

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

3



Оригинальные статьи

Клиническая неврология

Клинико-эпидемиологические исследования инсульта
Эпидемиология и ЭЭГ-диагностика эпилепсий
Оценка выраженности дегенеративного поражения позвоночника
Авонекс при рассеянном склерозе

Экспериментальная неврология

Кортикальные электроды и зрительное протезирование

Технологии

Роботизированные системы в нейрореабилитации

Лекция

Возможности оптимизации фармакотерапии эпилепсии

Клинический разбор

Метаболический синдром и нарушения мозгового кровообращения

Кафедра

Кафедра неврологии и рефлексотерапии
Казанской государственной медицинской академии

Научный совет по неврологии

Пленум «Неврологическая наука: современное состояние
и перспективы развития»

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

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. Сулина

Заместители главного редактора

С.Н. Иллариошкин М.А. Пирадов

Ответственные секретари

Т.С. Гулевская В.М. Пивоварова

Редакционная коллегия

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

Редакционный совет

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

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

Annals of clinical and experimental neurology

Том 3. № 3 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. 6 из статьи Л.А. Черниковой (с. 34).

В номере:

Оригинальные статьи

4

Клиническая неврология

Клинико-эпидемиологические исследования – перспективное направление изучения цереброваскулярной патологии (сообщение первое)

З.А. Суслина, Ю.Я. Варакин – Научный центр неврологии РАМН, Москва

Эпидемиология эпилепсий в Смоленской области.

12

ЭЭГ-особенности у пациентов с различными формами эпилепсий

Н.Н. Маслова, Н.В. Егорова – Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск;

Смоленская областная клиническая больница, Смоленск

Клинико-диагностическая оценка выраженности

17

дегенеративного поражения пояснично-крестцового отдела позвоночника

Н.А. Коновалов, И.Н. Шевелев, В.Н. Корниенко, А.Г. Назаренко – НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко РАМН, Москва

Исследование эффективности авонекса при рассеянном склерозе
(1 год лечения)

21

И.А. Завалишин, А.В. Переседова, Н.И. Стойда, Л.Ш. Аскарова, М.Н. Захарова, Л.С. Адарчева, А.С. Ниязбекова,

О.В. Трифонова, О.Ю. Реброва, Д.Д. Елисеева – Научный центр неврологии РАМН, Москва

Экспериментальная неврология

25

Применение кортикальных электродов для решения задач зрительного протезирования

Б.Х. Базиян, М.Е. Иванова, С.А. Гордеев, В.В. Ортманн – Научный центр неврологии РАМН, Москва;

Компания «НейроКоннекс», Мекенхайм, Германия

Технологии 30

Роботизированные системы в нейрореабилитации

Л.А. Черникова – Научный центр неврологии РАМН, Москва

Лекция 37

Возможности оптимизации фармакотерапии эпилепсии

Т.Ю. Носкова – Научный центр неврологии РАМН, Москва

Клинический разбор 41

Метаболический синдром и нарушения мозгового кровообращения

М.М. Танащян, С.В. Орлов, Р.Б. Медведев, О.В. Лагода, Н.Г. Омельченко, Н.А. Глотова

– Научный центр неврологии РАМН, Москва

Кафедра 48

Кафедра неврологии и рефлексотерапии Казанской государственной
медицинской академии

Г.А. Иваничев, П.И. Саховский

Научный совет по неврологии 51

Пленум Научного совета по неврологии РАМН и Минздравсоцразвития России
«Неврологическая наука: современное состояние и перспективы развития»
(Московская область, 6–7 июля 2009 г.)

Клинико-эпидемиологические исследования — перспективное направление изучения цереброваскулярной патологии (сообщение первое)

З.А. Суслина, Ю.Я. Варакин

Научный центр неврологии РАМН, Москва

Проведен анализ данных 7 популяционных регистров инсульта, которые были выполнены в России в различные годы по сходным программам, разработанным НЦН РАМН. Обсуждаются факторы, влияющие на уровень и сроки госпитализации больных инсультом, обратившихся за скорой медицинской помощью. Предложены основные показатели, характеризующие эффективность существующей в регионе системы помощи больным с ОНМК. Анализируются диагностические возможности клинических и нейровизуализационных методов определения характера инсульта. Показано, что опора только на клинические данные, даже дополненные любыми инструментально-лабораторными методиками, кроме КТ/МРТ, приводит к существенной недооценке частоты кровоизлияния в мозг.

Ключевые слова: инсульт, эпидемиология, популяционный регистр, нейровизуализация, организация специализированной помощи.

Эпидемиологические исследования инсульта проводятся в нашей стране с 1972 г. (Регистр НИИ неврологии АМН СССР 1972–1975 гг.). К настоящему времени в разных регионах России выполнены более 30 таких программ. Основные эпидемиологические характеристики инсульта (заболеваемость, смертность, летальность и др.) стали привычными для клиницистов, и любая статья или монография по цереброваскулярной патологии, как правило, начинается коротким эпидемиологическим «вступлением».

Полученные при проведении отечественных регистров данные обобщены, опубликованы и хорошо известны [1, 3, 8, 9, 16].

Эпидемиологические исследования, в отличие от прочих клинических работ, оперируют данными о значительном числе пациентов (обычно несколько тысяч человек), которые активно выявляются врачами-неврологами регистров и нередко наблюдаются с первых дней развития и до резидуального периода заболевания. Масштабность такого банка данных о больных инсультом, собранного за 2–4 года трудоемкой работы, делает очевидной нерациональность его фрагментарного использования для получения нескольких эпидемиологических показателей, тогда как открывается возможность изучения на популяционном уровне целого спектра клинических проблем, связанных с инсультом.

Использование материалов регистра в качестве базы для клинических исследований цереброваскулярных заболеваний сдерживалось невысоким уровнем госпитализации больных инсультом, а также недостаточной оснащенностью стационаров, в которые поступали больные с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК). Это отражалось, в первую очередь, на качестве лаборатор-

но-инструментального обследования пациентов и, в частности, не позволяло осуществлять обоснованную диагностику характера инсульта, качественную оценку патогенетических механизмов его развития, что в настоящее время является обязательным для проведения полноценных клинических разработок.

За последние годы ситуация существенно улучшилась в связи со значительными изменениями организации и проведения регистров. Основные современные тенденции развития эпидемиологических исследований инсульта заключаются в их сближении с клиническими работами:

- существенно увеличился уровень госпитализации больных, который в отдельных центрах достигает до 75–80%;
- расширились возможности использования в острой стадии ОНМК методов нейровизуализации (КТ/МРТ);
- в протокол эпидемиологических исследований включаются унифицированные шкалы и тесты, позволяющие проводить как качественную, так и количественную оценку состояния больных в динамике;
- данные одномоментного исследования, к которому относится регистр, дополняются материалами проспективного наблюдения за когортой больных, переживших инсульт.

Указанные изменения позволили неврологам при проведении регистров инсульта включать в программу исследования различные клинико-эпидемиологические разработки.

Данное сообщение является первым обобщением результатов клинико-эпидемиологических исследований, выполненных при проведении программ популяционных регистров инсульта в ряде городов России.

При организационно-методическом участии лаборатории эпидемиологии Научного центра неврологии РАМН проведены регистры инсульта в Краснодаре [17, 18], Москве [9], Нальчике [13, 14], Новосибирске [15, 16], Орле [8], Ульяновске [6], Якутске [11, 12]. Непосредственные участники этой работы прошли подготовку в Центре, получили необходимые методические материалы. Проводилась совместная разработка протокола исследования и унифицированной карты регистра. Оказывалась необходимая помощь и поддержка в процессе проведения работы и анализе полученных данных. В каждом городе наряду с вычислением основных эпидемиологических показателей предусматривалось проведение конкретных клинико-эпидемиологических исследований. Хотя каждое исследование выполнялось как самостоятельное и независимое, участие в организации и проведении регистров Научного центра неврологии РАМН обеспечивало возможность сопоставительного анализа полученных данных.

В указанных городах выполнялась программа «классического» регистра инсульта, разработанная НИИ неврологии АМН СССР (НЦН РАМН) в 1972 г. в соответствии с рекомендациями экспертов ВОЗ, модифицированная в 90-х годах XX века и позволяющая получить достоверные данные об инсульте [9].

Размер изучаемых популяций был от 214 тыс. в Ульяновске до 331 тыс. жителей в Орле. Каждый из регистров проводился в течение 2–4 лет с оценкой состояния больных в первые три дня заболевания, к концу острого периода (28-й день) и первому году с момента развития инсульта. Охватывались все возрастные группы населения, включались первичные и повторные, а также смертельные и не смертельные случаи инсульта. Проводилась экспертная оценка всего массива медицинской документации о пациентах с возможным ОНМК, полученной из различных источников, с обязательным осмотром больных врачом-неврологом регистра.

Имеющаяся база данных позволила провести анализ следующих проблем, относящихся к ОНМК и актуальных как для научной разработки, так и для использования практическим здравоохранением.

1. Изучение на базе популяционного регистра основных факторов, позволяющих проводить интегральную оценку сложившейся в регионе системы помощи больным с ОНМК, определить возможные направления развития и оптимизации указанной работы.
2. Компьютерно-томографические и клинико-эпидемиологические сопоставления. Некоторые результаты, анализ возможных направлений дальнейшего исследования.
3. Возможности метода регистра в оценке на популяционном уровне состояния первичной и вторичной профилактики инсульта, осуществляемой учреждениями практического здравоохранения:

а) ретроспективный анализ адекватности антигипертензивной терапии, а также применения антикоагулянтов и антиагрегантов для предупреждения кардиоэмболического инсульта;

б) данные проспективного наблюдения за когортой больных, перенесших инсульт.

4. Нарушение речевых и двигательных функций вследствие инсульта. Масштаб проблемы. Спонтанное и направленное восстановление. Потребность в реабилитационной помощи.

Остановимся прежде всего на оценке основных показателей, позволяющих получить объективные данные о состоянии медицинской помощи больным с ОНМК на конкретной территории.

Проведенный анализ позволил сделать два важных заключения:

- 1) оценка существующей в регионе системы помощи больным с инсультом должна быть интегративной и включать комплекс взаимосвязанных параметров;
- 2) учреждения практического здравоохранения не имеют этих данных, так как значительную их часть можно получить только методом популяционного регистра инсульта.

Научным центром неврологии РАМН на основании анализа материалов регистров предложены основные показатели, позволяющие оценить состояние помощи больным с ОНМК. Они включают два блока данных:

- 1) характеризующих организацию помощи больным с ОНМК;
- 2) позволяющих оценить ее эффективность.

Интегративная оценка организации помощи больным с инсультом

Такая оценка должна проводиться с учетом следующих данных:

- соотношение числа коек в специализированных неврологических отделениях для больных с нарушениями мозгового кровообращения с их оптимальным количеством, рассчитанным для конкретной популяции;
- уровень госпитализации больных в специализированные неврологические отделения;
- сроки от развития инсульта до поступления больных в стационар;
- доступность применения в первые 24 часа развития инсульта нейровизуализационных и ряда других современных высокотехнологичных диагностических методов;
- использование современных высокоэффективных методов лечения больных в острой фазе инсульта;

– доступность современных реабилитационных технологий на разных стадиях заболевания.

Эффективность помощи больным с ОНМК в регионе

Эффективность помощи больным с ОНМК в конкретном регионе может оцениваться по нескольким показателям, которые целесообразно сопоставить с данными, полученными в других регионах, а также с целевыми показателями, рекомендованными экспертами Европейского совета по вопросам инсульта:

- летальность больных в остром периоде (первые 28 дней) и к концу первого года с момента развития инсульта;
- степень независимости больных в повседневной жизни к 28-му дню и через год с момента развития инсульта;
- частота развития повторного инсульта.

Уровень и сроки госпитализации больных с инсультом

Важнейшими показателями, характеризующими состояние помощи пациентам с ОНМК, являются уровень и сроки госпитализации больных с инсультом. Экстренная госпитализация становится эффективной, если пациент доставляется в современное специализированное неврологическое отделение для больных с нарушениями мозгового кровообращения.

Процент госпитализации значительно различается в отдельных регионах – от 84% в Ульяновске и 81% в Якутске до 48% в Нальчике и 40% в Краснодаре. Оптимальным и реально достижимым можно считать уровень госпитализации 75–80%.

Оценку реальной потребности конкретного региона в специализированных отделениях для больных с нарушением мозгового кровообращения можно провести исходя из следующих данных:

- численность населения города (региона);
- заболеваемость инсультом (чаще всего 2,5–3,5 на 1000 жителей в год);
- уровень госпитализации больных инсультом (оптимальный 75–80%);
- точность диагностики ОНМК на догоспитальном этапе (удельный вес «ложно-положительных» заключений о перенесенном инсульте);
- оборот койки специализированного неврологического отделения. Зависит от длительности пребывания (чаще 2 недели) больного в отделении и степени «занятости» койки в течение года.

Проведенные расчеты показывают, что ориентировочное количество коек в специализированном неврологическом отделении для больных с нарушением кровоснабжения мозга составляет 20–25 на каждые 100 тыс. жителей данной территории.

Сроки госпитализации

В настоящее время считается оптимальной госпитализация больного с острым инсультом в первые три часа с момента развития заболевания, так как именно в этот период времени сохраняется реальная возможность уменьшения размеров очагового поражения мозга, а следовательно, и тяжести неврологического дефицита. Обсуждается вопрос о возможности эффективного лечения больных с инсультом, поступивших в специализированный стационар в более поздние сроки – первые 4,5–6 часов от начала заболевания [2].

Для определения сроков госпитализации больных с инсультом необходима информация о времени его развития. Данные регистров показывают, что точное определение времени развития инсульта нередко связано с большими трудностями. В 15% случаев инсульт происходит в ночное время, во время сна больного, и родственники обращают внимание на изменение его состояния только утром. Сам больной часто не может уточнить время развития ОНМК в связи с нарушением сознания или развитием афазии, что затрудняет контакт с ним. Время развития инсульта неизвестно по крайней мере у 23% госпитализированных больных [6].

В большинстве регионов в первые 6 часов в стационар доставляются не более половины всех госпитализированных пациентов.

Добиться радикального изменения существующего положения со «сверххранней» госпитализацией больных трудно, так как этот показатель зависит от многих объективных и субъективных факторов, к важнейшим из которых можно отнести следующие:

- информированность больного и его родственников об инсульте, самых ранних его проявлениях;
- тяжесть инсульта;
- характер медицинского учреждения, в которое обратился пациент за помощью – станция скорой медицинской помощи (СМП) или территориальная поликлиника;
- наличие в составе СМП специализированных неврологических бригад;
- указания регионального управления здравоохранения по госпитализации больных с инсультом (показания и противопоказания).

Обращает внимание низкая осведомленность больных и их родственников об ОНМК. Так, по данным регистра инсульта в Ульяновске, около 21,5% больных первоначально обращаются за помощью в территориальную поликлинику. Этот показатель еще выше в Краснодаре (33%). При этом 15,3% больных инсультом вообще не обращались в лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ). Косвенным свидетельством важности знаний населения об инсульте являются данные о том, что уровень обращения за медицинской помощью и своевременная госпитализация больного выше при повторных инсультах, чем при первичных.

Большое значение имеет тяжесть неврологических нарушений. Данные регистров показали, что чаще госпитализируются более «тяжелые» пациенты. Больные с легким инсультом нередко предпочитают остаться дома и не обращаются на станцию СМП.

В предыдущие годы большое значение придавалось специализированным неврологическим бригадам СМП. В настоящее время значимость их работы уточняется. Основные причины этого представлены ниже.

1. Изменились требования к диагностике на догоспитальном этапе характера и патогенетических механизмов развития инсульта. Для доставки в специализированное отделение и последующего эффективного лечения больного достаточен диагноз ОНМК без какой-либо конкретизации.
2. Постепенно сокращается объем активного лечения больных с ОНМК на догоспитальном этапе, которое выполнялось неврологической бригадой СМП и считалось особенно важным и эффективным. В настоящее время не рекомендуется применение широко использовавшихся в прошлом дегидратирующих препаратов (салуретиков). Антигипертензивная терапия в острой стадии заболевания должна проводиться с большой осторожностью и лишь при АД более 180–200/105–110 мм рт. ст. Показано, что медикаментозное снижение артериального давления в острой фазе инсульта ассоциируется с ухудшением прогноза восстановления у больных нарушенных функций [5].
3. Складывается мнение, что вызов к больному с возможным инсультом неврологической бригады СМП неоправданно задерживает госпитализацию больного.
4. Считается, что оказание скорой медицинской помощи больным с ОНМК на догоспитальном этапе должно ограничиваться следующими позициями:

а) диагностикой ОНМК (без дальнейшей детализации его характера и механизмов развития);

б) проведением неотложных мероприятий (восстановление проходимости верхних дыхательных путей, купирование судорог);

в) экстренной госпитализацией больного в специализированное неврологическое отделение [2].

Указанные мероприятия могут выполняться сотрудниками линейных бригад СМП, прошедшими соответствующую подготовку, и не требуют участия неврологической бригады.

В то же время, при выполнении программы регистра диагноз «инсульт» оказывался достоверным лишь у половины пациентов, информация о которых поступала от врачей ЛПУ и, в частности, со СМП. В остальных случаях диагностировались или другие цереброваскулярные заболевания (транзиторные ишемические атаки – ТИА, гипертонические кризы, дисциркуляторная энцефалопатия и др.), или совершенно иная патология (заболевания периферической нервной системы, отравления суррогатами алкоголя, онкологические заболевания и др.). Следует ожидать, что уровень и точность диагностики

инсульта выше у врачей специализированной неврологической бригады. Среди диагностических заключений об ОНМК, сделанных врачами линейных бригад СМП, значителен удельный вес «ложноположительных» случаев. Эти больные также госпитализируются в специализированное неврологическое отделение и «занимают» в нем койки, которых, как правило, не хватает для профильных пациентов.

Решение вопроса о целесообразности организации в рамках СМП специализированных неврологических бригад требует дополнительного анализа.

Примером оптимизации системы помощи больным инсультом с учетом данных популяционного регистра является комплекс мероприятий, проведенных в Орле [8]. Регистр инсульта проводился в течение 4 лет в масштабе всего города. Анализ эпидемиологических данных за 2001 г. показал несоответствие имевшейся системы помощи больным с инсультом с потребностью населения. В частности, выявилась недостаточность мест в специализированном отделении для больных с ОНМК (40 коек), были ограничены возможности реабилитационной помощи больным с последствиями инсульта. Для исправления сложившегося положения в 2002 г. разработана программа, которая включала:

– повышение знаний населения и медицинских работников о диагностике и лечении больных острым инсультом;

– изменение работы СМП.

Издан приказ горздрава об обязательной и срочной госпитализации больных острым инсультом. Для сокращения сроков доставки больных отказались от создания неврологических бригад СМП, и госпитализация больного стала осуществляться первой же бригадой, установившей диагноз ОНМК.

Внедрение данной программы дало следующие результаты:

– в 2004 г. госпитализированы 78% больных, из них 70% – в первые 6 часов с момента развития заболевания;

– дополнительно открыто новое отделение для больных с ОНМК на 60 коек;

– организовано реабилитационное отделение, в которое поступают больные через 10–14 дней пребывания в специализированном нейрососудистом отделении.

В табл. 1 представлены обобщенные нами данные о факторах, влияющих на сроки госпитализации больных инсультом.

Обеспечение экстренной госпитализации больных с ОНМК в отделение интенсивной терапии специализированного стационара является не только российской проблемой. Проведенный в США анализ материалов 98 госпиталей показал, что в первые три часа развития болезни поступают лишь 20–25% больных инсультом [19].

таблица 1: Факторы, влияющие на сроки госпитализации больных с инсультом

Уменьшают срок до госпитализации	Увеличивают срок до госпитализации
1. Тяжелый инсульт	1. Легкий инсульт
2. Обращение больного в СМП	2. Обращение в поликлинику
3. В регионе принят порядок госпитализации больного с ОНМК любой бригадой СМП, диагностировавшей его	3. Порядок госпитализации больного преимущественно специализированной неврологической бригадой СМП
4. Развитие инсульта на улице и других общественных местах	4. Недостаточная подготовка врачей СМП в диагностике ОНМК
5. Повторный инсульт	5. Развитие инсульта дома в ночное время, в отсутствие свидетелей
6. Повышение знаний населения об ОНМК	6. Первый инсульт

Оценка эффективности существующей в регионе системы помощи больным с ОНМК

Оценка эффективности помощи больным с ОНМК должна проводиться с учетом данных отечественных регистров инсульта, а также международных рекомендаций и стандартов.

Важнейшим показателем, характеризующим эффективность помощи больным с ОНМК, является летальность в острой стадии заболевания и к концу первого года с момента развития инсульта. Данные регистров показывают, что в первые 28 дней летальность составляет от 26,7% (Орел) до 31,7% (Нальчик). К концу 1-го года умирает около половины больных, перенесших инсульт. К этому же сроку из числа выживших больных независимы в повседневной жизни 62% (Москва) и 69% (Краснодар). В этих же городах, соответственно, 5,4% и 13,3% больных с последствиями перенесенного инсульта полностью зависят от посторонней помощи.

В 1995 г. в Хельсингборге (Швеция) проведено совещание Европейского бюро ВОЗ и Европейского совета по инсульту, целью которого стало определение основных принципов ведения больных инсультом. Были также намечены показатели, характеризующие уровень помощи больным, к которым должны стремиться органы здравоохранения европейских стран. Признано необходимым создание системы медицинской помощи больным инсультом, которая позволяет сократить долю пациентов, умирающих в течение первого месяца, до 20% и менее. В течение первых двух лет с момента развития заболевания число больных с повторным инсультом не должно превышать 20%. Уже через три месяца от начала заболевания более 70% больных, переживших острую стадию, должны быть независимы в повседневной жизни.

Второе совещание, проведенное в Хельсингборге в 2006 г., наметило новые целевые показатели, характеризующие состояние помощи больным с острым инсультом на период 2006–2015 гг. Согласно этим рекомендациям следует стремиться к снижению летальности больных в первый месяц после инсульта до 15% и менее. Через 3 месяца от начала заболевания более 70% больных должны быть независимыми в повседневной жизни. К двум годам с момента развития инсульта: а) летальность не должна превышать 20%; б) количество повторных инсультов не должно быть более 10%.

Компьютерно-томографические и клиничко-эпидемиологические исследования

Чрезвычайно важным становится применение у больных в острой стадии инсульта современных терапевтических технологий. Однако для этого наряду с экстренной госпитализацией больного в специализированный стационар необходимо проведение ряда обязательных современных высокотехнологичных методов диагностики. К ним относятся методики, позволяющие подтвердить наличие инсульта, определить его характер, механизмы развития. Такими методиками являются: КТ/МРТ, МР-ангиография, ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных и основных внутримозговых артерий, Эхо-КГ, показатели гемостаза и фибринолиза (вязкость цельной крови и плазмы, агрегация эритроцитов, гематокрит и др.), мониторингирование ЭКГ и артериального давления. Эти исследования необходимы для клинической оценки состояния больного и его сосудистой системы с целью применения современных лечебных технологий, к которым можно отнести: тромболитическую терапию, стереотаксическое удаление внутримозговой гематомы, нейрохирургическое вмешательство при острой обструктивной гидроцефалии и др.

Мы располагаем данными о доступности КТ/МРТ для применения с диагностической целью в острой стадии инсульта. Методы нейровизуализации (КТ/МРТ) постепенно включаются в комплексное обследование больных с инсультом в рамках проведения программы регистра. Так, в Краснодаре (1997–2000 гг.) они применены только у 5,4%, в Нальчике (2003–2004 гг.) – у 13,2%, в Ульяновске (2004–2005 гг.) – у 26% больных инсультом.

Исключением явился высокий процент выполнения КТ/МРТ-исследований в Якутске (2002–2004 гг.) – у 73,2% больных. Это позволило не только определить реальное соотношение ишемических и геморрагических инсультов в популяции, но и получить новые данные при проведении КТ-клиничко-эпидемиологического исследования.

КТ-исследование проведено в Якутске 1094 больным инсультом. При ишемическом инсульте в первые сутки заболевания у 24,7% больных на КТ отсутствовали патологические изменения, соответствующие имеющейся четкой неврологической симптоматике. В литературе приводятся сходные данные – по клиническим материалам очаговые поражения мозга в первые 24 часа отсутствуют у 21,8% больных ишемическим инсультом [7]. Считается, что КТ-негативные инфаркты мозга характеризуются более мягким течением и благоприятным прогнозом. Проведенное исследование в Якутске такой закономерности не выявило. Оценка размеров инфарктов мозга (классификация Н.В. Верещагина, 1986) показала, что в популяции 3/4 случаев составляют средние и большие инфаркты. На обширные инфаркты приходится около 9%, и 16% очагов по размерам и локализации можно отнести к лакунарным.

В этом же исследовании в Якутске КТ была проведена 342 больным с кровоизлиянием в мозг. Полушарные гематомы диагностированы в 87,7% случаев. Кровоизлияние в мозжечок в большинстве случаев требует срочного хирургического вмешательства. Важной является частота данной патологии в популяции в целом. По данным, полученным в Якутске, кровоизлияния в мозжечок и ствол мозга составили 11% от всех случаев кровоизлияния в мозг или 3,5% от

всех случаев инсульта (за три года работы регистра в Якутске было выявлено всего 38 больных с кровоизлиянием в мозжечок или ствол мозга). Таким образом, число больных с такой патологией относительно невелико.

В Якутске прорыв крови в желудочковую систему диагностирован у 35,7% больных геморрагическим инсультом. Летальность при этой форме патологии была 54%. Подтверждены на популяционном уровне данные о том, что прорыв крови в желудочки мозга не является фатальным осложнением геморрагического инсульта. Со сходной частотой встречались гематомы латеральные, медиальные, смешанные и лобарные. Прорыв крови в желудочки чаще происходил при смешанной и медиальной локализации гематомы. Объем гематом колебался от 8–10 до 70 мл.

Сопоставление точности диагностики характера инсульта по клиническим данным и при КТ/МРТ-верификации, проведенное в Якутске, показало что геморрагический инсульт, определенный по клиническим данным, диагностировался в 18,3%, а при КТ-верификации в два раза чаще – в 37,7% случаев. Таким образом, при оценке характера инсульта только по клиническим данным происходит значительная недооценка частоты внутримозговых кровоизлияний [11, 12].

Тот факт, что применение КТ/МРТ в большей степени сказывается на диагностике геморрагического инсульта, подтверждается данными регистра инсульта в Ульяновске, где до проведения КТ у 28% больных с внутримозговым кровоизлиянием предполагался ишемический характер инсульта. Ошибочная диагностика кровоизлияния в мозг у больных с инфарктом мозга отмечалась гораздо реже – в 2% случаев [6]. По данным, полученным в Ульяновске, соотношение ишемического и геморрагического инсультов при диагностике с использованием только клинических признаков было 9:1. При проведении КТ/МРТ этот показатель существенно изменился и стал равен 5:1.

Обсуждение результатов и заключение

Очевидно, что круг проблем, изучаемых с применением эпидемиологического метода регистра, весьма широк. Клинико-эпидемиологические разработки не только становятся одним из современных направлений исследований патологии мозга, они также позволяют получить информацию, представляющую значительный интерес для практического здравоохранения.

Данные регистров инсульта, выполненных по сходной программе, дали возможность выделить основные факторы, позволяющие объективно оценивать состояние помощи больным с ОНМК и ее эффективность. Предложена методика оценки потребности в специализированных неврологических отделениях для больных с нарушением мозгового кровообращения.

Представляется существенным, что часть указанных выше показателей можно получить только при осуществлении программы регистра инсульта. Это коренным образом изменяет значимость данных, полученных эпидемиологическим методом для практического здравоохранения в отношении организации и оценки эффективности помощи больным с ОНМК. В получении объективной информации о помощи больным с инсультом заинтересованы не столько кафедры медицинских институтов, которые в настоящее

время самостоятельно берутся за эту трудоемкую работу, не имея соответствующего кадрового и материального обеспечения, а в первую очередь управления здравоохранения регионов, от которых должна исходить инициатива организации и проведения полноценной программы регистра на конкретной территории и ее финансирование.

Использование нейровизуализационных технологий при эпидемиологических исследованиях позволило принципиально повысить качество диагностики характера инсульта, значительно расширило возможности клинико-эпидемиологических разработок. В то же время, включение КТ/МРТ в программу регистра привело к возникновению новых вопросов и проблем. Так, стала еще более очевидной условность деления ОНМК на инсульт и ТИА. Известно, что у части пациентов с преходящей неврологической симптоматикой при КТ-исследовании выявляется инфаркт мозга. Очевидно, что нарушение мозгового кровообращения в таких случаях целесообразно относить не к ТИА, а к «малому» инсульту, с необходимостью последующего экстренного обследования больного и проведения активной профилактики повторных ОНМК в соответствии с патогенетическим подтипом нарушения кровоснабжения мозга.

Этот аспект проблемы активно обсуждался как клиницистами, так и эпидемиологами. В одном из последних клинических руководств по инсульту, подготовленных авторитетными зарубежными специалистами [4], подчеркивается: «... развитие более совершенных технологий визуализации показало, что церебральный инфаркт формируется даже при быстром регрессе клинических симптомов». В связи с этим, говоря о критериях диагностики инсульта, авторы констатируют, что она «должна основываться на следующих положениях: 1) сохранении внезапно развившейся очаговой неврологической симптоматики более 24 ч; 2) выявлении при КТ/МРТ острого поражения вещества мозга у пациентов с продолжительностью симптоматики менее 24 ч».

Сходные предложения были сделаны при проведении многоцентрового исследования Eurostroke [20]. Однако от них пришлось отказаться, так как данные нейровизуализационных методик зависят от многих трудно учитываемых факторов, характеризующих как больных, так и применяемую методику, и требуют стандартизации.

