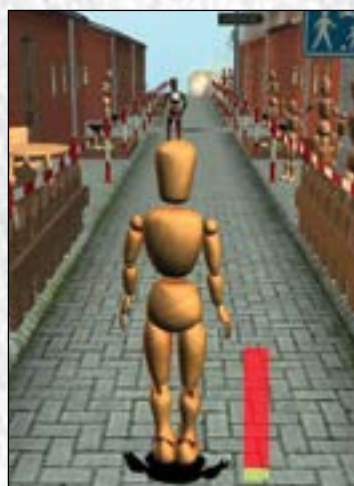


Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

3



Оригинальные статьи

Клиническая неврология

- Виртуальная реальность в нейрореабилитации
- Коррекция равновесия и ходьбы после инсульта
- Качество жизни больных после стентирования позвоночных артерий
- МРТ изменения головного мозга при артериальной гипертензии
- Субклинические церебральные проявления при артериальной гипертензии

Экспериментальная неврология

- L-лизина эсцинат при ишемии спинного мозга
- Транскраниальная электростимуляция при остром повреждении головного мозга

Технологии

- Эндоваскулярные методы реканализации в лечении инсульта

Клинический разбор

- Энцефалопатия Хашимото
- Задняя корковая атрофия – вариант локальных атрофий мозга

Научный обзор

- Головная боль напряженного типа

Юбилей

- К 100-летию со дня рождения Л.М. Поповой

Информация

- IV Национальная олимпиада для студентов старших курсов медицинских вузов «Будущие неврологи XXI века»

Берлитион®

тиоктовая кислота

ЭНДОГЕННЫЙ АНТИОКСИДАНТ ПРЯМОГО И НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ¹

Теперь 3 формы:

600 мг ампулы



300 мг ампулы



300 мг таблетки



Широкая линейка доз и лекарственных форм¹

- Патогенетическое лечение диабетической полинейропатии²
- Антиоксидантная защита нервных волокон от воздействия свободных радикалов¹
- Способствует восстановлению болевой и тактильной чувствительности при диабетической полинейропатии³

Краткая информация по медицинскому применению лекарственных препаратов Берлитион®300 и Берлитион®600

Международное непатентованное название: тиоктовая кислота.

Показания: диабетическая полинейропатия; алкогольная полинейропатия.

Противопоказания: повышенная чувствительность к тиоктовой (α-липовой) кислоте или другим компонентам препарата; беременность, период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; дефицит лактазы, наследственная непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (для таблетированной формы).

Способ применения и дозы. В начале лечения препарат назначают внутривенно капельно в суточной дозе 300-600 мг. Перед применением содержимое ампул разводят в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят внутривенно капельно медленно, в течение не менее 30 минут. Поскольку действующее вещество чувствительно к свету, раствор для инфузии готовят непосредственно перед применением. Защищенный от света раствор может храниться примерно в течение 6 часов. Курс лечения составляет 2-4 недели. Затем переходят на поддерживающую терапию таблетированной формой препарата (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) в дозе 300-600 мг в сутки.

Таблетки принимают натощак, приблизительно за 30 минут до приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Возможно длительное применение препарата.

1. Инструкции по применению препарата Берлитион®300 № ПН011433/01-060711 с изменениями от 26.09.2014, препарата Берлитион®300 № ПН011434/01-020911 с изменениями от 06.06.2012, препарата Берлитион®600 № ЛП-001615-280312.

2. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. Diabetes Care 2010; 33:2285-2293.

3. Ziegler D., Nowak H., Kempfer P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α-lipoic acid: a meta-analysis // Diabetic Medicine, 2004, Vol.21, P.114-121

та. Продолжительность курса лечения и необходимость его повторения определяются врачом.

Побочные эффекты. Со стороны нервной системы: изменение или нарушение вкусовых ощущений, диплопия, судороги. Со стороны системы гемостаза: пурпура, тромбоцитопатия. Со стороны обмена веществ: снижение уровня глюкозы в плазме крови (из-за улучшения усвоения глюкозы). Со стороны иммунной системы: аллергические реакции, такие как кожная сыпь, крапивница (уртикарная сыпь), зуд, в единичных случаях – анафилактический шок. Местные реакции (при применении парентеральных форм): чувство жжения в месте введения. Прочие (при применении парентеральных форм): при быстром внутривенном введении наблюдались самопроизвольно проходящие повышение внутричерепного давления (чувство тяжести в голове) и затруднение дыхания.

Условия хранения: при температуре не выше 25°C, в защищенном от света месте.

Не замораживать.

Лекарственное средство хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптеки: по рецепту.

Подробная информация о препарате содержится в инструкциях по применению препарата Берлитион®300 № ПН011433/01-060711 с изменениями от 26.09.2014, препарата Берлитион®300 № ПН011434/01-020911 с изменениями от 06.06.2012, препарата Берлитион®600 № ЛП-001615-280312. Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини»
123317, Москва, Пресненская набережная, д. 10
БЦ «Башня на Набережной», блок Б
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01
<http://www.berlin-chemie.ru>



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

Главный редактор

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

Заместители главного редактора

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

Ответственный секретарь

Е.В. Гнедовская — к.м.н.

Редакционная коллегия

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

Редакционный совет

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

Editor-in-Chief

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

Deputy Editors

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

Executive Editor

E.V. Gnedovskaya — Ph.D.

Editorial Board

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

Editorial Council

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

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

Annals of clinical and experimental neurology

Том 10. № 3 2016
www.annaly-nevrologii.ru

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

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

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

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

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия 16 февраля 2007 года. Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-27224.

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

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

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

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

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

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

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

На 1-й с. обложки: рис. 3-4 из статьи А.Е. Хижниковой и др. (с. 9-10)

В номере:

Оригинальные статьи

5

Клиническая неврология

Виртуальная реальность как метод восстановления двигательной функции руки

*А.Е. Хижникова, А.С. Клочков, А.М. Котов-Смоленский, Н.А. Супонева, Л.А. Черникова
ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)*

Virtual reality as an upper limb rehabilitation approach

*A.E. Khizhnikova, A.S. Klochkov, A.M. Kotov-Smolenskiy, N.A. Suponeva, L.A. Chernikova
Research Center of Neurology, Moscow, Russia*

Восстановление статолокомоторных функций при вестибулоатактическом синдроме в восстановительном периоде инсульта

13

*С.А. Кайгородцева, М.В. Аброськина, С.В. Прокопенко, С.Б. Исмаилова
ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Минздрава РФ, Кафедра нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО (Красноярск, Россия)*

Recovery of static and locomotor functions in patients with the vestibular-atactic syndrome during the recovery from cerebrovascular accident

*S.A. Kaygorodtseva, M.V. Abros'kina, S.V. Prokopenko, S.B. Ismailova
V.F. Voyno-Yasenskiy Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russia*

Качество жизни пациентов после транслюминальной баллонной ангиопластики со стентированием позвоночных артерий

20

*М.Ю. Максимова, Ж.Н. Сермагамбетова, С.И. Скрылев, А.Ю. Кошечев, В.Л. Шчапкин, И.А. Синицын
ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)*

Quality of life in patients with transluminal balloon angioplasty and stenting of the vertebral arteries

*M.Yu. Maksimova, Zh.N. Sermagambetova, S.I. Skrylev, A.Yu. Koshcheev, V.L. Shchipakin, I.A. Sinitsy
Research Center of Neurology, Moscow, Russia*

МРТ изменения головного мозга при асимптомной впервые диагностированной артериальной гипертензии

25

*Л.А. Добрынина, Е.В. Гнедовская, А.Н. Сергеева, М.В. Кротенкова, М.А. Пирадов
ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)*

Changes in the MRI brain picture associated with newly diagnosed asymptomatic arterial hypertension

*L.A. Dobrynina, E.V. Gnedovskaya, A.N. Sergeeva, M.V. Krotenkova, M.A. Piradov
Research Center of Neurology, Moscow, Russia*

Субклинические церебральные проявления и поражение
головного мозга при асимптомной впервые диагностированной
артериальной гипертензии

33

*Л.А. Добрынина, Е.В. Гнедовская, А.Н. Сергеева, М.В. Кротенкова, М.А. Пирадов
ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)*

Subclinical cerebral manifestations and changes of brain associated
with newly diagnosed asymptomatic arterial hypertension

*L.A. Dobrynina, E.V. Gnedovskaya, A.N. Sergeeva, M.V. Krotenkova, M.A. Piradov
Research Center of Neurology, Moscow, Russia*

Экспериментальная неврология

40

Морфофункциональная оценка действия L-лизина эсцината
при экспериментальной ишемии спинного мозга у крыс

*Г.В. Пономарев, А.А. Шмонин, А.Г. Шумеева, К.Т. Алиев, Т.Д. Власов, Е.В. Мельникова, А.А. Скоромец
ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»
Минздрава России; ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»
Минздрава России (Санкт-Петербург)*

Morphological and functional assessment of the effect of L-lysine aescinat in rats
with experimental ischemia of the spinal cord

*G.V. Ponomarev, A.A. Shmonin, A.G. Shumeeva, K.T. Aliyev, T.D. Vlasov, E.V. Mel'nikova, A.A. Skoromets
I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia
V.A. Almazov North-West Federal Medical Research Center, Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia*

Эффекты транскраниальной электростимуляции при экспериментальном
ишемическом инсульте и черепно-мозговой травме

45

*С.А. Занин, А.Х. Каде, А.И. Трофименко, Е.Е. Байкова, В.В. Оноприев
ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Краснодар, Россия)*

The effect of transcranial electrical stimulation of brain endorphinergic mechanisms on the blood
 β -endorphin level in experimental ischemic stroke and traumatic brain injury

*S.A. Zanin, A.Kh. Kade, A.I. Trofimenko, E.E. Baykova, V.V. Onopriev
Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia*

Технологии

50

Новые возможности эндоваскулярных методов реканализации в лечении
острого ишемического инсульта

*М.А. Кутлубаев, Л.Р. Ахмадеева
Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова,
Башкирский государственный медицинский университет (Уфа, Россия)*

New opportunities in the use of endovascular methods of recanalization in the management
of ischemic stroke

*M.A. Kutlubayev, L.R. Akhmadeeva
G.G. Kuvatov's Republican Clinical Hospital, Ufa, Russia
Bashkir State Medical University, Ufa, Russia*

Клинический разбор

56

Статус острых симптоматических приступов у пациентки с тиреотоксикозом: энцефалопатия Хашимото (описание клинического случая)

Ю.В. Токарева, А.С. Котов, Е.И. Семенова, Ю.В. Елисеев, М.В. Романова, М.А. Алакова, И.В. Мисникова, И.В. Комердус
ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (Москва)

Status of acute symptomatic attacks in a female patient with thyrotoxicosis: Hashimoto's encephalopathy. Case report

Tokareva Yu.V., Kotov A.S., Semenova E.I., Eliseev Yu.V., Romanova M.V., Alakova M.A., Misnikova I.V., Komerdus I.V.
M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

Задняя корковая атрофия — вариант прогрессирующих локальных атрофий головного мозга

61

А.В. Белопасова, А.С. Кадыков, Е.С. Бердникович, Е.М. Кашина
ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва); ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» МЗ РФ (Москва)

Posterior cortical atrophy as a variant of progressive local brain atrophy

A.V. Belopasova, A.S. Kadykov, E.S. Berdnikovich, E.M. Kashina
Research Center of Neurology, Moscow, Russia, Medical Rehabilitation Center, Ministry of Healthcare, Moscow, Russia

Научный обзор

67

Головная боль напряженного типа

Максимова М.Ю., Хохлова Т.Ю., Пирадов М.А.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, Кафедра нервных болезней стоматологического факультета
Московского государственного медико-стоматологического университета, Москва, Россия

Tension-type headache

M.Yu. Maximova, T.Yu. Khokhlova, M.A. Piradov
Research Center of Neurology, Moscow, Russia
Department of nervous diseases, Faculty of Dentistry, Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Юбилей

75

К 100-летию со дня рождения Л.М. Поповой

Информация

77

IV Национальная олимпиада для студентов старших курсов медицинских вузов «Будущие неврологи XXI века»

Виртуальная реальность как метод восстановления двигательной функции руки

А.Е. Хижникова, А.С. Клочков, А.М. Котов-Смоленский, Н.А. Супонева, Л.А. Черникова

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Последствия перенесенных нарушений мозгового кровообращения серьезно снижают качество жизни пациентов. Одной из наиболее приоритетных задач восстановления бытовой и социальной активности пациентов является восстановление базовых моторных навыков, таких как: способность достигнуть объект, манипулировать им, координировать движения двух рук. Для успешного восстановления движений необходимо проведение тренировок в среде, максимально приближенной к реальной, активное участие пациента, а также наличие интерактивной обратной связи, позволяющей пациенту контролировать правильность выполнения двигательной задачи и корректировать собственные усилия. С развитием компьютерных технологий появилась возможность усовершенствовать классические подходы в реабилитации пациентов, перенесших инсульт. Для соблюдения данных условий и успешного целенаправленного обучения конкретной двигательной задаче активно применяются технологии виртуальной реальности (VR). Технической основой VR послужили компьютерное моделирование и компьютерная имитация, а также трехмерная визуализация, позволяющая реалистично отображать движение на экране. Данные технологии позволяют воссоздать необходимое рабочее пространство для тренировки моторного навыка, обеспечить интерактивную обратную связь и высокую интенсивность реабилитации. В статье приведена информация о развитии подобных технологий в области двигательной реабилитации функций верхней конечности, сравнительный анализ применяемых и разрабатываемых в настоящий момент систем и перспективы развития VR в нейрореабилитации.

Ключевые слова: инсульт, реабилитация, виртуальная реальность, двигательная реабилитация, моторика руки, ричинг.

Введение

Среди всех неврологических заболеваний инсульт занимает ведущее место по инвалидизации взрослого населения во всем мире. Последствия перенесенных нарушений мозгового кровообращения серьезно снижают качество жизни пациентов. Согласно prognostическим данным ВОЗ, количество инсультов в Европе увеличится с 1 100 000 в год (2000 г.) до более чем 1 500 000 в год к 2025 г. [43]. По данным Регистра инсульта НИИ неврологии РАМН, к концу острого периода инсульта гемипарезы наблюдались у 81,2% выживших пациентов, в т.ч. гемиплегия (полное отсутствие движений в руке, ноге) – у 11,2%, грубый и выраженный гемипарез – у 11,1%, легкий и умеренный гемипарез – у 58,9% пациентов. Успешное восстановление моторной функции руки происходит лишь в 20% случаев [13, 41]. Кисть и верхняя конечность человека являются наиболее развитым и эффективным инструментом-органом, представляя собой сложную кинематическую цепь, состоящую из суставов плечевого пояса, локтевого и лучезапястного суставов, а также суставов кисти. У пациентов с постинсультными двигательными нарушениями в первую очередь нарушаются базовые моторные функции руки, такие как: способность достигнуть объект, манипулировать им, а также координировать движения двух рук. К основным причинам подобных нарушений можно отнести мышечную слабость, повышение мышечного тонуса и, как следствие, изменения межсуставной координации движений, последовательности активации различных групп мышц [15, 16, 21]. Также большие со спастическими парезами в кисти испытывают трудности при дозировании мышечного усилия, например, при сгибании пальцев, а также разгибании пальцев после того, как предмет был схвачен и удерживался в руке некоторое время [5, 40].

Согласно Л.Г. Ткачевой и Г.Р. Столяровой [3], а также J.H. Carr и R.V. Shepherd [19], основной задачей реабилитации больного является восстановление его двигательных функций, более сходные с теми, которые он имел до момента возникновения у него неврологических нарушений. Для успешного восстановления движений необходимо проведение тренировок в среде, максимально приближенной к реальной, активное участие пациента, а также наличие интерактивной обратной связи, позволяющей пациенту контролировать правильность выполнения двигательной задачи и корректировать собственные усилия. Зачастую степень выраженности двигательных нарушений и ограниченные возможности воссоздания мультифункциональной среды значительно ограничивают возможности двигательной реабилитации.

С развитием компьютерных технологий появилась возможность усовершенствовать классические подходы в реабилитации пациентов, перенесших инсульт. Широкое распространение получили такие виды реабилитационных направлений, как роботизированная и механотерапия [1, 4, 7, 9]. Параллельно с этими методами стала развиваться технология, получившая впоследствии название виртуальная реальность (VR) [6, 8]. Впервые термин «виртуальная реальность» был введен J. Lanier в 1989 г. [34]. Технической основой VR послужили компьютерное моделирование и компьютерная имитация, а также ускоренная трехмерная визуализация, позволяющая реалистично отображать движение на экране.

Несомненными достоинствами этой технологии являются возможность достижения большей интенсивности тренировок на фоне усиления обратной сенсорной связи и создание индивидуального виртуального пространства для

каждого больного в соответствии с его двигательными возможностями. Для реализации ВР используются различные компьютерные платформы, игровые консоли, 3D очки и шлемы. Все это позволяет применять ВР не только в стационарных условиях, но и проводить тренировки с применением ВР в домашних условиях. Являясь, прежде всего, обратной сенсорной связью, ВР представляет собой мощный инструмент для повышения мотивации больного как в качестве самостоятельной методики, так и будучи интегрированным в современные реабилитационные технологии.

История появления виртуальной реальности

Первый прототип виртуальной реальности был разработан М. Heilig в 1962 г. и получил название «Сенсорам». Данная система погружала зрителя в виртуальную реальность при помощи короткометражных фильмов, сопровождавшихся обонятельными, осязательными и звуковыми эффектами.

В 1967 г. I. Sutherland и его студентом В. Spoul было сконструировано устройство, считающееся прототипом ВР, — шлем виртуальной реальности. Изображение на шлем генерировалось при помощи компьютера. Эта система была примитивной с точки зрения пользовательского интерфейса, а низкий уровень реалистичности препятствовал глубокому вовлечению пользователя в виртуальное пространство; тем не менее, устройство позволяло изменять изображение соответственно движениям головы, что обеспечивало зрительную обратную связь. Шлем был настолько тяжел, что для использования приходилось подвешивать его к потолку. Грозный вид устройства послужил основой для названия «Дамоклов меч».

В 1970-х гг. компьютерная графика полностью заменила видеосъемку, до того использовавшуюся в симуляторах. Первой такой системой стала Aspen Movie Map, созданная в Массачусетском технологическом институте в 1977 г. [37]. В ней использовалось примитивное виртуальное моделирование города Аспен, штат Колорадо (известного горнолыжного курорта). Эта программа симулировала прогулку по улице города в одном из трех режимов, основанных на реальных фотографиях, а также трехмерной модели города.

Первым широко признанным устройством для управления рукой в виртуальном пространстве стала перчатка Digital Data Entry Glove (рис. 1), разработанная Г. Граймсом в 1981 г. [26]. Она была предназначена для создания буквенно-цифровых символов в компьютерном пространстве и предложена в качестве альтернативы клавиатуре. Впоследствии перчатку использовал Д. Ланьер как метод манипулирования предметами в виртуальном пространстве, созданном при помощи виртуального шлема.

Позднее, в 1990-х гг., идею использования виртуальной реальности подхватили разработчики видеоигр. В 1991 г. компанией Sega разработаны гарнитуры Sega VR для аркадных игр, состоящие из изображения на LCD-экране, стереонаушников и инерционных датчиков, которые позволяли системе отслеживать и реагировать на движения головы пользователя. В 1995 г. компанией Nintendo была выпущена 32-битная игровая система Virtual Boy, которая использовала для вывода трехмерной графики несколько оттенков красного цвета. Однако все эти системы были дорогостоящими и неудобными в использовании, поэтому разработчикам пришлось отказаться от выпуска этих устройств.



рис. 1: Перчатка Digital Data Entry Glove.

(<http://www.cs.ru.ac.za/research/g0712273/images/project/2.1.grimesddeglove600x300.png>)

Следующим витком развития ВР стала виртуальная комната. Впервые концепция такой комнаты была предложена в 1992 г. в университете Чикаго и получила название «CAVE» (Cave Automatic Virtual Environment) [22]. Иллюзия погружения создавалась путем проецирования 3D компьютерной графики в кубе, состоящем из экранов, полностью окружающих объект.

Технологии ВР продолжают активно развиваться в настоящее время и широко используются в различных областях науки, техники, медицины, в обучении и повседневной жизни. В последние годы ВР активно используется в индустрии развлечений, а также в качестве способа для обучения профессиям, где эксплуатация реальных устройств и механизмов связана с повышенным риском либо связана с большими затратами (пилот самолёта, машинист поезда, диспетчер, водитель и т.п.).

Несмотря на долгий путь развития, идея использования виртуальной реальности как метода реабилитации пациентов возникла только в 90-х годах XX века. Впервые идея использовать терапию посредством ВР была предложена психиатром R. Lemson в 1993 г. для терапии пациентов с различными фобиями и тревожными расстройствами [35]. В 1997 г. в США был разработан симулятор для адаптации и лечения посттравматического стрессового расстройства у солдат, вернувшихся с войны. В дальнейшем подобная установка стала применяться в лечении других психических расстройств, таких как депрессии, бессонница, фобии [32].

