые мало проявляли интереса к аномалии черной субстанции как патоморфологического субстрата паркинсонизма.

В 1919 г. Третьяков успешно защитил диссертацию на тему «Патологическая анатомия черной субстанции Зоммеринга с некоторыми дискуссионными вопросами патогенеза нарушения мышечного тонуса при болезни Паркинсона» и был удостоен ученой степени доктора Парижского университета и звания лауреата. В своей работе он исследовал черную субстанцию на 54 препаратах мозга больных, 9 из которых имели болезнь Паркинсона (БП) и 33 – пост-энцефалический паркинсонизм. В 6 случаях болезни Паркинсона он отметил значительную потерю пигментных нейронов черной субстанции (ЧС), с отеком и дегенерацией клеток, нейрофибрилярными включениями. В некоторых выживших нигральных нейронах он отмечал включения, которые он назвал «тельца Леви». Он узнал их, вспомнив описанные ранее F. Lewy аналогичные включения в области дорсального ядра блуждающего нерва [18]. В случаях энцефалита Экономо он также обнаружил выраженную утрату черной субстанции с гиалином и гранулярной дегенерацией в некоторых выживших клетках. После тщательного и критического анализа мнений других неврологов он заключил, что первичной локализацией патологического

процесса при паркинсонизме являлась черная субстанция. Сенильные и сосудистые изменения в других областях мозга часто являлись сопутствующими изменениями. «Здесь и только здесь», — писал в своей диссертации Третьяков, — «клеточные изменения при эпидемическом энцефалите носят всегда деструктивный характер и оставляют неизлечимые рубцы, дающие явления паркинсонизма, наиболее постоянный и типичный синдром эпидемического энцефалита».

Он также отметил, что данные изменения не являлись специфическими для паркинсонизма, и ЧС могла быть повреждена при других заболеваниях с нарушениями мышечного тонуса, в частности, спастическая кривошея и хорей. [20].

Диссертация Третьякова была опубликована в период высокого интереса к болезни Паркинсона, что было связано с резким увеличением заболеваемости паркинсонизмом вследствие пандемии эпидемического летаргического энцефалита. Это явилось главной темой дискуссии на заседании Общества Неврологов в Париже в 1921 г., где L'Hermitte и Cornil представили патологические данные 4 умерших от болезни Паркинсона, утверждая, что наиболее постоянные патологические изменения имеют место в коре головного мозга и в области дна четвертого желудочка. Они отметили важность данных, полученных Третьяковым, однако подчеркнули, что они находили значительную потерю нигральных нейронов в патологических материалах мозга без клинических данных паркинсонизма, что, по их мнению, указывало на сомнительность взаимосвязи их поражения с клинической симптоматологией [17]. В процессе дискуссии Третьяков защищал свою гипотезу, отмечая высокую тенденцию к изменению черной субстанции при проявлении паркинсонизма. Он настаивал, что вышеотмеченные патоморфологические нарушения в черной субстанции, выявленные в случаях без клинических проявлений паркинсонизма, могут быть следствием дополнительного повреждения кортикоспинального пути или повышенного внутричерепного давления, которые маскировали экстрапирамидные нарушения при жизни пациента. Он также напомнил аудитории данные Г. Холмса (1904) о том, что клинические симптомы паркинсонизма вследствие сосудистого очага поражения в области черной субстанции иногда проявляются с задержкой до 4 месяцев [16].

В то время Третьяков не догадывался, что его первое научное открытие впоследствии станет наиболее значительным научным достижением и окажется неоспоримо одним из наиболее важных нейропатологических открытий XX века. J. L'Hermitte, наверное, был убежден аргументами молодого русского ученого, так как в 1925 г. он написал: «Каждый из многочисленных случаев паркинсонизма, которые мы исследовали, имел поражения нигральных нейронов, обнаруженные Третьяковым. Эти изменения отмечались уже видимо при макроскопическом исследовании в виде потери пигментации черной субстанции» [17].

С 1923 по 1926 гг. по приглашению правительства штата Сан-Пауло (Бразилия) Константин Николаевич работал заведующим научного отдела в крупнейшей психоневрологической больнице de Juquegu, основанной профессором F. de Rocha в 1896 г. К началу XX столетия госпиталь для душевнобольных стал одним из самых крупных в мире. Прибыв в Бразилию, Третьяков окупился в работу, занимаясь лечением больных в отделениях, а в свободное время сотрудничая с коллегами в создании нового южно-амери-

канского медицинского журнала «Memorias do Hospicio de Juquegu». Журнал издавался ежегодно на португальском и французском языках. Первые выпуски «Memorias» содержали большое количество работ Третьякова и касались широкого круга проблем, включая последующие интересные наблюдения на тему летаргического энцефалита. Во время своей работы в Бразилии Третьяков поддерживал тесные контакты с русскими неврологами, в частности, с В. Бехтеревым (1857-1927), который писал ему в Бразилию [3] 31 марта 1924 г.:

*Дорогой Константин Николаевич!*

*Я получил Ваше письмо из Бразилии от 11 ноября 1923 г. И если бы случилось почему-либо оставить Сан-Пауло и Вы решили бы возвратиться в Россию, в Ленинград (Петроград), то, конечно, найдете все условия для занятий по интересующим Вас предметам и постепенно устроитесь, чему я порадовался бы. Для признания за Вами права гражданства, необходимого для въезда в Россию, мною своевременно было принято все возможное, но если Вы не имеете на руках надлежащего разрешения, то советую вновь обратиться в Москву, в Главнауку (Сретенский бульвар, б) с соответствующим ходатайством.*

*С искренним приветом и добрыми пожеланиями.  
В.М. Бехтерев*

Ч. Фойкс, который также принимал участие в дискуссии неврологического общества в Париже в 1921 г., в своей монографии, посвященной базальным ганглиям, заключил, что при БП постоянно обнаруживаются атрофия, вакуолизация, нейрофибрильные изменения в области черной субстанции с наличием телец Леви. Аналогичные изменения наблюдаются в области locus coeruleus, пигментных клетках дорсального ядра нерва vagus и в substantia innominata. Фойкс также отметил, что имеет место повреждение globus pallidus и, в меньшей степени, corpus striatum. В том же году Freeman подчеркнул важность поражения substantia nigra. Однако, хотя ведущая роль деструкции компактной части черной субстанции в развитии симптомов энцефалита Экономо была наконец принята, мнения о ее роли в патогенезе БП оставались противоречивыми. Большая часть ученых поддерживали точку зрения, основанную на данных Vogts, что основным субстратом поражения являлись globus pallidus и corpus striatum.