На результаты КТ/МРТ-исследований влияют различные факторы:

- а) локализация инфаркта мозга (полушария, ствол);
- б) время, прошедшее с момента развития инсульта до выполнения КТ/МРТ;
- в) метод исследования (рентгеновская или магнитно-резонансная томография);
- г) мощность, разрешающая способность и давность эксплуатации используемых аппаратов;
- д) квалификация сотрудников, выполняющих и оценивающих результаты обследования;
- е) сложность определения сроков развития выявленного очагового поражения мозга;

ж) возможность выявления «немых» очагов, не проявивших себя клинически.

В связи с указанными выше сложностями, несмотря на широкое использование регистрами (особенно зарубежными) данных нейровизуализационных методик, критерии диагностики инсульта в популяционных исследованиях остаются прежними — клиническими. Диагноз инсульта считается определенным не только при выявлении «нового» очага в мозге, но и в случае, когда у больного с четкой клинической картиной заболевания КТ/МРТ хорошего качества не выявляет «свежих» очагов ишемии и отсутствуют признаки кровоизлияния в мозг. Напротив, выявление клинически «немых» очаговых поражений мозга при проведении КТ/МРТ или аутопсии не позволяет относить эти случаи к инсульту и включать их в материалы регистра.

Существует и другая проблема. Проведение КТ/МРТ несколькими сотням больных с инсультом, что является достаточным для клинических исследований, с эпидемиологи-

ческой точки зрения не гарантирует репрезентативности полученных результатов. Так, в Ульяновске нейровизуализационные методики применены у 233 больных с инсультом. Однако, КТ/МРТ-исследование выполнялось выборочно, преимущественно наиболее тяжелым больным, вследствие чего произошло «накопление» в когорте пациентов с кровоизлиянием в мозг. Для получения достоверных данных следует или проводить КТ/МРТ случайной выборке больных с инсультом, или выполнять их не менее чем 70% лиц, включенным в регистр.

Сделанные замечания являются принципиальными и, как нам представляется, своевременными в связи с расширением возможности использования методов нейровизуализации при проведении регистров инсульта. Проведенный анализ показывает перспективность клинико-эпидемиологических исследований, проводимых в рамках программ регистра инсульта. Полученные нами данные и возможные направления дальнейших исследований будут представлены в новых публикациях.

Список литературы

1. *Верещагин Н.В., Варакин Ю.Я.* Регистры инсульта в России: результаты и методологические аспекты проблемы // Инсульт.— 2001.— № 1.— С. 34—40.
2. Инсульт: диагностика, лечение и профилактика (под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова). М., МЕДпресс-информ. 2008.
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.— С. 4—9.
4. Инсульт. Клиническое руководство (под ред. М.В. Хеннеричи, Ж. Богуславского, Р.Л. Сакко). М., МЕДпресс-информ. М. 2008.
5. *Кадомская М.И.* Артериальное давление в остром периоде ишемического инсульта при различных его подтипах: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008.
6. *Котова Е.Ю.* Клинико-эпидемиологическая характеристика, ведущие факторы риска, характер течения инсульта в г. Ульяновске (по данным Регистра инсульта): Автореф. дис. ... канд. мед. наук М., 2009.
7. *Кротенкова М.В., Коновалов Р.Н., Калашишникова Л.А.* Современные методы нейровизуализации в ангионеврологии. В кн.: Очерки ангионеврологии (под ред. З.А. Суслиной). М.: Атмосфера, 2005: 142—161.
8. *Скворцова В.И., Евзельман М.А.* Ишемический инсульт. Орел, 2006.
9. *Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В.* Сосудистые заболевания головного мозга. Эпидемиология. Основы профилактики. М., МЕДпресс-информ. 2006.
10. *Суслина З.А., Варакин Ю.Я.* Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. Время подводить итоги. // Анн. клин. эксперимент. неврол. 2007.— № 2.— С. 22—28.
11. *Третьякова Н.Н.* Эпидемиология и этнические особенности инсульта в г. Якутске (по данным Регистра): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006.
12. *Третьякова Н.Н., Варакин Ю.Я., Кузьмина З.М. и др.* Клинико-эпидемиологическое исследование инсульта в городе Якутске // Анн. клин. эксперимент. неврол. 2008.— № 2.— С. 18—22.
13. *Улимбашева Э.С.* Клинико-эпидемиологическое исследование повторных инсультов при артериальной гипертензии (регистр инсульта в городе Нальчике): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007.
14. *Улимбашева Э.С., Варакин Ю.Я., Чудопал С.М.* Повторные инсульты у больных артериальной гипертензией (по данным Регистра инсульта в городе Нальчике) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007.— № 4.— С. 20—24.
15. *Фейгин В.Л.* Эпидемиология и профилактика цереброваскулярных заболеваний в условиях Сибири: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1991.
16. *Фейгин В.Л., Никитин Ю.П., Виберс Д.О. и др.* Эпидемиология мозгового инсульта в Сибири // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2001.— № 1.— С. 52—57.
17. *Харакоз О.С., Канорский С.Г., Шелчкова И.С. и др.* Артериальная гипертензия — основной фактор риска инсульта (итоги 3 лет проведения Регистра в Краснодаре // Кардиология 2002.— № 10.— С. 31—35.
18. *Шелчкова И.С.* Эпидемиология инсульта в городе Краснодаре (по данным Регистра): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001.
19. *Acute stroke care in the US (PCNASP) // Stroke 2005.— № 6.— P. 1232—1240.*
20. *Grobbee D.E., Koudstaal, Bots M.L. et al.* Incidence and risk factors of ischaemic and haemorrhagic stroke in Europe // Neuroepidemiol.—1996.—V. 15.—P. 291—300.

Clinico-epidemiological studies a perspective direction for investigation of cerebrovascular disorders

Z.A. Suslina, Yu.Ya. Varakin

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

Key words: stroke, epidemiology, population registry, neuroimaging, specialized care organization.

Analysis of data from 7 population stroke registries, conducted in Russia in different years under similar programs elaborated by the Research Center of Neurology RAMS, has been performed. Discussed are factors influencing the breadth and term of hospitalization of patients seeking for emergency aid. Main parameters characterizing the effectiveness of the regional care system

for stroke patients are proposed, and diagnostic potential of clinical and neuroimaging methods for determining stroke character are analyzed. It was shown that relying only on clinical data, even combined with any instrumental and laboratory methods, except for CT/MRI, leads to substantial underestimation of the frequency of cerebral hemorrhage.

Контактный адрес: Варакин Юрий Яковлевич, д.м.н., проф., зав. лабораторией эпидемиологии и профилактики сосудистых заболеваний мозга НЦН РАМН. Москва 125367, Волоколамское шоссе, д. 80. Тел. (495) 490 24 21; e-mail: in-epid@yandex.ru

З.А. Суслина – д.м.н., проф., академик РАМН, директор НЦН РАМН.

Эпидемиология эпилепсий в Смоленской области. ЭЭГ-особенности у пациентов с различными формами эпилепсий

Н.Н. Маслова^{1,2}, Н.В. Егорова^{1,2}

¹ Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск;

² Смоленская областная клиническая больница, Смоленск

С целью повышения эффективности диагностики и лечения изучена эпидемиология эпилепсий в Смоленской области. Распространенность эпилепсий составила 1,6 на 1000 населения в детской популяции и 0,9 на 1000 во взрослой популяции. Были определены преимущественно назначаемые антиэпилептические препараты, их дозы, а также типы и причины фармакологической резистентности к проводимой терапии. Динамическое ЭЭГ-исследование позволило определить ряд нейрофизиологических особенностей при различных эпилепсиях.

Ключевые слова: эпилепсия, распространенность, ЭЭГ-исследование.

Проблема эпилепсии является одной из наиболее актуальных в современной неврологии и психиатрии [8, 13]. По данным Европейской комиссии по эпилепсии, в мире эпилепсиями страдает около 50 млн человек. Уровень распространенности заболевания широко варьируется – от 1,5 до 31 на 1000 населения. Учитывая все сложности статистических исследований, можно предполагать, что в России наблюдаются около 800 тыс. человек, а распространенность эпилепсий в нашей стране составляет 2,5–3 на 1000 [19, 21].

Для повышения эффективности лекарственной терапии эпилепсии должны использоваться надежные данные о распространенности заболевания. Эпидемиологические исследования позволяют получить представления о заболеваемости эпилепсией, назначаемых антиэпилептических препаратах (АЭП), типах резистентности к лечению и факторах риска её возникновения, определить необходимый объем неврологической помощи [5]. По данным большинства авторов, с введением в клиническую практику вальпроатов и карбамазепинов у 70–87% пациентов удается полностью контролировать приступы при правильно проводимой терапии, и это происходит в достаточно короткие сроки. От 60 до 75% детей и взрослых, у которых в течение 2–4 лет был достигнут полный контроль над припадками, остаются свободными от приступов и после отмены лечения [4, 17]. Однако, по результатам оценки комитета экспертов Всемирной организации здравоохранения и Международной противоэпилептической лиги, 70–75% больных не получают адекватного лечения и только для 20–25% больных адекватное медикаментозное лечение вообще неэффективно [2, 3, 11, 18]. В тех случаях, когда у пациентов с корректно установленным диагнозом отсутствует эффект от применения 3 препаратов первой линии в максимальных дозах в течение 2 лет, а тяжесть приступов, неврологические и психические нарушения или побочные действия АЭП не поддаются удовлетвори-

тельной коррекции и неприемлемы для больного, говорят о резистентной эпилепсии. Резистентные формы эпилепсии встречаются при всех ее видах, но идиопатические формы имеют наиболее благоприятный прогноз, ремиссии при них достигаются у 90–100% пациентов [12, 13, 21].

По современным представлениям диагноз эпилепсии является клинико-электро-анатомическим. Для уточнения формы эпилепсии и типа приступов необходимо проведение ЭЭГ-исследования и нейровизуализации. Однако, несмотря на постоянное совершенствование диагностических методик, клинический критерий является основным. Тщательная оценка всех полученных данных позволяет верифицировать диагноз и назначить правильную терапию. В сложных случаях следует применить длительный видео-ЭЭГ-мониторинг, ночной ЭЭГ-мониторинг, магнитно-резонансную томографию (МРТ) в режиме 3D-визуализации [16].

В настоящей работе мы представляем результаты изучения распространенности эпилепсий в Смоленской области, а также характеристик основных ЭЭГ-ритмов и патологических графоэлементов у пациентов до лечения и во время стабильной терапии АЭП.

Характеристика больных и методов исследования

Использован метод анкетирования врачей – неврологов и психиатров районных медицинских лечебно-профилактических учреждений Смоленской области и учреждений г. Смоленска. Помимо этого обследовано 146 пациентов, направленных на кафедру неврологии и нейрохирургии СГМА с диагнозом «Эпилепсия». Проведены оценка физических данных, неврологическое, нейровизуализационное (для уточнения диагноза, особенно при симптоматических формах) и нейрофизиологическое (ЭЭГ) исследования.

Результаты и обсуждение

Изучена структура эпилепсий в Смоленской области, составлен регистр больных, по данным которого установлено, что диагноз «Эпилепсия» имеют 747 взрослых и 209 детей. Подобное исследование проводилось в Смоленске впервые. Выявлено, что распространенность эпилепсий среди взрослых составляет 0,9, а среди детей – 1,6 на 1000 населения.

Нами выявлены гендерные различия – преобладание мужской популяции над женской в соотношении 1,4:1,0, как среди взрослых, так и среди детей, что соответствует обще-российским данным [15]. Определены три возрастных пика заболеваемости: в группе от новорожденных до 10 лет (20,4%) – за счет дебюта идиопатических возраст-зависимых форм, 21–30 лет (20,1%) – за счет криптогенных и симптоматических форм и 41–50 лет (19,8%) – преимущественно за счет симптоматических форм. Инвалидами во взрослой популяции признаны 65,4% пациентов, среди них не работали инвалиды I и II групп (5,6% и 35,6%, соответственно). В детской популяции инвалидность имели 32,1% пациентов.

При установлении формы эпилепсии выявлено преобладание симптоматических форм над идиопатическими и криптогенными (рис. 1).

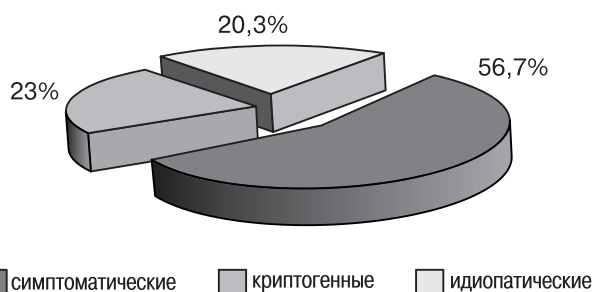
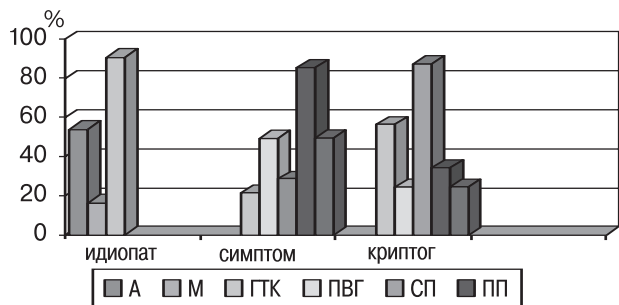


рис. 1: Распределение обследованных пациентов по формам эпилепсии

При оценке характера приступов установлено, что генерализованные тонико-клонические приступы (ГТК) доминировали в группе идиопатических эпилепсий – 91,2%, в группе криптогенных эпилепсий они составили 56,4%, а в группе симптоматических – всего 21,5%. Абсансы и миоклонические приступы зарегистрированы только в группе идиопатических эпилепсий и составили 54,1% и 16,0%, соответственно. У пациентов с криптогенными эпилепсиями чаще встречались сложные парциальные приступы – 87,7%. Простые парциальные приступы и парциальные с вторичной генера-



А – абсансы; М – миоклонии; ГТК – генерализованные тонико-клонические приступы; ПВГ – парциальные приступы с вторичной генерализацией; СП – сложные парциальные приступы; ПП – простые парциальные приступы

рис. 2: Распространенность типов приступов при разных формах эпилепсии

лизацией зарегистрированы в 34,0% и 24,5% случаев, соответственно. В группе симптоматических эпилепсий преобладали простые парциальные приступы – 85,2% и парциальные приступы с вторичной генерализацией – 49,1%. Сложные парциальные приступы у этих больных в группе составили 28,0%.

Проанализировав данные о назначении АЭП в Смоленске, мы установили, что наиболее распространены назначения карбамазепинов – в 27,3% случаев и вальпроатов – в 22,1% случаев; 19,6% пациентов принимают комбинированное лечение, 8% – монотерапию бензодиазепинами, 7,4% – ламотриджинами, 4,7% – топираматом, 3,4% – фенобарбиталом, 1,2% – леветирацетамом, а 6,3% пациентов с установленным диагнозом по той или иной причине вовсе не получают терапии.

В Смоленской области наиболее распространенными являются назначения карбамазепинов (в 41,3% случаев) и вальпроатов (в 22,8%). Фенобарбитал получают 12,7% больных, комбинации препаратов – 11,6%, бензодиазепины – 4,9%, 6,7% пациентов не лечатся. Преобладание карбамазепинов над вальпроатами и другими препаратами, вероятно, связано с длительным и положительным опытом применения их в практике врачей-неврологов. Обращает на себя внимание тот факт, что новые препараты – ламотриджин, топирамат, леветирацетам – не назначаются в районах области, что, по-видимому, связано с недостаточной информацией об этих средствах, их относительно небольшим сроком пребывания на российском рынке лекарственных препаратов, а также дороговизной и отсутствием в списке лекарственных средств для льготного отпуска.

Уточнены среднесуточные назначения вальпроатов и карбамазепинов. Проведен анализ данных взрослых пациентов с учетом их средней массы тела (71+5,7 кг). Наиболее назначаемые суточные дозы вальпроатов (36,0%) – 900 мг, что можно рассматривать как минимальную терапевтическую дозу. Однако более чем в 21% случаев назначалась доза 500 мг, являющаяся субтерапевтической. Известно, что длительный прием пациентами низких доз АЭП служит одним из основных факторов формирования резистентности к лечению [6].

Суточные дозы карбамазепинов 200 и 400 мг назначались в 24,0% случаев; они также не являются адекватными и приводят к формированию псевдорезистентности к терапии АЭП. Очевидно, что по-прежнему старт-терапия, правильная титрация и соблюдение алгоритма назначения препаратов в соответствии с массой пациента остаются сложными проблемами для врачей-неврологов Смоленска и Смоленской области. Следует согласиться с мнением о необходимости консультирования пациентов с любыми пароксизмальными состояниями в специализированных противоэпилептических центрах, где обеспечивается их адекватное обследование и лечение [13].

Выполненная в нашей работе оценка ЭЭГ-данных больных с различными формами эпилепсий позволила выявить ряд особенностей.

На рис. 3 представлены основные типы ЭЭГ [9], зарегистрированные у пациентов с идиопатическими эпилепсиями до начала терапии.

У пациентов с патологическим типом ЭЭГ регистрировались генерализованные или очаговые изменения – острая волна,

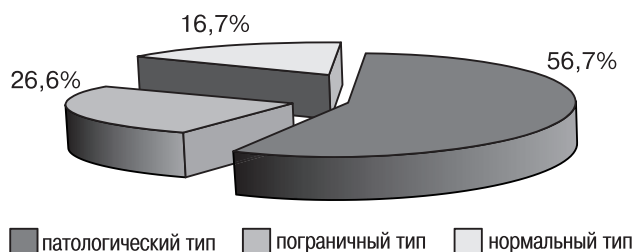


рис. 3: Выявленные типы ЭЭГ при идиопатических эпилепсиях

спайки, комплексы спайк (полиспайк)-волна, острая-медленная волна. Пограничный тип включал в себя признаки дезорганизации (доминирования β-активности) и десинхронизации основного ритма, гиперсинхронизации (экзальтацию α-ритма) с нарушением правильного регионального распределения, диффузное усиление медленноволновой активности.

Пациенты с нормальным типом ЭЭГ имели α-ритм с частотой 8–14 Гц и амплитудой до 120 мкВ, доминирующий в затылочных отведениях, β-активность от 15 до 40 Гц и амплитудой до 15 мкВ в передних отведениях, в небольшом количестве – медленные волны Θ- и Δ-диапазона амплитудой до 40 мкВ (не более 15% записи). По данным литературы, при идиопатических эпилепсиях нормальный тип ЭЭГ встречается в межиктальном периоде в 5–10% случаев [9, 10].

В табл. 1 приведены основные ЭЭГ-феномены и их преимущественное распределение по отведениям при идиопатических эпилепсиях.

таблица 1: Пространственное распределение патологических ЭЭГ-феноменов при идиопатических эпилепсиях до терапии и спустя 12 месяцев от начала лечения АЭП

ЭЭГ-феномен	Отведение (фоновая запись)	Отведение (ФС)	Отведение (ГВ)	Отведение (фоновая запись – 12 мес. лечения)	Отведение (ФС – 12 мес. лечения)	Отведение (ГВ – 12 мес. лечения)
Острая волна	F1 A1*, T4 A2, O1 A1*	O1 A1, O2 A2*	F1 A1, C3 A1*	F1 A1, O1 A1*	O1 A1, O2 A2*	F1 A1*
Острая-медленная волна	T3 A1, T4 A2*	F1 A1, F2 A2, C3 A1, C4 A2*	F1 A1, F2 A2, C4 A2*	T3 A1, T4 A2*	F1 A1, F2 A2	F1 A1, F2 A2*
Спайк, полиспайк	C3 A1*, C4 A2, T3 A1*, T4 A2	C3 A1*	C3 A1*	нет	C3 A1, C4 A2	C3 A1*
Спайк-волна	O1 A1, F1 A1*	O1 A1, O2 A2, F1 A1, F2 A2*, C3 A1, C4 A2*	C3 A1	нет	O1 A1, O2 A2	C3 A1

Примечание: * – достоверное различие при сравнении отведений до и после терапии (p<0,05). ФС – фотостимуляция, ГВ – гипервентиляция.

Таким образом, очевидно, что у пациентов с идиопатическими эпилепсиями до начала терапии эпилептиформные графоэлементы достоверно чаще регистрировались в левом полушарии по передне-центральному или затылочному отведениям. При фотостимуляции патологический ответ

регистрировался билатерально-синхронно, распространяясь от задних отведений к передним. При гипервентиляции изменения зафиксированы в передне-центральных отведениях обоих полушарий. Комплексы острая-медленная волна и спайк (полиспайк)-волна достоверно чаще возникали в правой гемисфере, в передних и средних отведениях. Полученные данные (наличие островолновой активности) свидетельствуют о более высокой эпилептогенности левого полушария, а правополушарная локализация комплексов острая-медленная волна и спайк (полиспайк)-волна – об активности антиэпилептических механизмов справа.

После 12 месяцев непрерывной терапии АЭП значимыми изменениями ЭЭГ во время лечения в этой группе были: уменьшение количества пациентов с патологическим типом ЭЭГ до 26,1% и увеличение с нормальным типом до 43,2%, что свидетельствует о доброкачественном течении идиопатических эпилепсий, их высокой курабельности при правильно подобранной терапии.

При оценке пространственной локализации патологических феноменов выявлено их сохранение в лобных отделах в виде вспышек острых волн, комплексов острая-медленная волна, а также наличие спайк-волновой активности при фотостимуляции в затылочных отведениях.

Анализ ЭЭГ-данных пациентов с криптогенными эпилепсиями дал преобладание патологических острых волн по левым передне-центральному отведениям (F1A1, C3A1), комплексов острая-медленная и спайк-волна – по правым лобным и центральному отведениям (F2A2). Медленноволновые региональные изменения регистрировались в височных отведениях (T3A1, T4A2). Полученные данные позволяют судить о некоторой «очаговости» при криптогенной эпилепсии, что соответствует мнению об относительности выделения криптогенных эпилепсий в отдельную группу и возможному причислению их в разряд «вероятно симптоматических» [9].

После 12 месяцев терапии патологические изменения в виде острых и спайк-волн сохранялись преимущественно в лобных отделах. Медленноволновые изменения достоверно чаще (p<0,05) выявлялись в височных отведениях (T3A1, T4A2). На наш взгляд, данные изменения медленноволновой активности при криптогенных эпилепсиях определяются наличием субклеточных морфологических изменений в коре головного мозга, не регистрируемых доступными нейровизуализационными методами. Однако ЭЭГ, как более «чувствительный» нейрофизиологический метод, в данной клинической ситуации позволяет обнаружить указанные нарушения.

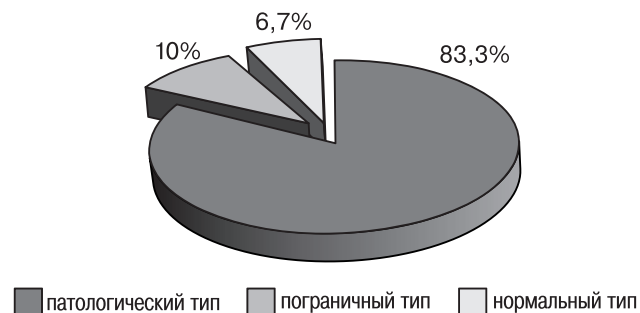


рис. 4: Выявленные типы ЭЭГ при симптоматических эпилепсиях (до лечения)

На рис. 4 представлены основные типы ЭЭГ при симптоматических формах эпилепсии до начала терапии.

Характеристики нормального и пограничного типов ЭЭГ в этой группе не отличались от таковых в предыдущей группе. При анализе патологического типа ЭЭГ в 84,7% установлено четкое доминирование очаговых изменений: наличие эпи-фокуса в отведениях, соответствующих зоне травматического или другого повреждения мозга по данным нейровизуализационных методов исследования, акцент медленноволновой активности в 12,7% случаев, билатерально-синхронные вспышки острых волн, спайков или полиспайков в 2,6% случаев.

При посттравматической эпилепсии наиболее частой локализацией очага повреждения, а следовательно, и эпи-фокуса, являются передние (лобные) и задние (затылочные) отделы мозга. Наиболее частой локализацией объемных образований, сопровождающихся симптоматической эпилепсией, по нашим результатам, явились левая височная и правая лобная доли, что соответствует данным литературы. А.Г. Земская (1985) отмечала, что в 80% случаев опухоли лобно-височной и в 71% лобно-теменной локализации сопровождаются приступами [20]. Убедительных различий в ЭЭГ-данных при анализе симптоматических сосудистых, постинфекционных и других эпилепсий нами не получено. Необходимо добавить, что в группе с наличием четкого эпи-фокуса над зоной повреждения мозга в левой гемисфере в 27,9% случаев был выявлен «зеркальный» патологический очаг справа.

После 12 месяцев терапии АЭП произошло улучшение показателей ЭЭГ, однако патологический тип ЭЭГ сохранялся у большего процента больных, что можно объяснить наличием морфологического патологического очага в головном мозге. Гораздо чаще происходило улучшение в виде сдвига характера ЭЭГ от патологического до пограничного. Нормальный тип ЭЭГ зарегистрирован лишь в 16,7% случаев (рис. 5).

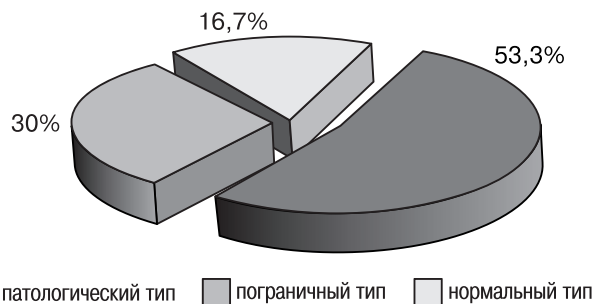


рис. 5: Типы ЭЭГ при симптоматических эпилепсиях после 12 месяцев терапии

Обращает на себя внимание и тот факт, что проведение ЭЭГ-обследования в первые сутки после любого приступа с генерализацией при идиопатических и криптогенных эпилепсиях малоинформативно в отношении обнаружения эпилептиформных графоэлементов. В первые сутки выявлены признаки дезорганизации и десинхронизации — как компенсаторные постприступные реакции головного мозга [9]. Патологический тип ЭЭГ установлен лишь в 9% и 3% случаев, соответственно. Однако при симптоматической эпилепсии в 24,5% случаев патологический тип с региональными изменениями регистрировался в течение

24 ч после генерализованного приступа. На наш взгляд, данный факт связан с наличием стойкой патологической активности в зоне морфологического очага при симптоматической эпилепсии. Таким образом, согласно рекомендациям ведущих российских электрофизиологов, выполнение ЭЭГ после генерализованных приступов при любых эпилепсиях для достоверного выявления патологической активности должно быть отсрочено не менее чем на 7 суток [7, 13].

Роль β -ритма является недостаточно изученной в эпилептогенезе. Известно, что его асимметрия, одностороннее или фокальное проявление являются патологическими признаками и могут служить указанием на локальный процесс в коре головного мозга [7]. Нами проанализирована локализация высокочастотного низкоамплитудного β -ритма по ЭЭГ-отведениям в фоновой записи при различных формах эпилепсии до лечения и после 12 месяцев терапии АЭП. При идиопатических эпилепсиях β -ритм, как и в нормальном мозге, доминирует в передних отведениях. При криптогенных и симптоматических формах происходит его «смещение» в центральные и задние отделы, соответственно, с вытеснением α -ритма и склонностью к дезорганизации. При анализе мощности и индекса высокочастотного низкоамплитудного β -ритма после года терапии установлено статистически достоверное их снижение в фоновой записи. Кроме этого, выявлена нормализация его зонального распределения по отведениям ЭЭГ (табл. 2).

таблица 2: Доминирование β -ритма по отведениям

Эпилепсия	Локализация β -ритма до терапии	Локализация β -ритма через 12 мес. стабильной терапии
Идиопатическая	F1, C1*	F1*, F2*
Симптоматическая	O1*	O2, O1*
Криптогенная	C1*	F1, C1*
Контрольная группа	F1, F2, C2	F1, F2

Примечание: * — достоверное различие по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Таким образом, показатели распространенности и гендерные особенности эпилепсий в Смоленской области не отличаются от общероссийских показателей. Чаще других для лечения применялись препараты карбамазепина и вальпроевой кислоты, причем их дозы были недостаточными, что служило одним из факторов формирования резистентности к терапии. Рациональное назначение АЭП, проводимое пациентам с учетом комплексного обследования, улучшало не только клинические (снижение частоты и тяжести приступов), но и электрофизиологические показатели. Анализ ЭЭГ выявил «эпилептогенность» левого полушария, в особенности левых височных отделов, преимущественно при симптоматических эпилепсиях. При наличии четкого эпи-фокуса над зоной повреждения мозга в левой гемисфере в 27,9% случаев был выявлен «зеркальный» патологический очаг справа. При криптогенных эпилепсиях получены данные, позволившие судить о некоторой ее «очаговости».

При адекватной терапии эпилепсий характеристики основных α и β -ритмов приближались к нормальным показателям с их нормальным зональным распределением.