Стоит упомянуть, что одним из основных направлений в медицине, применяющих ВР, является реабилитация. В последнее десятилетие ВР активно используется в качестве самостоятельной методики, так и интегрированной в другие реабилитационные системы технологий. Особый интерес вызывает применение ВР совместно с технологией мозг-компьютер интерфейса. В основе разработок лежит управление виртуальными объектами, используя в качестве контроллера воображение движения руки [2]. Подобная концепция открывает новые возможности не только для погружения в виртуальную среду, но также для реабилитации пациентов с грубым парезом или пlegией. Наиболее широкое распространение данная методика получила именно в реабилитации пациентов с двигательными нарушениями руки вследствие неврологического дефицита (рис. 2).

То, что движения руки в физической и виртуальной средах идентичны, было показано еще в 2004 г. А. Viau и А. Feldman [44]. В данном исследовании кинематика движений при достижении, захвате мяча, переносе и отпускании его изучалась как в реальной, так и в виртуальной среде.

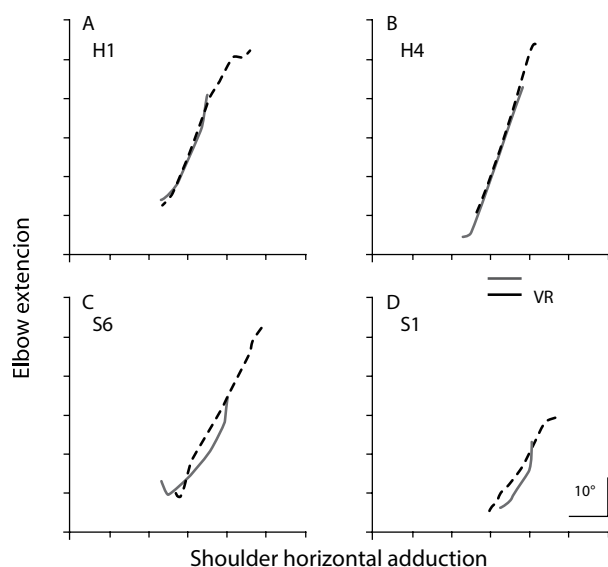


рис. 2: Траектория движения в виртуальной (пунктирная линия) и физической (черная линия) средах. (Viau A. et al. Reaching in reality and virtual reality. Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation, 2004)

Было показано, что, несмотря на некоторые различия в движениях, обусловленных, вероятнее всего, использованием двухмерной реальности и отсутствием тактильной обратной связи в виртуальной среде, стратегия движения в обеих средах идентична. Таким образом, для обучения пациента с двигательным дефицитом наиболее целесообразно применение трехмерной виртуальной среды, обеспечивающей глубину при достижении определенного объекта, а также наличие тактильной обратной связи, которая дает наиболее приближенный к реальным условиям захват в виртуальной среде. В своем исследовании G. Lewis и соавт. [36] показали, что проведение функциональных тренировок с использованием виртуальной среды способствует повышению мотивации пациентов и, как следствие, увеличению количества повторений движений.

Классификация виртуальной реальности

Существующие к настоящему времени системы ВР можно разделить на два крупных класса [30]:

Первый класс – настольная ВР:

- погружение в ВР – через «окно» (экран компьютера);
- взаимодействие с ВР – управление частью тела или объектом через контроллер (мышь, джойстик, гироскоп, перчатка);
- вид ВР – от первого или от третьего лица.

Второй класс – иммерсионная ВР:

- погружение в ВР – полное интерактивное погружение (шлем ВР);
- взаимодействие с ВР – с помощью перчатки или костюма, иногда с тактильной обратной связью;
- вид ВР – только от первого лица.

Выделение остальных видов и типов виртуальных миров может меняться в зависимости от области применения технологии ВР.

Для систем ВР, созданных на базе игровых платформ, наиболее актуальна классификация 2011 г. [25], согласно которой виртуальные системы для реабилитации подразделяются:

1. По фокусировке на движениях:
 - А. Системы с фокусировкой на движениях верхних конечностей.
 - Б. Системы с фокусировкой на движениях нижних конечностей.
 - В. Системы с фокусировкой на движениях всего тела.
2. По наличию упражнений для тренировки когнитивных функций:
 - А. Системы с когнитивными тренировками.
 - Б. Системы без когнитивных тренировок.
3. По отслеживанию качества (точности) выполняемого движения:
 - А. Системы, способные отслеживать качество (точность) движения.
 - Б. Системы, не способные отслеживать качество (точность) движения.
4. По возможности тренировать опорную функцию позвоночника:
 - А. Системы с возможностью проведения тренировок сидя.
 - Б. Системы с возможностью проведения тренировок стоя.

Использование виртуальной реальности при восстановлении функции руки

Несмотря на растущее количество систем виртуальной реальности, в настоящее время отсутствуют общие подходы к разработке функциональных упражнений для восстановления моторики руки. Из множества комплексных движений руки наиболее частыми являются достижение удаленно расположенного объекта и его захват. Данные движения не являются строго стереотипными и меняются в зависимости от окружающей обстановки. Тем не менее в подавляющем большинстве законченных на настоящий момент исследований в качестве тренировочной парадигмы применялись вариации движения, направленного на достижение удаленно расположенного объекта и/или его захват.

В качестве инструментального компонента для создания виртуального пространства применяются как специализированные комплексы, так и игровые консоли или их элементы. В качестве программного обеспечения могут использоваться как специально созданные программы функционального тренинга с элементами игровой среды, так и не ориентированные на реабилитацию игры, в которых требуется активное движение руки для управления игровым процессом.

Для точного распознавания и регистрации движений часто применяются контактные методы взаимодействия с виртуальным пространством, такие как сенсорные перчатки, костюмы, джойстики, экзоскелеты и пр.

В 2001 г. D. Jask и R. Voian одними из первых использовали систему виртуальной реальности для реабилитации функции руки. В исследовании была использована сенсорная перчатка (CyberGlove), подключенная к персональному компьютеру [29]. На фоне интенсивных реабилитационных мероприятий дополнительные занятия с использова-

нием ВР способствовали увеличению скорости и объема движений в большом пальце, а также силы сжатия в паретичной руке при шаровидном захвате.

Данный вид захвата наиболее часто применяется как в клинической и биомеханической оценке функций кисти, так и в качестве функционального упражнения в реабилитации. Шаровидный захват является наиболее распространенным в быту и повседневной активности и обеспечивается равномерным сгибанием всех пальцев кисти в межфаланговых и пястно-фаланговых суставах и расположением их вокруг шаровидного тела. В связи с этим парадигма шаровидного захвата наиболее часто применяется в качестве тренировочной модели в условиях ВР.

В 2009 г. S. Adamovich и соавт. использовали дополнительно подключенные к сенсорной перчатке приводы, обеспечивающие сопротивление активным движениям, тем самым создав ощущение реального объекта [10]. Было показано, что постоянно оказываемое пневматическое сопротивление позволяет поддерживать определенный уровень силы сжатия пальцев, согласованный с моделью упражнения, заданной в системе. Тем самым данная система позволяет тренировать как изолированные движения в пальцах, так и различные виды захватов при правильно заданных параметрах, что может эффективно использоваться в реабилитации дистальных отделов руки.

Оценивая возможность тренировки одновременно захвата и способности дотянуться до объекта, A. Merians и соавт. в 2011 г. предложили совместить технологии сенсорной перчатки и ассистирующей роботизированной технологии Haptic Master robot (Moog FCS Corporation), позволяющие одновременно тренировать как дистальные, так и проксимальные отделы руки [38]. В проведенном исследовании у пациентов, перенесших инсульт, для тренировки дистальных отделов использовался симулятор игры на фортепиано, а для проксимальных – достижение объекта (поймать птицу). Анализ полученных данных показал, что на фоне проводимых тренировок улучшается точность, скорость и координация движений, а также увеличивается объем активных движений в пястно-фаланговых и лучезапястном суставах. Результаты данного исследования послужили обоснованием применения сопряженной методики, позволяющей включать в работу все отделы руки для обеспечения целенаправленного комплексного движения.

В 2010 г. проводилось исследование эффективности тренировок достижения объекта и шаровидного захвата на бесконтактной системе ВР Rehabilitation Gaming System (RGS) у пациентов, перенесших инсульт [18]. Данная система оснащена видеокамерой, фиксирующей положение цветных маркеров, расположенных на кисти и предплечье. В виртуальной среде отражалось положение обеих рук и выполнялись определенные задания (дотянуться до летящего меча и захватить его). Тренировка проводилась как для здоровой, так и для паретичной руки с автоматической настройкой уровня сложности тренировки. Полученные данные выявили значительное увеличение показателей времени реакции и силы сжатия кисти, однако не наблюдалось статистически значимых улучшений в показателях скорости движения в паретичной руке. В продолжение исследования анализировались данные эффективности тренировок на системе RGS с тактильной обратной связью, а также совместно с бимануальным тренингом на системе с разгрузкой веса руки Arneo Spring [17]. Анализ получен-

ных данных показал, что во всех группах наблюдались статистически значимые улучшения показателей, оцениваемых клиническими шкалами Barthel Index, Motricity Index, CAHAI, а также раздела шкалы Fugl-Meyer Assessment Scale для руки и кисти. В то же время достоверных данных, свидетельствующих об уменьшении степени спастичности, получено не было. Было показано, что улучшения, достигнутые на занятиях на каждой из систем, сохранялись даже спустя 3 месяца после курса реабилитации. Самые высокие показатели улучшения двигательной функции руки были достигнуты в группе, получавшей ВР с тактильной обратной связью, что говорит о ее большой значимости в восстановлении движений.

В 2014 г. M. Agostini и соавт. предложили использовать в качестве тактильной обратной связи реальный объект. К примеру, если заданием в виртуальной реальности было взять мяч и опустить его в корзину, то в руки пациенту давался реальный мяч [31]. Помимо этого, инструктор создавал последовательность двигательных задач, которая отображалась на экране, и траекторию движения, которую пациенту необходимо было повторить, например, взять бутылку и перелить из нее воду в стакан в виртуальной среде. Траектория движения пациента отображалась на экране после каждого завершеного упражнения, и пациент мог корректировать ее в последующем. Анализ полученных данных показал, что использование подобной системы в дополнение к стандартной реабилитационной программе в большей степени способствует улучшению моторики в руке, чем использование только традиционной реабилитации.

Возможность обеспечить в виртуальной среде многокомпонентную обратную связь во время выполнения сложной функциональной задачи значительно расширяет возможности двигательной реабилитации, позволяя задействовать механизмы переобучения двигательного контроля.

Эволюция технологий сделала системы ВР более доступными, что привело к их активной интеграции в игровой индустрии. Компании Sony, Nintendo и Microsoft внедрили ряд игровых консолей с технологией ВР, для реализации которой применялись инфракрасные сенсоры, видеокамера или контроллеры со встроенными датчиками акселерометрами.

В начале 2000-х гг. подобные системы стали активно использовать для реабилитации неврологических пациентов. В 2010 г. впервые в России на базе ФГБНУ НЦН был изучен эффект двигательного обучения в условиях технологии виртуальной реальности [8]. С этой целью использовали аппаратуру Sony PlayStation II с видеовходом изображения через цветную цифровую видеокамеру и анимационную компьютерную программу EyeToy Play-3 для реабилитации 47 пациентов с постинсультным парезом руки в возрасте от 21 до 76 лет, со средней давностью заболевания около 8 месяцев. Тренировка проводилась по 20–30 мин 5 раз в неделю, курс состоял из 10 процедур. Эффект обучения оценивался клинически (по шкале Motor Assessment Scale, MAS) и биомеханически с помощью электромагнитной трекинг-системы Mini Birds ("Ascension Technology Corporation", США). Показано, что использование технологии ВР особенно эффективно у больных с локализацией очага в правом полушарии, оно способствует уменьшению степени пареза не только в проксимальных отделах руки, на тренировку которых в основном направлены игровые задания, но также и в кисти, что можно объяснить с по-

зиции нейропластичности мозга. Кроме того, повышается точность попадания в цель, уменьшается кривизна траектории движения и снижается время, затраченное на выполнение двигательного задания в целом.

Внедрение экономически доступных систем виртуальной реальности в рутинную реабилитационную практику побудило многих исследователей задаться вопросом сравнения эффективности как методик погружения в ВР, так и программного обеспечения, специализированных систем ВР и игровых консолей с элементами ВР.

В 2010 г. G. Saposnik и соавт. было проведено сравнительное исследование эффективности функциональных упражнений и игр в виртуальном пространстве, созданном на базе игровой консоли Nintendo Wii для тренировки движений в руке у пациентов, перенесших инсульт [42]. В основной группе в дополнение к стандартной реабилитационной программе применялась тренировка на игровой платформе Nintendo Wii, при помощи которой тренировались сгибание и разгибание плеча (игра боулинг), ротация плеча, супинация и пронация кисти (теннис). В группе сравнения дополнительным методом послужила развлекательная программа в виде настольных игр. По сравнению с пациентами в развлекательной группе у участников, получивших Nintendo Wii, отмечалось значительное улучшение времени реакции – в среднем на 7 сек (Wolf Motor Function Test).

При изучении механизма действия ВР на восстановление двигательной функции в руке применяется метод функциональной МРТ (фМРТ). Если посмотреть на результаты фМРТ пациента до занятия на системе ВР и после, то очевидна разница в локализации зон активации коры. В проведенном в 2013 г. исследовании [12] было показано, что после тренировок на системе виртуальной реальности, созданной при помощи сенсора Kinect, отмечается активация противоположной сенсомоторной коры у пациентов с гемипарезом в отличие от здоровых испытуемых. Парадигма, используемая при фМРТ, представляла собой сжатие пальцев. В результате был сделан вывод, что у пациента, перенесшего инсульт, происходит реорганизация коры головного мозга, за счет чего и происходит восстановление движений в пораженной конечности.

В 2014 г. группа австралийских исследователей [39] провела анализ эффективности использования коммерческих видеоигр для реабилитации функции верхних конечностей у больных, перенесших инсульт. Авторами были проанализированы 13 исследований, 3 из которых были рандомизированными. В качестве игровых систем использовались: Nintendo Wii (10), EyeToy PlayStation (2), CyWee Z (1). Лучшие показатели восстановления функции верхних конечностей (объем движения, мелкой моторики, силы сжатия и ловкость в кисти) показали в группах с применением ВР на базе Nintendo Wii, в основе управления которой лежит использование джойстика со встроенным акселерометром. В результате работы авторы пришли к выводу, что данный метод улучшает функцию верхней конечности у пациентов, перенесших инсульт, однако имеет определенные ограничения в применении, связанные с методом управления виртуальной средой.

В 2010 г. компанией Leap Motion inc. было представлено устройство для захвата движений пальцев «Leap Motion», работающее на основе инфракрасного сенсора и позволяющее взаимодействовать с компьютерной программой или

виртуальной средой. В 2015 г. M. Iosa и соавт. [28] опубликовали данные пилотного исследования эффективности применения данного устройства для восстановления мелкой моторики руки у постинсультных пациентов. Согласно представленным материалам, у пациентов отмечалось значительное увеличение силы сжатия кисти, а также уровня двигательных навыков после курса игровой терапии с сенсором «Leap Motion».

В настоящее время на основе игровых технологий создания ВР разрабатываются и активно внедряются в практику реабилитационные комплексы, предназначенные для двигательной реабилитации в условиях виртуальной среды. В основе таких систем используется инфракрасный сенсор Microsoft Kinect, захватывающий движения тела пациента и транслирующий их в виртуальную среду. Данные системы, как правило, являются настольными и в качестве способа погружения в ВР используют широкоформатные экраны или телевизоры с большой диагональю. Во время тренировки пациент может управлять трехмерным аватаром или же видеть виртуальный мир от первого лица. В качестве программ тренировок используются игры, в которых управление аватаром или объектом обеспечивается за счет движений руки или рук, шагов на месте или приставных шагов, а также наклонов и поворотов корпуса. В частности, система NeuroAtHome позволяет пациенту с помощью сенсора Kinect управлять трехмерным аватаром, выполняющим упражнения для тренировки движений типа достижения рукой удаленно расположенного объекта, шагов вперед, назад, в стороны, наклонов корпуса и головы вперед/назад и в стороны [20, 24] (рис. 3).

Виртуальный мир может представлять собой комнату, имитирующую зал для лечебной гимнастики, улицу, горнолыжный склон, а также различные игровые сценарии. Другой подобной системой является комплекс VirtualRehab (Virtualware). Он также использует сенсор Microsoft Kinect, а в качестве тренировочной парадигмы используются функциональные упражнения для рук (в т.ч. бимануальные) и для ног (рис. 4).

В качестве виртуального мира используется гимнастический зал, в котором проецируется полупрозрачный аватар, создавая иллюзию присутствия от первого лица. Также есть возможность тренировки изолированных движений под контролем виртуальной обратной связи.

Регистрация движений посредством инфракрасных сенсоров уже зарекомендовала себя не только как контроллер ВР,



рис. 3. Виртуальное пространство системы NeuroAtHome.
(<http://www.neuroathome.net>)

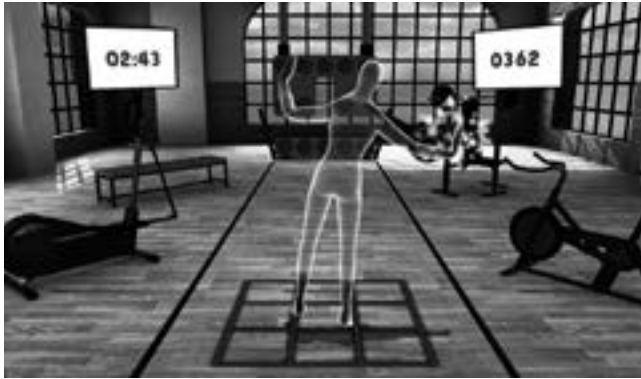


рис. 4: Виртуальный гимнастический зал системы VirtualRehab. (<http://ww1.prweb.com/prfiles/2014/09/24/12196044/VRehabGame01.png>)

но также как один из методов инструментальной оценки [11, 14]. В существующих реабилитационных комплексах ВР присутствует встроенная система статистических отчетов, предоставляющая как пациенту, так и врачу объективную информацию о прогрессе тренировок и двигательного восстановления. Многие авторы сходятся во мнении, что занятия с использованием виртуальной среды и интерактивные видеоигры способствуют улучшению двигательной функции руки и степени повседневной бытовой активности как при использовании совместно с традиционными методами реабилитации, так и в качестве альтернативы традиционному подходу.

Заключение

Повышение экономической доступности специализированных систем ВР, а также стремительное развитие технологий безмаркерного захвата движений и игровой индустрии, привели к значительному расширению спектра реабилитационных систем, использующих виртуальную среду. К неоспоримым преимуществам подобных технологий можно отнести возможность интенсификации реабилитационного процесса в условиях реабилитационного

стационара, а также пролонгации курса восстановления на дому [22, 26]. Помимо этого, технология создания виртуальной среды открывает уникальную возможность моделировать различные условия для тренировки бытовых навыков, проведения функциональных и комплексных тренировок, что особенно важно для реабилитации функции верхней конечности. Сложности реформирования двигательного навыка руки связаны с обилием равнозначных стереотипных движений, направленных на выполнения большого количества повседневных нужд. Для успешной тренировки подобных навыков традиционными методами требуется большое количество вспомогательных материалов и гимнастического оборудования. Помимо расширения рабочего пространства двигательной реабилитации, ВР позволяет пациентам во время тренировки отслеживать правильность и точность выполнения движений. Такой подход позволяет активировать процессы нейропластичности и реорганизации двигательного паттерна посредством биомеханической и зрительной обратной связи, проецируемой в виртуальное пространство. Именно это необходимое условие предъявляет максимальные требования как к программному обеспечению для реабилитации, так и к самому процессу двигательного восстановления движений в условиях ВР. Основываясь на метаанализе завершённых на настоящий момент исследований, можно выделить несколько ключевых условий эффективной реабилитации с применением ВР [35]. Так, например, было показано, что использование ВР, как в сочетании с традиционной терапией, так и в качестве альтернативной методики, приводит к более значительному восстановлению. Однако для достижения терапевтического эффекта необходимо не менее 15 часов тренировок. Исследования не выявили достоверного эффекта тренировок в ВР на увеличение силы сжатия кисти (уменьшение пареза), тем не менее, было показано увеличение степени бытовой активности в целом, что говорит о воздействии ВР на формирование комплексных повседневных двигательных навыков. Данное утверждение подтверждается также и тем, что наибольшей эффективностью и достоверностью обладают специализированные системы, созданные для восстановления функциональных движений, а не адаптированные под реабилитационные нужды игровые консоли.

