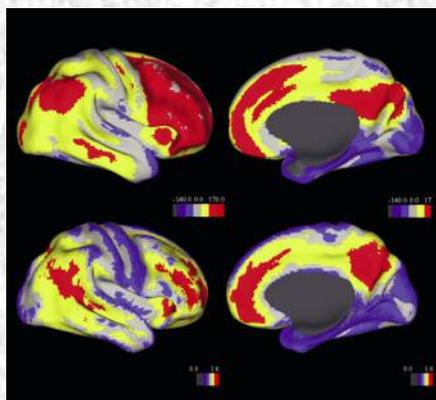


# Анналы

клинической и экспериментальной

# НЕВРОЛОГИИ

2



## **Оригинальные статьи**

---

### ***Клиническая неврология***

Эластичность сосудистой стенки и цереброваскулярные заболевания  
Височная эпилепсия у взрослых  
Баланс цитокинов при тяжёлой черепно-мозговой травме  
Асимптомные стенозы сонных артерий  
Сочетанные спондилогенные вертебрально-базилярные  
и вертебрально-кардиальные расстройства

### ***Экспериментальная неврология***

Прекодиционирование как метод нейропротекции  
при моделировании инфаркта мозга

## **Научный обзор**

---

Синдром кавернозного синуса

## **Технологии**

---

Прижизненная оценка накопления  $\beta$ -амилоида в головном мозге  
человека

## **Клинический разбор**

---

Хирургия множественных поражений брахиоцефальных артерий

## **История**

---

Н.Н. Любимов и история отечественной нейрокибернетики

## **Кафедра**

---

Кафедра нервных болезней лечебного факультета  
Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

## **Юбилей**

---

Зинаида Александровна Суслина

## **Информация**

---

Пациент после ишемического инсульта: необходимость  
вторичной профилактики и рекомендации экспертов

**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. Хаспекоев
В.И. Шмырев	В.П. Чехонин

# Анналы

клинической и экспериментальной

# НЕВРОЛОГИИ

Annals of clinical and experimental neurology

Том 3. № 2 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.

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. 2 из статьи А.Г. Власенко, М.А. Минтон (с. 38).

## **В номере:**

---

### **Оригинальные статьи**

#### *Клиническая неврология*

4

Эндотелиальная функция и эластические свойства сосудистой стенки при гипертонических ишемических цереброваскулярных заболеваниях

*Л.А. Гераскина, А.В. Фоякин, З.А. Сулина – Научный центр неврологии РАМН, Москва*

---

Криптогенные и симптоматические височные эпилепсии у взрослых

9

*А.С. Котов, А.М. Руденко – Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ), Москва*

---

Баланс цитокинов при тяжёлой черепно-мозговой травме

14

*К.В. Шевченко, В.А. Четвертных, Ю.И. Кравцов – Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера, Пермь*

---

Асимптомные стенозы сонных артерий: еще один взгляд на проблему

17

*М.М. Танашиян, О.В. Лагода, И.С. Клименко, Н.А. Глотова, А.О. Четкин, А.В. Фоякин, Р.Н. Коновалов – Научный центр неврологии РАМН, Москва*

---

Остеогенный фактор в формировании сочетанных спондилогенных вертебрально-базиллярных и вертебрально-кардиальных расстройств

21

*Е.Л. Соков, Л.Е. Корнилова, В.А. Филимонов, В.Н. Клюева – Кафедра нервных болезней и нейрохирургии РУДН, Москва; Городская клиническая больница № 64, Москва; Клиническая больница № 119 Федерального медико-биологического агентства, Москва*

---

#### *Экспериментальная неврология*

26

Прекондиционирование как метод нейропротекции при моделировании инфаркта мозга

*Р.М. Худоерков, Н.С. Самойленкова, С.А. Гаврилова, Ю.А. Пирогов, В.Б. Кошелев – Научный центр неврологии РАМН, Москва; Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва*

---

**Научный обзор** 31

Синдром кавернозного синуса в аспекте дифференциальной диагностики заболеваний орбиты и близлежащих анатомических структур головного мозга и черепа

*С.Ф. Барсуков – Городская клиническая больница № 67, Москва*

---

**Технологии** 37

Прижизненная оценка накопления  $\beta$ -амилоида в головном мозге человека

*А.Г. Власенко, М.А. Минтон – Отделение радиологии медицинского факультета Вашингтонского университета, Сент Луис, США*

---

**Клинический разбор** 43

Современные возможности хирургического лечения множественных поражений брахиоцефальных артерий

*С.И. Скрылев, В.Л. Щипакин, А.Ю. Коцеев, Н.М. Лобова, Т.П. Евдокимова, А.О. Четкин, И.С. Давыденко, П.А. Федин – Научный центр неврологии РАМН, Москва*

---

**История** 49

Н.Н. Любимов и история отечественной нейрокибернетики

*Б.Х. Базиян, Т.В. Орлова*

---

**Кафедра** 52

Кафедра нервных болезней лечебного факультета Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

*Н.Н. Яхно, В.В. Захаров*

---

**Юбилей** 57

Зинаида Александровна Суслина

---

**Информация** 59

Пациент после ишемического инсульта: необходимость вторичной профилактики и рекомендации экспертов

# Эндотелиальная функция и эластические свойства сосудистой стенки при гипертонических ишемических цереброваскулярных заболеваниях

Л.А. Гераскина, А.В. Фоякин, З.А. Суслина

Научный центр неврологии РАМН, Москва

*Проведено изучение состояния эндотелиальной функции и эластических свойств артериальной стенки с целью уточнения их роли в развитии и прогрессировании церебральных расстройств при артериальной гипертонии (АГ). Обследовано 292 пациента с различными клиническими формами гипертонических ишемических цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ). Эндотелиальную вазомоторную функцию (эндотелий-зависимую вазодилатацию, ЭЗВД) оценивали по степени дилатации плечевой артерии в пробе реактивной гиперемии. Общую артериальную податливость (ОАП) рассчитывали как отношение ударного объема левого желудочка (по данным эхокардиографии) к величине пульсового артериального давления. Установлено снижение ЭЗВД по сравнению с контрольной группой: 7,2% (5,9; 8,2) и 10,5% (10,0; 12,9) соответственно ( $p < 0,001$ ). При этом показатели ЭЗВД были сопоставимы в группах больных как с начальными цереброваскулярными расстройствами, так и при прогрессивных стадиях ЦВЗ. Показатели ОАП обнаружили обратную взаимосвязь с тяжестью и длительностью АГ, возрастом больных, а также с наличием деформаций и атеросклеротических изменений магистральных артерий головы. Снижение ОАП выявлено только у больных дисциркуляторной энцефалопатией II и III стадий: 1,34 (1,11; 1,56) и 1,33 (1,13; 1,73). Таким образом, наиболее ранним нарушением функциональных свойств сосудов при АГ является эндотелиальная дисфункция – универсальный механизм развития цереброваскулярных осложнений. Снижение ОАП, отражающее повышение артериальной ригидности, можно рассматривать как предиктор прогрессивного течения ЦВЗ.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, цереброваскулярные заболевания, дисфункция эндотелия, артериальная податливость.

Развитие прогрессивных церебральных нарушений при артериальной гипертонии (АГ) обусловлено нарастающим ухудшением кровоснабжения головного мозга на фоне разнообразных структурных изменений сосудов, обозначаемых термином «гипертоническая ангиопатия» [2, 4]. Вместе с тем, морфологические изменения сосудов, детально изученные на аутопсийном материале, в основном относятся к поздним стадиям заболевания, сопряженным с двигательными, координаторными, когнитивными и эмоциональными расстройствами. Более ранние, функциональные изменения сосудов, последовательность их формирования и значимость для прогрессирования неврологических нарушений остаются предметом исследований.

В последние годы доказана важная роль эндотелиальной дисфункции в развитии органических осложнений АГ [7, 31]. Установлены особенности нарушений функции эндотелия у больных в острой фазе и восстановительном периоде нарушений мозгового кровообращения и при дисциркуляторной энцефалопатии [3, 11]. Однако исследований состояния эндотелиальной функции в аспекте становления и прогрессирования цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) при АГ не проводилось.

Среди других характеристик сосудистой стенки значительное внимание уделяется артериальной ригидности, повышение которой рассматривается как фактор риска сердечно-сосудистых событий и инсульта [1, 6, 22, 23, 26]. Артериальная ригидность (или жесткость) является интегратив-

ной функциональной характеристикой и в обобщенном виде отражает трансформацию сосудистой стенки, обусловленную атеросклеротическими, гипертоническими и возрастными изменениями. Эта характеристика касается в большей степени артерий, имеющих эластический каркас: аорты магистральных артерий, крупных артерий распределения. Физиологический смысл артериальной эластичности (или, наоборот, жесткости, ригидности) заключается в способности демпфировать систолидиастолические колебания потока крови, обусловленные циклическим выбросом крови из левого желудочка (эффект Виндкессела), обеспечивая его непрерывность и достаточную стабильность на уровне тканей [24]. Существует гипотеза, что значительное повышение артериальной жесткости сопряжено с систолическим усилением кровотока и, напротив, депрессией его в диастолу и возможностью существенного ухудшения микроциркуляции, в частности, церебральной гемоперфузии [13, 19, 28]. В современной литературе появился термин *pulse wave encephalopathy* («энцефалопатия пульсовой волны»), которым обозначают церебральные расстройства, ассоциированные с изменениями белого вещества мозга при отсутствии АГ, других этиологических факторов церебрального повреждения, но, возможно, связанные с возрастом [13, 19]. Поэтому изучение артериальной жесткости может способствовать уточнению гемодинамических механизмов очагового и диффузного повреждения ткани мозга при АГ.

Цель работы: изучить состояние эндотелиальной функции и эластических свойств артериальной стенки при гиперто-

нических ишемических ЦВЗ и выяснить их роль в развитии и прогрессировании церебральных расстройств при АГ.

### Характеристика больных и методов исследования

В исследование включено 292 пациента с хроническими ишемическими ЦВЗ, из них 142 (49%) женщины и 150 (51%) мужчин. Возраст больных варьировал от 23 до 81 лет, средний возраст – 59,4±9,7 лет. Все пациенты страдали АГ длительностью от 3 до 50 лет (13,7±9,7 лет). АГ 1 степени имели 56 (20%) пациентов, АГ 2 степени – 118 (40%), АГ 3 степени – 118 (40%). У 82 (28%) больных АГ характеризовалась кризовым течением. Регулярно принимали антигипертензивные препараты 80 (27%) больных.

В соответствии с целью исследования больные были распределены в группы по клинической форме ишемического ЦВЗ согласно отечественной классификации сосудистых заболеваний головного мозга [10]. По совокупности жалоб, данных анамнеза, результатам клинического неврологического осмотра у 43 (15%) из 292 пациентов выявлен симптомокомплекс, соответствующий критериям диагностики начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга (НПНКМ). В целом, дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) была диагностирована у 216 (74%) из 292 обследованных больных: ДЭ I стадии – у 42 больных (возраст 55,4±8,5 лет), ДЭ II стадии – у 145 больных (возраст 62,5±9,4 лет) и ДЭ III стадии – у 29 пациентов (возраст 65,9±9,2 лет). Остальные 33 (11%) пациента (возраст 52,7±6,2 лет) ранее перенесли единственное острое нарушение мозгового кровообращения (НМК) и не имели клинических признаков множественного поражения мозга (группа НМК).

В контрольную группу было включено 54 практически здоровых человека (не имевших каких-либо неврологических и кардиальных нарушений, с нормальным уровнем АД), из них 31 (58%) женщина и 23 (42%) мужчины, в возрасте от 35 до 74 лет, средний возраст 52,1±8,3 лет.

Помимо традиционного клинического обследования, с целью верификации диагноза и оценки характера и распространенности изменений вещества мозга больным было проведено КТ- или МРТ-исследование головы. Состояние магистральных артерий головы (МАГ) изучали методом дуплексного сканирования с помощью ультразвукового сканера «ULTRAMARK-9HDI» (ATL, США): оценивали наличие и характер структурных изменений артерий, их гемодинамическую значимость.

Обследование всех пациентов, а также лиц контрольной группы включало проведение суточного мониторинга АД с помощью носимого монитора (ABPM «Meditech 04», Венгрия) и трансторакальной эхокардиографии (Dornier AI 4800, США) с помощью секторного датчика частотой 2,5 МГц по стандартному протоколу [9].

Эндотелиальную функцию оценивали по величине прироста диаметра плечевой артерии (эндотелий-зависимая вазодилатация, ЭЗВД) в пробе реактивной гиперемии [15]. Плечевую артерию визуализировали линейным датчиком с частотой 7 МГц (Dornier AI 4800, США). Нормальной реакцией плечевой артерии считают ее дилатацию более чем на 10% от исходного диаметра. Если прирост диаметра составляет менее 10% либо наблюдается вазоконстрикция, реакция рассматривается как патологическая.

Для суждения о состоянии эластических свойств сосудистой стенки определяли общую артериальную податливость (ОАП), которую рассчитывали по формуле:

$$\text{ОАП} = \text{УО (мл)} / \text{ПАД (мм рт. ст.)},$$

где УО – ударный объем левого желудочка по данным эхокардиографии, ПАД – среднесуточный уровень пульсового АД по данным суточного мониторинга.

Установлено прогностическое значение этого показателя для больных АГ [17, 18].

Компьютерная статистическая обработка полученных результатов проводилась на основе пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, США). Для проверки гипотезы о различии выборок (групп больных) использованы Mann–Whitney U-test, t-test. Для выявления связи признаков применялся непараметрический корреляционный анализ по Gamma. Статистически значимыми различия считали при  $p < 0,05$ . Результаты представлены как медиана значений и межквартильный интервал [Me (25%; 75%)].

### Результаты и обсуждение

При ЦВЗ на фоне АГ выявлены изменения различных характеристик сосудистой стенки (табл. 1). Показатели ЭЗВД в группе больных ЦВЗ на фоне АГ были статистически значимо ( $p < 0,001$ ) ниже, чем в группе контроля и составили 7,2% (5,9; 8,2) против 10,5% (10,0; 12,9) соответственно. Известно, что эндотелий претерпевает возрастные изменения, которые могут приводить к нарушениям вазодилатации. Однако при ЦВЗ на фоне АГ параметры ЭЗВД у пациентов моложе 60 лет (молодой и средний возраст) и более старших (пожилой и старческий возраст) не различались: 7,5% (6,1; 8,3) и 7,1% (5,45; 8,0) соответственно. Средний возраст обследуемых был 60,2±9,0 лет, лиц контрольной группы – 54,5±9,7 лет ( $p < 0,05$ ). При сравнении выделенной группы пациентов моложе 60 лет с контрольной установлено, что ЭЗВД была ниже у лиц, страдающих ЦВЗ и АГ ( $p < 0,01$ ). Среди других факторов, ассоциированных с эндотелиальной дисфункцией, важнейшее место отводится атеросклерозу. Однако при гипертонических ЦВЗ нарушения ЭЗВД были сопоставимыми, вне зависимости от наличия и выраженности атеросклеротического поражения экстракраниальных артерий.

таблица 1: Функциональные свойства сосудистой стенки при гипертонических ишемических ЦВЗ и в контрольной группе

Параметр	НПНКМ	ДЭ I ст.	ДЭ II ст.	ДЭ III ст.	НМК	Контроль
ЭЗВД, %	6,05 (4,7; 7,7)#	7,7 (7,0; 9,5)#	7,05 (6,0; 8,2)#	6,35 (4,8; 8,5)#	7,7 (6,3; 8,1)#	10,5 (10,0; 12,9)
ОАП, мл/мм рт.ст.	1,8 (1,52; 2,05) * •	1,94 (1,71; 2,16) * •	1,34 (1,11; 1,56) #	1,33 (1,13; 1,73) #	1,66 (1,32; 2,09) *	1,86 (1,64; 2,15)

#  $p < 0,05$  при сравнении с контролем, \*  $p < 0,05$  при сравнении с ДЭ II ст., •  $p < 0,05$  при сравнении с ДЭ III ст.

Таким образом, представленные результаты дают основание утверждать, что у пациентов с ЦВЗ и АГ основным фактором, ассоциированным с истощением функции эндотелия, является собственно повышенное АД. Для проверки этой гипотезы проведено изучение ЭЗВД в зависимости от тяжести и длительности АГ. При АГ I степени

ЭЗВД составила 6,7% (5,9; 7,6), при АГ 2 степени – 7,1% (6,25; 8,1), при АГ 3 степени – 7,5% (5,55; 8,65); межгрупповых различий не обнаружено. Подобная тенденция сходна с ранее выявленной диссоциацией обнаружения гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) при АГ, а также развитием ГЛЖ при отсутствии АГ [20]. По-видимому, эндотелиальная дисфункция при АГ связана не столько с повышением АД как таковым, а в большей степени – с имеющимся дисбалансом нейрогуморальных медиаторов, в частности, ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпато-адреналовой систем. Корреляционный анализ также не обнаружил взаимосвязи между длительностью АГ и состоянием ЭЗВД во всей когорте пациентов. Кроме того, не выявлено взаимосвязи показателей ЭЗВД с такими параметрами, как циркадный индекс (степень ночного снижения АД), гипертоническая нагрузка, вариабельность систолического и диастолического АД в дневные и ночные часы.

При различных клинических формах хронических ишемических ЦВЗ показатели ЭЗВД были сопоставимы (табл. 1). Возможно, полученный результат в определенной степени связан с особенностями выборки больных: все пациенты были обследованы в период компенсации имеющихся расстройств, т.е. вне острых цереброваскулярных эпизодов, которые, как известно, характеризуются наиболее выраженными изменениями функциональных свойств эндотелия [5]. Тем не менее, очевидно, что дисфункция эндотелия – универсальный механизм формирования церебральных нарушений при АГ – не является единственной причиной прогрессирования ЦВЗ.

Полагают, что эндотелиальная дисфункция играет существенную роль в повышении артериальной жесткости, в частности, путем активации пролиферативных и воспалительных процессов в сосудистой стенке. Вместе с тем, артериальная жесткость характеризует совокупные изменения сосудистой стенки, обусловленные влиянием возраста, атеросклеротического и гипертонического процесса.

В группе пациентов ОАП была достоверно ниже ( $p < 0,01$ ) контрольных значений: 1,48 (1,22; 1,96) и 1,86 (1,64; 2,15) соответственно. Выявлена обратная взаимосвязь между ОАП и возрастом пациента ( $r = -0,19$ ,  $p < 0,001$ ), а также длительностью АГ ( $r = -0,15$ ,  $p < 0,001$ ). При АГ 1 степени показатели ОАП не отличались от контрольных величин, а при АГ 2 и 3 степеней они были существенно снижены ( $p < 0,05$  при сравнении с контролем и группой АГ 1 степени): 1,97 (1,55; 2,13), 1,56 (1,35; 2,01) и 1,03 (1,26; 1,52), соответственно. При корреляционном анализе обнаружена обратная взаимосвязь между ОАП и величиной систолического, среднего и пульсового АД, а также гипертонической нагрузки систолическим АД ( $p < 0,001$ ). Повышение вариабельности систолического АД в дневные часы также было сопряжено со снижением ОАП, т.е. с увеличением артериальной жесткости. Таким образом, состояние ОАП зависит как от степени, так и от длительности повышения АД.

С целью уточнения взаимосвязи между эластичностью артериальной стенки и наличием атеросклероза был проведен анализ состояния ОАП в зависимости от характера и выраженности атеросклеротического поражения МАГ. При дуплексном сканировании атеросклероз МАГ выявлен у больных всех изучаемых групп, но чаще это поражение было гемодинамически незначимым. Стенозы, превышающие 70% просвета сосуда, встречались реже: от 12% при ДЭ I стадии до 27% в группе НМК. Изменения интракраниальных артерий выявлены при ДЭ I стадии у 5%

пациентов, при ДЭ III стадии – у 7%, при НМК – у 9% больных, а наиболее часто – при ДЭ II стадии (17% больных). Таким образом, существенные нарушения «проводящей» (транспортирующей) функции МАГ и основных интракраниальных стволов обнаружены примерно у четверти пациентов с ЦВЗ.

У больных, не имевших существенных изменений экстракраниальных артерий, ОАП не отличалась от контрольных значений (табл. 2). В то же время ЭЗВД была снижена у всех пациентов, в том числе и при неизмененных МАГ. Этот факт отражает различие в механизмах, обуславливающих повреждение эндотелия и эластического каркаса артерий.

таблица 2: Общая артериальная податливость (ОАП) у больных с гипертоническими ишемическими ЦВЗ в зависимости от состояния магистральных артерий головы

Характер изменений	ОАП, мл/мм рт. ст. [Ме (25%; 75%)]
Норма, уплотнение, утолщение комплекса интима-медиа	1,83 (1,44; 2,02)
Изолированные деформации	1,55 (1,34; 1,93) #
Гемодинамически незначимые стенозы ± деформации	1,34 (1,05; 1,84) #* •
Гемодинамически значимые стенозы, окклюзии ± деформации	1,28 (1,03; 1,92) #*

#  $p < 0,001$  при сравнении с контрольной группой, \* $p < 0,05$  при сравнении с подгруппой с изолированными деформациями, •  $p < 0,05$  при сравнении с подгруппой без существенных изменений (норма, уплотнение, утолщение комплекса интима-медиа).

Нами было установлено, что у больных с ЦВЗ и АГ наличие даже изолированных деформаций МАГ, не сопровождающихся атеросклеротическим поражением, ассоциируется со снижением ОАП. Это может быть дополнительным свидетельством самостоятельной роли АГ в повышении жесткости сосудистой стенки. Как известно, повышение артериальной ригидности сопряжено с утратой эластических волокон, изменением соотношения коллагена различных типов, активацией воспалительных и деструктивных процессов в артериальной стенке [8]. При наличии атеросклеротических изменений (вне зависимости от гемодинамической значимости стеноза) ОАП была ниже не только контрольных значений, но и показателей у больных с изолированными деформациями сосудов. Выявленное снижение ОАП у больных с атеросклеротическими стенозами МАГ соответствует литературным данным [29]. Вместе с тем, тот факт, что ОАП не имела существенных различий при разной степени стеноза (вплоть до окклюзии) не противоречит представлениям, согласно которым атеросклероз не является единственной причиной повышения ригидности артерий. Полученный результат подтверждает принципиальное различие между артериосклерозом, увеличивающим артериальную ригидность, и атеросклерозом. АГ вызывает структурные изменения сосудистого русла на всем его протяжении в отличие от атеросклероза, чаще приводящего к локальному нарушению проходимости артерий.

С целью выяснения роли артериальной жесткости как гемодинамической предпосылки прогрессирования ишемического поражения мозга было определено состояние ОАП у больных с различными формами хронических ЦВЗ. При НПКМ, ДЭ I стадии и в группе НМК показатели ОАП не отличались от контрольных (табл. 1). При выраженных нарушениях – ДЭ II и ДЭ III стадий – регистрировались наиболее низкие значения ОАП. Следовательно,

снижение ОАП является предиктором прогрессирования церебрального поражения и развития наиболее тяжелых форм гипертонических ишемических ЦВЗ.

В литературе имеются рекомендации рассматривать повышенную артериальную жесткость как предиктор органного поражения при АГ, прогностическая значимость которого более ценна, прежде всего, при отсутствии других установленных маркеров сердечно-сосудистого риска, например, таких как ГЛЖ, утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий [21]. В то же время полученные нами данные свидетельствуют, что повышенная артериальная жесткость маркирует не просто церебральное поражение при АГ, а наиболее тяжелые варианты его.

Принципиальная возможность успешного медикаментозного воздействия на эластические свойства магистральных артерий подтверждена исследованием A. Venetos и соавт. [14]. Уменьшение артериальной ригидности может быть достигнуто с помощью антигипертензивных препаратов в результате снижения давления растяжения. Однако это лишь один из механизмов повышения податливости артерий. Проведенные сравнительные исследования выявили существенные различия во влиянии лекарственных средств на артериальную жесткость при сопоставимом снижении АД. Это позволяет предполагать наличие непосредственного воздействия на эластические свойства сосудистой стенки. Выполнены пилотные исследования, показавшие ангиопротективное влияние блокаторов рецепторов ангиотензина II [12], антагонистов кальция [16], некоторых  $\beta$ -адреноблокаторов [27]. Однако наибольшее количество информации накоплено в отношении

позитивного воздействия на жесткость артерий ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) [8, 25, 30]. Имеющиеся данные позволяют говорить, что снижение жесткости артерий – процесс самостоятельный, не строго зависящий от снижения системного АД. Ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II и некоторые другие препараты вызывают комплекс изменений на уровне ренин-ангиотензин-альдостероновой, симпатической автономной систем, модулируют эндотелиальную функцию, воспалительный ответ (на уровне молекул адгезии, воспалительных молекул), что приводит (синергично с реакцией в ответ на стимуляцию механорецепторов) к изменению соотношения коллаген I типа/коллаген III типа и, как следствие, других клеточных и тканевых структур, ответственных за податливость стенки [8]. Назрела необходимость доказать в крупных проспективных исследованиях, как влияет на риск инсульта редукция повышенной артериальной жесткости.

Таким образом, наиболее ранним нарушением функциональных свойств сосудов при АГ является эндотелиальная дисфункция – универсальный механизм развития цереброваскулярных осложнений. Утрата артериальной эластичности ассоциируется с выраженными стадиями гипертонического повреждения вещества мозга. Следовательно, повышение артериальной ригидности можно рассматривать как предиктор прогрессивного течения ЦВЗ. С целью предупреждения гипертонических цереброваскулярных нарушений и их прогрессирования целесообразно назначение антигипертензивных средств, доказавших эффективность в отношении эндотелиальной функции и артериальной эластичности.

## Список литературы

1. *Бойцов С.А.* Сосуды как плацдарм и мишень артериальной гипертонии. Акт. вопр. болезней сердца и сосудов 2006; 1: 35–40.
2. *Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С.* Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии. М.: Медицина, 1997.
3. *Власова И.В., Ваизова О.Е., Федосова Н.Н. и др.* Состояние эндотелийзависимой вазодилатации у больных цереброваскулярной болезнью. Клин. мед. 2000; 11: 26–29.
4. *Ганнушкина И.В., Лебедева Н.В.* Гипертоническая энцефалопатия. М.: Медицина, 1987.
5. *Домашенко М.А., Орлов С.В., Костырева М.В. и др.* Дисфункция эндотелия при ишемических нарушениях мозгового кровообращения. Сердце 2006; 5: 376–378.
6. *Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Синецких В.Е. и др.* Растяжимость аорты при артериальной гипертонии. Кардиология 2001; 2: 59–65.
7. *Мартынов А.И., Аветян Н.Г., Акатова Е.В. и др.* Дисфункция эндотелия у больных гипертонической болезнью. Кардиология 2005; 10: 101–104.
8. *Орлова Я.А., Агеев Ф.Т.* Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции. Сердце 2006; 5: 65–69.
9. *Шиллер Н., Осипов М.А.* Клиническая эхокардиография. М.: Практика, 2005.
10. *Шмидт Е.В.* Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга. Журн. невропатол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 1985; 9: 1281–1288.
11. *Шутов А.А., Байдина Т.В., Агафонов А.В. и др.* Дисфункция эндотелия у больных с ишемическим инсультом. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2005; Приложение «Инсульт», № 14: 42–45.
12. *Agata J., Nagahara D., Kinoshita S. et al.* Angiotensin II receptor blocker prevents increased arterial stiffness in patients with essential hypertension. Circ. J. 2004; 68: 1194–1198.
13. *Bateman G.A.* Pulse wave encephalopathy: a comparative study of the hemodynamics of leukoaraiosis and normal pressure hydrocephalus. Neuroradiology 2002; 44: 740–748.
14. *Benetos A., Adamopoulos C., Bureau J.M. et al.* Determination of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subject and treated hypertensive subject over a 6-year period. Circulation 2002; 105: 1202–1207.
15. *Celermajer D.S., Corretti T.C., Anderson T.J. et al.* Guidelines for the ultrasound assessment of endothelium-dependent flow-mediated vasodilatation of the brachial artery. JACC 2002; 39: 257–265.
16. *Chen C.H., Nakayama M., Talbot M. et al.* Verapamil acutely reduces ventricular – vascular stiffening and improves aerobic exercise performance in elderly individuals. J. Am. Coll. Cardiol. 2000; 35: 1697–1698.
17. *de Simone G., Roman M.J., Koren M.J. et al.* Stroke volume/pulse pressure ratio and cardiovascular risk in arterial hypertension. Hypertension 1999; 33: 800–805.
18. *Fegard R.H., Pardaens K., Staessen J.A. et al.* The pulse pressure-to-stroke index ratio predicts cardiovascular events and death in uncomplicated hypertension. J. Am. Coll. Cardiol. 2001; 38: 227–231.
19. *Feugeas M.C.H., De Marco G., Peretti I.I. et al.* Age-related cerebral white matter changes and pulse-wave encephalopathy: observations

with three-dimensional MRI. *Magn. Reson. Imaging* 2005; 23: 929–937.

20. *Frohlich E.D., Tarazi R.C.* Is arterial pressure the sole factor responsible for cardiac hypertrophy? *Am. J. Cardiol.* 1988; 61: 117–121.

21. Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypert.* 2007; 25: 1105–1187.

22. *Hansen T.W., Staessen J.A., Torp-Pedersen C. et al.* Ambulatory arterial stiffness index predicts stroke in a general population. *J. Hypertension* 2006; 24: 2247–2253.

23. *Laurent S., Katsahian S., Fassot C. et al.* Aortic stiffness is independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003; 34: 1203–1206.

24. *London G.M.* Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiologic aspects. *Semin. Dial.* 2003; 16: 85–94.

25. *London G.M., Asmar R.G., O'Rourke M.F. et al.* Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 92–99.

26. *Mattace-Raso F.U., van der Cammen T.J., Hofman A. et al.* Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006; 113: 657–663.

27. *McEniery C.M., Schmitt M., Qasem A. et al.* Nebivolol increases arterial distensibility in vivo. *Hypertension* 2004; 44: 305–310.

28. *O'Rourke M.F., Safar M.E.* Relationship between aortic stiffness and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension* 2005; 46: 200–204.

29. *Van Popele N.M., Grobbee D.E., Bots M.L. et al.* Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke* 2001; 32: 454–460.

30. *Williams B., Lacy P.S., Thom S.M. et al.* The CAFE Investigators, for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Investigators. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213–1225.

31. *Yang Z., Ming X.-F.* Recent advances in understanding endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Clin. Med. Res.* 2006; 4: 53–65.

## Endothelial vasomotor function and global arterial distensibility in ischaemic cerebrovascular diseases and arterial hypertension

L.A. Geraskina, A.V. Fonyakin, Z.A. Suslina

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

**Key words:** arterial hypertension, cerebrovascular diseases, endothelial dysfunction, global arterial distensibility.

The study of endothelial vasomotor function (EVF) and global arterial distensibility (glAD) aimed at determining their role in the development and progression of cerebral disturbances in arterial hypertension (AH) was conducted. We investigated 292 patients with different clinical forms of hypertensive cerebrovascular diseases (CVD). EVF was assessed with the use of endothelium-dependent flow-mediated vasodilatation of the brachial artery, and glAD was calculated as stroke volume (by echocardiography)/pulse pressure ratio (ml/mm Hg). Reduced EVF was revealed in patients versus controls: 7.2% (5.9; 8.2) and 10.5% (10.0; 12.9), respectively ( $p < 0.001$ ). EVF values were similar in

patients with both early and late progressive stages of CVD. glAD was inversely correlated with the grade and duration of AH, patient age, and presence of deformations or atherosclerotic lesions of brachiocephal arteries, and it was diminished only in hypertensive encephalopathy, stage II–III [1.34 ml/mm Hg (1.11; 1.56) and 1.33 ml/mm Hg (1.13; 1.73)]. Thus, endothelial dysfunction is the earliest abnormality of vascular functional properties in AH and may be regarded as a universal factor of cerebrovascular complications. Reduced glAD reflects the loss of arterial elasticity and may represent a predictor of progressive course of CVD.

# Криптогенные и симптоматические височные эпилепсии у взрослых

А.С. Котов, А.М. Руденко

Московский областной научно-исследовательский клинический институт  
им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ), Москва

Обследовано 536 пациентов с фокальной эпилепсией, включая 136 больных височной эпилепсией (ВЭ) в возрасте от 17 до 79 лет. Всем пациентам была назначена впервые или подвергнута коррекции текущая терапия антиэпилептическими препаратами. По данным ЭЭГ отсутствие патологических изменений было констатировано у 33 пациентов (24,3%), региональное замедление в височных областях выявлялось у 22 (16,2%), фокальная эпилептиформная активность той же локализации – у 75 (55,1%), нелокализованная эпилептиформная активность – у 6 (4,4%). При проведении МРТ не было обнаружено патологических изменений головного мозга у 50 пациентов (36,8%), неэпилептогенные изменения (гидроцефалия, ретроцереbellарные кисты и т.д.) диагностированы у 17 (12,5%), умеренно эпилептогенные (постинсультные и посттравматические кисты, очаги глиоза и т.д.) – у 42 (30,9%), высокоэпилептогенные – у 14 (10,3%), в т.ч. гиппокампальный склероз – у 8 (5,9%). Установлено, что в подавляющем большинстве случаев у взрослых с ВЭ заболевание проявляется сочетанием вторично генерализованных и фокальных (парциальных) приступов, среди последних преобладают аутомоторные – у 32,3% и диалептические – у 27,9%. Медикаментозная ремиссия среди включенных в исследование пациентов была достигнута лишь в 28,2% случаев; это подтверждает мнение о том, что ВЭ – не только самая распространенная форма фокальной эпилепсии у взрослых, но и одна из наиболее труднокурабельных.

**Ключевые слова:** криптогенная и симптоматическая височная эпилепсия, клиника, диагностика, лечение.

В своем трактате «О ранах головы» Гиппократ описывал возникновение судорог в правых конечностях после ранения левой височной доли мозга, не решаясь, впрочем, отнести это состояние собственно к эпилепсии. John Hughlings Jackson в 1881 г. впервые связал локальное структурное поражение головного мозга (опухоль глубинных отделов височной доли, раздражающая крючок гиппокампа) с возникновением конкретного вида эпилептических приступов (uncinate fits, или ункусные атаки Джексона).

С тех пор и до настоящего времени височной эпилепсии (ВЭ) посвящена большая часть публикаций по проблеме фокальных эпилепсий (ФЭ). Это связано с тем, что ВЭ является, по-видимому, самой распространенной формой ФЭ у взрослых. Так, по данным F. Semah и соавт. (1998), среди всех пациентов, обратившихся в Парижскую клинику эпилепсии в течение 7 лет, у половины была диагностирована ВЭ, а у четверти – гиппокампальный склероз (ГС) [14].

Мезиальная височная эпилепсия (МВЭ) с ГС – самая распространенная форма ФЭ и единственный в ряду ФЭ эпилептический синдром, имеющий четкие клинические, нейропсихологические, электроэнцефалографические и нейровизуализационные критерии, что делает ее «идеальной» моделью для изучения симптоматических ФЭ. Латеральная (неокортикальная) височная эпилепсия (ЛВЭ) встречается существенно реже, составляя, очевидно, менее 10% среди всех случаев ВЭ [13].

Несмотря на большое количество посвященных этой проблеме научных работ, распространенность различных форм ВЭ, а также эффективность их медикаментозной терапии и прогноз остаются недостаточно изученными.

Целью нашего исследования был анализ распространенности, клинических особенностей, эффективности лечения и прогноза у взрослых пациентов с различными формами ВЭ.

## Характеристика больных и методов исследования

Среди 536 пациентов с ФЭ, обратившихся за специализированной помощью, было выявлено 136 пациентов с четкой клинической, электроэнцефалографической и нейровизуализационной картиной ВЭ, 66 мужчин и 70 женщин в возрасте от 17 до 79 лет. Возраст дебюта заболевания варьировался от первых дней жизни до 60 лет, длительность активной эпилепсии – от 2 до 47 лет. Исследование включало клинический и неврологический осмотр, рутинную ЭЭГ и/или видео-ЭЭГ-мониторинг, МРТ головного мозга, лабораторные анализы. Катамнез сроком от 1 года до 5 лет (в среднем 3 года) был отслежен у 110 больных. Всем пациентам была назначена впервые или подвергнута коррекции текущая терапия антиэпилептическими препаратами (АЭП). Эффективность лечения оценивалась на основании дневников приступов, самостоятельно заполняемых больными. Ремиссия была констатирована при полном отсутствии приступов за все время катамнестического наблюдения, улучшение – при снижении частоты приступов на 50% и более, в остальных случаях терапия расценивалась как неэффективная.

## Результаты и обсуждение

ВЭ была диагностирована у 1/4 обследованных пациентов (136 из 536). Следует отметить, что реальная распространенность различных форм ФЭ в популяции не может быть оценена вследствие недостаточной информативности используемых в настоящее время диагностических методик или противоречия полученных с их помощью данных клинической картине приступов. В нашем исследовании наличие ФЭ с неустановленной локализацией зоны начала приступов было констатировано у 296 пациентов из 536. Можно предположить, что у ряда пациентов из этой группы в действительности имела место нераспознанная по вышеуказанным причинам ВЭ.

У 82,4% обследованных дебют заболевания приходился на три первых десятилетия жизни (табл. 1). Согласно мнению ряда экспертов, эпилепсия дебютирует до 16 лет в 75% случаев [1]. По нашим данным, пик заболеваемости ВЭ приходится на 2-е десятилетие жизни. Объяснением этому может служить, с одной стороны, то, что больные с тяжелыми органическими поражениями головного мозга и дебютом резистентной ФЭ в младенческом и раннем детском возрасте не попадают в поле зрения «взрослых» эпилептологов вследствие смерти или глубокой инвалидизации, с другой — более тщательное обследование лиц подросткового возраста в связи с призывом на военную службу или началом профессиональной деятельности.