В начале 1926 г., по окончании контракта в Бразилии, Третьяков вернулся в Европу, где ознакомился с работой психоневрологических институтов в Вене и Риме, а также принял участие в неврологических конгрессах в Париже, Турине и Дюссельдорфе. Вскоре Третьяков получил приглашение на кафедру психиатрии в Балтиморе (США), руководимую проф. Мейером (Johns Hopkins University). Однако профессор мечтал о продолжении своей будущей карьеры на родине. Поэтому, узнав об утверждении его в правах гражданина Советского Союза, Константин Николаевич отказался от всех лестных предложений и в сентябре 1926 г. вернулся в Россию. В период с 1926 по 1931 гг. К. Третьяков работал в Ленинграде научным сотрудником Психоневрологического института имени Бехтерева, а также консультантом-невропатологом в Государственном Рентгенологическом институте и больнице имени И.И. Мечникова. В 1931 г. он был допущен к занятию профессорских должностей и почти одновременно был избран по конкурсу на должность заведующего кафедрой нервных

болезней медицинского института в городе Саратове, где проработал на этой должности 25 лет [3]. На этом посту он в полной мере проявил себя талантливым ученым и клиницистом, умелым руководителем и замечательным преподавателем.

Несмотря на очень сложные условия, он сумел организовать учебный процесс, подготовку кадров и научную работу кафедры. Константин Николаевич много внимания и сил отдавал организации лечебного процесса. Его осмотры больных были большой школой для врачей. Воспитанный в клинике Salpetriere, где складывалась классическая неврология, профессор прекрасно владел методикой сбора анамнеза, подчеркивал значение «тонких» симптомов, индивидуальность клинических проявлений заболевания у каждого больного, блестяще диагностировал редкие формы и трудные случаи неврологических заболеваний.

Благодаря инициативности Константина Николаевича, значительно увеличился коечный фонд клиники, были оборудованы учебные палаты. Особое внимание обращалось на воспитание у студентов гуманного и психотерапевтического отношения к больному, овладению практическими навыками, в том числе методикой исследования нервной системы, методом исследования спинномозговой жидкости.

Новшеством в клинике было и «морфологическое» направление. Константин Николаевич успешно применил накопленный в лаборатории Salpetriere опыт клинико-анатомических методов исследования [2]. Он сам проводил патонатомические вскрытия мозга умерших больных, создал патогистологическую лабораторию. Детальное изучение мозга в сопоставлении с симптоматикой заболевания способствовало совершенствованию топической диагностики. Ученики Третьякова под его влиянием овладели основными методами гистологического исследования, создали уникальный музей анатомических препаратов. Клинико-анатомическое научное направление являлось одним из ведущих на кафедре. Третьяков продолжал работать над исследованием летаргического энцефалита, а во время Второй мировой войны, когда вся клиническая и научная деятельность госпиталя была полностью подчинена оказанию помощи раненым, он изучал посттравматический паркинсонизм у солдат, госпитализированных в его больницу.

Кроме того, что профессор являлся основоположником теории паркинсонизма, он по праву считается одним из ведущих клиницистов-ликворологов [1]. В 1929 г. К.Н. Третьяковым был описан синдром сильвиева водопровода, имеющий топико-диагностическое значение [4]. Кафедра нервных болезней Саратовского медицинского института одной из первых в России стала уделять внимание измерению температуры спинномозговой жидкости при различных патологических состояниях нервной системы [6]. Третьяков создал применительно к классификации А.И. Абрикосова собственную ориентировочную классификацию отёков мозга. Он предложил и с успехом использовал при лечении контуженных массивную атропинизацию с целью воздействия на симпатическую нервную систему и отек мозга [5]. Он предложил комплексную дегидратационную терапию отека мозга, эпилептического статуса и острой хорее [3].

Конечно, это далеко не полный перечень научных направлений, которые изучал профессор.

В 1938 г. Hassler завершил детальное исследование ЧС, начатое Vogts. Он исследовал 9 новых случаев БП и 11 случаев пост-энцефалического паркинсонизма. Его заключение подвергло сомнению утвердившееся мнение его учителей Сесиле и О. Vogts. В 3-х случаях патоморфологического исследования БП, *globus pallidus* не был изменен, а в других двух *corpus striatum* был в норме. В то же время он выявил, что группы центральных клеток компактной части ЧС, которые он называл Spedd и Spezz, были значительно поражены, а выжившие клетки содержали множество телец Lewy, что, таким образом, подтверждало данные Третьякова. Несмотря на это, учебники неврологии продолжали считать стриатум и паллидум основными патогенетическими субстратами поражение при БП и не указывали на патологические различия при БП и постэнцефалическом паркинсонизме.

В 1945 г. Третьяков был избран членом-корреспондентом Академии наук СССР, оставаясь при этом членом-корреспондентом ряда европейских научных обществ. Он опубликовал около 100 печатных работ, из них треть – на французском языке, которые стали библиографической редкостью. Это был человек высокой культуры, который любил литературу, театр, хорошо чувствовал музыку, свободно владел четырьмя языками и всегда был в курсе достижений мировой неврологической науки. Для своих коллег это был веселый, остроумный и общительный человек, который любил собирать у себя дома своих учеников и коллег, сочинял стихи и шутки [3]. Третьяков жил в трудные времена – Вторая мировая война, режим Сталина. В 1954 г. он тяжело заболел и передал работу по руководству кафедрой своей ближайшей ученице и помощнице А.В. Ульяновой.

К 1950 г. стало общепризнанным, что при БП поражена компактная часть черной субстанции, а изменения в стриарной и паллидарной зонах не являются характерными. В 1955 г. на юбилейном праздновании дня рождения J. Parkinson главный нейропатолог Национального госпиталя нервных болезней (Лондон) G. Greenfield заключил: «Дрожательный паралич в его классическом варианте есть системное дегенеративное заболевание нервной системы особого типа, ключевым местом которого является поражение черной субстанции. Причина этой системной дегенерации остается неясной. Решение проблемы может быть найдено в исследовании химии нейротрансмиттеров (ферментов) или в других новых сферах исследований».