Список литературы

1. *Аванцини Дж.* Клинические формы и классификация эпилепсий. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2005; 8: 62–63.
2. *Авакян Г.Н.* Тактика ведения и дополнительные возможности терапии больных эпилепсией. М.: Медицина, 2005.
3. *Авакян Г.Н., Аксенова М.Г., Бадалян О.Л. и др.* Неэффективность противоэпилептической терапии. Основные причины и возможные пути ее преодоления. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2008 (Прил. 2: Эпилепсия): 40–42.
4. *Болдырева С.Р., Ермаков А.Ю.* Тактика и прогноз отмены противоэпилептической терапии при эпилепсиях у детей. <http://www.recipe.ru>.
5. *Волков И.В., Калина О.К., Бирюкова Е.Ю.* Эпидемиология эпилепсии в Новосибирской области. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2003; 103: 63–65.
6. *Воронкова К.В., Петрухин А.С., Пылаева О.А. и др.* Рациональная антиэпилептическая фармакотерапия. М: Бином, 2008.
7. *Гнездицкий В.В.* Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография. Таганрог: ТРГУ, 2000.
8. *Гусев Е.И., Бурд Г.С.* Эпилепсия. Ламиктал в лечении больных эпилепсией. М.: Медицина, 1994.
9. *Зенков Л.Р.* Клиническая электроэнцефалография с элементами эпилептологии. Таганрог: ТРТУ, 1996.
10. *Зенков Л.Р.* Клиническая эпилептология. М.: Медицинское информационное агенство, 2002.
11. *Зенков Л.Р.* Кеппра в лечении эпилепсии. М.: Медицина, 2007.
12. *Калинин В.В., Железнова Е.В., Земляная А.А.* Когнитивные нарушения при эпилепсии. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2006 (Прил. 1: Эпилепсия): 64–71.
13. *Карлов В.А.* Эпилепсия как клиническая и нейрофизиологическая проблема. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2000; 9: 7–15.
14. *Карлов В.А., Листратова Т.А.* Катамнез больных эпилепсией, выписанных из неврологического отделения больницы скорой помощи. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2008 (Прил. 2: Эпилепсия): 10–12.
15. *Лобов М.А., Борисова М.Н.* Структура, факторы риска и причины симптоматических парциальных эпилепсий (по материалам Московской области). Альманах клин. мед. 2001; IV: 144–147.
16. *Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Васильева И.А.* Современные аспекты диагностики и лечения эпилепсии в детском и подростковом возрасте. Психиатрия и психофармакотерапия 2004; 6: 34–39.
17. *Родионов А.А., Кабанова И.А., Сейфулла Р.Д. и др.* Терапевтический лекарственный мониторинг при эпилепсии: альтернативные подходы. Анн. клин. и эксперимент. неврол. 2008; 2: 14–18.
18. *Brodie M.J.* Medical therapy of epilepsy: When to initiate treatment and when to combine? J. Neurol. 2005; 252: 125–130.
19. *Brodie M.J., Shorvon S.D., Canger R. et al.* Commission on European Affairs: appropriate standards of epilepsy care across Europe. Epilepsia 1997; 38: 1245–1250.
20. *Engel J., Coulter D.A.* How to overcome drug resistance in epilepsy? Epilepsy Res 2006; 69: 245–248.
21. *Shorvon S.* The epidemiology of epilepsy. In: J.S. Duncan, J.Q. Gill (eds). Lecture notes. British Branch of the International League against epilepsy. Oxford: Keble College, 1995; 1–6.

Epidemiology of epilepsies in the Smolensk region. EEG-characteristics of patients with different forms of epilepsies

N.N. Maslova, N.V. Egorova

Smolensk State Medical Academy, Smolensk Regional Clinical Hospital

Key words: epilepsy, prevalence, EEG-examination.

To increase efficiency of diagnostics and treatment of epilepsies, epidemiology of epilepsies in the Smolensk region has been studied. Prevalence of epilepsy was 1.6:1000 in a children population and 0.9:1000 in an adult population. Determined are

antiepileptic drugs that are predominantly prescribed, their doses, as well as types and causes of pharmacological resistance. Dynamic EEG-examination allowed to define a number of neurophysiological features in different forms of epilepsies.

Контактный адрес: Маслова Наталия Николаевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии Смоленской государственной медицинской академии. 214018, г. Смоленск, пр. Гагарина, д. 48-а, кв. 37. Тел./факс: 8 (4812) 55 24 26; e-mail: neuro_smolensk@mail.ru

Н.В. Егорова – ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии Смоленской государственной медицинской академии.

Клинико-диагностическая оценка выраженности дегенеративного поражения пояснично-крестцового отдела позвоночника

Н.А. Коновалов, И.Н. Шевелев, В.Н. Корниенко, А.Г. Назаренко

НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко РАМН, Москва

Разработана новая шкала объективной оценки выраженности дегенеративного поражения пояснично-крестцового отдела позвоночника. С 2002 по 2007 гг. в отделении спинальной хирургии НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко РАМН прооперировано 292 больных с данной патологией. С помощью разработанной шкалы проведен анализ пациентов с грыжами межпозвоночных дисков пояснично-крестцового отдела позвоночника (194 пациента), стенозом позвоночного канала (57), спондилолистезом (23), а также сочетанной дегенеративной патологией (18). Предложена классификационная схема степеней выраженности дегенеративного поражения пояснично-крестцового отдела позвоночника на основании разработанной шкалы многокритериальной оценки.

Ключевые слова: дегенеративное поражение позвоночника, степень выраженности, многокритериальная оценка.

Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что 80% населения земного шара хотя бы раз в жизни испытывали боль в спине. Большинство эпизодов таких болей связано с дегенеративными изменениями позвоночника, которые занимают одно из первых мест среди причин обращений за поликлинической помощью. В эту группу отнесены такие заболевания, как грыжи межпозвоночных дисков, стенозы позвоночного канала и нестабильность позвоночника. В последнее время появилось много новых методов лечения этих заболеваний. В значительной степени это связано со стремительным развитием методов нейрорадиологии: данные рентгенографического исследования, рентгеновской и магнитно-резонансной компьютерной томографии позволяют, помимо установления диагноза, выстраивать стратегию лечения пациентов с дегенеративными поражениями пояснично-крестцового отдела позвоночника.

Известно, что возрастной диапазон пациентов, страдающих дегенеративными поражениями, в среднем от 45 лет и старше. Это объясняет вероятность выявления дегенеративных изменений позвоночника у лиц, не имеющих жалоб. Выбор метода лечения, несомненно, должен основываться на результатах анализа соответствий клинических данных — жалоб, неврологического осмотра, результатов методов нейровизуализации (рентгенография, рентгеновская и магнитно-резонансная компьютерная томография, миелография, дискография) и дополнительных диагностических методик (исследование биомеханики). Последовательность использования диагностических методик в лечении пациентов с дегенеративными поражениями позвоночника продиктована необходимостью выявления причин возникновения заболевания и определением степени его выраженности. В последнее время за рубежом активно используются методики, реализующие унифицированный подход к оценке состояния пациента. Это, прежде всего, шкалы, которые в теории измерений определяется как совокупность трех элементов: эмпирической системы,

числовой системы и правила (отображения), согласно которому объекты эмпирической системы ставятся в соответствие объектам числовой системы, т.е. числам. Шкалирование в медицинской метрологии — это совокупность методических приемов, позволяющих приписывать числовые значения исследуемым показателям. В математической теории измерений, которая отвлекается от физических аспектов получения числовых значений, шкалирование обычно называют просто измерением (иногда используется также термин «оценка»). Авторами первых сообщений на тему использования шкал в лечении боли в поясничном отделе позвоночника были Deyo, Buerkens, Fairbank и Корес [1, 2]. По мнению Deyo, к инструментам оценки исхода относятся: функциональные опросники, общие оценки (например, отлично, хорошо, плохо), дневники пациентов, электронные системы и т.д. [3]. Все вышеперечисленные методы отличаются по форме заполнения, структуре и способу расшифровки, хотя по своей сути они являются шкалами, так как при их создании исследуемым показателям были приписаны числовые значения [4–6]. Как показали наши исследования, зарубежные методики не в полной мере позволяют отразить различные аспекты жалоб, неврологических симптомов, нарушения функции позвоночника и нижних конечностей. Существенным недостатком, на наш взгляд, является отсутствие в них возможности проведения анализа данных неврологического осмотра, оцененных через призму проблемы дегенеративной болезни позвоночника.

Цель настоящей работы — создание шкалы объективной оценки состояния пациента с дегенеративным поражением пояснично-крестцового отдела позвоночника, с помощью которой на основании баллов можно было бы судить о степени выраженности данного поражения.

Характеристика больных и методов исследования

С 2002 по 2007 гг. нами обследовано 292 пациента с дегенеративными поражениями пояснично-крестцового отдела

позвоночника – грыжами межпозвоночных дисков пояснично-крестцового отдела позвоночника (194 пациента), стенозом позвоночного канала (57 пациентов), спондилолистезом (23 пациента), а также 18 пациентов с сочетанной патологией (например, грыжа межпозвоночного диска + нестабильность позвоночного сегмента). Нами предложена шкала, которая состоит из 5 блоков (табл. 1). Блоки 1 и 2 заполняются самим пациентом. Блоки 3, 4 и 5 заполняются лечащим врачом при участии невролога и нейрорадиолога. Блок оценки данных ортопедического статуса представлен в виде таблицы (табл. 2). Блоки заполняет лечащий врач при участии невролога.

В столбце «признак-симптом» в скобках выделены комментарии интерпретации результатов заполнения данного блока. Несмотря на то, что всем пациентам проводился полный неврологический осмотр не только лечащим врачом, но и неврологом отделения, в данный блок вошли только те симптомы и признаки, изменение которых наиболее важно при оценке пациента с дегенеративным поражением межпозвоночных дисков пояснично-крестцового отдела позвоночника.

таблица 1: Предложенная оценочная шкала

Блок шкалы	Максимальное количество баллов
Социальная адаптация	10
Болевой аудит	120
Биомеханика	15
Неврологический и ортопедический статусы	60
Нейрорентгенологическое обследование	40
Максимальный балл	245

таблица 2: Оценка данных рентгенографии пояснично-крестцового отдела позвоночника

Признак	Интерпретация	Баллы
Нестабильность позвоночных сегментов (макс. 3 балла)	нет	0
	один сегмент	1
	более одного сегмента	3
Рентгенологические признаки остеохондроза (макс. 2 балла)	нет	0
	один сегмент	1
	более одного сегмента	2
Высота межпозвоночного промежутка (макс. 3 балла)	не снижена во всех сегментах	0
	снижена на 70% и более в одном сегменте	2
	снижена на 70% и более в двух и более сегментах	3
Рентгенологические признаки спондилоартроза (макс. 2 балла)	нет	0
	один сегмент	1
	более одного сегмента	2
Спондилолистез (макс. 5 баллов)	нет	0
	1–2 степени	3
	3–4 степени	5
Признаки оссификации задней продольной связки (макс. 3 балла)	нет	0
	есть	3
Признаки остеопороза позвоночника (макс. 2 балла)	нет	0
	есть	2

ОЦЕНКА: максимум – 20 баллов, минимум – 0 баллов

Подсчет результата осуществлялся путем арифметического сложения баллов. Оценка по этому блоку проводилась нами до операции, на 5–7-е сутки после операции и далее через 2, 6 и 12 месяцев. Заполнение шкалы осуществлялось в соответствии с предложенным протоколом. При обращении пациента заполнялись все блоки шкалы. Если пациенту выполнялось хирургическое лечение, то на 5–7-е сутки после операции оценивалась интенсивность болевого синдрома и неврологический статус. Социальная адаптация, амплитуда движений позвоночника и данные нейрорадиологических методов исследования оценивались через 2, 6, 12 месяцев и далее каждые 6 месяцев.

Мы считаем, что на основании данных шкалы можно судить о степени выраженности дегенеративного поражения пояснично-крестцового отдела позвоночника. Вычисление степени выраженности осуществляется по следующей формуле:

$$СВЗ(\%) = 2\Sigma_1 + \Sigma_2/6 + (4\Sigma_3 + \Sigma_4)/3 + \Sigma_5/(n + 1),$$

где Σ_1 – количество баллов, набранных в первом блоке, Σ_2 – количество баллов, набранных во втором блоке, Σ_3 – количество баллов, набранных в третьем блоке, Σ_4 – количество баллов, набранных в четвертом блоке, Σ_5 – количество баллов, набранных в пятом блоке, а n – число пораженных позвоночных сегментов.

На основании анализа результатов наблюдения и лечения пациентов предложена классификационная схема степени выраженности дегенеративного поражения пояснично-крестцового отдела позвоночника:

I ст. (легкая) – от 0 до 20%;

II ст. (средняя) – от 21 до 40%;

III ст. (тяжелая) – от 41 до 60%;

IV ст. (крайне тяжелая) – больше 61%.

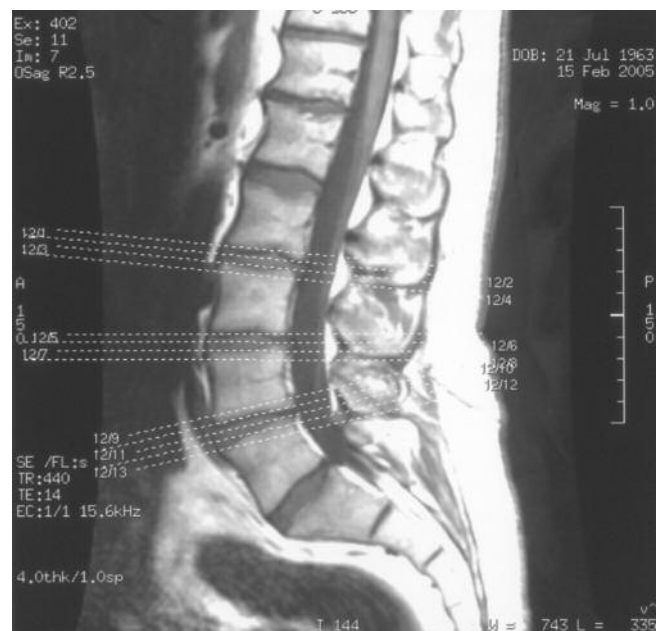


рис. 1: МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника. Дискос на уровнях L2–L3–L4–L5–S1 позвонков



рис. 2: Дискография межпозвоночных дисков L2–L3–L4–L5. При введении препарата в полость дисков L3–L4 и L4–L5 был спровоцирован болевой синдром, который беспокоил пациента

Результаты

Для иллюстрации алгоритма использования шкалы и определения степени выраженности заболевания мы приводим следующее наблюдение.

Пациент 42 лет обратился в НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко РАМН с жалобами на боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, усиливающимися при изменении положения тела и при физической нагрузке. Длительность болевого синдрома до операции составила 9 лет. Частота обострений постепенно нарастала, больной перестал вести активный образ жизни и обратился в институт за консультацией. По данным функциональных спондилограмм была выявлена нестабильность в сегментах L4–L5 и L5–S1, на МРТ были выявлены дегенеративные изменения в пояснично-крестцовом отделе позвоночника (рис. 1).

В табл. 3 представлено распределение по блокам при заполнении шкалы на момент обращения.

таблица 3: Оценка данных рентгеновской и магнитно-резонансной компьютерной томографии у пациента на момент обращения

Признак	Интерпретация	Баллы
Дегенерация межпозвоночного диска	нет	0
	есть	1
Стеноз позвоночного канала	нет	0
	латеральный	2
	центральный	3
	циркулярный	4
Грыжа диска (макс. 15 = экструзия + секвестрация + миграция)	нет	0
	протрузия	2
	экструзия	3
	секвестрирование	5
	миграция фрагмента	7

При подсчете по формуле получены следующие данные:

$$\Sigma_{\text{общ}} = 35\% - \text{II степень выраженности.}$$

Пациенту (под местной анестезией) была выполнена провокационная дискография, при которой выявлено, что источниками болевого синдрома служили межпозвоночные диски L3–L4 и L4–L5 (рис. 2).

Пациенту выполнено протезирование межпозвоночных дисков на уровнях L3–L4 и L4–L5 (рис. 3).

После выписки больной находился под наблюдением; при контрольном осмотре через 12 месяцев после выписки получены следующие данные по блокам шкалы (табл. 4).

При подсчете по формуле мы получили $\Sigma_{\text{общ}} = 8,3\%$ – I степень выраженности, что говорит практически о полном регрессе болевых и неврологических проявлений заболевания и хорошей социальной адаптации. В процентном соотношении произошло улучшение на 77%.

В данном клиническом примере обращает на себя внимание регресс количества баллов в блоках оценки неврологического статуса и блоке оценки данных нейрорадиологических методов обследования. На наш взгляд, это оказалось возможным за счет восстановления биомеханики пораженных сегментов и отсутствия каскадной перегрузки смежных сегментов позвоночника.

таблица 4: Данные по блокам шкалы у пациента через 12 мес. после протезирования

Блок шкалы	Сумма баллов	Максимально возможная сумма
Социальная адаптация	6	10
Выраженность болевого синдрома	44	120
Биомеханика	7	15
Неврологический и ортопедический статусы	11	60
Нейрорентгенологическое обследование	8	60



рис. 3: Боковая спондилограмма. Визуализируются протезы межпозвонковых дисков на уровнях L3–L4 и L4–L5 позвонков

Опыт работы по изучению и разработке шкалы оценки степени выраженности дегенеративного поражения пояснично-крестцового отдела позвоночника позволил нам сформулировать основные требования, соблюдение которых позволяет реализовывать комплексный подход в оценке состояния пациента с данной патологией.

Установлено, что степень выраженности дегенеративного поражения складывается из многих факторов, что диктует необходимость проведения как клинических, так и нейрорадиологических исследований, которые во многом позволяют объективизировать и систематизировать информацию о пациенте с дегенеративным поражением пояснично-крестцового отдела позвоночника. Выделение степеней выраженности дегенеративного поражения на основании данных шкалы позволяет проводить динамическое наблюдение пациентов, анализировать эффективность того или иного метода лечения, а также те факторы, которые вносят основной вклад в структуру заболевания.

Список литературы

1. *Beurskens A.J., de Vet H.C., Koke A.J. et al.* A patient-specific approach for measuring functional status in low back pain. *J. Manipulative Physiol. Ther.* 1999; 22: 144–148.
2. *Deyo R.A., Diehl A.K.* Measuring physical and psychosocial function in patients with low-back pain. *Spine* 1996; 21:749–749.
3. *Deyo R.A., Diehl A.K.* Patient satisfaction with medical care for low-back pain. *Spine* 1986; 11: 28–30.
4. *Graver V., Loeb M., Rasmussen F. et al.* Clinical overall score: outcome evaluation after lumbar disc surgery, assessments of reliability and validity. *Scand. J. Rehabil. Med.* 1998; 30: 227–233.
5. *Hayne C.R.* Back schools and total back-care programs – a review. *Physiotherapy* 1984; 70: 14–17.
6. *Lawlis G.F., Cuencas R., Selby D. et al.* The development of the Dallas Pain Questionnaire: an assessment of the impact of spinal pain on behavior. *Spine* 1989; 14: 511–516.

Clinico-diagnostic assessment of the severity of degenerative damage of the lumbosacral spine

N.A. Konovalov, I.N. Shevelev, V.N. Kornienko, A.G. Nazarenko

N.N. Burdenko Institute of Neurosurgery, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Key words: degenerative damage of the spine, severity, multidimensional assessment scale.

A novel scale for objective assessment of the severity of degenerative damage of the lumbosacral spine has been elaborated. For the period from 2002 to 2007, 292 patients with this condition were operated on at the Department of Spinal Surgery, N.N. Burdenko Institute of Neurosurgery RAMS. With the help of the scale under discussion, analysis was performed in patients with

disk herniation of the lumbosacral spine (194 patients), vertebral canal stenosis (57), spondylolisthesis (23), and combined degenerative damage (18). A qualification scheme for the lumbosacral spine degenerative damage, based on the developed multidimensional assessment scale, has been proposed.

Контактный адрес: Назаренко Антон Герасимович, к.м.н., старший науч. сотр. отделения спинальной хирургии НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко РАМН. 125047 Москва, 4-я Тверская-Ямская ул. 16. Тел. (499) 972 86 92; e-mail: anazarenko@mail.ru

Н.А. Коновалов – ст. науч. сотр. отделения спинальной хирургии НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко РАМН;
И.Н. Шевелев – зав. отделением спинальной хирургии НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко РАМН;
В.Н. Корниенко – зав. нейрорентгенологическим отд. НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко РАМН.

Исследование эффективности авонекса при рассеянном склерозе (1 год лечения)

И.А. Завалишин, А.В. Переседова, Н.И. Стойда, Л.Ш. Аскарлова, М.Н. Захарова, Л.С. Адарчева, А.С. Ниязбекова, О.В. Трифонова, О.Ю. Реброва, Д.Д. Елисеева

Научный центр неврологии РАМН, Москва

В статье обобщены результаты 1 года лечения авонексом – новым иммуномодулятором из группы интерферонов- β – 34 больных ремиттирующим рассеянным склерозом. На фоне терапии показано достоверное уменьшение активности патологического процесса, что проявлялось снижением количества обострений и их тяжести. Выявлено уменьшение степени инвалидизации пациентов рассеянным склерозом (по шкале EDSS). В целом, данный препарат характеризовался хорошей переносимостью.

Ключевые слова: рассеянный склероз, терапия, авонекс.

В последние годы актуальной проблемой терапии рассеянного склероза (РС) является индивидуализация назначаемой лечебной схемы с целью модулирования течения болезни. В связи с этим в настоящее время обсуждаются две принципиально различные схемы: эскалационная (возрастающая) и индукционная [3]. Эскалационная схема предполагает начало лечения с более безопасных препаратов с переходом в случае их неэффективности к более агрессивным методам. При данном подходе к препаратам первой линии относятся интерфероны- β и глатирамер ацетат, к препаратам второй линии – иммуносупрессанты (митоксантрон и циклофосфамид) и натализумаб, третья линия включает комбинацию препаратов, четвертая – интенсивную иммуносупрессию (трансплантацию аутологичного костного мозга, высокие дозы циклофосфамида). При этом в случае неэффективности первого лекарственного средства существует возможность выбора между назначением другого препарата этой же линии или перехода к более агрессивным методам. Индукционный подход подразумевает первоначально более агрессивное влияние на иммунную систему; при этом препаратами первой линии являются натализумаб, митоксантрон и циклофосфамид. Однако использование данного вида терапии может быть ограничено возможностью развития целого спектра побочных эффектов.

При более общепринятом эскалационном подходе одним из иммуномодулирующих препаратов первой линии является интерферон- β 1a для внутримышечного введения – авонекс. Несмотря на то, что эффективность данного иммуномодулятора при ремиттирующем РС доказана по результатам мультицентровых исследований [7–9], для российских неврологов важен и собственный опыт их использования. В связи с этим представлялось целесообразным обобщить результаты лечения больных РС, полученные в НЦН РАМН.

Характеристика больных и методов исследования

Группа пациентов РС, получавших терапию авонексом, включала 34 человека (24 женщины и 10 мужчин), возраст которых составил $32,2 \pm 9,6$ года, длительность заболевания на момент начала лечения – 3 [1; 8] года. У всех пациентов отмечалось ремиттирующее течение. Число обострений за

последний год до начала лечения составило 1 [1; 1] балл по шкале EDSS на момент начала терапии – 2 [1,5; 3,5]. При этом у пациентов отсутствовали какие-либо другие неврологические заболевания, обуславливающие имеющиеся симптомы; для женщин исключалась беременность и лактация. Пациенты могли ранее получать или не получать иммуномодулирующую терапию.

Лечение авонексом проводилось по стандартной схеме: 30 мкг (6 млн МЕ) 1 раз в неделю внутримышечно. В начале терапии проводилось титрование дозы. Динамическое наблюдение за пациентами в течение 1 года лечения включало 5 осмотров – на момент начала терапии и в последующем через каждые 3 месяца. При каждом визите больного РС проводился неврологический осмотр с оценкой степени тяжести неврологического дефицита по шкале EDSS. Анализировались: число обострений, их тяжесть; переносимость лечения, а именно – выраженность гриппоподобных и местных реакций, изменения лабораторных показателей и другие побочные эффекты, а также необходимость перерыва в лечении или отмены препарата по медицинским показаниям, случаи отказа больных от продолжения курса терапии.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета программ STATISTICA v. 6.1 (StatSoft Inc., США). В случае распределений признаков, отличных от нормальных, они описывались медианами (Me) и квартилями (Q1; Q3) в формате Me [Q1; Q3]; в обратном случае – средними (M) и среднеквадратическими отклонениями (s) в формате $M \pm s$. Вычислялись 95% доверительные интервалы (ДИ) для пропорций. Анализ частот встречаемости признаков проводился с использованием критерия Хи-квадрат и точного критерия Фишера (ТКФ). При сравнении связанных групп применялись непараметрические методы: тест Вилкоксона, дисперсионный анализ по Фридмену. Во всех видах статистического анализа различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $P < 0,05$.

Результаты

Одним из основных параметров эффективности иммуномодулирующей терапии РС является снижение числа обострений. При сравнении данного показателя с годом,

предшествующим началу терапии, на фоне лечения авонексом отмечено статистически значимое снижение числа экзacerbаций: 1 [1; 1] и 0 [0; 0], соответственно ($p < 0,0001$).

Полученные результаты подтверждаются также частотным анализом распределения больных с ремиттирующим течением РС в зависимости от наличия и числа обострений за 1 год до лечения и за 1 год на фоне лечения авонексом (табл. 1).

таблица 1: Распределение больных РС в зависимости от числа обострений за 1 год до лечения и за 1 год на фоне лечения авонексом

Число обострений	За 1 год до лечения авонексом, чел. (%) n=34	За 1 год на фоне лечения авонексом, чел. (%) n=34
Без обострений	3 чел. (9% [2%; 24%])	28 чел. (82% [65%; 93%])
С обострениями Из них:	31 чел. (91% [76%; 98%])	6 чел. (18% [7%; 35%])
1 обострение	27 чел.	6 чел.
2 обострения	4 чел.	0 чел.

Таким образом, если за 1 год, предшествующий началу терапии авонексом, большинство пациентов имели обострения заболевания, то после 1-го года лечения наблюдалась обратная ситуация: преобладали пациенты без обострений ($P < 0,001$, ТКФ).

Помимо числа обострений также анализировалась их тяжесть. При этом за 1 год до начала терапии было выявлено статистически значимое преобладание больных с умеренной тяжестью обострениями по сравнению с пациентами с легкими экзacerbациями ($P = 0,008$, ТКФ). В то же время на фоне лечения отмечена тенденция к преобладанию пациентов с легкими атаками болезни. Кроме этого, в динамике отмечено увеличение доли легких экзacerbаций на фоне терапии по сравнению с годом, предшествующим лечению ($P = 0,019$, ТКФ) (табл. 2).

таблица 2: Распределение тяжести обострений за 1 год до лечения и на фоне лечения авонексом

Тяжесть обострений	I. За 1 год до лечения авонексом, n=35	II. За 1 год на фоне лечения авонексом, n=6	P_{I-II} (ТКФ)
1. Легкая	10 (29% [15%; 46%])	5 (83% [36%; 100%])	0,019
2. Умеренная	22 (63% [45%; 79%])	1 (17% [0%; 64%])	0,070
3. Тяжелая	3 (8% [2%; 23%])	0 (0% [0%; 44%])	1,000
P_{1-2} (ТКФ)	0,008	0,080	

Таким образом, при ремиттирующим РС на фоне терапии авонексом, помимо статистически значимого уменьшения числа обострений, отмечено также и снижение их тяжести.

Важным критерием оценки эффективности иммуномодулирующей терапии при РС считается предупреждение нарастания инвалидизации пациентов. При динамической оценке степени тяжести неврологического дефицита по шкале EDSS за 1 год лечения авонексом отмечено статистически значимое снижение степени инвалидизации пациентов через 3, 6, 9 и 12 месяцев от начала терапии по сравнению с исходными показателями (табл. 3).

таблица 3: Динамика степени тяжести неврологического дефицита по шкале EDSS за 1 год лечения авонексом

Даты осмотра	Степень тяжести неврологического дефицита по шкале EDSS	P (тест Вилкоксона)
1. На момент начала терапии	2 [1,5; 3,5]	-
2. Через 3 месяца от начала терапии	2 [1,5; 3,0]	$p_{1-2} = 0,043$
3. Через 6 месяцев от начала терапии	2 [1,5; 3,0]	$p_{1-3} = 0,008$
4. Через 9 месяцев от начала терапии	2 [1,5; 3,0]	$p_{1-4} = 0,008$
5. Через 12 месяцев от начала терапии	2 [1,5; 3,0]	$p_{1-5} = 0,003$

Кроме этого, при проведении непараметрического дисперсионного анализа по Фридмену выявлено статистически значимое уменьшение степени тяжести неврологического дефицита по шкале EDSS в динамике на протяжении всего года лечения авонексом ($p < 0,001$).

Помимо оценки эффективности любой, в том числе и иммуномодулирующей терапии, важное значение имеет и безопасность применения лекарственных средств.

При оценке частоты встречаемости побочных эффектов на различных этапах терапии авонексом статистически значимых различий между числом больных с побочными эффектами и без них не выявлено (табл. 4). При более детальной оценке различных побочных эффектов, характерных для терапии любыми интерферонами- β , выявлено, что частоты встречаемости гриппоподобного синдрома и местных реакций (отмечены только в легкой степени) не изменялись на протяжении года лечения (табл. 5). При этом можно отметить статистически незначимую тенденцию к преобладанию пациентов с легкой степенью выраженности гриппоподобного синдрома на всем протяжении терапии авонексом.

таблица 4: Распределение больных РС в зависимости от наличия побочных эффектов в различные сроки лечения авонексом

Сроки	Побочные эффекты		
	наличие	отсутствие	P (ТКФ)
1-3 мес. (n=34)	15 чел. (44%)	19 чел. (56%)	0,467
4-6 мес. (n=34)	17 чел. (50%)	17 чел. (50%)	1,000
7-9 мес. (n=34)	20 чел. (59%)	14 чел. (41%)	0,225
10-12 мес. (n=33)	19 чел. (58%)	14 чел. (42%)	0,325

таблица 5: Распределение больных РС в зависимости от наличия гриппоподобных и местных реакций в различные сроки лечения авонексом

Побочные эффекты	Число больных (%)			
	1-3 мес. n=34	4-6 мес. n=34	7-9 мес. n=34	9-12 мес. n=33
Гриппоподобный синдром	18 (53%)	16 (47%)	13 (38%)	13 (39%)
В том числе:				
I. легкий	12 (66%)	11 (69%)	8 (62%)	9 (69%)
II. умеренный	6 (33%)	5 (31%)	5 (38%)	4 (31%)
P_{I-II} (ТКФ)	0,094	0,076	0,434	0,115
Местные реакции (легкой степени)	1 (3%)	1 (3%)	1 (3%)	1 (3%)

Из всей группы больных РС изменения лабораторных показателей на фоне лечения авонексом зафиксированы у 3 пациентов, при этом в одном случае повышение уровня печеночных ферментов более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы послужило основанием для прекращения терапии. Других случаев отмены препарата или отказа больных от продолжения курса за 1 год лечения не было. Таким образом, в целом, можно отметить хорошую переносимость лечения.