таблица 1: Распределение обследованных больных по возрасту дебюта заболевания

Возраст на момент дебюта	Количество больных	%
0–5 лет	22	16,2
6–10 лет	15	11,0
11–15 лет	17	12,5
16–20 лет	25	18,4
21–25 лет	22	16,2
26–30 лет	11	8,1
31–35 лет	4	2,9
36–40 лет	8	5,9
41–45 лет	3	2,2
46–50 лет	3	2,2
51–55 лет	2	1,5
56–60 лет	4	2,9

Начало заболевания с фебрильных судорог (ФС), характерное для МВЭ с ГС, отмечалось лишь у 7 (5,1%) пациентов. Нельзя исключить, что реальная распространенность ФС среди обследованных была более высокой, однако в ряде случаев пациенты и/или их родители не знали или забывали о связанных с гипертермией приступах, произошедших в раннем детском возрасте, начиная отсчет заболевания с появления драматических афебрильных припадков. Взаимосвязь ФС с ГС, впервые описанная М. Falconer в 1971 г. как причинно-следственная, и в настоящее время остается не до конца изученной: так, лишь у 2/3 больных МВЭ с ГС в анамнезе имеются указания на ФС, а экспериментальные приступы у животных, спровоцированные гипертермией, не ведут к развитию ГС [3, 4–7, 11]. По нашему мнению, атипичные ФС в анамнезе у лиц с МВЭ следует считать спровоцированными лихорадочной эпилептическими приступами, с которых дебютирует данная форма заболевания, превращаясь после длительного латентного периода в резистентную ФЭ с афебрильными пароксизмами.

Начало приступов с ауры отмечалось у 62 (45,6%) больных. Согласно данным J. French и соавт. (1993), при МВЭ с ГС аура встречается более чем в 90% случаев. Наиболее частым ее видом является трудноописываемое висцеральное ощущение в эпигастральной области, затем «поднимающееся» к голове («восходящее эпилептическое ощущение»). Другой типичный вид ауры при МВЭ с ГС — кратковременный (обычно не более секунды) страх. Реже встречаются ощущения *déjà vu*, *jamais vu*, макро- и микропсия, обонятельные галлюцинации, деперсонализация [7]. В ряде случаев

аура не имеет аналогов в предшествующей жизни, и больные затрудняются ее описать. Одновременное вовлечение в приступ различных областей височной доли объясняет схожесть аур при разных формах ВЭ; тем не менее, среди пациентов с «чистой» МВЭ отсутствуют составляющие ауру ЛВЭ слуховые, сложные зрительные галлюцинации, а также головокружение [13].

Все многообразие предприступных ощущений, описываемых больными, было разделено нами на когнитивные (наильственно возникающие мысли, воспоминания), экспериментальные (основанные на ранее пережитом, к ним относятся ощущения *déjà vu*, *jamais vu* и т.д.), зрительные, слуховые, обонятельные, психические (экстаз, страх, дереализация), вегетативные (жар, неприятные ощущения, дискомфорт, тошнота, потливость), комбинированные (сочетание нескольких ощущений одновременно, например *déjà vu* и жар, запах и дереализация), а также неклассифицируемые ауры (ощущение приближения приступа, описать которое пациент не может) (табл. 2).

таблица 2: Различные типы ауры у обследованных больных

Тип ауры	Количество больных	%
Вегетативная	20	14,7
Обонятельная	7	5,1
Слуховая	6	4,4
Экспериментальная	6	4,4
Когнитивная	5	3,7
Психическая	2	1,5
Зрительная	2	1,5
Вкусовая	1	0,7
Комбинированная	10	7,4
Неклассифицируемая	3	2,2

Низкая, относительно данных литературы, частота выявления ауры в нашем исследовании может объясняться ретроградной амнезией; на это указывает, в частности, J. Engel (1989), описывающий подобный феномен у больных ВЭ и отмечающий, что ретроградная амнезия ауры порождает неправильное суждение о характере приступов [5]. Наиболее типичными видами ауры были различные вегетативные проявления, включающие, помимо «восходящего эпилептического ощущения», целый ряд трудноописуемых феноменов в виде жара, дискомфорта, приливов, потливости, тошноты. Клиническая практика показывает, что в некоторых случаях врачи, регулярно спрашивая больных о «предвестниках приступов» провоцируют последних на «обнаружение» у себя тех или иных предприступных ощущений, отсутствующих в действительности. Это требует относиться к сведениям, сообщаемым пациентами, с определенной долей скептицизма. Следует различать предприступные дисфорические расстройства и/или изменения общего самочувствия больных от собственно ауры, так как первые, очевидно, не имеют существенного локализационного значения при ФЭ.

По мнению А. Ray и Р. Kotagal (2005), возрастная эволюция приступов при ВЭ отмечается до 10-летнего возраста, когда клиническая картина становится неотличимой от взрослых. У детей до 3 лет преобладают тонические и клонические моторные проявления, затем приступы носят обычно гипокинетический характер, частота встречаемости ауто-

моторных приступов при этом неуклонно нарастает с возрастом [12].

В нашем исследовании у 99 обследованных (72,8%) констатировалось сочетание фокальных и вторично генерализованных приступов, изолированные фокальные или вторично генерализованные пароксизмы встречались соответственно у 20 (14,7%) и у 17 (12,5%) пациентов. Среди разных видов фокальных приступов большинство составляли диалептические – у 38 больных (27,9%) и аутомоторные – у 44 (32,3%). Диалептические приступы представляют собой застывание, взгляд в одну точку (staring) и расширение зрачков. Если приступы заканчиваются на этом, их нередко путают с абсансами (височные абсансы). Уровень сознания во время подобных пароксизмов может флюктуировать. Клиническая практика показывает, что подобные эпизоды часто не осознаются больными как эпилептические приступы, и для их выявления необходим целенаправленный респрос.

Аутомоторные приступы, как правило, являются «продолжением» диалептических и проявляются ороалиментарными (облизывание губ, чмоканье, жевание и т.д.) или двигательными автоматизмами (жестикаляция, ощупывание и перебирание предметов). Иногда автоматизмы имеют вид осмысленной реакции на происходящее (приготовление пищи, мытье посуды), также отмечаются вокализация, плевание, педалирующие движения ногами (последнее нередко встречается и при приступах из лобной доли) [16]. Среди обследованных больных наиболее часто наблюдались ороалиментарные автоматизмы (включая иктальную вокализацию) – у 14 (10,3%), пароксизмы, имитирующие осмысленную деятельность – у 11 (8,1%), двигательные автоматизмы – у 7 (5,1%). У 12 (8,8%) пациентов аутомоторные приступы носили сложный характер, представляя собой сочетание ороалиментарных автоматизмов с моторными феноменами или имитацией осмысленных движений.

«Височные синкопы» – характерные для МВЭ с ГС эпилептические приступы, имитирующие «классические» ваго-вазальные обмороки – встречались лишь у 4 (2,9%) обследованных.

При приступах, начинающихся в височных долях мозга, может наблюдаться распространение иктальной активности на сопредельные корковые области с развитием соответствующих приступных проявлений (впрочем, подобный феномен описан и для любых других форм ФЭ). Среди обследованных вовлечение в приступ лобных долей отмечалось у 5 (3,7%) пациентов, что клинически проявлялось гиперкинетическими приступами у 2 больных, фокальными моторными клоническими – у 1, тоническими – у 1 и сенсорными джексоновскими – у 1. Распространение патологического возбуждения на затылочные доли констатировалось у 4 (2,9%) пациентов, что во всех случаях проявлялось элементарными зрительными галлюцинациями. У одного больного иктальная боль знаменовала вовлечение в приступ теменных долей мозга. Приступные феномены, характерные для экстратемпоральных очагов эпилепсии, могут служить причиной ошибок в диагностике локализационной формы ФЭ, что категорически недопустимо у пациентов – кандидатов на нейрохирургическое лечение. Кроме того, различные направления распространения патологической иктальной активности от приступа к приступу у одного и того же больного могут привести к ошибочному мнению о наличии у такого пациента мультифо-

кальной эпилепсии. Очевидно, что при недостаточной информативности инструментального исследования следует обращать особенно пристальное внимание на клинические особенности приступов: в пользу ВЭ говорят наличие специфической ауры, характерная кинематика аутомоторных пароксизмов, наличие постиктальной спутанности, прогрессирующие мнестические нарушения.

Прекращение приступов на период, в несколько раз превышающий обычный межприступный интервал (но составляющий не менее 6 месяцев), с последующим рецидивом – нетерминальная ремиссия (НТР) – наблюдалось в анамнезе у 14 (10,3%) пациентов. Однако лишь у 6 из них НТР была следствием назначения или коррекции терапии АЭП. Во всех остальных случаях прекращение приступов у больных было спонтанным. Самопроизвольные НТР у больных с ФЭ были описаны С. Spooner и соавт. (2006), которые при длительном катamnестическом наблюдении 62 детей с впервые выявленной ВЭ у 15 (24,2%) из них констатировали в общей сложности 22 НТР длительностью от 1 года до 7 лет [15]. Феномен НТР является весьма типичным для МВЭ с ГС, при которой вслед за ФС, протисходящими в раннем детстве, после длительного «немого» периода продолжительностью около 10 лет в подростковом или раннем взрослом возрасте приступы рецидивируют и формируется резистентный к лечению эпилептический синдром [7, 10]. Однако в нашем исследовании вышеописанный патоморфоз приступов отмечался лишь у 2 из 8 больных. В остальных случаях было констатировано самопроизвольное прекращение афебрильных приступов, причем у 3 пациентов из 6 ремиссия наступала в младшем школьном возрасте, а рецидив – в возрастном интервале 16–19 лет. Можно предположить, что прекращение приступов у детей 5–10 лет обусловлено процессами созревания головного мозга. Так, по данным R. Jacobs и соавт. (2007), повреждения головного мозга, полученные в среднем детском возрасте, отличаются наиболее благоприятным прогнозом, что объясняется большими возможностями для компенсации в этот период, характеризующийся пиком синаптогенеза и развитием дендритного дерева [8]. С другой стороны, период отсутствия приступов, называемый также латентным периодом или периодом эпилептогенеза, очевидно, характеризуется множественными структурными и функциональными изменениями в веществе мозга, которые не могут быть изучены у людей. Это объясняется тем, что для анализа обычно доступны лишь удаленные на операции ткани мозга у больных с уже сформировавшейся резистентной эпилепсией [9].

По результатам ЭЭГ отсутствие патологических изменений было констатировано у 33 пациентов (24,3%), региональное замедление в височных областях выявлялось у 22 (16,2%) (рис. 1), фокальная эпилептиформная активность той же локализации – у 75 (55,1%), нелокализованная эпилептиформная активность – у 6 (4,4%). Проведение ночного видео-ЭЭГ-мониторинга позволило выявить эпилептиформную активность в височных отведениях у 26 больных из 27 (рис. 2), у 3 пациентов в процессе исследования были зарегистрированы ночные эпилептические приступы.

Согласно мнению M. Brodie и S. Schachter (2001), информативность рутинной ЭЭГ у взрослых не достигает 50% [2]. В нашем исследовании патология по данным рутинной ЭЭГ обнаруживалась у 3/4 пациентов, что, возможно, объясняется длительным течением заболевания и высокой частотой приступов у большинства обследованных. Под-



рис. 1: Продолженное замедление в левом полушарии в ритме тета и дельта с включением единичных разрядов комплексов острая–медленная волна у пациента с левосторонней МВЭ, сопровождающейся грубыми интеллектуально-мнестическими и поведенческими нарушениями

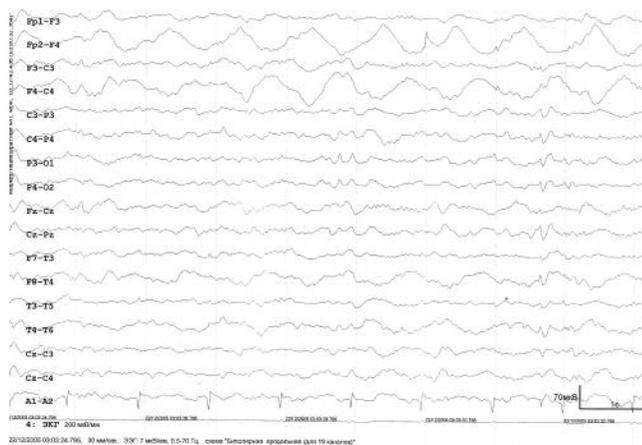


рис. 2: Региональная эпилептиформная активность в виде комплексов острая–медленная волна в правой височной области, зарегистрированная во сне во время проведения ночного видео-ЭЭГ-мониторинга

тверждением диагноза ВЭ может служить, помимо типичной эпилептиформной активности, и региональное замедление в височных отведениях.

МРТ не обнаружило патологических изменений головного мозга у 50 пациентов (36,8%), неэпилептогенные изменения (гидроцефалия, ретроцереbellарные кисты и т.д.) были диагностированы у 17 (12,5%), умеренно эпилептогенные (постинсультные и посттравматические кисты, очаги глиоза и т.д.) – у 42 (30,9%), высокоэпилептогенные – у 14 (10,3%), в т.ч. гиппокампальный склероз – у 8 (5,9%) (рис. 3).

Можно предположить, что реальная распространенность ГС среди обследованных больных существенно выше. Клиническая практика показывает, что у пациентов с резистентной ФЭ в значительном числе случаев нейровизуализация не обнаруживает имеющихся эпилептогенных повреждений, что связано, в первую очередь, с недостаточной подготовкой нейрорентгенологов в области эпилептологии. На это указывают, в частности, J. Von Oertzen и соавт. (2002), по данным которых около 60% больных с резистентной эпилепсией получают ложноотрицательные заключения [17].

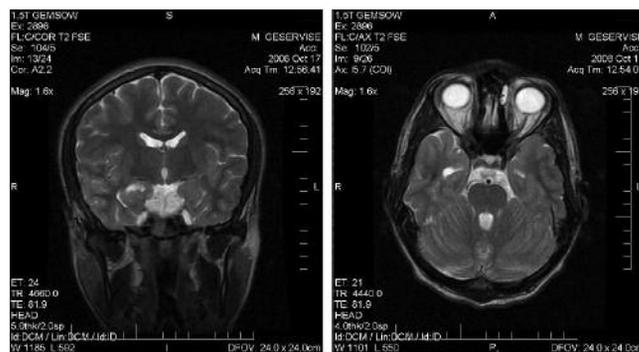


рис. 3: Склероз гиппокампа справа у пациента с атипичными фебрильными судорогами в анамнезе и резистентными к лечению диалептическими и аутомоторными приступами

В результате обследования криптогенная ВЭ была диагностирована у 82 (60,3%), симптоматическая – у 54 (39,7%) пациентов. Среди различных локализационных форм ВЭ преобладала МВЭ – у 75 (55,1%) больных, ЛВЭ констатировалась у 17 (12,5%), у 44 (32,3%) пациентов точное отнесение очага эпилепсии к мезиальной или латеральной височной коре было невозможным.

Семейный анамнез по эпилепсии был отягощен у 6 больных (4,4%), причем у 2 из них наличие эпилепсии у родственников сочеталось с ГС по данным нейровизуализации, ФС в анамнезе и «классической» клинической картиной МВЭ, что позволяет предположить у этих пациентов одну из редких форм идиопатической фокальной эпилепсии – семейную МВЭ.

В результате назначения или коррекции терапии АЭП по результатам катamnестического наблюдения ремиссия была констатирована у 31 (28,2%) пациентов, улучшение – у 36 (32,7%), отсутствие эффекта – у 43 (39,1%). С отсутствием эффекта от терапии коррелировали эпилептогенные изменения мозга по данным МРТ ( $r=0,28$ ;  $p<0,05$ ), а также большая продолжительность заболевания ( $r=0,2$ ;  $p<0,05$ ). Принадлежность пациента к определенной локализационной форме ВЭ (МВЭ или ЛВЭ), а также возраст дебюта заболевания, частота приступов, наличие и характер патологических изменений на ЭЭГ не оказывали статистически значимого влияния на исход лечения ( $p>0,05$ ).

Таким образом, ВЭ является самой распространенной формой ФЭ у взрослых, причем в клинической практике наиболее часто встречаются пациенты с криптогенной ВЭ, дебютировавшей на 2-м десятилетии жизни. Редкость выявления «классических» признаков МВЭ с ГС – ФС в анамнезе, а также ГС по данным МРТ, очевидно, является следствием невозможности сбора полноценного анамнеза у взрослых пациентов, пришедших на прием без родителей, а также недостаточной информативностью используемых в настоящее время методов нейровизуализации. Точная верификация имеющихся типов приступов должна базироваться, помимо опроса пациентов, на результатах их видеофиксации (наиболее предпочтительно – при проведении видео-ЭЭГ-мониторинга). Наблюдающееся у ряда больных с ВЭ самопроизвольное длительное прекращение приступов – НТР – должно настораживать лечащего врача в отношении возможности рецидива приступов, наиболее часто приходящегося на юношеский возраст.

Эпилептогенные структурные изменения головного мозга в нашем исследовании служили предиктором отсутствия эффекта от терапии АЭП. Очевидно, что по мере совершенствования методик нейровизуализации все большее число случаев ВЭ будет относиться к разряду симптоматических, однако для суждения об эпилептогенности обнаруженных изменений необходимо, помимо знания их морфологии, получение новых данных о патогенезе симптоматических ФЭ.

Наши наблюдения подтверждает мнение о том, что ВЭ не только самая распространенная форма ФЭ у взрослых, но и одна из самых труднокурабельных. Очевидно, что повысить эффективность лечения ВЭ позволит своевременное направление медикаментозно резистентных пациентов на хирургическое лечение, позволяющее при условии правильного отбора кандидатов на оперативное вмешательство добиться прекрасных результатов в 60–80% случаев.

## Список литературы

1. Петрухин А.С. Эпилепсия: частота в популяции и факторы риска ее развития. В кн.: Петрухин А.С., Мухин К.Ю., Благодсконова Н.К., Алиханов А.А. (ред.) Эпилептология детского возраста. М: Медицина, 2000: 44–63.
2. Brodie M., Schachter S. Fast Facts – Epilepsy. Oxford: Health Press Limited, 2001.
3. Cendes F., Andermann F., Dubeau F. et al. Early childhood prolonged febrile convulsions, atrophy, and sclerosis of mesial structures and temporal lobe epilepsy: an MRI volumetric study. *Neurology* 1993; 43: 1083–1087.
4. Cendes F., Andermann F., Gloor P. et al. Atrophy of mesial structures in patients with temporal lobe epilepsy: cause or consequence of repeated seizures? *Ann Neurol*. 1993; 34: 795–801.
5. Engel J. Jr. Diagnostic evaluation. In: *Seizures and Epilepsy*. Philadelphia: FA Davis, 1989: 303–339.
6. Falconer M.A. Genetic and related etiological factors in temporal lobe epilepsy: a review. *Epilepsia* 1971; 12: 13–31.
7. French J.A., Williamson P.D., Thadani V.M. et al. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy I. Results of history and physical examination. *Ann. Neurol*. 1993; 34: 774–780.
8. Jacobs R., Harvey A.S., Anderson V. Executive function following focal frontal lobe lesions: impact of timing of lesion on outcome. *Cortex* 2007; 43: 792–805.
9. Von Oertzen J., Urbach H., Jungbluth S. et al. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2002; 73: 643–674.
10. Majores M., Schoch S., Lie A. et al. Molecular neuropathology of temporal lobe epilepsy: complementary approaches in animal models and human disease tissue. *Epilepsia* 2007; 48 (Suppl. 2): 4–12.
11. Mathern G.W., Pretorius J.K., Babb T.L. Influence of the type of initial precipitating injury and at what age it occurs on course and outcome in patients with temporal lobe seizures. *J. Neurosurg.* 1995; 82: 220–227.
12. Okada R., Moshe S.L., Albala B.J. Infantile status epilepticus and future seizure susceptibility in the rat. *Dev. Brain Res.* 1984; 15: 177–183.
13. Ray A., Kotagal P. Temporal lobe epilepsy in children: overview of clinical semiology. *Epileptic Disord.* 2005; 7: 299–307.
14. Saygi S., Spencer S.S., Scheyer R. et al. Differentiation of temporal lobe ictal behavior associated with hippocampal sclerosis and tumors of temporal lobe. *Epilepsia* 1994; 35: 737–742.
15. Semah F., Picot M.-C., Adam C. et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 1998; 51: 1256–1262.
16. Spooner C.G., Berkovic S.F., Mitchell L.A. et al. New-onset temporal lobe epilepsy in children: lesion on MRI predicts poor seizure outcome. *Neurology* 2006; 67: 2147–2153.
17. Sussman N.M., Jackel R.A., Kaplan L.R. et al. Bicycling movements as a manifestation of complex partial seizures of temporal lobe origin. *Epilepsia* 1989; 30: 527–531.

## Criptogenic and symptomatic temporal epilepsies in adults

A.S. Kotov, A.M. Rudenko

*Moscow Regional Research Clinical Institute (MONIKI), Moscow*

**Key words:** cryptogenic and symptomatic temporal epilepsy, clinics, diagnosis, treatment.

Five hundred thirty six patients with focal epilepsy, including 136 patients with temporal epilepsy (TE) aged 17–79 years were examined. In all patients specific therapy with antiepileptic drugs was initiated or corrected. The lack of pathological EEG changes was registered in 33 patients (24.3%), regional slowness in temporal zones was found in 22 (16.2%), focal epileptiform activity of the same localization – in 75 (55.1%), and diffuse epileptiform activity – in 6 (4.4%). On MRI, no changes in the brain were found in 50 patients (36.8%), non-epileptogenic changes (hydrocephaly, retrocerebellar cysts, etc.) were diagnosed in 17 (12.5%), moderately epileptogenic changes (post-stro-

ke and post-traumatic cysts, foci of gliosis, etc.) in 42 (30.9%), and highly epileptogenic in 14 (10.3%), including hippocampal sclerosis in 8 (5.9%). The vast majority of adult TE cases were found to manifest with combination of secondarily generalized and focal (partial) seizures, the latter being predominantly automotor (32.3%) and dialeptic (27.9%). Medication remission among the patients under study was achieved in only 28.2% of cases; this confirms the opinion that TE represents not only the most frequent form of focal epilepsy in adults, but also great challenge for cure.

# Баланс цитокинов при тяжёлой черепно-мозговой травме

К.В. Шевченко, В.А. Четвертных, Ю.И. Кравцов

Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера, Пермь

*Проведено исследование в динамике содержания в крови уровня цитокинов (интерлейкины IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, TNF $\alpha$ ) у 40 пациентов с различным исходом острой тяжёлой черепно-мозговой травмы (ЧМТ). Показано, что тяжёлая ЧМТ сопровождается дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов. В первые сутки направление патологических сдвигов у пациентов с различным исходом травмы не различается и характеризуется увеличением в крови концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-10. К 3-й неделе у пациентов, выписанных на амбулаторное лечение, определяется снижение концентрации как про-, так и противовоспалительных цитокинов. В случаях смертельного исхода ЧМТ на фоне ухудшения общего состояния пострадавших выявляются снижение концентрации ИЛ-1 $\beta$  и значительный рост содержания ИЛ-6 и ИЛ-10, что можно рассматривать как один из неблагоприятных прогностических признаков травмы.*

**Ключевые слова:** черепно-мозговая травма, интерлейкины, иммунопатология.

**Ч**ерепно-мозговая травма (ЧМТ) занимает ведущее место среди травматических повреждений, при которых возникает острая необходимость в госпитализации, характеризуется высокой летальностью (до 38%) и инвалидизацией пострадавших (до 50%) [3, 9, 11, 13]. Это подчёркивает важность исследований, направленных на совершенствование диагностики, углубление представлений о патогенезе и выработку эффективных подходов в прогнозировании исходов ЧМТ. Накапливаются данные, указывающие на то, что исход травмы обусловлен не только степенью первичных повреждений мозга, но и характером вторичных реакций, в частности, иммунной дисрегуляции. [1, 2, 9]. Известно, что цитокины являются одним из регуляторов функционирования иммунной системы [7, 8], однако до настоящего времени не установлена их роль в определении исхода тяжёлой ЧМТ.

Целью работы явилось исследование особенностей цитокинового профиля у больных в различные периоды переживания острой тяжёлой ЧМТ для прогнозирования ее исходов.

## Характеристика больных и методов исследования

Всего обследовано 40 пациентов, средний возраст которых составлял  $24 \pm 4,7$  лет, в том числе: 19 пострадавших с ЧМТ, умерших в течение 24 дней пребывания в стационаре, и 21 выживший пациент.

В соответствии с морфологическими особенностями травмы в группу с летальной ЧМТ вошли пациенты с изолированными контузионными очагами головного мозга (9 человек) и лица, у которых ушиб мозга сочетался с внутримозговыми кровоизлияниями (10). Из них у 8 пациентов выявлялись субдуральные гематомы с объёмом крови от 80 до 250 мл, у 2 – субдуральные кровоизлияния с объёмом крови около 100 мл, сочетающиеся с эпидуральными кровоизлияниями объёмом 30 и 50 мл. У 12 выживших пациентов обнаружены только контузионные очаги головного мозга, у 9 ушиб мозга сочетался с внутримозговыми кровоизлияниями. Средняя продолжительность пребывания пострадавших в стационаре составляла 41 день. Все они выписаны на амбулаторное лечение с различными неврологическими дефектами,

обусловленными посттравматическими морфологическими и функциональными изменениями: с грубыми двигательными нарушениями (12 человек), психоорганическим синдромом (10), посттравматическими эпилептическими припадками (2), ликвародинамическими нарушениями (1). У всех травмированных в той или иной степени определялся синдром вегетативной дисрегуляции.

Пострадавшим с контузионными очагами головного мозга осуществлялось консервативное лечение: инфузионная, десенсибилизирующая, дегидратационная терапия; вводились антибиотики и ноотропные препараты. Больные с интракраниальными гематомами были прооперированы в первые дни после ЧМТ.

Кровь для исследования забиралась в утренние часы: у 40 пациентов в первые сутки пребывания в стационаре, у части из них (15 человек) обследование было проведено повторно на 3-й неделе посттравматического периода. Определяли уровень цитокинов сыворотки крови (интерлейкины IL-1 $\beta$ ; IL-6; IL-10; TNF $\alpha$ ) с помощью иммуноферментных тест-систем производства фирмы «Вектор Бест» (Новосибирск) методом твёрдофазного иммуноферментного анализа. Порог чувствительности анализа составлял: для IL-1 $\beta$  – 1 пг/мл, для IL-6 – 0,5 пг/мл, для IL-10 – 1 пг/мл и для TNF $\alpha$  – 5 пг/мл.

Для статистической обработки данных использовался программный пакет SPSS 10.0 (SPSS Inc., США). Стандартная обработка вариационного ряда включала расчёт средних арифметических величин (M) и ошибок (m). Достоверность различий средних значений оценивалась с использованием критерия Стьюдента. Значимость различий в группах сравнения оценивалась при постоянно выбранном уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

В первые 6 суток пребывания в стационаре погибли 10 человек, далее – по одному больному умерли на 14-й, 15-й и 18-й день, 4 – в промежутке с 19-го по 22-й день. Длительность переживания травмы ещё у одного пострадавшего составила 22 дня, у другого – 24 дня. Все пациенты, умершие в первые дни после получения травмы, поступали в состоянии глубокой комы. По шкале комы Глазго (ШКГ)

состояние сознания у них соответствовало 3–4 баллам. При неврологическом исследовании у пациентов определились мидриаз с угнетением реакции зрачков на свет, мышечная гипотония, угнетение сухожильных рефлексов, нарушение ритма сердечной деятельности и дыхания. У половины из них выявлялись мезенцефало-бульбарные расстройства. Для данной группы больных было характерно течение заболевания с прогрессирующим ухудшением состояния.

У пациентов с временем переживания травмы более недели при поступлении степень нарушения сознания до комы наблюдалась у 4 человек, у 3 имел место сопор, у одного выявлялось лёгкое оглушение, а еще у одного пациента нарушение сознания не отмечалось. По ШКТ состояние сознания у обследованных больных колебалось от 5 до 10 баллов. Для данной группы пациентов было характерным некоторое улучшение состояния на 3–4-й день посттравматического периода, с последующим (на 8–10-е сутки) присоединением гнойно-септических, нейроциркуляторных и др. осложнений, что сопровождалось острым нарастанием неврологической симптоматики.

В первые сутки непосредственной причиной смерти явился отёк головного мозга с его дислокацией. У больных, смерть которых наступила позднее, причиной послужили посттравматический менингит (3), менингоэнцефалит (2), двусторонняя гнойная пневмония (2), вторичное нарушение мозгового кровообращения (1), острая стресс-язва желудка (1).

Содержание интерлейкинов (ИЛ) у умерших, выживших больных и в контроле, за исключением TNF $\alpha$ , представлены в таблице 1. Концентрация TNF $\alpha$  оказалась выше 5 пг/мл только у 3 пациентов со смертельной травмой при обследовании их в первые сутки пребывания в стационаре (7,13 пг/мл, 5,98 пг/мл и 5,18 пг/мл). У остальных больных она была ниже порога чувствительности теста.

таблица 1: Содержание интерлейкинов у умерших пациентов, выживших больных и в контроле

Показатели	Контроль (n=10)	Группы пострадавших			
		1-я неделя		3-я неделя	
		Умершие (n=19)	Выжившие (n=21)	Умершие (n=7)	Выжившие (n=8)
ИЛ-1 $\beta$ (пг/мл)	1,14 $\pm$ 0,16	5,49 $\pm$ 3,71 *	5,00 $\pm$ 2,59 *	1,56 $\pm$ 0,64 **	3,61 $\pm$ 0,78 ***
ИЛ-6 (пг/мл)	1,32 $\pm$ 0,37	92,37 $\pm$ 24,14 *	107,12 $\pm$ 30,32 *	331,74 $\pm$ 11,85 ***	28,77 $\pm$ 7,15 ***
ИЛ-10 (пг/мл)	8,60 $\pm$ 1,31	35,74 $\pm$ 7,14 *	45,95 $\pm$ 12,59 *	43,81 $\pm$ 2,28 **	22,32 $\pm$ 1,45 ***

Данные представлены в виде (M $\pm$ m). \* статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой; \*\* статистически значимые различия между пациентами с различным исходом травмы.

Содержание ИЛ-1 $\beta$ , являющегося провоспалительным цитокином, у больных в первую неделю посттравматического периода в 5 раз превышало показатели контрольной группы, вне зависимости от исхода заболевания. К 3-й неделе произошло заметное снижение содержания ИЛ-1 $\beta$ , что было наиболее выражено у пациентов со смертельной

травмой, у которых уровень ИЛ-1 $\beta$  был статистически значимо ниже, чем у пациентов с благоприятным исходом травмы.

Известно, что ИЛ-1 стимулирует выработку Т-лимфоцитов. Имеются также данные, свидетельствующие о том, что в присутствии ИЛ-1 наблюдается увеличение числа В-клеток с повышенным образованием иммуноглобулинов [4–8]. Таким образом, первоначальное увеличение, а затем снижение концентрации ИЛ-1 на фоне утяжеления общего состояния больных может указывать на срыв компенсаторных иммунных механизмов, называемый рядом авторов анергией истощения [4]. Происходит это к 3-й неделе посттравматического периода у пациентов со смертельной ЧМТ.

Содержание в крови ИЛ-6 в первую неделю, вне зависимости от исхода заболевания, статистически значимо превышало таковую в контрольной группе. К 3-й неделе пребывания в стационаре эти показатели значительно выросли в группе пациентов с неблагоприятным исходом, но имели тенденцию к снижению у выживших. Полученные данные согласуются с теорией системного воспалительного ответа – SIRS [12], согласно которой последовательно секретируются TNF $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6. Затем ИЛ-6 начинает подавлять секрецию TNF $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ . В этом смысле ИЛ-6 можно рассматривать одновременно как про- и противовоспалительный цитокин [12]. Учитывая, что ИЛ-6 также действует как мощный активатор гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, а глюкокортикоиды регулируют его секрецию по принципу отрицательной обратной связи [12], можно заключить, что у пациентов со смертельной травмой имелись косвенные признаки перенапряжения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Содержание ИЛ-10 в периферической крови в первую неделю посттравматического периода значительно ( $p < 0,05$ ) превышало показатели контрольной группы вне зависимости от исхода заболевания. К 3-й неделе концентрация его у пациентов со смертельной травмой выросла, но снижалась у пациентов, выписанных на амбулаторное лечение. Известно, что ИЛ-10 является противовоспалительным цитокином и рассматривается как маркер Th-1 и Th-2 лимфоцитов [5, 7, 8]. Подавляя выработку многочисленных провоспалительных цитокинов, ИЛ-10 служит мощным регулятором иммунного ответа [5, 7, 8]. Значительное его повышение в периферической крови указывает на выраженные воспалительные изменения головного мозга, сочетающиеся с повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера, что характерно для тяжёлых форм ЧМТ. Известно, что резкое увеличение содержания ИЛ-10 является чрезвычайно неблагоприятным прогностическим признаком заболевания [10], в частности, ЧМТ.

Таким образом, тяжёлая ЧМТ сопровождается дисбалансом в содержании про- и противовоспалительных цитокинов. В первые сутки направление патологических сдвигов у пациентов с различным исходом травмы не отличается, характеризуясь увеличением в крови концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-10. К 3-й неделе у пациентов, выписанных на амбулаторное лечение, определяется снижение концентрации как про-, так и противовоспалительных цитокинов. В случае смертельного исхода ЧМТ на фоне ухудшения общего состояния пострадавших выявляются снижение концентрации ИЛ-1 $\beta$  и значительный

рост содержания ИЛ-6 и ИЛ-10, что можно рассматривать как один из неблагоприятных прогностических признаков травмы. Дисбаланс в содержании цитокинов

прямо указывает на перенапряжение и срыв механизмов регуляции организма со стороны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

## Список литературы

1. Горбунов В.И., Ганнушкин И.В. Иммунологические изменения при черепно-мозговой травме. В кн.: Клиническое руководство по черепно-мозговой травме (ред. А.Н. Коновалов, Л.Б. Лихтерман, А.А. Потапов), Том I. М.: Антидор, 2001: 342–359.
2. Горбунов В.И., Лихтерман Л.Б., Ганнушкин И.В. Иммунный компонент патогенеза прогрессирующего течения закрытой черепно-мозговой травмы. Журн. невропатол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 1991; 6: 65–70.
3. Каримов Р.Х., Валеев Е.В. Клинико-статистическая характеристика хирургического лечения больных с острой черепно-мозговой травмой. В сб.: Материалы науч.-практ. конф. «НИЦТ ВТО». Казань, 2001: 4.
4. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунная недостаточность (выявление и лечение). М.: Мед. книга, 2003.
5. Наглядная иммунология (ред. Г.-Р. Бурместр, А. Пецутто, пер. с англ.). М.: БИНОМ. Лаборатория Знаний, 2007.
6. Ройт А. Основы иммунологии (пер. с англ.). М.: Мир, 1991.
7. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма. Цитокины и воспаление 2002; 1: 9–17.
8. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции. Цитокины и воспаление 2004; 3: 16–22.
9. Фраерман А.П., Кравец Л.Я., Шелудков А.О. и др. Сдавление головного мозга при изолированной и сочетанной черепно-мозговой травме. Нижний Новгород: Типография «Поволжье», 2008.
10. Черешнев В.А. Иммунофизиология. Екатеринбург: УрОРАН, 2002.
11. Dodwell D. The heterogeneity of social outcome following head injury. J. Neurol. 1986; 12: 315–324.
12. Drenth J.P., Van Uum S.H., Van Dueren M. Endurance run increases circulation IL-6 and IL-1 but downregulates ex vivo TNF $\alpha$  and IL-1 beta production. J. Appl. Physiol. 1995; 79: 1497–1503.
13. Herve D.B., Gailiard N., Vialard M. et al. Adolescence et traumatologie: Etude d'epidemiologie a partir 665 cas. Ann. Pediatr. 1986; 33: 573–577.

## Balance of cytokines in patients with severe head injury

K.V. Shevchenko, V.A. Chetvertnykh, Yu.I. Kravtsov

*E.A. Vagner Perm State Medical Academy, Perm*

**Key words:** head injury, interleukins, immunopathology.

Dynamic study of the blood levels of cytokines (interleukins IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 and TNF $\alpha$ ) was carried out in 40 patients with different outcomes of acute severe head injury. It was shown that severe head trauma resulted in the disbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines. During the first 24 hours, the direction of pathologic shifts did not differ between different patient groups and was characterized by the increase in IL-1 $\beta$ , IL-6 and IL-10 concentrations. By week 3, the decrease in con-

centrations of both pro- and anti-inflammatory cytokines was found in patients who had been discharged from the hospital for ambulant therapy. In cases of fatal outcome, deterioration of general condition of patients was combined with the decrease in IL-1 $\beta$  concentration and the considerable increase in IL-6 and IL-10 concentrations, which may be regarded as one of unfavorable prognostic signs of head injury.