Список литературы

1. Ключков А.С., Черникова Л.А. Роботизированные и механотерапевтические устройства для восстановления функции руки после инсульта. Русск. мед. журн. 2014; 22 (22): 1589–1592.
2. Мокиенко О.А., Люкманов Р.Х., Черникова Л.А. и др. Интерфейс мозг–компьютер: первый опыт клинического применения в России. Физиология человека. 2016; 42 (1): 31.
3. Столярова Г.Р., Ткачева Л.Г. Реабилитация больных с постинсультными двигательными расстройствами. М.: Медицина, 1978: 57.
4. Сулина З.А., Иллариошкин С.Н., Пирадов М.А. Неврология и нейронауки – прогноз развития. Анн. клинич. и эксперим. неврол. 2007; 1 (1): 5–9.
5. Умарова Р.М., Черникова Л.А., Танащян М.М. и др. Нервно-мышечная электростимуляция в острейший период ишемического инсульта. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2005; 4: 6–8.
6. Устинова К.И., Черникова Л.А. Виртуальная реальность в нейрореабилитации Анн. клинич. и эксперим. неврол. 2008; 2 (4): 34–39.
7. Черникова Л.А. Роботизированные системы в нейрореабилитации. Анн. клинич. и эксперим. неврол. 2009; 3 (3): 30–36.
8. Черникова Л.А., Иоффе М.Е., Прокопенко Р.А. и др. Применение технологии виртуальной реальности при восстановлении движений в паретичной руке у больных, перенесших инсульт. Физиотерапия Бальнеология Реабилитация. 2011; (3) 3–7.
9. Черникова Л.А., Пирадов М.А., Супонева Н.А. и др. Высокотехнологичные методы нейрореабилитации при заболеваниях нервной системы В кн.: Неврология XXI века: диагностические, лечебные и исследовательские технологии Руководство для врачей. Под ред. М.А. Пирадова, С.Н. Иллариошкина, М.М. Танащян. М., 2015: 274–331.
10. Adamovich S.V., Fluet G.G., Mathai A. et al. Design of a complex virtual reality simulation to train finger motion for persons with hemiparesis: a proof of concept study. J Neuroeng Rehabil. 2009; 17 (6): 28. PMID: 19615045 DOI: 10.1186/1743-0003-6-28
11. Adams R.J., Lichter M.D., Krepkovich E.T. et al. Assessing upper extremity motor function in practice of virtual activities of daily living. Trans Neural Syst Rehabil Eng. 2015; 23 (2): 287–296. PMID: 25265612 DOI: 10.1109/TNSRE.2014.2360149
12. Bao X., Mao Y., Lin Q. et al. Mechanism of Kinect-based virtual

reality training for motor functional recovery of upper limbs after subacute stroke. *Neural Regen Res.* 2013; 8 (31): 2904–2913. PMID: 25206611 DOI: 10.3969/j.issn.1673-5374.2013.31.003

13. *Beebe J.A., Lang C.E.* Active range of motion predicts upper extremity function 3 months after stroke. *Stroke.* 2009; 40 (5): 1772–1779. PMID: 19265051 DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.536763

14. *Bonnechère B., Jansen B., Salvia P. et al.* Validity and reliability of the Kinect within functional assessment activities: comparison with standard stereophotogrammetry. *Gait Posture.* 2014; 39 (1): 593–598. PMID: 24269523 DOI: 10.1016/j.gaitpost.2013.09.018

15. *Bourbonnais D., Vanden Noven S., Carey K.M., Rymer W.Z.* Abnormal spatial patterns of elbow muscle activation in hemiparetic human subjects. *Brain.* 1989; 112 (1): 85–102. PMID: 2917281

16. *Bourbonnais D., Vanden Noven S., Pelletier R.* Incoordination in patients with hemiparesis. *Can J Public Health.* 1992; 83 (2): 58–63. PMID: 1468052

17. *Cameirão M.S., Badia S.B., Duarte E et al.* The combined impact of virtual reality neurorehabilitation and its interfaces on upper extremity functional recovery in patients with chronic stroke. *Stroke.* 2012; 43 (10): 2720–2728. PMID: 22871683 DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.653196

18. *Cameirão M.S., Badia S.B., Oller E.D. et al.* Neurorehabilitation using the virtual reality based Rehabilitation Gaming System: methodology, design, psychometrics, usability and validation. *J Neuroeng Rehabil.* 2010; 22; 7: 48. PMID: 20860808 DOI: 10.1186/1743-0003-7-48

19. *Carr J.H., Shepherd R.B.* Motor Relearning Programme for Stroke. Rockville: Aspen Publishers, 1983; 172.

20. *Chirivella P., del Barco M. et al.* NeuroAtHome: A software platform of clinical videogames specifically designed for the cognitive rehabilitation of stroke patients. *Brain Injury.* 2014; 28 (5–6): 517–878.

21. *Cirstea M.C., Levin M.F.* Compensatory strategies for reaching in stroke. *Brain.* 2000; 123 (5): 940–953. PMID: 10775539

22. *Cruz-Neira C., Sandin D., DeFanti T. et al.* The CAVE: Audio Visual Experience Automatic Virtual Environment. *Communications of the ACM.* 1992; 35 (6): 64–72. Doi:10.1145/129888.129892

23. *Dhurjaty S.* The economics of telerehabilitation. *Telemed J E Health.* 2004; 10 (2): 196–199. PMID: 15319049 DOI: 10.1089/tmj.2004.10.196

24. *Gagliardo P., Ferreiro G., Izquierdo A. et al.* NeuroAtHome: A software platform of clinical videogames specifically designed for the motor rehabilitation of stroke patients. *Brain Injury.* 2014; 28 (5–6): 517–878.

25. *Galvin J., Levac D.* Facilitating clinical decision-making about the use of virtual reality within pediatric motor rehabilitation: describing and classifying virtual reality systems. *Developmental neurorehabilitation.* 2011; 14 (2): 112–122.

26. *Grimes G.* Digital data entry glove interface device US Patent 4,414,537, 1983.

27. *Hailey D., Roine R., Ohinmaa A. et al.* Evidence of benefit from telerehabilitation in routine care: a systematic review. *J Telemed Telecare.* 2011; 17 (6): 281–287. PMID: 21844172 DOI: 10.1258/jtt.2011.101208

28. *Josa M., Morone G., Fusco A. et al.* Leap motion controlled videogame-based therapy for rehabilitation of elderly patients with subacute stroke: a feasibility pilot study. *Top Stroke Rehabil.* 2015; 22 (4): 306–316. PMID: 26258456 DOI: 10.1179/1074935714Z.00000000036

29. *Jack D., Boian R., Merians A.S. et al.* Virtual reality-enhanced stroke rehabilitation. *Trans Neural Syst Rehabil Eng.* 2001; 9 (3): 308–318. PMID: 11561668 DOI: 10.1109/7333.948460

30. *Jonassen D.* Handbook of Research on Educational Communications and Technology. 2nd ed., Lawrence Erlbaum Associates Inc., Publishers. 2004: 461–498.

31. *Kiper P., Agostini M., Luque-Moreno C. et al.* Reinforced feedback in virtual environment for rehabilitation of upper extremity dysfunction after stroke: preliminary data from a randomized controlled trial. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 752128. PMID: 24745024 DOI: 10.1155/2014/752128

32. *Krijn M., Emmelkamp P.M., Olafsson R.P. et al.* Virtual reality exposure therapy of anxiety disorders: a review. *Clin Psychol Rev.* 2004; 24 (3): 259–281. PMID: 15245832 DOI: 10.1016/j.cpr.2004.04.001

33. *Lamson R.* VR in Psychotherapy Virtual Therapy of Anxiety Disorders. *CyberEdge Journal.* 1994; (4): 1–28.

34. *Lanier J., Minsky M., Fisher S. et al.* Virtual Environments And Interactivity: Windows To The Future. *ACM Siggraph Panel Proceedings.* 1989.

35. *Laver K., George S., Thomas S. et al.* Virtual reality for stroke rehabilitation: an abridged version of a Cochrane review. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2015; 51 (4): 497–506. PMID: 26158918

36. *Lewis G.N., Rosie J.A.* Virtual reality games for movement rehabilitation in neurological conditions: how do we meet the needs and expectations of the users? *Disabil Rehabil.* 2012; 34 (22): 1880–1886. PMID: 22480353 DOI: 10.3109/09638288.2012.670036

37. *Lippman A.* Movie maps: An application of the optical videodisc to computer graphics 1980. In *SIGGRAPH Conf. Proc.*, 32–43.

38. *Merians A.S., Fluet G.G., Qiu Q. et al.* Robotically facilitated virtual rehabilitation of arm transport integrated with finger movement in persons with hemiparesis. *J Neuroeng Rehabil.* 2011; 16 (8): 27. PMID: 21575185 DOI: 10.1186/1743-0003-8-27

39. *Pietrzak E., Cotea C., Pullman S.* Using commercial video games for upper limb stroke rehabilitation: is this the way of the future? *Top Stroke Rehabil.* 2014; 21 (2): 152–162. PMID: 24710975 DOI: 10.1310/tsr2102-152

40. *Sapoznik G., Teasell R., Mamdani M. et al.* Effectiveness of virtual reality using Wii gaming technology in stroke rehabilitation: a pilot randomized clinical trial and proof of principle. *Stroke.* 2010; 41 (7): 1477–1484. PMID: 20508185 DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.584979

41. *Simpson L.A., Eng J.J.* Functional recovery following stroke: capturing changes in upper-extremity function. *Neurorehabil Neural Repair.* 2013; 27 (3): 240–250. PMID: 23077144 DOI: 10.1177/1545968312461719

42. *Trombly C.A., Thayer-Nason L., Bliss G. et al.* The effectiveness of therapy in improving finger extension in stroke patients. *Am J Occup Ther.* 1986; 40 (9): 612–617. PMID: 3766683 doi:10.5014/ajot.40.9.612

43. *Truelsen T., Piechowski-Jozwiak B., Bonita R. et al.* Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *Eur J Neurol.* 2006; 13: 581–198. PMID: 16796582 DOI: 10.1111/j.1468-1331.2006.01138.x

44. *Viau A., Feldman A.G., McFadyen B.J. et al.* Reaching in reality and virtual reality: a comparison of movement kinematics in healthy subjects and in adults with hemiparesis. *J Neuroeng Rehabil.* 2004; 14; 1 (1): 11. PMID: 15679937 DOI: 10.1186/1743-0003-1-11

Virtual reality as an upper limb rehabilitation approach

A.E. Khizhnikova, A.S. Klochkov, A.M. Kotov-Smolenskiy, N.A. Suponeva, L.A. Chernikova

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Keywords: cerebrovascular accident, rehabilitation, virtual reality, motor rehabilitation, hand motor skills, reaching.

The consequences of cerebrovascular diseases significantly reduce the quality of life of patients. Recovery of basic motor skills, such as the ability to reach the object, manipulate it, and coordinate the movements of two hands is one of the top-priority tasks in restoring patient's living and social activity. Training in the environment as close to the real one as possible, active involvement of the patient, as well as interactive feedback, which allows patients to control the correct execution of motor tasks and adjust their own efforts are required for successful motor recovery. The development of computer technology enabled the improvement of conventional approaches to rehabilitation of stroke patients. Virtual reality (VR) is extensively used to meet

these conditions and achieve successful targeted training for a specific motor task. The technical basis of VR includes computer modeling and computer simulation, as well as three-dimensional visualization, which provides realistic visualization of movements on the screen. These technologies enable reconstruction of the appropriate working space for motor skill training, and provide interactive feedback and high intensity of rehabilitation. This article provides information about the development of these technologies in the field of motor rehabilitation of upper extremity function, comparative analysis of systems that are currently used or being developed, and prospects of VR development in neurorehabilitation.

Контактный адрес: Клочков Антон Сергеевич – канд. мед. наук, старш. науч. сотр. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН. 125367 Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-25-02; e-mail: Anton.S.Klochkov@gmail.com;

Хижникова А.Е. – асп. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН;

Котов-Смоленский А.М. – инструктор-методист отделения ЛФК нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН;

Супонева Н.А. – рук. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН;

Черникова Л.А. – главн. науч. сотр. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН.

Восстановление статолокомоторных функций при вестибулоатактическом синдроме в восстановительном периоде инсульта

С.А. Кайгородцева, М.В. Аброськина, С.В. Прокопенко, С.Б. Исмаилова

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ,
Кафедра нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО (Красноярск, Россия)

Введение. В статье представлены результаты исследования эффективности авторского метода коррекции статолокомоторных функций посредством активизации вестибулярного анализатора при использовании методики вертикальных колебаний у больных с вестибулоатактическим синдромом постинсультного происхождения.

Материалы и методы. В исследование вошли 47 пациентов, медиана возраста составила 58 [51; 63] лет, больные были рандомизированы в 2 группы. В основной (I) группе (n=23) больные получали комплексное восстановительное лечение и авторскую методику коррекции равновесия и ходьбы. Оригинальность методики заключается в активизации вестибулярного анализатора и постуральных синергий посредством смещения центра тяжести в вертикальной плоскости. В группе сравнения (II) больные (n=24) получали комплексное восстановительное лечение и занятия на платформах с биологической обратной связью (БОС). До и после курса лечения проводились: компьютерная стабилметрия (КС), оценка функции ходьбы с применением авторского метода «Лазерного анализатора кинематических параметров ходьбы» (ЛА-1), шкалы Berg Balance Scale (BBS), Dynamic Gait Index (DGI), International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS), Falls Efficacy Scale (FES), HADS.

Результаты. В I группе после курса занятий выявлено статистически значимое изменение показателей КС, ЛА-1, клинических шкал BBS, DGI, ICARS. В группе II также были выявлены значимые изменения в показателях КС, ЛА-1, шкал BBS, DGI. При сравнении данных между группами I и II по данным КС, BBS, DGI статистически значимых различий не выявлено.

Заключение. Авторская методика показала эффективность в восстановлении равновесия и ходьбы у постинсультных больных, по эффективности сопоставима с тренингами на платформах БОС.

Ключевые слова: инсульт, атаксия, нейрореабилитация, вестибулярный анализатор, вертикальная плоскость, постуральные синергии.

Введение

В настоящее время в мире около 9 млн человек страдают цереброваскулярными заболеваниями. Основное место среди них занимают инсульты [3]. В России проблемы профилактики инсульта, лечения и реабилитации постинсультных больных являются особенно актуальными: 31% пациентов, перенесших инсульт, нуждаются в посторонней помощи, 20% не могут ходить самостоятельно, лишь 8% способны вернуться к труду [1]. Нарушения равновесия после инсульта, в т.ч. в вертебробазиллярной системе, встречаются в 38–46% случаев [13]. Таким образом, создание и внедрение новых методов лечения и нейрореабилитации больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), является актуальной задачей.

Существует большое разнообразие методов восстановления статолокомоторных функций у больных, перенесших инсульт [14]. Наиболее широкое применение получили упражнения лечебной физкультуры (ЛФК) со зрительной, соматосенсорной и вестибулярной депривацией, основанные на тренировке постуральной системы в условиях соответствующей нагрузки [9]. Преимуществами данного

метода являются доступность и простота использования. К недостаткам можно отнести необходимость специализированного оборудованного помещения и иногда низкий уровень обратной связи с пациентами при проведении групповых занятий. Современным и высокотехнологичным методом коррекции равновесия являются тренинги, основанные на принципе биологической обратной связи (БОС) с применением тензометрических платформ. Тренировки на платформах с БОС имеют средний уровень доказательности эффективности [8, 15], но являются дорогостоящим методом лечения, требуют наличия высококвалифицированного персонала и могут применяться только в специализированных отделениях или центрах нейрореабилитации. Также в реабилитационных центрах применяется метод «проприоцептивной коррекции», заключающийся в тренировке ходьбы в костюмах «Адели», «Гравистат», «Гравитон» или их аналогов. В костюме создается мощный поток афферентных восходящих импульсов с мышечно-связочного аппарата в сенсорную зону коры головного мозга, что приводит к активизации постуральной системы [6]. Недостатками данного метода являются высокие трудозатраты медперсонала во время занятий и ограничение применения у больных с сопутствующей соматической патологией.

Большинство указанных методов координаторной реабилитации основано на тренинге и целенаправленном смещении центра тяжести (ЦТ) во фронтальной и/или сагиттальной (горизонтальной) плоскостях; при этом активных колебаний в вертикальной плоскости не происходит [11, 17]. Исключением являются занятия лечебной физкультурой с применением матрасов, шаров, тренажеров «гимнастической подушки», «гимнастической полусферы». Применение перечисленных тренажеров позволяет осуществлять колебания и в вертикальной плоскости параллельно со стимуляцией проприоцепции. Тренировки обычно проходят в специализированных залах лечебной физкультуры с инструктором, в режиме групповых занятий. Недостатком данного оборудования является низкий уровень доказательной базы по эффективности у неврологических больных, узкий диапазон применения тренажеров.

Так или иначе, существующие методы реабилитации статолокомоторных расстройств направлены на оптимизацию синергий сохранения равновесия, к которым относятся: выпрямляющие (осуществляют поддержание равновесия при вставании из положения сидя или лежа); поддерживающие (позволяют сохранять вертикальное положение тела за счет изменения тонуса антигравитационных мышц спины и нижних конечностей, удерживая центр тяжести в пределах площади опоры); превосходящие (удерживают равновесие во время совершения движений, которые смещают его центр тяжести за пределы площади опоры); реактивные (необходимы человеку в случае внезапного выведения из равновесия внешним фактором или необходимостью изменить план движения); спасательные (позволяют предупредить падение, когда центр тяжести уже выходит за пределы площади опоры, например, шаг вперед или подъем рук); защитные (предупреждают травму при падении, например, выбрасывание рук вперед или группировка тела) [7, 16].

При всем многообразии существующих реабилитационных подходов, с нашей точки зрения, методики, основанные на создании системы вертикальных колебаний пациента, имеют большую реабилитационную перспективу. Была высказана гипотеза, что, помимо возможностей активизации проприорецепторов, сенсорных зон коры головного мозга, в этих условиях происходит и дополнительное, не часто используемое в природе, стимулирующее воздействие на вестибулярный анализатор благодаря колебаниям в вертикальной плоскости, что дополнительно стимулирует превосходящие и реактивные постуральные синергии сохранения равновесия.

Цель нашего исследования — оценка эффективности оригинальной методики коррекции нарушений функции ходьбы и равновесия, основанной на дозированном смещении центра тяжести пациента в вертикальной плоскости у больных с вестибулоатактическим синдромом в восстановительном периоде ишемического инсульта (ИИ).

Материалы и методы

В исследование были включены 47 пациентов с умеренным и выраженным вестибулоатактическим синдромом в восстановительном периоде ИИ в вертебробазиллярном бассейне (ВББ). Из них: 16 (34,1%) женщин, 31 (65,9%) мужчина. Возраст в общей группе варьировал от 41 до 73 лет, медиана возраста составила 58 [51; 63] лет.

У больных, вошедших в исследование, диагноз был выставлен в соответствии с определением Всемирной организации здравоохранения (от 1989 г.) и Международной классификацией болезней 10 пересмотра. Очаг ишемии был подтвержден методами нейровизуализации. Группы больных были сформированы из пациентов неврологических отделений № 2 и № 3 ФГБУЗ СКЦ ФМБА России. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава Российской Федерации. Каждый обследуемый был проинформирован о дизайне исследования и подписал письменное добровольное информированное согласие на участие в нем.

Критериями включения пациентов в исследование являлись: диагноз ИИ в ВББ, ранний (до 6 месяцев) или поздний (до 1 года) восстановительный период инсульта, наличие умеренного или выраженного вестибулоатактического синдрома, отсутствие ортопедической патологии в анамнезе. Критерии исключения из исследования: острый период инсульта, наличие лобно-подкорковой дисбазии, наличие умеренного, выраженного или грубого пареза, наличие сенсорных нарушений грубой, выраженной, умеренной степени выраженности, наличие выраженной спастичности, затрудняющей выполнение пассивных движений, наличие когнитивных нарушений в стадии деменции, нарушения равновесия и ходьбы в анамнезе, тромбфлебит в анамнезе, декомпенсация соматической патологии.

Больные были рандомизированы в две группы, сопоставимые по возрасту, полу, расе. Основная и контрольные группы обследованы с использованием приведенных ниже методик; степень выраженности нарушений оказалась одинаковой, что подтверждается отсутствием статически значимых различий в результатах оценки показателей данных групп до начала лечения. Очаг ишемии был визуализирован в зоне кровоснабжения ВББ методами компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) у 23 больных в основной группе и у 24 в группе сравнения. Основная группа включала 23 пациента, 16 мужчин (69,5%) и 7 женщин (30,5%). Возраст больных варьировал от 45 до 73 лет, медиана возраста ($Me [P_{25}; P_{75}]$) составила 60 [55; 70] лет. Комплексное восстановительное лечение в основной группе включало: стандартную медикаментозную терапию, физиолечение, массаж и предлагаемую нами авторскую методику коррекции статолокомоторных функций.