Годом позже на международном конгрессе нейропатологов в Лондоне Greenfield был избран чествовать Константина Николаевича Третьякова за его выдающийся вклад в понимание болезни Паркинсона. Это происходило за несколько месяцев до смерти 64-летнего русского ученого. В течение следующего года проведенные Bertler и Rosengren гистофлуоресцентные исследования, визуализирующие нигростриарные допаминовые волокна и гомогенность структуры мозга, подтверждают предположения Greenfield. Они выявят выраженную потерю нигростриарных допаминовых путей при БП, и эти данные будут иметь революционное значение в лечении заболевания и дадут надежду для нейрохимического воздействия на другие нейродегенеративные заболевания.

Черная субстанция остается предметом пристального интереса ученых, исследующих сложный процесс патогенеза БП. Все большую поддержку получает мнение о прямой взаимосвязи между тяжестью брадикинезии и степе-

нию нейрональной потери в компактной части черной субстанции [15]. Выявлено, что при БП потеря клеток наиболее выражена в вентролатеральных группах ядер при относительно сохранной дорсальной части черной субстанции [11]. Микроархитектура черной субстанции крайне сложна, при этом 40% допаминовых нейронов находятся в пяти запутанных и разветвленных содержащих calbindin 28k слабо иммунореактивных нигросомах, имеющих наибольшее нейрональное повреждение (особенно нигросома 1, локализованная в каудальной и медиолатеральной зоне). Интересно, что нейроны насыщенной calbindin матрице ЧС, которая содержит оставшиеся 60% допаминовых клеток, в основном проецируются к вентральному стриатуму и лимбическим регионам [11]. В противоположность этому белок, сцепленный с G-protein, регулирующий внутренний поток в калиевых каналах (Girk2), найден в изобилии в вентролатеральных содержащих тирозин гидроксилазу допаминовых нейронах нигросомы, которые ведут к дорсолатеральной части скорлупы и соединяются с D2 дофаминовыми рецепторами [19].

Третьяков остается в памяти Саратова как замечательный лидер в неврологии, однако имя его за рубежом вспоминалось лишь в виде мандатного цитирования в обзорах, касающихся нашего современного понимания болезни Паркинсона. Возможно, его коллеги из Salpêtrière оказали ему существенную помощь в выборе темы диссертации, а также помогали в исследованиях, но остается ясно из его последующей карьеры, что он был талантливым и вдумчивым

врачом с особым талантом к гистологическим исследованиям. И к настоящему времени ЧС занимает центральное место в нашем продолжающемся поиске путей совершенствования лечения. Для клиницистов БП остается инвалидизирующим расстройством движений, характеризующимся прогрессирующим замедлением и скудостью амплитуды движений, мышечной ригидностью, тремором по типу скачивания пилюль и последующим нарушением баланса. Остается не определенным – стоит ли считать деменцию, которая часто ассоциируется с БП у больных старше 70 лет, основным компонентом первичного процесса болезни. Если это просто результат комплекса патологических изменений вследствие старения и доклинической патологии вне черной субстанции, тогда попытки восстановления поврежденной ЧС с помощью допаминовых трансплантантов и трофических факторов остается реалистичной терапевтической задачей. Успех будет зависеть от последующего интенсивного изучения черной субстанции с применением современных технологий в области микроанатомии и патологической нейробиологии и продолжения пионерного исследования Третьякова, проведенного около 100 лет назад.

*Коллектив авторов выражает признательность профессору Саратовского медицинского университета О.Н. Воскресенской за предоставление для публикации фотографии К.Н. Третьякова, а также доктору Ch. Duyskaerts, нейропатоморфологу лаборатории R. Escourolle госпиталю de La Salpêtrière, Парижского университета Pierre et Marie Curie за содействие в подборе библиографических документов.*

## Список литературы

1. Никифоров А.С., Коновалов А.Н., Гусев Е.И. Экстрапирамидные заболевания / Клиническая неврология. М., 2002: 526.
2. Молчанов В.В. История неврологической науки в г. Саратове. Саратовский медицинский университет, 1982: 72.
3. Поповьян М., Молчанов В., Третьяков К.Н. Саратовский медицинский университет, 1978: 16.
4. Третьяков К.Н. Симптомокомплекс сильвиева водопровода. – «Современная психоневрология», 1929: т. 8: 4, 5.
5. Третьяков К.Н., Ульянова А.В. Нейро-вегетативная регуляция давления цереброспинальной жидкости. – «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины», 1936: т. 2: 3.
6. Третьяков К.Н. Метод клинического изучения температуры цереброспинальной жидкости / «Невропатология и психиатрия», 1943: т.12: 14.
7. Большая медицинская энциклопедия. М.: Медицина, 1963: т. 32: 655.
8. Blocq P. and G. Marinesco. Sur un cas de tremblement parkinsonien hemiplegique symptomatique d'une tumeur du peduncule cerebrale. Rev Neurol 1894: 2.
9. Braak H., Bohl J.R., Muller C. M. et al. Stanley Fahn Lecture 2005: The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. Mov Disord 2006, 21(12): 2042–51.
10. Brissaud E. Nature et pathogenie de la maladie de Parkinson (lecon 23). Lecons sur les Maladies du Systeme Nerveux. Recueilles et publiees par Henry Meige. Masson. Paris, Masson, 1895: 488–501.
11. Damier P., Hirsch E.C., Agid Y., Graybiel A.M. The substantia nigra of the human brain. II. Patterns of loss of dopamine-contain-

- ing neurons in Parkinson's disease. Brain 1999, 122 (Pt 8): 1437–48.
12. Fearnley J.M., Lees A.J. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. Brain 1991, 114 ( Pt 5): 2283–301.
13. Gibb W.R., Lees A.J. The progression of idiopathic Parkinson's disease is not explained by age-related changes. Clinical and pathological comparisons with post-encephalitic parkinsonian syndrome. Acta Neuropathol (Berl) 1981, 73(2): 195–201.
14. Gibb W.R., Lees A.J. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1988, 51(6): 745–52.
15. Greffard, S., Vercy M., Bonnet A.M. et al. Motor score of the Unified Parkinson Disease Rating Scale as a good predictor of Lewy body-associated neuronal loss in the substantia nigra. Arch Neurol 2006, 63(4): 584–8.
16. Holmes G. On certain tremors in organic cerebral lesions. Brain 1904, 27: 327.
17. L'Hermite J., Cornil L. Recherches anatomiques sur la Maladie de Parkinson. Rev Neurol (Paris) 1921, 28: 587.
18. Lewy F. Paralysis Agitans. I Pathologische Anatomie. Handbuch der Neurologie. M. Lewandowsky. Berlin, Springer 1912: 920–933.
19. Mendez I., Sanchez-Pernate R., Cooper O. et al. Cell type analysis of functional fetal dopamine cell suspension transplants in the striatum and substantia nigra of patients with Parkinson's disease. Brain 2005, 128 (Pt 7): 1498–510.
20. Tretiakoff C. Contribution a l'etude de l'anatomie pathologique du locus niger de Soemmering avec quelques deductions relatives a la pathogenie des troubles du tonus musculaire et de la maladie de Parkinson. Paris, Paris. 1919.