# АСИМПТОМНЫЕ СТЕНОЗЫ сонных артерий: еще один взгляд на проблему

М.М. Танашиян, О.В. Лагода, И.С. Клименко, Н.А. Глотова, А.О. Четкин, А.В. Фоякин, Р.Н. Коновалов

Научный центр неврологии РАМН, Москва

*Для оценки факторов, способствующих прогрессированию атеросклероза сонных артерий (СА), проведено детальное клиничко-лабораторное и инструментальное сопоставление двух групп пациентов – с асимптомными стенозами СА и с перенесенными ишемическими нарушениями мозгового кровообращения на фоне стенозирующего поражения СА. Выявлена сопряженность прогрессирования атеросклеротического поражения СА со следующими факторами: а) тяжестью гемореологических изменений (в том числе ятрогенной резистентностью к антиагрегантам); б) наличием эндотелиальной дисфункции; в) повышением уровня иммуногистохимических маркеров состояния ангиогенеза (молекул межклеточной адгезии sICAM-1 и sPECAM-1); г) состоянием центральной гемодинамики и церебральной перфузии. Полученные данные помогают индивидуализировать лечебные и профилактические мероприятия, выделить группу пациентов с высоким риском развития ишемического инсульта и уточнить показания к реконструктивным ангионейрохирургическим операциям.*

**Ключевые слова:** сонные артерии; асимптомные стенозы, атеросклеротическая бляшка, гемореология, центральная и церебральная гемодинамика, эндотелиальная дисфункция.

**Н**аиболее частой причиной поражения сосудистой системы мозга, приводящей и/или способствующей развитию острых и хронических форм нарушений мозгового кровообращения (НМК), является генерализованный и прогрессирующий процесс атеросклероза и атеротромбоза [5].

Внедрение в практику современных нейровизуализационных и прежде всего ультразвуковых методов исследования значительно улучшило выявляемость пациентов с асимптомным доклиническим поражением (стенозы и окклюзии) магистральных артерий головы. Так, при скрининговом исследовании с помощью метода дуплексного сканирования асимптомный стеноз сонных артерий (СА) со степенью сужения просвета более 50% отмечен у 2–8% из всех обследованных [13, 16]. Наличие клинических признаков коронарного и периферического атеросклероза повышает вероятность обнаружения каротидного атеросклероза, который, в свою очередь, может служить маркером тяжести вышеуказанных процессов [13]. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) диагностирована у 85% пациентов с атеросклеротическими стенозами экстракраниального отдела СА, причем у 26% отмечено безболевое течение ИБС [6].

Развитие стенозирующих процессов в системе СА нередко сопровождается повышением артериального давления (АД) и развитием артериальной гипертензии (АГ). Проведение адекватной антигипертензивной терапии не всегда успешно и сопряжено с высоким риском ятрогенных гипоперфузионных осложнений [7]. Кроме того, процессы дисрегуляции в системе гемореологии и гемостаза потенцируют прогрессирование атеросклероза, атеротромбоза и атероземии. Нарушение структурной и функциональной целостности сосуда (дисфункция эндотелия) также ассоциируется с дальнейшим развитием атерогенеза, повреждающим гемостатические механизмы [8, 9].

С учетом вышеуказанного, нами было проведено комплексное обследование пациентов с асимптомными атеросклеротическими стенозами СА с целью выявления факторов, способствующих прогрессированию основного сосу-

дистого процесса и возможному развитию «симптомности» в виде реализации ишемических НМК.

## Характеристика больных и методов исследования

В исследование был включен 221 пациент с атеросклеротическим поражением СА на фоне относительной интактности системы позвоночных артерий. В первую – «асимптомную» – группу вошли 128 человек (76 мужчин и 52 женщины, средний возраст  $67,5 \pm 8,5$  лет), выявленных в результате ультразвукового скринингового обследования (при диспансеризации здоровых лиц или при обращении в связи с ИБС или патологией артерий нижних конечностей) и имевших стеноз СА различной степени выраженности (от 50% до 90%) без клинических проявлений недостаточности кровоснабжения мозга. Вторую («симптомную») группу составили 93 человека (56 мужчин и 37 женщин, средний возраст  $65,4 \pm 6,4$  лет) с перенесенным ишемическим НМК в системе стенозированной внутренней СА.

Всем пациентам было проведено комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование, включавшее: а) неврологический осмотр; б) дуплексное сканирование артерий с описанием структуры бляшки и транскраниальную доплерографию (ТКД) с эмболдетекцией в течение 1 часа; в) исследование функции сердца с помощью эхокардиографии (Эхо-КГ) и суточное мониторирование АД (СМАД); г) исследование вещества мозга с помощью рентгеновской и магнитно-резонансной компьютерной томографии (КТ, МРТ), в том числе КТ в перфузионном режиме с определением уровня мозгового кровотока в различных отделах полушарий головного мозга; д) детальный анализ гемостазиограммы («гемостатический фон») и оценку маркеров дисфункции эндотелия сосудистой стенки с помощью биохимической и ультразвуковой функциональной манжеточной пробы (МП) и определения молекул межклеточной адгезии.

## Результаты

Пациенты с асимптомными стенозами СА, как правило, не предъявляли жалоб, однако при активном расспросе нередко

выявлялись эпизоды головных болей, обычно связываемых с повышением АД, а также симптомы общей астенизации (быстрая утомляемость, снижение работоспособности). У преобладающего большинства (97%) была диагностирована АГ. Из сопутствующей кардиальной патологии у половины больных обнаружены хроническая сердечная недостаточность (64%) и ИБС (стенокардия напряжения – у 29%, инфаркт миокарда в анамнезе – у 13%, пароксизмальная форма мерцательной аритмии – у 5% больных). При проведении Эхо-КГ наиболее часто выявлялись диастолическая дисфункция левого желудочка (76%) и эгипертрофия (31%), что также связано с наличием АГ; примерно у половины обследованных обнаружена сопутствующая патология сердечных клапанов – митрального (51%) и, реже, аортального (13%).

Одним из важнейших параметров атеросклеротического процесса является характер атеросклеротической бляшки (АСБ) – её структурные и эмбологенные характеристики. При рассмотрении взаимосвязи между клинической реализацией атеросклероза внутренней СА и строением АСБ (по Gray–Weale, 1988) (табл. 1) было установлено, что как у «асимптомных», так и «симптомных» больных преобладали гетерогенные гипо- и гиперденсивные бляшки II и III типов. При этом в «асимптомной» группе отмечалась большая представленность потенциально стабильных АСБ с преобладанием «плотного» компонента. Проведение ТКД-мониторирования с эмболодетекцией также установило меньшую эмбологенную активность АСБ у асимптомных больных. Так, микроэмболические сигналы в 65 наблюдениях у асимптомных стенозов были выявлены лишь в 3 с выраженными (более 70%) стенозами внутренней СА, образованными бляшками II типа с неровной поверхностью; напротив, в «симптомной» группе микроэмболические сигналы были выявлены у 13 пациентов (из 35 исследованных), причем в 9 случаях при стенозе более 70%, а в 4 случаях – при меньшей степени стеноза.

таблица 1: Ультразвуковая характеристика АСБ у «симптомных» и «асимптомных» больных

Тип АСБ (по классификации Gray–Weale)	Частота выявления (%)	
	«Асимптомная» группа	«Симптомная» группа
I тип (гомогенные гиподенсивные – «мягкие»)	14	14
II тип (гетерогенные гиподенсивные)	31	63
III тип (гетерогенные гиперденсивные)	49	23
IV тип (гомогенные гиперденсивные – «плотные»)	6	–

Особый интерес представляло изучение состояния вещества мозга у пациентов с асимптомным течением атеросклеротического процесса (табл. 2). Несмотря на отсутствие клинических симптомов НМК, у 38% «асимптомных» пациентов были выявлены очаговые изменения вещества мозга. Впервые обнаружено, что у больных с асимптомными стенозами СА зоны гипоперфузии диагностируются так же часто, как у «симптомных» больных.

При анализе профиля АД и показателей мозгового кровотока (по данным КТ-перфузии) была выявлена прямая корреляционная зависимость между средним систолическим АД (СрСАД) и показателем мозгового кровотока в глубоких отделах полушарий головного мозга ( $r=0,42$ ,  $p<0,005$ ). Наличие кардиальной патологии у «асимптомных» пациентов ассоциировалось с ухудшением цере-

таблица 2: Результаты исследования вещества мозга

Характер выявленных изменений	Частота выявления (%)	
	«Асимптомная» группа	«Симптомная» группа
Расширение желудочковой системы и ликворных пространств	63	71
Очаговое поражение вещества мозга	38 *	70
Зоны гипоперфузии	22	26
Лейкоареоз	6 **	65

\*  $p<0,05$ , \*\*  $p=0,01$  – при сравнении двух групп больных.

бральной гемодинамики. Так, у больных с хронической сердечной недостаточностью снижение параметров мозгового кровотока в корковых отделах теменно-височной доли сочеталось с небольшим усилением систолической функции левого желудочка. У пациентов с ИБС на фоне нормальной систолической функции левого желудочка ухудшение мозгового кровотока в корковых отделах лобной доли и в глубоких отделах белого вещества регистрировалось на фоне более выраженного ночного снижения АД.

При комплексной оценке состояния системы «кровь–сосудистая стенка» у пациентов с асимптомными стенозами в преобладающем числе наблюдений было установлено умеренное ухудшение свертывающих, противосвертывающих и фибринолитических свойств крови по сравнению с аналогичными показателями крови 62 здоровых лиц. Интересные данные были получены при исследовании микрореологических характеристик крови (агрегация и деформация эритроцитов) (табл. 3). Выявлено, что даже асимптомное течение атеросклероза ухудшает деформационные свойства эритроцитов. Ригидные, малоупругие эритроциты склонны к агрегатообразованию, что говорит о нарушении не только тромбоцитарного, но и эритроцитарного гемореологического звена. При этом, несмотря на небольшие размеры, эритроцитарные агрегаты достаточно прочны и имеют плохую способность к дезагрегации.

таблица 3: Показатели агрегации и деформируемости эритроцитов

Показатель	«Асимптомная» группа	«Симптомная» группа	Норма
T1, с	2,2 [1,7; 4,4]	2,05 [1,5; 3,5]	>2,25
T2, с	15,4 [11,9; 22,5]	14,2 [9,2; 19,5]	>15
AI, %	62,9 [44,5; 70,7]	54,9 [38,4; 70,7]	<50
Аmp, усл. ед.	8,4 [6,8; 9,5]	7,7 [6,2; 9,1]	>10
dis, с	152,5 [105,0; 250,0]*	200 [105; 237]*	<125
Dl <sub>max</sub>	0,52 [0,43; 0,55]*	0,49 [0,42; 0,52]*	>0,53

Аmp – амплитуда агрегации (конечный размер агрегатов), AI – индекс агрегации, T1 – время образования одноцепочечных эритроцитарных агрегатов по типу «монетных столбиков», T2 – время образования трехмерных эритроцитарных агрегатов, dis – скорость полной дезагрегации (прочность агрегатов), Dl<sub>max</sub> – предельный индекс деформируемости). \*  $p<0,05$  при сравнении двух групп больных.

При рассмотрении атромбогенной активности сосудистой стенки у пациентов с асимптомным поражением СА было установлено ухудшение всех звеньев атромбогенной активности сосудистой стенки (табл. 4). Одним из наиболее информативных маркеров дисфункции эндотелия является фактор фон Виллебранда, являющийся отражением повышения прокоагулянтной активности. Исходные значения этого показателя у «асимптомных» больных были увеличены по сравне-

таблица 4: Функциональная активность эндотелия (по результатам биохимической МП)

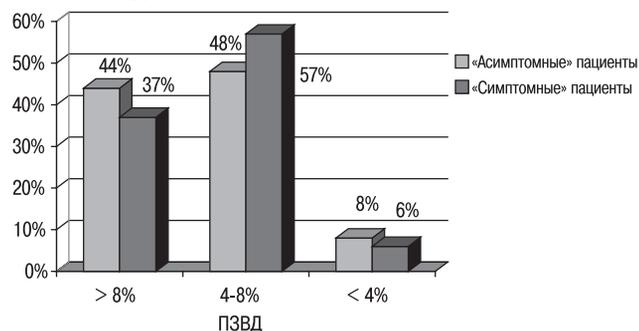
Показатель		«Асимптомная» группа	«Симптомная» группа	Норма
Агрегация тромбоцитов, %	до МП	50 [43; 55]	48 [44; 45]	44 [34; 55]
	после МП	42 [37; 62]	48 [44; 53]	34 [27; 35]
fWb, %	до МП	125 [113; 132]*	139 [109; 160]	89 [61; 117]
	после МП	141 [126; 145]*	170 [125; 183]	111 [94; 134]
АТ III, %	до МП	103 [96,7; 119]	112 [99,2; 124]	92 [88; 118]
	после МП	114,5 [103,5; 126]	115 [107; 125]	119 [105; 157]
ФА, %	до МП	14 [9; 16]	13 [8; 16]	14 [11; 17]
	после МП	13 [8; 15]	14 [8; 25]	18 [16; 24]

fWb – фактор Виллебранда, АТ III – антитромбин III, ФА – фибринолитическая активность.

\* $p < 0,05$  при сравнении двух групп больных.

нию с нормой, причем после кратковременной ишемии отмечено его нарастание (но менее чем на 20% от исходного значения), что может говорить о достаточно сохранным компенсаторном атромбогенном потенциале эндотелия.

Всем пациентам была выполнена ультразвуковая МП (рис. 1). Основанная на феномене поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД), эта проба косвенно отражает способность эндотелия к адекватной регуляции сосудистого тонуса и его механическую чувствительность. Более чем у половины пациентов с асимптомными стенозами показатели ПЗВД были снижены (в норме показатель ПЗВД составляет  $\geq 8\%$ ), что свидетельствует об истощении компенсаторных механизмов сосудистой стенки. При сравнении данных обеих групп можно обнаружить практически одинаковую по частоте и выраженности эндотелиальную дисфункцию.



% означает число больных с указанной по оси абсцисс степенью изменения ПЗВД.

Показатели ПЗВД: >8% – норма; 4–8% – умеренное снижение; <4% – выраженное снижение.

рис. 1: Функциональная активность эндотелия (по результатам ультразвуковой МП на поток-зависимую вазодилатацию, ПЗВД)

Важной составной частью прогрессирования атеросклероза является дисрегуляция иммунной системы. В этом плане информативным явилось определение в сыворотке крови уровня молекул межклеточной адгезии – sICAM-1 и sPECAM-1, экспрессируемых на различных типах эндотелиальных клеток и косвенно отражающих состояние сосудистой стенки. У большинства пациентов с асимптомным стенозом установлено повышение содержания sICAM-1 и sPECAM-1 (в среднем, соответственно,  $547,6 \pm 110,6$  нг/мл ( $p < 0,01$ ) и  $238,3 \pm 51,53$  нг/мл ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем. При этом обнаружена прямая корреляция между степенью увеличения концентрации этого иммуногистохимического маркера состояния ангиогенеза и нарастанием выраженности стеноза внутренней СА.

## Обсуждение

В настоящее время предметом активной дискуссии является вопрос причин клинической манифестации асимптомного

поражения СА. На сегодняшний день показана связь между прогрессированием степени сужения артерии и повышением риска развития инсульта, причем не только на фоне нарастания выраженности одностороннего стеноза, но и при сочетанном поражении обеих СА. Важными факторами риска развития НМК являются также эхонегативная («мягкая») бляшка, прогрессирование степени стеноза и сопутствующая АГ [1, 10, 13]. Степень стеноза в «симптомной» и «асимптомной» группах существенно не различалась. Можно предположить, что появление клинической симптоматики связано, главным образом, со строением АСБ и состоянием ее поверхности, а выраженность стеноза не является абсолютно надежным прогностическим фактором, предсказывающим риск развития цереброваскулярных заболеваний [1, 18].

Асимптомное течение атеросклероза характеризуется «доброкачественностью» и низкой эмбологенной активностью АСБ, что выявляется в меньшей частоте и количестве микроэмболических сигналов, определяемых с помощью ТКД-мониторинга. Ухудшение количества и качества эмбологенных сигналов при симптомном атеросклеротическом поражении СА зависит от морфологии АСБ [2, 3, 16].

Повсеместное использование нейровизуализации увеличило выявляемость пациентов с асимптомными стенозами магистральных артерий головы и с очаговым поражением головного мозга на фоне отсутствия неврологического дефицита. Нередко эти асимптомные формы поражения сосудов и вещества мозга сочетаются. Так, около 20–25% пациентов с асимптомными стенозами внутренней СА имеют «немые» или «скрытые» инфаркты мозга, подтвержденные по данным КТ или МРТ [12]. В то же время имеются данные о том, что наличие «немых» лакунарных, а в ряде случаев и нелакунарных, инфарктов в веществе головного мозга может быть следствием сопутствующей АГ, которая выявляется у подавляющей части пациентов с асимптомным окклюзирующим поражением СА [4]. При этом АГ является одним из основных факторов, ведущих к прогрессированию стеноза СА, и потому ведущую причину «немого» инфаркта вычленивать непросто. Помимо АГ, риск развития множественных «немых» инфарктов и лейкоареоза при наличии стенозов СА повышают гиперхолестеринемия, нарушение реологических свойств крови, сахарный диабет.

Следует обратить внимание на тот факт, что в обследованной нами «асимптомной» группе у пятой части пациентов (22%) была выявлена зона гипоперфузии в соответствующем стенозу полушарии без клинических признаков ишемии. Именно в этой группе пациентов наиболее вероятен риск развития НМК, что требует рассмотрения возможности профилактической ангиореconstructивной операции [11, 15].

Исследование мозгового кровотока с помощью КТ-перфузии показало, что уровень СрСАД тесно взаимосвязан с кровотоком в глубоких отделах белого вещества полушарий головного мозга, что свидетельствует о первичной заинтересованности именно этих отделов мозга при снижении уровня систолического АД. Достижение целевых уровней АД в рамках общетерапевтических стандартов вне учета состояния магистральных артерий головы чревато гипоперфузионными осложнениями и клинической реализацией НМК [7].

Ухудшение основных параметров гемостаза и дисфункция эндотелия у пациентов с асимптомными стенозами имеет практически прямую взаимосвязь со степенью выраженности стеноза. «Срез» картины гемостаза у пациентов с нара-

стающим процессом атеротромбоза обнаруживает прогрессирующее нарушение регуляторных процессов в системах крови и сосудистой стенки. Необходимо иметь в виду, что усиление тромбогенного потенциала крови может достаточно долго существовать латентно, будучи относительно компенсируемым удовлетворительным по силе атромбогенным потенциалом сосудистой стенки. Клиническая реализация в виде тромбоза, тромбоемболии или «реологической окклюзии» требует какого-то внешнего воздействия на систему «кровь—сосудистая стенка», в том числе гемодинамического, кардиогенного или

ятрогенного характера, что может привести к разбалансировке данной системы [8, 9].

Таким образом, проблема асимптомных стенозов СА является одной из важнейших в современной ангионеврологии с точки зрения своей профилактической направленности. На сегодняшний день у таких пациентов существуют все возможности своевременной диагностики и адекватных лечебных мероприятий, имеющих целью предотвращение развития ишемических НМК.

## Список литературы

1. Гулевская Т.С., Моргунов В.А., Ануфриев П.Л. и др. Морфологическая структура атеросклеротических бляшек синуса внутренней сонной артерии и их ультразвуковая характеристика. Ультразвук. функ. диагн. 2004; 4: 68–77.
2. Джибладзе Д.Н., Томилин А.А., Лагода О.В. Детекция церебральной эмболии у больных с атеросклеротическими стенозами внутренних сонных артерий. Журн. ангиол. сосуд. хир. 2000; 2: 28–36.
3. Кузнецов А.Н. Церебральная эмболия: прошлое, настоящее, будущее. Неврол. журн. 2004; 5: 4–11.
4. Мартынов А.И., Шмырев В.И., Остроумова О.Д. и др. Особенности поражения белого вещества головного мозга у пожилых больных с артериальной гипертензией. Клини. мед. 2000; 6: 11–15.
5. Панченко Е.П., Беленков Ю.Н. Характеристика и исходы атеротромбоза у амбулаторных больных в Российской Федерации (по материалам международного регистра REACH). Кардиология 2008; 2: 17–24.
6. Соколова Е.И., Джибладзе Д.Н., Шамарин В.М. Сочетанное атеросклеротическое поражение экстракраниального отдела внутренней сонной артерии, коронарных артерий и нарушение липидного обмена. В кн.: Д.Н. Джибладзе (ред.). Патология сонных артерий и проблема ишемического инсульта. М., 2002: 150–170.
7. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Артериальная гипертензия и профилактика цереброваскулярных заболеваний. Позиция невролога. Атмосфера. Нервные болезни 2004; 4: 2–9.
8. Суслина З.А., Танащян М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. М.: Мед. книга, 2005.
9. Танащян М.М., Суслина З.А., Ионова В.Г. и др. Состояние функции эндотелия у больных с ишемическим инсультом при различной

10. Becker F., Loppinet A. Asymptomatic carotid stenosis at high risk of ipsilateral cerebro-vascular events. Ann. Cardiol. Angiol. 2004; 53: 34–37.
11. Chaves C.J., Staroselskaya I., Linfante I. et al. Patterns of perfusion-weighted imaging in patients with carotid artery occlusive disease. Arch. Neurol. 2003; 60: 782.
12. Kluymans M., van der Grond J., Viergever M.A. Gray matter and white matter perfusion imaging in patients with severe carotid artery lesions. Radiology 1998; 209: 675–682.
13. Liapis C., Kakisis J., Kostakis A. Carotid stenosis: Factors affecting symptomatology. Stroke 2001; 32: 2782–2786.
14. Luedemann J., Schminke U., Berger K. et al. Association between behavior-dependent cardiovascular risk factors and asymptomatic carotid atherosclerosis in general population. Stroke 2002; 33: 2929–2935.
15. Maeda M., Yuh W.T.C., Ueda T. et al. Severe occlusive carotid artery disease: hemodynamic assessment by MR perfusion imaging in symptomatic patients. AJNR 1999; 20: 43–51.
16. Nicolaidis A., Sabetai M., Kakkos S. et al. The Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) study. Aims and results of quality control. Int. Angiol. 2003; 22: 263–272.
17. Silvestrini M., Troisi E., Matteis M. et al. Transcranial Doppler assessment of cerebrovascular reactivity in symptomatic and asymptomatic severe carotid stenosis. Stroke 1996; 27: 1970–1973.
18. Troyer A., Saloner D., Xian Mang Pan et al. Major carotid plaque surface irregularities correlate with neurologic symptoms. J. Vasc. Surg. 2002; 35: 741–747.

## Asymptomatic stenosis of carotid arteries: novel view on the problem

M.M. Tanashyan, O.V. Lagoda, I.S. Klimenko, N.A. Glotova, A.O. Chechetkin, A.V. Fonyakin, R.N. Kononov

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

**Key words:** carotid arteries; asymptomatic stenosis, atherosclerotic plaque, hemorheology, central and cerebral hemodynamics, endothelial dysfunction.

For the assessment of factors promoting progression of atherosclerosis of the carotid arteries (CA), we performed a detailed clinical-laboratory and instrumental comparison of the two groups of patients – with asymptomatic CA stenosis and with ischemic stroke resulted from stenosis of the CA. Progression of atherosclerotic damage of the CA was shown to be related with the following factors: a) severity of hemorheologic changes (including iatrogenic resistance to antiaggregating drugs); b) presence of

endothelial dysfunction; c) increase of the level of immunohistochemical markers of angiogenesis (molecules of intercellular adhesion sICAM-1 and sPECAM-1); d) the state of central hemodynamics and cerebral perfusion. The obtained data help to individualize medical and prophylactic procedures, select a group of patients with the high risk of ischemic stroke and clarify indications to reconstructive angioneurosurgical operations.

# Остеогенный фактор в формировании сочетанных спондилогенных вертебрально-базилярных и вертебрально-кардиальных расстройств

Е.Л. Соков<sup>1,2</sup>, Л.Е. Корнилова<sup>1,2</sup>, В.А. Филимонов<sup>3</sup>, В.Н. Ключева<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Кафедра нервных болезней и нейрохирургии РУДН, Москва

<sup>2</sup>Городская клиническая больница № 64, Москва

<sup>3</sup>Клиническая больница № 119 Федерального медико-биологического агентства, Москва

*Обследовали 116 пациентов с клиническими проявлениями шейно-грудного остеохондроза с рефлекторными вертебрально-базилярными и вертебрально-кардиальными расстройствами. 64 пациента, составивших основную группу, наряду с традиционной терапией шейно-грудного остеохондроза получали курс внутрикостных блокад; 52 пациента, составивших группу сравнения, получали, помимо традиционной терапии, курс паравертебральных блокад. Эффективность лечения оценивали по динамике параметров болевого синдрома по данным визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), русифицированного Мак-Гилловского болевого опросника, опросника «схема тела», изменений показателей гемодинамики, вариабельности сердечного ритма, изучения когнитивных функций. Выявлена более высокая терапевтическая эффективность внутрикостных блокад в комплексном лечении данных пациентов по сравнению с паравертебральными блокадами. Под действием внутрикостных блокад в значительной степени регрессировали клинические проявления как вертебрально-базилярных, так и вертебрально-кардиальных спондилогенных расстройств. По итогам исследования остеогенный фактор можно рассматривать как единый универсальный механизм формирования сочетанных спондилогенных вертебрально-базилярных и вертебрально-кардиальных расстройств.*

**Ключевые слова:** шейно-грудной остеохондроз, спондилогенная вертебрально-базилярная недостаточность,

**Х**ронические болевые синдромы в спине и шее, а также цереброваскулярные и сердечно-сосудистые заболевания считаются наиболее актуальными проблемами современной медицины. Частое сочетание и взаимное негативное влияние дегенеративно-дистрофического процесса в позвоночнике, цереброваскулярных и кардиальных расстройств делают необходимым уточнение общности патогенетических механизмов их формирования и взаимного отягощения, поиска новых универсальных подходов к их лечению. Обострение шейно-грудного остеохондроза приводит к формированию болевого синдрома, различных рефлекторных ирритативных невроваскулярных и вертебрально-висцеральных расстройств, которые клинически наиболее часто проявляются в виде спондилогенной вертебрально-базилярной недостаточности (ВБН), вертебрально-кардиального синдрома (ВКС) или их сочетания [6, 12, 13]. Спондилогенная ирритация звездчатого узла и отходящих от него позвоночного нерва, симпатического сплетения позвоночной артерии (ПА) и сердечных симпатических нервов приводит к формированию дистонического синдрома позвоночной артерии [6, 7, 11]. Одновременно с этим восходящий поток болевых импульсов, изменяя функциональное состояние головного мозга, создает предпосылки для формирования эмоциональной дезадаптации и надсегментарной вегетативной дисрегуляции, что усугубляется при одновременном наличии спондилогенной вертебрально-базилярной недостаточности и проявляется психовегетативным синдромом с кардиалгиями, нарушением сердечного ритма и его вариабельности [5].

Целью нашего исследования явилось изучение остеогенного фактора как единого механизма формирования сочетанных спондилогенных вертебрально-базилярных и вертебрально-кардиальных расстройств путем сравнительной оценки влияния внутрикостных блокад (ВКБ) и паравертебральных блокад (ПВБ) на болевой синдром, гемодинамику в ПА, вариабельность сердечного ритма (ВСР) и когнитивные функции у пациентов с клиническими проявлениями шейно-грудного остеохондроза (КПШГО).

## Общая характеристика больных и методов исследования

Под нашим наблюдением находились 116 пациентов (52 мужчины и 64 женщины) в возрасте от 21 до 60 лет с диагнозом «Поражение межпозвонковых дисков шейно-грудного отдела позвоночника с умеренным болевым синдромом, вертебрально-кардиальными проявлениями». Средний возраст обследованных пациентов составил  $46,6 \pm 10,2$  лет, средняя длительность заболевания —  $7,7 \pm 1,2$  лет, средняя продолжительность последнего обострения —  $2,5 \pm 0,2$  мес.

Всем пациентам были проведены детальный сбор анамнеза, а также клиническое, алгическое, нейропсихологическое и нейрофизиологическое исследования. Диагноз остеохондроза шейно-грудного отдела позвоночника подтверждался на основании рентгеновской или магнитно-резонансной компьютерной томографии. Клинический метод включал в себя исследование неврологического и нейроортопедического статуса. Количественная и качественная оценка болевого синдрома производилась с применением 10-балльной визуальной аналоговой шкалы

(ВАШ) и русифицированного Мак-Гилловского болевого опросника (РМБО). Математическая обработка данных последнего производилась путем подсчета общего числа выбранных дескрипторов (ЧВД) и рангового индекса боли (РИБ), а также ЧВД и РИБ сенсорного, аффективного и эвальютивного классов (соответственно, РИБ/ЧВДс, РИБ/ЧВДа, РИБ/ЧВДэ). По ЧВД и РИБ сенсорного класса оценивалась периферическая составляющая боли, по ЧВД и РИБ аффективного класса – психо-эмоциональный компонент болевого феномена, который имеет центральное происхождение и формируется на различных уровнях функционирования головного мозга [8, 15]. Пространственная оценка боли производилась при помощи схемы тела, на которой в процентах рассчитывалась площадь отмечаемой пациентом области локализации и распространения болевых ощущений по отношению к площади поверхности всего тела [15].

Состояние когнитивных функций изучалось при помощи нейропсихологических методик, характеризующих состояние преимущественно первого и второго функциональных блоков головного мозга, осуществляющих регуляцию нейродинамических процессов, прием, переработку и хранение информации [10]. В состав первого и второго функциональных блоков входят ретикулярная формация ствола головного мозга, аппараты затылочной, височной и теменной коры, кровоснабжение которых осуществляется преимущественно сосудами вертебрально-базиллярного бассейна. Исследование включало оценку зрительной памяти при помощи теста запоминания 6 геометрических фигур, оценку слухоречевой памяти и гомогенной интерференции при помощи теста запоминания 2 серий по 3 слова. Исследование оптико-пространственного гнозиса осуществлялось при помощи теста расстановки стрелок на «немом» циферблате, исследование конструктивного праксиса – при помощи изображения объемных объектов (стол, куб). Активность нейродинамических процессов оценивалась по наличию ошибок при выполнении заданий, требующих активного, устойчивого внимания, склонности к импульсивным ответам и действиям, колебаниям продуктивности. Степень нейропсихологического дефицита оценивалась в баллах (от 0 до 4) по шкале, предложенной И.Ф. Рошиной (1993): 0 баллов – дефекта нет, пациент выполняет задание без ошибок; 1 балл – больной самостоятельно выполняет задание, однако в процессе выполнения допускает ошибки импульсивного характера и исправляет их самостоятельно; 2 балла – при выполнении задания требуется постоянное подбадривание больного, стимуляция деятельности; 3 балла – самостоятельное выполнение задания невозможно, возможно выполнение задания по образцу; 4 балла – полная невозможность выполнения задания.

Исследование церебральной гемодинамики проводили методом цветного дуплексного сканирования ППА в сегменте V1 на аппарате Esaote Biomedica, Crenova (1999). Определялся диаметр позвоночных артерий, их ход. Исследовались параметры усредненной по времени максимальной скорости кровотока (TAMX – time average maximum velocity), пульсационного индекса (Gosling, PI – pulsatility index) и объемной скорости кровотока (Vvol – volume velocity). TAMX являлась результатом усреднения скоростных составляющих огибающей доплеровского спектра за один или несколько сердечных циклов, измерялась в см/с и соотносилась со средней скоростью кровотока (TAV – time average velocity) следующим образом:  $TAV = TAMX / 1,6$ . Пульсационный индекс (Gosling) характеризовал состояние периферического сосудистого сопротивления в исследуемом

сосудистом бассейне. Величина объемной скорости кровотока рассчитывалась как произведение площади поперечного сечения сосуда (A) на усредненную по времени максимальную скорость кровотока (TAMX), деленную на коэффициент 1,6, умножалась на количество секунд в минуте (60) и измерялась в мл/мин:  $Vvol = A \times TAMX / 1,6 \times 60$  [9].

Оценка вегетативной регуляции сердечного ритма проводилась с помощью холтеровского мониторинга ЭКГ на аппарате Rozinn Electronics-151 по двум стандартным отведениям в течение 24 часов. Для клинического анализа использовались статистические временные показатели variability сердечного ритма (BCP), рекомендуемые Европейским обществом кардиологов (1996) [20]. Изменение частоты сердечных сокращений (HR – heart rate), статистического отклонения нормальных RR-интервалов (SDNN – standard deviation normal to normal), стандартного отклонения RR-интервалов (rMSSD – root mean square standard deviation), процента числа пар последовательных RR-интервалов, различающихся более чем на 50 мс от числа всех анализируемых кардиоинтервалов (pNN50), характеризовало сегментарные вегетативные воздействия на сердце [3, 7].

Эффективность блокадных методов лечения оценивалась путем анализа изменения клинико-неврологического статуса пациентов, показателей ВАШ, РМБО схемы тела, динамики показателей церебрального кровотока и BCP, нейропсихологического тестирования до и после курса терапии.

Курс лечения 64 пациентов, составивших основную группу, включал, помимо общепринятой терапии, 4–6 процедур внутрикостных лечебных блокад с лидокаином (1% – 8–10 мл) и дексаметазоном (1–2 мг), которые проводились через 1–2 дня в остистые отростки 2-го, 6-го, 7-го шейных и 1-го грудного позвонков, в ости лопаток.

Группу сравнения составили 52 пациента с аналогичными возрастными-половыми характеристиками, курс лечения которых включал, помимо аналогичной медикаментозной терапии, 4–6 процедур паравертебральных лечебных блокад с лидокаином (1% – 8–10 мл) и дексаметазоном (1–2 мг). Блокады проводились также через день в болезненные паравертебральные триггерные точки в шейном и верхнегрудном отделах позвоночника.

Полученные результаты исследований подвергли статистической обработке с использованием программы SPSS 12.0.

## Результаты

Все пациенты предъявляли жалобы на головные боли, боли в шейно-грудном отделе позвоночника постоянного характера, усиливающиеся при движении, боли в межлопаточной области, в области сердца, плече или руке. Чаще всего боль пациентами характеризовалась как «пронизывающая», «грызущая», «раздирающая», «боль-страдание». Вторая группа жалоб включала в себя потемнение в глазах, шум в голове, головокружение, сердцебиение или аритмия, эпизоды одышки и чувство нехватки воздуха, пошатывание при ходьбе. Третью группу жалоб составили субъективные проявления психо-эмоциональных расстройств: большинство пациентов отмечали общую слабость, утомляемость, снижение памяти и внимания, нарушение сна, повышенную раздражительность.

При осмотре выявлялось: сглаженность шейного лордоза, ограничение движений в шейном отделе позвоночника, болезненность при пальпации остистых отростков С2–С7, Т1–Т4, области точек выхода позвоночных артерий, ости лопатки, грудинно-реберных и грудинно-мечевидного сочленений.

Рентгенологически у всех пациентов был подтвержден диагноз остеохондроза шейного и грудного отделов позвоночника различной степени выраженности.

Динамика показателей болевого синдрома по данным болевых опросников до и после лечения в основной группе и группе сравнения представлена в табл. 1.

таблица 1: Болевой синдром по данным ВАШ, РМБО и схемы тела до и после курса лечения с применением внутрикостных и паравертебральных блокад

Показатели	До лечения		После лечения	
	Основная группа, ВКБ (n=64)	Группа сравнения, ПВБ (n=52)	Основная группа, ВКБ (n=64)	Группа сравнения, ПВБ (n=52)
ВАШ	6,2±0,2	6,4±0,4	2,5 ± 0,3	3,9±0,3*
РИБ	28,1±2,5	27,7±1,7	12,1 ± 1,4	17,5±1,6*
ЧВД	13,2±0,8	12,5±1,5	6,2±0,4	10,8±0,6*
РИБс	16,2±1,2	16,5±2,1	8,8±0,7	10,1±1,1*
ЧВДс	7,9±0,6	8,1±0,7	4,1±0,2	7,2±0,4*
РИБа	8,2±0,5	8,5±0,4	2,7±0,1	6,7±0,4*
ЧВДа	4,0±0,3	3,9±0,2	1,2±0,1	2,8± 0,1*
РИБэ	2,9±0,2	3,0±0,1	1,0±0,1	1,7±0,1*
Площадь боли, %	3,1±0,4	2,9±0,1	1,2±0,1	1,9±0,1*

\* р< 0,05 в сравнении с показателями основной группы после лечения.

Как видно из табл. 1, до лечения в основной группе средние значения количественных, качественных и пространственных показателей интенсивности боли не отличались от таковых в группе сравнения. После лечения в основной группе средние значения этих показателей оказались статистически значимо ниже средних значений тех же показателей у пациентов в группе сравнения. При этом наиболее выраженный регресс значений количественных, качественных и пространственных показателей интенсивности боли после лечения был выявлен в основной группе в аффективном классе РМБО.

Динамика показателей церебрального кровотока в основной группе и группе сравнения представлена в табл. 2.