Суть предлагаемой методики заключается в идее активизации постуральной системы посредством целенаправленного смещения ЦТ человека в вертикальной плоскости. Такой режим создавался посредством сохранения большого равновесия при выполнении простых статолокомоторных упражнений в положениях стоя на спортивном батуте диаметром 1,2 м, а также при ходьбе на спортивном батуте площадью 4 м² (Hastings Square 6ft x 9ft). Упражнения выполняли в позициях стоя на упругом полотне батута, с открытыми глазами, стопы на ширине и/или шире плеч. Одновременно выполняли ряд упражнений: вытягивание рук вперед и вбок, «перекат» с пятки на носки; перенос веса тела с левой ноги на правую; сопротивление давлению инструктора, сохранение баланса при внезапном выведении из равновесия воздействием инструктора и др. Занятия включали ходьбу по поверхности батута с открытыми глазами, стопы на ширине и/или шире плеч, и/или сведены вместе, и/или в тандемном расположении,

с последующей ходьбой по прямой или по заданной траектории. При этом пациенту необходимо было удерживать себя в состоянии равновесия на поверхности батута. Длительность занятия составляла от 10 до 30 мин, курс включал 10–12 занятий. Во время занятия безопасность пациента обеспечивали два инструктора. Нагрузка подбиралась индивидуально, в зависимости от степени тяжести атактического синдрома и наличия сопутствующей патологии.

Контрольная группа включала 24 пациента, 15 мужчин (62,5%) и 9 женщин (37,5%). Возраст больных варьировал от 41 до 69 лет, медиана возраста ($Me [P_{25}; P_{75}]$) составила 55 [50,5; 60,5] лет. Нейрореабилитация включала стандартную медикаментозную терапию, физиолечение, массаж и тренировки на платформах с БОС с целью коррекции равновесия и ходьбы. Курс лечения включал 10–12 занятий длительностью от 15 до 30 мин.

До и после курса занятий всем пациентам проводились: физикальное обследование; оценка неврологического статуса; объективная оценка состояния равновесия методом компьютерной стабиллометрии (КС); объективная оценка параметров ходьбы с использованием метода «Лазерный анализатор кинематических параметров ходьбы» (ЛА-1); клиническая оценка равновесия с применением функциональных шкал Berg Balance Scale (BBS), International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS); клиническая оценка функции ходьбы с использованием Dynamic Gait Index (DGI); клиническая оценка психоэмоционального состояния пациента с применением The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS); субъективная оценка пациентом риска падения проводилась посредством Falls Efficacy Scale (FES).

Компьютерная стабиллометрия – метод исследования статического равновесия в вертикальной позе посредством регистрации положения и смещения проекции общего центра масс (ОЦМ) обследуемого на плоскость опоры [5]. Основными показателями КС, оцениваемыми в исследовании, были: площадь опоры (S), общая длина стабิโลграммы (L), скорость смещения ОЦМ (V). Объективная оценка параметров ходьбы проводилась с использованием авторского метода ЛА-1 (Патент РФ № АА 0001037 от 12.05.2011 г.) [1, 4]. Принцип работы ЛА-1 заключается в измерении расстояния до пациента во время каждого шага при помощи лазерного дальномера. Во время исследования испытуемый должен пройти в привычном темпе расстояние от 20 до 25 м. Получаемые данные формируются в таблице Microsoft Excel персонального компьютера. Программное обеспечение позволяет автоматически рассчитывать длину, длительность шага, строить графики. В результате объективной оценки функции ходьбы с применением ЛА-1 определялись следующие показатели: средняя скорость ходьбы (V_x) – частное средней относительной длины шага к средней длительности шага (м/с); средняя длина шага ($L_{ш}$) – среднее арифметическое значение длин шагов в одном проходе; средняя длительность шага ($T_{ш}$) – среднее арифметическое значение времени шагов в одном проходе; стандартное отклонение длины шага ($CO_{Lш}$); стандартное отклонение времени шага ($CO_{Tш}$); коэффициент вариативности длины шага ($KB_{ш} L_{ш}$) – расчетный показатель отношения разности максимальной и минимальной длины шага к средней длине шага; коэффициент вариативности длительности шага ($KB_{ш} T_{ш}$) – расчетный показатель отношения разности максимальной и минимальной длительности шага к средней длительности шага; коэффициент

асимметрии (K_t) шага по времени ($K_t = t_1 - t_2 / t_1 + t_2$, где t_1 – длительность шага левой ногой, t_2 – длительность шага правой ногой) и коэффициент асимметрии (K_l) по длине ($K_l = l_1 - l_2 / l_1 + l_2$, где l_1 – длительность шага левой ногой, l_2 – длительность шага правой ногой [4].

Шкала BBS включает 14 заданий, позволяющих оценить сохранение баланса в различных ситуациях: сидя, при смене положения тела, поворотах головы и туловища, стоя с открытыми и закрытыми глазами, на одной ноге, наклонях [10]. По результатам оценки обследуемые классифицируются на 3 группы: 1 – «передвижение в инвалидном кресле»; 2 – «передвижение с помощью вспомогательных средств или с посторонней помощью»; 3 – «самостоятельное передвижение».

Шкала ICARS включает в себя 19 заданий, позволяющих оценить: качество и скорость ходьбы, качество стояния, колебания туловища, координаторные пробы, нистагм, дизартрию. По результатам оценки обследуемые классифицируются по степени выраженности атактического синдрома – от легкого до ограничения предела кровати в связи с атаксией [18].

Шкала DGI состоит из 8 заданий и позволяет оценить функцию ходьбы в простых условиях, ходьбы с различной скоростью, ходьбы при поворотах головы относительно вертикальной и горизонтальной осей, ходьбы с перешагиванием препятствий, способность передвижения по лестнице. По результатам исследования пациентов можно разделить на группы с высоким и низким риском падений при ходьбе [12].

Шкала тревоги и депрессии HADS разработана для выявления и оценки тяжести депрессии и тревоги и содержит 14 пунктов, каждому из которых соответствуют 4 варианта ответов, отражающих степень нарастания симптоматики. Бланк шкалы выдается для самостоятельного заполнения испытуемому и сопровождается устной инструкцией [19].

Falls Efficacy Scale (FES) состоит из 10 вопросов, позволяющих оценить субъективную степень страха больного перед падением. Бланк шкалы заполняется испытуемым самостоятельно [2].

Статистический анализ полученных данных проводился в пакете прикладных программ Statistica 8.0 (USA). Вид распределения данных оценивался с применением критерия Шапиро-Уилкса. Статистическую значимость различий между зависимыми группами оценивали с применением непараметрического критерия Вилкоксона, значимость различий между независимыми группами данных оценивали с использованием критерия Манна-Уитни. Непараметрические количественные и ранговые переменные были представлены в виде медианы и интерквартильного размаха ($Me [P_{25}; P_{75}]$). Уровень статистической значимости был принят $p=0,05$.

Результаты и их обсуждение

В результате занятий с применением авторской методики в основной группе все пациенты отмечали улучшение функций равновесия и ходьбы. По данным КС, по окончании курса занятий отмечалось статистически значимое уменьшение средней площади стабิโลграммы (S), общей длины стабิโลграммы (L), средней скорости смещения ОЦМ об-

следуемого (табл. 1). Статистически значимых различий в показателях среднего положения ОЦМ во фронтальной (X) и сагиттальной (Y) плоскостях выявлено не было.

Нормализация показателей компьютерной стабилотрии подтверждает улучшение статического равновесия и увеличение устойчивости пациентов, что в целом указывает на оптимизацию состояния поддерживающих синергий по окончании реабилитационного курса.

По данным объективной оценки параметров ходьбы с использованием ЛА-1, отмечалось статистически значимое уменьшение коэффициента вариабельности шага (КВШ) по длине и времени, средней длительности шага (Т), а также уменьшение стандартного отклонения (СО) длины и длительности шага (табл. 2).

Значимое уменьшение вариабельности шага по количественным, пространственным и временным показателям указывает на увеличение стабильности и равномерности ходьбы после курса занятий с применением авторской методики.

В основной группе после курса тренировок, по данным функциональных шкал, также отмечалась статистически значимая положительная динамика (табл. 3). По данным Dynamic Gait Index, 20 из 23 (86,9%) больных имели высокий риск падения до начала занятий, доля больных с низким риском падения составляла 13,1% (3 пациента), после курса занятий в I группе исследования доля пациентов с низким риском падения возросла и составила 60,8% (у 14 из 23). Условия выполнения Dynamic Gait Index позволяют косвенно оценить состояние реактивных постуральных синергий. Улучшение показателей данной шкалы указывает на оптимизацию их состояния.

По данным BBS, из 23 пациентов 13 (56,5%) до начала занятий входили в группу «ходьба с поддержкой», а к концу занятий доля больных, нуждающихся в поддержке, составила 5 пациентов (21,7%). По результатам ICARS: до курса лечения к группе «выраженная» атаксия относились 12 пациентов (52,2%), к группе «умеренная» атаксия – 11 пациентов (47,8%); после курса занятий у 6 (26,1%) пациентов была выявлена «выраженная» атаксия, а «умеренная» – у 15 (65,2%) больных и 2 (8,7%) пациента перешли в группу «лег-

таблица 1: Показатели КС в основной группе до и после курса занятий.

Показатели КС	До лечения (Me [P ₂₅ ; P ₇₅])	После лечения (Me [P ₂₅ ; P ₇₅])	p*
X (мм)	3,24 [-14,83; 10,7]	-5,38 [-8,53; 6,91]	=0,7
Y (мм)	5,50 [-4,77; 26,2]	7,925 [-0,56; 19,42]	=0,7
L (мм)	868,94 [610,82; 1326,75]	682,73 [528,21; 1238,27]	<0,001
S (мм ²)	707,94 [418,94; 2302,59]	558,95 [255,82; 896,13]	<0,001
V (мм/с)	17,04 [11,98; 26,02]	13,39 [10,36; 24,29]	<0,05

Примечание: * – статистическая значимость различий между подгруппами до и после лечения по критерию Вилкоксона.

таблица 2: Показатели ЛА-1 в основной группе до и после курса занятий.

Показатели ЛА-1	До лечения (Me [P ₂₅ ; P ₇₅])	После лечения (Me [P ₂₅ ; P ₇₅])	p*
Лш (м)	0,42 [0,33; 0,52]	0,47 [0,40; 0,53]	=0,6
Тш (с)	0,72 [0,67; 0,78]	0,67 [0,63; 0,70]	<0,05
СО Лш	0,11 [0,065; 0,145]	0,06 [0,04; 0,09]	<0,05
СО Тш	0,16 [0,085; 0,22]	0,07 [0,05; 0,08]	<0,001
КВШ Лш	0,99 [0,63; 1,41]	0,42 [0,30; 0,53]	<0,001
КВШ Тш	0,88 [0,50; 1,07]	0,33 [0,30; 0,45]	<0,05
ПА Т	0,036 [0,010; 0,063]	0,02 [0,009; 0,071]	=0,11
ПА L	0,013 [0,003; 0,063]	0,023 [0,01; 0,045]	=0,13
V x (м/с)	0,53 [0,46; 0,76]	0,64 [0,57; 0,76]	=0,6

Примечание: * – статистическая значимость различий между подгруппами до и после лечения по критерию Вилкоксона.

таблица 3: Показатели клинических шкал в основной группе до и после курса занятий.

Показатели функциональных шкал	До лечения (Me [P ₂₅ ; P ₇₅])	После лечения (Me [P ₂₅ ; P ₇₅])	p*
DGI	16 [15; 18]	19 [17; 21]	<0,001
BBS	40 [30; 43]	45 [41; 49]	<0,001
ICARS	25 [18; 32]	16 [11; 25]	<0,001
HADS (Тревога)	6 [3; 7]	2 [1; 9]	=0,04
HADS (Депрессия)	4 [1; 7]	3 [1; 6]	=0,13
FES	13 [10; 17]	10 [10; 13]	=0,07

таблица 4: Показатели КС, ЛА-1 и функциональных шкал в группе сравнения до и после курса занятий.

Показатели	До лечения (Me [P ₂₅ ; P ₇₅])	После лечения (Me [P ₂₅ ; P ₇₅])	p*
X (мм)	0,6 [-13,0; 4,51]	0,5 [-7,43; 7,55]	=0,38
Y (мм)	7,98 [-8,75; 33,46]	2,97 [-12,08; 16,61]	=0,51
S (мм ²)	845,375 [441,08; 2051,51]	420,16 [275,18; 824,77]	<0,05
L (мм)	973,14 [617,11; 1356,32]	572,52 [469,09; 810,79]	<0,001
V (мм/с)	19,08 [12,10; 26,60]	11,42 [9,79; 15,90]	<0,001
BBS	38,00 [37,00; 40,00]	47,00 [45,00; 53,00]	<0,001
DGI	15,00 [14,00; 16,00]	22,00 [21,00; 22,00]	<0,001
ICARS	19,50 [14,00; 25,00]	9,0 [8,00; 10,00]	=0,17
Tш (с)	0,70 [0,65; 0,73]	0,66 [0,60; 0,69]	=0,096
Lш (м)	0,45 [0,41; 0,52]	0,50 [0,46; 0,54]	<0,05
KBШ Lш	0,71 [0,53; 0,97]	0,42 [0,36; 0,54]	<0,05
KBШ Tш	0,64 [0,49; 0,90]	0,31 [0,21; 0,60]	<0,05
COLш	0,07 [0,05; 0,09]	0,05 [0,05; 0,07]	=0,19
CO Tш	0,11 [0,07; 0,15]	0,05 [0,03; 0,10]	<0,05
V (м/с)	0,65 [0,59; 0,77]	0,75 [0,72; 0,84]	<0,05
ПА Tш	0,072 [0,049; 0,10]	0,036 [0,029; 0,056]	=0,22
ПА Lш	0,072 [0,060; 0,101]	0,032 [0,028; 0,058]	=0,25

Примечание: * – статистическая значимость различий между подгруппами до и после лечения по критерию Вилкоксона.

кая» атаксия. Условия выполнения пунктов шкалы BBS позволяют косвенно оценить состояние выпрямляющих, поддерживающих и предвосхищающих синергий сохранения равновесия. Улучшение показателей этой шкалы указывает на оптимизацию состояния перечисленных синергий.

Полученные данные указывают на уменьшение степени выраженности атактического синдрома, снижение риска падений после проведения курса лечения с применением предлагаемой методики.

Значимое изменение результатов HADS (Тревога) (табл. 3) указывает на уменьшение тревожности пациентов, вероятно, на фоне общего комплексного восстановительного лечения. По данным FES, выявлено изменение данных со стремлением к статистической значимости, что указывает

на некоторое уменьшение субъективного страха падений у больных на фоне реабилитации. Однако, учитывая степень выраженности атактических нарушений до курса реабилитации, отсутствие полного регресса неврологической симптоматики после курса реабилитации, вполне логичным является сохранение страха падения у части пациентов.

В группе сравнения, где коррекция равновесия и ходьбы проводилась с использованием платформ с БОС, по данным КС, ЛА-1, BBS и DGI, также были выявлены статистически значимые изменения основных показателей (табл. 4).

Представленные в табл. 4 результаты подтверждают значимое увеличение устойчивости пациентов, уменьшение вариабельности длины и времени шага, снижение риска падений у больных, получавших тренинги на аппаратах с БОС.

таблица 5: Объективные показатели статического равновесия, ходьбы и функциональных шкал после курса лечения в группах I и II.

Показатели	Основная группа (Me [P ₂₅ ; P ₇₅])	Группа сравнения (Me [P ₂₅ ; P ₇₅])	p*
L (мм)	682,73 [528,21; 1238,27]	572,52 [469,09; 810,79]	=0,19
S (мм ²)	558,95 [255,82; 896,1]	420,16 [275,18; 824,77]	=0,75
V (мм/с)	13,39 [10,36; 24,29]	11,42 [9,79; 15,90]	=0,23
CO Tш	0,07 [0,05; 0,08]	0,05 [0,03; 0,10]	=0,53
KBШ Lш	0,42 [0,30; 0,53]	0,42 [0,36; 0,54]	=0,67
KBШ Tш	0,33 [0,30; 0,45]	0,31 [0,21; 0,60]	=0,59
BBS после	45,00 [41,00; 49,00]	47,00 [45,00; 53,00]	<0,036
DGI после	19,00 [17,00; 21,00]	22,00 [21,00; 22,00]	<0,007

Примечание: * – статистическая значимость различий между подгруппами 1 и 2 по критерию Манна–Уитни.

С целью оценки сравнительной эффективности данных методов коррекции статококомоторных функций было проведено сопоставление результатов оценки статококомоторных функций в обеих группах. При сравнении данных КС, ЛА-1, функциональных шкал в I группе после лечения с данными КС, ЛА-1, функциональных шкал во II группе после лечения статистически значимых различий выявлено не было (табл. 5).

Обращает на себя внимание несколько большая эффективность реабилитации в контрольной группе, по данным шкал BBS и DGI.

Выводы

Гипотеза о возможности дополнительной активизации предвосхищающих и реактивных поструральных синергий

сохранения равновесия посредством целенаправленного смещения центра тяжести пациента в вертикальной плоскости у больных с вестибулоатактическим синдромом постинсультного генеза подтвердилась в настоящем исследовании.

Оригинальная методика, основанная на дозированном смещении центра тяжести пациента в вертикальной плоскости с активизацией поструральных синергий, позволяет эффективно улучшить устойчивость при стоянии и во время ходьбы, уменьшить риск падений при ходьбе у больных с вестибулоатактическим синдромом в восстановительном периоде инсульта. Данная методика по эффективности сопоставима с тренингами с БОС и может быть рекомендована в комплексном восстановительном лечении больных, перенесших ОНМК.

Список литературы

1. *Аброськина М.В., Прокопенко С.В., Живаев В.П. и др.* Исследование кинематических особенностей ходьбы у здоровых испытуемых и пациентов с постинсультной атаксией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2015; 9: 42–45.
2. *Белова А.Н., Щенетова О.Н.* Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации. М.: Антидор, 2002: 440.
3. *Котов С.В., Стаховская Л.В.* Неврология. М.: МИА, 2013.
4. *Ляпин А.В., Ондар В.С., Аброськина М.В. и др.* Возможности применения метода объективной оценки параметров ходьбы с использованием лазерного дальномера у неврологических больных. Сибирское медицинское обозрение 2011; 3 (69): 46–50.
5. *Скворцов Д.В., Андреева Т.М.* Диагностика двигательной патологии инструментальными методами: анализ походки, стабилметрия. М.: Антидор, 2007: 640.
6. *Шафейкина Е.В., Елахова О.Ф.* Инновационные технологии в комплексной реабилитации детей и подростков с ограниченными возможностями. Новые реабилитационные технологии социальной адаптации детей и интеграции детей с ограниченными возможностями здоровья. Материалы межрегион. науч.-практ. конф. Под ред. В.А. Бронникова, А.С. Сунцовой. Ижевск, 2010: 28–39.
7. *Шток В.Н.* Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению. Под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина. М.: Медпресс-информ, 2002: 606.
8. *Baram Y., Miller A.* Auditory feedback control for improvement of gait in patients with multiple sclerosis. J. Neurol. Sci 2007; 254: 90–94. PMID: 17316692 DOI: 10.1016/j.jns.2007.01.003
9. *Chen B.L.* Effect of Traditional Chinese Exercise on Gait and Balance for Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One 2015; 10 (8): e0135932. PMID: 26291978 DOI: 10.1371/journal.pone.0135932
10. *Freund J.E., Stetts D.M.* Use of trunk stabilization and locomotor training in an adult with cerebellar ataxia: a single system design. Physiother. Theory Practice 2010; 7 (26): 447–458. PMID: 20649489 DOI: 10.3109/09593980903532234
11. *Hagio S., Kouzaki M.* Action Direction of Muscle Synergies in Three-Dimensional Force Space. Front Bioeng Biotechnol. 2015; 13 (3): 187. PMID: 26618156 DOI: 10.3389/fbioe.2015.00187
12. *Herman T., Inbar-Borovsky N., Brozgol M. et al.* Dynamic Gait Index in healthy older adults: the role of stair climbing, fear of falling and gender. Gait & Posture 2009; 2: 237–241. PMID: 18845439 DOI: 10.1016/j.gaitpost.2008.08.013
13. *Kahn J. H., Hornby T.G.* Rapid and long-term adaptations in gait symmetry following unilateral step training in people with hemiparesis. Phys. Ther. 2009; 89 (5): 474–483. PMID: 19282361 DOI: 10.2522/ptj.20080237
14. *Marquer A., Barbieri G.D.* The assessment and treatment of postural disorders in cerebellar ataxia: A systematic review. Pérennou Annals of Physical and Rehabilitation Medicine 2014; 54: 67–78. PMID: 19282361 DOI: 10.2522/ptj.20080237
15. *Meheroz H. Rabadi.* Review of the randomized clinical stroke rehabilitation trials in 2009. Med Sci.Monit. 2011; 17 (2): 25–43. PMID: 21278702
16. *Nutt J.G., Marsden C.D., Thompson P.D.* Human walking and higher level gait disorders, particularly in the elderly. Neurology 1993; 43: 268–279. PMID: 8437689
17. *Ting L.H., Chiel H.J., Trumbower R.D. et al.* Neuromechanical principles underlying movement modularity and their implications for rehabilitation. Neuron 2015; 86 (1): 38–54. PMID: 25856485 DOI: 10.1016/j.neuron.2015.02.042
18. *Trouillas P., Takayanagi T., Hallett M.J. et al.* International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. The Ataxia Neuropharmacology Committee of the World Federation of Neurology. J. Neurol. Sci. 1997; 145 (2): 205–211. PMID: 9094050
19. *Zigmond A.S.* The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatrica Scandinavica 1983; 67 (6): 361–370. PMID: 6880820

Recovery of static and locomotor functions in patients with the vestibular-atactic syndrome during the recovery from cerebrovascular accident

S.A. Kaygorodtseva, M.V. Abros'kina, S.V. Prokopenko, S.B. Ismailova

V.F. Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russia

Keywords: stroke, ataxia, neurorehabilitation, vestibular analyzer, vertical plane, postural synergies.