# Кафедра неврологии, нейрохирургии и психиатрии факультета повышения квалификации врачей Нижегородской государственной медицинской академии

А.В. Густов, С.В. Копишинская



Сотрудники кафедры неврологии, нейрохирургии и психиатрии ФПКВ НижГМА

Слева направо: в первом ряду – д.м.н., профессор А.В. Густов; во втором ряду – к.м.н., доцент Е.А. Антипенко, к.м.н., ассистент Е.А. Александрова, д.м.н., профессор А.А. Смирнов, к.м.н., ассистент С.В. Копишинская, к.м.н., ассистент М.Н. Ерохина, ассистент Е.А. Руина.

С момента создания кафедры неврологии ФУВ (ФПКВ) Нижегородской государственной медицинской академии в 1993 г. ее возглавляет доктор медицинских наук, заслуженный врач России, заслуженный деятель науки РФ, член Президиума Правления Всероссийского общества неврологов, профессор А.В. Густов. Преподавание ведется высококвалифицированными сотрудниками – профессорами, доцентами, ассистентами. Все сотрудники имеют ученую степень, являются врачами высшей категории.

Сотрудники кафедры совместно с врачами неврологических отделений Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко, Нижегородской областной детской больницы ведут активные научные исследования, направленные на совершенствование медицинской реабилитации больных с заболеваниями нервной системы. Акцент делается на изучении возможностей интеграции немедикаментозных методов в комплексные программы восстановительного лечения неврологических больных (исследования В.Н. Григорьевой, Т.Е. Белоусовой,



С.А. Котова, А.А. Смирнова, Ю.П. Потехиной), оптимизации терапии больных с тяжелыми наследственными и приобретенными нервно-мышечными заболеваниями и болезнями двигательного нейрона, рассеянного склероза (работы Е.И. Карпович, К.М. Белякова, О.В. Колпащиковой, В.А. Руина, Е.В. Паршиной, С.В. Копишинской), предупреждении и коррекции неврологических расстройств у больных с соматической патологией (работы Е.А. Александровой, М.Н. Ерохиной), медико-статистическом исследовании эпилепсии и оптимизации медицинского обеспечения лиц с церебральными пароксизмами (работы М.Д. Горского, М.Ю. Косякиной).

Особенностью большинства исследований является то, что активно проводилась нейропсихологическая диагностика и коррекция, которые осуществлялись с участием к.м.н., ассистента кафедры Т.В. Мельниковой, являющейся ученицей всемирно известного психолога, основателя нейропсихологии проф. А.Р. Лурии. Традиции отечественной нейропсихологии не только бережно хранятся, но и передаются Т.В. Мельниковой ученикам, которые используют полученные знания в своей работе и научных исследованиях. В 2005 г. издано учебное пособие «Синдромы нарушений высших психических функций в неврологической практике», авторы – А.В. Густов, Т.В. Мельникова, Е.В. Гузанова, пользующееся неизменным спросом у неврологов, психиатров, нейропсихологов. В 2009 г. переиздается учебно-методическое пособие «Лекарственные препараты в неврологии», авторы – А.В. Густов, В.Б. Кузин, С.В. Копишинская. Сотрудниками кафедры совместно с практическими неврологами изданы такие учебные пособия, как «Практическая нейроофтальмология» (2000), авторы – А.В. Густов, К.И. Сигрианский, Ж.П. Столярова, «Синдром грушевидной мышцы» (2001), авторы – А.В. Густов, К.И. Сигрианский, «Эпилепсия детей и подростков» (2002), авторы – В.Д. Трошин, А.В. Густов, Ю.И. Кравцов, А.Л. Максимова, «Дифференциальная диагностика и лечение головной боли» (2003), авторы – А.В. Густов, Г.А. Вшивкина.

Нижегородскими психиатрами (Ж.В. Романенко, И.В. Панова, И.В. Китаева, Е.В. Акимова, А.Д. Лунев, Е.Д. Божкова) ведется активная научная работа. Рассматриваются вопросы, связанные с эпилепсией, шизофренией, посттравматическим стрессовым расстройством, хронической токсической энцефалопатией, нервно-психическими расстройствами у больных инсультом, хроническими болевыми синдромами.

Проблема, касающаяся возможностей применения различных немедикаментозных методов восстановительного лечения и разработки эффективных комплексных реабилитационных программ в неврологии, приобретает в настоящее время все большую актуальность. Вопросам использования рефлексотерапии в неврологической практике посвящены исследования О.В. Трошина, защитившего в 1994 г. кандидатскую диссертацию на тему «Клинико-нейрофизиологический анализ эндоартикулярной рефлексотерапии кохлеовестибулярных дисфункций» (научный руководитель – проф. А.В. Густов) и в 1995 г. – докторскую диссертацию «Кохлеовестибулярные дисфункции, диагностика, рефлексотерапия» (научный консультант – проф. А.В. Густов). Материалы исследований отражены в монографии О.В. Трошина «Электропальпебриметрия» (Н. Новгород, 1994), в руководстве для врачей В.Д. Трошина, А.В. Густова, О.В. Трошина, А.А. Смирнова «Острые нарушения мозгового кровообращения» (Н. Новгород, 2000, 2006) и более чем в 20 методических рекомендациях.

В докторской диссертации Т.Е. Белоусовой «Хронические сосудистые заболевания головного мозга. Диагностика и лечение физическими факторами малой интенсивности» (1998 г., научные консультанты – проф. А.В. Густов, В.Н. Швалев) обобщены результаты работы автора по изучению возможностей и эффективности применения магнитотерапии, биоритмостимуляции и рефлексотерапии в лечении больных с хронической цереброваскулярной патологией. Предложенные методики использования физических факторов в малых дозах позволили повысить эффективность лечения больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями.