Как следует из табл. 2, до лечения в первой и второй группах пациентов значение диаметров позвоночных артерий было в пределах нормальных величин, однако отмечалось снижение объемной и максимальной линейной скорости кровотока и имелись высокие значения пульсативного индекса, что указывало на наличие повышенного периферического сопротивления кровотоку в данном сосудистом бассейне. После курса лечения в обеих группах диаметр ПА достоверно не изменился, но при этом отмечалось увеличение объемной и максимальной линейной скорости кровотока как в основной группе, так и группе сравнения, достоверно более выраженное в группе пациентов, получавших курс лечения с применением внутрикостных блокад. Снижение значения пульсативного индекса в первой

таблица 2: Динамика показателей кровотока по позвоночным артериям в процессе лечения внутрикостными и паравертебральными блокадами (M±m)

Показатели		До лечения		После лечения	
		Основная группа, ВКБ (n=39)	Группа сравнения, ПВБ (n=37)	Основная группа, ВКБ (n=39)	Группа сравнения, ПВБ (n=37)
Диаметр ПА (мм)	D	3,7±0,4	3,7±0,6	3,7±0,4	3,7±0,5
	S	3,4±0,2	3,5±0,3	3,4±0,2	3,5±0,4
Объемная скорость кровотока (мл/мин)	D	76,6±7,7	74,4±8,1	94,9±10,9*	81,8±8,9* **
	S	75,2±7,4	73,9±8,7	95,2±10,8*	80,0±7,9* **
Максимальная линейная скорость кровотока (см/с)	D	36,8±2,3	35,2±1,2	43,6±3,8*	37,4±1,8* **
	S	38,3±5,4	39,6±3,4	49,2±4,5*	42,3±2,5* **
Пульсативный индекс	D	2,1±0,2	2,08±0,2	1,3±0,1*	1,9±0,2**
	S	1,8±0,2	1,9±0,2	1,2±0,1*	1,8±0,1**

\*р<0,05 в сравнении показателей одной группы до и после лечения;

\*\*р<0,05 в сравнении показателей после лечения основной группы и группы сравнения;

D – правая позвоночная артерия; S – левая позвоночная артерия.

группе свидетельствовало об уменьшении периферического сосудистого сопротивления, тогда как во второй группе у пациентов, получавших курс лечения с применением паравертебральных блокад, имелась лишь аналогичная тенденция.

Изменения временных показателей вариабельности сердечного ритма по данным холтеровского мониторирования до и после лечения в обеих обследованных группах пациентов представлены в табл. 3.

таблица 3: Динамика временных показателей ВСР по данным холтеровского мониторирования ЭКГ до и после лечения (M±SD)

Показатели ВСР	До лечения		После лечения	
	Основная группа, ВКБ (n=39)	Группа сравнения, ПВБ (n=37)	Основная группа, ВКБ (n=39)	Группа сравнения, ПВБ (n=37)
HR	70,0±10,5	69,0±9,7	63,0±12,7*	66,0±11,4**
HR (max)	98,0±14,9	97,0±15,5	82,0±10,5*	92,0±12,3
HR (min)	60,0±12,1	61,0±12,6	45,0±12,4*	52,0±12,3
SDRR (мс)	119,1±26,3	116,0±22,5	130,7±22,5*	126,0±24,2* **
pNN50 (%)	9,3±8,1	8,7±7,1	13,1±6,8*	11,3±5,4* **
rMSSD (мс)	25,0±12,9	24,6±13,4	33,8±14,3*	29,1±12,8*

\*р<0,05 в сравнении показателей в одной группе до и после лечения;

\*\* р<0,05 в сравнении показателей после лечения основной группы и группы сравнения.

Из табл. 3 следует, что до лечения у пациентов основной группы и группы сравнения влияние вегетативной нервной системы на миокард характеризовалось высокой симпатической и сниженной парасимпатической активностью, что проявлялось увеличением ЧСС, снижением общей вариабельности сердечного ритма, снижением значений показателей, характеризующих парасимпатический тонус. После курса лечения с применением ВКБ у больных основной группы статистически значимо уменьшились средняя и максимальная ЧСС в сутки, увеличивалась ВСР, возрастали парасимпатические влияния на синусовый узел

сердца. В группе сравнения при повторном холтеровском мониторингировании динамика показателей ВСР была статистически значимо менее выражена, чем в основной группе.

Результаты нейропсихологического обследования пациентов основной группы и группы сравнения до и после лечения представлены в таблице 4.

таблица 4: Данные нейропсихологического тестирования

Синдромы	До лечения		После лечения	
	Средний балл (M±m), ВКБ (n=64)	Средний балл (M±m), ПВБ (n=52)	Средний балл (M±m), ВКБ (n=64)	Средний балл (M±m), ПВБ (n=52)
Нарушение конструктивного праксиса	1,5±0,3	1,6±0,2	0,9±0,03* **	1,3±0,05
Нарушение оптико-пространственного гнозиса	1,6±0,1	1,5±0,08	0,8±0,01* **	1,3±0,01
Нарушение зрительной памяти	1,1±0,2	1,2±0,06	0,6±0,06 * **	0,9±0,04
Нарушение слухоречевой памяти	1,3±0,4	1,3±0,02	0,9±0,05*	1,05±0,03

\*p<0,05 в сравнении показателей в одной группе до и после лечения;

\*\* p<0,05 в сравнении показателей после лечения основной группы и группы сравнения.

В таблице 4 видно, что до курса лечения в обеих группах у пациентов на фоне манифестации клинических проявлений остеохондроза шейно-грудного отдела позвоночника отмечалось изменение когнитивных функций в виде нарушения конструктивного праксиса, оптико-пространственного гнозиса, кратковременной слухоречевой и зрительной памяти. Данные нарушения в основном были связаны со снижением активности нейродинамических процессов. Все пациенты в процессе выполнения заданий дополнительно жаловались на усиление болей в шейно-грудном отделе позвоночника, в области сердца, головные боли, слабость, утомляемость, они часто отвлекались или совершали импульсивные ошибки, просили отдых. После курса терапии с применением блокадных методов лечения в обеих группах у исследуемых отмечалось улучшение памяти, внимания, оптико-пространственных и зрительно-конструктивных функций. После курса лечения с применением ВКБ при повторном тестировании пациенты демонстрировали желание работать, активно участвовали в задании, были внимательны, задания выполняли быстро и четко в течение всего периода исследования. После курса лечения с применением ПВБ при повторном тестировании у пациентов к середине работы (в среднем через 30–40 мин) появлялись снижение внимания, утомляемость, жалобы на ухудшение самочувствия, дискомфорт и боли в шейно-грудном отделе позвоночника.

## Обсуждение

У пациентов с различными клиническими проявлениями шейно-грудного остеохондроза, получавших курс лечения внутрикостными блокадами, количественные, качественные и пространственные параметры болевого синдрома по данным болевых опросников снижаются в большей степени, чем у пациентов, получавших курс лечения паравертебральными блокадами. Применение внутрикостных блокад у данной категории больных приводит к увеличению кровотока в вертебрально-базиллярной артериальной системе в большей степени, чем при применении паравертебральных блокад. Более того, применение внутрикостных блокад приводит к умень-

шению сегментарных эфферентных симпатических влияний на сердце и повышению активности парасимпатической нервной системы, что проявляется уменьшением частоты сердечных сокращений, увеличением вариабельности сердечного ритма. В группе пациентов, получавших курс лечения внутрикостными блокадами, выявлено улучшение нейродинамических процессов головного мозга, улучшение памяти, внимания, оптико-пространственных и зрительно-конструктивных функций, а также уменьшение астении в большей степени, чем у пациентов на фоне паравертебральных блокад.

Достоверно более выраженный регресс интенсивности болевого синдрома, улучшение церебрального кровотока, уменьшение сегментарных эфферентных симпатических влияний на сердце, улучшение нейродинамики и когнитивных функций позволяют считать внутрикостные блокады более эффективным способом лечения рассматриваемой патологии, чем паравертебральные блокады. Одновременное высокоэффективное влияние внутрикостных блокад на болевой синдром, вертебрально-базиллярную гемодинамику, когнитивные функции и кардиальные нарушения у пациентов с клиническими проявлениями шейно-грудного остеохондроза, показывают, что остеогенный фактор может рассматриваться в качестве единого механизма формирования сочетанных спондилогенных вертебрально-базиллярных и вертебрально-кардиальных расстройств.

Клиническая практика, многочисленные литературные данные свидетельствуют о частом сочетании и взаимном отягощении сосудистых заболеваний головного мозга и сердца [2, 4, 12, 14, 17]. Известно отягощающее влияние остеохондроза шейного и верхнегрудного отделов позвоночника на формирование хронической или острой сосудисто-мозговой недостаточности [1, 12]. Изучены вертеброгенные влияния на миокард при сочетании остеохондроза шейно-грудного отдела позвоночника и ИБС [6, 19]. Однако позвоночник не рассматривается в качестве важного звена в формировании церебро-кардиальных взаимоотношений, а остеогенный фактор при КПШГО не учитывается как важный механизм, формирующий вертебрально-церебральную и вертебрально-кардиальную дисфункцию.

Согласно разработанной нами остеогенной теории нейро-ортопедических заболеваний [15, 16, 18], облегчающее воздействие на шейно-грудные сегментарные вегетативные структуры приводит к одновременному возникновению: а) рефлекторного ангиоспазма в бассейне ПА, что клинически проявляется синдромом вертебрально-базиллярной недостаточности, психовегетативными и когнитивными нарушениями; б) нарушений вариабельности сердечного ритма и кардиалгий.

Выявленный в работе достоверно более существенный регресс всех показателей болевых опросников, улучшение кровотока по позвоночным артериям, улучшение когнитивных функций, восстановление вариабельности сердечного ритма при лечении внутрикостными блокадами, по нашему мнению, связаны с патогенетическим воздействием данного метода лечения на причину возникновения рефлекторных нейроваскулярных и вертебрально-висцеральных проявлений у пациентов с КПШГО.

*Исследование выполнено в рамках инновационной образовательной программы РУДН.*

## Список литературы

1. Верещагин Н.В., Пирадов М.А. Инсульт: оценка проблемы. Неврол. журн. 1999; 5: 4–7.
2. Ворожцова И.Н. Резервы кровообращения сердца и головного мозга у больных коронарным и каротидным атеросклерозом. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Томск, 2000.
3. Ганжула П.А., Соков Е.Л., Борисов Н.Е. Оценка активности вегетативной нервной системы холтеровским методом на фоне лечебных блокад у больных с ишемической болезнью сердца и остеохондрозом шейно-грудного отдела позвоночника. В сб.: Межд. симпозиум «Компьютерная электрокардиография на рубеже столетий»: Тез. докл. М., 1999: 84–86.
4. Гордон И.Б., Гордон А.И. Церебральные и периферические вегетативные расстройства в клинической кардиологии. М.: Медицина, 1994.
5. Григорьева В.Н. Психосоматические аспекты нейрореабилитации. Хронические боли. Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2004.
6. Дергунов А.А. Остеохондроз, его роль в патогенезе нарушений функции сердца. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2001.
7. Иванов Г.Г., Дворников В.Е., Попов В.В., др. Анализ структуры variability сердечного ритма по данным PP- и RR-интервалов у здоровых лиц и больных с различными формами ИБС. Функци. диагностика 2006; 2: 27–35.
8. Кузьменко В.В., Фокин В.А., Соков Е.Л. и др. Психологические методы количественной оценки боли. Сов. мед. 1986; 10: 44–48.
9. Лелюк С.Э., Лелюк В.Г. Основные принципы дуплексного сканирования магистральных артерий. Ультразвук. диагн. 1995; 3: 65–77.
10. Лурия А.Р. Мозг и память: нарушение произвольного и произвольного запоминания при локальных поражениях мозга. М., 1975.
11. Лурия А.Р. (ред). Схема нейропсихологического исследования (учебное пособие). М.: Изд. МГУ, 1973.
12. Попелянский Я.Ю. Ортопедическая неврология (вертеброневрология). Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2003.
13. Ратнер А.Ю. Шейный остеохондроз и церебральные нарушения. Казань: Изд-во Казанского Университета, 1970.
14. Салазкина В.М., Брагина Л.К., Калиновская И.Я. Дисциркуляция в вертебро-базиллярной системе при патологии шейного отдела позвоночника. М.: Медицина, 1977.
15. Симоненко В.Б., Широков Е.А. Основы кардионеврологии. Руководство для врачей, 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2001.
16. Соков Л.П., Соков Е.Л., Соков С.Л. Клиническая нейротравматология и нейроортопедия. М.: ИД «Камерон», 2004.
17. Соков Е.Л., Шевелев О.А. Роль внутрикостных рецепторов в процессах модуляции афферентных и моторных реакций. Бюл. эксп. биол. мед. 1995; 6: 642–644.
18. Трошин В.Д., Жулина Н.И. Сосудистые заболевания мозга и кардиальная дисфункция. Иркутск: Изд-во Иркут. ун-та, 1991.
19. Шевелев О.А., Соков Е.Л., Ходорович Н.А. Внутрикостная рецепция в патогенезе вертебрально-кардиального синдрома. Вестник РУДН, серия «Медицина», 2000: № 3: 1–139.
20. Guler N., Bilge M., Eryonucu B. et al. Acute ECG changes and chest pain induced by neck motion in patients with cervical hernia – a case report. Angiology 2001; 52: 297–298.
21. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Racing Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurements, physiological interpretation and clinical use. Circulation 1996; 93: 1043–1065.

## Osteogenetic factor in the forming of complex spondilogenic vertebral-basilar and vertebral-cardial disorders

E.L. Sokov<sup>1,2</sup>, L.E. Kornilova<sup>1,2</sup>, V.A. Filimonov<sup>3</sup>, V.N. Klyueva<sup>3</sup>

<sup>1</sup>People Friendship University of Russia, Department of Neurology and Neurosurgery, Moscow;

<sup>2</sup>Municipal clinical hospital № 64, Moscow;

<sup>3</sup>Clinical hospital № 119, Federal Medico-Biological Agency, Moscow

**Key words:** thoraco-cervical osteochondrosis, spondilogenic vertebral-basilar insufficiency, vertebral-cardial syndrome, intraosteal blockades, paravertebral blockades.

116 patients with clinical manifestations of thoraco-cervical osteochondrosis with reflectory vertebral-basilar and vertebral-cardial disorders have been examined. 64 patients (basic group) along with traditional therapy of thoraco-cervical osteochondrosis underwent a course of intraosteal blockades, while 52 patients (comparison group) received traditional therapy with a course of paravertebral blockades. Effectiveness of treatment was assessed by the dynamics of pain syndrome parameters using Visual-Analog Pain Scale, Russian version of McGill pain questionnaire, “body scheme” questionnaire, as well as by hemody-

namics parameters, cardiac rhythm variability, and examination of cognitive functions. More significant effect of intraosteal blockades in the complex treatment of the patients under study, compared to paravertebral blockades, was revealed. Clinical manifestations of both vertebral-basilar and vertebral-cardial spondilogenic disorders significantly regressed after intraosteal blockades. Osteogenetic factor can be considered as a universal mechanism of the forming of complex spondilogenic vertebral-basilar and vertebral-cardial disorders.

# Прекондicionирование как метод нейропротекции при моделировании инфаркта мозга

Р.М. Худоевков, Н.С. Самойленкова, С.А. Гаврилова, Ю.А. Пирогов, В.Б. Кошелев

Научный центр неврологии РАМН, Москва;

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва

*Прекондicionирование ишемического и гипоксического типов исследовали как способ защиты мозга от острого ишемического поражения. Экспериментальных крыс подвергали прекондicionированию за 24 часа до моделирования у них локального инфаркта мозга, который вызывали путём окклюзии средней мозговой артерии (ОСМА). Обнаружили, что ишемическое и гипоксическое прекондicionирование, приводит к трём главным морфологическим изменениям: 1) размер инфаркта мозга в основной группе животных уменьшается в 2,2–3,8 раза по сравнению с крысами, которых не подвергали прекондicionированию перед созданием ОСМА; 2) прекондicionирование сохраняло число жизнеспособных нейронов в пенумбре на уровне контрольных животных, в то время как без прекондicionирования число нейронов в пенумбре уменьшалось на 29%; 3) число клеток нейроглии в пенумбре после ОСМА увеличивалось на 38% по сравнению с контролем и продолжало увеличиваться под влиянием прекондicionирования (до 60%), что предполагает важную роль нейроглии в нейропротекции. Селективные блокаторы АТР-зависимых K<sup>+</sup>-каналов (5-гидроксидеканоат и глибенкламид) полностью устранили нейропротекторное действие прекондicionирования.*

**Ключевые слова:** прекондicionирование, нейропротекция, инфаркт мозга, ишемическая пенумбра, морфометрия, магнитно-резонансная томография.

Острые нарушения мозгового кровообращения превратились в настоящее время в важнейшую медицинскую и социальную проблему [1, 6, 7, 15]. Поэтому одной из актуальных задач неврологии является поиск путей, способствующих защите ткани мозга от ишемического воздействия, или нейропротекции. В качестве нейропротекции может быть использовано прекондicionирование ишемического или гипоксического типа. В современной литературе прекондicionирование рассматривают как способ адаптации организма к неблагоприятным факторам [22]. Согласно одной из гипотез [25], оно способно репрограммировать ответ генома на последующее воздействие интенсивной ишемии, что представляется перспективным для использования прекондicionирования в клинической практике [14]. При этом ишемическое прекондicionирование – умеренную циркуляторную гипоксию головного мозга – можно воспроизвести путем попеременного пережатия и реперфузии сонных артерий [2, 10, 23], а гипоксическое прекондicionирование – экзогенную гипоксию – путем периодического дыхания газовой смеси, обеднённой кислородом [5, 20].

При исследовании компенсаторно-восстановительных процессов, развивающихся в нервной ткани при ишемии головного мозга, большое внимание уделяется перифокальной зоне инфаркта, или ишемической пенумбре [1, 8, 13, 17, 18, 21]. В связи с тем, что представления о нейроглии в работе мозга в последние годы претерпели значительные изменения (она рассматривается теперь не только как среда, поддерживающая функцию нейронов, но и во многом как равноправный партнер, взаимодействующий с нейронами на нейротрансмиссивном и метаболическом уровнях) [26], исследование структурно-функциональных особенностей нейро-

нов и нейроглии в зоне пенумбры и изменение их взаимоотношений под влиянием прекондicionирования может сыграть важную роль в понимании патогенетических механизмов нейропротекции.

Большую роль в реализации защитных свойств прекондicionирования в последние годы отводят АТФ-зависимым K<sup>+</sup>-каналам [9, 22, 24]. Их действие связывают с гиперполяризацией мембраны, активацией системы NO и с участием в работе механизмов, противодействующих апоптозу [16, 19].

Цель работы – на модели острой локальной церебральной ишемии с использованием методов количественной морфометрии изучить структурные изменения, возникающие в области инфаркта мозга и в его перифокальной зоне (пенумбре) под влиянием ишемического и гипоксического прекондicionирования, а также оценить роль АТФ-зависимых K<sup>+</sup>-каналов в реализации нейропротекторного эффекта различных типов прекондicionирования.

## Материал и методы

В эксперименте использовали белых беспородных крыс-самцов с массой тела 250–300 г, которых делили на 8 групп, в каждой – по 3 животных. Первая группа – интактный контроль. У крыс 2-й группы путем окклюзии средней мозговой артерии (ОСМА) воспроизводили церебральный полушарный инфаркт, и его параметры служили контролем для оценки эффективности прекондicionирования; эта группа была обозначена как «контрольный инфаркт мозга» (КИИМ). Крыс 3-й и 4-й групп вначале подвергали прекондicionированию, используя при этом ишемическое (ИшП) и нормобарическое гипоксическое прекондicionирование (НГП), а

затем через 1, 24 и 72 часа у них вызывали инфаркт головного мозга путем ОСМА. Животным, входившим в состав групп с 5-й по 8-ю, за 30 мин до preconditionирования (которое выполняли за 24 ч до ОСМА) внутрибрюшинно вводили блокаторы АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов: неселективный блокатор глибенкламид (блокатор Glib) и ингибитор митохондриальной изоформы 5-гидроксидеканоат (блокатор 5-HD). Блокатор 5-HD вводили в дозе 40 мг/кг (растворитель 0,9% NaCl), а блокатор Glib – в дозе 20 мг/кг (растворитель диметилсульфоксид). В результате указанные животные получали следующие комбинации воздействий: 5-я группа – блокатор 5-HD + ИшП + ОСМА; 6-я группа – блокатор Glib + ИшП + ОСМА; 7-я группа – блокатор 5-HD + НГП + ОСМА и 8-я группа – блокатор Glib + НГП + ОСМА.

Ишемическое preconditionирование выполняли под общей анестезией подопытных крыс (внутрибрюшинные инъекции хлоралгидрата в дозе 400 мг/кг), с целью чего у них на протяжении 5 мин попеременно пережимали левую и правую сонные артерии (10 циклов продолжительностью 50 мин). Процедуру НГП проводили в режиме интервальной нормобарической тренировки. Животных строго индивидуально помещали в проточную камеру, в которую с помощью гипоксикатора «Эверест-01» подавали газовую смесь с 10% содержанием кислорода. Животным предъявляли 4 эпизода экзогенной гипоксии по 10 минут с 5-минутными интервалами.

При моделировании локального ишемического инсульта [12] у крыс под общей анестезией (хлоралгидрат в дозе 400 мг/кг) коагулировали, используя прибор «Фотек Е 80», левую ветвь средней мозговой артерии, проксимальнее её разветвления на фронтальную и париетальную ветви, а также коагулировали вену, лежащую рядом с артерией, а затем перевязывали левую сонную артерию. Размер и локализацию ишемического поражения в сенсомоторной коре головного мозга крыс определяли через 72 часа после ОСМА – период формирования очага некроза [3], используя для этого метод магнитно-резонансной томографии (МРТ): применялся ЯМР-спектрометр BioSpec 70/30 USR, Bruker, с напряженностью магнитного поля 7 Тесла. С помощью МРТ (под общей анестезией животных) инфаркт мозга исследовали в двух режимах. Быстрый режим давал ориентировочные параметры пораженной зоны, а точную локализацию и четкие границы очага определяли в основном режиме – на 14 фронтальных изображениях мозга, срезы толщиной 1,5 мм, с периодичностью 2 мм. Размер инфаркта оценивали планиметрически, используя программу Image J, и вычисляли его как процентное отношение площади пораженной ткани к площади всей коры левого полушария головного мозга.

Нейрогистологические характеристики ишемической пенумбры оценивали на 21-й день после ОСМА, к моменту формирования в коре головного мозга глиального рубца вокруг пораженного участка. Исследуемых животных, контрольных и подопытных, декапитуировали под легким эфирным наркозом, их мозг фиксировали в жидкости Карнуа, заключали в парафин, раскладывали на срезы толщиной 7 мкм и окрашивали крезильным фиолетовым по Нислю. В слое V сенсомоторной коры, в области пенумбры, подсчитывали общее число нейронов, выявляющих сохранную гистологическую структуру, и общее число клеток

нейроглии, включая астроциты и олигодендроциты. С этой целью изображение, получаемое в световом микроскопе Лейка DMLB (объектив  $\times 40$ , окуляр  $\times 10$ ), выводили на экран монитора и с помощью программы QWin считали нервные и глиальные клетки на площади равной  $0,087 \text{ мм}^2$ , что соответствует полю зрения при данном увеличении микроскопа. На 15 срезах мозга, взятых от каждого животного, исследовали по 2 поля зрения. Для определения нейроглиального показателя, характеризующего соотношение между нейроглией и нейронами, число первых делили на число вторых.

Статистическую обработку результатов осуществляли при помощи пакетов программ «Excel» и «SPSS 13.0» для Windows. Данные представлены в таблицах в виде средних значений  $\pm$  стандартное отклонение (SD), n – объем выборки. При сравнении характеристик массивов данных применяли тест One-Way ANOVA с последующим попарным сравнением тестом Duncan'a и непараметрический критерий Mann-Whitney (U-критерий) для независимых выборок с поправкой на множественность сравнений. Различия признавались значимыми при допустимой вероятности ошибки  $p < 0,05$ .

## Результаты

Моделирование фокального ишемического инсульта путем ОСМА приводило к инфаркту нервной ткани в коре больших полушарий мозга крыс. Методом МРТ обнаружили (табл. 1), что область поражения у животных с КИНМ занимала от 17 до 27% общего объема коры одного полушария. В результате проведения ИшП, выполняемого за 1, 24 и 72 часа до ОСМА, зона поражения, по сравнению с размерами КИНМ, уменьшалась в

таблица 1: Влияние различных условий эксперимента на размеры инфаркта мозга у крыс с окклюзией средней мозговой артерии (ОСМА)

	Промежутки времени (часы) между созданием ОСМА и оценкой объема инфаркта мозга		
	1 ч	24 ч	72 ч
Размеры контрольного инфаркта	17,3 $\pm$ 9,2	17,3 $\pm$ 9,2	27,2 $\pm$ 8,9
	Промежутки времени (часы) между влиянием ИшП и НГП и созданием ОСМА		
	1 ч	24 ч	72 ч
Размеры инфаркта после ИшП	4,7 $\pm$ 1,9**	4,5 $\pm$ 1,1**	7,4 $\pm$ 3,6*
Размеры инфаркта после НГП	10,5 $\pm$ 7,1	7,8 $\pm$ 3,7*	21,0 $\pm$ 9,8
Размеры инфаркта после:	Промежутки времени (часы) между влиянием ИшП и НГП, сочетаемых с действием блокаторов 5-HD и Glib, и созданием ОСМА		
	1 ч	24 ч	72 ч
ИшП + блокатор 5-HD	–	15,7 $\pm$ 4,0	–
ИшП + блокатор Glib	–	13,1 $\pm$ 2,5	–
НГП + блокатор 5-HD	–	17,8 $\pm$ 6,9	–
НГП + блокатор Glib	–	20,5 $\pm$ 11,0	–

Размер инфаркта – это площадь пораженной ткани, вычисленная в процентах, по отношению к площади всей коры левого полушария мозга крысы. Контрольный инфаркт – инфаркт мозга, воспроизводимый без предварительного preconditionирования животных – ИшП или НГП. \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$  – достоверность различий с размерами контрольного инфаркта.

3,7, 3,8 и 3,7 раза соответственно. Нейропротекторное действие НГП было не столь эффективно – оно уменьшало зону поражения в 2,2 раза по сравнению с КИИМ и положительный эффект наблюдали только при проведении НГП за 24 часа до ОСМА. Поэтому при изучении на клеточном уровне эффективности прекондиционирования как способа нейропротекции животных подвергали действию ИшП и НГП только за 24 часа до ОСМА. Блокаторы АТФ-зависимых К<sup>+</sup>-каналов (5-ND и Glib), вводимые крысам за 30 мин до прекондиционирования (ИшП и НГП), не уменьшали зону поражения по сравнению с размерами КИИМ (табл. 1).

Подсчет нейронов и нейроглии в слое V сенсомоторной коры показал (табл. 2), что на 21-й день после ОСМА число нейронов в зоне пенумбры сокращалось на 29% по сравнению с соответствующей областью мозга интактных крыс. ИшП, проводимое за сутки до ОСМА, предотвращало гибель нейронов в пенумбре, поддерживая их число близким к интактному контролю. Защитное действие ИшП отчетливо проявлялось и при сравнении числа нейронов в пенумбре животных, подвергавшихся и не подвергавшихся прекондиционированию. У первых число нейронов в пенумбре было на 40% больше, чем у вторых. Блокаторы АТФ-зависимых К<sup>+</sup>-каналов, вводимые крысам за 30 мин до прекондиционирования, не способствовали сохранности нейронов в перифокальной зоне очага ни по сравнению с интактным контролем, ни по сравнению с КИИМ (табл. 2).

В отличие от нейронов количество нейроглии при воспроизведении инфаркта в мозге подопытных крыс увеличивалось (табл. 2). На 21-й день после ОСМА число клеток нейроглии в зоне пенумбры было на 38% больше,

таблица 2: Влияние различных условий эксперимента с ишемическим прекондиционированием на число нейронов, нейроглии и величину нейроглиального показателя (в слое V сенсомоторной коры) в зоне пенумбры, окружающей инфаркт мозга у крыс

Число нейронов			Число клеток нейроглии			Нейроглиальный показатель		
M ± m	Отклонение в % от:		M ± m	Отклонение в % от:		M ± m	Отклонение в % от:	
	интактного контроля	контрольного инфаркта		интактного контроля	контрольного инфаркта		интактного контроля	контрольного инфаркта
<b>Структуры интактного мозга</b>								
58,8 ± 5,3			54,3 ± 7,2			0,9 ± 0,08		
<b>Структуры зоны пенумбры</b>								
Контрольный инфаркт								
41,6 ± 11,0	-29**		74,7 ± 20,5	+38**		1,82 ± 0,29	+102**	
Влияние ИшП								
58,2 ± 12,3	-1	+40**	78,5 ± 17,0	+45**	+5	1,37 ± 0,26	+52**	-25**
Влияние ИшП и блокатора 5-ND								
45,0 ± 11,9	-23*	+8	80,4 ± 16,	+48**	+8	1,82 ± 0,27	+102**	0
Влияние ИшП и блокатора Glib								
37,0 ± 7,1	-37*	-11	81,8 ± 15,1	+51**	+10	2,27 ± 0,52	+152**	+25

\* p<0,05, \*\* p<0,01

чем в мозге интактных животных. И оно продолжало увеличиваться по сравнению с мозгом интактных крыс: под влиянием ИшП – на 45%, под влиянием ИшП, сочетаемого с блокаторами 5-ND и Glib – на 48 и 51% соответственно. В то же время по сравнению с КИИМ количество нейроглии в пенумбре достоверно не менялось ни под влиянием ИшП, ни при сочетании ИшП с исследуемыми блокаторами.

Нейроглиальный показатель (табл. 2) в пенумбре КИИМ был вдвое выше, чем в структурах мозга интактных крыс. ИшП уменьшало его значение почти на 50% по сравнению с интактным контролем и на 25% – по сравнению с КИИМ. Если ИшП сочетали с введением животным исследуемых блокаторов, то нейроглиальный показатель по сравнению с КИИМ или не изменялся (блокатор 5-ND), или увеличился на 25% (блокатор Glib).

Второй способ прекондиционирования – НГП (табл. 3), проводимый за 24 часа до ОСМА, как и ИшП, предотвращал гибель нейронов в зоне пенумбры, поддерживая их численность на уровне интактного контроля. По сравнению с КИИМ применение НГП увеличивало количество нейронов в зоне пенумбры на 45%. Применение НГП в сочетании с блокаторами АТФ-зависимых К<sup>+</sup>-каналов (табл. 3) не способствовало нормализации числа нейронов.

Под действием НГП число клеток нейроглии в пенумбре (табл. 3) возрастало на 66% по сравнению с интактным контролем и на 21% – по сравнению с пенумброй КИИМ. При воздействии НГП + блокатор 5-ND количество нейроглии в пенумбре увеличивалось вдвое по сравнению с интактным контролем и на 1/3 по сравнению с

таблица 3: Влияние различных условий эксперимента с нормобарическим гипоксическим прекондиционированием на число нейронов, нейроглии и нейроглиальный показатель (в слое V сенсомоторной коры) в зоне пенумбры, окружающей инфаркт мозга у крыс

Число нейронов			Число клеток нейроглии			Нейроглиальный показатель		
M ± m	Отклонение в % от:		M ± m	Отклонение в % от:		M ± m	Отклонение в % от:	
	интактного контроля	контрольного инфаркта		интактного контроля	контрольного инфаркта		интактного контроля	контрольного инфаркта
<b>Структуры интактного мозга</b>								
58,8 ± 5,3			54,3 ± 7,2			0,9 ± 0,08		
<b>Структуры зоны пенумбры</b>								
Контрольный инфаркт								
41,6 ± 11,0	-29**		74,7 ± 20,5	+38**		1,82 ± 0,29	+102**	
Влияние НГП								
60,4 ± 14,1	+3	+45**	90,4 ± 17,7	+66**	+21**	1,50 ± 0,16	+67**	-18*
Влияние НГП и блокатора 5-ND								
53,0 ± 12,6	-10	+27	100,8 ± 22,2	+86**	+35**	1,90 ± 0,24	+111**	+4
Влияние НГП и блокатора Glib								
46,3 ± 20,8	-21	+11	76,4 ± 30,8	+41	+2	1,71 ± 0,32	+90**	-6

\* p < 0,05, \*\* p < 0,01

КИнМ, а под влиянием НГП + Glib оно достоверно не менялось.

Нейроглиальный показатель (табл. 3) в зоне пенумбры демонстрировал высокие значения. У крыс с КИнМ он был вдвое выше (1,82), чем у интактных крыс (0,9), но действие НГП уменьшало его величину на 30% по сравнению с интактным контролем и на 18% по сравнению с КИнМ. Нейроглиальный показатель, сохраняя высокие значения под действием исследуемых блокаторов, мало чем отличался от КИнМ.

## Обсуждение

Проведенная работа показала, что прекодиционирование животных по ишемическому или гипоксическому типу, осуществляемое за несколько часов до моделирования локального ишемического инсульта, способствует эффективной защите структур головного мозга в случае возникновения острой церебральной ишемии.

С помощью МРТ было обнаружено, что прекодиционирование, проводимое за сутки до воспроизведения инфаркта в коре головного мозга, значительно уменьшает его размеры: в 3,8 раз – под влиянием ишемического и в 2,2 раз – под влиянием гипоксического прекодиционирования. Эффективность ИшП оказалась выше и на других сроках его применения, за 1 и 72 часа до создания острой ишемии головного мозга.

Нейропротекция, осуществляемая с помощью прекодиционирования, не только уменьшала размеры инфаркта мозга, но и сохраняла в его перифокальной зоне большое количество жизнеспособных нейронов (подсчеты проводили на 21-й день после моделирования инсульта), число которых было близко таковому в мозге интактных крыс. Без нейропротекции, по сравнению с мозгом интактных крыс, в пенумбре гибло около 1/3 нервных клеток. Столь же эффективное действие прекодиционирования обнаружили и при сопоставлении числа нейронов между животными, которые получали и не получали (КИнМ) нейропротекцию. В этом случае защитное действие прекодиционирования сохраняло в пенумбре около 40% жизнеспособных нейронов.

Еще одна особенность структурно-функциональных изменений в мозге животных, подвергавшихся острому ишемическому воздействию – резкий рост нейроглии вокруг ишемического очага. При продуцировании инфаркта число клеток нейроглии в зоне пенумбры увеличивалось на 38% по сравнению с мозгом интактных животных и её количество в указанной зоне поддерживалось на высоком уровне, несмотря на применение нейропротекции.

По данным литературы, нейроглия создает не только постоянную, стабильную внутреннюю среду для нервной ткани, обеспечивая тканевый гомеостазис и нормальное функционирование нервных клеток [4], но она взаимодействует с нейронами через химические и электрические синапсы и участвует в межклеточных связях путем

перемещения ионов, метаболитных факторов и вторичных мессенджеров [26]. В связи с этим повышенный уровень нейроглии, выявленный нами в зоне пенумбры, можно расценить как компенсаторно-восстановительную реакцию структур мозга, направленную на поддержание функции нейронов при ишемическом процессе. Об активации нейроглии вокруг ишемического очага и возможном её участии в репаративных процессах сообщается в отдельных работах [8, 18]. О нарастании репаративных процессов под влиянием нейропротекции свидетельствуют и наши данные, касающиеся уменьшения на 18–25% значений нейроглиального показателя в зоне пенумбры по сравнению с животными, не получавшими прекодиционирование.

По данным литературы, в постишемический период уменьшаются повреждающее действие активных форм кислорода на ткань мозга, воспалительные процессы и проницаемость капилляров, ослабевает вазомоторная дисфункция и активируется репарация ДНК [11, 16, 22], что в целом способствует усилению компенсаторно-восстановительных реакций в зоне пенумбры. Можно предположить, что нейропротекция, осуществляемая с помощью прекодиционирования, предотвращает гибель нейронов в перифокальной зоне инфаркта и поддерживает их жизнеспособность за счет увеличения численности глиальных клеток.

Введение крысам за 30 мин до прекодиционирования блокаторов АТФ-зависимых К<sup>+</sup>-каналов не сопровождалось уменьшением размеров инфаркта мозга и, несмотря на поддержание высокой численности клеток нейроглии в перифокальной зоне, не способствовало предотвращению гибели нейронов (по существу, имело место нивелирование защитного действия прекодиционирования). Если принять во внимание, что АТФ-зависимых К<sup>+</sup>-каналам отводится значительная роль в механизмах прекодиционирования как способа нейропротекции [9, 24, 27], полученные нами данные свидетельствуют о том, что защитное действие прекодиционирования сопряжено с активацией этого типа каналов.

Таким образом, церебральная нейропротекция, достигаемая с помощью ишемического или гипоксического прекодиционирования, проводимого за сутки до моделирования инфаркта мозга, морфологически характеризуется сокращением размеров инфаркта и структурно-функциональными изменениями в зоне пенумбры, что выражается в значительном сохранении в ней числа жизнеспособных нейронов и поддержании в пенумбре высокого числа клеток нейроглии, способствующих сохранению жизнеспособности нейронов. В настоящей работе также было показано, что нейропротекторное действие прекодиционирования сопряжено с активацией митохондриальных АТФ-чувствительных К<sup>+</sup>-каналов.