Background. The article presents the results of the research on the effectiveness of the proprietary method of the locomotor function correction by activating the vestibular analyzer using the vertical oscillation procedure in patients with postapoplectic vestibular-atactic syndrome.

Methods. The study involved 47 patients, median age was 58 [51; 63] years. The patients were randomized into 2 groups. In the main (I) group (n=23), patients received complex rehabilitation treatment and the proprietary method of balance and gait correction. The originality of the method lies in activation of the vestibular analyzer and postural synergies through displacements of the center of gravity in the vertical plane. In the comparison group (II), patients (n=24) received complex rehabilitation treatment and training on biofeedback (BFB) platforms. Computer stabilometry (CS), assessment of gait function using of the

proprietary method "Laser analyzer of kinematic gait parameters" (LA-1), Berg Balance scale (BBS), Dynamic Gait Index (DGI), International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS), Falls Efficacy Scale (FES), and HADS were carried out before and after the course of treatment.

Results. In group I, statistically significant change in CS, LA-1, BBS, DGI, and ICARS score was observed after training course. In group II, significant changes in CS, LA-1, BBS, and DGI scores were also observed. When comparing the data of CS, BBS, and DGI, no statistically significant differences were found between groups I and II.

Conclusion. The effectiveness of the proprietary method in restoring balance and gait in postinsult patients was demonstrated to be comparable to that of training on BFB platforms.

Контактный адрес: Кайгородцева Светлана Алексеевна – ординатор кафедры нервных болезней с курсом медицинской реабилитации КрасГМУ. 660022 г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1. Тел.: +7 (391) 220-14-11; e-mail: sveta162007@mail.ru;

Аброськина М.В. – асс. кафедры нервных болезней с курсом медицинской реабилитации КрасГМУ;

Прокопенко С.В. – проф. кафедры нервных болезней с курсом медицинской реабилитации КрасГМУ;

Исмаилова С.Б. – ординатор кафедры нервных болезней с курсом медицинской реабилитации КрасГМУ.

Качество жизни пациентов после транслюминальной баллонной ангиопластики со стентированием позвоночных артерий

М.Ю. Максимова, Ж.Н. Сермагамбетова, С.И. Скрылев, А.Ю. Кошечев, В.Л. Щипакин, И.А. Сеницын

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Введение. За сравнительно короткий период существования интервенционные технологии стали неотъемлемой составляющей ангионеврологии. Одним из критериев оценки эффективности хирургического лечения является качество жизни, который представляет собой интегральный показатель общего состояния здоровья.

Цель исследования. Изучение качества жизни пациентов после операции транслюминальной баллонной ангиопластики со стентированием позвоночных артерий.

Материалы и методы. Обследовано 50 пациентов с гемодинамически значимыми стенозами экстракраниальной части позвоночных артерий, которым была выполнена транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием позвоночных артерий. Для оценки качества жизни использовался опросник SF-36.

Результаты. В когорте пациентов, включенных в исследование, до стентирования позвоночных артерий наблюдались низкие показатели качества жизни. Через 6 мес после стентирования позвоночных артерий показатели качества жизни пациентов повышаются в физической и психологической сферах.

Заключение. Оценка качества жизни является самостоятельным объективным многофакторным показателем, отражающим результаты хирургического лечения.

Ключевые слова: стентирование позвоночных артерий, качество жизни.

Введение

Транслюминальная баллонная ангиопластика (ТБА) со стентированием позвоночных артерий – это динамично развивающееся направление современной ангионеврологии, сочетающее широкие возможности лучевой диагностики и опыт применения малоинвазивного хирургического лечения. Наряду с совершенствованием инструментальной базы специализированных лечебных учреждений импульсом к развитию этого направления послужила востребованность новых прецизионных малоинвазивных технологий [3].

Традиционными методами оценки результатов ТБА со стентированием позвоночных артерий являются состояние мозгового кровотока, клиническое состояние пациентов, развитие цереброваскулярных и кардиальных осложнений, летальность [6].

Эффективность стентирования позвоночных артерий изучалась во многих рандомизированных клинических исследованиях – VAST, CAVATAS, S SYLVIA [5, 7, 8]. При стентировании устья позвоночных артерий у большинства пациентов наблюдается непосредственный клинико-ангиографический эффект, заключающийся в устранении стеноза артерии, регрессе клинических проявлений недостаточности кровообращения в вертебробазилярной системе и снижении риска развития инсульта [9, 10].

В последние годы появился еще один критерий оценки эффективности хирургического лечения – качество жизни, который является интегральным показателем общего состояния здоровья, основанном на субъективном восприятии пациентом своего физического, социального и психического благополучия [3, 4]. В связи с этим изучение показателей качества жизни у пациентов после стентирования позвоночных артерий является важным и актуальным.

Цель исследования – оценить качество жизни пациентов после ТБА со стентированием позвоночных артерий.

Материалы и методы

Исследование проводилось в отделении сосудистой и эндоваскулярной хирургии ФГБНУ «Научный центр неврологии». За период с 2014 по 2015 г. транслюминальная ангиопластика со стентированием позвоночных артерий выполнена 50 пациентам с вертебробазилярной недостаточностью, обусловленной гемодинамически значимыми стенозами экстракраниальной части позвоночных артерий; из них 40 мужчин (средний возраст 67 ± 8 лет) и 10 женщин (средний возраст 64 ± 6 лет).

В исследование не включались пациенты с постоянной формой мерцательной аритмии, постоянной электрокардиостимуляцией, декомпенсированной соматической патологией.

Изучение клинической картины заболевания, определение показаний к хирургическому лечению осуществлялось на основании данных анамнеза, исследования соматического и неврологического статусов, данных дополнительных методов исследования.

Диагностика выраженности структурных изменений экстра- и интракраниальных артерий основывалась на данных дуплексного сканирования (Logiq 9 GE, США) и спиральной компьютерной ангиографии.

Для определения локализации и характера изменений головного мозга применялась магнитно-резонансная томография (Magnetom Symphony 1,5 Тл, Siemens), включая режим диффузионно-взвешенных изображений до и в течение 24 ч после операции.

Для оценки качества жизни пациентов применялась анкета-опросник SF-36 (русскоязычная версия – <http://atio-irk.ru/attachments/article/78/sf36.pdf>; компьютерная программа «тест качество жизни SF-36» – <http://atio-irk.ru/attachments/article/78/sf36.zip>) до и через 6 мес после стентирования позвоночных артерий.

Анкета-опросник SF-36 состоит из 36 вопросов, сгруппированных в 8 шкал:

1. Физическое функционирование (PF). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о значительном снижении физических возможностей пациента.
2. Роль физического функционирования (RP) – влияние физического состояния пациента на повседневную деятельность. Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о значительных ограничениях в профессиональной деятельности и ведении домашнего хозяйства.
3. Интенсивность боли (P). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что боль значительно ограничивает активность пациента.
4. Общее состояние здоровья (GH) – оценка больным состояния своего здоровья в настоящий момент.
5. Жизненная активность (VT). Низкий балл по этой шкале свидетельствует об утомлении пациента, снижении активности.
6. Социальное функционирование (SF) – социальная активность, эмоциональная и физическая способность пациента общаться с другими людьми. Низкие показатели свидетельствуют о значительном ограничении социальных контактов, снижении уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния пациента.
7. Роль эмоционального функционирования (RE) – влияние эмоционального состояния пациента на повседневную деятельность. Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о значительных ограничениях в повседневной деятельности.
8. Психическое здоровье (MH). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о депрессивных, тревожных состояниях, психическом неблагополучии.

таблица 1: Клиническая значимость изменений качества жизни по SF-36, version 2.0.

Шкала	Пороги различий клинической значимости изменений, баллы		
	Минимальная значимость	Средняя значимость	Значительно выраженная значимость
PF	10–15	25–30	35
RP	12,5–25	31,25–37,5	43,75–50
P	20–40	40	60
GH	15–20	30–35	45
VT	18,75–25	31,25–50	43,75–68,75
SF	25–37,5	37,5–62,5	50–75
RE	16,7–25	33,3	50
MH	15–20	25–30	45

Результаты выражаются в баллах от 0 до 100 по каждой из 8 шкал. Чем выше балл по SF-36, тем лучше показатель качества жизни.

Динамика показателей качества жизни по опроснику SF-36 оценивалась в соответствии с рекомендациями Комитета экспертов по определению клинической значимости изменений состояния здоровья у пациентов с сердечно-сосудистой патологией [2] (табл. 1).

ТБА выполнялась в рентгенорадиологической операционной. Под местной анестезией раствором новокаина проводилась пункция правой общей бедренной артерии и устанавливался проводник. Далее производилась катетеризация аорты. Внутриаартериально вводился гепарин. Выполнялась аортография и селективная ангиография ветвей дуги аорты. В области атеростеноза позвоночной артерии устанавливалась система для имплантации стента и производилось раскрытие стента. Далее производилась замена системы доставки стента на дилатационный баллон и баллонная дилатация (8–10 АТМ, время дилатации – от 3 до 6 сек).

Технический успех хирургического лечения включает доставку стента в область атеростеноза и его раскрытие. Остаточным послеоперационным стенозом позвоночной артерии считается стеноз 20% и менее (метод NASCET).

Продолжительность периода наблюдения за пациентами составила 6 мес.

Статистический анализ проводился при помощи пакета SPSS 19.0. Различия между группами считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

В когорте пациентов, включенных в исследование, до стентирования позвоночных артерий наблюдались низкие показатели качества жизни (табл. 2), что обусловлено тяжестью атеросклероза, выраженностью эмоционально-личностных нарушений, значительными ограничениями физической активности.

Показатели качества жизни пациентов через 6 мес после стентирования позвоночных артерий повышаются в психологической и физической сферах, что свидетельствует об эффективности этого метода хирургического лечения. Вы-

таблица 2: Динамика показателей качества жизни пациентов после ТБА со стентированием позвоночных артерий.

Показатели качества жизни	До операции Ме [25 th ;75 th] (n=50)	Через 6 мес после операции Ме [25 th ;75 th] (n=50)	p
PF	20 [10; 28]	24 [16; 28]	0,001
RP	6 [5; 8]	42 [27; 58]	0,001
P	7 [5; 8]	6 [4; 7]	
GH	18 [10; 22]	19 [12; 23]	
VT	15 [10; 21]	16 [12; 22]	
SF	7 [5; 9]	7 [5; 9]	
RE	5 [4; 6]	39 [25; 50]	0,001
MH	18 [10; 23]	20 [12; 27]	0,001

явленные различия имеют среднюю клиническую значимость по шкалам ролевого эмоционального и физического функционирования (RE и RP).

Острое нарушение мозгового кровообращения в вертебробазилярной системе ранее перенесли 16 (32%) пациентов.

Пациенты, перенесшие нарушения мозгового кровообращения (НМК) в вертебробазилярной системе имели более низкие показатели качества жизни по сравнению с группой пациентов без нарушений мозгового кровообращения в анамнезе (табл. 3).

После стентирования позвоночных артерий в группе пациентов без НМК установлены клинически значимые положительные изменения показателей качества жизни (RE и RP), что связано с улучшением мозгового кровообращения (табл. 3).

У больных с НМК (рис. 1) после стентирования позвоночных артерий отмечается улучшение показателей общего состояния здоровья (GH), жизненной активности (VT), психического здоровья (MH), физического функционирования (RP и RF). Однако в этой группе больных выявленные различия не имеют клинической значимости.

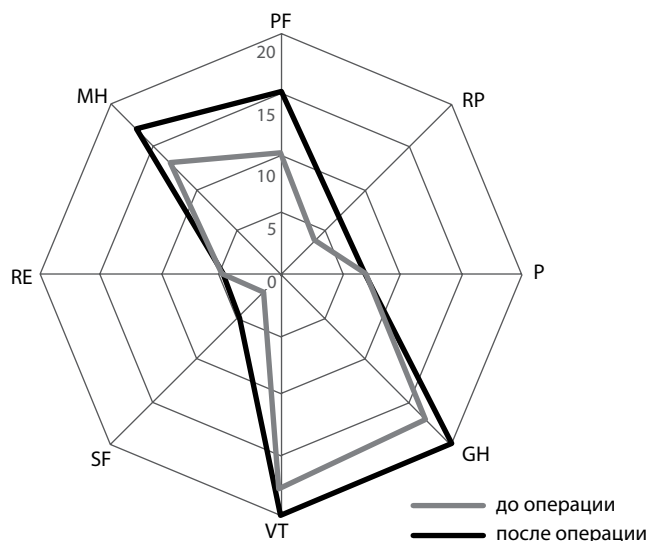


рис. 1: Динамика показателей качества жизни пациентов с НМК в анамнезе после стентирования позвоночных артерий.

таблица 3: Влияние НМК в вертебробазилярной системе на показатели качества жизни пациентов после стентирования позвоночных артерий.

Показатели качества жизни	До операции			После операции		
	Пациенты без НМК (n=34)	Пациенты с НМК (n=16)	p	Пациенты без НМК (n=34)	Пациенты с НМК (n=16)	p
PF	28 [22; 29]	10 [10; 11]	0,001	28 [25; 29]	15 [12; 18]	0,001
RP	7 [6; 8]	4 [4; 5]	0,001	76 [56; 98]	7 [6; 7]	0,001
P	6 [4; 8]	7 [5; 9]		5 [3; 6]	7 [4; 8]	
GH	18 [10; 22]	17 [9; 22]		19 [13; 23]	20 [11; 22]	
VT	18 [10; 23]	12 [10; 18]	0,001	20 [11; 22]	20 [12; 22]	
SF	8 [7; 9]	2 [2; 4]	0,002	8 [7; 9]	5 [4; 6]	0,002
RE	5 [4; 6]	5 [3; 6]		70 [60; 76]	5 [5; 6]	0,001
MH	22 [12; 25]	13 [8; 22]	0,001	23 [15; 27]	17 [12; 24]	0,001

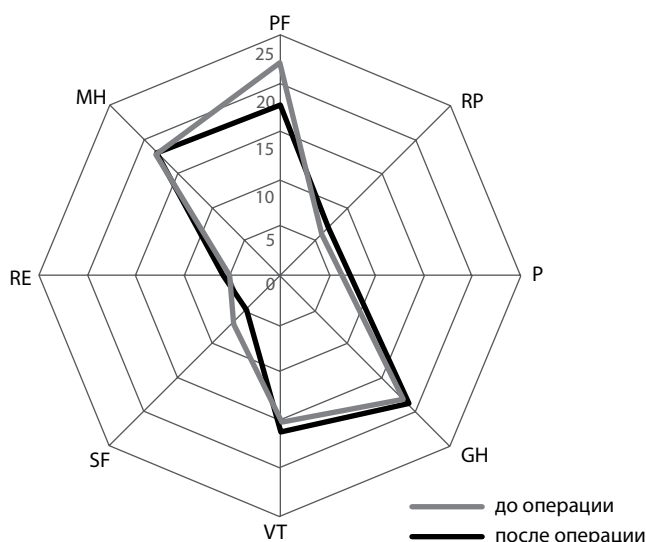


рис. 2: Динамика показателей качества жизни пациентов при развитии бессимптомных инфарктов мозга в раннем послеоперационном периоде.

В последнее время, помимо клинической оценки безопасности и эффективности хирургического вмешательства, внимание исследователей привлекает развитие субклинических (бессимптомных) нарушений. Реконструктивные операции на внутренних сонных и позвоночных артериях связаны с риском развития бессимптомных инфарктов мозга [1]. Клиническое значение этих инфарктов, в частности их влияние на качество жизни, окончательно не определено. В проведенном исследовании у 9 (18%) пациентов в раннем послеоперационном периоде при диффузионно-взвешенной МРТ были выявлены инфаркты головного мозга, не сопровождающиеся неврологической симптоматикой.

Инфаркты характеризовались малой величиной (от 1 до 18 мм) и локализовались в полушариях мозжечка. Единичные инфаркты были выявлены у 4 пациентов, множественные – у 5 пациентов. Множественные инфаркты локализовались в полушариях мозжечка, в белом веществе полушарий большого мозга, подкорковых ядрах.

Отрицательная динамика показателей физического функционирования (PF) при развитии бессимптомных инфарктов мозга в раннем послеоперационном периоде не является клинически значимой. Возникновение бессимптомных инфарктов не влияет на динамику показателей качества жизни больных после хирургического лечения (рис. 2).

Несмотря на непосредственные результаты стентирования (уровень технического успеха в восстановлении кровотока составляет 94–100%) частота развития рестеноза (повторный стеноз 50% и более) в послеоперационном периоде остается высокой. У 5 (10%) пациентов в отдаленном по-

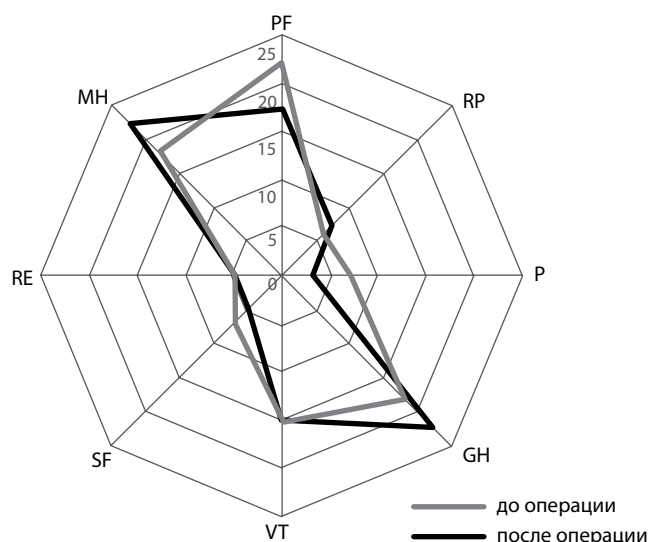


рис. 3: Динамика показателей качества жизни при развитии рестеноза позвоночных артерий в отдаленном послеоперационном периоде.

слеоперационном периоде обнаружен повторный атеросклероз позвоночных артерий.

По данным разных авторов, частота развития рестеноза в течение первого года после эндоваскулярных вмешательств значительно варьирует и составляет от 1 до 48% [10].

В проведенном исследовании частота рестеноза позвоночных артерий составила 10%. Развитие рестеноза сопровождалось снижением показателя физического функционирования (PF), динамика которого не оказывает существенного влияния на качество жизни в отдаленном послеоперационном периоде (рис. 3).

Заключение

Оценка качества жизни является самостоятельным объективным многофакторным показателем после транслюминальной баллонной ангиопластики со стентированием позвоночных артерий.

В когорте пациентов, включенных в исследование, до стентирования позвоночных артерий наблюдались низкие показатели качества жизни. В отдаленном послеоперационном периоде качество жизни пациентов увеличивается преимущественно за счет физического и психического компонентов. Нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, развитие бессимптомных инфарктов мозга и рестеноза позвоночных артерий не оказывают отрицательного влияния на динамику качества жизни в отдаленном послеоперационном периоде.