Обсуждение

Суммируя полученные данные, можно заключить:

1) за 1 год лечения авонексом при ремиттирующем РС отмечено достоверное уменьшение активности патологического процесса, характеризующееся снижением числа обострений и их тяжести;

2) на протяжении всего года лечения авонексом в динамике выявлено достоверное уменьшение степени инвалидизации пациентов (по шкале EDSS). Полученные результаты согласуются с данными других авторов, отмечающих замедление прогрессирования неврологического дефицита и когнитивных нарушений на фоне терапии интерфероном- β 1a для внутримышечного введения, снижение частоты обострений, а также позитивный эффект по невровизуализационным параметрам, в том числе замедление прогрессирования атрофии мозга преимущественно за счет серого вещества [11; 12].

Выявленное предупреждение нарастания выраженности неврологических нарушений на фоне лечения авонексом, вероятнее всего, обусловлено уменьшением активности патологического процесса, о чем свидетельствует снижение числа эксацербаций, и, следовательно, снижением риска вторичного аксонального повреждения. С другой стороны, нельзя исключать и возможность нейропротективного влияния интерферонов- β . Однако указанное влияние объясняется, вероятнее всего, непрямыми механизмами, как, например, ограничением доступа патогенных воспалительных клеток в центральную нервную систему через гематоэнцефалический барьер. Кроме этого, интерферон- β индуцирует синтез астроцитами фактора роста нервов [2], а также усиливает секрецию данного нейротрофина эндотелиальными клетками при их взаимодействии с Т-лимфоцитами (т.е. на уровне гематоэнцефалического барьера), что не только определяет его иммуномодулирующее влияние, но и, возможно, обуславливает непосредственное воздействие на нейрональные клетки [1].

Одной из проблем терапии интерферонами- β является выработка к ним нейтрализующих антител, которые у большинства пациентов появляются между 6-м и 18-м месяцами от начала терапии [10]. Несмотря на противоречивые данные, нельзя исключить отрицательное влияние нейтрализующих антител как на клинические (частота обострений), так и невровизуализационные показатели активности РС, а также на прогрессирование инвалидизации. Важно отметить, что частота встречаемости данных антител отличается при лечении различными препаратами интерферонов- β . Кроме этого, интерфероны- β характеризуются различной иммуногенностью (титром продуцируемых нейтрализующих антител). По данным различных исследователей, при использовании интерферона- β 1a для внутримышечного введения отмечается наименьшая частота встречаемости нейтрализующих антител и наименьшая иммуногенность по сравнению с другими препаратами интерферонов- β [5, 6].

Взаимосвязь с выработкой нейтрализующих антител показана не только для эффективности, но и для переносимости лечения интерферонами- β : продукция данных антител сопряжена с уменьшением побочных эффектов терапии [4]. Возможно, именно отсутствие распространенной выработки нейтрализующих антител и низкая иммуногенность авонекса обусловили отсутствие значимой динамики частоты встречаемости побочных эффектов, отмеченное в нашем исследовании. Подобное постоянство гриппоподобного синдрома и местных реакций определяют необходимость четко информировать пациента перед началом лечения не только об ожидаемом терапевтическом эффекте и механизмах действия препарата, но и о возможных побочных эффектах. Кроме этого, тщательный мониторинг нежелательных явлений во время курса лечения с использованием возможных методов их купирования, очевидно, в дальнейшем отразится на проблеме приверженности больных РС к длительной иммуномодулирующей терапии.

В заключение следует отметить, что накопленный к настоящему моменту опыт использования иммуномодуляторов первой линии (интерферонов- β и глатирамер ацетата) при РС, в том числе и представленные результаты, подтверждающие эффективность авонекса при ремиттирующем течении болезни, обосновывает необходимость равноценного использования этих препаратов в широкой клинической практике. Идентификация биомаркеров чувствительности и нечувствительности к той или иной терапии будет определять более детальный индивидуальный подход к назначению обсуждаемых препаратов.

Список литературы

1. *Biernacki K., Antel J.P., Blain M. et al.* Interferon beta promotes nerve growth factor secretion early in the course of multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 2005; 62: 563–568.
2. *Boutros T., Croze E., Yong V.W.* Interferon- β is a potent promoter of nerve growth factor production by astrocytes. *J. Neurochem.* 1997; 69: 939–946.
3. *Comi G.* Induction vs. escalating therapy in multiple sclerosis: practical implications. *Neurol. Sci.* 2008; 29 (Suppl. 2): S253–255.
4. *Farrell R., Kapoor R., Leary S. et al.* Neutralizing anti-interferon beta antibodies are associated with reduced side effects and delayed

impact on efficacy of Interferon-beta. *Mult. Sclerosis* 2008; 14: 212–218.

5. *Gneiss C., Tripp P., Reichartseder F. et al.* Differing immunogenic potentials of interferon beta preparations in multiple sclerosis patients. *Mult. Scler.* 2006; 12: 731–737.

6. *Goodin D.S., Frohman E.M., Hurwitz B. et al.* Neutralizing antibodies to interferon beta: assessment of their clinical and radiographic impact: an evidence report: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2007; 68: 977–984.

7. *Jacobs L.D., Cookfair D.L., Rudick R.A. et al.* Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in exacerbating-relapsing multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 1996; 39: 285–294.
8. *Rudick R.A., Goodkin D.E., Jacobs L.D. et al.* Impact of interferon beta-1a on neurologic disability in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Neurology* 1997; 49: 358–363.
9. *Simon J.H., Jacobs L.D., Campion M. et al.* Magnetic resonance studies of intramuscular interferon β -1a for relapsing multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 1996; 43: 79–87.
10. *Sorensen P.S., Deisenhammer F., Duda P. et al.* Guidelines on use of anti-IFN- β antibody measurements in multiple sclerosis: report of an

EFNS Task Force on IFN- β antibodies in multiple sclerosis. *Europ. J. Neurol.* 2005; 12: 817–827.

11. *Zidanov R., Locatelli L., Cookfair D. et al.* Interferon beta-1a slows progression of brain atrophy in relapsing-relapsing multiple sclerosis predominantly by reducing gray matter atrophy. *Mult. Sclerosis* 2007; 13: 490–501.

12. *Zidanov R., Munschauer F.E., Ramanathan M. et al.* Clinical efficacy, effects on MRI and tolerability of weekly intramuscular interferon-beta-1a in patients with MS and CIS. *Drugs Today (Barc.)* 2008; 44: 601–613.

Study of the effectiveness of avonex in multiple sclerosis (1-year treatment)

I.A. Zavalishin, A.V. Peresedova, N.I. Stoida, L.Sh. Askarova, M.N. Zakharova, L.S. Adarcheva,
A.S. Niyazbekova, O.V. Trifonova, O.Yu. Rebrova, D.D. Eliseeva

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

Key words: multiple sclerosis, therapy, avonex.

In the paper, the results of 1-year treatment with avonex, a new immunomodulator from the group of interferons β , in 34 patients with relapsing remitting multiple sclerosis have been reported. In the treated patients it was shown significant decrease of the activity of the pathological process, which was

evidenced by reduction of the severity of exacerbations and the relapse rate. The decrease of disability of patients with multiple sclerosis (by EDSS score) was revealed. In general, one can notice good tolerability of avonex.

Контактный адрес: Завалишин Игорь Алексеевич, д.м.н., проф., зав. 6-м неврологическим отделением НЦН РАМН. Москва 125367, Волоколамское шоссе, д. 80. Тел.: (495) 490 21 55; e-mail: neuro_inf@neurology.ru

А.В. Переседова – ст. науч. сотр. 6-го неврологического отделения НЦН РАМН;
Н.И. Стойда – врач 6-го неврологического отделения НЦН РАМН;
Л.Ш. Аскарова – науч. сотр. 6-го неврологического отделения НЦН РАМН;
М.Н. Захарова – вед. науч. сотр. 6-го неврологического отделения НЦН РАМН;
Л.С. Адарчева – врач 6-го неврологического отделения НЦН РАМН;
А.С. Ниязбекова – вед. науч. сотр. 6-го неврологического отделения НЦН РАМН;
О.В. Трифонова – врач отд. лучевой диагностики НЦН РАМН;
О.Ю. Реброва – зав. лабораторией медицинской информатики НЦН РАМН;
Д.Д. Елисева – аспирант НЦН РАМН.

Применение кортикальных электродов для решения задач зрительного протезирования

Б.Х. Базиян¹, М.Е. Иванова¹, С.А. Гордеев¹, В.В. Ортманн²

¹Научный центр неврологии РАМН, Москва;

²Компания «НейроКоннекс», Мекенхайм, Германия

Существует два основных подхода к протезированию зрительных функций у слепых людей с помощью «мозг-компьютерных» интерфейсов – на основе ретинальной либо кортикальной стимуляции посредством имплантируемых электродов. Наиболее сложным в зрительном протезировании является создание той части интерфейса, которая непосредственно контактирует с тканями организма. В статье рассматриваются вопросы биосовместимости микроэлектродных матриц и поведенческие эксперименты на животных (кошках) для оценки функциональности биопротеза и его способности вызывать фосфены – зрительные ощущения без светового воздействия. Приведены новая методика экспериментов и полученные результаты, позволившие установить параметры электрического раздражения коры головного мозга кошки, при которых возникают фосфены. Особое внимание уделено описанию свойств микроэлектродных матриц, необходимых для безопасного применения у человека в течение длительного времени, что подразумевается при создании кортикального зрительного протеза.

Ключевые слова: зрительный кортикальный протез, фосфены, искусственная система зрения, биосовместимость.

По данным ВОЗ, в мире насчитывается более 161 млн человек с ослабленным зрением и 37 млн слепых. В России (согласно сведениям Всероссийского общества слепых) число лиц, являющихся инвалидами по зрению, превышает 274 тыс. Одним из наиболее перспективных подходов к решению этой социально значимой проблемы медицины является развивающаяся в настоящее время технология зрительного протезирования [1, 3, 6].

Данный подход основан на использовании интерфейсов между мозгом и ЭВМ, так называемых «мозг-компьютерных» интерфейсов (brain-computer interface – BCI). В случае протезирования зрительного анализатора необходимы два важных условия: достаточно подробные сведения о структурно-функциональной организации зрительного анализатора и высокий уровень микро- и нанотехнологий. Суть зрительного протеза в общем случае заключается в следующем. Зрительный сигнал с поля зрения пациента передается в мозг с помощью внешнего технического устройства (обычно это миниатюрная видеокамера). С его выхода изображение передается на компьютер для последующей обработки и передачи в электронные блоки, которые обеспечивают в соответствии с внешним зрительным сигналом электрическое раздражение мозга через соответствующие электроды, имплантированные в мозг. При определенных параметрах раздражающего тока (амплитуда, частота, скважность и т.д.) в мозге возникают так называемые фосфены – зрительные ощущения, которые вызываются у животных и человека сигналами незрительной природы и, в частности, электрическим током [10, 12, 15]. Такая непростая система искусственного зрения осуществляется благодаря сотрудничеству различных специалистов: математиков, программистов, электронщиков, нейрохирургов, психологов, нейрофизиологов и др. На наш взгляд, определяющую роль при этом играют именно нейрофизиологи, поскольку все этапы создания зрительного протеза должны быть координированы ими, как специалистами по зрительной системе.

Электроды имплантируются в те структуры зрительной системы, после которых (по ходу зрительного импульса) остальные структуры вплоть до зрительной коры интактны. Таким образом, возможна имплантация микроэлектродов во все структуры зрительного анализатора от сетчатки до зрительной коры. Имплантация микроэлектродов в промежуточные отделы (между сетчаткой и корой) является малоперспективной в силу следующих соображений. Во-первых, при локальном электрическом раздражении этих структур ответы в коре являются не локальными, а диффузными, и регистрируются во многих пунктах. Во-вторых, эти структуры имеют малую площадь поверхности и расположены в глубине вещества мозга, что при вживлении большого количества электродов чревато серьезными травмами мозга и его сосудов. В-третьих, при большой продолжительности слепоты, как показали морфологические исследования, происходит дегенерация волокон зрительного нерва, тракта и гибель клеток наружного коллатерального тела, тогда как клетки зрительной коры в своей основной массе сохраняют зрительные свойства [2].

Именно поэтому в настоящее время при экспериментальном протезировании зрения применяются два подхода: ретинальная (эпи- и суб-) имплантация электродов и имплантация электродов в зрительную кору (эпи- и субдурально, а также интракортикально). Достоинства ретинальной имплантации: стимуляция тесно связана с фоторецепторами; происходит обработка сигналов в таламусе и коре; есть возможность обеспечить ретиноподобную организацию при стимуляции биполярных клеток; хирургические осложнения обычно менее значительны, чем при имплантации электродов в кору. Недостатками являются: требование сохранности функций зрительных нервов; вероятность стимуляции оптических нервных волокон, а не тел отдельных нейронов, что может значительно исказить ретиноподобную передачу сигнала; трудный хирургический доступ и большой риск при прикреплении электродной матрицы разорвать тонкую ткань ретины.

Достоинства имплантации электродов в зрительную кору состоят в следующем [1, 6, 14]: такой подход является един-

ственным возможным при нефункционирующей сетчатке и зрительных нервах; имплантируемая часть протеза защищена черепной костью; достаточно легкий хирургический доступ; возможность имплантации электродов с большой плотностью; возможность уменьшения фосфенных порогов до 1–10 мкА; электродная матрица может быть использована для имплантации и в другие сенсорные и моторные области коры. К недостаткам относятся следующие факторы: область стимуляции далека от фоторецепторов; при кортикальной стимуляции нет ретиальной и таламической обработки сигналов; слабая ретинопигментная организация, проблемы с представлениями зрительных особенностей в зрительной коре VI (цвет, движение, линии, окулодоминантность); социальная боязнь «мозгового имплантата».

Из вышеперечисленных компонентов всего процесса кортикального зрительного протезирования (программ для обработки изображения, электронных блоков, нейрохирургических операций по имплантации, психотерапии и обучении после имплантации и т.д.) наиболее уязвимым является создание той части интерфейса, которая непосредственно контактирует с живой тканью организма – кожей, мышцей, костью и веществом мозга. Материал матрицы должен быть долговечным в достаточно агрессивной среде мозга и биосовместимым с ней. Важен и адекватный выбор объекта для экспериментальных исследований: требованиями к животным являются их обучаемость и сходство структурно-функциональной организации зрительного анализатора с таковой у человека.

Целью настоящего исследования явилось экспериментальное определение параметров фосфен-индуцирующего электрического раздражения мозга животных с помощью отдельных электродов и электродных матриц.

Материалы и методы

Шести кошкам под наркозом в стриарную кору одного полушария были хронически имплантированы электроды (нихром, диаметр 0,2–0,3 мм, 7–8 шт.) в слои 3–4 и 5–6, а в стриарную кору другого – поверхностные электроды (позолоченные, диаметр 1 мм, также 7–8 шт.). Точность введения электродов контролировали как по стереотаксическому атласу [13], так и с помощью вызванных потенциалов на свет. Другой группе из 6 животных были имплантированы 16-



рис. 1: Карта имплантации электродов в поле 17 кошки (по атласу Rejnos-Suarez, 1961)



рис. 2: 64-канальная микроэлектродная матрица фирмы «НейроКоннекс»

канальные электродные матрицы (4x4) в глубокие слои зрительной коры одного из полушарий. Диаметр каждого электрода вместе с платиновым покрытием составлял 50 мкм, длина 1,5 мм. Расстояние между рядом и колонкой было примерно 500–700 мкм. Эти же электроды служили для стимуляции коры. Тем же животным подобный имплантат, но с поверхностными электродами, был вживлен в зрительную кору другого полушария (рис. 1). Электродные матрицы были созданы компанией «НейроКоннекс», которая затем усовершенствовала матрицы до 64-канальных (рис. 2).

Через 5–10 дней после вживления электродов кошек брали на обучение условному пищедобывательному рефлексу [11]. Условным стимулом служил фонарик, зашторенный черной светонепроницаемой бумагой с несколькими отверстиями диаметром примерно в 1 угловой градус (модель фосфенного поля) (рис. 3). Вначале животное обучали класть лапу на фонарик в тот момент, когда он зажегся; подкреплением служил кусочек мяса. Затем фонарик отодвигался от животного на некоторое расстояние. Для быстрого и эффективного обучения кошке надевали жилет, который прикрепляли недлинными веревками к штанге, тем самым ограничивая степень ее подвижности, и заставляли протягивать лапу (не важно, какую) в направлении отдаленного фонарика в момент зажигания. В процессе обучения, которое, в зависимости от способностей животного, длилось 9–14 дней (уровень правильных ответов – 70–100%), латентный период поднятия лапы изменялся от 2 до 10 с, и стабилизировался до уровня 3–5 с, что свидетельствовало об устойчивости рефлекса (рис. 4 и 5).

На следующем этапе на глаза животного накладывали повязку из плотного материала (зрительная депривация),



рис. 3: Модель «фосфенного поля»

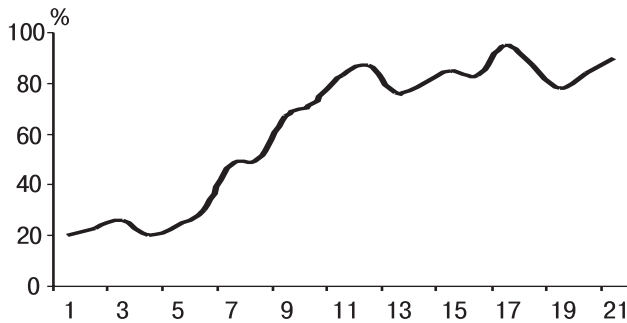


рис. 4: Выработка условного пищевого рефлекса поднятия лапы (кошка № 2)

По оси абсцисс – дни, по оси ординат – процент выработки правильных ответов

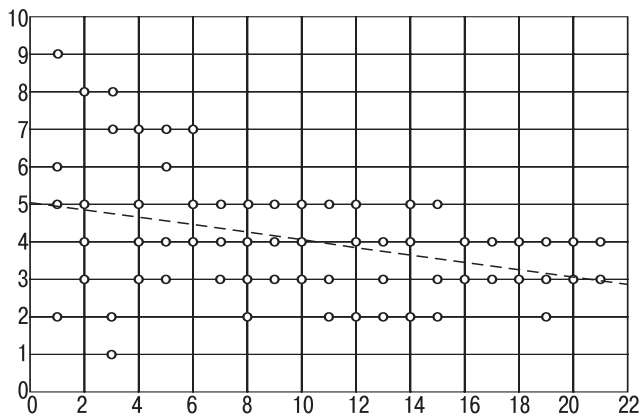


рис. 5: Установление латентного периода пищевого рефлекса

По оси абсцисс – дни, по оси ординат – время реакции (с)

подводили электрическое раздражение коры от электростимулятора («Nichon Kohden») одновременно к нескольким электродам. Параметры раздражения (силу тока, полярность и длительность импульса, частоту и длительность) изменяли при выбранной конфигурации электродов до тех пор, пока кошка не поднимала лапу [1, 2].

Результаты и обсуждение

В результате проведенной серии экспериментов нами была обеспечена выработка рефлекса у экспериментальных животных на фоне зрительной депривации и различных режимов кортикальной электростимуляции аналогично выработанному рефлексу на световой сигнал при открытых глазах (рис. 6). По нашему мнению, это было связано с подбором параметров раздражения до уровня пороговых, при которых у животного возникали фосфены. При повторных раздражениях с теми же пороговыми величинами параметров рефлекс выполнялся при первых же попытках. Аналогичный рефлекс был и тогда, когда электрораздражение подводили при незашторенных глазах. Можно предполагать, что в обоих случаях раздражения коры происходило «ассоциирование» фосфенных ощущений животного со зрительными ощущениями при открытых глазах, когда оно поднимало лапу для получения пищи. Выработанные условные рефлексы на поднятие лапы при электрическом раздражении стриарной коры являются, таким образом, переносом периферического специфического рефлекса на подкорковый уровень [12].

Нами была проведена сравнительная оценка параметров раздражения при использовании различных электродов.

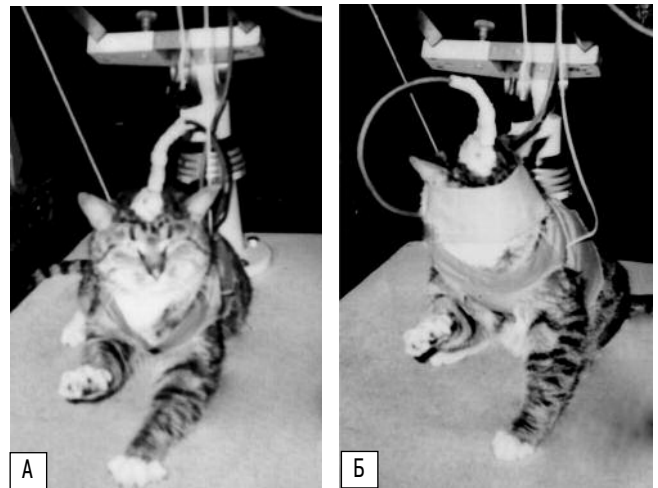


рис. 6: Реакция кошки на световой паттерн (А) и на электрическое раздражение имплантированных в поле 17 коры электродов (Б) одинакова – поднятие лапы

Импеданс каждого электрода в процессе всего экспериментального цикла с животным эпизодически измеряли. Каждое животное использовали в течение 8–10 месяцев; за это время некоторые электроды выходили из строя. Учитывая эти результаты, компания «НейроКоннекс» для улучшения биостабильности электродов создала новый тип электродной матрицы, в которой создан резервуар для ввода нейротрофических веществ (рис. 7).

Зрительная система кошки, при определенных и существенных отличиях, тем не менее достаточно близка по своей структурно-функциональной организации к таковой у человека. После имплантации электродов в зрительную кору (поле 17) мы попытались с помощью нейрофизиологических и поведенческих экспериментов определить оптимальные значения параметров раздражения. Выявленные параметры стимуляции представлены в табл. 1. По нашему мнению, они могут быть использованы для создания зрительных протезов, базирующихся на принципе прямой электрической стимуляции стриарной коры. Интересно, что первые протезы с поверхностными электродами диаметром 1 мм, созданные группами Бриндли [6, 7] и Добелля [9, 10] на человеке, имели в целом такие же параметры раздражения.

Лишь небольшая составляющая тока поверхностного раздражения приходится на индукцию фосфена, так как возбуждение из раздражаемого пункта поверхности коры проходит по нескольким путям. Это непосредственно раздражаемые элементы 1-го слоя (дендриты, аксоны), пролегающие параллельно поверхности коры и связывающие достаточно обширные области, и система каллозальных волокон. Токи, проходящие по этим путям, неэффективны и в то же время не безвредны. Третий путь проходит антрально радиально от поверхности к слоям 3–4 через промежуточные и ассоциативные нейроны коры. Лишь эти токи являются эффективными, так как они раздражают афферентные пути коры, приходящие от наружного коленчатого тела. Иначе говоря, при прямой стимуляции поверхности коры большая часть тока проходит по поверхности, и для «раскачки» глубинных афферентов от наружного коленчатого тела к коре, а также тел нейронов самой коры с вызыванием фосфенных ощущений, нужны большие токи. Большая величина тока является главным недостатком таких протезов. Из предшествующих работ было известно, что изменение амплитуды тока раздражения приводит к изменению яркости фосфенов, а ток ниже

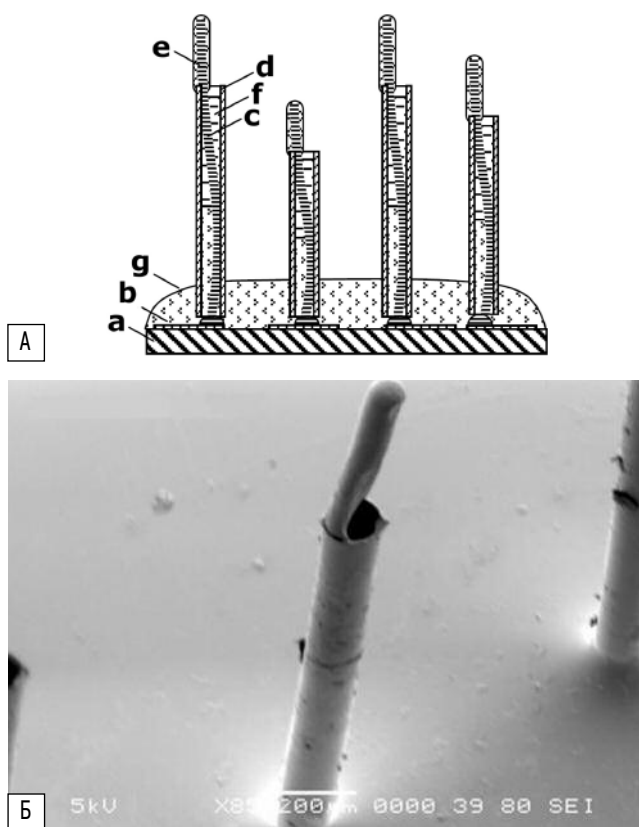


рис. 7: Схематическое изображение микроэлектродной матрицы (А) и ее реальное изображение в крупном плане (Б):

а – подложка; б – золотые контактные полоски; с – микропровод; d – полиамидная микротрубочка; е – иридиевый кончик электрода; f – резервуар для лекарства; г – полимерная герметизация. На рис. Б виден стимулирующий электрод, выступающий из резервуара нейротрофических веществ и служащий для улучшения биостабильности электродов

100 мкА ощущений почти не вызывает. Однако наши исследования показали, что при внутрикортикальном раздражении глубинными (диаметром 0,05 мм) электродами фосфены возникают уже при силе тока в 0,02–0,1 мА.

Показано, что макаки могут отвечать на стимуляцию проходящих через стриарную кору электродов током менее чем 2 мкА [4], а возникновение фосфенов у обезьян значительно облегчается при глубокой стимуляции по сравнению с поверхностной [5, 15], что было сопоставимо с результатами исследований на зрячих и слепых добровольцах [3, 14]. Установлена динамика изменения порогов стимуляции, при которых обезьяна отвечала на фосфены при прохождении импульса по зрительной коре [8]. Наименьшие пороги были в области подслоя 4 а, б – 4,5 мкА, 2,7 мкА и 1,0 мкА, в слоях 2 и 3 – 10 мкА, далее в слоях 4 с и ниже – 10 и более мкА. Это представляется естественным, поскольку раздражение погружными электродами более приближено к реальной ситуации, а импульсация сходна с той, которая идет по афферентным путям от наружного коленного тела к слоям 3–4. Полярность и форма импульсов электрораздражения (+, –, +/- или -/+) практически не вызывают значительных изменений в ощущениях. Однако, как показали некоторые авторы [14], лучше использовать двухполярное катодно-анодное раздражение для уменьшения разрушения мозга. Изменения длительности раздражающего импульса от 0,25 мс до 2 мс дают маленький эффект в изменениях ощущений. При изменениях частоты раздражений от 30 до 200 в с ощущения изменяются незначительно. При

таблица 1: Наиболее оптимальные параметры раздражения различных электродов, имплантированных в поле 17 коры кошки (по результатам проведенных серий экспериментов)

Электроды, диаметр	Параметры раздражения					
	Сила тока, мА	Длительность импульса, мс	Полярность импульсов	Частота, Гц	Длительность раздражения, с	Импеданс, кОм
Глубинные 0,2–0,3 мм	0,1–0,4	0,1–0,5	Одно-двухполярн.	25–100	1–2	8–14
Поверхностные, 1 мм	1–4	0,3–1,0	Одно-двухполярн.	25–100	1–2	1–5
Глубинные, 0,05 мм	0,02–0,1	0,1–0,5	Одно-двухполярн.	25–100	1–2	7–12
Поверхностные, 0,05 мм	0,8–1,5	0,3–1,0	Одно-двухполярн.	25–100	1–2	11–15

частоте менее 30 Гц возникает мерцание. При каждом раздражении имеет место повторяемость фосфенов. Показано, что при движениях глаз фосфены также движутся.

Возвращаясь к рефлексу поднятия лапы при зашторенных глазах, хотелось бы отметить, что этот рефлекс не был вызван раздражением нервных путей от коры к двигательным центрам, в частности, к переднему двуххолмию. Давно известно, что электрическое раздражение стриоколликкулярных связей определенной силы приводит к подергиванию усов и ушей, поворотам головы, движениям глаз и конечностей и другим нервным реакциям. Рефлекс поднятия лапы при раздражении током был аналогичен рефлексу на свет. Его с полным основанием можно отнести к переносу периферического специфического светового рефлекса на центральный. В противном случае трудно предположить, что раздражение различных групп электродов в разных попытках может вызвать одну и ту же стереотипную реакцию поднятия лапы без движений других частей тела. В пользу нашей трактовки сущности рефлекса говорят еще два факта: а) животное иногда поднимало другую (не доминирующую) лапу; б) при прекращении на некоторое время экспериментов происходило одновременное затухание как светового рефлекса, так и рефлекса на раздражение коры.