*Выполнение данной работы частично поддержано Государственным контрактом № 02.512.12.2013 Федеральной целевой программы «Исследование и разработки по приоритетным направлениям развития науки и техники» на 2007–2012 годы.*

## Список литературы

1. *Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С.* Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина, 1997.
2. *Власов Т.Д., Коржевский Д.Э., Полякова Е.А.* Ишемическая адаптация головного мозга крысы как метод защиты эндотелия от ишемического/реперфузионного повреждения. Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2004; 90: 40–48.
3. *Гусев Е.И., Скворцова В.И.* Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001.
4. *Данилов Р.К.* Гистология. Эмбриология. Цитология. М.: Медицинское информационное агентство, 2006.
5. *Кошелев В.Б., Крушинский А.Л., Рясина Т.В. и др.* Влияние кратковременной адаптации к гипоксии на развитие острых нарушений мозгового кровообращения у крыс, генетически предрасположенных к эпилепсии. Бюлл. эксп. биол. и мед. 1987; 103: 373–376.
6. *Суслина З.А., Варакин Ю.Я.* Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. Время подводить итоги. Анн. клин. эксперим. неврол. 2007; 1: 22–28.
7. *Суслина З.А., Пирадов М.А., Танащян М.М.* Принципы лечения острых ишемических нарушений мозгового кровообращения. В кн.: Суслина З.А. (ред.) Очерки ангионеврологии. М.: Атмосфера, 2005: 206–215.
8. *Back T.* Pathophysiology of the ischemic penumbra – revision of a concept. Cellular and Molecular Neurobiology. 1998; 18: 621–638.
9. *Ballanyi K.* Protective role of neuronal KATP channels in brain hypoxia. J. Exp. Biol. 2004; 207: 3201–3212.
10. *Barone F.C., White R.F., Spera P.A. et al.* Ischemic preconditioning and brain tolerance. Temporal histological and functional outcomes, protein synthesis requirement, interleukin-1 receptor antagonist and early gene expression. Stroke. 1998; 29: 1937–1951.
11. *Cadet J.L., Krasnova I.N.* Cellular and molecular neurobiology of brain preconditioning. Mol. Neurobiol. 2009; 39: 50–61.
12. *Chen S.T., Hsu C.Y., Hogan E.L. et al.* A model of focal ischemic stroke in the rat: reproducible extensive cortical infarction. Stroke. 1986; 17: 738–743.
13. *Davis S.M., Donnan G.A.* Using mismatch on MRI to select thrombolytic responders an attractive hypothesis awaiting confirmation. Stroke. 2005; 36: 1100–1101.
14. *Dirnagl U., Becker K., Meisel A.* Preconditioning and tolerance against cerebral ischemia: from experimental strategies to clinical use. Lancet Neurol. 2009; 8: 398–412.
15. *Hinkle J.L., McKenna Guanci M.* Acute ischemic stroke review. Journal of neuroscience nursing. 2007; 39 (5): 285–310.
16. *Hossmann K.A.* Pathophysiology and therapy of experimental stroke. Cellular and Molec. Neurobiol. 2006; 26: 1057–1083.
17. *Ito U., Kuroiwa T., Nagasao J. et al.* Temporal profiles of axon terminals, synapses and spines in the ischemic penumbra of the cerebral cortex: ultrastructure of neuronal remodeling. Stroke. 2006; 37: 2134–2139.
18. *Mabuchi T., Kitagawa K., Ohtsuki T. et al.* Contribution of microglia / macrophages to expansion of infarction and response of oligodendrocytes after focal cerebral ischemia in rats. Stroke. 2000; 31: 1735–1743.
19. *Manuchina E.B., Downey H.F., Mallet R.T.* Role of nitric oxide in cardiovascular adaptation to intermittent hypoxia. Exp. Biol. Med. 2006; 231: 343–365.
20. *Miller B.A., Perez R.S., Shah A.R. et al.* Cerebral protection by hypoxic preconditioning in the murine model of focal ischemia-reperfusion. Neuroreport. 2001; 12: 1663–1669.
21. *Nedergaard M., Vorstrup S., Astrup J.* Cell density in border zone around old small human brain infarcts. Stroke. 1986; 17: 1129–1137.
22. *Obrenovitch T.P.* Molecular physiology of preconditioning-induced brain tolerance to ischemia. Physiol. Rev. 2008; 88: 211–247.
23. *Racay P., Tatarcova Z., Drgova A. et al.* Effect of ischemic preconditioning on mitochondrial dysfunction and mitochondrial P53 translocation after transient global cerebral ischemia in rats. Neurochem. Rec. 2007; 32: 1823–1832.
24. *Raval A.P., Dave K.R., DeFazio R.A. et al.*  $\epsilon$ PKC phosphorylates the mitochondrial  $K^+$  ATP channel during induction of ischemic preconditioning in the rat hippocampus. Brain Res. 2007; 1184: 345–353.
25. *Stenzel-Poore M.P., Stevens S.L., King J.S., et al.* Preconditioning reprograms the response to ischemic injury and primes the emergence of unique endogenous neuroprotective phenotypes: a speculative synthesis. Stroke 2007; 38: 680–685.
26. *Verkhartsy A., Butt A.* Glial neurobiology. John Wiley & Sons, 2007.
27. *Watanabe M., Katsura K., Ohsawa I. et al.* Involvement of  $mitoK^+$  ATP channel in protective mechanisms of cerebral ischemic tolerance. Brain Res. 2008; 1238: 199–207.

## Preconditioning as a method of neuroprotection in a model of brain infarct

R.M. Khudoerkov, N.S. Samojlenkova, S.A. Gavrilova, Yu. A. Pirogov, V.B. Koshelev

Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences;  
M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow

**Key words:** preconditioning, neuroprotection, brain infarct, ischemic penumbra, morphometry, magnetic resonance tomography.

Preconditioning of ischemic and hypoxic type was investigated as a method of protecting brain against acute ischemic injury. The preconditioning methods were applied to experimental rats 24 h before the time when local brain infarct was done by middle cerebral artery occlusion (MCAO). It was found that the ischemic and hypoxic preconditioning resulted in three general morphological changes: 1) the size of infarct zone was reduced by 2.2–3.8 times compared with rats that had not been treated with the preconditioning before MCAO; 2) the preconditioning treatment retained the number of

living neurons in penumbra at the level of control rats, while without the preconditioning neuronal count in the penumbra after MCAO was 29% lower; 3) the number of glial cells in penumbra was increased after MCAO by 38% compared with the control level, and continued to increase under the preconditioning treatment up to 60%, that suggests an important role of neuroglia in neuroprotection. Selective blockers of ATP-dependant  $K^+$ -channels (5-hydroxydecanoate and glibenclamide) completely abolished the neuroprotective effects of the preconditioning.

# Синдром кавернозного синуса в аспекте дифференциальной диагностики заболеваний орбиты и близлежащих анатомических структур головного мозга и черепа

С.Ф. Барсуков

Городская клиническая больница № 67, Москва

*Представлен обзор литературы по проблеме семиотики патологических процессов в области кавернозного синуса. Подробно рассматриваются клиническая картина, течение, прогноз и методы верификации синдрома кавернозного синуса, подчеркивается чрезвычайная клиническая гетерогенность данного состояния. Основное внимание уделяется вопросам сосудистого генеза в развитии этого синдрома и, в первую очередь, аневризме внутренней сонной артерии. В обзоре дается детальная оценка топического подхода при проведении дифференциальной диагностики синдрома кавернозного синуса с другими заболеваниями, характеризующимися сходной симптоматикой.*

**Ключевые слова:** кавернозный синус, глазодвигательные нервы, аневризма внутренней сонной артерии.

Среди венозных синусов твердой мозговой оболочки кавернозный (пещеристый) синус представляет особый интерес с анатомо-физиологической точки зрения. В полости синуса проходит внутренняя сонная артерия (ВСА) с окружающими ее периаартериальными нервными сплетениями, имеют анатомическое представительство глазодвигательный, блоковый и отводящий черепные нервы, а также 1-я и 2-я ветви тройничного нерва. К внутренней стенке синуса прилежат гипофиз и наружные стенки основной пазухи.

Первые сведения о кавернозном синусе содержатся в руководстве G. Fallopius (1562). В конце XVII и начале XVIII веков синус был описан R. Viessens (1715) – «receptacula sellar equinae lateralis apposite» и G. Ridley (1695) – «sinus circularis». Термин «sinus cavernosus» впервые ввел J. Winslow (1732) [21]. Интересно, что первое описание неразрывавшейся аневризмы, расположенной именно в кавернозном синусе, было сделано в 1765 г. Biumi (цит. по [5]).

Некоторые авторы объединяют синдром кавернозного синуса с рядом других синдромов, таких как:

1. Синдром верхушки глазной впадины (вершины орбиты) Ролле, при котором страдают 3-й, 4-й и 6-й черепные нервы, а также 2-й нерв. Причиной чаще всего бывают объемные процессы позади глазного яблока, т.е. ретробульбарно.

2. Синдром боковой стенки пещеристой ниши Фуа, при котором возникает офтальмоплегия вследствие сдавления глазодвигательных нервов внутри пещеристой ниши. Чаще

отмечается в случаях опухоли пещеристой пазухи. Причиной могут быть опухоль гипофиза, гнойные процессы в кавернозном синусе, тромбофлебит или тромбоз кавернозного синуса. Такая симптоматика характерна и для аневризмы ВСА в пещеристой пазухе [1]. Синдром характеризуется поражением 3–6-й пар черепных нервов (полный паралич всех мышц глаза), симпатическим парезом и невропаралитическим кератитом.

3. Синдром переднего рваного отверстия Бонне – при наличии аневризмы ВСА или аналогичный синдром рваного отверстия Джефферсона – также при наличии аневризмы ВСА с вовлечением в патологический процесс 3-го, 4-го, 6-го нервов и 1-й ветви 5-го черепного нерва.

4. Синдром верхней глазничной щели, при котором также отмечается сдавление 3-го, 4-го, 6-го нервов и 1-й ветви 5-го черепного нерва. Наиболее частыми причинами являются опухоли крыловидной кости, параселлярные опухоли, периостит или остеомиелит этой области, а также лейкозная или гранулематозная инфильтрация в области верхней глазничной щели.

5. Синдром Редера, при котором имеет место клиническая картина односторонней фронтальной или орбитальной головной боли и паралича глазодвигательного нерва. Встречается при аневризме ВСА в кавернозном синусе, под твердой мозговой оболочкой, при опухолях средней черепной ямы, патологических процессах в непосредственной близости к тройничному узлу, при гипертонических кризах и приступах мигрени [7, 12]. В большинстве случаев проявляется в зрелом возрасте: отмечается легкий

экзофтальм, диплопия, поражение 4-го и 6-го черепных нервов. Могут иметь место менингеальные симптомы, нарушения психики. Прогрессирует в течение нескольких лет.

Ведущая причина синдрома кавернозного синуса – аневризма ВСА [5]. Клиника поражений нервов глазодвигательного аппарата при аневризме в области кавернозного синуса разнообразна и носит всегда односторонний характер. На стороне аневризмы встречаются как поражения отдельных глазодвигательных нервов, так и их комбинированное страдание. При развитии паралича или пареза глазодвигательного нерва может быть вовлечен весь нерв или только его отдельные ветви. Поражения нервов глазодвигательного аппарата, развивающиеся при этой патологии, нередко сопровождаются своеобразными болями в области лба и орбиты на стороне поражения, причем иногда эти боли предшествуют наступлению пареза черепных нервов. Кроме того, развивающиеся парезы временами могут проходить, с тем чтобы через некоторое время вновь повториться. Эта динамика обусловлена колебаниями давления, оказываемого аневризмой на ствол нерва или повторными паравазальными просачиваниями крови. Если к вышеуказанным болям и глазодвигательным параличам присоединяются расстройства поверхностной чувствительности, характерные для поражения тройничного нерва, то диагноз аневризмы сонной артерии в пещеристой пазухе становится практически несомненным [18].

Могут иметь место зрительные расстройства, вызванные давлением аневризмы на интракраниальную часть зрительных нервов или хиазмы в виде развития застойного соска, атрофии зрительного нерва или гомонимной гемианопсии. Встречается и экзофтальм на стороне процесса, для развития которого не обязательно проникновение аневризмы в орбиту, а может иметь место развитие затруднения венозного оттока из орбиты через пещеристый синус.

Анатомические взаимоотношения ВСА и нервных образований в кавернозном синусе представлены на рис. 1 [23]. Глазодвигательные нервы находятся в тесном анатомическом соседстве не только в кавернозном синусе, но и в верхней орбитальной щели. Это необходимо учитывать в процессе дифференциальной диагностики при наличии одновременного поражения всех глазодвигателей на стороне процесса. Следует помнить, что в силу анатомических причин (большая протяженность ядер глазодвигательных нервов и их расчленение на несколько пространственно отдельных «кластеров») сохранность иннервации внутриглазных мышц при параличах наружных глазных мышц, а также параличи отдельных наружных глазных мышц значительно чаще наблюдаются при ядерных, чем при базальных параличах и патологиях в области кавернозного синуса [18]. За ядерную локализацию говорит сочетание паралича глазодвигательного нерва с параличом взгляда кверху, так как последний вызывается поражением четверохолмия.

Некоторые авторы при развитии пареза глазодвигательного нерва в сочетании с узким, плохо реагирующим на свет зрачком считают, что это является очень характерным признаком патологического процесса в кавернозном синусе [4], в отличие от параличей глазодвигательных нервов вследствие сахарного диабета, когда зрачки не поражаются. При диабетическом генезе болезни чаще страдают 3-я и 4-я пары, могут иметь место также симптомы Горнера и Аргайла Робертсона [10].

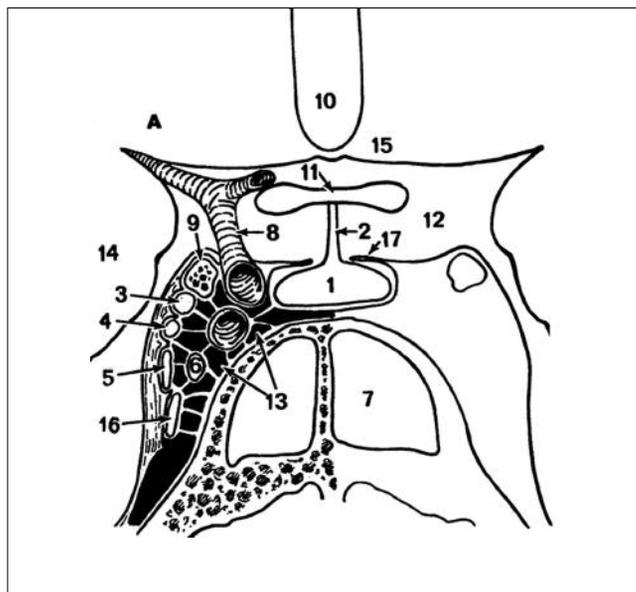


рис. 1: Анатомические взаимоотношения парагипофизарной области и правого кавернозного синуса (по A.G. Osborn).

1 – гипофиз, 2 – воронкообразная (гипофизарная) ножка, 3 – глазодвигательный нерв, 4 – блоковидный нерв, 5 – глазничный нерв (первая ветвь тройничного нерва), 6 – отводящий нерв, 7 – сфеноидальный синус, 8 – внутренняя сонная артерия, 9 – передний клиновидный отросток основной кости, 10 – III желудочек, 11 – перекрест зрительных путей, 12 – надсellaрная цистерна, 13 – венозные полости кавернозного синуса, 14 – височная кость, 15 – гипоталамус, 16 – верхнечелюстной нерв (вторая ветвь тройничного нерва), 17 – диафрагма турецкого седла.

В орбите глазодвигательный нерв распадается на ветви, идущие к отдельным наружным глазным мышцам. Поэтому при орбитальных параличах большей частью наблюдаются параличи одной или нескольких (но не всех) наружных глазных мышц, иннервируемых 3-м нервом. За орбитальный паралич говорят одновременное поражение мышц, иннервируемых блоковым и отводящим нервами, а также другие симптомы, возникающие при заболевании самой орбиты (симптом Горнера, экзофтальм, вовлечение зрительного нерва, застой и венозное полнокровие на глазном дне). При локализации процесса в глубине орбиты, у ее верхушки, наряду с поражением 3-го нерва отмечается также и поражение 4-го, 6-го и 1-й ветви 5-го черепного нерва. Это приводит к полному или частичному параличу всех наружных и внутриглазных мышц в сочетании с потерей или понижением чувствительности в области 1-й ветви тройничного нерва, в т. ч. к потере или снижению чувствительности конъюнктивы и роговицы.

При развитии инфарктов в бассейне артерий среднего мозга также имеет место картина патологии глазодвигателей. Инфаркт в бассейне парамедианных артерий среднего мозга распространяется преимущественно на среднюю и медиальную часть ножек мозга. При этом поражаются пирамидный тракт, черная субстанция, красное ядро, верхняя мозжечковая ножка, ядра 3-й и 4-й пар черепных нервов и задний продольный пучок. При инфаркте этой локализации чаще наблюдается нижний синдром красного ядра (синдром Клода–Луайе). При инфаркте, захватывающем основание ножек мозга (что наблюдается реже, чем поражение покрывки среднего мозга), развивается вентральный синдром 3-го краниального нерва Вебера – паралич глазодвигательного нерва на стороне очага и парез или паралич противоположных конечностей. При поражении в

бассейне четверохолмной артерии наблюдаются симптомы поражения ядер глазодвигательного нерва вплоть до полной офтальмоплегии, а также парезы и параличи зрения. Особенно характерен паралич зрения вверх и парез конвергенции (синдром Парино или синдром задней комиссуры). Часто имеют место мозжечковые симптомы [11, 20].

Тромбоз кавернозного синуса принято считать осложнением воспалительных (чаще гнойных) процессов в области лица [14]. Однако сводные данные показывают, что более чем в половине случаев имелись другие первичные очаги инфекции [4, 13]. Не столь редко, как принято считать, тромбозу кавернозного синуса предшествуют отиты и мастоидиты, заболевания придаточных полостей лицевого черепа, воспалительные заболевания зубов, челюстей, полости рта, глотки и миндалин, экстракция зуба, иногда нагноительные процессы в области волосистой части головы, остеомиелит шейных позвонков. В двух наблюдениях Е.З. Неймарк (1975) наблюдал тромбоз кавернозного синуса как осложнение фурункула в области грудной клетки и на фоне пневмонии. В литературе недостаточно внимания уделено тому, что возможный источник инфекции, обусловившей тромбоз кавернозного синуса, может быть не единственным. Клинические данные указывают на возможность асептического тромбоза кавернозного синуса вследствие ишемического повреждения его стенки при атеросклерозе, гипертонической болезни, хотя и в этих случаях нельзя исключить роль латентной инфекции. При классической форме тромбоза кавернозного синуса наблюдается общеизвестный дисциркуляторный синдром: расширение, уплотнение вен и отек околоорбитальной области, отек век, инъекция вен, хемоз, экзофтальм. Неврологический синдром проявляется в наружной офтальмоплегии, птозе верхнего века, миозе или мидриазае, болях в области глаза и лба, гипер- или гипалгезии в зоне надглазничного нерва. Иногда развивается неврит и вторичная атрофия зрительного нерва (снижение остроты зрения, побледнение соска, скотомы), вовлекается вторая ветвь тройничного нерва. Первоначально односторонние симптомы нередко через небольшой промежуток времени могут иметь двусторонний характер, вследствие того, что венозные сплетения имеют анастомозы (пересекающие среднюю линию) [5]. Может наблюдаться ригидность шейных мышц. В то же время необходимо отметить, что проводниковых симптомов при тромбозе кавернозного синуса не бывает [19].

Нередко синдром кавернозного синуса может развиваться подостро (в течение дней или недель). Причиной обычно бывают ОРЗ, грипп, некоторые другие инфекции. Сочетание симптомов поражения 3-го, 4-го, 6-го и верхней ветви 5-го черепного нерва с экзофтальмом, отеком век или инъекцией сосудов, конъюнктив, расширением вен сетчатки свидетельствует о воспалительном характере тромбоза каротидного синуса, вызванного, вероятно, негнойной инфекцией или микробными токсинами. Сходную, наблюдавшуюся у 6 больных «болезненную офтальмоплегию» W. Hunt и J. Meagher [21] объясняли ограниченным воспалением кавернозного синуса, а J. Lakke [22] верифицировал это в аналогичных случаях при операциях. Офтальмоплегия в сочетании с признаками поражения 1-й ветви тройничного нерва при воспалении надкостницы в области верхнеглазничной щели носит название паралича Колльера [14]. Может развиваться в результате переохлаждения и при переходе воспалительного процесса с придаточных пазух носа. Характеризуется относительной кратковременностью и обратимостью.

Новообразования орбиты в большинстве случаев проявляются симптомокомплексом одностороннего экзофтальма. Однако в силу анатомо-топографических особенностей орбиты и взаимоотношения ее с окружающими областями (полость черепа, придаточные пазухи носа) этот симптомокомплекс нередко характеризует и другие заболевания. Насчитывается не менее 75 причин возникновения одностороннего экзофтальма, из них эндокринные нарушения и опухоли составляют 90%. В среднем опухоль орбиты является причиной одностороннего экзофтальма в 73–74% случаев [3].

А.Ф. Бровкина (1974) наблюдала 460 больных с односторонним экзофтальмом, наиболее частыми причинами которого были:

- 1) первичные опухоли орбиты – 72,0%;
- 2) вторичные опухоли (опухоль, распространяющиеся в орбиту из глазного яблока, его придаточного аппарата, придаточных пазух носа, головного мозга, метастатические опухоли) – 6,5%;
- 3) орбитальные бластомы (заболевания крови) – 8,4%;
- 4) сосудистые заболевания (аневризма артериальная, венозная, варикозное расширение вен орбиты, каротидно-кавернозное соустье) – 7,5%;
- 5) другие заболевания орбиты (эндокринный экзофтальм, саркоидоз орбиты, паразитарные кисты, кровяная киста) – 5,6%.

Опухоли орбиты были диагностированы у 399 больных, что составило почти 87,0% [3]. Это еще раз подтверждает мнение о значительной частоте опухолевых поражений орбиты как причине появления одностороннего экзофтальма.

Глиомы орбитальной части зрительного нерва встречаются преимущественно у детей и лиц молодого возраста. Первым клиническим симптомом глиом зрительного нерва является одностороннее снижение остроты зрения, сочетающееся с прогрессирующим, безболезненным, не пульсирующим экзофтальмом на той же стороне. Зрение снижается, как правило, резко и почти до слепоты. В крайне редких случаях этого не происходит. Такая последовательность развития клинических симптомов, т.е. снижение зрения с последующим появлением экзофтальма, является почти закономерной для глиом зрительного нерва [17]. Эта последовательность отличает глиому от менингиомы зрительного нерва. При последней экзофтальм всегда предшествует потере зрения. У ряда больных отмечаются офтальмологические признаки затруднения венозного оттока из орбиты в виде небольшого отека век, расширения и инъекции эписклеральных сосудов, что не всегда считалось характерным для глиом орбитальной части зрительного нерва. Клинико-морфологические сопоставления позволяют прийти к заключению, что при интраневральном характере роста опухоли зрительные функции сохраняются дольше, чем при экстраинтраневральном. В ряде случаев довольно быстро развивается застойный сосок зрительного нерва [16].

Целесообразно остановиться на некоторых болезнях и синдромах с вовлечением в процесс орбиты, протекающих с клиникой офтальмоплегии, которые имеют своё эпонимическое название [2].

*Болезнь Грейвса* – сочетание экзофтальма и офтальмоплегии, режее хемоза конъюнктивы с нарушением питания тканей глазного яблока, вследствие сдавления его объемным образованием орбиты. При биопсии новообразования выявляется круглоклеточная инфильтрация орбитальной клетчатки и мышц. Этиология неизвестна; не исключено расстройство функции щитовидной железы.

*Синдром Жако*, синоним – *синдром Негри–Жако*. Характеризуется сочетанием птоза, паралитического косоглазия и атрофии зрительного нерва с расстройствами чувствительности кожи лица, а также параличами жевательных мышц на стороне поражения. Встречается при новообразованиях различной этиологии, локализующихся в области рваного отверстия, а также больших крыльев основной кости с вовлечением в процесс 3–6 черепных нервов, крайне редко 7-го нерва, что в этом случае значительно помогает в дифференциальной диагностике.

*Синдром Рохон–Дювиньо 1*. Синонимы – *синдром Кастарани*, *синдром Пишона*. Имеет место сочетание одностороннего птоза, тотальной офтальмоплегии и расширения зрачка с экзофтальмом. Отсутствует чувствительность роговицы в зоне иннервации 1-й ветви тройничного нерва. Начинается небольшим отеком век, особенно по утрам, и парестезией в области верхнего века и лба, а иногда и нестерпимыми головными болями по ночам. При распространении процесса в канал зрительного нерва развивается *синдром Рохон–Дювиньо 2* с исходом в слепоту. Эти синдромы встречаются при новообразованиях различной этиологии в области малого крыла основной кости или передних отделов кавернозного синуса. Синдром Рохон–Дювиньо 1 описан и при сифилитическом остеопериостите.

*Синдром Ланерсона–Кантоне* – сочетание экзофтальма, косоглазия, птоза и мидриаза с ядерными параличами глазодвигательных мышц, а также с парезами мышц, иннервируемых блоковым и отводящим нервами. Встречается при краниофарингиоме.

*Синдром Толосы–Ханта*, или синдром болевой офтальмоплегии, который развивается при неспецифическом воспалительном процессе в стенках кавернозного синуса и в оболочках интракавернозной части сонной артерии. Проявляется постоянной сверлящей болью пери- и ретроорбитальной локализации, поражением 3-го, 4-го, 6-го краниальных нервов на стороне процесса, спонтанными ремиссиями и рецидивами с интервалами в месяцы и годы, отсутствием симптомов вовлечения образований нервной системы за пределами кавернозного синуса. При этом синдроме может возникать потеря зрения [10]. Как правило, отмечается хороший эффект от назначения кортикостероидов, которые до верификации этого синдрома назначать не рекомендуется. Распознавание синдрома Толосы–Ханта чревато диагностическими ошибками. Этот диагноз должен быть «диагнозом исключения» [6].

Параличи глазодвигательных нервов нередко развиваются при сахарном диабете, причем чаще всего поражаются 3-й и 4-й нервы. Характерно, что при развитии паралича 3-го черепного нерва зрачковые реакции значительно не страдают. Могут иметь место симптомы Горнера и Аргайла Робертсона [10].

Мешотчатые аневризмы внутрикавернозной части ВСА при распространении к средней линии могут вызывать раз-

рушение передних клиновидных отростков, дна и спинки турецкого седла и оказывать воздействие на гипофиз [24]. В этом случае появляются эндокринно-обменные нарушения, страдают углеводный, водный обмен, терморегуляция. Так называемые псевдоопухольевые симптомы весьма похожи клинически на развитие хромобластной аденомы гипофиза или краниофарингиомы. Могут иметь место зрительные нарушения вследствие сдавления хиазмы в виде снижения зрения, битемпоральной гемианопсии, простой атрофии зрительных нервов [8]. При данной ситуации весьма информативно МРТ-исследование с контрастированием. К сожалению, медиальная стенка кавернозного синуса настолько тонка, что увидеть ее удастся крайне редко [9].

Односторонняя простая атрофия зрительного нерва чаще всего наблюдается при аневризмах ВСА, но иногда встречается и при аневризмах передней мозговой и передней мозговой–переднесоединительной артерии. Сдавление зрительного нерва встречается преимущественно при аневризмах ВСА вне пещеристой пазухи, как при ограниченных мешковидных аневризмах, так и при более редко встречающемся диффузно-веретенообразном расширении ВСА. В крайне редких случаях сдавление зрительного нерва может быть вызвано аневризмой ВСА в пещеристом синусе. Встречается это только при очень крупных аневризмах. При этом наряду с простой атрофией зрительного нерва наблюдается также поражение нервов глазодвигательного аппарата и ветвей тройничного нерва.

Для кавернозного синуса типичны так называемые посттравматические дуральные артериовенозные фистулы или артериосинусные соустья. Они подразделяются на прямые (каротидно-кавернозное соустье) и не прямые (дуральные артериовенозные мальформации). Клиническая картина каротидно-кавернозного соустья (ККС) в форме пульсирующего экзофтальма впервые была описана Траверсом в 1813 году, однако патологическая сущность заболевания была еще не известна. Только в 1856 году Генри обнаружил на секции у больного с пульсирующим экзофтальмом соустье между ВСА и кавернозным синусом. Более частой причиной формирования ККС является черепно-мозговая травма, режее они связаны с атеросклерозом, аневризмой кавернозной части ВСА. Соотношение травматических и спонтанных ККС равно 4:1. Травматические ККС значительно чаще наблюдаются у мужчин в возрасте 16–40 лет, а нетравматические – у женщин среднего и пожилого возраста [15].

Наиболее характерным проявлением ККС является пульсирующий экзофтальм. Описаны лишь единичные наблюдения, когда при наличии соустья экзофтальма не было. В некоторых случаях, в связи с тромбозом верхней глазничной вены на стороне соустья, экзофтальм развивается только на противоположной стороне. Выраженность экзофтальма может быть самой разнообразной – от 2 до 20 мм, чаще от 5 до 10 мм. Как правило, при наличии экзофтальма, обусловленного ККС, отмечается пульсация глазного яблока. Чаще встречается легкий экзофтальм – в 75% случаев, режее средний – до 21,4% и грубый – в 3,6% [15]. Постоянным симптомом ККС является сосудистый шум, синхронный с пульсом. Наиболее отчетливо при аускультации шум определяется над орбитой (при выраженном экзофтальме) или в сосцевидной области, когда отток из кавернозного синуса происходит главным образом в нижний каменистый синус, из-за чего экзофтальм бывает незначительным. Шум в голове исчезает или почти прекра-

шается при пережатии общей сонной артерии на стороне соустья. Застойные явления в орбите и глазном яблоке особенно выражены в остром периоде образования ККС, они могут сопровождаться лагофтальмом, хемозом, застоем в сосудах радужки и конъюнктивы. Застойные явления в глазном яблоке нередко сопровождаются повышением внутриглазного давления, а иногда развитием острой глаукомы. Нарушение подвижности глазного яблока при ККС встречается более чем в половине общего числа случаев и обусловлено поражением глазодвигателей в стенке кавернозного синуса и отеком тканей орбиты. Наиболее часто страдают отводящий и глазодвигательный нервы, реже блоковый и 1-я ветвь тройничного нерва. Иногда наблюдается наружная или полная офтальмоплегия. Истончение стенок кавернозного синуса приводит в ряде случаев к их разрыву и обычно смертельному внутримозговому или носовому кровотечению.

В клинической неврологии выделяют такое понятие как множественное (сочетанное) поражение краниальных нервов. Основные синдромы сочетанного поражения краниальных нервов хорошо известны, имеют свои названия (эпонимы) и клинико-диагностические особенности. Среди причин изучены и описаны: опухоли на основании черепа или проникающие в него через естественные отверстия, воспалительные процессы в оболочках мозга, придаточных пазухах лицевого черепа, среднем ухе, травмы, переломы основания черепа, гиперостозы внутренней костной пластинки черепа, периоститы, остеомиелит, лей-

козная и гранулематозная инфильтрация оболочек мозга, базиллярная импрессия, флегмоны подчелюстных слюнных желез, саркоидоз, системная красная волчанка, болезнь Крона, болезнь Ходжкина, гранулематоз Вегенера, цистицирроз, болезнь Ли (подострая некротизирующая энцефалопатия) и пр. Причиной множественного поражения черепных нервов могут быть и сосудистые факторы: аневризмы кавернозной части ВСА, каротидно-кавернозные соустья, тромбоз синусов твердой мозговой оболочки с распространением на область верхней луковичи внутренней яремной вены и кавернозного синуса, флебиты крупных вен шеи, гематомы основания черепа и среднего мозга, артерииты, системные васкулиты [4, 6, 10, 23].

Все вышеперечисленное позволяет говорить о знаковой роли кавернозного синуса в гемодинамике головного мозга. Вовлечение его в патологический процесс приводит к серьезному нарушению функции многих систем головного мозга, как локального характера, так и со стороны близлежащих образований. В генезе поражения черепных нервов и, в первую очередь, развития острой нейроофтальмической симптоматики, сосудистой патологии отводится значительная роль. Из большого числа болезней и синдромов, сопровождающихся нарушением функции кавернозного синуса, особое внимание следует обратить на его патологию в связи с внутрикавернозной аневризмой ВСА. Врачу требуется точное знание клинической картины этого страдания, т. к. при данном виде патологии возможно эффективное хирургическое лечение.

## Список литературы

1. Бинг Р., Брюкнер Р. Мозг и глаз. Основы офтальмоневрологии. Л.: Медгиз, 1959.
2. Биран В.П. Редкие офтальмологические заболевания, синдромы и симптомы. Минск: Издательство Беларусь, 1974.
3. Бровкина А.Ф. Новообразования орбиты. М.: Медицина, 1974.
4. Виберс Д.О., Фейгин В.Л., Браун Р.Д. Руководство по цереброваскулярным заболеваниям. М.: ЗАО Издательство БИНОМ, 1999.
5. Ворлоу Ч.П., Денис М.С., Ван Гейн Ж. и др. Инсульт. Практическое руководство для ведения больных. СПб: Политехника, 1998.
6. Голубев В.Л., Вейн А.М. Неврологические синдромы (руководство для врачей). М.: Эйдос-Медиа, 2002.
7. Гусев Е.И., Бурд Г.С., Никифоров А.С. Неврологические симптомы, синдромы, симптомокомплексы и болезни. М.: Медицина, 1999.
8. Земская А.Г., Аносов Н.Н., Рябуха Н.П. и др. Дифференциальная диагностика опухолей и сосудистых заболеваний головного мозга. Л.: Медицина, 1980.
9. Китаев В.М., Бардаков В.Г., Китаев С.В. и др. Лучевая диагностика патологии головного мозга. М.: Изд. РАЕН, 2008.
10. Кольер Дж.А.Б., Лонгмор Дж.М., Харвей Дж.Г. Оксфордский справочник для клиницистов. М.: Медицина, 2000.
11. Лунев Д.К. Ишемический инсульт (инфаркт мозга). В кн.: Шмидт Е.В. (ред.) Сосудистые заболевания нервной системы. М.: Медицина, 1975: 333–334.
12. Матяшин И.М., Ольшанецкий А.А., Глузман А.М. Симптомы и синдромы в хирургии. Киев: Здоров'я, 1975.
13. Неймарк Е.З. Тромбозы внутричерепных синусов и вен. М.: Медицина, 1975.
14. Пулатов А.М., Никифоров А.С. Справочник по семиотике нервных болезней (неврологические симптомы и синдромы). Ташкент: Медицина, 1972.
15. Свистов Д.В. Патология синусов и вен твердой мозговой оболочки. <http://www.neuro.neva.ru/Russian/Issues/Articles-1-2001/lecture.htm/1-9>.
16. Соколова О.Н., Вольнская Ю.Н. Опухоли зрительного нерва и хиазмы. М.: Медицина, 1975.
17. Трон Е.Ж. Заболевания зрительного пути. Л.: Медгиз, 1955.
18. Трон Е.Ж. Глаз и нейрохирургическая патология. Л.: 1966.
19. Ходос Х.Г. Нервные болезни. М.: Медицина, 1974.
20. Штутьман Д.Р., Левин О.С. Неврология. Справочник практического врача. М.: МЕДпресс-информ, 2005.
21. Hunt W.E., Meagher J.N. Painful Ophthalmoplegia. *Neurology* 1961; 11: 56–60.
22. Lakke J.P. Superior orbital fissure syndrome. *Arch. Neurol.* 1962; 7: 289–295.
23. Osborn A.G. *Diagnostic Neuroradiology*. St. Louis: Mosby, 1994.
24. Pansky B. *Review of Gross Anatomy*. 4th ed. New York, 1979.

## **Cavernous sinus syndrome in the context of differential diagnosis of disorders of the orbit and nearby anatomic structures of the cerebrum and skull**

S.F. Barsukov

*City Clinical Hospital № 67, Moscow*

**Key words:** cavernous sinus, oculomotor nerves, aneurism of the internal carotid artery.

Review of the literature on the problem of semiotics of pathological processes in the region of the cavernous sinus is presented. Discussed in detail are clinical picture, course, prognosis and methods of verification of the cavernous sinus syndrome, and extreme clinical heterogeneity of this condition is stressed. Main

attention is focused on questions of vascular genesis in the development of this syndrome and, primarily, on aneurism of the internal carotid artery. In the review, a detailed analysis of the topic approach in differential diagnosis of the cavernous sinus syndrome with other clinically similar disorders is given.

# Прижизненная оценка накопления $\beta$ -амилоида в головном мозге человека

А.Г. Власенко, М.А. Минтон

Отделение радиологии медицинского факультета Вашингтонского университета, Сент Луис, США

*Болезнь Альцгеймера (БА) является основной причиной первичной деменции, и необходимость в эффективной терапии БА чрезвычайно велика. Накопление  $\beta$ -амилоида (А $\beta$ ) в мозге представляет собой хорошо известный специфический признак БА. Однако растущее число работ показывает, что патологическое накопление А $\beta$  может иметь место задолго до клинической манифестации БА. Сегодня доступны технологии визуализации А $\beta$ , имеющие значительный потенциал с точки зрения количественной оценки патологии А $\beta$ , ассоциированной со старением и БА. В настоящее время наиболее надежной технологией визуализации патологии А $\beta$  в мозге человека *in vivo* является позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с радиофармпрепаратом [ $^{11}\text{C}$ ] PIB. Этот метод продемонстрировал значительное накопление А $\beta$  у больных БА и при умеренных когнитивных расстройствах. Наиболее серьезным наблюдением стал тот факт, что некоторые пожилые лица с сохраненными когнитивными функциями имеют повышенное связывание [ $^{11}\text{C}$ ] PIB, что может указывать на преклиническую стадию БА. Требуется дальнейшее накопление данных для демонстрации временного паттерна накопления бляшек А $\beta$  в мозге, что должно существенно улучшить наши знания о природе БА и помочь предложить более совершенные терапевтические подходы.*

**Ключевые слова:** болезнь Альцгеймера,  $\beta$ -амилоид, нейровизуализация, позитронно-эмиссионная томография.

**Б**олезнь Альцгеймера (БА) относится к числу наиболее частых и тяжелых заболеваний пожилого возраста. Современные терапевтические мероприятия при БА носят преимущественно паллиативный характер и лишь в небольшой степени способны влиять на течение заболевания и его молекулярные основы. В связи с этим в настоящее время приоритетное значение приобретает изучение потенциальных патогенетических факторов и механизмов заболевания, таких как: повышенная выработка, неадекватное выведение и избыточное накопление в мозге патологических белков; поражение рецепторных и нейромедиаторных систем; синаптические расстройства; нарушения мозгового метаболизма, приводящие к гибели нервных клеток, атрофическим процессам и развитию полномасштабной клинической картины БА.