Новые возможности восстановительного лечения заболеваний нервной системы открывает использование в клинической практике метода озонотерапии. Применение озонотерапии в терапии больных с хроническими формами сосудисто-мозговой недостаточности изучено А.А. Смирновым, защитившим в 1996 г. кандидатскую диссертацию «Динамика клинико-физиологических показателей больных дисциркуляторной энцефалопатией в процессе озонотерапии» (научный руководитель – проф. А.В. Густов). Материалы исследования вошли в учебно-методическое пособие «Неврологические проявления артериальной гипертонии» (Н. Новгород, 1998), написанное совместно с проф. А.В. Густовым и проф. Н.И. Жулиной. А.А. Смирновым в 2006 г. защищена докторская диссертация «Клинико-экспериментальное обоснование оптимизации восстановительной терапии больных дисциркуляторной энцефалопатией». На основании выявленных при комплексном исследовании клинических и патофизиологических особенностей течения хронической ишемии мозга автор разработал дифференцированные лечебные комплексы для соответствующих клинико-реабилитационных групп больных дисциркуляторной энцефалопатией, включающие применение антигипоксантов, нейропептидов, дозированной кинезотерапии и оценил их эффективность. Материалы исследований отражены в руководстве В.Д. Трошина, А.В. Густова, А.А. Смирнова «Сосудистые заболевания нервной системы» (Н. Новгород, 2006), в 3-х патентах на изобретения способов лечения дисциркуляторной энцефалопатии и более чем в 30 печатных работах. Также в соавторстве А.В. Густовым и Л.Г. Стронгиным в 1999 г. издано учебное пособие «Сахарный диабет и нервная система», в 2002 г. – «Актовегин и инстенон в неврологической практике».

Всестороннее теоретическое обоснование целесообразности применения метода озонотерапии в лечении заболеваний нервной системы и обобщение своего опыта в этой сфере приведено в работах С.А. Котова, защитившего в 1996 г. кандидатскую диссертацию на тему «Клинико-экспериментальное обоснование использования внутривенных инфузий озонированного физиологического раствора в комплексном лечении больных с надсегментарными вегетативными нарушениями» (научный руководитель – проф. А.В. Густов) и в 2000 г. – докторскую диссертацию «Клинико-нейрофизиологическое обоснование озонотерапии заболеваний нервной системы: механизмы действия, технологии, эффективность» (научный консультант – проф. А.В. Густов).

Озонотерапия относится к методам немедикаментозной окислительной терапии, имеющей большой арсенал метаболических эффектов и оказывающей нормализующее влияние на течение многих патологических процессов в организме. До последнего времени широкое внедрение озонотерапии в неврологическую практику сдерживалось

отсутствием достоверной информации о вызываемых ею биохимических и нейрофизиологических изменениях в организме человека, возможных побочных действиях и отдаленных результатах применения. Систематизированы представления о терапевтических механизмах действия озонотерапии, включающих нормализацию интранейронального энергетического обмена, стимуляцию антиоксидантных механизмов защиты, улучшение структурно-функциональных характеристик мембран нейронов с повышением чувствительности их рецепторов, перестройку в системе циклических нуклеотидов мозга, оптимизацию вегетативной регуляции тонуса церебральных сосудов, улучшение функции проводимости нервной ткани. На основании материалов проведенного исследования в соавторстве профессорами А.В. Густовым и К.Н. Конторщиковой и к.м.н. Ю.П. Потехиной издана монография «Озонотерапия в неврологии» (Н. Новгород, 1999 и 2001 гг.).

Изучению возможностей применения новых лекарственных препаратов в терапии хронических заболеваний нервной системы посвящена работа Е.А. Антипенко, продолжающей свои исследования и после защиты ею в 1997 г. кандидатской диссертации «Клинико-нейропсихологическая характеристика особенности медицинской реабилитации при дисциркуляторной энцефалопатии у лиц старшей возрастной группы» (научный руководитель – проф. А.В. Густов). Е.А. Антипенко продолжает свои работы по адаптационным возможностям головного мозга в условиях хронической гипоксии, в 2008 г. издано учебное пособие в соавторстве с А.В. Густовым «Дисциркуляторная энцефалопатия». Также в соавторстве с А.В. Густовым, Е.А. Базавой и М.Л. Судониной в 2004 г. издано учебное пособие «Медико-социальная экспертиза в неврологической практике».

Ряд работ сотрудников кафедры посвящен изучению роли психологических факторов дезадаптации и реабилитации больных с хроническими формами заболеваний нервной системы. Клинико-психологическим аспектам медицинской реабилитации неврологических больных с хроническими формами заболеваний посвящена докторская диссертация В.Н. Григорьевой «Реабилитация больных с хроническими формами заболеваний нервной системы: клинико-нейрофизиологические и медико-психологические исследования» (2001 г., научные консультанты – проф. А.В. Густов и проф. А.Ш. Тхостов). В работе обоснована необходимость составления многокомпонентных реабилитационных программ с учетом психологических особенностей и уровня эмоциональной дезадаптации пациентов. Материалы работы обобщены в совместной с А.Н. Беловой монографии «Амбулаторная реабилитация неврологических больных» (М., 1997) и в коллективном двухтомном «Руководстве по реабилитации больных с двигательными нарушениями» (М., 1999). Также в соавторстве с А.В. Густовым и С.В. Копишинской в 2007 г. автором создано учебно-методическое пособие «История болезни неврологического больного» и в 2008 г. совместно с А.В. Густовым и А.В. Суворовым – три издания «Коматозные состояния» в 1999, 2004, 2008 гг.; в соавторстве с А.В. Густовым, О.А. Куликовой и В.В. Шведовым в 2002 г. изданы методические рекомендации «Боли в спине».

Значительное место в научных исследованиях уделяется совершенствованию восстановительного лечения больных с наследственной неврологической патологией. Заведующей II неврологическим отделением областной клинической больницы им. Н.А. Семашко Е.В. Паршиной прове-

дено научное исследование по проблеме клинического полиморфизма миотонической дистрофии, редкого наследственного нервно-мышечного заболевания, завершившееся в 1998 г. защитой кандидатской диссертации «Клинический полиморфизм миотонической дистрофии» (научный руководитель – проф. А.В. Густов). По материалам работы в 2006 г. в соавторстве с А.В. Густовым выпущена монография «Миотоническая дистрофия».