Таким образом, разработка зрительных нейроимплантатов – это в первую очередь технологический скачок в реализации миниатюрных электронных систем, способных длительное время находиться внутри человеческого организма. Существующие кардиостимуляторы или даже слуховые имплантаты базируются на достижениях технологий 1970–80-х гг. и функционируют в достаточной степени надежно и без больших проблем. При реализации же ретинальных и кортикальных имплантатов находят применение микро- и нанотехнологические методы последних лет. Дальнейшая микроминиатюризация нейроимплантатов с использованием новейших полупроводниковых технологий, микросистемных и нанотехнологических методов сборки и обработки приведет к открытию новых областей их применения как в медицине, так и в других областях. Особое место при этом могут занять различные виды нанопокрывтий микроэлектродных матриц, с помощью которых можно будет решить столь важные и необходимые проблемы биосовместимости и долговечности электродных матриц. При этом используемые нами поведенческие эксперименты на животных могут явиться последним этапом на пути к использованию этих матриц у незрячих людей.

Работа поддержана грантом РГНФ № 08-06-00401а

Список литературы

1. Базиян Б.Х., Гордеев С.А., Иванова М.Е., Ортманн В.В. Параметры индуцирующего фосфены электрического раздражения зрительной коры кошки с помощью имплантированных поверхностных и глубинных электродов. Бюлл. эксп. биол. и мед. 2008; 1: 8–11.
2. Полянский В.Б. Морфо-функциональная характеристика структуры зрительного анализатора человека и животных после световой депривации. В кн.: А.Б. Коган (ред.) Проблемы протезирования сенсорных функций. Ростов-на-Дону: РГУ, 1981: 16–44.
3. Bak M., Girvin J.P., Hambrecht F.T. et al. Visual sensations produced by intracortical microstimulation of the human occipital cortex. Med. Biol. Eng. Comput. 1990; 28: 257–259.
4. Bartlett J.R., Doty R.W. An exploration of the ability of macaques to detect microstimulation of striate cortex. Acta Neurobiol. Exp. (Warsz.) 1980; 40: 713–728.
5. Bradley D.C., Troyk P.R., Berg J.A. et al. Visuotopic mapping through a multichannel stimulating implant in primate V1. J. Neurophysiol. 2005; 93: 1659–1670.
6. Brindley G.S. Report to the conference on visual prosthesis. In: Sterling T.D. (ed.) Visual Prosthesis, The Interdisciplinary Dialogue. New York: Academic Press, 1971: 41–48.
7. Brindley G.S., Lewin W.S. The sensations produced by electrical stimulation of the visual cortex. J. Physiol. 1968; 196: 479–493.
8. DeYoe E.A., Lewine J.D., Doty R.W. Laminar variation in threshold for detection of electrical excitation of striate cortex by macaques. J. Neurophysiol. 2005; 94: 3443–3450.
9. Dobbelle W.H. Artificial vision for the blind by connecting a television camera to the visual cortex. ASAIO J. 2000; 46: 3–9.
10. Dobbelle W.H., Mladejovsky M.G. Phosphenes produced by electrical stimulation of human occipital cortex, and their application to the development of a prosthesis for the blind. J. Physiol. 1974; 243: 553–576.
11. Ivanova M.E., Gordeev S.A., Ortman V.V. et al. Evaluation of cortical visual prostheses microelectrode array function. Description of behavioral feline model. In: 30th Annual International IEEE EMBS Conference. Vancouver, 2008: 3371–3374.
12. Kelly P.J., Dikmen F.N., Tarkington J.A. Photically oriented conditioned reflexes elicited by electrical stimulation of the visual system in the cat. Brain Res. 1973; 51: 293–305.
13. Rejnoso-Suarez F. Topografischer Hirnatlas der Katze für experimentell-physiologische Untersuchungen. Darmstadt, 1961.
14. Schmidt E.M., Bak M.J., Hambrecht F.T. et al. Feasibility of a visual prosthesis for the blind based on intracortical microstimulation of the visual cortex. Brain 1996; 119: 507–522.
15. Tehovnik E.J., Slocum W.M., Carvey C.E. et al. Phosphene induction and the generation of saccadic eye movements by striate cortex. J. Neurophysiol. 2005; 93: 1–19.

Use of cortical electrodes in solving visual prosthesis problems

B.Kh. Baziyan¹, M.E. Ivanova¹, S.A. Gordeev¹, V.V. Ortman²

¹Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

²NeuroConnex, Meckenheim, Germany

Key words: visual cortical prosthesis, phosphenes, artificial visual system, biocompatibility.

There are two main approaches to visual function prosthesis in blind patients with the use of «brain-computer» interfaces – on the basis of either retinal or cortical stimulation by implanted electrodes. The most complex in visual prosthesis is creation of the specific part of the interface that directly contacts with the tissues. In the paper discussed are questions of biocompatibility of microelectrode arrays and behavioral effects on animals (cats) for evaluating functionality

of the bioprosthetic device and its ability to induce phosphenes (visual sensations without light). Presented are new experimental methods and obtained results that allowed to determine phosphene-inducing parameters of brain cortex electric stimulation in cats. Special attention is focused on description of the microelectrode array properties necessary for safe application in humans during the long time span, which is essential in cortical visual prosthesis.

Контактный адрес: Базиян Борис Хоренович, д.б.н., зав. лабораторией нейрокибернетики Отдела исследований мозга НЦН РАМН. Москва 103064, пер. Обуха, д. 5. Тел.: (495) 917 18 86; e-mail: baz123@yandex.ru

М.Е. Иванова – науч. сотр. лаборатории нейрокибернетики Отдела исследований мозга НЦН РАМН;
С.А. Гордеев – вед. науч. сотр. лаборатории нейрокибернетики Отдела исследований мозга НЦН РАМН;
В.В. Ортманн – президент Компании «НейроКоннекс».

Роботизированные системы в нейрореабилитации

Л.А. Черникова

Научный центр неврологии РАМН, Москва

Среди новейших технологий в реабилитации больных, перенесших инсульт, особое место занимает робот-терапия, которая в большей степени, чем другие технологии, воплощает основные принципы современной теории двигательного обучения. В обзоре анализируется современное состояние исследований по применению робот-терапии в реабилитации больных, перенесших инсульт. Обсуждаются преимущества использования этой новой технологии, связанные с широкими возможностями моделирования параметров тренировок, непрерывным компьютерным анализом, контролем произвольного участия пациента, возможностью проведения длительных тренировок с высокой повторяемостью движений, близких к физиологическому паттерну. Рассматриваются перспективы развития роботизированных систем в нейрореабилитации.

Ключевые слова: роботизированные системы, инсульт, реабилитация.

Актуальность и предпосылки к развитию роботизированных систем

Р еабилитация больных с постинсультными двигательными нарушениями является одной из актуальнейших проблем современной медицины, что обусловлено прежде всего высокой распространенностью сосудистых заболеваний головного мозга (более 400 тыс. инсультов в год в РФ) [2] и увеличением числа больных (от 30 до 66%), переживших инсульт, но имеющих тяжелые двигательные нарушения [1].

В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях показано, что в активации механизмов нейропластичности ЦНС важную роль играют различные методы усиления афферентного входа, которые и составляют основу восстановительной терапии больных с двигательными нарушениями. Эти данные послужили значительным толчком к развитию современной концепции двигательного обучения, основные положения которой заключаются в использовании целенаправленного подхода, ориентированного на обучение определенной двигательной задаче, а также в обеспечении интенсификации процесса обучения путем многократного повторения [4]. Последнее положение является решающим фактором в процессе обучения; об этом свидетельствует ряд экспериментальных работ [23, 27, 36], в которых показано, что изменения плотности синапсов в первичной двигательной коре отмечаются только после 400 целенаправленных повторных движений, в то время как после 60 подобных движений эти изменения не наступают.

Наиболее ярко современная концепция двигательного обучения воплотилась в таких новых реабилитационных технологиях, как принудительно-форсированная методика кинезотерапии (Constraint-induced therapy или СИ-терапия) для паретичной руки [39, 41] и обучение ходьбе на тредбане с системой для разгрузки веса тела [40], которые появились и начали активно разрабатываться в начале 1990-х гг.

Методика СИ-терапии заключается в стимуляции движений в паретичной руке путем фиксации здоровой руки по 5

часов в день в течение 2 недель. В многочисленных работах продемонстрирована эффективность применения этой методики у больных с легким и умеренным парезом руки в позднем восстановительном и резидуальном периодах после инсульта [8, 26, 42]. Имеются единичные исследования, оценивающие эффективность этой методики в остром и раннем восстановительном периодах инсульта [13, 33]. Улучшение двигательных функций руки на фоне СИ-терапии нашло подтверждение в исследованиях с применением транскраниальной магнитной стимуляции, функциональной МРТ и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, выявивших процессы реорганизации коркового представительства руки не только в здоровом, но и в пораженном полушарии у больных с легким или умеренным парезом при применении этой терапии даже спустя 10 лет после инсульта [7, 10, 25, 37].

Эффективность применения этой технологии у больных с легким и умеренным парезом при локализации очага в правом полушарии была продемонстрирована в исследовании, выполненном в Научном центре неврологии РАМН [3]. Однако применение этой методики для больных с глубоким парезом руки не представляется возможным, к тому же она требует постоянного присутствия инструктора по лечебной гимнастике, что значительно осложняет работу отделения.

Другая технология связана с тренировкой ходьбы на беговых дорожках с системой, облегчающей вес тела. Эта технология признана самой эффективной для восстановления ходьбы у больных, перенесших инсульт. Хотя рандомизированные контролируемые исследования не выявили преимуществ разных подходов в тренировке ходьбы у больных на ранних стадиях реабилитации, экспериментальные исследования по изучению кортикального и спинального контроля моторного обучения показали, что использование тредбанов с системой разгрузки веса тела значительно лучше восстанавливает навык ходьбы, чем обычная кинезотерапия, позволяя больному обучаться моторному паттерну путем многократного повторения заданных временно-пространственных и кинематических параметров ходьбы, включая нагрузку, скорость, ритм и длину шага [6, 16, 18, 38].

Несмотря на очевидное преимущество этих технологий перед традиционными методами кинезотерапии, внедрение их в клиническую практику сопряжено с рядом проблем, одной из которых являются большие энергетические затраты со стороны кинезотерапевтов (при использовании мануального сопровождения тренировок на бегущих дорожках) и недостаток рабочего времени для обеспечения непрерывной (в течение 5 часов) тренировки при применении СИ-терапии. Кроме того, существуют и другие проблемы, сдерживающие широкое внедрение этих технологий в лечебную практику, такие как: отсутствие объективного контроля за амплитудой движений в суставах, трудность повторения нормального кинематического паттерна, отсутствие четких данных о дозе воздействий, их интенсивности и длительности.

Роботизированные устройства для тренировки движений рук

Указанные выше проблемы послужили толчком к стимуляции работ в области создания роботизированных устройств. Это направление в реабилитации начало особенно интенсивно развиваться с начала 1990-х гг. Первый робот под названием MIT-Manus для тренировки паретичной руки, обеспечивающий две степени свободы неограниченного перемещения в горизонтальной плоскости для плечевого и локтевого суставов, был предложен сотрудниками Массачусетского технологического института в середине 1990-х (рис. 1). Применение робота имитировало помощь кинезотерапевта при выполнении больным движения паретичной рукой. На экране дисплея отображалась траектория движения, которой должен был следовать больной. Для оценки эффективности применения этого робота в реабилитации больных, перенесших инсульт, было проведено исследование, в котором в общем участвовало 96 больных с давностью инсульта в среднем 2 недели [12]. В экспериментальной группе больные тренировались с помощью робота 5 раз в неделю по 1 часу в день в течение 5 недель. В среднем каждый больной за весь период тренировки получал 1500 повторений целенаправленных движений. В контрольной группе использование робота только имитировалось. В конце курса лечения в группе получавших тренировку с помощью робота наблюдалось достоверно более значительное увеличение силы в тренируемых проксимальных отделах руки. При этом значимых различий силы в дистальных отделах руки между группами не отмечалось.

В другом исследовании [14] изучалась эффективность этого робота для тренировки паретичной руки у 20 больных с давностью инсульта от 1 до 5 лет. Терапия с использованием робота проводилась три раза в неделю в течение 6 недель. Были предложены две методики тренировки: сенсомоторная (для больных с пlegией в руке) и так называемая прогрессивная терапия с сопротивлением – для



рис. 1: Первый робот для тренировки руки MIT-MANUS



рис. 2: Первый бимануальный робот для тренировки рук MIME



рис. 3: Первый робот, в котором возможна тренировка дистальных отделов рук Bi-Manu-Track

больных, имеющих произвольную активность в паретичной руке. При использовании последней методики больные совершали движения с сопротивлением, сила которого определялась их способностями. Оказалось, что в группе, использующей прогрессивную терапию с сопротивлением, отмечалось увеличение силы не только в проксимальных, но и в дистальных отделах руки.

В 2000 г. С.G. Burgar et al. [9] из Стэнфордского университета представили первую модель бимануального робота MIME (Mirror-Image Motion Enabler), в котором паретичная рука имитировала действие здоровой руки (рис. 2). Так же, как и в предыдущей модели, роботы использовались для тренировки проксимальных отделов руки (плеча, локтя и предплечья). Использование 6 степеней свободы движения позволяло предплечью изменять положение внутри большого объема позиций и с ориентацией в трехмерном пространстве. Были предложены четыре программы тренировки. В пассивной модели больной полностью расслаблялся, так что требуемое движение по направлению к цели полностью осуществлялось с помощью робота. В активно-помогающей модели больной волевым усилием (произвольно) инициирует необходимое движение по направлению к цели, а затем движение продолжается с помощью робота. В активно-противодействующей модели робот обеспечивает вязкое противодействие в направлении необходимого движения и некоторое облегчение в перпендикулярном направлении к движению, совершаемому больным, так что больной пытается достичь цели с максимально возможным усилием. В бимануальной модели пациент пытается совершить зеркально подобные движения двумя руками, при этом робот помогает паретичной руке, постоянно подстраивая положение и ориентацию паретичного предплечья к предплечью здоровой руки. В рандомизированных контролируемых исследованиях [28, 29] было показано преимущество использования этого робота для тренировки проксимальных отделов паретичной руки и более значительное улучшение при измерении функциональных возможностей, по данным FIM, у больных с постинсультными гемипарезами и давностью инсульта более 6 месяцев. Робот-тренировки в основной группе проводились по 1 часу в день на протяжении 2 месяцев. Кроме того, при сравнительном изучении применения

унилатеральной и билатеральной моделей робота MIME показана большая эффективность бимануальной модели для восстановления движений в проксимальных отделах руки.

Одно из последних робототехнических устройств Bi-Manu-Track (рис. 3) для тренировки паретичной руки было предложено S. Hesse et al. [18]. В отличие от остальных роботов с помощью этой модели возможна тренировка дистальных отделов рук – кистей. Амплитуда, скорость и сопротивление в обеих рукоятках робота можно устанавливать индивидуально в зависимости от степени пареза в руке. Рандомизированное контролируемое исследование, выполненное создателями этого робота в 2005 г. [19], показало значительное улучшение контроля движений и повышение силы в тренируемых мышцах паретичной руки и снижение спастичности.

К настоящему времени опубликованы три обзора, посвященных оценке применения роботизированных устройств для руки у больных, перенесших инсульт. В обзоре G.V. Prange et al. [35] проанализированы 8 исследований эффективности применения роботов для восстановления функции руки у больных в подострой и хронической стадиях инсульта. Показано, что применение роботов для тренировки проксимальных отделов руки приводит к улучшению двигательного контроля, увеличивая скорость, паттерн мышечной активации и мышечную координацию в более значительной степени, чем традиционная терапия. При этом не получено убедительных данных, что робот-терапия улучшает повседневную активность по оценке шкалы FIM.

В другом обзоре [24] проанализированы 10 рандомизированных контролируемых исследований (218 больных) по применению описанных выше роботов. Авторы приходят к заключению о том, что действительно подтверждается положительная роль использования робототехнических устройств с целью увеличения движений в проксимальном отделе руки. Вместе с тем, не получено убедительных данных, что включение роботов в реабилитацию больных, перенесших инсульт, в конечном счете улучшает их ежедневную жизненную активность. Однако авторы обзора подчеркивают, что оценка функциональных способностей с помощью индекса ADL (Activities of Daily Living), которая использовалась в анализируемых работах, не отражает степени восстановления паретичной руки.

Наконец, в одном из последних обзоров [31] проанализированы результаты 11 проведенных исследований (328 больных) и показано улучшение функции и силы мышц руки при использовании робот-терапии. Однако так же, как и в предыдущих исследованиях, не получено достоверных данных об улучшении повседневной активности пациентов.

Роботизированные устройства для тренировки ног

Движения нижних конечностей во время ходьбы довольно стереотипны, по крайней мере, в сагитальной плоскости, по сравнению с движениями в руке; таким образом, они наиболее легко могут быть воспроизведены роботом.

Один из первых роботов для тренировки функции ходьбы был предложен S. Hesse et al. [17] (рис. 4). Это устройство представляет собой специальный электромеханический



рис. 4: Электромеханический тренажер ходьбы Gait Trainer-1 (GT-1)

тренажер ходьбы Gait Trainer-1 (GT-1), предназначенный прежде всего для облегчения работы кинезотерапевтов с больными во время тренировки ходьбы на тредбане. Ноги пациента фиксируются к двум пластинам, движения которых аналогичны фазам опоры и переноса физиологического шага. Длина шага и ритм подбираются индивидуально, специальные канаты присоединяются к ремню безопасности, контролирующему движения центра масс в вертикальной и горизонтальной плоскостях. Функциональная электростимуляция мышц бедра во время фазы опоры помогает разгибанию колена в этой фазе. Проведенный анализ ходьбы показал, что кинематика суставов в сагитальной плоскости и паттерн мышечной активации различных мышц нижних конечностей у больных с постинсультными гемипарезами были аналогичны как на разработанном тренажере для ходьбы, так и на обычном тредбане. Однако на тренажере больные ходили более симметрично, с меньшей спастичностью, а вертикальное перемещение центра масс было более физиологично. В дальнейших работах [15] по изучению эффективности этого тренажера у 12 больных с грубыми постинсультными гемипарезами давностью более 6 месяцев, которые не могли самостоятельно ходить, было показано, что после 4 недель дополнительной тренировки по 20 мин в день отмечалось значительное улучшение способности к перемещению и повышение мышечной активности по сравнению с результатами предыдущей трёхнедельной стандартной терапии. В течение 20 мин на тренажере больные совершали от 800 до 1000 шагов, что позволило им значительно улучшить функцию ходьбы.

К настоящему времени выполнено несколько рандомизированных клинических исследований по изучению эффективности применения тренажера для ходьбы GT-1. Так, в

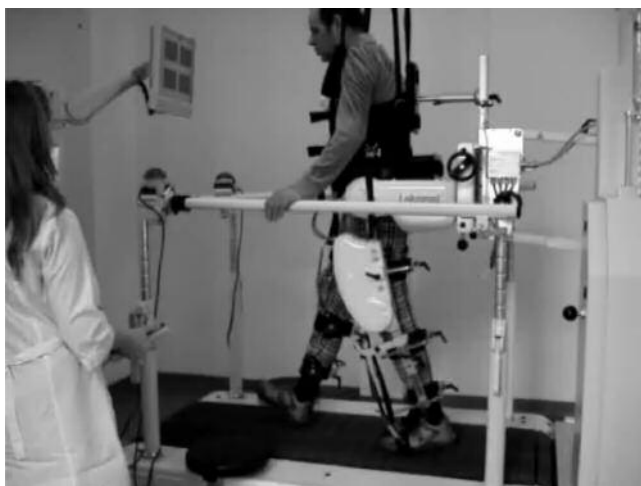


рис. 5: Роботизированная система Lokomat

работе М. Ng et al. [32], в которой участвовали 56 больных в подострой стадии инсульта, было показано, что применение механического тренажера для ходьбы, особенно в сочетании с нервной-мышечной стимуляцией, оказывается значительно более эффективным для восстановления способности ходьбы, чем традиционная терапия. При этом эффект сохраняется и через 6 месяцев наблюдения. В другом рандомизированном контролируемом исследовании [34], в котором были проанализированы результаты применения GT-1 в четырех немецких реабилитационных центрах, показано, что использование интенсивной тренировки ходьбы с помощью GT-1 в сочетании с классической физиотерапией значительно эффективнее, чем применение только традиционного лечения.

Почти одновременно с немецкими авторами в 2000 г. G. Colombo et al. [11] предложили систему для тренировки ходьбы у больных с травмой спинного мозга, названную Lokomat, состоящую из роботизированных ортезов ходьбы и системы поддержки массы тела, комбинированных с беговой дорожкой (рис. 5). Управляемые компьютером роботы-ортезы Lokomat точно синхронизированы со скоростью беговой дорожки. Они задают ногам пациента траекторию движения, которая формирует паттерн ходьбы, близкий к физиологическому, а удобная связь с компьютером позволяет терапевту без особых усилий управлять системой Lokomat и регулировать параметры тренировки согласно потребностям каждого пациента. Таким образом, больной получает возможность обучаться физиологическому паттерну ходьбы в течение длительного времени. Автоматизирование процесса позволяет уменьшить физическую нагрузку на кинезотерапевтов и проводить более длительные и эффективные занятия для пациентов. В настоящее время использование системы Lokomat рекомендовано не только больным с последствиями травм

головного и спинного мозга, но также больным с последствиями инсульта, при рассеянном склерозе, болезни Паркинсона, детском церебральном параличе.

К настоящему времени закончены три рандомизированных контролируемых исследования [20, 21, 30], в которых изучалась эффективность применения роботизированной системы Lokomat у больных с постинсультными гемипарезами. В работе А. Maug et al. [30] изучались эффекты использования системы Lokomat у 16 больных с постинсультными гемипарезами давностью не более 1 года с различной локализацией очага поражения и разной этиологией. Основная группа (8 больных) получала тренировки на системе Lokomat в течение 3 недель, затем в течение 3 недель – обычную традиционную терапию, а затем вновь в течение 3 недель – терапию с помощью системы Lokomat. В контрольной группе (8 больных) последовательность применения традиционной терапии и системы Lokomat была иной. В течение первых 3 недель больные получали традиционную реабилитацию, затем в течение 3 недель – тренировку с помощью системы Lokomat и в заключение – опять 3 недели традиционной реабилитации. Эффекты проведенного лечения оценивались с помощью балльных шкал и по таким показателям системы Lokomat, как увеличение скорости ходьбы, степень разгрузки массы тела и степень уменьшения усилия управления. Сравнительное исследование выявило преимущество автоматизированной тренировки на системе Lokomat по отношению к традиционной реабилитации в плане клинических показателей оценки ходьбы. Авторы считают, что тренировка на системе Lokomat особенно полезна на ранних стадиях восстановления, когда имеют место проблемы с балансом, мышечной силой, нестабильностью мышечного тонуса. Однако авторы замечают, что тренировка на системе Lokomat ни в коем случае не заменяет традиционную кинезотерапию, а прежде всего облегчает обучение ходьбе больных с выраженными и грубыми парезами.

В другом исследовании [21] оценивалась эффективность терапии с помощью системы Lokomat у 30 больных с постинсультными гемипарезами с давностью инсульта от 28 до 200 дней. Помимо общепринятых клинических шкал, использовались оценка ходьбы с помощью системы Pagedmed Neubeuern (Germany), анализировался биоэлектрический импеданс мягких тканей тела, оценивался мышечный тонус по шкале Ашфорта и повседневная активность с помощью индекса Бартеля. Проведенное исследование показало, что у больных, получавших тренировки на системе Lokomat, увеличивалась длительность явного одиночной опоры на паретичную ногу, увеличивалась мышечная масса и уменьшалось процентное содержание жира в исследуемых тканях. Статистически значимых отличий по другим измерениям не было отмечено.

В то же время, в исследовании J. Hidler et al. [20], в отличие от двух предыдущих работ, не получено явного преимущества системы Lokomat для тренировки ходьбы у 63 больных с тяжелыми инсультами в раннем восстановительном периоде по сравнению с традиционной кинезотерапией. Вместе с тем, в работе, выполненной в Научном центре неврологии РАМН, показано достоверное преимущество реабилитационного комплекса, включающего тренировки на системе Lokomat, у 10 больных со среднетяжелым и тяжелым (от 11 до 22 баллов по шкале NIHSS6 средняя тяжесть 15,8+3,8) ишемическим инсультом полушарной локализации в остром и раннем восстановительном периоде по сравнению с традиционным реабилитационным лечением [5].



рис. 6: Lokomat – ортезы для взрослых и детей

Помимо системы Lokomat для взрослых пациентов фирмой Носота разработана первая в мире система Pediatric Lokomat, которая может использоваться для интенсивной тренировки ходьбы у детей с 4-х лет при различных неврологических заболеваниях, сопровождающихся нарушением походки. Важно отметить, что система Lokomat для взрослых после некоторой модернизации может также использоваться с детскими ортезами нижних конечностей (рис. 6).

Положительные и отрицательные стороны применения роботизированных систем в реабилитации больных с постинсультными двигательными нарушениями

Таким образом, несмотря на то, что анализируемые работы значительно различались между собой по длительности курса, количеству и типу тренировок, характеристикам больных, в большинстве исследований была подтверждена положительная роль использования робот-терапии для улучшения функции проксимального отдела руки (при использовании роботов для рук) и улучшения двигательного контроля – увеличения скорости ходьбы, улучшения паттерна мышечной активации и координации движений (при использовании роботов для тренировки ходьбы). Преимуществом робот-терапии являются широкие возможности моделирования параметров тренировок, непрерывный компьютерный анализ, контроль произвольного участия пациента, возможность проведения длительных тренировок с высокой повторяемостью движений близких к физиологическому паттерну. Немаловажным положительным результатом является значительное облегчение работы кинезотерапевтов с тяжелыми больными. Важным аргументом в пользу применения робот-терапии является воз-

можность для больных в некоторых случаях (это касается роботов для руки) проводить тренировки независимо от участия кинезотерапевтов и даже в домашних условиях. Это обстоятельство чрезвычайно важно, поскольку многие кинезотерапевты отмечают нехватку времени как основное препятствие для проведения интенсивной целенаправленной длительной тренировки у больных с постинсультными парезами – именно того режима, который рекомендуется в современной реабилитации больных, перенесших инсульт.

В то же время не получено данных об улучшении повседневной активности, а в некоторых исследованиях не показано преимуществ робот-терапии по сравнению с традиционной терапией. Поэтому все без исключения авторы рекомендуют продолжить исследования по изучению эффективности робот-терапии с помощью современных инструментальных систем анализа движений, чтобы отличить истинное восстановление от компенсаторных стратегий и иметь возможность дать реальную оценку эффективности этой технологии. Кроме того, до сих пор остаются малоизученными показания к применению робот-терапии в зависимости от стадии и тяжести заболевания, не разработаны методики применения роботов в зависимости от клинической картины двигательных нарушений и давности процесса. И, наконец, высокая стоимость робот-терапии является одним из главных сдерживающих обстоятельств внедрения этой технологии, в связи с чем ставится вопрос о разработке более дешевых и доступных роботов.

Заключение

Настоящий момент можно рассматривать как критическую фазу развития робот-терапии для реабилитации постинсультных больных. Среди новых технологий робот-терапия представляет наибольший интерес, потому что она в большей степени, чем другие технологии, воплощает основные принципы современной теории двигательного обучения. При этом не надо забывать, что робот-терапия – всего лишь одна из технологий, применяемая в реабилитации, и её использование, так же, как и использование любой другой технологии, должно быть хорошо аргументировано и снабжено соответствующим методическим материалом. Необходимо реально определить возможности этой технологии в зависимости от периода инсульта и его тяжести; не следует рассматривать робот-технологии как «чудо» рубежа веков, которое может полностью восстановить нарушенные функции при грубом поражении центральной нервной системы. Применять робот-терапию, как и другие технологии у больных с инсультом, следует, исходя из классических представлений о возможности восстановления нарушенных функций от размера и локализации очага поражения, начальной тяжести дефекта, состояния мышечного тонуса и чувствительности, состояния когнитивных функций и эмоционально-волевой сферы, латерализации очага поражения, возраста больного, адекватности реабилитации. Наконец, необходимы дальнейшие исследования с применением новейших методов нейровизуализации, чтобы ответить на один из самых интригующих вопросов: является ли робот-терапия технологией, которая обеспечивает только интенсивную пассивную тренировку, или же применение робот-терапии приводит к обучению больных новому двигательному навыку.