Наиболее значимой морфологической характеристикой БА, описанной еще Алоисом Альцгеймером в своем первом наблюдении, является внутримозговое накопление патологических белков в виде  $\beta$ -амилоида (А $\beta$ ) и нейрофибриллярных включений, образованных тау-белком. В количественном отношении А $\beta$  бляшки значительно превосходят нейрофибриллярные включения практически во всех областях мозга [13]. А $\beta$  образуется из более крупного трансмембранного белка-предшественника путем протеолитического расщепления ферментами секретазами и в норме, по-видимому, обеспечивает некоторые трофические и защитные функции. Однако при достижении определенной критической концентрации и/или в определенных физиологических и биохимических условиях А $\beta$  может переходить в нерастворимую форму и накапливаться в тканях мозга и сосудистой стенке в виде так называемых неврритических (сенильных) бляшек. При БА доля нерастворимого А $\beta$  увеличивается примерно в 100 раз [28]. Неврритические бляшки состоят из А $\beta$  белков, преимущественно содержащих 40–42 аминокислоты, причем А $\beta$ -40 может препятствовать осаждению А $\beta$ -42, т. е. обладает

определенными защитными свойствами, в то время как А $\beta$ -42 считается наиболее ранним патологическим субстратом БА [24].

Повышенный уровень А $\beta$  может отмечаться не только в головном мозге, но и в плазме крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). И если об информативности показателей А $\beta$  в плазме крови высказывались противоречивые мнения [19], то исследования А $\beta$  в ЦСЖ привлекают все большее внимание, поскольку уровень А $\beta$  в ликворе может служить биомаркером БА на разных стадиях [4]. Как было показано, при БА уровень А $\beta$ -42 в ЦСЖ может снижаться до 50%, при этом он становится обратно пропорциональным уровню А $\beta$  в веществе мозга, который существенно повышается [11].

Установить, на каком этапе и в каких условиях возникает избыточное накопление А $\beta$  в головном мозге очень важно, поскольку это позволяет лучше понять механизмы нормального старения головного мозга, а также выявить возможные причины и оценить начальные доклинические проявления БА. Одна из ведущих теорий патогенеза БА, так называемая гипотеза амилоидного каскада, утверждает, что избыточное накопление в мозге нерастворимого А $\beta$  является основным патогенетическим фактором, запускающим серию процессов, включающих выработку и внутриклеточное накопление тау-белка, воспалительные реакции, окислительный стресс, глутаматную эксайтотоксичность, синаптические расстройства и, в конечном итоге, гибель клеток [16, 15]. Точные механизмы взаимосвязи отложения А $\beta$  и развития нейродегенеративных расстройств, приводящих к БА, еще предстоит уточнить и изучить. Известно, что в здоровом мозге накопление нерастворимого А $\beta$  происходит не должно, и если при отсутствии каких-либо признаков деменции отмечается усиленное накопление А $\beta$  в характерных для БА участках, это свидетельствует о возникновении патофизиологических и патоморфологических нарушений, существенно повышающих риск развития БА.

Весьма вероятно, что накопление Аβ бляшек может быть связано с нарушениями энергетического обмена, в частности, с хроническим непропорциональным (по отношению к митохондриальным процессам окислительного фосфорилирования) увеличением гликолиза. Такой гликолиз называется аэробным, поскольку он отмечается в условиях полностью адекватной доставки кислорода, в отличие от анаэробного гликолиза, возникающего в условиях недостатка кислорода, например, при гипоксии или ишемии. Примечательно, что большинство областей мозга, демонстрирующих усиленное накопление Аβ бляшек, относится к специфической системе мозга (“default network” – «сеть по умолчанию»), которая предположительно находится в хронически активированном состоянии и максимально активна тогда, когда мозг пребывает в состоянии покоя [44] (рис. 1). Высокий уровень корреляции между уровнем аэробного гликолиза в головном мозге молодых здоровых людей и накоплением специфического изотопа [<sup>11</sup>C]PIB при БА указывает на наличие предрасположенности участков мозга с повышенным уровнем аэробного гликолиза к накоплению Аβ бляшек [60]. Те области коры головного мозга, в которых у здоровых молодых лиц в состоянии покоя отмечается наиболее высокий уровень аэробного гликолиза, по данным ПЭТ, характеризуются наиболее высоким накоплением Аβ бляшек (рис. 2). Напротив, в участках мозга с низкими значениями аэробного гликолиза отмечается наименьшее накопление Аβ бляшек [60]. Возможно, что участки мозга, характеризующиеся хронически повышенным аэробным гликолизом, проводят в этом состоянии значительный период жизни человека и впоследствии подвергаются изменениям, приводящим к образованию патоморфологических субстратов БА.

Основным методом прижизненной оценки накопления Аβ в головном мозге человека в настоящее время является позитронная эмиссионная томография (ПЭТ). Благодаря применению современных радиофармпрепаратов, обладающих высоким уровнем связывания с Аβ бляшками, стало воз-

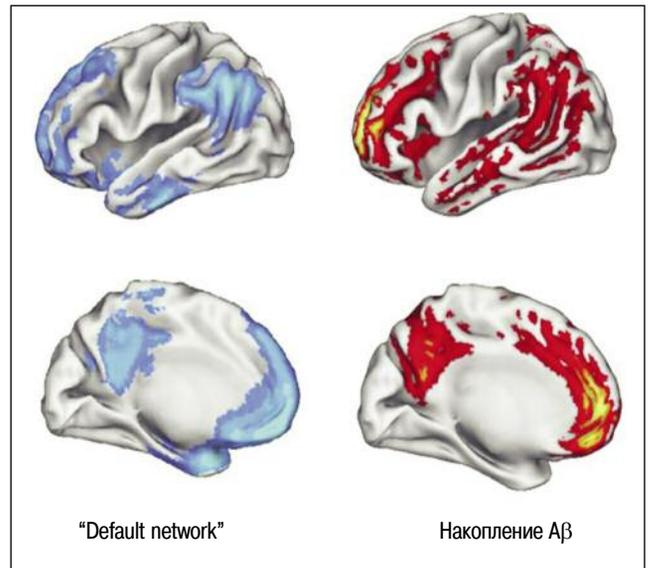


рис. 1: Области головного мозга, принадлежащие по данным ПЭТ и МРТ к «сети по умолчанию» (“default network”), обозначены синим цветом (слева) и в значительной степени совпадают по локализации с участками мозга, в которых происходит повышенное накопление Аβ (красно-желтый спектр, справа).

Воспроизведено с разрешения авторов и издателей (Buckner et al., 2005).

можным не только визуализировать, но и количественно оценивать уровень накопления Аβ. Идеальный маркер Аβ должен эффективно отображать степень накопления Аβ веществом мозга, быть доступным и отличаться высокой воспроизводимостью результатов.

Первым радиофармпрепаратом, прошедшим клинические испытания, был [<sup>18</sup>F] FDDNP [1], продемонстрировавший высокий уровень связывания Аβ в гиппокампе, миндалевид-

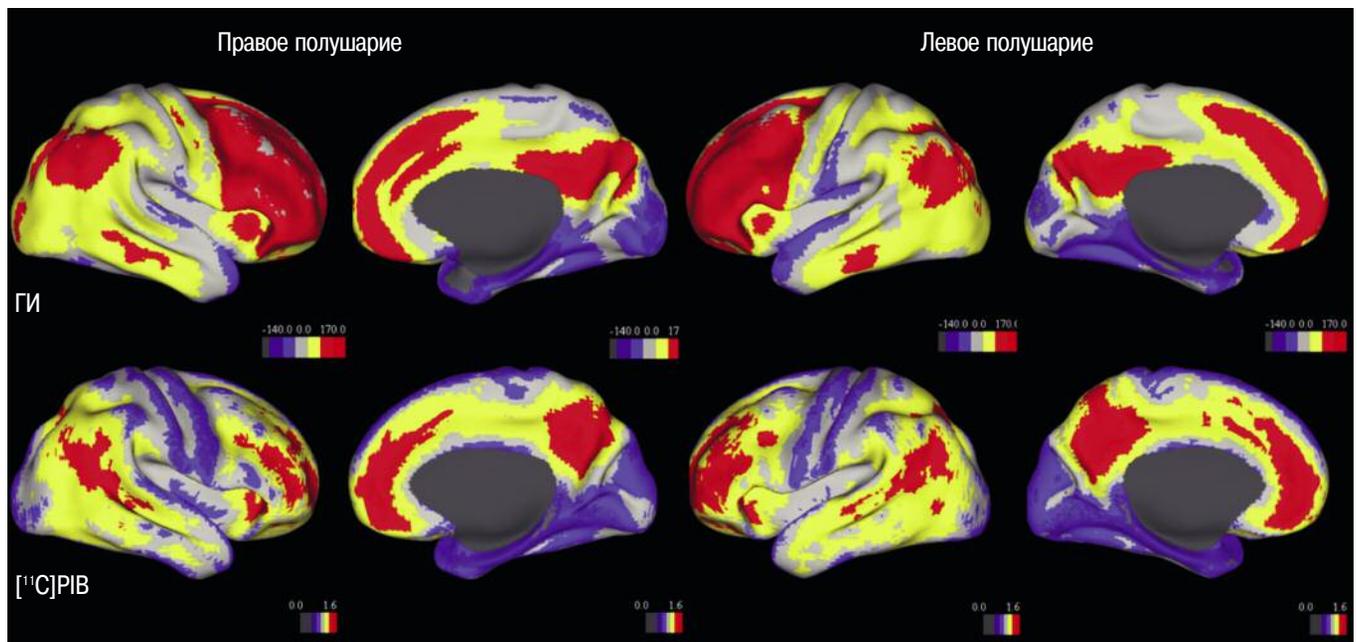


рис. 2: Уровень аэробного гликолиза (гликолитический индекс, ГИ), по данным ПЭТ, у молодых здоровых людей (верхний ряд) и уровень накопления Аβ ([<sup>11</sup>C]PIB) при БА (нижний ряд). Области коры головного мозга, в которых у молодых людей отмечается наиболее высокий уровень аэробного гликолиза (обозначены красным цветом), характеризуются повышенным накоплением Аβ при БА. Области коры головного мозга, в которых в молодом возрасте отмечается низкий уровень аэробного гликолиза (обозначены синим цветом), характеризуются незначительным накоплением Аβ.

ном теле и обонятельной коре при БА [51] и умеренном когнитивном расстройстве [52]. К сожалению, [ $^{18}\text{F}$ ] FDDNP обладает слишком высоким уровнем неспецифического связывания и к тому же отображает накопление не только А $\beta$ , но и тау-белка, что ограничивает его применение в дифференциальной диагностике когнитивных расстройств различного генеза [52, 38]. Другой радиофармпрепарат, [ $^{11}\text{C}$ ]SB-13, также продемонстрировал слишком высокий уровень неспецифического связывания и ряд других недостатков, ограничивающих его широкое применение [39, 58]. В настоящее время ведется разработка целого ряда новых радиофармпрепаратов как для ПЭТ, так и для однофотонной эмиссионной компьютерной томографии [62, 36, 33].

Наиболее широко (более 40 центров в США, Канаде, Европе, Японии и Австралии) и успешно применяющимся радиофармпрепаратом для оценки накопления А $\beta$  является [ $^{11}\text{C}$ ]PIB (производное от Pittsburgh Compound-B), продемонстрировавший высокую специфичность при БА [26, 9, 47]. [ $^{11}\text{C}$ ]PIB специфически связывается с А $\beta$ -40 и в особенности с А $\beta$ -42, а также с некоторыми олигомерными фрагментами А $\beta$  (по всей вероятности с теми, которые достигли определенных критических размеров); он не связывается с растворимыми формами А $\beta$  и нейрофибрилярными включениями тау-белка [25, 30]. К настоящему времени для [ $^{11}\text{C}$ ]PIB уточнены и детально изучены основные методологические аспекты, а также проведено сопоставление данных [ $^{11}\text{C}$ ]PIB ПЭТ с результатами биопсии и патологоанатомического исследования [43, 2, 49, 18, 29]. Исследование начинается с внутривенного введения [ $^{11}\text{C}$ ]PIB и продолжается от 60 до 90 мин, после чего изображения обрабатываются и переориентируются таким образом, чтобы вновь полученные ПЭТ-срезы соответствовали срезам МРТ (для лучшей анатомической ориентации) и находились в стандартной системе координат [55]. Период полураспада  $^{11}\text{C}$  составляет приблизительно 20 мин, и далеко не все центры имеют возможность производить радиофармпрепараты, меченные  $^{11}\text{C}$ , поэтому в настоящее время активно ведутся разработки аналога PIB, который бы мог метиться более долгоживущим и гораздо более доступным изотопом  $^{18}\text{F}$  [32, 27, 50].

[ $^{11}\text{C}$ ]PIB применялось не только при БА, но и при других нейродегенеративных заболеваниях, таких как лобно-височная деменция [48, 10], болезни Паркинсона и диффузных телец Леви [48, 20], амилоидная ангиопатия [21], прионные болезни и атипичные деменции [5, 37], что позволило оценить высокий дифференциально-диагностический потенциал данного радиофармпрепарата.

При БА наиболее высокий уровень отложения А $\beta$  отмечается в области предклинья, передних и задних отделов поясной извилины, в значительной части прямой извилины, а также латеральных отделах височной и теменной долей, префронтальной коре и полосатом ядре [34] (рис. 3). Значительно меньше А $\beta$  отмечается в островковой доле, таламусе и ассоциативных отделах зрительной коры, минимальные изменения наблюдаются в первичной зрительной коре, средней височной доле, а также в первичных чувствительной и двигательных зонах коры головного мозга [34]. Наименьшее накопление отмечается в полушариях мозжечка, в связи с чем мозжечок используется в качестве референтной области при расчете потенциала связывания [ $^{11}\text{C}$ ]PIB [31]. Примечательно, что при клинически развернутой форме БА уровень А $\beta$  может оставаться практически неизменным в течение 2 лет [9], что свидетельствует о том, что накопление А $\beta$  происходит преимущественно на ранних этапах заболевания.

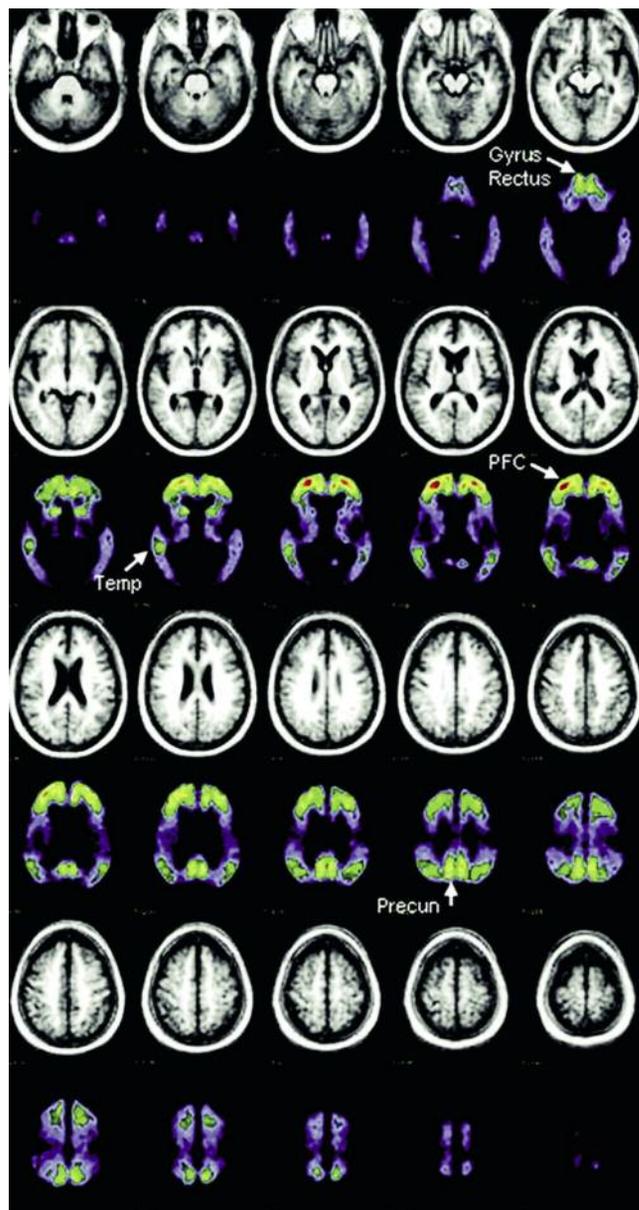


рис. 3: МРТ (нечетные ряды) и [ $^{11}\text{C}$ ]PIB ПЭТ (четные ряды) изображения в стандартной системе координат у больных с клинически подтвержденным диагнозом БА. Для усиления контрастности [ $^{11}\text{C}$ ]PIB ПЭТ-изображения были нормализованы по отношению к уровню накопления А $\beta$  в мозжечке и представляют собой преимущественно участки с высоким уровнем связывания [ $^{11}\text{C}$ ]PIB, включая прямую извилину (Gyrus rectus), префронтальные отделы коры (PFC), латеральные отделы теменных долей (Temp), а также предклинье (Precun, от precuneus).

Воспроизведено с разрешения авторов и издателей (Mintun et al., 2006).

Применение [ $^{11}\text{C}$ ]PIB позволило получить данные, свидетельствующие о повышенном накоплении А $\beta$  не только у больных БА, но и при легких формах когнитивных расстройств [22], а также у значительной части (10–30%) лиц пожилого возраста, у которых не имеется никаких объективных признаков когнитивных расстройств и деменции [9, 11, 34]. При этом характер повышенного накопления [ $^{11}\text{C}$ ]PIB практически полностью совпадает с таковым при БА (рис. 4). Подобные наблюдения подтверждают правомочность гипотезы о наличии доклинической стадии БА, выдвинутой ранее на основании патологоанатомических

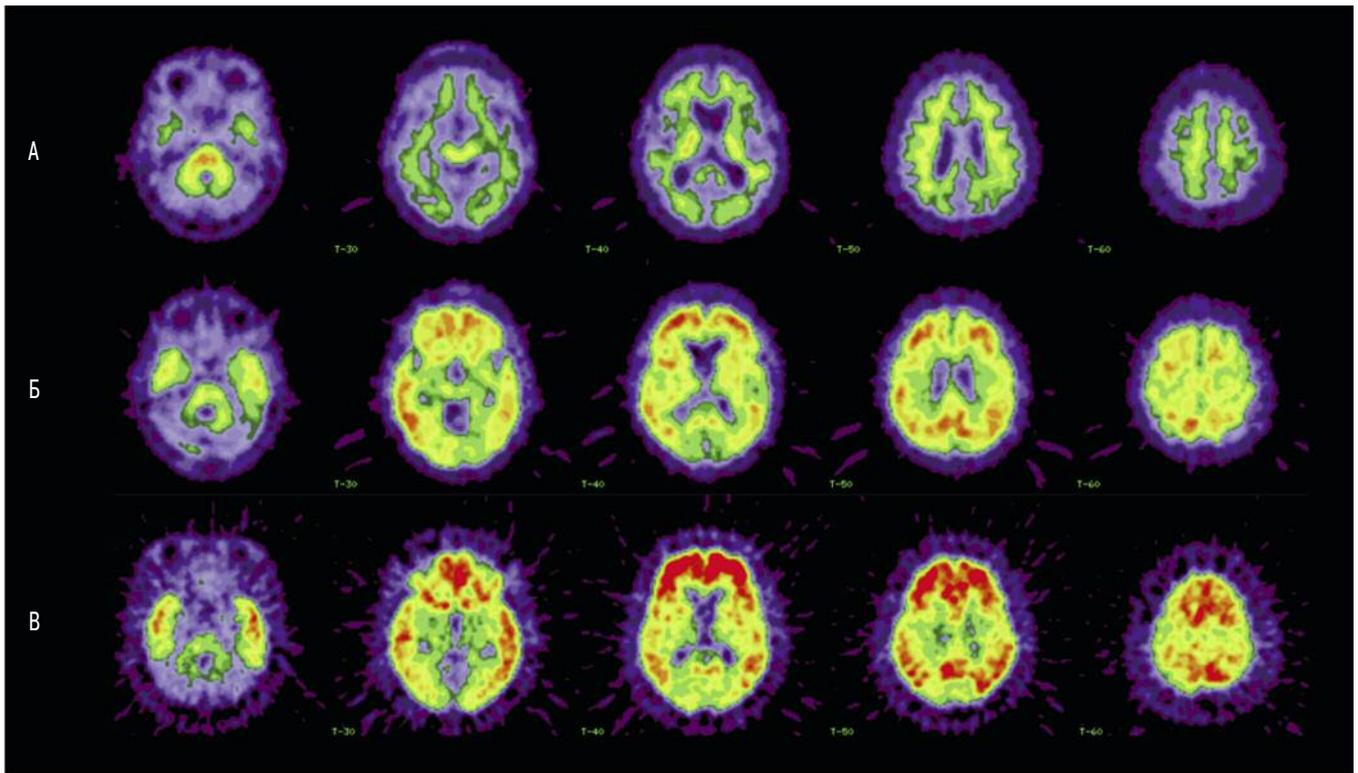


рис. 4: [ $^{11}\text{C}$ ]PIB ПЭТ-изображения у людей пожилого возраста, у которых нет когнитивных расстройств: А – при отсутствии выраженного накопления А $\beta$ ; Б – при наличии высокого уровня накопления А $\beta$ . В качестве сравнения: В – ПЭТ-изображение у больных с выраженными клиническими проявлениями БА.

данных [56, 6, 17, 59]. В связи с этим особое значение приобретает изучение динамики накопления А $\beta$  при минимально выраженных когнитивных расстройствах, поскольку легкие когнитивные расстройства могут прогрессировать до степени клинически подтвержденной БА со скоростью ухудшения когнитивных функций 10–15% в год [41] и часто рассматриваются в качестве переходного периода между физиологическим старением и БА [40]. Следует однако отметить, что до 40% случаев легких когнитивных расстройств могут не достигать развернутой клинической симптоматики БА [8].

ПЭТ-исследования с [ $^{11}\text{C}$ ]PIB способствовали подтверждению гипотезы когнитивного резерва, согласно которой лица с высоким когнитивным резервом способны перенести более высокий уровень накопления А $\beta$  без развития признаков деменции за счет использования компенсаторных функциональных и структурных систем мозга [35, 53]. При этом более высокий уровень образования ассоциируется с сохраненными когнитивными функциями в течение жизни таким образом, что для провоцирования когнитивных расстройств у лиц с более высоким уровнем образования требуется накопление большего количества А $\beta$  [3, 23, 46]. Более того, при повышенном накоплении А $\beta$  по данным [ $^{11}\text{C}$ ]PIB-ПЭТ, сохранность когнитивных функций непосредственно связана с уровнем образования [45].

Еще больший интерес привлекает изучение особенностей накопления А $\beta$  у пожилых лиц, не имеющих никакой патологической когнитивной симптоматики, поскольку в течение длительного периода времени у них может отмечаться повышенный уровень А $\beta$  при отсутствии сколь бы то выраженных признаков когнитивных расстройств по данным стандартного нейропсихологического тестирования [14]. Доклинический этап БА является критическим в плане проведения профилактических и лечебных мероприятий, направленных на устранение повышенного уровня А $\beta$  и предотвращения развития комплекса патологических процессов, ведущих в конечном итоге к развитию БА. Для того, чтобы получить более достоверные знания о механизмах и путях развития БА и создать патогенетически ориентированные высокоэффективные методы лечения, необходимо комплексное исследование, включающее динамическую оценку степени накопления А $\beta$ , тау-белка и ферментов реакций расщепления белка-предшественника в головном мозге и ЦСЖ, а также оценку уровня метаболизма и степени атрофии различных областей головного мозга. Исследование накопления А $\beta$  с помощью [ $^{11}\text{C}$ ]PIB и других радиофармпрепаратов на основе технологии ПЭТ занимает в этом списке очень важное место и является практически единственным на сегодняшний день методом, обеспечивающим адекватную прижизненную визуализацию и количественную оценку уровня А $\beta$  поражения головного мозга.

## Список литературы

1. *Agdeppa E.D., Kepe V., Liu J. et al.* Binding characteristics of radio-fluorinated 6-dialkylamino-2-naphthylethylidene derivatives as positron emission tomography imaging probes for beta-amyloid plaques in Alzheimer's disease. *J. Neurosci.* 2001; 21: RC189.
2. *Bacskaï B.J., Frosch M.P., Freeman S.H. et al.* Molecular imaging with Pittsburgh Compound B confirmed at autopsy: a case report. *Arch. Neurol.* 2007; 64: 431–434.
3. *Bennett D.A., Wilson R.S., Schneider J.A. et al.* Education modifies the relation of AD pathology to level of cognitive function in older persons. *Neurology* 2003; 60: 1909–1915.
4. *Blennow K., Hampel H.* CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2003; 2: 605–613.
5. *Boxer A.L., Rabinovici G.D., Kepe V. et al.* Amyloid imaging in distinguishing atypical prion disease from Alzheimer disease. *Neurology* 2007; 69: 283–290.
6. *Braak H., Braak E.* Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol. (Berl)* 1991; 82: 239–259.
7. *Buckner R.L., Snyder A.Z., Shannon B.J. et al.* Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *J. Neurosci.* 2005; 25: 7709–7717.
8. *Busse A., Angermeyer M.C., Riedel-Heller S.G.* Progression of mild cognitive impairment to dementia: a challenge to current thinking. *Br. J. Psychiatry* 2006; 189: 399–404.
9. *Engler H., Forsberg A., Almkvist O. et al.* Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *Brain* 2006; 129: 2856–2866.
10. *Engler H., Santillo A.F., Wang S.X. et al.* In vivo amyloid imaging with PET in frontotemporal dementia. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2008; 35: 100–106.
11. *Fagan A.M., Mintun M.A., Mach R.H. et al.* Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans. *Ann. Neurol.* 2006; 59: 512–519.
12. *Fagan A.M., Roe C.M., Xiong C. et al.* Cerebrospinal fluid tau/beta-amyloid(42) ratio as a prediction of cognitive decline in nondemented older adults. *Arch. Neurol.* 2007; 64: 343–349.
13. *Forman M.S., Mufson E.J., Leurgans S. et al.* Cortical biochemistry in MCI and Alzheimer disease: lack of correlation with clinical diagnosis. *Neurology* 2007; 68: 757–763.
14. *Goldman W.P., Price J.L., Storandt M. et al.* Absence of cognitive impairment or decline in preclinical Alzheimer's disease. *Neurology* 2001; 56: 361–367.
15. *Hardy J., Selkoe D.J.* The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 2002; 297: 353–356.
16. *Hardy J.A., Higgins G.A.* Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* 1992; 256: 184–185.
17. *Hulette C.M., Welsh-Bohmer K.A., Murray M. G. et al.* Neuropathological and neuropsychological changes in "normal" aging: evidence for preclinical Alzheimer disease in cognitively normal individuals. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1998; 57: 1168–1174.
18. *Ikonovic M.D., Klunk W.E., Abrahamson E.E. et al.* Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. *Brain* 2008; 131: 1630–1645.
19. *Irizarry M.C.* Biomarkers of Alzheimer disease in plasma. *NeuroRx* 2004; 1: 226–234.
20. *Johansson A., Savitcheva I., Forsberg A. et al.* [(11)C]-PiB imaging in patients with Parkinson's disease: preliminary results. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2008; 14: 345–347.
21. *Johnson K.A., Gregas M., Becker J.A. et al.* Imaging of amyloid burden and distribution in cerebral amyloid angiopathy. *Ann. Neurol.* 2007; 62: 229–234.
22. *Kemppainen N.M., Aalto S., Wilson I.A. et al.* PET amyloid ligand [11C]PiB uptake is increased in mild cognitive impairment. *Neurology* 2007; 68: 1603–1606.
23. *Kemppainen N.M., Aalto S., Karrasch M. et al.* Cognitive reserve hypothesis: Pittsburgh Compound B and fluorodeoxyglucose positron emission tomography in relation to education in mild Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 2008; 63: 112–118.
24. *Kim J., Onstead L., Randle S. et al.* Abeta40 inhibits amyloid deposition in vivo. *J. Neurosci.* 2007; 27: 627–633.
25. *Klunk W.E., Wang Y., Huang G.F. et al.* The binding of 2-(4'-methylaminophenyl)benzothiazole to postmortem brain homogenates is dominated by the amyloid component. *J. Neurosci.* 2003; 23: 2086–2092.
26. *Klunk W.E., Engler H., Nordberg A. et al.* Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann. Neurol.* 2004; 55: 306–319.
27. *Klunk W.E., Mathis C.A.* The future of amyloid-beta imaging: a tale of radionuclides and tracer proliferation. *Curr. Opin. Neurol.* 2008; 21: 683–687.
28. *Kuo Y.M., Emmerling M.R., Vigo-Pelfrey C. et al.* Water-soluble Abeta (N-40, N-42) oligomers in normal and Alzheimer disease brains. *J. Biol. Chem.* 1996; 271: 4077–4081.
29. *Leinonen V., Alafuzoff I., Aalto S. et al.* Assessment of beta-amyloid in a frontal cortical brain biopsy specimen and by positron emission tomography with carbon 11-labeled Pittsburgh Compound B. *Arch. Neurol.* 2008; 65: 1304–1309.
30. *Lockhart A., Lamb J.R., Osredkar T. et al.* PiB is a non-specific imaging marker of amyloid-beta (Abeta) peptide-related cerebral amyloidosis. *Brain* 2007; 130: 2607–2615.
31. *Lopresti B.J., Klunk W.E., Mathis C.A. et al.* Simplified Quantification of Pittsburgh Compound B Amyloid Imaging PET Studies: A Comparative Analysis. *J. Nucl. Med.* 2005; 46: 1959–1972.
32. *Mathis C., Lopresti B., Mason N. et al.* Comparison of the amyloid imaging agents [F-18]3'-F-PiB and [C-11]PiB in Alzheimer's disease and control subjects. *J. Nucl. Med.* 2007; 48 (Suppl. 2): 56.
33. *Maya Y., Ono M., Watanabe H. et al.* Novel radioiodinated aurores as probes for SPECT imaging of beta-amyloid plaques in the brain. *Bioconjug. Chem.* 2009; 20: 95–101.
34. *Mintun M.A., Larossa G.N., Sheline Y.I. et al.* [11C]PiB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology* 2006; 67: 446–452.
35. *Mortimer J.A., Borenstein A.R., Gosche K.M. et al.* Very early detection of Alzheimer neuropathology and the role of brain reserve in modifying its clinical expression. *J. Geriatr. Psychiatry. Neurol.* 2005; 18: 218–223.
36. *Newberg A.B., Wintering N.A., Plossl K. et al.* Safety, biodistribution, and dosimetry of 123I-IMPY: a novel amyloid plaque-imaging agent for the diagnosis of Alzheimer's disease. *J. Nucl. Med.* 2006; 47: 748–754.
37. *Ng S.Y., Villemagne V.L., Masters C.L. et al.* Evaluating atypical dementia syndromes using positron emission tomography with carbon 11 labeled Pittsburgh Compound B. *Arch. Neurol.* 2007; 64: 1140–1144.
38. *Noda A., Murakami Y., Nishiyama S. et al.* Amyloid imaging in aged and young macaques with [11C]PiB and [18F]FDDNP. *Synapse* 2008; 62: 472–475.
39. *Ono M., Wilson A., Nobrega J. et al.* 11C-labeled stilbene derivatives as Abeta-aggregate-specific PET imaging agents for Alzheimer's disease. *Nucl. Med. Biol.* 2003; 30: 565–571.
40. *Petersen R.C., Doody R., Kurz A. et al.* Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch. Neurol.* 2001; 58: 1985–1992.
41. *Petersen R.C., Thomas R.G., Grundman M. et al.* Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 2379–2388.
42. *Pomara N., Willoughby L.M., Sidtis J.J. et al.* Selective reductions in plasma Abeta 1-42 in healthy elderly subjects during longitudinal follow-up: a preliminary report. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2005; 13: 914–917.

43. Price J.C., Klunk W.E., Lopresti B.J. et al. Kinetic modeling of amyloid binding in humans using PET imaging and Pittsburgh Compound-B. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2005; 25: 1528–1547.
44. Raichle M.E., MacLeod A.M., Snyder A.Z. et al. A default mode of brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci U.S.A.* 2001; 98: 676–682.
45. Roe C.M., Mintun M.A., D'Angelo G. et al. Alzheimer disease and cognitive reserve: variation of education effect with carbon 11-labeled Pittsburgh Compound B uptake. *Arch. Neurol.* 2008a; 65: 1467–1471.
46. Roe C.M., Xiong C., Miller J.P. et al. Interaction of neuritic plaques and education predicts dementia. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2008b; 22: 188–193.
47. Rowe C., Ng S., Mulligan R. et al. First results from human studies of a novel F-18 PET ligand for brain  $\beta$ -amyloid imaging. *J. Nucl. Med.* 2007a; 48 (Suppl. 2): 57.
48. Rowe C.C., Ng S., Ackermann U. et al. Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology.* 2007b; 68: 1718–1725.
49. Scheinin N.M., Tolvanen T.K., Wilson I.A. et al. Biodistribution and radiation dosimetry of the amyloid imaging agent <sup>11</sup>C-PIB in humans. *J. Nucl. Med.* 2007; 48: 128–133.
50. Serdons K., Verduyck T., Vanderghinste D. et al. Synthesis of 18F-labelled 2-(4'-fluorophenyl)-1,3-benzothiazole and evaluation as amyloid imaging agent in comparison with [<sup>11</sup>C]PIB. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009; 19: 602–605.
51. Shoghi-Jadid K.G., Small W., Agdeppa E.D. et al. Localization of neurofibrillary tangles and beta-amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer disease. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 2002; 10: 24–35.
52. Small G.W., Kepe V., Ercoli L.M. et al. PET of brain amyloid and tau in mild cognitive impairment. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2652–2663.
53. Stern Y. Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2006; 20: 112–117.
54. Strozky D., Blennow K., White L.R. et al. CSF Abeta 42 levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study. *Neurology.* 2003; 60: 652–656.
55. Talairach J., Tournoux P. *Co-planar Stereotaxic Atlas of The Human Brain.* New York: Thieme Medical, 1998.
56. Tomlinson B.E., Blessed G., Roth M. Observations on the brains of non-demented old people. *J. Neurol. Sci.* 1968; 7: 331–356.
57. Van Oijen M., Hofman A., Soares H.D. et al. Plasma Abeta(1-40) and Abeta(1-42) and the risk of dementia: a prospective case-cohort study. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 655–660.
58. Verhoef N., Wilson A.A., Takeshita S. et al. In vivo imaging of Alzheimer disease a-amyloid with [<sup>11</sup>C]SB-13 PET. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2004; 12: 584–595.
59. Villemagne V.L., Pike K.E., Darby D. et al. Abeta deposits in older non-demented individuals with cognitive decline are indicative of preclinical Alzheimer's disease. *Neuropsychologia.* 2008; 46: 1688–1697.
60. Vlassenko A.G., Vaishnavi S.N., Rundle M.M. et al. Spatial correlation between aerobic glycolysis and beta-amyloid deposition. *J. Neurol.* 2008; 255: 38.
61. Yan Y., Wang C. Abeta40 protects non-toxic Abeta42 monomer from aggregation. *J. Mol. Biol.* 2007; 369: 909–916.
62. Zhuang Z.P., Kung M. P., Wilson A. et al. Structure-activity relationship of imidazo[1,2-a]pyridines as ligands for detecting beta-amyloid plaques in the brain. *J. Med. Chem.* 2003; 46: 237–243.

## In vivo beta-amyloid imaging of the human brain

A.G. Vlassenko, M.A. Mintun

*Department of Radiology, Washington University School of Medicine, St. Louis, USA*

**Key words:** Alzheimer's disease,  $\beta$ -amyloid, neuroimaging, positron emission tomography.

Alzheimer's disease (AD) is known to be a main cause of primary dementia, and the need in effective therapeutic tools for AD is very high. Beta-amyloid (A $\beta$ ) deposition in the brain is a well-known hallmark of AD. However, an increasing number of studies demonstrate that abnormal A $\beta$  deposition may occur long before clinical manifestations of AD. A $\beta$  imaging techniques are now available and they have great potential for quantitative assessment of A $\beta$ -related alterations associated with aging and AD. Currently, [<sup>11</sup>C] PIB PET imaging has been established as the most reliable tool for the in vivo visualization

of A $\beta$  pathology in the human brain. This method demonstrated substantial A $\beta$  deposition in AD patients and in mild cognitive impairment. The most challenging observation is that some older cognitively intact subjects have increased [<sup>11</sup>C] PIB binding indicating the potential preclinical state of AD. More data are needed to demonstrate temporal pattern of A $\beta$  plaque deposition in the brain, which should substantially improve our knowledge of the nature of AD and help to suggest better therapeutic approaches.

# Современные возможности хирургического лечения множественных поражений брахиоцефальных артерий

С.И. Скрылев, В.Л. Щипакин, А.Ю. Кощев, Н.М. Лобова, Т.П. Евдокимова,  
А.О. Четкин, И.С. Давыденко, П.А. Федин

Научный центр неврологии РАМН, Москва

*Несмотря на прогресс ангионеврологии и сосудистой хирургии, при множественных и сочетанных поражениях ветвей дуги аорты вопросы показаний и противопоказаний к хирургическому лечению, хирургической тактики, видов и очередности выполнения операций остаются дискуссионными. В статье представлен пример комбинированной хирургической реваскуляризации головного мозга у пациента с нарушением кровообращения в обеих каротидных и вертебрально-базиллярной системах на фоне множественного атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий. Все более широкое внедрение в практику малоинвазивных эндоваскулярных методик, применяемых наряду с традиционными реконструктивными операциями на сосудах, значительно расширяет возможности хирургического лечения у данной сложной категории больных.*

**Ключевые слова:** множественные поражения ветвей дуги аорты, брахиоцефальный ствол, ишемический инсульт, реконструктивные операции, стентирование.