Список литературы

1. Кунцевич Г.И., Танашия М.М., Скрылев С.И. и др. Интраоперационное мониторирование мозгового кровотока и состояние вещества головного мозга при открытых и эндоваскулярных вмешательствах в каротидной системе. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2011; 17 (3): 43-48.
2. Новик А.А., Ионова Т.И., Кайнд П. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. СПб., Нева, М.: Олма-Пресс; 2002; 315.
3. Суслина З.А., Гулевская Т.С., Максимова М.Ю., Моргунов В.А. Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика. М.: МЕДпресс-информ; 2016; 536.
4. Brott T.G., Halperin J.L., Abbara S. et al. Guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57 (8): 516–594. doi: 10.1016/j.jacc.2010.11.005, PMID: 21288680
5. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the carotid and vertebral artery transluminal angioplasty study (CAVATAS): a randomized trial. *Lancet* 2001; 357 (9270): 1729–1737. PMID: 11403808
6. Jenkins J., Patel S., White C. et al. Endovascular stenting for vertebral artery; stenosis. *J Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55 (6): 538–542. doi: 10.1016/j.jacc.2009.08.069, PMID: 20152558
7. Lutsep H.L., Barnwell S.L., Maward M. et al. Stenting of symptomatic atherosclerotic lesions in the vertebral or intracranial arteries (S SYLVIA): Study results. *Stroke* 2003; 34: 253. DOI: 10.1161/01.STR.0000128708.86762.d6, PMID: 15105508
8. Mc Cabe D., Pereira A., Clifton A. et al. Restenosis after carotid angioplasty, stenting or endarterectomy in the carotid and vertebral artery transluminal angioplasty study (CAVATAS). *Stroke* 2005; 36 (2): 281–286. DOI: 10.1161/01.STR.0000152333.75932.fe, PMID: 15653582
9. Piotin M., Spelle L., Martin J.B. et al. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting of the proximal vertebral artery for symptomatic stenosis *AJNR* 2000; 4: 727–731. PMID: 10782786
10. Pocquet J., Jousset Y., Papon X. et al. Surgery of the proximal vertebral artery. Indications and results. *J. Mal. Vasc.* 2001; 26 (4): 237–242. PMID: 11679852

Quality of life in patients with transluminal balloon angioplasty and stenting of the vertebral arteries

M.Yu. Maksimova, Zh.N. Sermagambetova. S.I. Skrylev, A.Yu. Koshcheev, V.L. Shchipakin, I.A. Sinitsyn

*Research Center of Neurology, Moscow, Russia***Keywords:** vertebral artery stenting, quality of life.

Introduction. Over a relatively short period, interventional technologies have become an integral part of angioneurology. One of the criteria for evaluating the efficacy of surgical treatment is quality of life, which is an integral indicator of overall health.

Purpose. The study purpose was to investigate quality of life in patients who underwent transluminal balloon angioplasty with vertebral artery stenting.

Material and methods. The study involved 50 patients with hemodynamically significant stenoses of the extracranial part of the vertebral arteries, who underwent transluminal balloon angio-

plasty with vertebral artery stenting. A SF-36 questionnaire was used to evaluate quality of life.

Results. Before vertebral artery stenting, low quality-of-life indicators were observed in a cohort of patients included in the study. The quality-of-life indicators associated with the physical and psychological conditions improved in the patients 6 months after vertebral artery stenting.

Conclusion. Quality of life is an independent objective multifactor indicator reflecting surgical treatment outcomes.

Контактный адрес: Сермагамбетова Жанна Нургазыевна – асп. отд. сосудистой и эндоваскулярной хирургии ФГБНУ НЦН; 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-16-52; e-mail: jane-doctor@mail.ru;

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

Скрылев С.И. – рук. отд. сосудистой и эндоваскулярной хирургии ФГБНУ НЦН;

Кошеев А.Ю. – врач сердечно-сосудистой хирургии отд. сосудистой и эндоваскулярной хирургии ФГБНУ НЦН;

Щипакин В.Л. – старш. науч. сотр. отд. сосудистой и эндоваскулярной хирургии ФГБНУ НЦН;

Синицын И.А. – врач-ангиохirurg отделения сосудистой и эндоваскулярной хирургии ФГБНУ НЦН.

МРТ изменения головного мозга при асимптомной впервые диагностированной артериальной гипертензии

Л.А. Добрынина, Е.В. Гнедовская, А.Н. Сергеева, М.В. Кротенкова, М.А. Пирадов

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Введение. Артериальная гипертензия (АГ) является ведущим модифицируемым фактором риска поражения головного мозга. Уточнение закономерностей изменений в мозге и механизмов их развития на асимптомной стадии позволит добиться лучших результатов в профилактике осложнений АГ.

Цель исследования. Оценить особенности МРТ изменений головного мозга при АГ разной степени тяжести.

Материалы и методы. Обследовано 82 больных с асимптомной впервые диагностированной АГ (40–59 лет), проведена МРТ головного мозга (Т1 и Т2-ВИ, FLAIR, ДВИ с расчетом карт измеряемого коэффициента диффузии – ИКД). Оценивались локализация и выраженность гиперинтенсивности белого вещества (ГИБВ), лакунарных инфарктов, расширенных периваскулярных пространств, микроструктура белого вещества по ИКД в визуально неизменном белом веществе зон его потенциальной уязвимости.

Результаты. Выявлены закономерности поражения вещества головного мозга при асимптомной АГ. Наиболее ранними и типичными изменениями является образование очагов гиперинтенсивности в юстакортикальных отделах лобных долей. С утяжелением АГ отмечается нарастание очагов гиперинтенсивности от лобных к затылочным областям белого вещества полушарий головного мозга, от поверхностных к глубоким его отделам, а также микроструктурных изменений в визуально неизменном белом веществе зон потенциальной уязвимости.

Заключение. Полученные высокие корреляции ГИБВ с расширенными семиовальными периваскулярными пространствами и повышенной диффузией в визуально неизменном белом веществе и отсутствие таковых с развитием лакунарных инфарктов позволяют предполагать, что патофизиологической основой ранних изменений мозга при АГ является повышенная сосудистая проницаемость, а не ишемия. К факторам, указывающим на высокую вероятность развития клинических проявлений, следует отнести распространение поражения на задние отделы мозга, множественные очаги гиперинтенсивности в перивентрикулярном белом веществе лобных долей, нарастание числа лакунарных инфарктов. Полученные результаты значимы для оценки потенциального риска развития клинических проявлений и понимания механизмов раннего повреждения головного мозга при АГ.

Ключевые слова: асимптомная гипертензия, гиперинтенсивность белого вещества, лакунарные инфаркты, визуально неизменное белое вещество, измеряемый коэффициент диффузии, болезнь малых сосудов.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является ведущим фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний – наиболее распространенной причиной заболеваемости и смертности во всем мире [5, 27, 31]. По данным S. Lim и соавт. (2012), наличие АГ ассоциируется с ежегодной смертностью более чем 9,4 млн человек и инвалидизацией 7% мировой популяции [29]. Истинная заболеваемость АГ неизвестна, поскольку повышенное АД может оставаться асимптомным многие годы и в большинстве случаев впервые регистрируется при развитии осложнений [5, 7, 27, 31, 34]. Распространенность диагностируемой АГ составляет 30–45% и имеет возраст-зависимый характер нарастания со старением [4, 6, 31].

АГ является признанным модифицируемым фактором риска поражения головного мозга [32]. Ассоциированное с АГ, прогрессирующее распространенное поражение церебральных сосудов малого диаметра может стать причиной как острого сосудистого (лакунарные инсульты, кровоизлияния), так и хронического диффузного поражения мозга (используемый термин: «дисциркуляторная энцефалопатия» – в нашей стране и на постсоветском пространстве, болезнь малых сосудов (БМС) – в зарубежной литературе) с нарушением когнитивных функций, ходьбы, тазовыми

расстройствами и другими симптомами. Верификация лакунарного инсульта, этиопатогенетически связанного с АГ, проводится в соответствии с нейровизуализационными критериями лакунарного инфаркта [9, 39]. Согласно многочисленным клиничко-нейровизуализационным сопоставлениям, ведущее значение в развитии клинических проявлений, ассоциированных с диффузным поражением мозга, имеет гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ) на Т2-ВИ и FLAIR режимах МРТ (международным экспертным комитетом по разработке критериев и стандартов визуализации БМС (STRIVE) рекомендован термин «ГИБВ вероятно сосудистого происхождения» вместо ранее используемых «лейкоареоз», «поражение белого вещества» и др. [39]). Убедительно показана связь ГИБВ с длительностью, профилем и управляемостью АГ, когнитивными нарушениями/деменцией, инвалидизацией, риском инсульта и смерти [8, 11, 14–17, 26, 36–38]. По заключению многолетнего многоцентрового исследования LADIS (Leukoaraiosis and Disability), именно нарастание ГИБВ рекомендовано использовать в качестве суррогатного маркера БМС в интервенционных исследованиях [33]. Патогенез ГИБВ до сих пор не ясен и считается зависимым от многих факторов [12, 20]. Данные о клиническом значении иных нейровизуализационных феноменов неоднозначны и активно изучаются. Другим, предложенным в последние годы, подходом в оценке клинической значимости поражения белого

вещества головного мозга является изучение его микро-структуры с помощью различных показателей диффузии воды как в зоне ГИБВ, так и визуально неизменном белом веществе. Многочисленными исследованиями на основе диффузионно-тензорной МРТ (ДТ-МРТ) показана связь фракционной анизотропии и средней диффузии с АГ [19], фракционной анизотропии, радиальной диффузии с когнитивными расстройствами [22, 28] и нарушениями походки [13] при БМС. Проспективное исследование М. de Groot и соавт. (2013) показало, что изменения, визуально незаметные в FLAIR режиме МРТ, но количественно измеряемые при ДТ-МРТ, предшествуют появлению новых очагов гиперинтенсивности, при этом показатели ДТ-МРТ и FLAIR гиперинтенсивности сигнала предоставляют независимую и дополняющую друг друга информацию, что предположительно связано с различными механизмами повреждения вещества головного мозга [12].

Крайне актуальным является изучение изменений в мозге у больных с асимптомной АГ, т.к. именно больные с отсутствием клинических проявлений имеют «окно возможностей» для предотвращения необратимого поражения мозга [18]. Имеются единичные исследования по данной проблеме. Согласно недавно представленным данным J. Filomena и соавт. (2015), нейровизуализационные феномены БМС отмечаются у 18,3% из 487 обследованных асимптомных гипертоников [16]. Представляется, что наиболее объективные данные об опосредованном АГ повреждении мозга при ее асимптомном течении могут быть получены при изучении нейровизуализационных феноменов у больных с нелеченой (впервые диагностированной) АГ, а их сопоставление при АГ разной степени тяжести — основой выделения нейровизуализационных особенностей, свидетельствующих о прогрессирующем характере заболевания, предположений о вероятных механизмах повреждения мозга.

Цель исследования — оценить особенности МРТ изменений головного мозга при асимптомной впервые диагностированной АГ разной степени тяжести.

Материал и методы

Обследовано 82 больных с асимптомной впервые диагностированной АГ в возрасте 40–59 лет, выявленных при сплошном скрининге открытой популяции нескольких терапевтических участков одной из поликлиник Москвы, который проводился в 2011–2012 гг. в рамках многоцентрового популяционного исследования факторов и механизмов прогрессирования цереброваскулярной патологии в среднем трудоспособном возрасте.

Диагностирование АГ. АГ диагностировалась при уровне АД 140/90 мм рт.ст. и более по результатам его двукратного измерения (прибор для измерения АД A&D, UA-888 точность измерения — 2 мм рт. ст.) в утренние часы, в положении сидя, на правой руке с интервалом 5 мин в ходе двух визитов. Степень АГ определялась в соответствии с Рекомендациями ESH/ESC (Европейское сообщество гипертензии/европейское сообщество кардиологов) 2013 г. [31].

Среди 82 обследуемых АГ 1 степени (АД 140–159/90–99 мм рт. ст.) диагностирована у 41 больного (из них 17 женщин, ср. возраст 52 [48; 55]), 2 степени (АД 160–179/100–109 мм рт. ст.) — у 25 больных (из них 12 женщин, ср. возраст 53

[49; 57]), 3 степени (АД >180/110 мм рт. ст.) — у 16 больных (из них 9 женщин, ср. возраст 57 [50; 59]). Далее данные группы обозначены как АГ1, АГ2 и АГ3 соответственно.

Группу контроля составили 20 обследованных (из них 10 женщин, ср. возраст 45 [44; 49]) с зарегистрированным уровнем АД 120–129/80–84 и отсутствием жалоб/клинических проявлений.

Критерии исключения: 1) наличие обращений к врачу первичного звена/неврологу/кардиологу с жалобами, указывающими на наличие АГ; 2) перенесенный инсульт и инфаркт; 3) атеросклеротическое поражение магистральных и интракраниальных артерий (стеноз более 30%); 4) когнитивные нарушения.

Клиническое обследование включало: 1) общее неврологическое обследование; 2) тестирование памяти по шкале А.Р. Лурии «Запоминание 10 слов» с оценкой отсроченного воспроизведения через 50 мин после пятикратного предъявления слов на запоминание.

МРТ исследование проводилось всем больным на МР-сканере Philips 1Т.

Протокол обследования: 1) T1-взвешенные изображения в аксиальной проекции (время повторения (TR)=25 мс, время эхо (TE)=6900 мс, поле обзора (FOV) — 250 мм, размер воксела — 1,0×1,0×1,0 мм); 2) T2-взвешенные изображения в аксиальной проекции (TR=4300 мс, TE=100 мс, FOVread=230 мм, размер воксела — 5,0×5,0×5,0 мм); 3) FLAIR в сагиттальной проекции (TR=11000 мс, TE=140 мс); 4) диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) в аксиальной проекции (значения b0, b500 и b800 сек/мм²; 5-миллиметровых срезов; матрица 128×128) с дополнительным расчетом карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД).

Анализ МРТ данных:

1. Визуальный анализ нейровизуализационных признаков (проводился в соответствии с рекомендациями STRIVE Wardlaw и соавт., 2013 [39]):

1) ГИБВ анализировалась в областях мозга разной функциональной профильности — лобной доли (условно обозначено как переднее белое вещество), теменной и височной долей (условно обозначено как среднее белое вещество), затылочной доли (условно обозначено как заднее белое вещество) и в пределах каждой из выделенных областей в зоне кровоснабжения коротких, средних и длинных кортикотомулярных артерий, соответствующих юстакортикальным, глубоким и перивентрикулярным отделам белого вещества. Степень выраженности определялась количеством очагов*: <5 — единичные очаги, 5–10 очагов и более — множественные с/без тенденции к слиянию (*при проведении корреляционных сопоставлений учитывалось точное количество очагов ГИБВ или их тенденция к слиянию);

2) лакуны (локализация, количество);

3) расширенные семиовальные и базальные периваскулярные пространства (степень выраженности 1–3).

II. Количественная оценка микроструктурных изменений визуально неизменного вещества головного мозга на основе ИКД (по ИКД-картам):

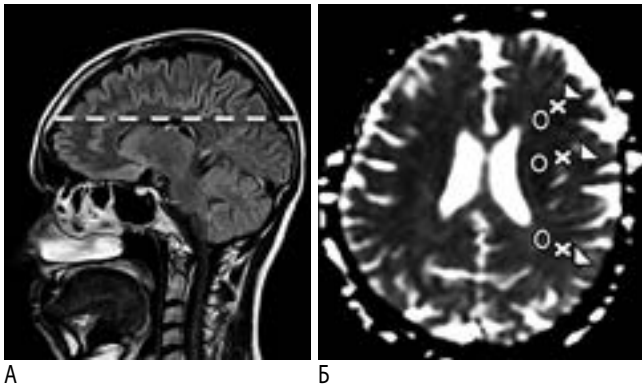


рис. 1: Алгоритм исследования визуально неизмененного белого вещества: А – выбор уровня исследования: сагиттальная проекция МРТ, формализованный срез через тела боковых желудочков выше подкорковых структур; Б – выбор зон исследования на аксиальной карте ИКД, соответствующей выбранному уровню рис. 1А. Построение формализованной оси переднего рога, тела и нижнего рога бокового желудочка. Юкстакортикальные (белые треугольники), глубокие (белые крестики), перивентрикулярные (белые кружки) отделы переднего, среднего и заднего белого вещества соответственно.

1) в областях потенциальной уязвимости белого вещества полушарий головного мозга – проекции оси передних и задних рогов, тел боковых желудочков в соответствии с предложенным алгоритмом (рис. 1). При наличии в области интереса ГИБВ определение ИКД проводилось в смежном визуально неизмененном белом веществе;

2) в областях функционально значимых для когнитивных и психоэмоциональных (тревога и депрессия) расстройств, характерных для АГ: в сером веществе – гиппокампе, переднем таламическом ядре, дорсальной и вентральной префронтальной коре и в белом веществе – поясной извилине, колене и валике мозолистого тела, кривовидном пучке.

Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica версии 8.0. Для количественных данных рассчитывались описательные статистические показатели: абсолютное и относительное (процент) число пациентов, медианы и 25% и 75% квартили (Me [25%; 75%]). Сравнение групп пациентов проводилось с использованием методов оценки непараметрических данных Манна-Уитни U теста

с применением поправки Бонферрони для множественных сравнений. Оценка взаимоотношений между различными показателями проводилась с помощью коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты исследования

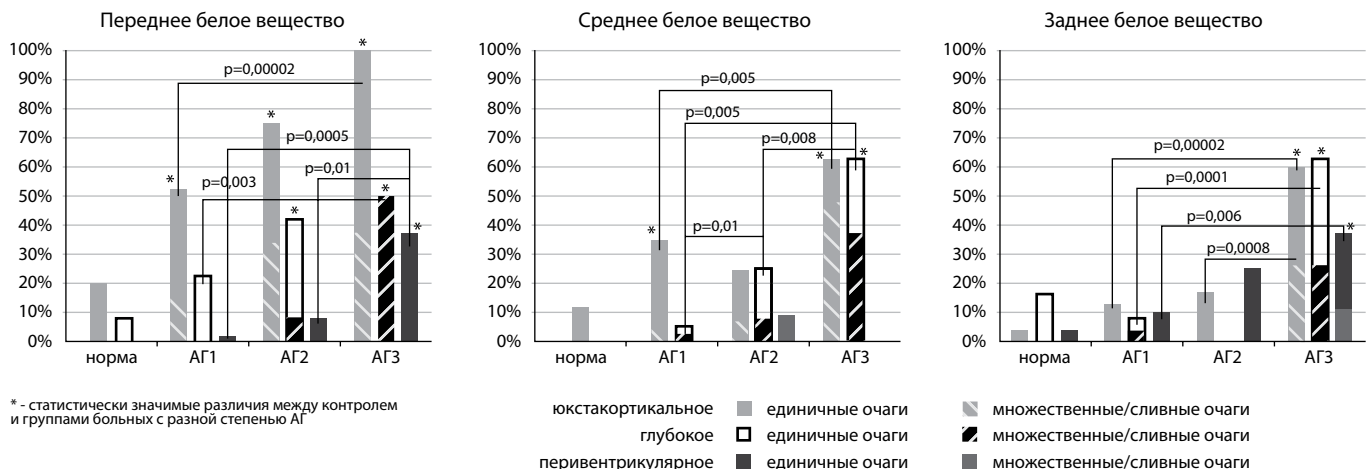
1. Визуальный анализ состояния вещества головного мозга по данным МРТ

1. Гиперинтенсивность белого вещества

ГИБВ – ведущий клинически значимый МРТ феномен БМС, выявлялась при АГ1 у 65%, АГ2 – у 84%, АГ3 – у 100% больных (табл. 1). МРТ характеристика ГИБВ и МРТ больных с АГ разной степени тяжести приведены на рис. 2 и 3. Сопоставительный анализ ГИБВ у больных с АГ разных степеней был проведен отдельно для юкстакортикальных, глубоких и перивентрикулярных отделов переднего, среднего и заднего белого вещества (Манна-Уитни U тест; $p < 0,012$ [применялась поправка Бонферрони для множественных сравнений]) (рис. 2). При АГ1 очаговая гиперинтенсивность по сравнению с нормой достоверно преобладала в юкстакортикальных отделах переднего белого вещества. ГИБВ выявлена у 53% больных, среди них единичные очаги отмечены у 38%. При АГ2 очаговая гиперинтенсивность по сравнению с нормой достоверно нарастала в юкстакортикальных (76% больных, в т.ч. единичные очаги – у 44%) и глубоких отделах (40% больных, среди них единичные очаги – у 32%) переднего белого вещества, в глубоких отделах среднего белого вещества (24% больных, среди них единичные очаги – у 16%). При АГ3 отмечено дальнейшее нарастание выявляемости как единичных, так и множественных с/без тенденции к слиянию очагов гиперинтенсивности во всех оцениваемых отделах белого вещества. Достоверные отличия от нормы отмечены в вы-

таблица 1: Частота выявляемости ГИБВ при АГ разной степени.

Очаги ГИБВ	АГ1	АГ2	АГ3
Нет	34%	16%	0%
Единичные	54%	52%	36%
Множественные/сливные	12%	32%	64%



* - статистически значимые различия между контролем и группами больных с разной степенью АГ

рис. 2: Сравнительная характеристика ГИБВ у больных с АГ разной степени и в контроле (Манна-Уитни U тест; $p < 0,012$ [применялась поправка Бонферрони для множественных сравнений]).