Список литературы

1. *Кадыков А.С., Черникова Л.А., Шахпаронова Н.В.* Реабилитация неврологических больных. М.: МЕДпресс-информ, 2008.
2. *Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верецагин Н.В.* Сосудистые заболевания головного мозга. Эпидемиология. Патогенетические механизмы. Профилактика. М.: МЕДпресс-информ., 2009.
3. *Тарасова Л.Г., Черникова Л.А., Чубуков А.С.* Применение метода форсированной тренировки паретичных конечностей как новый подход в реабилитации больных с постинсультными гемипарезами. Физиотерапия, реабилитация и бальнеология 2008; 1: 33–35.
4. *Черникова Л.А.* Пластичность мозга и современные реабилитационные технологии. Анналы клин. и эксперим. неврологии 2007; 2: 40–47.
5. *Черникова Л.А., Демидова А.Е., Домашенко М.А. и др.* Эффект применения роботизированных устройств («Эриго» и «Локомат») в ранние сроки после ишемического инсульта. Вестн. востан. мед. 2008; 6: 6–10.
6. *Barbeau H., Visintin M.* Optimal outcomes obtained with body-weight support combined with treadmill training in stroke subjects. Arch. Phys. Med. Rehabil. 2003; 84: 1458–1465.
7. *Boake C., Noser E.A., Ro T. et al.* Constraint-induced movement therapy during early stroke rehabilitation. Neurorehabil. Neural. Repair 2007; 21: 14–24.
8. *Brogårdh C., Sjölund B.H.* Constraint-induced movement therapy in patients with stroke: a pilot study on effects of small group training and of extended mitt use. Clin. Rehabil. 2006; 20: 218–227.
9. *Burgar C.G., Lum P.S., Shor P.C. et al.* Development of robots for rehabilitation therapy: the Palo Alto VA/Stanford experience. J. Rehabil. Res. Dev. 2000; 37: 663–673.
10. *Chouinard P.A., Leonard G., Paus T.* Changes in effective connectivity of the primary motor cortex in stroke patients after rehabilitative therapy. Exp. Neurol. 2006; 201: 375–387.
11. *Colombo G., Hostettler P.* Der Lokomat – eine angetriebene Geh-Orthese. Med. Orth. Tech. 2000; 120: 178–181.
12. *Doeringer J.A., Hogan N.* Performance of above elbow body-powered prostheses in visually guided unconstrained motion tasks. IEEE Trans. Biomed. Eng. 1995; 42: 621–631.
13. *Dromerick A.W., Edwards D.F., Hahn M.* Does the application of constraint-induced movement therapy during acute rehabilitation reduce arm impairment after ischemic stroke? Stroke 2000; 31: 2984–2988.
14. *Fasoli S.E., Krebs H.I., Stein J. et al.* Effects of robotic therapy on motor impairment and recovery in chronic stroke. Arch. Phys. Med. Rehabil. 2003; 84: 477–482.
15. *Hesse S.* Locomotor therapy in neurorehabilitation. NeuroRehabilitation 2001; 16: 133–139.
16. *Hesse S., Bertelt C., Schaffrin A. et al.* Restoration of gait in nonambulatory hemiparetic patients by treadmill training with partial body-weight support. Arch. Phys. Med. Rehabil. 1994; 75: 1087–1093.
17. *Hesse S., Sarkodie-Gyan T., Uhlenbrock D.* Development of an advanced mechanized gait trainer, controlling movement of the centre of mass, for restoring gait in non-ambulant subjects. Biomed. Tech. (Berl). 1999; 44: 194–201.
18. *Hesse S., Schulte-Tiggens G., Konrad M. et al.* Robot-assisted arm trainer for the passive and active practice of bilateral forearm and wrist movements in hemiparetic subjects. Arch. Phys. Med. Rehabil. 2003; 84: 915–920.
19. *Hesse S., Werner C., Pohl M. et al.* Computerized arm training improves the motor control of the severely affected arm after stroke: a single-blinded randomized trial in two centers. Stroke 2005; 36: 1960–1966.
20. *Hidler J.* Multicenter randomized clinical trial evaluating the effectiveness of the lokomat in subacute stroke. Neurorehabil. Neural Repair 2009; 23: 5–13.
21. *Husemann B., Müller F., Krewer C. et al.* Effects of locomotion training with assistance of a robot-driven gait orthosis in hemiparetic patients after stroke: a randomized controlled pilot study. Stroke 2007; 38: 349–354.
22. *Hussein S., Schmidt H., Volkmar M. et al.* Muscle coordination in healthy subjects during floor walking and stair climbing in robot assisted gait training. In: Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. 2008: 1961–1964.
23. *Kleim J.A., Barbay S., Cooper N.R. et al.* Motor learning-dependent synaptogenesis is localized to functionally reorganized motor cortex. Neurobiol. Learn. Mem. 2002; 77: 63–77.
24. *Kwakkel G., Kollen B.J., Krebs H.I.* Effects of robot-assisted therapy on upper limb recovery after stroke: a systematic review. Neurorehabil. Neural Repair 2008; 22: 111–121.
25. *Liepert J.* Motor cortex excitability in stroke before and after constraint-induced movement therapy. Cogn. Behav. Neurol. 2006; 19: 41–47.
26. *Liepert J., Graef S., Uhde I. et al.* Training-induced changes of motor cortex representations in stroke patients. Acta Neurol. Scand. 2000; 101: 321–326.
27. *Luke L.M., Allred R.P., Jones T.A.* Unilateral ischemic sensorimotor cortical damage induces contralesional synaptogenesis and enhances skilled reaching with the ipsilateral forelimb in adult male rats. Synapse 2004; 54: 187–199.
28. *Lum P.S., Burgar C.G., Shor P.C. et al.* Robot-assisted movement training compared with conventional therapy techniques for the rehabilitation of upper-limb motor function after stroke. Arch. Phys. Med. Rehabil. 2002; 83: 952–959.
29. *Lum P.S., Burgar C.G., Van der Loos M. et al.* MIME robotic device for upper-limb neurorehabilitation in subacute stroke subjects: A follow-up study. J. Rehabil. Res. Dev. 2006; 43: 631–642.
30. *Mayr A., Kofler M., Quirbach E. et al.* Prospective, blinded, randomized crossover study of gait rehabilitation in stroke patients using the Lokomat gait orthosis. Neurorehabil. Neural Repair 2007; 21: 307–314.
31. *Mehrholz J., Platz T., Kugler J. et al.* Electromechanical and robot-assisted arm training for improving arm function and activities of daily living after stroke. Cochrane Database Syst. Rev. 2008; 8: CD006876.
32. *Ng M.F., Tong R.K., Li L.S.* A pilot study of randomized clinical controlled trial of gait training in subacute stroke patients with partial body-weight support electromechanical gait trainer and functional electrical stimulation. Six-month follow-up. Stroke 2008; 39: 154–160.
33. *Platz T.* Impairment-oriented training (IOT)-scientific concept and evidence-based treatment strategies. Restor. Neurol. Neurosci. 2004; 22: 301–315.
34. *Pohl M., Werner C., Holzgraefe M. et al.* Repetitive locomotor training and physiotherapy improve walking and basic activities of daily living after stroke: a single-blind, randomized multicentre trial (DEutsche GAngrainerStudie, DEGAS). Clin. Rehabil. 2007; 21: 17–27.
35. *Prange G.B., Jannink M.J., Groothuis-Oudshoorn C.G. et al.* Systematic review of the effect of robot-aided therapy on recovery of the hemiparetic arm after stroke. J. Rehabil. Res. Dev. 2006; 43: 171–184.
36. *Remple M.S., Bruneau R.M., VandenBerg P.M. et al.* Sensitivity of cortical movement representations to motor experience: evidence that skill learning but not strength training induces cortical reorganization. Behav. Brain Res. 2001; 123: 133–141.
37. *Ro T., Noser E., Boake C. et al.* Functional reorganization and recovery after constraint-induced movement therapy in subacute stroke: case reports. Neurocase 2006; 12: 50–60.
38. *Suputtitad A., Yoontan P., Rarerng-Ying T.* Effect of partial body weight support treadmill training in chronic stroke patients. J. Med. Assoc. Thai 2004; 87 (Suppl 2): S107–S111.
39. *Taub E., Miller N.E., Novack T.A. et al.* Technique to improve chronic motor deficit after stroke. Arch. Phys. Med. Rehab. 1993; 74: 347–354.

40. Visintin M., Barbeau H., Korner-Bitensky N. et al. A new approach to retrain gait in stroke patients through body weight support and treadmill stimulation. *Stroke* 1998; 29: 1122–1128.

41. Wolf S.L., Lecraw D.E., Barton L.A. et al. Forced use of hemiplegic upper extremities to reverse the effect of learned nonuse among

chronic stroke and head-injured patients. *Exp. Neurol.* 1989; 104: 125–132.

42. Wolf S.L., Winstein C.J., Miller J.P. et al. Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke: the EXCITE randomized clinical trial. *JAMA* 2006; 296: 2095–2104.

The robotic systems in neurorehabilitation

L.A. Chernikova

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

Key words: the robotic systems, stroke, rehabilitation.

Among the newest technologies in rehabilitation of post-stroke patients a special place belongs to the robot-therapy, which, compared with other technologies, to a greater degree embodies main principles of the modern theory of motor learning. In the review, the up-to-date condition of research on application of the robot-therapy in rehabilitation of post-stroke patients is analyzed. Discussed are advantages of the use of this new technolo-

gy related to wide opportunities of modeling of training parameters, continuous computer analysis and control of patient's voluntary participation, as well as to opportunity of carrying out long trainings with high repeatability of movements close to a physiological pattern. The prospects of development of the robotic systems in neurorehabilitation are considered.

Контактный адрес: Черникова Людмила Александровна – д.м.н., профессор, зав. отделением нейрореабилитации и физиотерапии НЦН РАМН. Москва 125367, Волоколамское шоссе, д. 80. Тел.: (495) 490 25 02; e-mail: luda_cher44@mail.ru

Возможности оптимизации фармакотерапии эпилепсии

Т.Ю. Носкова

Научный центр неврологии РАМН, Москва

Эпилепсия является широко распространенным неврологическим заболеванием, характеризующимся повторными эпилептическими припадками. В основе лечения эпилепсии лежит многолетний, а порой и пожизненный, прием противоэпилептических препаратов в режиме как моно-, так и политерапии.

Успехи в лечении эпилепсии достигнуты за счет улучшения диагностики разных форм заболевания и выработки тактики лечения, которая подразумевает выбор препарата в зависимости от определенного синдрома и типа припадков. Но нередко свои коррективы вносит индивидуальная чувствительность к противоэпилептическим препаратам, которая проявляется в разной степени его эффективности (полная ремиссия – неполная ремиссия – отсутствие эффекта – аггравация приступов), его переносимости, времени удержания на препарате.

В настоящее время на рынке имеется более 10 противоэпилептических препаратов (ПЭП). Но введение в клиническую практику препаратов нового поколения не снизило частоту фармакорезистентности, развивающуюся у 30% больных. Достижение даже кратковременной ремиссии у больных резистентной эпилепсией, по данным рандомизированных клинических исследований, возможно менее чем в 10% случаев.

С целью изучения фармакокинетических особенностей ПЭП с середины 50-х гг. прошлого столетия активно разрабатывались методики анализа уровня ПЭП в различных биологических жидкостях (плазме, слюне, цереброспинальной жидкости, моче, молоке), в экспериментах на животных и на тканях. Введение в клиническую практику терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) более 30 лет назад показало, насколько могут различаться концентрации базовых ПЭП в плазме при сопоставимых дозах у разных больных. Среди возможных причин этого феномена можно выделить фармакокинетическую вариабельность и высокий потенциал межлекарственного взаимодействия, свойственные фенобарбиталу, фенитоину, карбамазепину, вальпроатам. Фармакокинетическая вариабельность обусловлена, например, нелинейной фармакокинетикой фенитоина, феноменом аутоиндукции карбамазепина, особенностями метаболизма препарата у больных особыми категориями (детей, беременных, пожилых, больных с сопутствующей патологией печени, почек и т.д.). Межлекарственное взаимодействие ПЭП в режиме политерапии реализуется в основном за счет индукции/ингибирования метаболизирующих ферментов, приводя к непредсказуемым эффектам и значениям концентраций препаратов в крови.

Новые ПЭП изначально позиционировались как препараты, применение которых не требует ТЛМ, т.к. они обладают благоприятным фармакокинетическим профилем. Однако данное положение не выдержало испытания временем. Например, получены данные о снижении концентрации в крови ламотриджина при совместном приеме оральных контрацептивов и в конце беременности, о снижении уровня в крови леветирацетама во второй половине беременности, о дозозависимой абсорбции габапентина и т.д. Иными словами, появились предпосылки для внедрения в клиническую практику мониторинга и новых антиконвульсантов.

Многочисленные исследования позволили определить границы колебания концентраций антиконвульсантов в крови, обозначаемые как рекомендуемые допустимые концентрации (ранее употреблялся синоним – терапевтические) для всех ПЭП. При нахождении значений концентраций внутри обозначенного коридора у большинства больных отмечается сочетание эффективности с хорошей переносимостью.

Данные по рекомендуемым концентрациям препаратов в крови (плазме), зарегистрированных в России, представлены в табл. 1.

Следует отметить, что всегда уровень препарата в крови оценивался только в условиях конкретной клинической задачи. При отсутствии приступов нахождение показателей ниже нижней границы не являлось поводом для наращивания дозы. И наоборот, титрование продолжалось в случае недо-

таблица 1: Рекомендуемые концентрации ПЭП

Противоэпилептические препараты	Рекомендуемые концентрации, мг/л
Фенобарбитал	10–40
Фенитоин (дифенин)	10–20
Этосуксимид	40–100
Карбамазепин	4–12
Вальпроат	50–100
Ламотриджин	2–10
Оскарбазепин	10–35
Топирамат	2–10
Леветирацетам	10–40
Габапентин	2–10
Прегабалин	2–5

статочной эффективности, даже если значения превышали верхний уровень, но пациент хорошо переносил лечение.

Обобщая накопленный многолетний опыт, Комиссия по терапевтической стратегии Международной противоэпилептической лиги в 2008 г. опубликовала практическое руководство по ТЛМ ПЭП, в котором представлена новая терминология, сформулированы рекомендации по проведению ТЛМ. В частности, там говорится: хотя и не проводились рандомизированные контролируемые исследования, подтверждающие позитивное влияние ТЛМ на исход эпилепсии, доказательства, полученные из нерандомизированных исследований, и ежедневная клиническая практика указывают, что определение концентрации как старых, так и новых ПЭП в крови, полезно при условии четких показаний и критической интерпретации в клиническом контексте.

В данном документе внесены важные терминологические поправки: под рекомендованным уровнем понимают такие показатели, ниже которых эффект маловероятен, а выше которых препарат, как правило, токсичен. Отдельно выделена необходимость определения индивидуальной терапевтической концентрации у конкретного больного и акцент применения ТЛМ для изучения именно внутрииндивидуальных изменений в разных клинических ситуациях. Т.е. теперь понятие «терапевтический» подразумевает оптимальный уровень препарата в крови конкретного больного, а не диапазон средних значений в популяции.

В руководстве определены следующие показания для проведения ТЛМ:

1. Установление индивидуальной терапевтической концентрации при достижении удовлетворительного клинического эффекта. Знание данного параметра позволит в дальнейшем при возможном действии эндогенных (колебания массы тела, развитие соматической патологии и т.д.) и экзогенных факторов (необходимость приема других медикаментов и т.д.) провести коррекцию лечения.
2. Подтверждение токсического действия препаратов, которое предполагается на основе выявления характерных клинических симптомов.
3. Проверка комплаентности (приверженности к лечению), особенно при резистентных припадках или срыве медикаментозной ремиссии.
4. Контроль концентрации в крови в клинические случаи, связанных с потенциальной фармакокинетической изменчивостью (у детей, пожилых, больных с сопутствующими заболеваниями, при изменении лекарственной формы препарата – например, применении дженериков).
5. Контроль концентрации в крови в ситуациях, когда предполагается ее облигатное изменение, например, во время беременности, политерапии.
6. Контроль концентрации препаратов с нелинейной фармакокинетикой (фенитоин).

На основе сравнения особенностей фармакокинетики ПЭП выделены следующие группы лекарств в зависимости от степени необходимости ТЛМ на фоне их приема:

1. ТЛМ необходим – карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин.
2. ТЛМ рекомендован – этосуксимид, ламотриджин, окскарбазепин, вальпроат.
3. ТЛМ полезен, особенно если предстоит дальнейшее повышение дозы – топирамат.
4. ТЛМ, возможно, полезен – габапентин, левитирацетам.

В Научном центре неврологии РАМН проведена работа по сравнительному анализу значений концентраций карбамазепина в плазме и слюне здоровых добровольцев, полученных методом хроматомасс-спектрометрии. Концентрация в слюне составляла около 30% от концентрации в крови. Показана высокая степень линейной зависимости этих показателей, а следовательно, и возможность внедрения альтернативной неинвазивной методики ТЛМ.

Таким образом, ТЛМ на протяжении многих лет остается важным доступным инструментом терапевтического контроля и подбора индивидуального режима дозирования, оценки индивидуальных фармакокинетических показателей. Но применение ТЛМ, к сожалению, не ограждает больного и лечащего врача от необходимости подбора противоэпилептической терапии, который нередко занимает большой временной промежуток, ухудшая качество жизни больного, требуя значительных материальных затрат. Именно необходимость выявления прогностических факторов эффективности терапии, причин резистентности и плохой переносимости привело к развитию новой науки – фармакогенетики (фармакогеномики), которая занимается поиском генетических факторов, детерминирующих эффективность и переносимость препаратов.

Среди генов-кандидатов в фармакогенетике эпилепсии выделяют два основных класса: гены, влияющие на фармакокинетику, и гены, влияющих на фармакодинамику.

Как известно, фармакокинетика включает абсорбцию, распределение, элиминацию препаратов. Биотрансформация большинства ПЭП происходит в печени с участием микросомальных ферментов гепатоцитов в две фазы. Во время первой фазы происходят процессы оксидации, редукции, гидроксирования с участием ферментов системы СYP450, во второй фазе метаболиты конъюгируются путем глюкуронидации. На всасывание, распределение, выведение препаратов влияют транспортеры лекарственных средств. Они располагаются в энтероцитах, регулируя всасывание препарата из кишечника, в гепатоцитах, осуществляя захват препаратов и секрецию их в желчь, в эндотелиоцитах гематоэнцефалического барьера, не допуская проникновения препарата в мозг.

Фармакодинамика – это взаимодействие ПЭП с мишенью на клеточном (нейрональном) уровне путем связывания с рецептором или ингибирования ферментов. Основные эффекты ПЭП связаны с блокадой ионных каналов (Na, Ca, K), потенциацией ГАМК-эргического трансмиссии, угнетением возбуждающей глутаматергической трансмиссии, связыванием с протеинами SV2A синаптических везикул (левитирацетам).

В табл. 2 представлены транспортеры, метаболизирующие ферменты и мишени основных ПЭП.

таблица 2: Основные ПЭП, их возможные транспортеры, метаболизирующие ферменты и мишени

Основные ПЭП	Транспортеры	Ферменты	Основная мишень
Карбамазепин	PGP? MRP2?	Эпоксидация (CYP3A4>CYP1A2, CYP2C8), гидролиз (mEH), глюкуронидация	Na ⁺ каналы
Фенитоин	PGP? MRP2?	Гидроксилирование (90% CYP2C9, 10% CYP2C19), гидролиз (mEH), глюкуронидация	Na ⁺ каналы
Вальпроаты	MRP?	β-оксидация; глюкуронидация – CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19	Синтез ГАМК или ее метаболизм
Этосуксимид	?	Оксидация (CYP3A4>CYP2B, CYP2C9, CYP2E1), конъюгация	T-тип Ca ²⁺ каналов
Ламотриджин	PGP	Глюкуронидация (UGT1A4)	Na ⁺ каналы
Фенобарбитон	PGP	Гидроксилирование (CYP2C9, CYP2C19>CYP2E1), глюкуронидация, N-глюкозидация, гидролиз (mEH)	ГАМКА рецепторы
Топирамат	PGP	80% – без изменений, 20% – гидроксилирование (CYP2C19) и глюкуронидация	Na ⁺ каналы
Окскарбазепин	PGP, MRP	Гидроксилирование, глюкуронидация	Na ⁺ каналы
Леветирацетам	?	Без изменений	SV2A
Габапентин	PGP	Без изменений	Ca ²⁺ каналы
Прегабалин	?	Без изменений	Ca ²⁺ каналы

Примечание: CYP – изоферменты суперсемейства цитохрома P450; MRP – протеины, ассоциированные с множественной лекарственной резистентностью; PGP – гликопротеин P; SV2A – протеины синаптических везикул.

Гены, кодирующие транспортеры препаратов

Функциональный полиморфизм генов, кодирующих транспортеры ПЭП, ведет к различию концентраций препаратов в крови, их эффективности, выраженности побочных эффектов. Транспортеры лекарственных средств не являются специфичными. Один транспортер может переносить несколько субстратов и один препарат может являться субстратом для нескольких транспортеров. Поэтому полиморфизм одного транспортера может влиять на фармакокинетику нескольких как противоэпилептических, так и сопутствующих препаратов, у одного больного. Наиболее изучены транспортеры ПЭП, относящиеся к ABC-транспортерам, т.е. использующие энергию АТФ (ATP-binding cassette transporters). К ним относятся P-гликопротеин (PGP), протеины, ассоциированные с множественной лекарственной резистентностью (MRP1, MRP2) и др. P-гликопротеин находится в энтероцитах, гепатоцитах, эпителиоцитах почечных канальцев, эпителиоцитах гематоэнцефалического барьера. Чем активнее P-гликопротеин, тем меньше ПЭП всасываются и проходят через гематоэнцефалический барьер, быстрее выводятся из организма. P-гликопротеин кодируется геном MDR1. Замена цитидина на тимидин в экзоне 26 гена MDR1 (полиморф-

ный сайт C3435T) приводит к низкой экспрессии гена и снижению активности P-гликопротеина (генотип TT). Поэтому больным с генотипом TT, принимающим препараты, являющиеся субстратом для P-гликопротеина, для достижения определенного уровня ПЭП в крови необходимы более низкие дозы, чем больным с высокой экспрессией гена MDR1 (генотип CC). Но несмотря на данные теоретические предпосылки, в настоящее время связь полиморфизма MDR1 с развитием резистентной эпилепсии неоднозначна. Не доказана зависимость между полиморфизмом MDR1-C3435T и дозами карбамазепина и фенитоина, т.е. препаратов, являющихся субстратами для гликопротеина P. Следует отметить, что на фармакокинетические параметры препаратов – субстратов гликопротеина P – могут оказывать влияние препараты индукторы (например, глюкокортикоиды, фенотиазин) и ингибиторы гликопротеина P (например, верапамил, противогрибковые препараты, макролиды).

Гены, кодирующие энзимы метаболизма препарата

Основные гены этой группы – гены, кодирующие ферменты суперсемейства цитохрома P450. Известные на сегодняшний день 8 изоферментов, участвующих в метаболизме ПЭП, кодируются, по крайней мере, 25 генами. Данные гены не влияют на развитие резистентности, но через регуляцию активности ферментов влияют на концентрацию препаратов в крови. Наиболее изучен ген CYP2C9, обеспечивающий 90% метаболизма фенитоина и ассоциированный с фенитоиновой токсичностью. Этот ген имеет не менее 12 аллелей (CYP2C9*1-CYP2C9*12). Показано, что низкая активность аллелей уменьшает клиренс фенитоина и повышает уровень препарата в крови. Гены, кодирующие разные изоформы CYP3A, располагаются на хромосоме 7q. Из них самым значимым является ген CYP3A4, но влияние полиморфизма гена CYP3A4 на межиндивидуальные различия клиренса ПЭП пока не подтверждено. Анализ гена микросомальной эпоксидгидроксилазы (mEH), отвечающей за утилизацию эпоксида, пока не выявил связи мутации с побочными эффектами карбамазепина. Основными ферментами, отвечающими за конъюгацию и детоксикацию ПЭП, являются ферменты семьи UGT (UDP-глюкуроназилтрансферазы). Также во второй фазе метаболизма ПЭП участвуют N-ацетилтрансферазы и S-трансфераза глутатиона. Гены, кодирующие конъюгацию ПЭП, не изучены.

Гены, кодирующие мишени препарата

Изучение генов фармакодинамики началось недавно. Генетически обусловленные различия в фармакосенситивности мишеней могут частично объяснить различную эффективность фармакопрепаратов. Соответственно, требуется изучить полиморфизм генов ионных каналов, ГАМК и глутаматных рецепторов, ГАМК-транспортеров и ГАМК-трансаминазы, SV2A-протеинов. Так, показано, что мутация гена β-субъединицы вольтаж-зависимого натриевого канала (SCN1B), ответственная за развитие генерализованной эпилепсии с фебрильными судорогами плюс, приводит к снижению чувствительности к фенитоину. Выявлена связь полиморфизма гена SCN1A, кодирующего β-субъединицу натриевого канала, с различным ответом на карбамазепин и фенитоин. Значение других генов натриевого канала (SCN2A, SCN3A, SCN8A, SCN1B, SCN2B) пока не подтверждено.

Среди других генов, представляющих потенциальный интерес для фармакогенетики, можно отметить гены, обуславливающие гиперчувствительность к антиконвульсантам, гены эпилепсии, дополнительные гены, реализующие действие основных. Реакция гиперчувствительности к антиконвульсантам развивается по механизму идиосинкразии, она наиболее характерна для карбамазепина, фенитоина, фенобарбитала, ламотриджина. Степень реакции варьирует от кожной сыпи до развития опасного осложнения – синдрома Стивенса-Джонсона. Механизм гиперчувствительности до конца не изучен, предполагается участие иммунной системы, эффект активных метаболитов ПЭП. На сегодняшний день установлена корреляция между экспрессией гена фактора некроза опухоли альфа (аллель TNF2) и реакцией гиперчувствительности на карбамазепин. При изучении системы генов человеческого лейкоцитарного антигена у китайцев была обнаружена связь аллеля HLA-B*1502 (100% случаев носительства) с развитием синдрома Стивенса-Джонсона; аналогичные данные были получены у больных белой расы, среди родственников которых были азиаты. Поэтому FDA рекомендовала проводить генотипирование этнических китайцев для профилактики развития гиперчувствительности к карбамазепину.

Вероятно, что гены наследственных форм эпилепсии также играют важную роль в реализации индивидуальной чувствительности, но она пока до конца не выяснена. В настоящее время активно разрабатываются вопросы генетики идиопатических генерализованных, идиопатических парциальных, семейных парциальных форм эпилепсии.

Таким образом, фармакогенетика эпилепсии – перспективная, но малоизученная область, где вопросов больше, чем ответов. Несомненно, что в будущем наше понимание генетических детерминантов ответов на антиконвульсанты приведет к значительному прогрессу в эпилептологии.

В заключение следует отметить, что оптимизация фармакотерапии эпилепсии – большая и серьезная клиническая проблема. Мы стоим в начале пути, который в будущем позволит прогнозировать течение заболевания у конкретного больного на основе клинико-патогенетических особенностей формы эпилепсии, результатов генотипирования, оценки индивидуального риска развития фармакорезистентности. Идентификация мишеней (точек приложения) ПЭП и полиморфизма генов развития эпилепсий в будущем даст основу для создания более совершенных антиконвульсантов.

Контактный адрес: Носкова Татьяна Юрьевна – к.м.н., науч. сотр. научно-консультативного отделения НЦН РАМН. 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. Тел. (495) 490 22 07.

Метаболический синдром и нарушения мозгового кровообращения

М.М. Танащян, С.В. Орлов, Р.Б. Медведев, О.В. Лагода, Н.Г. Омельченко, Н.А. Глотова

Научный центр неврологии РАМН, Москва

Сочетание ряда факторов риска, известное под названием «метаболический синдром» (МС), приводит к быстрому прогрессированию сосудистых заболеваний и развитию их тяжелых осложнений. Ранее нами было показано, что в развитии острого ишемического инсульта значительную роль играют нарушения системы гемореологии и гемостаза, сопутствующие МС. В настоящем сообщении представлены три клинических случая сочетания МС с различными формами ишемической цереброваскулярной патологии, в том числе описание пациента, подвергшегося хирургическому вмешательству по поводу выраженного стенозирующего процесса в магистральных артериях головы. Показано действие МС на различные патогенетические звенья сосудистых заболеваний, в том числе на гемореологию и систему гемостаза. Обоснована необходимость проведения поликомпонентной терапии основных проявлений МС при острых и хронических цереброваскулярных заболеваниях.

Ключевые слова: метаболический синдром, нарушения мозгового кровообращения, патогенез, лечение.

Метаболический синдром представляет собой кластер патогенетически связанных и потенцирующих действие друг друга метаболических факторов риска развития сосудистых нарушений. Учитывая это, а также чрезвычайную распространенность в популяции и прогнозируемое ВОЗ резкое увеличение частоты МС (в том числе с тенденцией к его «омоложению»), данная проблема является одной из приоритетных в современной медицине [9].

Первыми сообщениями о МС можно считать работы наших отечественных ученых – Г.Ф. Ланга (1922), отметившего связь артериальной гипертензии (АГ) с ожирением, нарушением углеводного обмена и подагрой, и А.Л. Мясникова и Д.М. Протеля (1926), выявивших частое сочетание АГ с ожирением, гиперхолестеринемией и гиперурикемией [4]. В последующем сосуществование метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний неоднократно описывалось в литературе под разными названиями: «полиметаболический синдром», «метаболический трисиндром», «синдром избытка». Новая эпоха в изучении МС связана с именем американского ученого G. Reaven, который в 1988 г. предложил термин «метаболический синдром X», объединяющий в себе инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, гиперинсулинемию, дислипидемию с гипертриглицеридемией, АГ [10]. Впоследствии понятие МС было дополнено рядом других симптомов – гиперурикемией, гипертрофией левого желудочка, гиперфибриногенемией, склерокистозом яичников и ожирением [7, 8], что отражено в различных классификациях, одной из которых является классификация на основе критериев АТР III (табл. 1) [4].

Несмотря на значительную заинтересованность врачей различных специальностей в изучении клинических проявлений и развитии осложнений МС, проблема эта изучена недостаточно. В 2006 г. Американские Ассоциации Сердца и Инсульта (AHA и ASA) идентифицировали МС как наименее документированный потенциально модифицируемый фактор риска ишемического инсульта [6]. Проведенное нами ранее исследование выявило, что ишемические инсульты на фоне МС протекают значительно тяжелее и с

таблица 1: Критерии АТР III для диагностики метаболического синдрома (2001)

Диагноз ставится при наличии трех и более факторов:	
Факторы риска	Показатель
Абдоминальное ожирение (окружность живота): мужчины женщины	>102 см (>40 in) >88 см (>35 in)
Триглицериды	≥1,7 ммоль/л (150 мг/дл)
ЛПВП: мужчины женщины	< 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) <1,3 ммоль/л (50 мг/дл)
Артериальное давление	≥130/≥85 мм рт. ст.
Глюкоза крови	≥6,0 ммоль/л (110 мг/дл)

худшим восстановлением нарушенных функций, причем было установлено значительное влияние на клиническую симптоматику состояния гемореологии и гемостаза [1].

Современные возможности патогенетической терапии позволяют с оптимизмом рассматривать перспективы помощи пациентам, имеющим континуум метаболических изменений при ишемических цереброваскулярных заболеваниях (ЦВЗ). В настоящей статье мы приводим два клинических примера, иллюстрирующих роль МС в развитии и течении острых и хронических нарушений мозгового кровообращения.