Вопросам нейрогенетики также посвящена кандидатская диссертация С.В. Копишинской «Неврологические проявления болезни Фабри» (2002), в которой она изучила неврологические и нейрофизиологические проявления и клинико-генетические особенности болезни Фабри. Также автор изучила характер поражения нервной системы при болезни Фабри, исследовала синдром болезненной сенсорно-вегетативной полиневропатии, проанализировала различные варианты дебюта и клинические формы болезни Фабри, оценила биохимический спектр лизосомных гликозидаз и определила новый вид мутации в гене  $\alpha$ -галактозидазы А. В настоящее время С.В. Копишинская проводит научные исследования и по другим разделам нейрогенетики: неврологическим синдромам целиакии, эпидемиологии болезни Гентингтона, мышечным дистрофиям, наследственным болезненным полиневропатиям. Также она регулярно проводит циклы тематического усовершенствования по нейроальгологии в разных городах Поволжского региона. Также с активным участием проф. А.В. Густова на базе областной клинической больницы им. Н.А. Семашко создан центр боли (научный руководитель – С.В. Копишинская).

Большой раздел научных работ сотрудников кафедры и практических врачей клиники нервных болезней посвящен оптимизации восстановительного лечения больных с миастениями. В течение многих лет врач I неврологического отделения областной больницы им. Н.А. Семашко, В.А. Руин курирует больных с этим тяжелым нервно-мышечным заболеванием, нередко представляющим серьезную угрозу для жизни пациента. В 2000 г. им защищена кандидатская диссертация на тему «Клиническая оценка реабилитационных программ у больных миастениями» (научный руководитель – проф. А.В. Густов). В.А. Руиным детально изучены клинические варианты дебюта миастении, выделены наиболее частые признаки миастении, развивающейся на фоне тимомы. Формирование клинико-реабилитационных групп позволяет выбрать адекватную реабилитационную программу, а проведение лечения под контролем динамики двигательных расстройств и качества жизни пациентов – повысить эффективность их реабилитации.

Особенности восстановительной терапии больных миастенией после тимэктомии изучал заведующий I неврологическим отделением областной клинической больницы им. Н.А. Семашко Д.В. Седышев в своей кандидатской диссертации и в 2005 г. разработал дифференциальную программу восстановительного лечения больных миастенией с патологией вилочковой железы и оценил ее эффективность. Полученные результаты обосновывают возможность ранней диагностики и дифференцированного комплексного лечения больных миастенией, сочетающейся с патологией вилочковой железы. Разработанная система поэтапной восстановительной терапии значительно повышает эффективность комплексного лечения.

Вопросам детской неврологии посвящены научные исследования Е.И. Карпович. В 1995 г. ею защищена кандидатская диссертация «Миоглобиновые тесты в оценке тяжести

течения мышечных дистрофий» (научные руководители – проф. А.В. Густов и проф. Е.Ф. Лукушкина). Автором наблюдались дети с первичными прогрессирующими мышечными дистрофиями и миопатическими синдромами, а также взрослые гетерозиготные носители прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшена. По результатам работы совместно с проф. А.В. Густовым написано учебно-методическое пособие «Прогрессирующие мышечные дистрофии» (Н. Новгород, 1998). В 2002 г. Е.И. Карпович в докторской диссертации «Полиневропатии у детей и подростков: патогенетические варианты и комплексные критерии диагностики, оценки тяжести течения и прогнозирования исходов» на основании клинко-нейрофизиологических и лабораторных данных изучила патогенетические механизмы развития первичных и вторичных полиневропатий у детей и подростков и разработала комплексные критерии их ранней диагностики, оценки тяжести течения и прогнозирования исходов.

Вопросам полиневропатии посвящена также кандидатская диссертация «Клинко-электронейромиографическая характеристика поражений периферической нервной системы у больных раком молочной железы» К.М. Белякова (2003 г.), который изучил клинические и электронейромиографические варианты поражения периферической нервной системы у больных раком молочной железы на разных стадиях заболевания и в процессе лечения. Автор провел клиническое и электронейромиографическое исследование полиневропатий, мононевропатий, плексопатий у больных раком молочной железы и установил закономерности их возникновения в различных стадиях заболевания. Он определил влияние химиотерапии, лучевой терапии и оперативного лечения на развитие и течение поражений периферической нервной системы у больных раком молочной железы и изучил влияние озонотерапии на течение поражений периферической нервной системы у больных раком молочной железы. К настоящему времени К.М. Беляков защитил докторскую диссертацию, посвященную аксональной полиневропатии (паранеопластической, диабетической, уремиической). В соавторстве с А.В. Густовым в 2007 г. издана монография «Паранеопластические полиневропатии».

Также активно проводятся научные исследования по вопросам, касающимся диагностики и лечения неврологических нарушений у больных с соматической, эндокринной и профессиональной патологиями. Восстановительному лечению больных, прооперированных в условиях искусственного кровообращения, посвящена работа Е.А. Александровой, защитившей в 1999 г. по данной теме кандидатскую диссертацию «Клинко-нейропсихологические особенности больных, оперированных в условиях искусственного кровообращения, и пути их нейрореабилитации» (научный руководитель – проф. А.В. Густов).

Неврологические осложнения сахарного диабета широко распространены и существенным образом осложняют жизнь больного. Своевременное распознавание и лечение нарушений, возникающих со стороны центральной и периферической нервной системы, имеет большую научную и практическую значимость. М.Н. Ерохиной (кандидатская диссертация «Особенности дисциркуляторной энцефалопатии у больных сахарным диабетом» защищена в 2000 г. (научный руководитель – проф. А.В. Густов) установлено, что у большинства больных сахарным диабетом наряду с цефалгическими, кохлеовестибулярными, астеническими расстройствами, признаками полиневропатии

и вегетативной недостаточностью также имеются нейропсихологические нарушения разной степени выраженности. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости профилактики и своевременной дифференцированной коррекции нейропсихологических нарушений у больных сахарным диабетом, что позволит улучшить качество их жизни и предотвратить развитие грубых интеллектуально-мнестических расстройств.