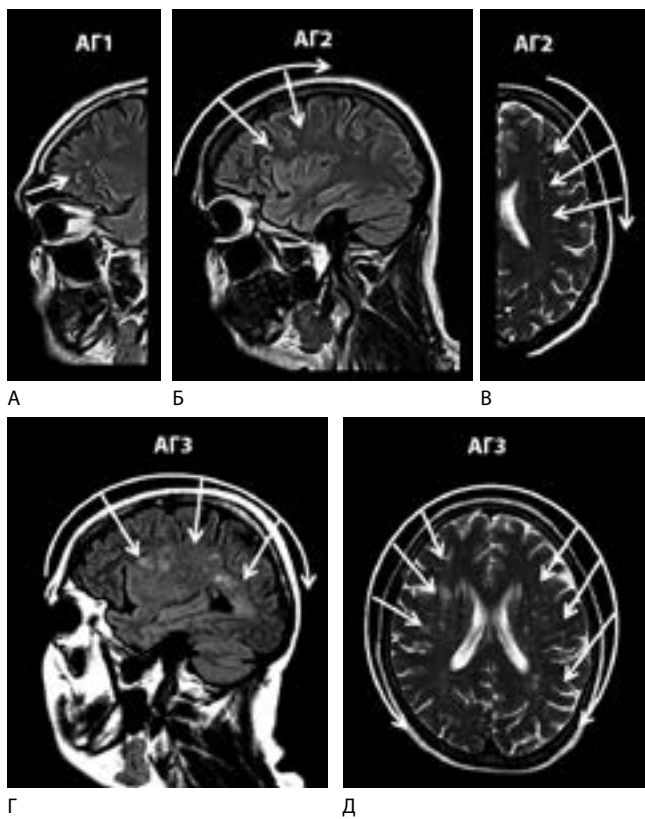


рис. 3: МРТ головного мозга T2, FLAIR (стрелками обозначено направление появления ГИБВ в соответствии с результатами сопоставительного анализа рис. 2).

А – Б-й с АГ1. Единичные очаги гиперинтенсивности в переднем юкстакортикальном белом веществе.

Б–В – Б-й с АГ2. Единичные очаги гиперинтенсивности в переднем и среднем белом веществе глубокого и юкстакортикального расположения.

Г–Д – Б-й с АГ3. Множественные и сливные очаги гиперинтенсивности в переднем, среднем и заднем белом веществе.

явлении гиперинтенсивности в юкстакортикальных, глубоких и перивентрикулярных отделах переднего (у 100%, 50% и 37,5% больных соответственно) и заднего (у 56%, 62,5% и 37,5% больных соответственно), в юкстакортикальных (62,5% больных) и глубоких (62,5% больных) отделах среднего белого вещества. Особенности поражения головного мозга при АГ3 у всех обследованных больных было наличие единичных и множественных с/без тенденции к слиянию очагов гиперинтенсивности в юкстакортикальных отделах переднего белого вещества, отсутствие множественных очагов гиперинтенсивности в перивентрикулярных отделах переднего белого вещества и изменений в перивентрикулярных отделах среднего белого вещества.

Достоверные различия между группами больных с АГ по наличию гиперинтенсивности в переднем белом веществе отмечены для всех исследуемых отделов при сопоставлении АГ1 и АГ3 и перивентрикулярных отделов при сопоставлении АГ2 и АГ3. В среднем белом веществе межгрупповые отличия выявлены при сопоставлении АГ1–АГ3 юкстакортикальных и глубоких отделов, а АГ1–АГ2 – глубоких отделов. В заднем белом веществе межгрупповые отличия отмечены для всех исследуемых отделов при сопоставлении АГ1 и АГ3 и юкстакортикальных отделов при сопоставлении АГ2–АГ3.

2. Лакунарные инфаркты (лакуны) – второй ведущий МРТ признак БМС – отсутствовали у больных АГ1 и у большинства больных АГ2 и АГ3 (75% и 62,5% больных соответственно). Они были единичными и располагались в таламусе, мозжечке и мосту головного мозга.

3. Расширенные периваскулярные пространства

Анализ взаимосвязи выраженности периваскулярных пространств со степенью АГ показал отсутствие таковой для базальных периваскулярных пространств и ее наличие для семиовальных периваскулярных пространств при АГ3 (Манн-Уитней U тест; $p=0,01$). Выявлены высокие корреляции выраженности семиовальных периваскулярных пространств с гиперинтенсивностью переднего, среднего и заднего белого вещества при АГ2 ($R=0,96; 0,78; 0,64$ соответственно) и АГ3 ($R=0,89; 0,88; 0,72$ соответственно) и отсутствие таковых для базальных периваскулярных пространств.

II. Количественная оценка микроструктурных изменений визуально неизмененного вещества головного мозга на основе ИКД

Проведенная оценка ИКД в визуально неизмененном белом веществе областей потенциальной уязвимости полушарий головного мозга в соответствии с алгоритмом рис. 1

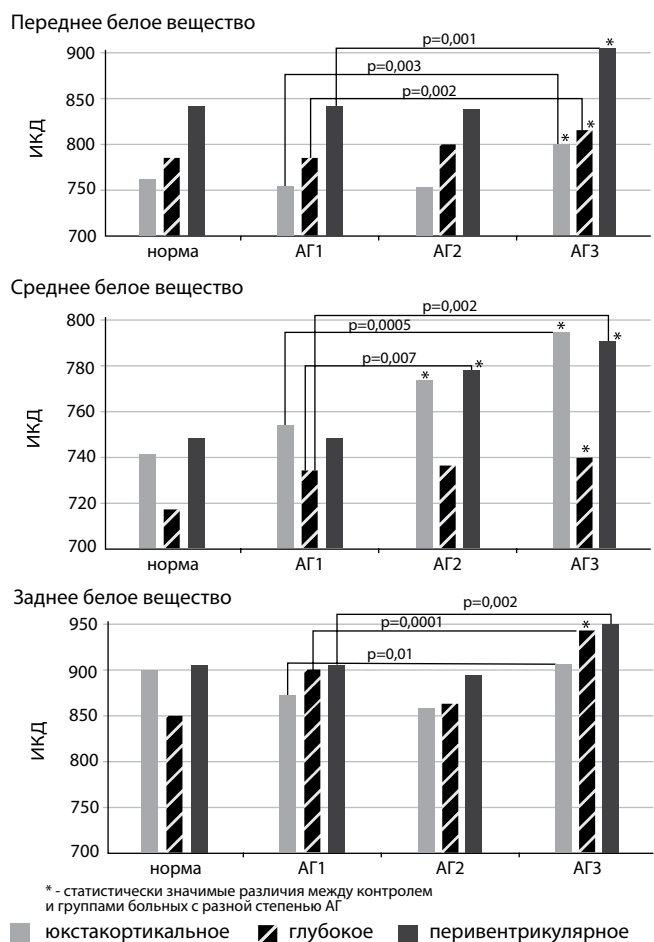


рис. 4: Сопоставление ИКД в визуально неизмененном белом веществе полушарий головного мозга областей потенциальной уязвимости у больных с асимптомной АГ и в контроле (Манна-Уитни U тест; $p<0,012$ [применялась поправка Бонферрони для множественных сравнений]).

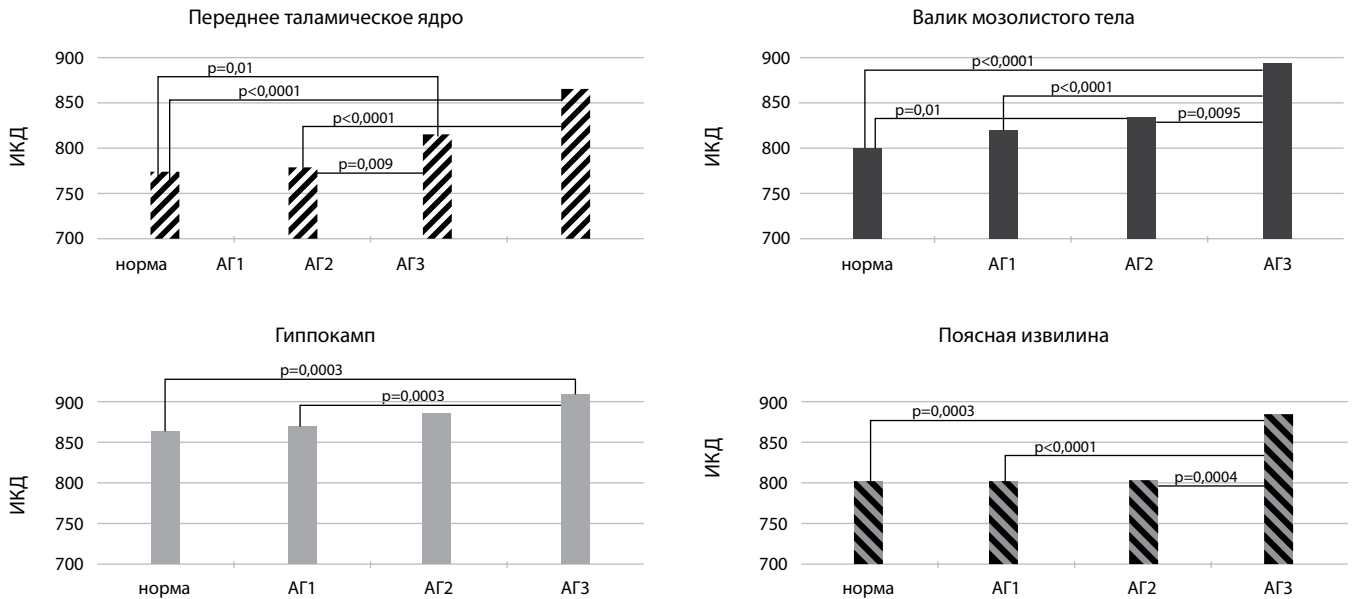


рис. 5: Сопоставление ИКД в визуально неизменном веществе областей значимых для когнитивных и психоэмоциональных нарушений у больных с асимптомной АГ и в контроле (Манна-Уитни U тест; $p < 0,012$ [применялась поправка Бонферрони для множественных сравнений]).

выявила достоверное увеличение диффузии, начиная с АГ2 в среднем юстакортикальном и перивентрикулярном белом веществе (рис. 4), т.е. в проекции исследуемых зон, смежных по отношению к достоверно выявляемому нарастанию гиперинтенсивности в среднем глубоком белом веществе по сравнению с нормой (рис. 2). При АГ3 отмечено увеличение диффузии по сравнению с нормой во всех выделенных отделах переднего и среднего белого вещества и заднем глубоком белом веществе. Измерение ИКД в основном проводилось в смежной по отношению к выявляемой гиперинтенсивности зоне.

Проведенная оценка ИКД в визуально неизмененных областях функционально значимых для когнитивных и психоэмоциональных (тревога и депрессия) расстройств, характерных для АГ, выявила следующие изменения по сравнению с нормой: при АГ2 – в передних отделах таламуса и валике мозолистого тела, а при АГ3 – в большинстве исследуемых областей – передних отделах таламуса, валике мозолистого тела, гиппокампе и поясной извилине (рис. 5). Для многих из исследуемых показателей имелись различия и между группами АГ разных степеней, отражая нарастание изменений в исследуемых областях со степенью АГ.

Обсуждение

Актуальность изучения асимптомной АГ определяется, с одной стороны, высоким риском развития церебральных осложнений, с другой – возможностью предотвратить тяжелые изменения в мозге при своевременном лечении АГ. Из-за ограничений визуализации артерий малого диаметра очевидно, что риск развития церебральных осложнений вследствие их нарастающего поражения может быть оценен по выраженности нейровизуализационных маркеров с доказанной клинической значимостью, в первую очередь ГИБВ и лакунарных инфарктов. Немногочисленные исследования асимптомной АГ показали зависимость ГИБВ от уровня АД и вариабельности систолического АД с наибольшей выраженностью при плохо контролируемой

АГ [16, 36, 38]. Однако актуальным является не только установление этой связи, но и уточнение особенностей нейровизуализационных феноменов, отражающих нарастание кумулятивного действия АГ, определение пороговых характеристик их клинической асимптомности. Мы исследовали группу асимптомных больных с впервые диагностированной АГ разной степени тяжести без атеросклероза для получения наиболее объективных данных естественного течения заболевания.

Впервые проведенный нами анализ МРТ больных с асимптомной нелеченой АГ разной степени тяжести выявил закономерности прогрессирования поражения вещества головного мозга и позволил предположить некоторые патофизиологические механизмы их развития. У обследованных нами больных выраженность ГИБВ нарастала с тяжестью АГ, что соответствует полученным ранее данным [16, 36, 38]. Впервые показано, что для всех исследуемых групп больных с асимптомной АГ было характерно доминирование изменений в переднем белом веществе головного мозга (лобные доли). Наши данные совпадают с результатами исследования LADIS больных с ранними клиническими проявлениями БМС, также указывающими на преимущественно лобное субкортикальное расположение ГИБВ [21]. Полученные нами данные указывают, что наиболее ранним признаком поражения мозга, соответствующим АГ1, было образование единичных очагов гиперинтенсивности преимущественно в переднем юстакортикальном белом веществе. Следует отметить, что имеется несоответствие данных морфологов и патофизиологов о возможном поражении этих отделов мозга при АГ. Морфологические исследования поздней стадии болезни Бинсвангера указывали на сохранность U-образных волокон и, соответственно, нетипичность повреждения белого вещества, прилежащего к коре полушарий головного мозга [2, 25]. В отличие от этого, экспериментальные работы по острой АГ выявляли срыв реакции ауторегуляции с расширением в первую очередь артерий коры. В данных экспериментальных условиях рост кровотока в сером веществе дости-

гал 300% по сравнению с белым – до 50%, что приводило к повреждению гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) с локальным выходом метки синего Эванса («синие пятна») периваскулярно по отношению к артериям коры с последующим паренхиматозным пропитыванием (фильтрационный, вазогенный отек) преимущественно белого вещества [1]. Мы предполагаем, что именно данный механизм лежит в основе формирования очаговой ГИБВ при ранней АГ. Объяснением лобной локализации очагов ГИБВ могут служить известные данные о связях лобных долей с надсегментарными вегетативными центрами и особенности иннервации пиальных сосудов. Предполагаем, что характерные для ранней АГ адреналиновые гипертонические кризы, обусловленные симпатикотонией надсегментарных вегетативных центров, в условиях преимущественно β 2-адренергической иннервации пиальных сосудов и установленной в эксперименте их избыточной активации именно на адреналин [23, 24] приводят к повышению кровотока и проницаемости ГЭБ именно в лобных отделах. При АГ2 отмечалось нарастание выраженности гиперинтенсивности в переднем юкстакортикальном белом веществе, в т.ч. за счет появления множественных очагов с/без тенденции к слиянию с распространением на глубокое как переднее, так и среднее белое вещество.

Выявленная тенденция может быть объяснена результатами патофизиологических исследований по моделированию повторных гипертонических кризов, согласно которым срыв ауторегуляции при повторениях кризов не носил диффузного характера и происходил в тех же сегментах артерий, что и при первом повышении АД [30], что, по всей вероятности, является основой прогрессирующего повреждения периваскулярных тканей с гибелью миелина. С другой стороны, нарастающее поражение стенки сосуда вследствие ее повторных пропитываний плазмой или потери мышечного каркаса на определенном этапе не может обеспечить ауторегуляторную реакцию и при повторном повышении АД, что, по-видимому, приводит к «смещению» срыва ауторегуляции в более дистальные отделы артерий и, как следствие, появлению очагов гиперинтенсивности в глубоких отделах белого вещества. При АГ3 нейровизуализационные изменения были представлены как единичными, так и множественными очагами гиперинтенсивности во всех исследуемых отделах переднего, среднего и заднего белого вещества полушарий головного мозга. Обращает внимание, что при асимптомном течении даже АГ3 мы не выявили множественной и сливной гиперинтенсивности в переднем перивентрикулярном белом веществе, поражение которого имеет особое значение для когнитивных нарушений при БМС [10].

Таким образом, анализ МРТ головного мозга при асимптомной АГ разной степени тяжести выявил нарастание очагов гиперинтенсивности в направлении от лобных (передних) к затылочным (задним) областям белого вещества полушарий головного мозга, а также от поверхностных к глубоким его отделам по мере утяжеления АГ. Предполагаемой патофизиологической основой развития очагов гиперинтенсивности, как уже отмечалось, является периваскулярный выход плазмы с пропитыванием белого вещества, обусловленный срывом реакции ауторегуляции и, возможно, иными сопутствующими процессами, нуждающимися в уточнении. Безусловно, необходимо обсудить и роль вероятной ишемии в развитии ГИБВ при асимптомной АГ, и как следствие преходящего снижения мозгового кровотока в зонах отека, и как нарастание изменений в

сосудах при утяжелении АГ. Однако с этим не согласуется: 1) выраженная корреляция ГИБВ, начиная уже с АГ2, с расширением семиовальных периваскулярных пространств всего белого вещества, в развитии которых определяющую роль играет повышенная проницаемость ГЭБ; 2) отсутствие корреляций как с наличием асимптомных лакунарных инфарктов (главный маркер тяжести сосудистого поражения), так и с расширенными базальными периваскулярными пространствами, в развитии которых определяющая роль отводится усиленной пульсации сосудов подкорковых ганглиев с повышенной жесткостью; 3) отсутствие множественных и сливных очагов в перивентрикулярных отделах белого вещества, наиболее «уязвимыми» при ишемии («зона последнего луга» для длинных кортико-медулярных артерий). Все это позволяет исключить ведущую роль ишемии в развитии изменений в мозге и объяснить асимптомное течение АГ.

Поскольку, как неоднократно упоминалось, со срывом реакции ауторегуляции тесно связано развитие вазогенного отека, располагающегося, согласно экспериментальным данным, преимущественно в белом веществе [1], отдельным фрагментом нашего исследования стала оценка величины диффузии свободной воды в визуальном неизменном веществе с помощью ИКД. В литературе имеются единичные работы, посвященные изучению микроструктурных изменений белого вещества головного мозга при АГ. С помощью показателей ДТ-МРТ, учитывающих как скорость, так направление движения воды (фракционная анизотропия, средняя диффузия и др.), показана связь потери микроструктуры белого вещества с АГ и клиническими проявлениями БМС [13, 19, 22, 28], высокая вероятность появления ГИБВ в области нарушенной микроструктуры визуальном неизменном белом веществе [12]. Мы использовали ИКД – показатель диффузионной МРТ, доступный в рамках стандартного протокола исследования при сосудистых заболеваниях головного мозга, ранее показавший высокую чувствительность и специфичность в оценке микроструктуры белого вещества, сопоставимую с таковой для фракционной анизотропии [3], и доказанную независимую связь его значений при измерении в нормально выглядящем белом веществе с когнитивными функциями при БМС [35]. Мы измеряли ИКД визуальном неизменном белом веществе в зонах его потенциальной уязвимости, которая соответствует расположению лейкоареоза (области наиболее выраженной ГИБВ) развернутой стадии заболевания (рис. 1). Уже при АГ2 высокий ИКД определялся в областях с отсутствием ГИБВ выделенных зон интереса. В соответствии с данными экспериментальных исследований, вероятно, это можно рассматривать как эквивалент неполностью обратимого ограниченного отека при предшествующих срывах реакции ауторегуляции. При АГ3 отмечалось увеличение диффузии воды (высокий ИКД) почти во всех выделенных областях исследования. Поскольку для АГ3 было характерно наличие ГИБВ в исследуемых отделах, можно заключить, что выявление высокого ИКД в смежных с ним визуальном неизменном областях указывает на распространение поражения по мере утяжеления АГ. Одновременно отмечалось нарастание микроструктурных изменений и в визуальном неизменном веществе головного мозга областей значимых для когнитивных и психоэмоциональных нарушений, что позволяет предполагать их субклиническую значимость у данной группы больных.