Клиническое наблюдение 1. Пациент А., 53 лет, поступил в клинику НЦН РАМН с жалобами на остро возникшие на фоне повышенного до 220/100 мм рт. ст. артериального давления (АД), слабость и неловкость движений в правых руке и ноге, нечеткость и замедленность речи, учащенное мочеиспускание. Из анамнеза известно, что пациент страдает АГ около 15 лет, на фоне чего в 1999 г. развился геморрагический инсульт в правом полушарии головного мозга с прорывом крови в желудочковую систему, развитием менингеальной симптоматики и дальнейшим полным восстановлением. 8 лет назад был выявлен сахарный диабет II типа, однако назначенное лечение пациент игнорировал. При поступлении в стационар в клинической картине заболевания отмечались

дизартрия, легкий правосторонний гемипарез с гемипарезией, легкая интенция и дисметрия в конечностях, больше справа; в пробе Ромберга неустойчив, определяется четкая статико-локомоторная атаксия. Пациент не критичен к своему состоянию, эмоционально лабилен, эйфоричен.

Лабораторно-инструментальные исследования (рис. 1) подтвердили наличие важнейших компонентов МС у пациента с острым нарушением мозгового кровообращения:

- ожирение;
- атеросклероз (МРТ головного мозга – «острый» ишемический очаг в стволе и постинсультные изменения в правом полушарии головного мозга; МР-ангиография и дуплексное сканирование магистральных артерий головы (ДС МАГ) – стенозы внутренних сонных артерий (ВСА), субтотальный стеноз правой позвоночной артерии и 60%-ный стеноз левой позвоночной артерии; признаки атеросклероза обнаружены и в аорте по данным Эхо-КГ);
- АГ (суточное мониторирование АД – повышение показателей систолического и диастолического АД, максимально до 200/120 мм рт. ст.);

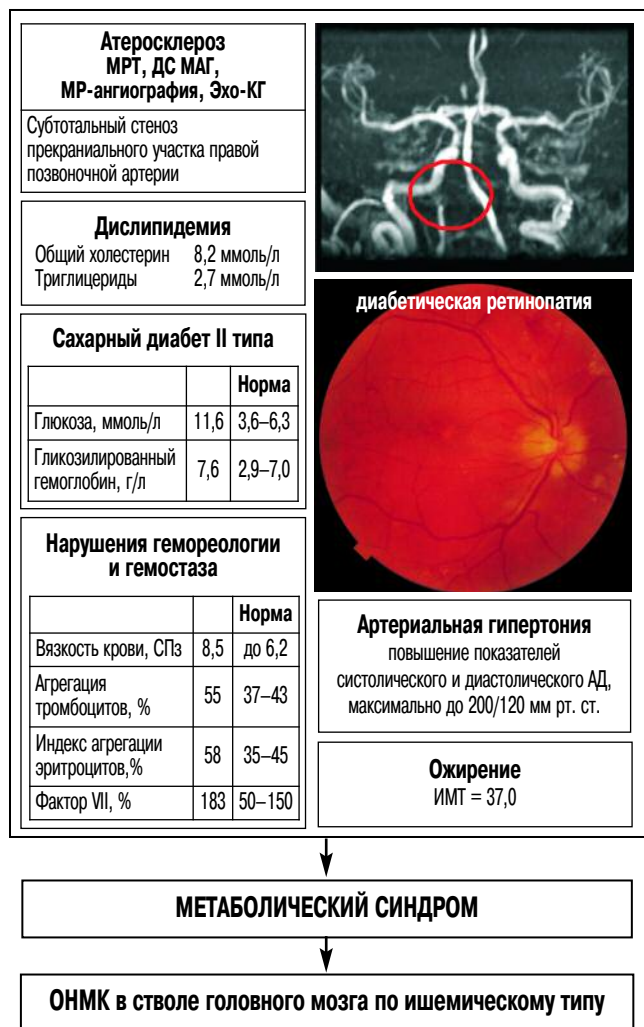


рис. 1: Результаты лабораторно-инструментального обследования пациента № 1

- гипергликемия (сахар крови 11,6 ммоль/л, гликозилированный гемоглобин – до 7,6 ммоль/л);
- дислипидемия по типу гипертриглицеридемии и гиперхолестеринемии;
- протромботические изменения гемостазиограммы.

Клиническое наблюдение 2. Пациентка Б., 74 лет, поступила с жалобами на постепенно появившиеся и нарастающие постоянные головные боли давящего характера, несистемное головокружение, пошатывание при ходьбе, снижение памяти на текущие события. Около 15 лет страдает АГ с максимальным повышением АД до 240/100 мм рт. ст. Регулярного лечения никогда не получала. В неврологическом статусе на момент поступления отмечались невыраженная асимметрия лица, горизонтальный среднеамплитудный нистагм при взгляде влево, сухожильная анизорефлексия, нечеткие чувствительные расстройства, легкая интенция и дисметрия слева при выполнении координаторных проб, пошатывание в пробе Ромберга.

Лабораторно-инструментальная диагностика в данном случае хронического ЦВЗ (рис. 2) также подтвердила наличие различных проявлений МС:



рис. 2: Результаты лабораторно-инструментального обследования пациента № 2

- ожирение;
- атеросклероз (КТ головного мозга – изменения в обоих полушариях по типу дисциркуляторной энцефалопатии; КТ-ангиография и ДС МАГ – стенозы ВСА с двух сторон, максимально слева до 50%);
- АГ (суточное мониторирование выявило нестабильное АД и неудовлетворительное ночное снижение АД);
- нарушение толерантности к глюкозе с повышением уровня гликозилированного гемоглобина до 8,6 г/л;
- дислипидемия с гипертриглицеридемией, гиперхолестеринемией и снижением уровня ЛПВП, сдвиг показателей гемореологии и системы гемостаза в сторону протромботического состояния.

Клиническое наблюдение 3. Пациент Ц., 48 лет, поступил с жалобами на периодическое головокружение, неустойчивость при ходьбе, общую слабость. В течение последних двух месяцев имели место 2 эпизода преходящих нарушений мозгового кровообращения в бассейнах вертебрально-базилярной системы и левой ВСА. Около 10 лет страдает сахарным диабетом II типа, получает препараты инсулина, однако уровень глюкозы в крови остается нестабильным, с повышением до 18 ммоль/л. Более 10 лет страдает АГ. В 2002 г. перенес два инфаркта миокарда, в 2003 г. была выполнена операция аортокоронарного шунтирования. При поступлении в неврологическом статусе отмечены симптом Горнера слева, легкая девиация языка вправо при выведении из полости рта, сухожильная анизорефлексия (D>S), рефлекс Бабинского справа, неустойчивость в позе Ромберга.

Комплекс лабораторно-инструментальных исследований позволил подтвердить наличие поликомпонентного МС: атеросклероз, АГ, сахарный диабет II типа, нарушение липидного обмена, ожирение, микроальбуминурия, а также нарушения в системе гемореологии и гемостаза (рис. 3). Несмотря на отсутствие КТ-признаков очагового поражения мозга, при ДС МАГ выявлен стеноз левой (80%) и правой (40%) ВСА (рис. 3), а также признаки повышения периферического сопротивления в позвоночных артериях, что может являться косвенным признаком их патологии в интракраниальном отделе. При КТ-ангиографии было выявлено, что правая позвоночная артерия заканчивается нижней мозжечковой артерией, а на участке V4 обнаружен субтотальный стеноз левой позвоночной артерии. Учитывая, что наличие повторных преходящих нарушений мозгового кровообращения в сочетании с выраженным стенозом ВСА является абсолютным показанием к хирургическому лечению, больному была выполнена каротидная эндартерэктомия.

Несмотря на безупречность ангиохирургической реконструкции (подтвержденной инструментальными интра- и послеоперационными исследованиями), послеоперационный период осложнился серией повторных преходящих и малых нарушений мозгового кровообращения в каротидной и вертебрально-базилярной системах, что было визуализировано в виде «острого» ишемического очага в стволе мозга на КТ и ухудшения кровотока в левой позвоночной (на участке V4) и основной артериях при КТ-ангиографии и ДС интракраниальных сосудов.

Обращает на себя внимание, что через несколько дней после операции у пациента обнаружено усиление протромботических свойств крови, отражающее влияние МС на

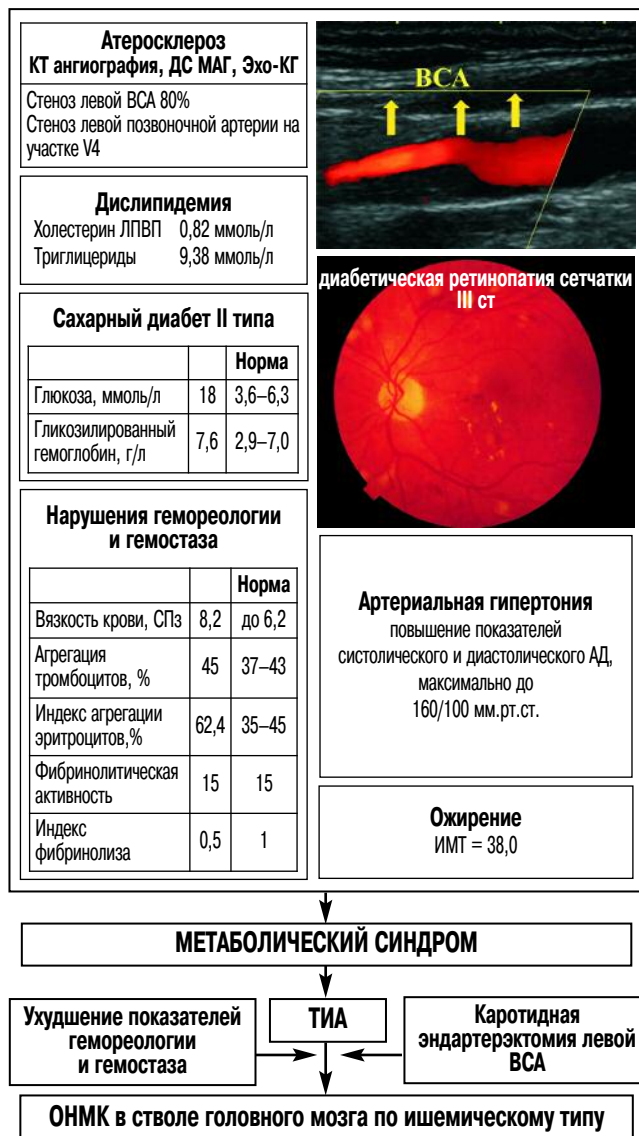


рис. 3: Результаты лабораторно-инструментального обследования пациента № 3

гемореологию и систему гемостаза. По нашему мнению, именно это послужило причиной гипоперфузии в бассейне кровоснабжения левой позвоночной артерии и недостатка коллатерального кровотока с развитием транзиторных ишемических атак и инфаркта в стволе головного мозга.

Приведенные клинические наблюдения отражают различные стадии ишемического ЦВЗ на фоне МС. Важнейшим патогенетическим звеном их развития, учитывая последовательность и степень выраженности тех или иных проявлений МС, являются выраженные нарушения гемореологии и гемостаза, обнаруженные у всех представленных пациентов. Эти изменения заключались в гиперфибриногенемии, повышении протромбинового времени, агрегации тромбоцитов, образовании более прочных эритроцитарных агрегатов, снижении фибринолитической активности (табл. 2). При этом обращает на себя внимание тот факт, что у больного с хроническим течением ЦВЗ перечисленные изменения носили менее выраженный характер, чем при остром развитии симптоматики. Оценка скрытых возможностей эндотелия (ультразвуковая и биохимические манжеточные пробы) выявили дисфункцию антиагрегационной и антикоагулянтной составляющей атромбо-

таблица 2: Гемореологические и гемостатические показатели обследованных больных

Показатели	Пациент № 1	Пациент № 2	Пациент № 3 (после операции)	Норма
Вязкость крови (при низких скоростях)	8,5↑	7,2↑	8,2↑	до 6,2 СПз
Агрегация тромбоцитов (на адреналин)	55↑	57↑	45↑	37–43%
Показатели агрегации эритроцитов				
Скорость образования агрегатов (А)	58↑	50,8↑	62,4↑	35–45%
Деформируемость эритроцитов (DI max)	0,57	0,53	0,45↓	0,48–0,55
Фибриноген	3,10	4,33↑	4,87↑	2,22–4,00 г/л

генной активности сосудистой стенки (табл. 3). Таким образом, имеющая место при МС ассоциация протромбогенного действия основных его компонентов (гиперинсулинемии, АГ, дислипидемии и ожирения) на фоне дизрегуляции системы гемостаза и гемореологии существенно увеличивает риск возникновения гиперкоагуляции и тромбоза артерий головного мозга; это неизбежно приводит к развитию и прогрессированию ЦВЗ. Особенностью течения ишемических ЦВЗ на фоне МС является их относительная «злокачественность» и необходимость одномоментного мониторинга и коррекции большого числа параметров [3].

В настоящее время показано, что при лечении больных с МС необходимо обращать внимание на ряд факторов (рис. 4). В первую очередь требуется критическое и рациональное отношение пациентов к своему здоровью в виде изменения образа жизни. Перед пациентом в этом случае стоят две задачи: достижение «идеальной» массы тела и увеличение физической нагрузки. Несмотря на сложность достижения первой цели, не следует отказываться от нее, учитывая долгосрочное, пожизненное лечение заболевания. Так, при снижении массы на 10 кг отмечается снижение общей смертности на 20% [4].

Согласно проведенным крупным эпидемиологическим исследованиям, наибольший неблагоприятный прогноз при ранжировании компонентов МС имеют повышенные цифры АД и глюкозы [9]. В связи с этим при терапии нарушений углеводного обмена следует учитывать, что у больных МС лекарственные препараты должны назначаться не только при наличии диабета типа II, но и при менее тяжелых, обратимых нарушениях углеводного обмена. Гиперинсулинемия требует агрессивной терапевтической тактики. Патогенетически обосновано применение препаратов, снижающих инсулинорезистентность — это бигуаниды (метформин) и инсулин-сенситайзеры (глитазоны). Раннее начало инсулинотерапии при МС представляет

таблица 3: Дисфункция эндотелия по данным манжеточной пробы у обследованных больных

	Показатель	До манжеточной пробы	После манжеточной пробы	Норма после манжеточной пробы
Антиагрегационная активность	Агрегация тромбоцитов (на адреналин)	55% ↑	60%↑	Должна снижаться на 37%
	Фактор фон Виллебранда	117%↑	232% ↑↑	Не более 40%
Антикоагулянтная активность	Антитромбин III	110%	120%	Более 135%

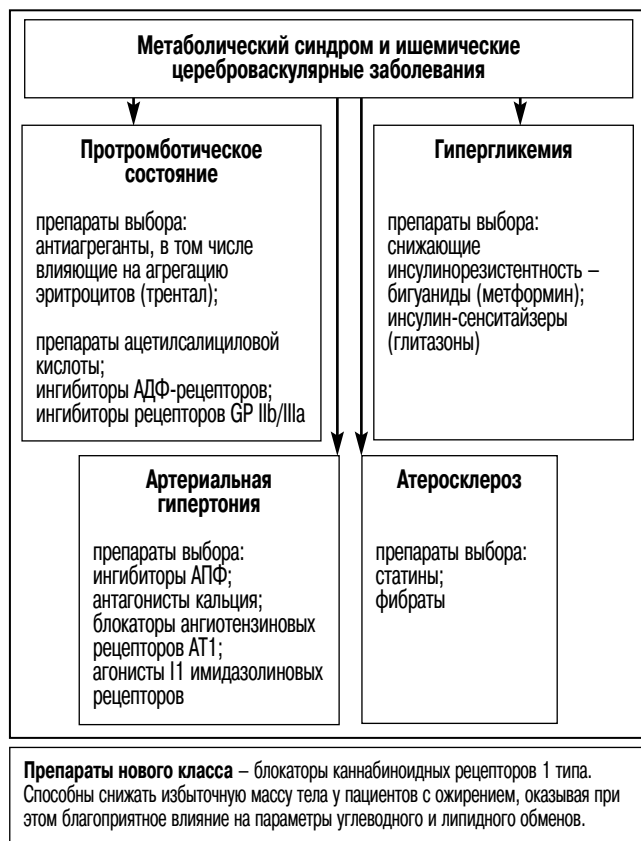


рис. 4: Комплексная терапия ЦВЗ при МС

ся нежелательным, так как, скорее всего, будет усугублять клинические проявления гиперинсулинизма. Однако компенсация при неудовлетворительном эффекте от других видов лечения углеводного обмена должна быть достигнута любой ценой. При этом предпочтительно применение бигуанидов.

При лечении АГ у больных с МС также существуют свои особенности. Идеальный антигипертензивный препарат в данной клинической ситуации должен обладать доказанным влиянием на конечные сердечно-сосудистые точки, не иметь отрицательных метаболических эффектов, воздействовать на патогенетические звенья АГ при инсулинорезистентности и обладать целым рядом протективных эффектов (кардио-, нефро-, вазопротекция) с благоприятным воздействием на эндотелиальную функцию, тромбоцитарно-сосудистый гемостаз и фибринолиз. В связи с этим ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) являются у пациентов с МС препаратами выбора. Патогенетически обосновано также применение антагонистов кальция и блокаторов ангиотензиновых рецепторов АТ1. Агонисты I1 имидазолиновых рецепторов, уменьшая центральную симпатическую импульсацию, приводят к повышению чувствительности периферических тканей к инсулину и улучшению гликемического контроля. Назначение диуретиков и бета-адреноблокаторов при МС считается нецелесообразным из-за множества нежелательных эффектов – снижения чувствительности периферических тканей к инсулину с компенсаторной гиперинсулинемией, повышения гликемии, неблагоприятного влияния на липидный профиль (повышение содержания в крови триглицеридов, общего холестерина и холестерина ЛПНП) и др.

Пациентам с МС обязательно проведение гиполипидемической терапии. В широком спектре препаратов этой

направленности наиболее распространены в настоящее время статины. В последнее время представляет интерес группа препаратов (римонабант и др.), влияющих на эндоканнабиноидную систему, которая регулирует обмен жиров путем воздействия на высшие вегетативные центры [2].

Проведенное по указанным выше принципам лечение во всех наблюдениях привело не только к нормализации основных проявлений МС, но и к стабилизации клинической симптоматики при различных формах ишемических ЦВЗ.

Таким образом, ведение больных с ЦВЗ на фоне МС – сложная задача, требующая разностороннего подхода и кооперации усилий врачей разного профиля (неврологов, эндокринологов, кардиологов, терапевтов и др.). Важная роль изменений в системе гемореологии и гемостаза, обусловленных МС, в развитии и течении ЦВЗ требует особого подхода и комплексного воздействия с применением различных схем антитромботической, антигипертензивной, гиполипидемической и гипогликемической терапии, адресной гемангиокоррекции.

Список литературы

1. Орлов С.В. Гемореология и гемостаз у больных с ишемическими инсультами на фоне метаболического синдрома. Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2006.
2. Талызин П.А., Затеищиков Д.А. Блокада эндоканнабиноидных рецепторов – новый подход к лечению основных факторов риска атеросклероза. Фарматека 2006; 8; 10–15.
3. Танашян М.М., Орлов С.В., Домашенко М.А. и др. Метаболический синдром и ишемический инсульт. Анн. клин. эксперим. неврол. 2007; 3: 3–11.
4. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром и артериальная гипертензия. Consilium medicum 2002; 11; 587–590.
5. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. JAMA 2001; 285: 2486–2497.
6. Golgstein L.B., Adams R., Alberts M.J. et al. Primary prevention of Ischemic Stroke: guideline from the American Heart Association. Circulation 2006; 113: e873–e923.
7. Haffner S.M., Ferranini E., Hazuda H.P. et al. Clustering of cardiovascular risk factors in confirmed prehypertensive individuals. Hypertension 1992; 20: 38–45.
8. Henefeld M., Leonhardt W. Das metabolische Syndrome. Deutsch Ges. Wes. 1980; 36: 545–551.
9. Rodriguez-Colon M.S., Jingping Mo, Yinkang Duan et al. Metabolic syndrome clusters and the risk of incident stroke. Stroke 2009; 40: 200–205.
10. Reaven G.M. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 1595–1607.

Metabolic syndrome and cerebrovascular disorders

M.M. Tanashyan, S.V. Orlov, R.B. Medvedev, O.V. Lagoda, N.G. Omelchenko, N.A. Glotova

Research Center of Neurology, Moscow

Key words: metabolic syndrome, cerebrovascular disorders, pathogenesis, treatment.

A combination of a number of risk factors, known as metabolic syndrome (MS), leads to fast progression of vascular diseases and the development of severe complications. Earlier we showed that abnormalities of the system of hemorheology and hemostasis accompanying MS played a significant role in the development of ischemic stroke. In this report we present three clinical cases of combination of MS with various forms of ischemic cere-

brovascular pathology, including description of a patient who underwent surgical treatment because of a severe stenotic process in brachiocephal arteries. Shown is the effect of MS on different pathogenic constituents of vascular disorders, including the system of hemorheology and hemostasis. The necessity for complex therapy of main manifestations of MS in acute and chronic cerebrovascular disorders is grounded.

Контактный адрес: Орлов Сергей Валерьевич – к.м.н., науч. сотр. 1-го неврологического отделения НЦН РАМН. 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. Тел. (495) 490 24 05; e-mail: orlov@neurology.ru

М.М. Танашян – зав. 1-м неврологическим отделением НЦН РАМН;
Р.Б. Медведев – аспирант НЦН РАМН;
О.В. Лагода – ст. науч. сотр. 1-го неврологического отделения НЦН РАМН;
Н.Г. Омельченко – аспирант НЦН РАМН;
Н.А. Глотова – аспирант НЦН РАМН.

Национальный конгресс



Неотложные состояния в неврологии

2-3 декабря 2009 года

Здание Правительства г. Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36

Основные направления научной программы:

Внутричерепная гипертензия. Отек мозга. Гидроцефалия

Эпилептический статус

Комы и другие состояния измененного сознания. Смерть мозга

Кровоизлияния в мозг. Инфаркты мозга. Субарахноидальные кровоизлияния

Церебральный венозный тромбоз

Нервно-мышечные заболевания

Энцефалиты. Менингиты

Черепно-мозговая травма

Боль и мигрень

Нейромониторинг

Неотложные состояния в детской неврологии

В Конгрессе принимают участие ведущие научные и клинические центры России. Программа Конгресса включает пленарные и научные сессии, «круглые столы» и симпозиумы. Постерные сессии завершатся Конкурсом на лучший стендовый доклад.

В рамках Конгресса будет работать выставочная экспозиция лекарственных препаратов, приборов для функциональной и лабораторной диагностики и другого медицинского оборудования.

Подробная информация размещена на интернет-сайте Научного центра неврологии РАМН:
www.neurology.ru

Оргкомитет Конгресса:

Технический организатор:

ООО «ДИАЛОГ»
Тел./факс: (495) 631-73-83
e-mail: tv_press@inbox.ru

Тел./факс: (499) 740-80-79
e-mail: nko@neurology.ru
Научно-координационный отдел НЦН РАМН
ст.н.с. Байдина Екатерина Вадимовна,
ст.н.с. Гнедовская Елена Владимировна

NYCOMED

АКТОВЕГИН®

энергия жизни

Области применения в составе комплексной терапии при лечении различных неврологических заболеваний

- **Острый период инсульта, постгипоксической энцефалопатии, ЧМТ:**
по 250–500 мл 10–20% раствора в/в капельно 10–14 дней, далее по 400–800 мг (10–20 мл) в/в капельно 10 дней, 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

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

www.actovegin.ru
www.nycomed.ru

Г.Рыбинск / 10455

Г.Рыбинск / 10455

NYCOMED

КАРДИОМАГНИЛ®

Положа руку на сердце

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

Первая комбинация ацетилсалициловой кислоты и гидроксида магния в России

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

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



www.cardiomagnyl.ru • www.nycomed.ru

Г.Рыбинск / 10455

Кафедра неврологии и рефлексотерапии Казанской государственной медицинской академии

Г.А. Иваничев, П.И. Саховский



Коллектив кафедры неврологии и рефлексотерапии Казанской государственной медицинской академии

Сидят (слева направо): к.м.н., доцент В.П. Третьяков, д.м.н., доцент Н.Г. Старосельцева, д.м.н., профессор А.Р. Гайнутдинов, д.м.н., засл. деятель науки РФ и РТ, профессор Г.А. Иваничев, д.м.н., доцент Р.А. Якупов, к.м.н., ассистент Д.Ш. Ахмадуллина, д.м.н., доцент Г.И. Сафиуллина

Стоят (слева направо): лаборант Д.М. Халикова, к.м.н., доцент Г.М. Каримова, к.м.н., ассистент Р.Р. Хусаинов, к.м.н., доцент В.Д. Камзеев, к.м.н., ассистент Л.Ж. Миндубаева, к.м.н., доцент П.И. Саховский

Кафедра организована на базе клиники нервных болезней, которая была открыта почти одновременно с открытием в 1920 г. Клинического института, впоследствии Института усовершенствования врачей им. В.И. Ленина.

Талантливый ученик Л.О. Даркшевича, профессор Всеволод Прокопьевич Первушин был организатором и первым заведующим кафедрой до апреля 1922 г. Приоритетом в исследовательской деятельности являлось изучение влияния на состояние нервной системы инфекций, в частности, малярии. После отъезда В.П. Первушина в Пермь, где им была создана кафедра нервных болезней, с октября 1922 г. клиникой руководил профессор Алексей Васильевич Фаворский, который одновременно возглавлял клинику нервных болезней медицинского факультета Казанского университета. А.В. Фаворский сохранил традиции и новаторский дух кафедры. Им высказано предположение о сифилитической природе спинной сухотки и внедрено лечение больных сальварсаном. В клинике внедрялись

оригинальные приемы диагностики опухолей спинного и головного мозга, их нейрохирургическое лечение. Несмотря на большую занятость в «старой клинике» университета, А.В. Фаворский много сил отдавал развитию кафедры Института усовершенствования врачей, активно участвовал в преподавании неврологии в программе общей подготовки врачей, ввел впервые в России практический курс патогистологии нервной системы.

С 1926 г. в институте впервые был введен самостоятельный цикл усовершенствования по невропатологии. За 4 года на кафедре нервных болезней было подготовлено 47 невропатологов. После смерти профессора А.В. Фаворского кафедрой и клиникой нервных болезней бессменно с 1930 по 1964 гг. руководил профессор И.И. Русецкий.

Иосиф Иосифович Русецкий (1891–1964) был одним из крупнейших невропатологов нашей страны и ведущим вегетологом в отечественной неврологической науке, он внес много нового в учение о патологии вегетативной

нервной системы. Монографии И.И. Русецкого «Клинические методы исследования вегетативной нервной системы», «Вегетативные центры гипоталамической области большого мозга» неоднократно переиздавались. Перу профессора И.И. Русецкого принадлежит 152 публикации, больше 30 работ относятся к изучению движений и рефлекторной нервной деятельности, в том числе докторская диссертация «К вопросу о содружественных движениях», работы о синдромах пирамидного выпадения и пирамидной недостаточности, о гиперкинезиях при заболеваниях головного мозга и многие другие.

За период руководства профессором И.И. Русецким клиника расширилась до 48 коек. Перед началом Великой Отечественной войны кафедра имела 7 палат, комнату для врачей, аудиторию и клиническую лабораторию. Здесь стали применяться новые для того времени методики исследования неврологических болезней — гальванометрия, записи двигательных функций на кимографе, хронаксиметрия, исследования возбудимости мышц и др.

Сотрудниками клиники и кафедры разрабатывались многие актуальные вопросы невропатологии, проводились и эксперименты на животных, о чем свидетельствует и ряд подготовленных диссертаций: «Иннервация крупных сухожилий задней конечности собаки и ее сравнительные особенности с иннервацией соответствующих сухожилий у человека» (докторская диссертация И.Я. Чураева, 1933), «О возбудимости блуждающего нерва у собак в связи с местным давлением на большой мозг при остром опыте» (кандидатская диссертация А.Х. Терегулова, 1939), «Проницаемость гематоэнцефалического барьера на йодистый натрий при некоторых органических заболеваниях нервной системы» (кандидатская диссертация Н.И. Попова, 1936).

Проблемы патологии двигательных систем исследовались с помощью методики «хронаксиметрического анализа динамики корковых процессов у больных с церебральной гемиплегией сосудистого происхождения» (У.Ш. Ахмеров, 1954). В 1963 г. А.М. Митрофановым под руководством профессора И.И. Русецкого было завершено научное исследование «К вопросу об источниках иннервации, морфологии и патоморфологии нервных элементов мозговых артерий некоторых млекопитающих и человека», в дальнейшем он работал ассистентом в ГИДУВе до 1967 г.

За время существования кафедры нервных болезней Казанского ГИДУВа с 1920 по 1968 гг. было подготовлено три доктора наук (И.И. Русецкий, 1925; И.Я. Чураев, 1933; А.Ю. Ратнер, 1969) и 12 кандидатов медицинских наук (П.А. Бадюл, 1935; Н.И. Попов, 1936; А.Х. Терегулов, 1939; Н.С. Финогенов, 1940; Ф.И. Вольтер, 1949; А.Н. Смирнов, 1952; У.Ш. Ахмеров, 1954; И.Х. Галимов, 1961; Л.М. Литвак, 1961; А.Ю. Ратнер, 1964; А.М. Митрофанов, 1963; М.Ш. Билялов, 1969).

Ученик И.И. Русецкого, профессор Александр Юрьевич Ратнер в 1973 г. организовал кафедру детской невропатологии Казанского ГИДУВа, успешно разрабатывавшей проблему перинатальной патологии нервной системы у детей. Впервые в стране была организована клиника вертеброгенных поражений нервной системы детского возраста.