Особое внимание на кафедре уделяется научным работам, связанным с пароксизмальными состояниями нервной системы. М.Ю. Косякиной в 2006 г. в кандидатской диссертации «Оптимизация медицинского обеспечения лиц с церебральными пароксизмами в период подготовки к военной службе» разработан комплекс медико-организационных мероприятий по совершенствованию медицинского обеспечения лиц с церебральными пароксизмами в период подготовки к военной службе. Результатом данной научной работы является изданное в 2006 г. учебно-методическое пособие «Церебральные пароксизмы у юношей призывного возраста: клиника, диагностика, военно-врачебная экспертиза» в соавторстве с А.В. Густовым, И.А. Камаевым и А.Б. Кузнецовым. Также в соавторстве с А.В. Густовым в 2005 г. издано учебное пособие «Синкопальные состояния».

М.Д. Горский в 2006 г. в кандидатской диссертации «Медико-статистическое исследование эпилепсии в крупном промышленном центре» проводил комплексное медико-статистическое исследование по изучению эпилепсии в крупном промышленном центре на основании анализа различных источников информации с последующим использованием полученных результатов для улучшения организации медико-социальной помощи больным эпилепсией. Также в соавторстве с А.В. Густовым и В.М. Левановым в 2003 г. издано учебно-методическое пособие «Телемедицина в неврологии».

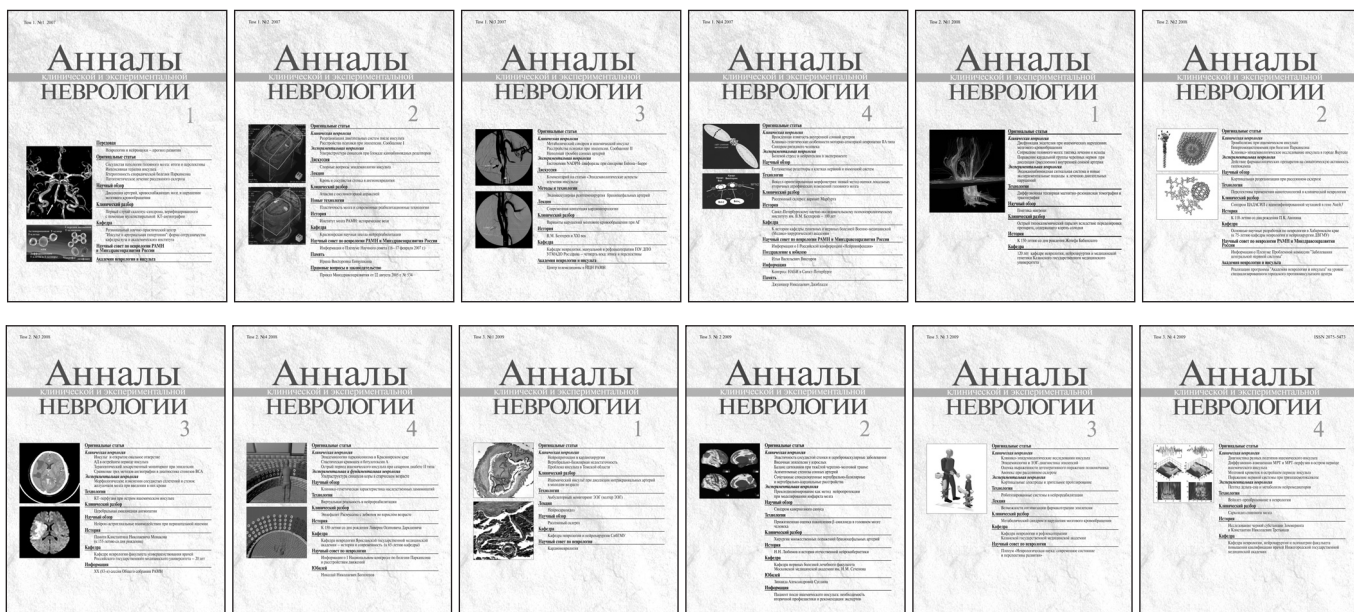
На кафедре ведется активная научная работа по психиатрии. В кандидатской диссертации «Клинко-нейропсихологическая характеристика больных симптоматической эпилепсией» (2002 г.) доцент кафедры Ж.В. Романенко разработала интегрированный подход для дифференцированной диагностики симптоматической эпилепсии и изучила значение нейропсихологических исследований для прогнозирования течения заболевания. В 2008 г. Ж.В. Романенко написала учебное пособие «Основы семейной психотерапии».

На кафедре неврологии и нейрохирургии защищены 34 кандидатских и 7 докторских диссертаций. Сотрудники приняли участие в работе 28 зарубежных и более 300 российских и региональных научно-практических конференций, сделано более 300 докладов по различным направлениям неврологии. Ими опубликованы 7 монографий, 4 руководства, более 500 научных работ, в том числе более 200 – в центральной печати. Издано более 50 пособий для врачей, студентов, в том числе с грифом «УМО», получено 20 патентов на изобретения, проведено более 400 научно-практических конференций. Коллектив кафедры активно участвует в работе Всероссийского общества неврологов, в научных, научно-практических конференциях, симпозиумах российского и международного уровня. Осуществляются международные клинко-фармакологические исследования, а также сотрудничество с зарубежными партнерами по изучению патогенетических аспектов болезней нервной системы.

Сотрудники кафедры и клиники нервных болезней осуществляют большую лечебную работу: консультируют больных в лечебных учреждениях Нижнего Новгорода; участвуют в научно-практических, патологоанатомических конференциях; выступают с тематическими докладами и лекциями для врачей города и области, а также в других регионах России. В настоящее время педагогическую и лечебную работу осуществляют 3 профессора, 2 доцента и 5 ассистентов. Сотрудники кафедры являются активными участниками неврологических сообществ, принимают самое активное участие в работе научно-практических

конференций, съездов, симпозиумов, в том числе и международных. Проф. А.В. Густовым создана школа-континуум «Клиническая неврология», которая успешно работает уже более 2-х лет, где обучаются врачи-неврологи всего Нижегородского региона.

На сегодняшний день кафедра неврологии, нейрохирургии и психиатрии ФПКВ является одним из активных подразделений медицинской академии, продолжает традиции своих учителей, координирует научные и дружеские связи с неврологами России.



## ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

Журнал «Анналы клинической и экспериментальной неврологии» публикует статьи по всем проблемам заболеваний центральной и периферической нервной системы, фундаментальных нейронаук, истории неврологии, деятельности неврологических кафедр страны, а также по смежным с другими медицинскими специальностями проблемам.