**XX** столетие охарактеризовалось активным проникновением сосудистой хирургии во многие разделы клинической медицины, связанные с лечением и профилактикой таких распространенных заболеваний, как ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения, артериальная гипертензия, портальная гипертензия, облитерирующий эндартериит и облитерирующий атеросклероз [11]. Объектом сосудистой хирургии стали тромбозы и хроническая венозная недостаточность, а также ряд других заболеваний и повреждений как самих кровеносных сосудов, так и других органов, лечение которых связано с вмешательствами на кровеносной системе. Без восстановительной хирургии сосудов нельзя и говорить о трансплантации органов, искусственном кровообращении, паллиативных операциях при врожденных пороках сердца, инфузии и перфузии, и даже о ряде современных методов исследования. Хирург Г.Л. Ратнер справедливо охарактеризовал этот раздел как «любимое детище современной хирургии» [8].

Интенсивному развитию сосудистой хирургии в наши дни способствовал значительный прогресс технологий неинвазивной диагностики сосудистых поражений с использованием ультразвукового дуплексного сканирования, а также компьютерно-томографической ангиографии на основе мультиспиральной рентгеновской КТ и МРТ [5, 9]. В неврологии все шире применяются функциональные методы исследования (такие как стволовые вызванные потенциалы, мультимодальный интраоперационный мониторинг, МРТ-диффузия и перфузия и др.), позволяющие точно оценить и объективизировать состояние метаболизма, кровотока и биоэлектрической активности головного мозга у больных с цереброваскулярной патологией. Совершенствуется и собственно хирургическая техника, внедряются новые реконструк-

тивные и эндоваскулярные подходы. Вместе с тем, следует отметить, что до настоящего времени практически неврологи всё еще не в полной мере знакомы с широким спектром современных возможностей хирургической помощи при сосудистых заболеваниях мозга. В наибольшей степени это касается сочетанных и множественных поражений брахиоцефальных артерий – актуальнейшей проблемы ангионеврологии и сосудистой хирургии, отличающейся особой сложностью и социальной значимостью. Именно у таких пациентов ключевое значение приобретает правильно выбранный алгоритм лечения, учитывающий достоинства и недостатки различных видов хирургических вмешательств, состояние гемодинамического цереброваскулярного резерва и другие нюансы клинической картины и течения болезни.

В настоящей статье представлен характерный клинический пример, демонстрирующий современные подходы к оказанию хирургической помощи пациенту с нарушением кровообращения в обеих каротидных и вертебрально-базиллярной системах на фоне множественного атеросклеротического поражения артерий дуги аорты.

*Больной Н., 49 лет, водитель по специальности, поступил в нейрохирургическое отделение Научного центра неврологии РАМН 12 апреля 2007 г. с жалобами на головные боли, шаткость походки, неловкость в левой кисти.*

Из анамнеза известно, что 18 марта 2007 г. остро на фоне повышения АД до 200/100 мм рт. ст. появились сильная головная боль, нарушение речи и слабость в левых конечностях. Бригадой скорой помощи госпитализирован в 6-ю городскую больницу. На фоне проводимого лечения восстановилась речь и сила в конечностях. На МРТ выявлены ишемические очаги в правом полушарии мозга. По данным МР-ангиографии – окклюзия брахиоцефального ствола (БЦС). Для дальнейшего обследо-

ния и решения вопроса о хирургическом лечении больной переведен в Научный центр неврологии РАМН.

**При поступлении:** общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены. АД — 140/80 мм рт. ст. на левой руке, 90/40 мм рт. ст. на правой. Живот мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах. Печень у края реберной дуги. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

**Неврологический статус.** Сознание ясное, адекватен, критичен. Менингеальной симптоматики не выявлено. Фото-реакции сохранены, мелкоамблиопический горизонтальный нистагм. Со стороны черепных нервов патологии не выявлено. Объем движений и сила в конечностях достаточные, мышечный тонус не изменен. Сухожильные и надкостничные рефлексы слева выше, симптом Бабинского слева. Координаторные пробы выполняет с интенционным тремором. В пробе Ромберга определяется небольшая неустойчивость, но пациент способен стоять самостоятельно более 5 с. При ходьбе слегка пошатывается в стороны, иногда нуждается в опоре или поддержке, особенно при тандемной ходьбе. Чувствительность, тазовые функции сохранены. Существенных изменений со стороны высших функций не выявлено.

**Данные лабораторных методов исследования:** отмечено увеличение холестерина до 7 ммоль/л (норма: 3,3–6,2 ммоль/л), липопротеидов низкой плотности до 6 ммоль/л (норма: 0–3,3 ммоль/л), триглицеридов до 2,5 ммоль/л (норма: 0,6–1,7 ммоль/л); коэффициент атерогенности — 5 (норма: 2,0–4,0).

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

**Дуплексное сканирование.** Выявлена окклюзия БЦС, что приводит к низкому коллатеральному кровотоку в правой общей сонной артерии (ОСА) из подключичной артерии (ПКА). Правая ПКА заполняется из гомолатеральных позвоночной артерии (ПА) и щитовидного ствола. Постоянный позвоночно-подключичный и щитовидно-подключичный стил-синдром. Стеноз левой внутренней сонной артерии (ВСА) до 75% с локальным повышением линейной скорости кровотока (ЛСК) до 120 см/с и турбуленцией дистальнее стеноза (рис. 1). По левой ПА определяется ретроградный кровоток.

**КТ головного мозга:** в задних отделах височной и затылочной долей выявлены очаги неправильной формы без четких контуров — ишемические изменения в правом полушарии большого мозга (рис. 2).

**Спиральная КТ-ангиография:** окклюзия БЦС (рис. 3), стеноз левой ВСА.

**МР ангиография интракраниальных артерий:** передняя трифуркация слева, задняя трифуркация справа (разоб- щенный виллизиев круг).

**Рентгеноконтрастная ангиография:** окклюзия БЦС, позвоночно-подключичный стил-синдром справа; стеноз левой ВСА.

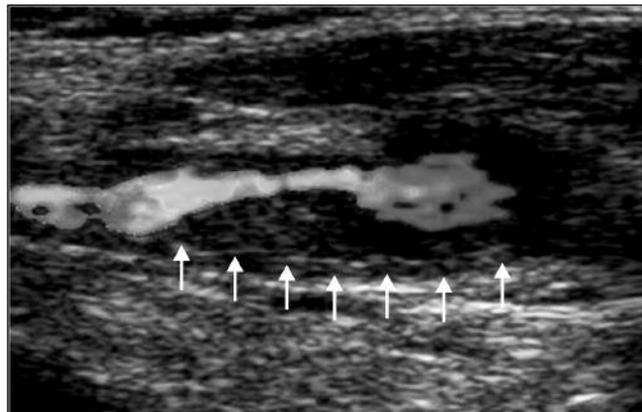


рис. 1: Дуплексное сканирование. Атеросклеротическая бляшка в левой ВСА (стрелки)

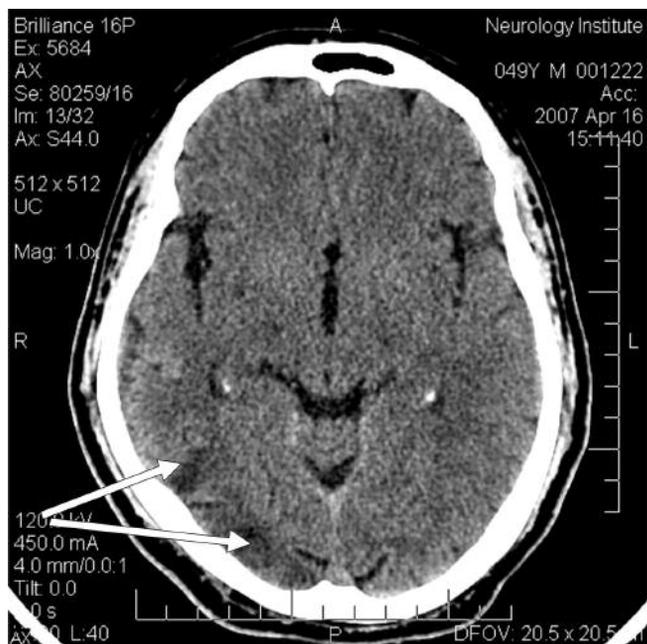


рис. 2: КТ головного мозга. Ишемические изменения в затылочной и височной долях (стрелки)



рис. 3: Спиральная КТ-ангиография. Окклюзия брахиоцефального ствола (стрелка)

Больной осмотрен терапевтом, офтальмологом (артериальная гипертензия; гипертоническая ангиопатия и ангиосклероз сетчатки).

**Диагноз.** Атеросклероз, артериальная гипертензия. Окклюзия брахиоцефального ствола. Стеноз левой внутренней сонной артерии. Постоянный позвоночно-подключичный стил-синдром справа. Последствия ишемического нарушения мозгового кровообращения с развитием инфаркта в правом полушарии большого мозга.

Проведенное обследование позволило определить следующие абсолютные показания к хирургической реваскуляризации головного мозга у больного, перенесшего ишемическое нарушение мозгового кровообращения: 1) окклюзия БЦС [3]; 2) гемодинамически значимый стеноз левой ВСА (75%); 3) позвоночно-подключичный стил-синдром [2, 6, 7, 10]; 4) сниженный цереброваскулярный резерв (по данным транскраниальной доплерографии).

По итогам анализа состояния брахиоцефальных артерий было запланировано восстановление кровообращения в обеих каротидных и вертебрально-базиллярной системах в два этапа хирургического лечения.

**Первым этапом** 24.05.2007 г. было выполнено протезирование БЦС протезом из политетрафторэтилена «Gore-tex» (этапы операции показаны на рис. 4). Операция производилась из стандартного для этого случая доступа – полной продольной стернотомии. После рассечения кожи и клетчатки специальным проводником под грудиной в переднем средостении проведена проводочная пила Джигли, произведен распил грудины; остановка кровотечения из кости стерильным воском. Далее пересекается остаток вилочковой железы. Выделен восходящий отдел дуги аорты, частично вскрыт перикард. Произведено боковое отжатие аорты, аорта продольно вскрыта. Наложен проксимальный анастомоз протеза с восходящим отделом аорты по типу «конец в бок». Анастомоз проверен на герметичность. Наложен дистальный анастомоз протеза с терминальным отделом БЦС по типу «конец в конец». Воздух удален путем последовательного снятия зажимов. Грудина зашита специальной металлической проволокой. Оставлен дренаж в переднем средостении. Продолжительность операции – 3,5 часа. Кровопотеря составила 700 мл. Больной был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии, где проводилась продленная ИВЛ. Больной экстубирован в 7.00 час. и переведен в палату интенсивного наблюдения. Дренаж средостения удален на 2-е сутки.

**Вторым этапом** хирургического лечения 07.06.2007 г. выполнена транслюминальная ангиопластика со стентированием левой ВСА (рис. 5). Операция проводилась стандартным трансфemorальным доступом по Сельдингеру. Был применен самораскрывающийся стент «Пре-сац кордис». Использовалась система защиты головного мозга от дистальной эмболии фильтрующего типа «Ангио Гард кордис».

Послеоперационный период протекал без осложнений. Раны зажили первичным натяжением. Швы сняты на 12-е сутки. В послеоперационном периоде транзиторных ишемических атак не отмечено.

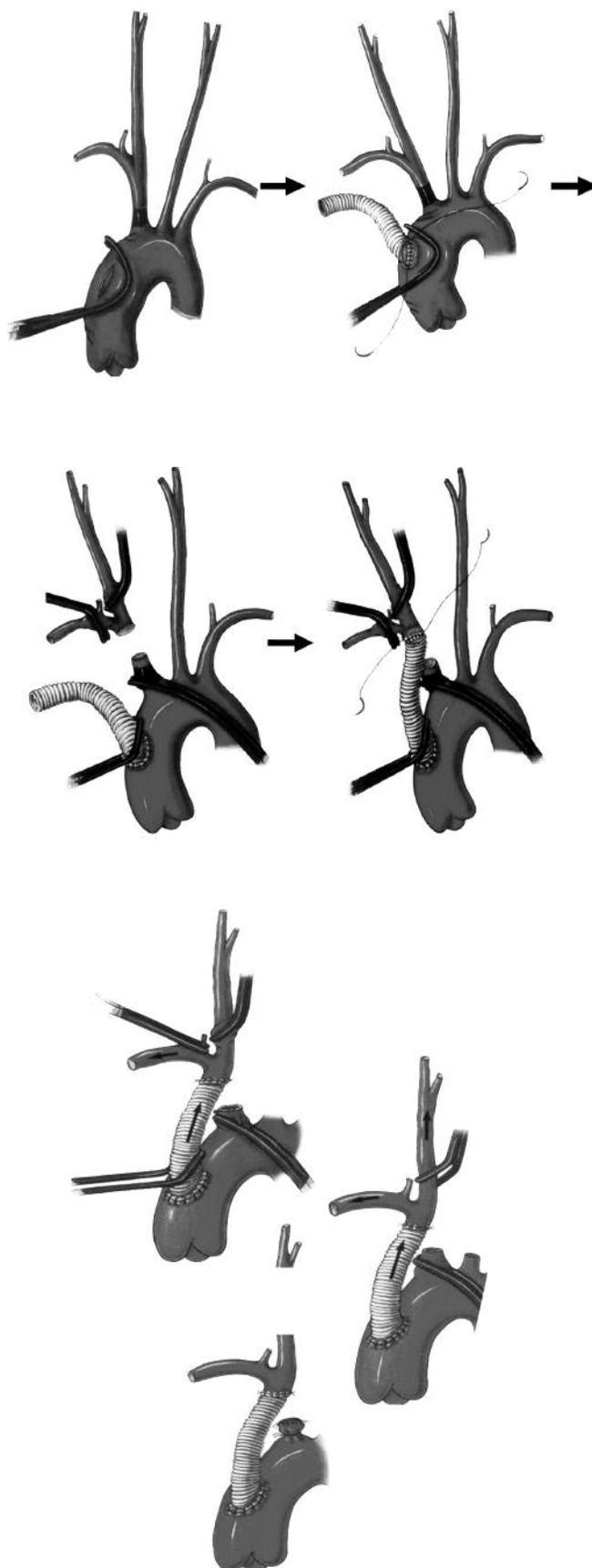


рис. 4: Этапы протезирования брахиоцефального ствола [1]

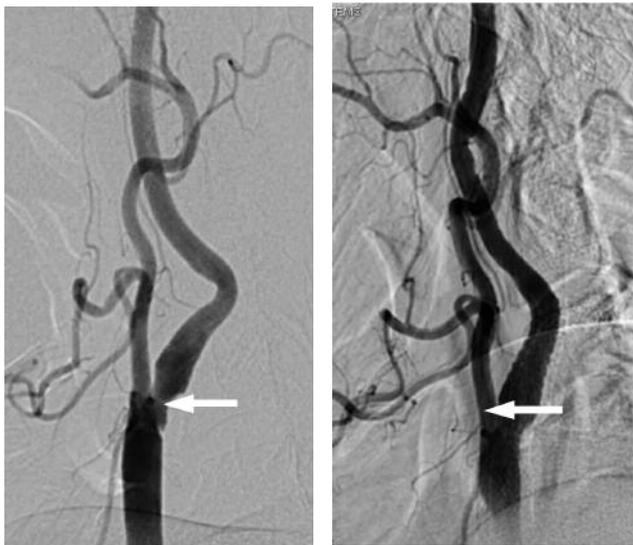


рис. 5: Рентгеноконтрастная ангиография до и после стентирования левой ВСА (область постановки стента указана стрелкой)

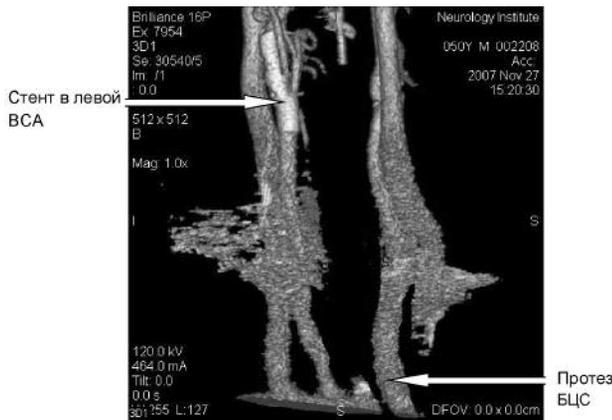


рис. 6: Спиральная КТ-ангиография после двух операций

**Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (после стентирования):** левая ВСА проходима, хорошо виден стент, плотно прилегающий к стенке артерии.

**Спиральная КТ-ангиография (после обеих операций):** определяется нормальный кровоток по протезу БЦС, стент в просвете левой ВСА (рис. 6).

Динамика показателей стволовых акустических вызванных потенциалов (рис. 7).

1. **До операции:** при стимуляции левого уха – нестабильные II и III компоненты, со сниженной амплитудой, при стимуляции правого уха I и II пик четко не выделяются, снижена амплитуда III пика, расширен комплекс IV–V. Межпиковый интервал в пределах нормы. **Общее заключение:** нарушение функции правого слухового нерва, отчетливое нарушение функции стволовых структур на медулло-понтинном уровне с 2-х сторон, больше слева.

2. **После протезирования БЦС:** при стимуляции левого уха значительно снижена амплитуда I, II, III пиков, компоненты нестабильные, при стимуляции правого уха четко выделены все основные пики, латентности и

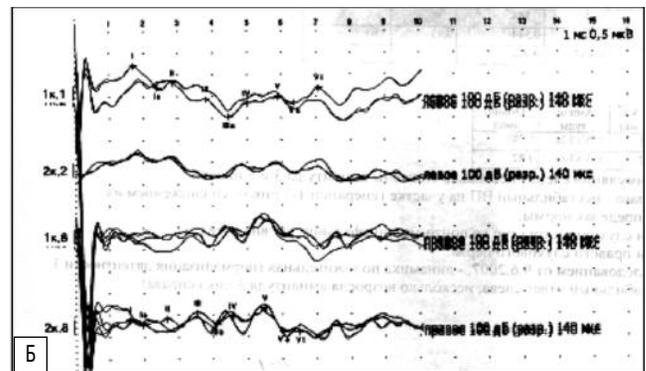
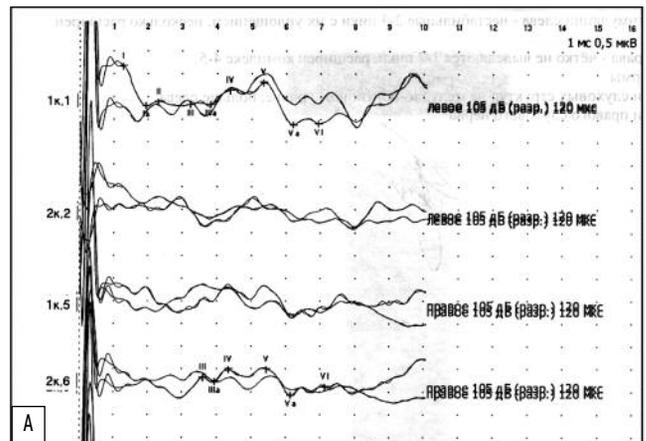


рис. 7: Динамика стволовых акустических вызванных потенциалов

А. До операций: нарушение функции стволовых структур на медулло-понтинном уровне.  
Б. Через 6 мес. после операций: нормализация стволовых слуховых вызванных ответов.

амплитуды их в пределах нормы. Межпиковые интервалы не увеличены. **Заключение:** картина вызванных ответов при стимуляции правого уха нормализовалась; нарушение функции левого слухового нерва, нарушение функции стволовых структур на медулло-понтинном уровне слева. По сравнению с предыдущим исследованием – четкая положительная динамика функции стволовых структур справа.

3. **После стентирования левой ВСА:** при стимуляции левого уха увеличена латентность I пика, снижена его амплитуда, нестабилен III пик, снижена его амплитуда, при стимуляции правого уха несколько снижена амплитуда I, II, III пиков. **Заключение:** нарушение функции слуховых нервов, больше левого; нарушение функции слуховых структур на медулло-понтинном уровне, главным образом, слева. Отмечается некоторое ухудшение параметров вызванных ответов с обеих сторон, что может быть обусловлено ранним послеоперационным периодом.

4. **Через 6 месяцев после операций:** при стимуляции левого уха – тенденция к слиянию II и III пиков, несколько снижена амплитуда комплекса IV–V; несколько снижена амплитуда I пика, II пик нестабилен. Межпиковые интервалы в пределах нормы. Справа – параметры вызванных ответов в норме. **Заключение:** по сравнению с дооперационным отмечается значительная положительная динамика функций периферических и центральных слуховых структур с обеих сторон.

Через три месяца после выписки больной вернулся к работе.

Вопрос хирургической тактики, показаний и противопоказаний к хирургическому лечению, видов и очередности выполнения операций у больных с множественными и сочетанными поражениями ветвей дуги аорты до сих пор дискутируется в мировой литературе. На представленном примере мы демонстрируем один из вариантов решения этого вопроса – комплексное двухэтапное хирургическое лечение.

*1-й этап: протезирование БЦС.* Исторически хирургическое лечение поражений брахиоцефальных артерий началось с двух неудачных операций в 1950 году (Murray – тромбэктомия из сонной артерии, Bahnson – замещение сонной артерии гомотрансплантантом). Первую успешную эндартерэктомию из ВСА произвел М. De Bakey в августе 1953 года. Об успехе операции (эндартерэктомию) при проксимальной окклюзии БЦС впервые сообщили в 1956 году Davis, Grove, Julian (операция выполнена в 1954 году). В 1958 году 2 операции шунтирования при этой патологии описали De Bakey и соавт. [11]. Первое в СССР шунтирование при окклюзии БЦС произвел в 1960 г. Б.В. Петровский, а в 1962 г. В.С. Савельев сообщил об успешной резекции БЦС. De Bakey считал, что у 80% больных с сосудисто-мозговой недостаточностью при поражении БЦС можно улучшить состояние путем реконструктивной операции [5, 6]. В настоящее время ангиохирурги полностью отказались от выполнения эндартерэктомии из БЦС, т.к. атеросклеротическая бляшка располагается широким крутом в аорте и удалить ее полностью нельзя. Кроме того, возможно расслоение стенки аорты. Поэтому в настоящее время лучшим видом реконструкции считается протезирование БЦС, что и было выполнено нами в представленном случае.

*2-й этап: транслюминальная ангиопластика со стентированием левой ВСА.* В настоящее время наряду с открытыми методиками реконструктивных вмешательств на сосудах появились менее инвазивные виды хирургического лечения – эндоваскулярные. Интересно, что сам термин «рентгеноэндоваскулярная хирургия» предложили Б.В. Петровский и И.Х. Рабкин на V Всесоюзном симпозиуме по контрастным и внутрисердечным методам исследования (1979). За рубежом метод называют «транскатетерная терапия», «терапевтическая ангиография», «транслюминальная ангиопластика». Основными в рентгеноэндоваскулярной хирургии, охватывающей практически все кровеносные сосуды, являются методы восстановления адекватного просвета сосудов (реканализации) после стойкого закрытия их просвета на каком-либо участке (нарушение проходимости, окклюзия), а также протезирование.

Проводить дилатацию сосудов первыми предложили американцы Ch. Dotter и M. Judkins (1964); особенно перспективной она стала с появлением принципиально новой конструкции баллонного катетера (A. Griintzig, 1974–1976). Первое стентирование сонной артерии выполнено К. Marthias в 1987 г. Эндоваскулярные методы лечения имеют ряд преимуществ перед открытыми (минимальная инвазивность, отсутствие необходимости общего наркоза, отсутствие травмы черепных нервов), и с развитием технологий производства оборудования для стентирования они все шире внедряются в практику [5, 6].

После 2-этапного восстановления кровотока по БЦС и левой ВСА больной в хорошем состоянии смог вернуться к работе, которую и продолжает по настоящий день. Два года после проведенных операций пациент наблюдается в Научном центре неврологии РАМН – все основные гемодинамические и функциональные показатели остаются стабильными.

## Список литературы

1. Белов Ю.В. Руководство по сосудистой хирургии с атласом хирургической техники. М.: Де Ново, 2000.
2. Верецагин Н.В. Патология вертебрально-базиллярной системы и нарушения мозгового кровообращения. М.: Медицина, 1980.
3. Гавриленко А.В., Скряев С.И., Сергеев О.Г. Хирургическое лечение больных с нарушением кровообращения в вертебрально-базиллярном бассейне. В сб.: Мат–лы симпозиума «Хирургическое лечение и диагностика сосудистых заболеваний». М., 2001: 34.
4. Де Бейки М. (De Bakey). Особенности окклюдующих поражений артериальной системы и эффективность их хирургического лечения. В кн.: Л.А. Бокерия (ред.) История сердечно-сосудистой хирургии. М.: Изд–во НЦССХ РАМН, 1997: 85–87.
5. Мирский М.Б. Хирургия от древности до современности. Очерки истории. М.: Наука, 2000.
6. Покровский А.В. Заболевания аорты и ее ветвей. М.: Медицина, 1979.
7. Покровский А.В., Казанчан П.О., Буяновский В.Л. др. Хирургическое лечение нарушений вертебральной циркуляции. В сб.: Мат–лы Всесоюзной конференции «Диспансеризация». Ярославль, 1986: 107.
8. Рабкин И.Х. Эндоваскулярная хирургия. М.: Медицина, 1987.
9. Суслина З.А. (ред.) Очерки ангионеврологии. М.: Атмосфера, 2005.
10. Шмидт Е.В. (ред.) Сосудистые заболевания нервной системы М.: Медицина, 1975.
11. Zipper S., Lambert S. Subclavian steal syndrome. Med. Klin. 2000; 95: 535.

## Modern opportunities for surgical treatment of multiple lesions of brachiocephal arteries

S.I. Skrylev, V.L. Shchipakin, A.Yu. Koshcheev, N.M. Lobova, T.P. Evdokimova, A.O. Chechetkin, I.S. Davydenko, P.A. Fedin

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

**Key words:** multiple lesions of the aortic arch branches, brachiocephal truncus, ischemic stroke, reconstructive operations, stenting.

Despite the progress of angioneurology and vascular surgery, in multiple and combined lesions of the aortic arch branches the questions of indications and contraindications to surgery, surgical tactics, and types and order of operations remain disputable. In the paper we present an example of combined surgical revascularization of the brain in a patient with abnormal circu-

lation in both carotid and vertebrobasilar systems resulted from multiple atherosclerotic lesions of the brachiocephal arteries. The expanding application to practice of non-invasive endovascular methods, used along with traditional reconstructive operations on vessels, broadens significantly the opportunities for surgical treatment in this complex group of patients.

# Н.Н. Любимов и история отечественной нейрокибернетики (к 80-летию ученого)

Б.Х. Базиян, Т.В. Орлова

**В** 2009 г. исполняется 80 лет со дня рождения профессора Николая Николаевича Любимова. Уже более 10 лет нет с нами этого выдающегося ученого-новатора в области нейрофизиологии и экспериментальной неврологии.

Н.Н. Любимов родился в Иркутске, там же окончил медицинский институт. Вся его яркая научная творческая жизнь связана с Институтом мозга РАН (Москва), где он прошел путь от младшего научного сотрудника до руководителя лаборатории нейрокибернетики, которую возглавил в 1964 г. В стенах этого старинного здания в переулке Обуха в центре Москвы, рождались научные проекты и открытия профессора Н.Н. Любимова.

Н.Н. Любимов был блистательным экспериментальным нейрохирургом, который проводил уникальные по своей сложности операции на мозге животных (обезьян, собак, кошек). Его нейрохирургические модели с комбинированными перерезками зрительного тракта, мозолистого тела, половинны покрышки среднего мозга, различных комиссур головного мозга, к сожалению, повторить сегодня некому. А ведь животные с комбинированными секциями жили после операций до 5 лет, что позволяло проводить поразительные по длительности хронические эксперименты.

В 50-х гг. прошлого века Н. Винером была провозглашена новая наука кибернетика — наука об управлении. Позднее она была определена С.В. Яблонским так: «Кибернетика — это наука об общих закономерностях строения управляющих систем и течения процессов управления». Основными компонентами управляющей системы являются схема (структура), информация, реализуемая функция. Применительно к мозгу компонентами управляющей системы являются структурно-функциональная организация и информация (сенсорная, висцеральная и т.д.), признаками которых являются дискретность, сложность системы и многозначность представления; саму науку при этом называли нейрокибернетикой.

Лаборатория нейрокибернетики была создана благодаря научной прозорливости директора института академика С.А. Саркисова в 1962 г., в разгар разъяснительной кампании, проводимой учеными во главе с «отцом» отечественной кибернетики А.А. Ляпуновым перед людьми разного научного и служебного ранга, о неверности официального суждения о кибернетике как о «буржуазной науке».



Как раз в 1950-х гг. Н.Н. Любимовым были разработаны новые методические приемы для изучения электрических процессов в глубинных структурах головного мозга. Эти приемы заключались в нейрохирургическом обнажении различных труднодоступных образований мозгового ствола у обезьян, собак, кошек и последующим вживлением в них электродов. Методика Любимова дала возможность регистрировать электрические процессы от десятка подкорковых структур одновременно без травмы больших полушарий головного мозга у животных в условиях длительных хронических экспериментов. Особенностью всех работ профессора Любимова был комплексный подход с

применением поведенческих, нейрохирургических, электрофизиологических и морфологических приемов. На основании исследований электрических процессов в различных структурах головного мозга в процессе выработки условных и пищевых и оборонительных рефлексов Н.Н. Любимовым были изучены центральные механизмы этих рефлекторных актов и сформулированы новые принципы их структурно-функциональной организации. Одновременное исследование электрической активности множественных подкорковых структур во время безусловно-условнорефлекторной деятельности животного, которое было организовано Н.Н. Любимовым в Институте мозга, стало пионерской работой такого рода в Советском Союзе.

Н.Н. Любимовым одним из первых в нашей стране была начата разработка электрофизиологии ретикулярной формации мозгового ствола и ее взаимодействия со специфическими структурами. Это позволило Институту мозга АМН СССР в 1958 г. сформулировать оригинальную концепцию о роли ретикулярной формации и ее месте в системах анализаторов. В 1964 г. тогда еще кандидат наук Н.Н. Любимов получил приглашение из Калифорнийского Института мозга от профессора Мэгюна (который считается создателем учения о ретикулярной формации мозга) для проведения совместных исследований. Работа в США совместно с такими корифеями нейрофизиологии, как Мэгун, Сперри и Бухвалд, — значимая страница в жизни Н.Н. Любимова.

Созданный им коллектив сотрудников состоял из медиков и биологов, с одной стороны, и инженеров и математиков — с другой. С известной долей условности можно сказать, что первые учились у вторых жесткому логическому мышлению, а вторые у первых — мягкому адаптивному.

Методиками Н.Н. Любимова и его сотрудников в процессе изучения структурно-функциональной организации мозга являлись также альтернативные кибернетические подходы – системный подход и метод упрощения, применяемые в случае исследования сложных и сложнейших систем, к последним из которых относится сам мозг животных и человека. Проблемы, рассматриваемые нейрокибернетикой, можно разбить на два класса; первый возникает при макроподходе к исследованию управляющих систем, второй – при микроподходе. К макроподходу отнесено, например, выявление функций управляющей системы, к микроподходу – анализ, синтез, преобразования, изучение надежности. Н.Н. Любимов сочетал оба подхода – от отдельных нейронов через их ансамбли к большим системам.

Применительно к исследованию мозга животных эти подходы проявились в нейрохирургических перерезках каналов анализаторов (рис. 1 и 2), благодаря которым в лаборатории родился ряд новых научных гипотез и концепций. Среди них – концепция многоканальной структурно-функциональной организации мозга (рис. 3). Было показано, что специфическая сигнализация от рецепторного звена анализатора достигает соответствующей корковой проекционной зоны не только по классическим, но и по дополнительным транскомиссуральным афферентным каналам связи. Была показана роль этих неклассических афферентных каналов для процессов перцепции и межанализаторной интеграции поведенческих актов, а также в компенсаторно-восстановительных процессах. Были исследованы сосуществующие механизмы разного уровня мозга, реорганизация его структурно-функциональных связей в условиях нормы и патологии, скрытые резервы мозга и их функциональная мобилизация.

С помощью управляемого эксперимента с применением ЭВМ были исследованы нейро- и психофизиологические механизмы феномена подавления зрения при движениях

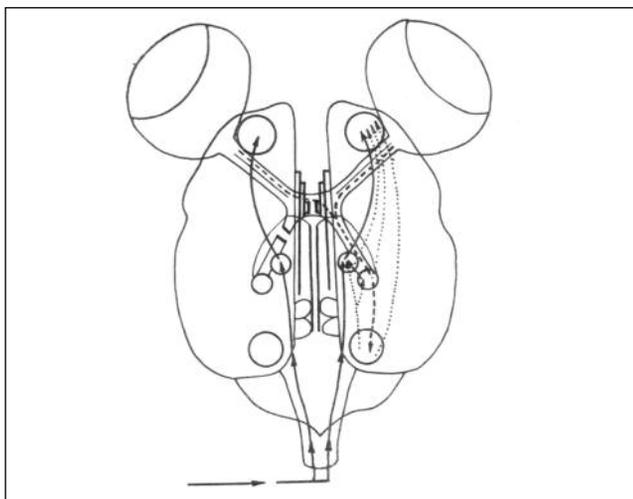


рис. 1: Один из вариантов перерезок афферентных путей зрительного и кожно-двигательного анализаторов, приводящих к обеднению условно-рефлекторных связей между анализаторами и затруднению выработки условного оборонно-двигательного рефлекса с участием левой конечности. В данном случае осуществлена перерезка левого зрительного тракта, мозолистого тела, гиппокамповой комиссуры, свода, прозрачной перегородки, передней мозговой комиссуры, межталамической комиссуры, хабенулярной комиссуры, задней мозговой комиссуры и комиссуры переднего и заднего двухолмий мозга кошки

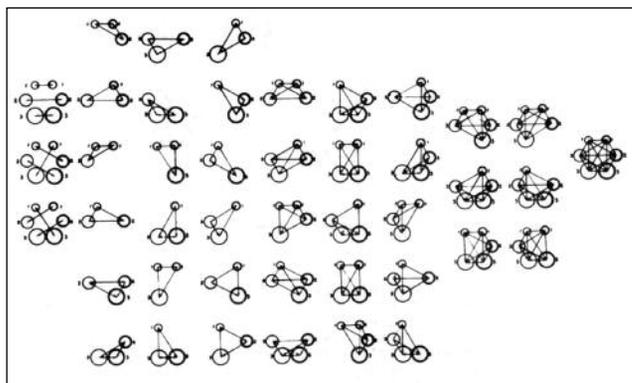


рис. 2: Схема всех вариантов перерезок афферентных путей зрительного и кожно-двигательного анализаторов, приводящих к обеднению условно-рефлекторных связей между анализаторами и затруднению выработки условного оборонно-двигательного рефлекса с участием одной из конечностей (упрощение перерезок – справа налево)

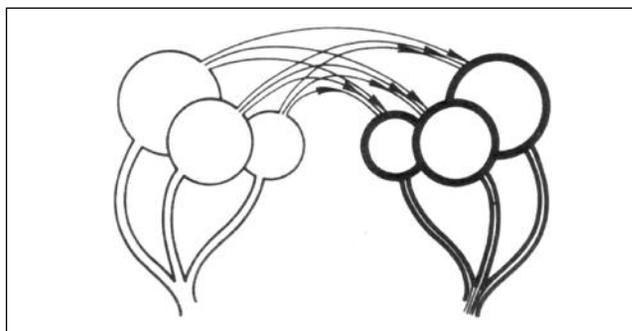


рис. 3: Схема условнорефлекторных взаимодействий каждого афферентного канала зрительного анализатора с каждым из афферентных каналов кожно-двигательного канала (при трехканальном составе анализаторов) в различных комбинациях

глаз у животных и человека. Была выдвинута концепция важной роли подавления зрения в зрительном восприятии, при котором собственно зрительная функция во время движений глаз восстанавливает свою функцию.

Изучение мозга от нейрона до больших систем с помощью нейрофизиологии и нейроморфологии, а также применение методов математического и физического моделирования привело к представлениям о структурно-функциональных единицах (СФЕ) нервных центров, предсказанных в структурном плане еще Рамоном-и-Кахалом. Впоследствии были выявлены параметры прямых (от искусственной сетчатки) и обратных сигналов мозга для макета искусственной бактериородопсиновой сетчатки. С высокой степенью вероятности было показано наличие у животных (кошка) фосфенных ощущений, которые могут имитировать паттерн зрительного стимула, что было положено в основу создания системы искусственного зрения для слепых, успешно разрабатываемой в наши дни в лаборатории.

Исследования Н.Н. Любимова и его сотрудников имели важное значение не только для теоретической нейрофизиологии, но и клинической неврологии и медицины в целом.