В 1955–1957 гг. проф. И.И. Русецкий был в научной командировке в Китайской Народной Республике. Впоследствии в клинике был организован кабинет иглоукалывания, про-

водилось обучение сотрудников. Издана монография «Китайский метод лечебного иглоукалывания» (1959).

После смерти профессора И.И. Русецкого исполняющим обязанности заведующего кафедрой стал его ученик и ближайший помощник в научной и педагогической деятельности, доцент Анатолий Николаевич Смирнов, проработавший на кафедре до 1972 г. В этот период изучалось состояние адаптационных систем больного организма, в том числе и высших вегетативных функций. Эти исследования нашли отражение в кандидатской диссертации доцента кафедры М.Ш. Билялова «Влияние локальной рентгенотерапии на систему гипоталамус–гипофиз–кора надпочечников» (1969). Доцент М.Ш. Билялов с 1978 по 1980 гг. был ректором Казанского ГИДУВа.

В 1968 г. кафедру нервных болезней Казанского ГИДУВа возглавила профессор Ирина Николаевна Дьяконова (1917–2002), ученица воспитанника казанской школы невропатологов, профессора П.И. Эмдина. Имея уже большой организационный опыт, профессор И.Н. Дьяконова создала на кафедре дружный и талантливый коллектив. Начиная с 1971 г., здесь активно начали изучать проблемы рассеянного склероза. При кафедре была организована иммунологическая лаборатория с операционным блоком, а в специальном виварии содержались экспериментальные животные — обезьяны.

В своих научных исследованиях сотрудники кафедры избрали принципиально новое направление в изучении патогенеза рассеянного склероза — выяснение роли тимико-лимфатической системы.

Творческое содружество сотрудников кафедры с патофизиологами (Н.И. Вылегжанин, А.П. Цибульский), морфологами (Ю.Г. Забусов), рентгенологами и радиологами (М.Х. Файзуллин, Г.И. Володина), хирургами (Б.Л. Елшаевич) позволило неврологам клиники и кафедры установить закономерные изменения тимуса у больных рассеянным склерозом, обнаружить его лимфоидную трансформацию в процессе формирования клинических проявлений болезни (что ранее было неизвестно) и предложить на этой основе патогенетическую обоснованную терапию рассеянного склероза теле-гамма-облучением тимуса (Г.П. Данилова), а также терапию антилимфоцитарным глобулином (В.Д. Камзеев) и ликвором (С.П. Семенова). Исследовано состояние адаптогенных систем у больных в разном клиническом состоянии (гипофиз-эндокринная, вегетативная системы) (Е.П. Гуревич, Л.И. Паюк, Ю.А. Афанасьев), генетические аспекты рассеянного склероза (П.И. Саховский), состояние саморегуляции сенсомоторной деятельности (Д.Ш. Ахмадуллина). Было завершено научное исследование нарушений спинального кровообращения (Р.Ш. Шакуров).

В оборудованной современной аппаратурой электрофизиологической лаборатории клиники уточнялись диагностика локального поражения мозга, особенности мозгового кровообращения при различных заболеваниях, в том числе и при рассеянном склерозе (Д.М. Табеева, Ю.Н. Буланков, Р.У. Ахмеров, Л.П. Солдатова).

Научным итогом многолетних клинко-иммунологических исследований на кафедре явилась докторская диссертация Т.В. Матвеевой (1987) «Сравнительный анализ особенности клиники рассеянного склероза (клинко-иммунологические параллели)».

Развивая и претворяя в жизнь идеи профессора И.И. Русецкого о важности китайского метода акупунктуры в клинической неврологии, сотрудником кафедры, доцентом Д.М. Табеевой в 1977 г. была организована первая в СССР кафедра и клиника рефлексотерапии. Профессор Д.М. Табеева – автор первого отечественного фундаментального «Руководства и атласа по рефлексотерапии» (1976, 1980). Дина Мухамедовна Табеева возглавляла эту кафедру до 1982 г., заложив основы Казанской школы рефлексотерапевтов (Н.А. Семенова, Л.С. Рыбакова, Ю.Н. Буланков, доценты А.Ш. Билалова, Р.Г. Якупова, Р.Ш. Шакуров, профессор Г.А. Иваничев).

В 1988 г. в связи с уходом на пенсию профессора И.Н. Дьяконовой заведующим кафедрой нервных болезней по конкурсу избирается д.м.н., профессор Виктор Петрович Веселовский (1943–1997). Впервые в стране на базе Казанского ГИДУВа под его руководством был создан (март 1980 г.) курс «Вертеброгенные заболевания нервной системы», который имел колоссальный успех у практических врачей и преподавателей медицинских вузов.

С приходом В.П. Веселовского изменилось научное направление кафедры – им стало изучение пато- и саногенеза, диагностики, клиники и лечения вертеброгенных заболеваний нервной системы. Это был период яркой и плодотворной работы. Сотрудниками кафедры и соратниками являлись: к.м.н., доценты В.Д. Камзеев, В.П. Третьяков, П.И. Саховский, к.м.н. Д.Ш. Ахмадуллина, Ю.Н. Максимов, А.П. Ладыгин, О.С. Кочергина, Р.У. Хабриев, В.П. Ильин, Р.Т. Хафизов и др. В эти годы профессор В.П. Веселовский был удостоен высших наград ученого – почетных званий «Заслуженный деятель науки Республики Татарстан» и «Заслуженный деятель науки Российской Федерации». Благодаря его замечательной организаторской деятельности в науке и практической медицине были созданы: Международная ассоциация вертеброневрологов, Евро-Азиатская академия медицинских наук, президентом которой он являлся, в 1996 г. организован Республиканский клинический вертеброневрологический центр МЗ РТ. С 1992 г. стал издаваться журнал «Вертеброневрология». Под руководством профессора В.П. Веселовского за короткий период защищены 5 докторских диссертаций (Ф.А. Хабиров, Р.У. Хабриев, С.С. Пшик, А.А. Лиев, Р.А. Хабиров) и 36 кандидатских диссертаций.

После смерти профессора В.П. Веселовского кафедру нервных болезней с марта 1997 г. возглавил профессор Г.А. Иваничев – ученик профессора Я.Ю. Попелянского

(1918–2003). С приходом профессора Г.А. Иваничева кафедра получила официальное название – неврологии и рефлексотерапии. Изменилась и научная проблема – «Болевые мышечные дистонические синдромы (клиника, патогенез, лечение)». Профессор Г.А. Иваничев в 1996 г. удостоен звания «Заслуженный деятель науки Республики Татарстан», а в 2004 г. – «Заслуженный деятель науки Российской Федерации».

В настоящее время на кафедре работают: д.м.н., профессор А.Р. Гайнутдинов, д.м.н., доцент Р.А. Якупов, д.м.н., доцент Н.Г. Старосельцева, д.м.н., доцент Г.И. Сафиуллина, доценты, к.м.н. В.Д. Камзеев, П.И. Саховский, В.П. Третьяков, Г.М. Каримова, ассистенты, к.м.н. Р.Р. Хусаинов, Д.Ш. Ахмадуллина, Л.Ж. Миндубаева, А.Р. Абашев.

Учебно-педагогическая деятельность и научные исследования продолжают в духе традиций, накопленных кафедрой в преддверии 90-летия. Изданы монографии: «Болезненные мышечные уплотнения» (1990), «Контрактура мимической мускулатуры» (1991), «Болезненная сирингомиелия» (2000), «Головная боль напряжения» (2001). Руководство и атлас «Мануальная медицина» (1997, 1998, 2000) утверждены Минздравом России в качестве учебного пособия для врачей-курсантов.

Активная исследовательская работа на кафедре продолжается и в настоящее время. Под руководством заведующего кафедрой Г.А. Иваничева защищено 17 докторских диссертаций (М.В. Кузнецова, 1994; А.А. Лиев, 1995; Х.А. Алиметов, 1995; В.П. Бойко, 1996; И.В. Ключкин, 1996; Н.А. Красноярова, 1997; М.Б. Гарифьянова, 1997; Г.И. Шумахер, 1999; Л.И. Рейхерт, 1999; А.Р. Гайнутдинов, 1999; Ю.О. Новиков, 2000; Р.А. Якупов, 2001; Е.В. Левитина, 2001; В.В. Барташевич, 2005; В.Н. Круглов, 2006; Н.Г. Старосельцева, 2007; Г.И. Сафиуллина, 2007) и более 40 кандидатских.

В декабре 2006 г. сотрудникам кафедры (д.м.н., профессору Г.И. Иваничеву, д.м.н., профессору А.Р. Гайнутдинову и д.м.н., доценту Р.А. Якупову) была присуждена Государственная премия Республики Татарстан по совокупности работ «Фундаментальные и прикладные аспекты миофасциальной боли в клинической медицине».

В преддверии 90-летия сотрудники кафедры неврологии и рефлексотерапии полны сил, творческих, педагогических и научных планов.

Пленум

Научного совета по неврологии РАМН и Минздравсоцразвития России «Неврологическая наука: современное состояние и перспективы развития»

Очередной Пленум Научного совета по неврологии РАМН и Минздравсоцразвития России, посвященный анализу современного состояния и перспективам развития неврологической науки, состоялся в Подмоскowie 6–7 июля.

На Пленуме присутствовали члены Научного совета и приглашенные заведующие неврологическими кафедрами из 14 регионов Российской Федерации, а также главные неврологи и представители ведущих неврологических научных центров ряда стран СНГ: Украины, Беларуси, Молдовы и Таджикистана. Почетным гостем Пленума был Президент Европейской Федерации Неврологических Обществ (EFNS) профессор Жак Де Рюк (Бельгия).

Пленум открыла председатель Научного совета по неврологии, академик РАМН З.А. Суслина.

С докладами о состоянии научных исследований и их перспективах по различным проблемам и направлениям клинических и фундаментальных нейронаук выступили председатели четырех входящих в Научный совет проблемных комиссий:

- «Заболевания центральной нервной системы» – профессор М.А. Пирадов.
- «Заболевания периферической нервной системы и болевые синдромы» – академик РАМН Н.Н. Яхно.
- «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» – профессор Г.Н. Авакян.
- «Фундаментальные проблемы неврологии» – профессор С.Н. Иллариошкин.

В прениях выступили: академик РАМН А.А. Скоромец (Санкт-Петербург), профессора А.Н. Бойко (Москва),

А.Б. Салмина (Красноярск), Г.Р. Табеева (Москва), А.А. Белкин (Екатеринбург).

Выступавшие подчеркивали значимость координирующей роли головного учреждения Научного совета – Научного центра неврологии РАМН, необходимость дальнейшей кооперации в проведении научных исследований, обозначали проблемы, требующие усиления внимания со стороны проблемных комиссий и Научного совета в целом.

Во второй день работы состоялось обсуждение проекта Постановления Пленума, а также учреждение Международной Ассоциации неврологии и нейронаук, президентом которой единогласно избрана академик РАМН, директор Научного центра неврологии РАМН Зинаида Александровна Суслина.

Создание Международной Ассоциации неврологии и нейронаук – состоявшееся подписание Учредительного договора – результат большой предварительной организационной работы, проведенной Научным советом во исполнение решения предыдущего Пленума (февраль 2007 г.). Целью создания Ассоциации является воссоединение единого научного и образовательного неврологического сообщества на территории стран постсоветского пространства, координация научных исследований и образовательных программ в области клинической неврологии и фундаментальных нейронаук. Международная Ассоциация неврологии и нейронаук является объединением юридических лиц, в числе которых – ведущие неврологические научные центры (Научный центр неврологии РАМН, Республиканский Научно-практический центр неврологии и нейрохирургии Республики Беларусь, Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, Институт геронтологии АМН Украины), а также профессиональные общества и ассоциации, национальные университеты и академии наук. Ассоциация открыта для новых членов, и ее деятельность будет регулярно освещаться на страницах нашего журнала.

Постановление Пленума «Неврологическая наука: современное состояние и перспективы развития»

Пленум Научного совета по неврологии РАМН и Минздравсоцразвития России, заслушав и обсудив доклады проблемных комиссий, отмечает следующие основные тенденции развития неврологической науки в стране по ключевым направлениям исследований.

В настоящее время в Российской Федерации тематика научно-исследовательских работ (НИР) в области клинической неврологии и фундаментальных нейронаук, выполняемых профильными кафедрами медицинских вузов и НИИ, научно-исследовательскими учреждениями РАМН, РАН и Минздравсоцразвития, посвящена, главным обра-

зом, наиболее распространенным и социально значимым заболеваниями центральной и периферической нервной системы — сосудистым заболеваниям головного мозга, эпилепсии, рассеянному склерозу, болезни Паркинсона и другим нейродегенеративным заболеваниям, когнитивным расстройствам, заболеваниям периферической нервной системы, проблеме боли.

Исследования в области цереброваскулярных заболеваний по-прежнему остаются ведущими в общей структуре НИР и в целом выполняются в рамках общемировых тенденций; при этом основной акцент делается на эпидемиологии и профилактике, применении новейших методов нейро- и ангиовизуализации, разработке алгоритмов диагностики и лечения острых и хронических сосудистых поражений мозга, проблеме сосудистой деменции. Положительной тенденцией является все большее внимание к разработке стратегий первичной и вторичной профилактики инсульта, с чем связано расширение исследований по проблемам адекватного лечения больных с артериальной гипертензией (в том числе в рамках Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями на 2007-2011 гг.»), применение в ангионеврологии антикоагулянтов прямого действия у пациентов с мерцательной аритмией, а также ангиагрегантов, статинов, разнообразных хирургических методов ангиорекострукции (каротидная эндартерэктомия, трансклюминальная ангиопластика со стентированием и др.). Большое внимание в клиниках страны уделяется изучению факторов предрасположенности к инсульту, разработке и внедрению новых (в том числе компьютерных и роботизированных) технологий реабилитации у больных с инсультом и другими заболеваниями, проблеме гетерогенности ишемического инсульта, ранним и потенциально обратимым стадиям когнитивных нарушений при цереброваскулярных заболеваниях.

Пленум отмечает, что единственным объективным методом, позволяющим оценить эффективность региональных программ профилактики инсульта, в настоящее время является регистр инсульта. В связи с этим особое внимание следует обратить на контроль качества соответствующих эпидемиологических исследований, обеспечивающий высокий уровень верификации данных. Неадекватность проведения и оценки результатов регистра (что имело место в ряде регионов страны) может скомпрометировать проводимую профилактическую работу. По-прежнему одним из серьезных факторов, сдерживающих исследовательский процесс и ограничивающий клинические возможности в области ангионеврологии, остается недостаточная техническая оснащенность многих вузовских и институтских центров современным томографическим, ангиографическим и ультразвуковым оборудованием.

Сохраняется устойчиво высокий исследовательский интерес к проблемам рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы, паркинсонизма, мультисистемной нейродегенеративной патологии. В частности, активно внедряются новые методы диагностики и лечения рассеянного склероза (новые иммуномодуляторы, препараты на основе моноклональных антител), болезни Паркинсона, некоторых нервно-мышечных заболеваний. В то же время можно констатировать определенное отставание в поиске биомаркеров при данных заболеваниях, внедрении новых методов нейровизуализации (МРТ-морфометрия и др.).

Пленум отмечает расширение исследований по проблеме эпилепсии и эпилептических синдромов, включая вопросы эпидемиологии, патогенеза (в том числе на различных экспериментальных моделях), современных методов фармакогенетических и нейрофизиологических исследований (включая видео-ЭЭГ мониторинг), стандартизации проводимого лечения, хронобиологических особенностей течения эпилепсии. Исследуются возможные комбинации противоэпилептических препаратов при фармакорезистентных формах эпилепсии. При этом необходима интенсификация работ в области генетической предрасположенности к эпилепсии, поиска новых «мишеней» для терапевтического воздействия, применения глубокой электростимуляции мозга и других высокотехнологичных методов физического воздействия на эпилептогенез.

Сохраняют свою актуальность исследования по проблемам черепно-мозговой травмы, нейроонкологии, соматоневрологии, вегетоневрологии.

В России активно изучаются эпидемиология, патофизиология, клинические особенности и подходы к лечению неврогенных болевых синдромов (головной боли, невропатической боли, скелетно-мышечной боли), поражений периферической нервной системы, в частности, дизметаболических и дизиммунных невропатий. Основной акцент при изучении головной боли делается на анализе возрастных аспектов проблемы, эпидемиологии, патофизиологии и клинических особенностей первичных головных болей. Перспективным представляется проведение молекулярно-генетических исследований первичных головных болей, в частности, мигрени. Высок исследовательский интерес к проблемам невропатической боли, мировые тенденции распространенности которой подтверждены данными межрегионального эпидемиологического исследования, а также скелетно-мышечных болевых синдромов. Соответствующими мировым тенденциям являются исследования роли иммунных нарушений в развитии дискогенных радикулопатий. Можно отметить, что оснащенность клиник и научных центров современными томографическими установками для проведения функциональной нейровизуализации остается крайне низкой, что ограничивает исследовательские возможности в изучении патофизиологии неврогенных болевых синдромов.

Достигнут определенный прогресс в изучении эпидемиологии и генетических аспектов диабетической полиневропатии, иммунных механизмов развития демиелинизирующих заболеваний периферической нервной системы. Изучены морфологические и иммуногистохимические особенности мышечной ткани при синдроме ригидного человека и впервые в мире выявлена деструкция матриксных белков мышцы, определяющих упруго-эластические свойства мышечного волокна.

В организационном плане важным является продолжение работы по созданию на базах неврологических кафедр региональных или межрегиональных центров (кабинетов) эпилепсии и пароксизмальных состояний, рассеянного склероза, паркинсонизма и других экстрапирамидных расстройств, клещевого энцефалита (в эндемичных регионах) и нервно-мышечных заболеваний, что будет способствовать регистру и адекватной курации этих лиц с учетом возможности планирования и использования дорогостоящих средств.

Пленум отмечает тенденцию увеличения числа работ, проводимых в стране, в области фундаментальной и экспериментальной неврологии, смежных нейронаук. Динамично развиваются направления, связанные с изучением патохимических, морфо-гистологических, ультраструктурных и нейрофизиологических механизмов пластичности мозга в норме и при патологии, генной терапии поражений нервной системы (болезнь двигательного нейрона, болезнь Дюшенна в эксперименте), ряда уникальных клеточных технологий, методов нейропротекции (в том числе превентивной), новых экспериментальных моделей заболеваний нервной системы. При этом Пленум констатирует сохраняющееся отставание по проблемам функциональной геномики и протеомики, разработки новых технологий адресной доставки лекарственных препаратов в мозг, моделирования патологических состояний на трансгенных животных. Актуальной задачей остается расширение регионального потенциала фундаментальных исследований в области неврологии, использование в полной мере возможностей комплексирования ведущих центров России и других стран по данному направлению НИР.

Пленум отмечает необходимость постоянного внимания со стороны ученых-неврологов к организации специализированной неврологической помощи в стране, к вопросам первичной подготовки и систематического профессионального усовершенствования врачей-неврологов, к росту научного кадрового потенциала, к качеству выполняемых научных исследований.

Пленум постановляет:

– считать, что исследования по проблемам клинической и фундаментальной неврологии в Российской Федерации в целом соответствуют основным направлениям и тенденциям развития мировой неврологии;

– продолжить и организовать в регионах качественно спланированные крупные эпидемиологические исследования распространенности социально значимых заболеваний нервной системы (цереброваскулярные заболевания, рассеянный склероз, эпилепсия, паркинсонизм, неврогенные болевые синдромы и др.), усилив контроль качества этих работ и соблюдения участниками таких исследований

основных требований проведения программ регистров (при научно-методической поддержке НЦН РАМН);

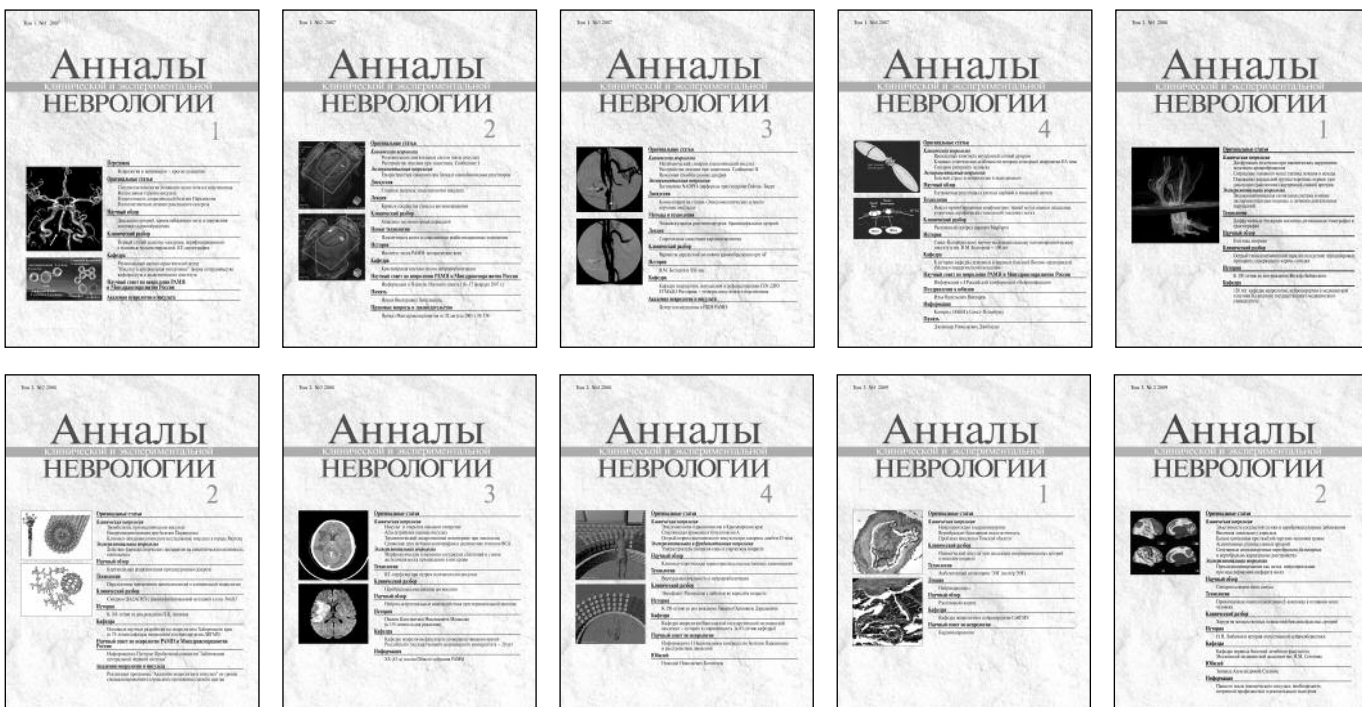
– при планировании НИР активнее использовать возможности фундаментальных исследований (молекулярно-генетических, морфо-гистохимических, ультраструктурных, иммуногистохимических и др.), в том числе на основе широкого комплексирования с привлечением соответствующих специалистов как из профильных научных центров Российской Федерации (учреждения системы РАН, РАМН, Минздравсоцразвития и др.), так и из научных центров других стран; способствовать более активному внедрению результатов экспериментальных исследований в клиническую практику; активнее участвовать в разработке новых лекарственных препаратов;

– продолжить работу по организации и развитию региональных консультативных и научно-методических центров для больных эпилепсией (пароксизмальными состояниями), рассеянным склерозом, паркинсонизмом и другими экстрапирамидными расстройствами, нервно-мышечными и другими социально значимыми заболеваниями нервной системы;

– считать приоритетными направлениями на ближайшие годы исследования в области нейровизуализации, молекулярной генетики, нейроиммунологии, клинической и экспериментальной нейрофизиологии, нейрофармакологии, нейропротекции, восстановительной неврологии, клеточных и нанотехнологий;

– совместно с органами управления здравоохранением предпринять необходимые меры, направленные на укрепление материально-технической, научно-исследовательской и лечебно-диагностической базы российских клинических неврологических центров;

– сформировать перспективный план работы, связанной с координацией научных исследований и образовательных программ в области клинической и фундаментальной неврологии, в рамках деятельности Международной Ассоциации Неврологии и Нейронаук; продолжить организацию и проведение национальных конгрессов с международным участием по наиболее актуальным проблемам неврологии.



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 вверх страниц журнала.

Резюме печатается на отдельной странице, оно должно быть четким, информативным, компактным и полностью отражать основное содержание статьи. В нем следует избегать неконкретных выражений типа «в статье обсуждаются вопросы ...», «разбирается проблема ...» и т.п. Объем резюме – не более 200–250 слов. На этой же странице помещаются **ключевые слова** (от 3 до 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

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

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

Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру:

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

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

Результаты работы. Представляются в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Подписи к рисункам и описание деталей на них под

соответствующей нумерацией надо представлять на отдельной странице. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ). Место, где в тексте должны быть помещены рисунок или таблица, отмечается на поле страницы квадратом, в котором дается номер рисунка или таблицы.

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

Таблицы. Каждая из них печатается на отдельной странице через два интервала и должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (при необходимости в таблицах можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. В таблицах 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 под порядковым номером. В списке все работы перечисляются по алфавитному принципу: сначала отечественные авторы (или зарубежные, опубликованные на русском языке), затем – зарубежные. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов при этом приводятся в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В списки литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно.

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

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

В библиографическом описании статьи из журнала (после ее названия) приводятся сокращенное название журнала и год издания (между ними знак препинания не ставится), затем после точки с запятой – номер отечественного журнала (для иностранных журналов номер тома), после двоеточия помещаются цифры первой и последней (через тире) страниц.

Примеры библиографического оформления источников:

Книги

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

Журналы

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

Электронные публикации и базы данных

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

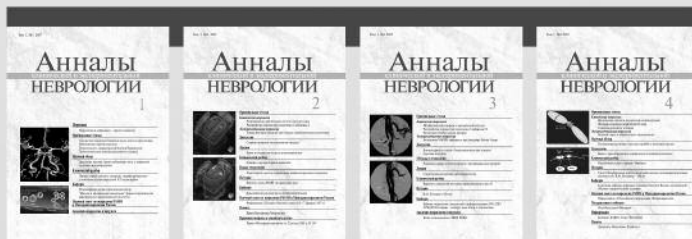
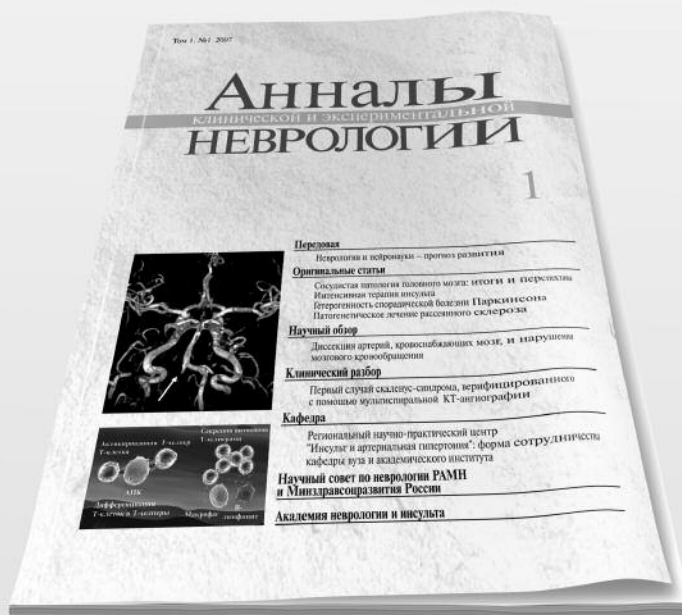
Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

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

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

ПРОДОЛЖАЕТСЯ ПОДПИСКА
на общероссийский научно-практический журнал

АННАЛЫ КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ НЕВРОЛОГИИ



Журнал Научного совета по неврологии РАМН и Минздравсоцразвития России.

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

Журнал «Анналы клинической и экспериментальной неврологии»

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 www.soveropress.ru

На журнал можно подписаться в любом почтовом отделении РФ:

на 1-е полугодие 2010 года – с 1 сентября до конца ноября 2009 г.; на 2-е полугодие 2010 года – с 1 апреля до конца мая 2010 года.

Стоимость годовой подписки в 2010 году – 790 руб. с учетом доставки журнала.

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» 29662

10 лет

ФАРМАСОФТ

МЕКСИДОЛ®

Оригинальный российский антигипоксикант и антиоксидант прямого действия

Возрождая энергию жизни!



ПРИМЕНЕНИЕ МЕКСИДОЛА В НЕВРОЛОГИИ

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

www.mexidol.ru
www.pharmasoft.ru

* 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.

NYCOMED

ferrer

Цераксон® ЦИТИКОЛИН

НЕ УПУСТИ ВРЕМЯ

Инновационный нейропротектор с доказанной эффективностью

- Уменьшает объём поражения мозга при ишемическом инсульте¹
- Способствует восстановлению неврологических нарушений при инсульте и ЧМТ²
- Улучшает когнитивную функцию³



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 000089 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 Дистрибушн Сентэ»: 119049, Москва, ул. Шаболовка, 10, корп. 2, т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625, www.nycomed.ru

SRV02765

Плавикс®

(Клопидогреля гидросульфат)

Таблетки 75 мг

ОКС

Инсульт

Инсульт

ОКС

Плавикс® изучен в 8 больших клинических исследованиях, включавших более 100 000 пациентов*

ДОКАЗАНО ЖИЗНЬЮ

Доказанная защита
у широкого круга пациентов

ЗПА

*Исследования: CAPRIE, CURE, CREDO, MATCH, CLARITY, COMMIT, CHARISMA, CASPAR.

С подробной информацией можно ознакомиться в инструкции по применению.

sanofi aventis
Здоровье — это искусство

Представительство АО «Санофи-авентис групп» (Франция).
115035, Москва, ул. Содовническая, д. 82, стр. 2.
Тел.: (495) 721-1400. Факс: (495) 721-1411. www.sanofi-aventis.ru



Рег. номер П №015542/01 от 12.04.2004.
RU.CLO.08.12.15