В журнале публикуются передовые и оригинальные статьи, научные обзоры, лекции, клинические разборы, дискуссионные точки зрения, письма в редакцию и другие материалы. Все представляемые материалы проходят обязательное рецензирование и обсуждаются редакционной коллегией.

**Общие правила.** Рукопись должна быть представлена в двух экземплярах, напечатана 12-м шрифтом через 2 интервала на одной стороне белой бумаги форматом А4 (210 x 295 мм) с полями 2,5 см со всех сторон текста. Она должна включать: 1) титульный лист; 2) резюме; 3) ключевые слова и сокращенный заголовок; 4) введение; 5) материалы и методы; 6) результаты; 7) обсуждение; 8) библиографический указатель; 9) таблицы; 10) подписи к рисункам; 11) иллюстрации.

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

К статье необходимо приложить официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должна быть подпись научного руководителя или иного официального лица, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице — подпись ответственного (корреспондирующего) автора.

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

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

ное содержание статьи. В нем следует избегать неконкретных выражений типа «в статье обсуждаются вопросы ...», «разбирается проблема ...» и т.п. Объем резюме — не более 200–250 слов. На этой же странице помещаются **ключевые слова** (от 3 до 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

**Обязательно** представление резюме **на английском языке**, включая названия статьи и учреждений, фамилии авторов и ключевые слова (при необходимости этот текст будет редактироваться).

**Текст.** Объем оригинальной статьи, как правило, не должен превышать 10–12 страниц, объем клинических разборов — 5–8 страниц, объем лекций и научных обзоров — 12–15 страниц.

**Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру:**

**Введение.** В нем формулируются цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые и, по возможности, недавние публикации.

**Материалы (характеристика больных) и методы.** Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных лиц), характеристика экспериментального материала, четко описываются все методы исследований, применявшихся в работе, включая методы статистической обработки данных. Описание методов исследования должно давать возможность их воспроизведения. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указываются производитель и страна.

**Результаты работы.** Представляются в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Подписи к рисункам и описание деталей на них под соответствующей нумерацией надо представлять на отдельной странице. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ). Место, где в тексте должны быть помещены рисунок или таблица, отмечается на поле страницы квадратом, в котором дается номер рисунка или таблицы.

**Обсуждение.** В данном разделе необходимо обобщить и подчеркнуть новые и наиболее важные аспекты результатов проведенного исследования, обязательно в сопоставлении с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», а также дублировать подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации и краткое заключение. При сравнительно небольшом объеме статьи разделы «Результаты» и «Обсуждение» могут быть объединены.

**Таблицы.** Каждая из них печатается на отдельной странице через два интервала и должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (при необходимости в таблицах можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. В таблицах желателен указывать статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и значимости полученных различий.

**Иллюстрации** (рисунки, диаграммы, фотографии) представляются в 2-х экземплярах. Фотографии должны быть выполнены в гляцевом варианте, представлены на электронном носителе с разрешением не менее 300 dpi (1:1). На оборотной стороне иллюстраций мягким карандашом необходимо указать фамилию автора (только первого), номер рисунка, обозначить его верх. Рисунки не должны быть перегружены текстовыми надписями.

**Подписи к иллюстрациям.** Печатаются на отдельной странице через 2 интервала с нумерацией арабскими цифрами соответственно номерам рисунков. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и легенды, разъясняющей части рисунка, символы, стрелки и другие детали, которые могут быть неясны широкой аудитории читателей. В подписях к микрофотографиям указываются окраска (при необходимости) и степень увеличения.

**Библиография** (список литературы) печатается на отдельном листе или листах через 2 интервала, каждый источник с новой строки по порядковому номером. В списке все работы перечисляются по алфавитному принципу: сначала отечественные авторы (или зарубежные, опубликованные на русском языке), затем — зарубежные. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов при этом приводятся в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В списке литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно.

Порядок составления списка следующий: а) автор(ы) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные. При авторском коллективе до 4-х человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилий), при больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и др.» (в иностранной литературе «et al.»). Если в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители, после фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

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

В библиографическом описании статьи из журнала (после ее названия) приводятся сокращенное название журнала и год издания

(между ними знак препинания не ставится), затем после точки с запятой — номер отечественного журнала (для иностранных журналов номер тома), после двоеточия помещаются цифры первой и последней (через тире) страниц.

#### Примеры библиографического оформления источников:

##### Книги

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

##### Журналы

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

##### Тезисы докладов

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

##### Электронные публикации и базы данных

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

Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

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

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

ПРОДОЛЖАЕТСЯ ПОДПИСКА  
на общероссийский научно-практический журнал

# Анналы

клинической и экспериментальной

# НЕВРОЛОГИИ

Annals of clinical and experimental neurology

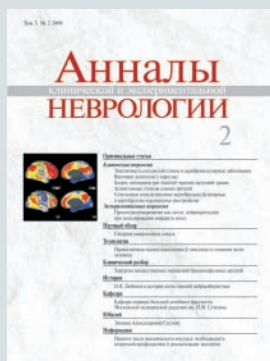
Журнал Научного совета по неврологии РАМН  
Головное учреждение Научного совета -  
Научный центр неврологии РАМН



Учредители: Научный центр неврологии РАМН  
и ЗАО «РКИ Соверо пресс».

Главный редактор - академик РАМН  
З.А. Суслина

Журнал включен решением ВАК РФ  
в перечень периодических изданий,  
рекомендованных для публикации  
работ соискателей ученых степеней.



Издание рецензируемое, выходит с 2007 года,  
4 раза в год, тираж 3000 экз.  
e-mail: [mail@soveropress.ru](mailto:mail@soveropress.ru)  
[www.soveropress.ru](http://www.soveropress.ru)



Подписка на журнал  
в любом почтовом отделении РФ  
или на сайте [www.soveropress.ru](http://www.soveropress.ru):  
на 1-е полугодие — с 1 сентября до конца ноября;  
на 2-е полугодие — с 1 апреля до конца мая.

Подписной индекс в каталоге «Пресса России»  
**29662**

Мировой стандарт в современной антикоагулянтной терапии

# ВАРФАРИН НИКОМЕД

## Показания к применению

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

## Лечение и профилактика тромбозов и эмболии