С помощью аппаратно-программного комплекса, созданного в лаборатории, изучалось формирование нормаль-

ной и нарушенной координации движений центральной нервной системы. Были исследованы механизмы нарушения координации движений при болезни Паркинсона и других экстрапирамидных заболеваниях (болезнях движения). Полученные данные используются для проверки принципа суммации погрешностей работы мозга при осуществлении и координации движений, который, возможно, лежит в основе раннего (доклинического) выявления различных расстройств движения. Разработанные в лаборатории новые кибернетические аппаратно-программные комплексы успешно используются в целях практического здравоохранения – кинестетический механостимулятор (авторское свидетельство № 1579501, 1990 г.) для обследования кинестетического анализатора при пассивном сгибании руки в лучезапястном суставе у здоровых испытуемых и пациентов, а также комплекс для обследования координации движений глаз, головы и рук, который применяется для обследования здоровых испытуемых, пациентов с болезнью Паркинсона и детей с задержкой развития (патент № 2146494, 2000 г.).

Николай Николаевич Любимов был не только талантливым ученым, но и прекрасным организатором. Благодаря его энергии и инициативе проводились международные научные конференции «Байкальские встречи». Любимов был организатором межинститутского научного сотрудничества между Институтом мозга АМН СССР и нейрофизиологической и нейрокибернетической лабораториями Белградского института и Белградского университета, которое продолжалось 25 лет. За это он был избран Почетным профессором Мультидисциплинарного центра Белградского университета и награжден медалью и Почетным дипломом Приштинского университета.

Н.Н. Любимов был активным членом Всесоюзного общества физиологов им. И.П. Павлова, членом Правления

Московского физиологического общества, членом Ученого Совета Мультидисциплинарного центра Белградского университета, членом специализированного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Института нормальной физиологии им. П.К. Анохина, членом экспертного совета ВАК по медико-биологическим наукам, председателем секции по использованию математических методов и ЭВМ в медико-биологических исследованиях научно-технического Совета при Президиуме АМН СССР, членом ряда комиссий при Министерстве здравоохранения СССР, членом международной организации по исследованию мозга (IBRO).

В последние годы Николай Николаевич активно занимался изучением возможностей мобилизации резервов мозга человека в условиях нормы и при различных повреждениях центральной нервной системы. Его приглашали во многие страны мира, он выступал с циклом лекций о проблемах резервов мозга и их функциональной мобилизации в университетах Голландии, Германии, США, Канады, Англии, Индии, Японии, Китая, Тайваня, Австралии.

Исследования Любимова отражены в более чем 220 печатных работах и 10 монографиях. Под его руководством было выполнено 48 диссертаций, из них 18 докторских и 30 кандидатских. Его ученики работают во многих странах бывшего СССР и в дальнем зарубежье.

Николай Николаевич занимал активную жизненную позицию, являлся генератором научных идей и последовательно их отстаивал. Его всегда отличали высокая духовная культура, необычайный оптимизм и огромная жизненная сила, живой интерес ко всем сторонам жизни и личное обаяние, которые навсегда останутся в памяти всех, кто общался с этим замечательным человеком.

# Кафедра нервных болезней лечебного факультета Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Н.Н. Яхно, В.В. Захаров



Коллектив кафедры и клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова.

Слева направо: сидят – профессор В.В. Алексеев, доценты Т.Е. Шмидт, В.В. Голубева, академик РАМН, профессор Н.Н. Яхно, профессора В.А. Парфенов, Ф.Е. Горбачева, И.В. Дамулин; стоят – ассистенты Р.А. Матхаликов, О.И. Ангельчева, Л.А. Матвеева, ст. науч. сотрудники З.В. Черняк, А.Н. Баринев, ассистент М.Р. Нодель, доценты Ю.В. Мозолевский, В.В. Захаров, Д.В. Артемьев, ассистенты А.И. Исайкин, О.А. Солоха, ст. лаборант А.В. Обухова, доценты О.Е. Зиновьева, Г.Е. Евзиков, ассистент Ю.Б. Тельшева, доцент Н.В. Вахнина.

История кафедры и клиники нервных болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова является, по существу, частью истории развития российской и московской неврологических школ. До создания специализированной неврологической клиники преподавание нервных и душевных болезней велось на кафедрах общей и специальной патологии и терапии медицинского факультета Московского университета. Новый университетский устав 1863 года в числе других предусматривал создание самостоятельной кафедры нервных и душевных болезней. В том же году медицинский факультет рекомендовал ассистента госпитальной терапевтической клиники Алексея Яковлевича Кожевникова как достойного кандидата для заведования новой кафедрой или курсом нервных и психических болезней. По существовавшим в то время традициям А.Я. Кожевников в 1866 г. был командирован на три года за границу. Он работал в клиниках и лабораториях, возглавляемых крупнейшими психоневрологами и физиологами, такими как Ж.-М. Шарко, Р. Вирхов, В. Гризингер, Э. Дюбуа-Раймон. Летом 1869 г., после возвращения в Россию, А.Я. Кожевников возглавил неврологическую клинику в структуре госпитальной терапевтической клиники, а в декабре начал читать курс лекций по нервным и душевным болезням. В 1884 г. на

медицинском факультете была создана кафедра нервных и душевных болезней.

Клиника нервных болезней, которая сегодня носит имя своего основателя – Алексея Яковлевича Кожевникова, была открыта 11 октября 1890 г. Вначале она состояла из амбулатории и стационара, а через год к ней был пристроен приют для хронических больных. В 1892 г. на основе личной коллекции А.Я. Кожевникова в клинике был открыт неврологический музей, преобразованный позднее в неврологический институт. Все части этого комплекса должны были служить наилучшему обучению студентов, оказанию помощи больным и развитию научных исследований.

С момента открытия клиники в ней проводилась интенсивная учебная, лечебная и научная работа, которые органически дополняли друг друга. В 1890 г. А.Я. Кожевников вместе со своими учениками организовал московское общество неврологов и психиатров, а в 1900 г. был основан «Журнал невропатологии и психиатрии». Журналу и обществу принадлежит важнейшая роль в развитии неврологии и психиатрии в нашей стране.

Работы А.Я. Кожевникова были посвящены боковому амиотрофическому склерозу, афазии, миастении, семейному спастическому параличу, дистицеркозу головного мозга и др. Им впервые был описан особый вид эпилепсии – *epilepsia partialis (corticalis) continua*, получивший в последующем название эпилепсии Кожевникова. В 1894 г. на заседании Московского общества невропатологов и психиатров А.Я. Кожевников сделал доклад, а затем опубликовал данные о случаях возникновения генерализованных эпилептических припадков, в интервалах между которыми сохраняются локальные миоклонии.

Научная деятельность А.Я. Кожевникова была неразрывно связана с его общественной работой. Он активно участвовал в деятельности земских учреждений, был организатором и одним из учредителей Пироговского общества и 1-го съезда отечественных психиатров (1887 г.), руководил неврологической секцией международного съезда врачей, состоявшегося в Москве в 1897 г. А.Я. Кожевников являлся членом 20 отечественных и зарубежных научных обществ. Его девизом был принцип: жить и трудиться для общего блага. Этот принцип объединял А.Я. Кожевникова и его учеников и сотрудников – С.С. Корсакова, В.К. Рота, Г.И. Россолимо, В.А. Муратова, Л.С. Минора, Л.О. Даркшевича, А.А. Корнилова, Т.И. Прибыткова и др.

Для научной работы сотрудников клиники нервных болезней характерна широта и глубина клинических исследований, развитие нозологического направления в медицине. В этом отношении примечательна работа ученика А.Я. Кожевникова и преемника по кафедре В.К. Рота (1848–1916) – монография «Мышечная сухотка». В основе работы лежит 20-летний период наблюдений за 125 больными, страдающими нервно-мышечной патологией. В работе В.К. Рот систематизировал все имевшиеся в мировой литературе данные о заболеваниях, сопровождающихся атрофией мышц, и предложил их новую классификацию. В работе также были впервые описаны отдельные формы первично мышечных и спинальных амиотрофий. Совместно с В.А. Муратовым, В.К. Ротом были впервые описаны мышечные атрофии коркового генеза, которые расценивались как следствие нарушений вазомоторной регуляции. В 1895 г. В.К. Рот, одновременно с М. Бернгардтом, описал новое заболевание – парестетическую мералгию. В настоящее время это заболевание носит название болезнь Рота–Бернгардта. В других работах В.К. Рота и его сотрудников были уточнены клинические и патоморфологические признаки синингомиелии, разработан дифференциальный диагноз между органической и психогенной гемиплегией.

Под руководством В.К. Рота был реформирован учебный процесс на кафедре нервных болезней. Был увеличен объём преподавания курса нервных болезней для студентов медицинского факультета, введены практические занятия у постели больного. Было значительно увеличено число мест в приюте для хронических нервных больных при клинике.

Как и его учитель, В.К. Рот совмещал активную научную и общественную деятельность. Он принимал активное участие в организации Пироговского общества и его съездов, был генеральным секретарём XII международного конгресса врачей в Москве, председателем городской думской комиссии по народному здравью.

Осуществляя мечту своего учителя А.Я. Кожевникова, В.К. Рот много сил отдал организации неврологического

института. К 1909 г. был собран необходимый минимум средств для постройки здания, разработан проект института. Институт должен был состоять из неврологического музея, библиотеки, препаровочной, лабораторий морфологии нервной системы, экспериментально-физиологической, экспериментальной психофизиологии, бактериологии и химии, антропологического кабинета. Во главе должен был стать Совет, институт мог выпускать свои труды.

Институт был открыт позже благодаря усилиям В.А. Муратова (1865–1916), который возглавлял кафедру и клинику после ухода из университета В.К. Рота. В.А. Муратов внёс большой вклад в изучение анатомии ассоциативных связей между мозолистым телом и корой лобных, теменных и затылочных долей, уточнил морфологию верхних ножек мозжечка, описал неполный перекрест пирамидных трактов, активно изучал клиническую картину гиперкинезов, объясняя происхождение насильственных движений дисфункцией системы верхних ножек мозжечка. Он высказал предположение об общности генеза судорог при джексоновской и генерализованной эпилепсии, связывая их с «падением порога раздражимости нервных клеток». Ряд работ В.А. Муратова были посвящены обсуждению инфекционной природы энцефалитов, при этом впервые было введено понятие параинфекционного заболевания, обоснованы различия между первично-инфекционным и токсическим поражением нервной системы.

Особый вклад В.А. Муратов внёс в развитие неврологии детского возраста. В его работах были описаны клиника детского церебрального паралича, гидроцефалии, неврозозов у детей. Итогом многолетнего труда стало издание «Клинических лекций по нервным болезням детского возраста» в 1898 г. – одного из первых руководств по клинической неврологии детского возраста.

После смерти В.А. Муратова кафедру возглавил другой ученик А.Я. Кожевникова – Г.И. Россолимо (1860–1928). В 1911 г. Г.И. Россолимо и В.К. Рот в числе других профессоров покинули Московский университет в знак протеста против действий министра просвещения Л.А. Кассо. В 1917 г. Г.И. Россолимо вновь возвращается в Московский университет в связи с избранием его директором клиники нервных болезней.

Деятельность Г.И. Россолимо была весьма многогранна. В его работах отражены многие вопросы морфологии, клиники и лечения нервных заболеваний, таких как рассеянный склероз, синингомиелия, спинная сухотка, опухоли головного мозга, сосудистые новообразования мягких мозговых оболочек, полиомиелит, неврозы. Он же был пионером нейрохирургических методов лечения: совместно с К.Ф. Клейном начал разработку методов хирургического лечения кист и опухолей головного мозга. Под руководством Г.И. Россолимо впервые в Москве была применена люмбальная пункция. Он описал «пальцевой сухожильный рефлекс, который, наподобие рефлекса Бабинского, патогномничен одним своим присутствием, абсолютно невозможным у нормального человека». Этот рефлекс в клинической семиотике сегодня носит его имя и является надёжным признаком поражения пирамидных путей.

В работах Г.И. Россолимо были также описаны одна из форм наследственных полиневропатий (гипертрофический полиневрит), синдром сосудистого поражения продолговатого мозга, диссоциированное расстройство чув-

ствительности при поражении ствола головного мозга. Он выполнил клинко-физиологические и клинко-морфологические исследования офтальмоплегии при полиневропатиях, гемианопсии и офтальмоплегии сосудистого происхождения, рецидивирующей невропатии лицевого нерва, сенильной хорее, глиоматоза спинного мозга, дистрофической миотонии.

Г.И. Россолимо продолжил традиционные для клиники нервных болезней работы по уточнению анатомии и патологической анатомии нервной системы. При этом активно изучались двигательные и чувствительные проводящие пути в головном и спинном мозге. Было установлено, что волокна пучка Говерса поступают не только в зрительный бугор, но и в заднее четверохолмие и другие подкорковые ядра. Был предложен новый метод экспериментального изучения функций головного мозга путём комбинации экстирпаций и введения нейротропных токсинов (хирурго-токсический метод). Для диагностических и педагогических целей Г.И. Россолимо изобрёл индивидуальный динамометр, мозговой топограф для проекции на черепе мозговых извилин, дерматографометр, клонограф для регистрации гиперкинезов. Им были также усовершенствованы способы обработки и окраски гистологических материалов.

Под руководством Г.И. Россолимо на базе клиники нервных болезней в 1923 г. было организовано первое в Европе детское неврологическое отделение, которое стало центром подготовки специалистов по детской психоневрологии. Им было начато применение психологических методов исследования в психоневрологии. Совместно с А.Н. Бернштейном он разработал и внедрил в практику первую методику количественного исследования психического процесса (психологический профиль), который использовался как у здоровых детей, так и при различных неврологических заболеваниях детского возраста.

Учениками Г.И. Россолимо и видными представителями его школы были такие выдающиеся отечественные неврологи, как Н.В. Коновалов, И.Н. Филимонов, Н.С. Четвериков, Е.В. Шмидт, М.Б. Цукер, В.В. Михеев, Н.В. Верещагин. Позднее Н.В. Коновалов, Е.В. Шмидт и Н.В. Верещагин возглавляли НИИ неврологии Академии медицинских наук. Именем Г.И. Россолимо названа улица в Москве, где находится клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова.

С 1929 г. кафедру и клинику нервных болезней возглавлял в течение почти 30 лет выдающийся представитель московской школы неврологов, ученик В.К. Рота Е.К. Сепп (1878–1957). Он обладал большим талантом исследователя, оригинальностью мышления, широким общебиологическим кругозором. Капитальный и оригинальный труд Е.К. Сеппа «История развития нервной системы у позвоночных» (1949) был переведен на многие иностранные языки, а книга «Клинический анализ нервных болезней» (1927) и сегодня поражает точностью и глубиной обсуждения вопросов патогенеза и диагноза.

В своих работах, Е.К. Сепп детально исследовал строение и функции четверохолмия, описал «стартл-рефлекс» и раскрыл его биологическое значение. Е.К. Сепп внес большой вклад в разработку концепции иерархического строения коры головного мозга, установив наличие «вторичных» и «третичных» корковых полей, не связанных напрямую с периферическим рецептором. Большое внимание

Е.К. Сепп уделял изучению церебральной гемо- и ликвородинамики. В его работах было показано, что церебральные капилляры нерастяжимы и через них происходит только газообмен, а транссуляция и всасывание осуществляются в прекапиллярных артериолах и посткапиллярных венах. Детально была изучена циркуляция и физиологическая роль спинномозговой жидкости.

Е.К. Сепп был выдающимся клиницистом. Он разработал и внедрил в практику качественно новую методологию кинического анализа заболеваний нервной системы. Взамен формально логического дифференциального диагноза на основе сопоставления симптомов был предложен детальный анализ каждого симптома с точки зрения его анатомической локализации и патофизиологии. Данный метод позволял воспринять клиническую картину заболевания во всей её целостности и с учётом индивидуальных особенностей конкретного больного и динамики развития патологического процесса.

Е.К. Сепп одним из первых обратил внимание на важность изучения состояния сонных артерий у сосудистых больных (их пальпация, аускультация), что в настоящее время является обязательным и общепринятым. На основании опыта участия в Великой Отечественной войне Е.К. Сепп написал ряд работ по вопросам патогенеза и лечения каузалгии, воздушной контузии, травм периферических нервов. Под редакцией Е.К. Сеппа был издан учебник нервных болезней, который переиздавался 5 раз.

Ближайшие сотрудники и помощники Е.К. Сеппа стали впоследствии крупными учеными и руководителями неврологических центров: Е.В. Шмидт – директор НИИ неврологии АМН СССР, М.Б. Цукер – заведующая кафедрой детской неврологии ЦУИВ, С.А. Мельников – заведующий кафедрой нервных болезней 2-го лечебного факультета 1 ММИ. Р.А. Ткачев, работавший в институте неврологии АМН СССР еще в 1964 г. организовал уникальное специализированное отделение клинической нейрорегенетики. Продолжая традиции московской школы неврологов, соратники Е.К. Сеппа своими трудами внесли большой вклад в развитие неврологии.

С 1958 по 1960 гг. кафедрой и клиникой заведовал Н.И. Гращенко (1901–1964) – крупный советский невролог, физиолог и организатор здравоохранения. На протяжении ряда лет Н.И. Гращенко занимался изучением физиологии органов чувств и электрофизиологией нервной системы. Работы Н.И. Гращенко касались также вопросов этиологии, эпидемиологии, клиники и лечения нейровирусных инфекций. Н.И. Гращенко одним из первых систематизировал данные по этиологии, клинической картине, лечению и профилактике японского (комариного) энцефалита. Он детально описал особенности диагностики огнестрельных ранений периферических нервов, головного и спинного мозга и методы их лечения. Н.И. Гращенко описал также новую клиническую форму раневой инфекции – анаэробную инфекцию головного мозга (гангрену головного мозга).

Под руководством Н.И. Гращенко выполнены важные исследования физиологии и патологии гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, предложена классификация и описаны клинические проявления поражений гипоталамуса. Совместно с академиком Л.С. Штерном был выполнен ряд работ по изучению проницаемости гематоэнцефалического барьера. В 1954 г. Н.И. Гращенко орга-

низовал лабораторию АН СССР по изучению нервных гуморальных регуляций, которая позднее вместе с ним перешла на базу клиники нервных болезней.

Тесное сотрудничество клиники нервных болезней и лаборатории по изучению нервных и гуморальных регуляций продолжалось с приходом на кафедру в 1960 г. профессора В.В. Михеева, ученика Л.О. Даркшевича и И.Ю. Тарасевича. Здесь раскрылся его талант врача, педагога, исследователя. Он автор учебника нервных болезней для студентов медицинских вузов, выдержавшего 5 изданий, и учебника для медицинских училищ, много раз издававшегося в нашей стране и переведённого на иностранные языки.

В.В. Михеев – один из основоположников стоматоневрологии. Совместно с профессором Л.Р. Рубиным он систематизировал и описал неврологические расстройства при осложнениях заболеваний полости рта, клинические особенности невралгии тройничного нерва и другие стоматоневрологические синдромы. В.В. Михеев внёс значительный вклад в изучение неврологических расстройств при ревматизме и других системных заболеваниях соединительной ткани, неврологических и нейрохирургических аспектов болевых синдромов шейной и поясничной локализации. Под руководством В.В. Михеева был проведен ряд оригинальных исследований в области нейроинфекций, нейроонкологии, нервно-мышечной патологии, нейрогенетики, изучение физиологической роли глубоких структур головного мозга.

В.В. Михеев – автор 9 монографий. Наиболее известными его работами являются «Мозговой ревматизм» (1949) «Нейроревматизм» (1960), «Стоматоневрологические синдромы» (1966), «Коллагенозы в клинике нервных болезней». Многие ученики В.В. Михеева заведовали кафедрами неврологии в различных медицинских вузах СССР.

Под руководством В.В. Михеева в 1962 г. в клинике было организовано нейрохирургическое отделение, которое возглавил ученик академика Н.Н. Бурденко профессор И.М. Иргер. Сотрудниками отделения активно изучались вопросы диагностики и лечения черепно-мозговой травмы, опухолей головного мозга, поражений спинного мозга при заболеваниях позвоночника. Профессором И.М. Иргером был подготовлен учебник по нейрохирургии для студентов медицинских вузов (1971, 1982).

С 1972 по 1990 г. работу кафедры и клиники нервных болезней возглавлял профессор П.В. Мельничук. Одним из основных разделов исследований в эти годы было изучение патогенеза и лечение эпилепсии, а также экстрапирамидных нарушений, были разработаны новые нейрхимические методы диагностики и лечения деформирующей мышечной дистонии, гепатоцеребральной дистрофии, активировались исследования по изучению клиники и патогенеза паркинсонизма и эпилепсии. Активно изучались патогенез и лечение гиперкинезов при детском церебральном параличе и другой неврологической патологии детского возраста.

П.В. Мельничук много времени уделял совершенствованию учебно-педагогического процесса. Он активно участвовал в разработке программ по нервным болезням для преподавания в вузах страны. Совместно с В.В. Михеевым подготовил учебник «Нервные болезни» (1981), активно участвовал в создании руководства для врачей

«Болезни нервной системы» (1982, 1995). П.В. Мельничук совместно с профессором Л.Р. Зенковым изучал функционирование сенсорных систем в норме и при патологии нервной системы. Работы П.В. Мельничука способствовали внедрению метода вызванных потенциалов головного мозга для диагностических и исследовательских целей. В клинике интенсивно изучались вопросы патогенеза демиелинизирующих заболеваний, в частности, биохимические и иммунологические нарушения при рассеянном склерозе. В медико-генетическом отделении под руководством профессора Н.А. Ильиной проводилось изучение патогенеза, разработка рациональных методов лечения больных с различными формами нервно-мышечных заболеваний. Проводилась практическая работа по медико-генетическому консультированию пациентов и их родственников.

С 1961 по 2000 г. на кафедре работал блестящий клиницист и педагог профессор Д.Р. Штульман. Его научная деятельность была посвящена изучению патологии периферической нервной системы, осложнений вертеброгенной патологии, эндокринной офтальмопатии и др. Лекции и научные выступления Д.Р. Штульмана отличались узнаваемым стилем, красивым литературным языком.

С 1972 г. в клинике работает лаборатория нейропсихологии и восстановительного обучения, основателем и руководителем которой до 1977 г. был выдающийся отечественный учёный, основоположник нейропсихологической науки и автор теории системной динамической локализации высших мозговых функций, академик А.Р. Лурия.

С 1991 г. по настоящее время кафедру и клинику нервных болезней возглавляет академик РАМН Н.Н. Яхно. Основными направлениями научной деятельности клиники в настоящее время являются возрастные особенности заболеваний нервной системы, а также заболевания периферической нервной системы и неврогенные болевые синдромы. Также приоритетной остается детская неврология, активно исследуются вопросы лечения рассеянного склероза, паркинсонизма, эпилепсии. В 1997 г. произошло объединение с кафедрой нервных болезней 2 лечебного факультета, которую возглавляла профессор Ф.Е. Горбачёва.

Большое внимание уделяется изучению клинических особенностей, качественных и количественных характеристик нарушений когнитивных функций при различных неврологических заболеваниях в пожилом возрасте. Предложена новая классификация когнитивных нарушений, позволяющая устанавливать синдромальный диагноз на наиболее ранних этапах церебральных заболеваний с клиникой когнитивных нарушений. Продолжаются традиции клиники по использованию психологических методов исследования для диагностики и дифференциальной диагностики нервных заболеваний. В настоящее время в клинике нервных болезней разработаны протоколы клинико-психологического исследования нейрогериатрических пациентов для скрининга и для углублённой оценки когнитивных и других нервно-психических нарушений. Впервые в России на базе клиники нервных болезней создано специализированное структурное подразделение («лаборатория памяти»), которое проводит исследовательскую работу и оказывает консультативную помощь пациентам пожилого возраста с нарушениями памяти и других когнитивных функций.

Исследования, проведённые в последние годы в клинике нервных болезней, позволили уточнить клинические особенности и диагностические критерии дисциркуляторной энцефалопатии у пациентов пожилого возраста, в том числе особенности когнитивных расстройств и нарушений походки. Активно исследуются распространённость, характер и механизмы формирования нервно-психических расстройств после ишемического инсульта, у пациентов с артериальной гипертензией, атеросклерозом церебральных артерий, сахарным диабетом, хроническим алкоголизмом. Развиваются исследования, посвященные двигательным проявлениям болезни Паркинсона. В частности, уточнены данные о распространённости, качественных характеристиках, механизмах формирования, динамике и лечении нарушений когнитивных функций при этом заболевании, а также при симптоматическом паркинсонизме в рамках других нейродегенераций. Впервые в России на обширном клиническом материале была описана клиническая картина деменции с тельцами Леви, включая особенности когнитивных, психотических и вегетативных нарушений при этом заболевании. Впервые в России внедрены в исследовательскую и клиническую практику определенные нейрохимические маркеры болезни Альцгеймера в спинномозговой жидкости. Описаны особенности клинической картины при сочетании болезни Альцгеймера с цереброваскулярными расстройствами. Активно изучаются и используются на практике современные методы терапии когнитивных нарушений при сосудистой и нейродегенеративной патологии головного мозга.

Активно развиваются исследования сосудистых заболеваний головного мозга. Продолжается изучение клиники и патогенетических механизмов ишемического и геморрагического инсульта, значение артериальной гипертензии и других сосудистых факторов риска для клиники и прогноза у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения, связь инсульта с головокружением, когнитивными и другими неврологическими расстройствами.

Под руководством академика РАМН Н.Н. Яхно в клинике продолжается совместная работа неврологов и нейрохирургов в области неврогенных болевых синдромов и заболеваний периферической нервной системы. В 1994 г. в клинике было организовано одно из первых в России специализированное отделение заболеваний периферической нервной системы и боли, включая головную боль и боль в спине. Активно изучается патогенез наиболее частого в клинической практике вида головной боли — головной боли напряжения. В ряде исследований показано, что головные боли напряжения представляют собой гетерогенную группу состояний, в патогенезе которых принимают

участие вертеброгенные, мышечные и сосудистые патологические механизмы. При этом в ряде случаев немаловажную роль играет нарушение венозного оттока из полости черепа. Изучены механизмы формирования посттравматической головной боли и головной боли у пациентов с артериальной гипертензией. Уточнены клиничко-электрофизиологические и терапевтические особенности болевых синдромов центрального происхождения, связанных с острыми нарушениями мозгового кровообращения и при других неврологических состояниях.

Большое внимание уделяется изучению клинических особенностей и механизмов формирования хронических скелетно-мышечных болевых синдромов пояснично-крестцовой локализации. В частности, интенсивно исследуется патогенетическая роль психологических факторов в хронизации вертеброгенной боли. Разрабатывается наиболее оптимальный протокол ведения больных с вертеброгенными болевыми синдромами, который учитывал бы современные возможности оказания консервативной и хирургической помощи пациентам данного профиля. Продолжают активно изучаться особенности клиники, патогенез и новые методы лечения заболеваний периферической нервной системы, таких как хронические воспалительные демиелинизирующие полиневропатии, алкогольная полиневропатия, алкогольная миопатия. При этом наряду с клиническими методами активно используются электрофизиологические и морфологические методы исследования.

В 1994 г. клинике нервных болезней было присвоено имя А.Я. Кожевникова. Здесь продолжают жить традиции, заложенные ещё её основателем. Каждый месяц в стенах клиники собирается Московское общество неврологов, председателем которого является академик РАМН Н.Н. Яхно. Другой традицией являются еженедельные общеклинические конференции, посвящённые разбору сложных клинических случаев. В обсуждении больных принимают участие как сотрудники клиники и кафедры, так и, нередко, представители других врачебных специальностей. Описания наиболее интересных случаев публикуются в периодической неврологической печати. С 1996 г. под редакцией Н.Н. Яхно издаётся «Неврологический журнал», а с 2003 — журнал «Боль». С 1991 г. сотрудниками клиники и кафедры защищено 12 докторских и 77 кандидатских диссертаций, издано 7 монографий, 7 практических руководств для врачей, 5 учебных пособий. К настоящему времени состоялось несколько изданий двухтомного руководства по неврологии под редакцией Н.Н. Яхно и Д.Р. Штульмана, в подготовке которого принимали участие многие сотрудники клиники и кафедры.

# Зинаида Александровна Суслина

**И**сполнилось 60 лет одному из крупнейших неврологов нашей страны, директору Научного центра неврологии РАМН, академику РАМН, заслуженному деятелю науки Российской Федерации, лауреату Премии Правительства Российской Федерации, профессору Зинаиде Александровне СУСЛИНОЙ.

После окончания с отличием в 1973 г. 2 МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова Зинаида Александровна пришла в Научно-исследовательский институт неврологии АМН СССР, где прошла блестящий путь от ординатора до директора института. В 1978 г. З.А. Суслина защищает диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Простагландины крови при церебральных гипертонических кризах», а в 1990 г. – докторскую диссертацию «Ишемические нарушения мозгового кровообращения и система простаноидов».

Основные научные интересы З.А. Суслиной на протяжении многих лет связаны с одной из наиболее актуальных проблем неврологии – сосудистой патологией головного мозга. Созданная ею научная школа – яркий пример гармоничного сочетания фундаментальных исследований высокого концептуального и методического уровня с неизменной клинической направленностью.

З.А. Суслиной создано новое оригинальное научное направление – изучение системы гемостаза и гемореологии в ангионеврологии. Проведенные З.А. Суслиной и ее сотрудниками фундаментальные исследования в этой области стали основополагающими для разработки и внедрения в широкую клиническую практику мероприятий по лечению и профилактике ишемических нарушений мозгового кровообращения, подтвердили положение о наличии и исключительной значимости нарушений атромбогенных свойств сосудистой стенки и функциональной активности клеточных элементов крови в развитии поражений мозга у больных атеросклерозом и артериальной гипертонией. В клинике это послужило основой для создания тест-систем для индивидуального подбора оптимальных лекарственных препаратов и терапевтических схем. Впервые в мире З.А. Суслиной была пока-



зана и научно обоснована принципиальная возможность применения малых доз ацетилсалициловой кислоты (1мг/кг веса тела) в качестве антиагреганта для лечения и предупреждения ишемических нарушений мозгового кровообращения. Сегодня это положение стало общепризнанным в современной клинической ангионеврологии. Практическим выходом теоретических исследований З.А. Суслиной явилось создание и производственное освоение препарата «асколонг», антиагрегационные свойства и клиническая эффективность которого подтверждены в ведущих клиниках страны.

Приоритетные исследования, выполненные З.А. Суслиной в рамках концепции гетерогенности ишемического инсульта, неврологических аспектов артериальной гипертонии значительно расширили представления о патогенезе нарушения мозгового кровообращения. Ею было показано, что изменения некоторых физико-химических и биологиче-

ских характеристик крови сопутствуют всем известным видам ишемического инсульта и нередко являются самостоятельной причиной его возникновения. В результате впервые в научную и медицинскую практику введено новое понятие «гемореологическая микро-окклюзия» как подтип острого нарушения мозгового кровообращения. Оригинальные исследования по кардионеврологии, выполненные под руководством З.А. Суслиной, дали возможность по-новому взглянуть на роль кардиальных нарушений в патогенезе ишемического инсульта. Внедрение полученных результатов в клинику позволило существенно улучшить непосредственный исход заболевания, а также прогноз жизни пациентов и профилактику инсульта в масштабах страны.

З.А. Суслина является признанным авторитетом в разработке научных основ клинических исследований лекарственных средств, в том числе проводимых в рамках международных многоцентровых испытаний. Помимо антиагреганта «асколонг» при её непосредственном участии был создан эффективный отечественный препарат антиоксидантного действия «мексидол», что отмечено премией Правительства Российской Федерации в области науки и техники 2002 г.

З.А. Сулина – автор более 350 научных работ, 11 монографий, включая ставшие уже классическими “Очерки ангионеврологии”, “Инсульт: диагностика, лечение, профилактика”, многочисленных изобретений и методических рекомендаций. В этом году увидела свет очередная ее книга “Антитромботическая терапия ишемических нарушений мозгового кровообращения”. З.А. Сулина – председатель Научного Совета по неврологии РАМН и Минздравсоцразвития РФ, заместитель Председателя Президиума Всероссийского общества неврологов, главный редактор журнала «Анналы клинической и экспериментальной неврологии», член редколлегий ведущих отечественных неврологических журналов.

Яркость мышления, обостренное чувство нового, высокая образованность, тонкий юмор и личное обаяние привлекают к ней многочисленных учеников и последователей. Зинаида Александровна – прекрасный организатор науки, сильная творческая личность, блестящий клиницист. Все это позволяет ей эффективно руководить крупнейшим неврологическим учреждением страны, широко известным в Европе и мире, являющимся региональным Центром ВОЗ по цереброваскулярным заболеваниям, клиникой, обладающей высокими научными технологиями, огромным интеллектуальным потенциалом и передовой лечебно-диагностической базой.

*Коллектив Научного Центра неврологии РАМН, редколлегия журнала, издательство, многочисленные друзья и ученики от всего сердца поздравляют Зинаиду Александровну с юбилеем и желают ей новых творческих побед, счастья, здоровья и благополучия.*

# Пациент после ишемического инсульта: необходимость вторичной профилактики и рекомендации экспертов



Конференция «Пациент после ишемического инсульта: необходимость вторичной профилактики и рекомендации экспертов».

Слева направо: глава Департамента неврологии и центра инсульта госпиталя Биша в Париже проф. П. Амаренко, ученый секретарь Научного центра неврологии РАМН проф. М.М. Танащян, заместитель директора этого центра проф. М.А. Пирадов.

**Н**есмотря на определенные успехи, достигнутые в области лечения сердечно-сосудистых заболеваний, нарушения мозгового кровообращения являются важнейшей медико-социальной проблемой во всех экономически развитых странах мира. В нашей стране заболеваемость и смертность населения от них все еще остаются неоправданно высокими, что свидетельствует о необходимости усиления прежде всего профилактических мероприятий, направленных на устранение и коррекцию основных факторов риска – атеросклероза и артериальной гипертонии.

Научный центр неврологии РАМН при поддержке Группы Санофи-Авентис разработал и начал осуществление образовательной программы для врачей-неврологов по основным направлениям первичной и вторичной профилактики нарушений мозгового кровообращения. Целью этого проекта является широкое внедрение современных мировых стандартов профилактики ишемического инсульта по всей России, одной из важнейших составляющих которого является эффективная антиагрегантная терапия.

4 апреля 2009 г. в гостинице «Империл Парк Отель» прошла конференция с международным участием «Пациент после ишемического инсульта: необходимость вторичной профилактики и рекомендации экспертов» при поддержке Группы Санофи-Авентис. Участниками конференции стали более 30 ведущих специалистов-неврологов – ведущих кафедрами, профессоров и доцентов, главных неврологов областей и краев из всех регионов России. Каждый из них имеет богатый врачебный и научный опыт, а также опыт лекторского мастерства.

В качестве почетного гостя на конференции выступил глава Департамента неврологии и центра инсульта госпиталя Биша в Париже профессор Пьер Амаренко. Г-н Амаренко является одним из известных мировых экспертов в области неврологии. Под его непосредственным руководством проводятся важнейшие клинические испытания различных неврологических препаратов, на основе которых разрабатываются современные Европейские рекомендации по профилактике и лечению основных цереброваскулярных заболеваний. В своем выступлении, посвященном «Вторичной профилактике ишемического инсульта в свете Европейских рекомендаций», а также последовавших многочисленных вопросах профессор Амаренко в очень интересной форме – сочетании теоретических данных и клинических примеров – преподнес основные пункты необходимых лечебных мероприятий, показал их значимость с позиций доказательной медицины и отразил собственный взгляд по ряду дискуссионных проблем.

После доклада г-на Амаренко перед участниками конференции выступили ведущие российские специалисты по профилактике и лечению ишемического инсульта: заместитель директора Научного центра неврологии РАМН, заведующий отделением нейрореанимации профессор М.А. Пирадов и ученый секретарь этого центра, заведующая отделением общей ангионеврологии профессор М.М. Танащян, которые рассказали о развитии этого заболевания, его тяжелых последствиях, особой важности вторичной профилактики и собственном успешном опыте лечения антитромботическими препаратами. По результатам многочисленных мультицентровых исследований установлено, что самый действенный препарат этого класса – Плавикс (МНН Клопидогрель), который в

значительной степени лишен побочных эффектов и осложнений, прежде всего желудочно-кишечных, характерных для других представителей данного ряда.

Российскими врачами, в том числе неврологами, к настоящему времени накоплен большой клинический опыт применения Плавикса у больных с ишемическими инсультами и транзиторными ишемическими атаками, о чем участники конференции обменялись мнениями в ходе работы «круглого стола». Практически все выступавшие затронули наиболее актуальные аспекты вторичной профилактики, рассказали о проблемах и путях их преодоления в регионах.

Во второй день был проведен тренинг «Мастерская профессионального лектора», где участникам конференции были представлены наиболее важные аспекты подготовки и проведения научных презентаций.

В рамках этого же проекта 22 апреля 2009 г. в Москве в гостинице «Ренессанс» прошла телеконференция «Пациент после ишемического инсульта: необходимость вторичной профилактики и рекомендации экспертов».

Видеоконференция охватила все крупные города России, в ней приняли участие более 900 неврологов – специалистов из Владивостока, Хабаровска, Омска, Новосибирска, Красноярска, Иркутска, Кемерово, Перми, Уфы, Челябинска, Казани, Ростова-на-Дону и Екатеринбурга. Выступления профессоров М.А. Пирадова и М.М. Танашян и запись выступления профессора П. Амаренко вызвали чрезвычайно активную теледискуссию, которая продолжалась около 3 часов. По мнению многих участников, подобные мероприятия – важный вклад в реализацию и внедрение стратегически важной для России программы предотвращения нарушений мозгового кровообращения, в связи с чем были высказаны пожелания о проведении их на регулярной основе с привлечением мировых лидеров в области цереброваскулярных заболеваний.



Проф. П. Амаренко



Участники конференции