Таким образом, при асимптомной АГ МРТ анализ ассоциированных с АГ нейровизуализационных феноменов с до-

казанной клинической значимостью (ГИБВ, лакунарные инфаркты, расширенные периваскулярные пространства) и изменений диффузии в визуально неизменном белом веществе исследованных областей выявил закономерности прогрессирующего поражения вещества головного мозга. Результаты исследования позволяют предположить ведущее значение повышенной сосудистой проницаемости, а не ишемии, в формировании ГИБВ на ранних стадиях поражения головного мозга при асимптомной АГ. Полученные

результаты являются значимыми для оценки потенциального риска развития клинических проявлений, открывают перспективы для замедления или предотвращения необратимых изменений в мозге. Необходимы дальнейшие исследования для улучшения понимания механизмов поражения головного мозга при АГ, что позволит добиться лучших результатов в профилактике ее осложнений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Ганнушкина И.В., Лебедева Н.В. Гипертоническая энцефалопатия. М.: Медицина, 1987.
2. Гулевская Т.С., Людковская И.Г. Особенности изменений сосудов коры и белого вещества полушарий головного мозга при артериальной гипертензии. Журн. невропат. и психиатрии им. С.С. Корсакова 1985; 7: 979–989.
3. Добрынина Л.А., Коновалов Р.Н., Кремнева Е.И., Кадыков А.С. МРТ в оценке двигательного восстановления больных с хроническими супратенториальными инфарктами. Анн. клинич. и эксперим. неврол. 2012; 6 (2): 4–10.
4. Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10 (1): 9–13.
5. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Всероссийское научное общество кардиологов. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). М., 2010.
6. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. Итоги реализации Федеральной целевой программы по профилактике и лечению артериальной гипертензии в России 2002–2012 гг. Вестник РАМН. 2013; 2: 4–11.
7. Шальнова С.А. Эпидемиология артериальной гипертензии в России: портрет больного. Артериальная гипертензия (клинический семинар) 2008; 2 (2): 5–10.
8. Abraham H.M., Wolfson L., Moscufo N. et al. Cardiovascular risk factors and small vessel disease of the brain: blood pressure, white matter lesions, and functional decline in older persons. J Cereb Blood Flow Metab. 2016; 36 (1): 132–142. PMID: 26036933 doi: 10.1038/jcbfm.2015.121.
9. Amarenco P., Bogousslavsky J., Caplan L.R. et al. The ASCOD Phenotyping of Ischemic Stroke (Updated ASCO Phenotyping). Cerebrovasc Dis. 2013; 36 (1): 1–5. PMID: 23899749 DOI: 10.1159/000352050.
10. Bolandzadeh N., Davis J.C., Tam R. et al. The association between cognitive function and white matter lesion location in older adults: a systematic review. BMC Neurol. 2012; 12: 126. PMID: 23110387 doi: 10.1186/1471-2377-12-126.
11. Dabette S., Markus H.S. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2010; 341: c3666. PMID: 20660506 doi: 10.1136/bmj.c3666.
12. de Groot M., Verhaaren B.F., de Boer R. et al. Changes in normal-appearing white matter precede development of white matter lesions. Stroke. 2013; 44 (4): 1037–1042. PMID: 23429507 doi: 10.1161/STROKEAHA.112.680223.
13. De Laat K.F., Tuladhar A.M., van Norden A.G. et al. Loss of white matter integrity is associated with gait disorders in cerebral small vessel disease. Brain. 2011; 134 (Pt 1): 73–83. PMID: 21156660 doi: 10.1093/brain/awq343.
14. De Leeuw F.E., de Groot J.C., Oudkerk M. et al. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. Brain. 2002; 125 (Pt 4): 765–772. PMID: 11912110
15. Dufouil C., de Kersaint-Gilly A., Besançon V. et al. Longitudinal study of blood pressure and white matter hyperintensities: the EVA MRI Cohort. Neurology. 2001; 56 (7): 921–926. PMID: 11294930
16. Filomena J., Riba-Liena I., Vinyoles E. et al. Short-Term Blood Pressure Variability Relates to the Presence of Subclinical Brain Small Vessel Disease in Primary Hypertension. Hypertension. 2015; 66 (3): 634–640; discussion 445. PMID: 26101344 DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05440
17. Firbank M.J., Wiseman R.M., Burton E.J. et al. Brain atrophy and white matter hyperintensity change in older adults and relationship to blood pressure. Brain atrophy, WMH change and blood pressure. J Neurol. 2007; 254 (6): 713–721. PMID: 17446997 DOI: 10.1007/s00415-006-0238-4
18. Friedman J.I., Tang C.Y., de Haas H.J. et al. Brain imaging changes associated with risk factors for cardiovascular and cerebrovascular disease in asymptomatic patients. JACC Cardiovasc Imaging. 2014; 7 (10): 1039–1053 PMID: 25323165 doi: 10.1016/j.jcmg.2014.06.014.
19. Gons R.A., de Laat K.F., van Norden A.G. et al. Hypertension and cerebral diffusion tensor imaging in small vessel disease. Stroke. 2010; 41 (12): 2801–2806. PMID: 21030696 doi: 10.1161/STROKEAHA.110.597237.
20. Gouw A.A., Seewann A., van der Flier W.M. et al. Heterogeneity of small vessel disease: a systematic review of MRI and histopathology correlations. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011; 82 (2): 126–135. PMID: 20935330 doi: 10.1136/jnnp.2009.204685.
21. Gouw A.A., van der Flier W.M., Fazekas F. et al. Progression of white matter hyperintensities and incidence of new lacunes over a 3-year period the leukoaraiosis and disability study. Stroke. 2008; 39 (5): 1414–1420. PMID: 18323505 DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.498535
22. Hannesdotir K., Nitkunan A., Charlton R.A. et al. Cognitive impairment and white matter damage in hypertension: a pilot study. Acta Neurol Scand. 2009; 119 (4): 261–268. PMID: 18798828 doi: 10.1111/j.1600-0404.2008.01098.x.
23. Johansson B., Martinsson L. b-Adrenoreceptor antagonists and the dysfunction of the blood-brain barrier induced by adrenaline. Brain Res. 1980; 181 (1): 219–222. PMID: 6101306
24. Johansson B. Pharmacological modification of hypertensive blood-brain barrier opening. Acta Pharmacol. 1981; 48: 242–247.
25. Ki Woong Kim, MacFall J.R., Payne M.E. Classification of white matter lesions on magnetic resonance imaging in the elderly. Biol. Psychiatry. 2008; 64 (4): 273–280. PMID: 18471801 DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.03.024
26. LADIS Study Group. 2001–2011: a decade of the LADIS (LeukoaraiosisAndDISability) Study: what have we learned about white matter changes and small-vessel disease? Cerebrovasc Dis. 2011; 32 (6): 577–588. PMID: 22277351
27. Lawes C.M., Vander Hoorn S., Rodgers A., International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. Lancet. 2008; 371 (9623): 1513–1518. PMID: 18456100 DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60655-8
28. Lawrence A.J., Patel B., Morris R.G. et al. Mechanisms of cognitive impairment in cerebral small vessel disease: multimodal MRI results from the St George's cognition and neuroimaging in stroke (SCANS)

study. PLoS One. 2013; 8 (4): e61014. PMID: 23613774 doi: 10.1371/journal.pone.0061014.

29. Lim S.S., Vos T., Flaxman A.D. et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010. Lancet. 2012; 380 (9859): 2224–2260. PMID: 23245609 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61766-8

30. Mac Kenzie E.T., Strandgaard S., Graham D.I. et al. Effects of acutely induced hypertension in cats on pial arteriolar caliber, local cerebral blood flow, and the blood-brain barrier. – Circulat. Res. 1976; 39 (1): 33–41. PMID: 1277403

31. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Journal of Hypertension. 2013, 31 (7): 1281–1357. PMID: 23817082 DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc

32. Meissner A. Hypertension and the Brain: A Risk Factor for More Than Heart Disease. Cerebrovasc Dis. 2016; 42 (3–4): 255–262. PMID: 27173592 DOI: 10.1159/000446082

33. Pantoni L., Fierini F., Poggesi A.; LADIS Study Group. Impact of cerebral white matter changes on functionality in older adults: An overview of the LADIS Study results and future directions. Geriatr Gerontol Int. 2015; 15 Suppl 1: 10–16. PMID: 26671152 DOI: 10.1111/ggi.12665

34. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. Heart disease and stroke statistics–2012 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2012; 125 (1): e2–e220. PMID: 22179539 DOI: 10.1161/CIR.0b013e31823ac046

35. Schmidt R., Ropele S., Ferro J. et al. Diffusion-weighted imaging and cognition in the leukoariosis and disability in the elderly study. Stroke. 2010 May; 41 (5): e402–e408. PMID: 20203319 DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.576629

36. Van Dijk E.J., Breteler M.M., Schmidt R. et al. The association between blood pressure, hypertension, and cerebral white matter lesions: cardiovascular determinants of dementia study. Hypertension. 2004; 44 (5): 625–630. PMID: 15466662 DOI: 10.1161/01.HYP.0000145857.98904.20

37. Van Dijk E.J., Prins N.D., Vrooman H.A. et al. Progression of cerebral small vessel disease in relation to risk factors and cognitive consequences: Rotterdam Scan study. Stroke. 2008; 39 (10): 2712–2719. PMID: 18635849 DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.513176

38. Verhaaren B.F., Vernooij M.W., de Boer R. et al. High blood pressure and cerebral white matter lesion progression in the general population. Hypertension. 2013; 61 (6): 1354–1359. PMID: 23529163 DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00430

39. Wardlaw J.M., Smith E.E., Biessels G.J. et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. Lancet Neurol. 2013; 12 (8): 822–838. PMID: 23867200 DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8

Changes in the MRI brain picture associated with newly diagnosed asymptomatic arterial hypertension

L.A. Dobrynina, E.V. Gnedovskaya, A.N. Sergeeva, M.V. Krotchenkova, M.A. Piradov

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Keywords: asymptomatic hypertension, white matter hyperintensity, lacunar infarcts, intact white matter, apparent diffusion coefficient, small vessel disease.

Introduction. Arterial hypertension (AH) is the major modified risk factor for brain injury. Clarification of the brain changes and the mechanisms of their development during the asymptomatic stage will ensure better results in the prevention of AH complications.

Purpose. The study purpose was to evaluate specific changes in the brain MRI picture, associated with AH of varying severity.

Material and methods. The study involved 82 patients with newly diagnosed asymptomatic AH, aged 45–59 years. The patients underwent MRI of the brain (T1 and T2 weighted images, FLAIR, diffusion weighted imaging with calculation of an apparent diffusion coefficient (ADC) map). We evaluated the localization and severity of white matter hyperintensity (WMH), lacunar infarcts, and dilated perivascular spaces as well as the white matter microstructure based on ADC in a visually intact white matter in areas of its potential vulnerability.

Results. The earliest and most typical change is the formation of hyperintensity lesions in the juxtacortical areas of the frontal

lobes. AH worsening is associated with an increase in the number of hyperintensity lesions from the frontal to occipital areas of the white brain matter and from the surface to deep brain regions as well as microstructural changes in the intact white matter in potential vulnerability areas.

Conclusion. The observed high correlations between WMH and dilated semioval perivascular spaces and increased diffusion in the intact white matter as well as the absence of similar correlations for lacunar infarcts suggest that the pathophysiological basis of early brain changes in AH is increased vascular permeability, but not ischemia. The factors of a high risk of clinical symptoms include lesion extension to the posterior brain structures, multiple foci of hyperintensity in the periventricular white matter of the frontal lobes, and an increasing number of lacunar infarcts. These findings are significant for evaluating potential risk of clinical symptoms and for understanding the mechanisms of early brain injury in AH.

Контактный адрес: Добрынина Лариса Анатольевна – докт. мед. наук, рук. 3-го неврол. отд. ФГБНУ «Научный центр неврологии». 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-24-17; e-mail: Dobrla@mail.ru;

Гнедовская Е.В. – зам. директора по научно-организац. работе и развитию ФГБНУ НЦН;

Сергеева А.Н. – науч. сотр. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН;

Кротенкова М.В. – рук. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН;

Пирадов М.А. – член-корр. РАН, директор ФГБНУ НЦН.

Субклинические церебральные проявления и поражение головного мозга при асимптомной впервые диагностированной артериальной гипертензии

Л.А. Добрынина, Е.В. Гнедовская, А.Н. Сергеева, М.В. Кротенкова, М.А. Пирадов

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Введение. Прогрессирующее нарастание поражения головного мозга у больных с асимптомной артериальной гипертензией (АГ) позволяет предполагать его значение в развитии субклинических церебральных проявлений.

Цель исследования. Оценить зависимость субклинической депрессии, тревоги и трудностей запоминания от выраженности гиперинтенсивности белого вещества (ГИБВ) и микроструктурных изменений визуально неизмененного вещества головного мозга у больных с асимптомной АГ.

Материал и методы. Обследовано 82 больных с асимптомной впервые диагностированной АГ в возрасте 40–59 лет. Всем больным проведены: оценка отсроченного запоминания по тесту А.Р. Лурии, депрессии и тревоги по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (ГШТД), МРТ головного мозга (Т1-ВИ, Т2-ВИ, FLAIR, ДВИ с расчетом карт измеряемого коэффициента диффузии – ИКД).

Результаты. Наиболее ранние структурно-функциональные взаимосвязи установлены между субдепрессивными проявлениями и оцененными по ИКД микроструктурными изменениями в гиппокампе, таламусе и визуально неизмененном глубоком белом веществе полушарий головного мозга. С нарастанием тяжести АГ отмечалось вовлечение большего числа областей с увеличенным ИКД в визуально неизмененном веществе мозга и очагами ГИБВ, связанных с субклинической депрессией, тревогой и трудностями запоминания.

Заключение. Микроструктурные изменения в гиппокампе, таламусе и глубоких отделах полушарий головного мозга являются структурной/функциональной основой субклинической депрессии на ранних стадиях АГ. Отмечаемое с утяжелением АГ вовлечение новых структур с увеличенным ИКД и очагами ГИБВ, связанных с субклинической депрессией, тревогой и трудностями запоминания, свидетельствует о значении прогрессирующего диффузного поражения мозга в развитии как субклинических, так и последующих клинических проявлений депрессии, тревоги и трудностей запоминания. Характер взаимоотношений между АГ и депрессией нуждается в уточнении, в связи с чем представляется целесообразным изучение роли общих для них стрессиндуцируемых процессов – воспаления и нейроваскулярной сопряженности вследствие гиперактивации надсегментарных вегетативных центров.

Ключевые слова: асимптомная гипертензия, микроструктурные изменения неизмененного белого вещества, гиперинтенсивность белого вещества, депрессия, тревога, память, когнитивные нарушения.

Артериальная гипертензия (АГ) является основной причиной, ассоциированной с поражением церебральных сосудов малого диаметра с развитием лакунарных инфарктов и прогрессирующим повреждением белого вещества полушарий головного мозга. Заболевание на ранних стадиях может протекать с полным отсутствием симптомов, в дальнейшем проявляться лакунарными инсультами с/без постепенного нарастающих когнитивных нарушений, преимущественно исполнительной функции, психоэмоциональных расстройств, нарушений походки и др. Гипертензивная энцефалопатия в нашей стране рассматривается вариантом дисциркуляторной энцефалопатии, за рубежом в последние годы относится к Болезни малых сосудов (БМС) (Small Vessel Disease, SVD). Тяжелые стадии заболевания диагностируются как прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия (болезнь Бинсвангера) (МКБ-10 J67.3). Заболевание имеет высокую социальную значимость. Установлено, что с БМС связана пятая часть всех инсультов [38] и 45% всех случаев деменции [14].

Головной мозг является наиболее ранним органом-мишенью АГ [27], что делает особо актуальным изучение его ран-

него поражения в отсутствие наступивших клинических осложнений. В немногочисленных МРТ исследованиях головного мозга при асимптомной АГ немые лакунарные инфаркты с/без сопутствующей гиперинтенсивности белого вещества (ГИБВ) встречались с частотой до 20% [11, 33]. Это совпадает с результатами нашего МРТ исследования больных трудоспособного возраста с диагностированной при скрининге асимптомной АГ, которое выявило лакунарные инфаркты с/без ГИБВ у 15% больных (соответственно трем степеням АГ – у 0%, 25% и 37,5%). Кроме того, были установлены закономерности нарастания очагов ГИБВ и микроструктурных изменений в визуально неизмененном белом веществе в направлении от лобных к затылочным долям головного мозга, от поверхностных к глубоким его отделам. Хорошо известная связь ГИБВ и микроструктурных изменений неизмененного белого вещества при БМС с такими клиническими проявлениями, как когнитивные и психоэмоциональные изменения [41], позволила предположить, что обнаруженным нами МРТ изменениям на определенной стадии их выраженности должны соответствовать субклинические проявления. Это явилось основанием для их поиска с помощью нейропсихологических тестов. Мы исследовали депрессию, тревогу и запомина-

ние, как наиболее частые ранние проявления заболевания [3, 5, 41] с доступным количественным анализом по валидированным шкалам и тестам для оценки имеющихся субклинических нарушений. По данным литературы, исследования взаимоотношений МРТ изменений при асимптомной АГ с субклиническими проявлениями ранее не проводились. Можно предполагать, что их уточнение улучшит понимание механизмов развития депрессии, тревоги и трудностей запоминания, а также взаимоотношений между данными субклиническими проявлениями на ранних стадиях заболевания.

Согласно большинству эпидемиологических исследований, депрессия диагностируется примерно у трети больных с АГ [4, 23]. Имеется значительное число исследований по разным аспектам взаимоотношений АГ и психоэмоциональных нарушений, в первую очередь депрессии. Ведущие из них: депрессия – фактор риска АГ [13, 28, 34], коморбидность АГ и депрессии в повышении риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности [6, 15], депрессия/тревога как проявление БМС [12, 20, 30, 39–41]. Уточнение структурных основ депрессии при БМС показало ее связь с выраженностью изменений белого вещества [12, 41], наиболее сильную при поражении глубоких отделов лобных и височных долей [20, 30, 41], уменьшением фракционной анизотропии в дорсолатеральной префронтальной коре и крючковидном пучке в позднем возрасте [44], предиктивное значение исходной выраженности и прогрессирования в развитии депрессивных эпизодов первых двух лет заболевания и ослабление прогнозирования депрессии по мере снижения трудоспособности больных [39–41]. А.К. Но и соавт. (2015) установили, что депрессия при БМС опосредуется микроструктурными изменениями в мозге, а не является реакцией на инвалидизацию [16]. Следует отметить, что в большинстве цитируемых работ обсуждается «гипотеза сосудистой депрессии» пожилого и старческого возраста и обосновывается целесообразность выделения формы сосудистой депрессии [41].

Другим показателем, выбранным нами для оценки субклинических проявлений, были трудности запоминания. Как указывалось выше, исследования, выполненные у больных с БМС с когнитивными нарушениями разной степени выраженности, показали их связь с поражением белого вещества и наличием лакун [41, 43], а также микроструктурными изменениями неизмененного белого вещества [10, 21, 35, 42]. При целенаправленном уточнении связи определенных областей визуально неизмененного белого вещества с различными доменами когнитивных функций показана зависимость вербальной памяти от микроструктурных изменений в поясной извилине [42].

Цель исследования – оценить зависимость субклинической депрессии, тревоги и трудностей запоминания от выраженности ГИБВ и микроструктурных изменений визуально неизмененного вещества головного мозга у больных с асимптомной впервые диагностированной АГ.

Материал и методы

Обследовано 82 больных с асимптомной впервые диагностированной АГ в возрасте 40–59 лет, выявленных при сплошном скрининге открытой популяции нескольких терапевтических участков одной из поликлиник Москвы, который проводился в 2011–2012 гг. в рамках многоцентрового популяционного исследования факторов и меха-

низмов прогрессирования цереброваскулярной патологии в среднем трудоспособном возрасте.

Диагностирование АГ. АГ диагностировалась при уровне АД 140/90 мм рт. ст. и более по результатам его двукратного измерения (прибор для измерения АД А&D, UA-888 точность измерения – 2 мм рт. ст.) в утренние часы, в положении сидя, на правой руке с интервалом 5 мин в ходе двух визитов. Степень АГ определялась в соответствии с Рекомендациями ESH/ESC (Европейское сообщество гипертензии/Европейское сообщество кардиологов) 2013 г. [25].

Среди 82 обследуемых АГ 1 степени (АД 140–159/90–99 мм рт. ст.) диагностирована у 41 больного (из них 17 женщин, ср. возраст 52 [48; 55]), 2 степени (АД 160–179/100–109 мм рт. ст.) – у 25 больных (из них 12 женщин, ср. возраст 53 [49; 57]), 3 степени (АД >180/110 мм рт. ст.) – у 16 больных (из них 9 женщин, ср. возраст 57 [50; 59]). Далее данные группы обозначены как АГ1, АГ2 и АГ3 соответственно.

Группу контроля составили 20 обследованных (из них 10 женщин, ср. возраст 45 [44; 49]) с зарегистрированным уровнем АД 120–129/80–84 и отсутствием жалоб/клинических проявлений.

Критерии исключения: 1) наличие обращений к врачу первичного звена/неврологу/кардиологу с жалобами, указывающими на наличие АГ; 2) перенесенный инсульт и инфаркт; 3) атеросклеротическое поражение магистральных и интракраниальных артерий (стеноз более 30%); 4) когнитивные нарушения.

Клиническое обследование включало: 1) общее неврологическое обследование; 2) тестирование памяти по шкале А.Р. Лурии «Запоминание 10 слов» с оценкой отсроченного воспроизведения через 50 мин после пятикратного предъявления слов на запоминание; 3) тестирование тревоги и депрессии по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (ГШТД) (HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale, 1983) [46]. Использовалась русская версия А.В. Андрущенко, М.Ю. Дробижеева, А.В. Добровольского (2003) [1]. У всех включенных в исследование больных уровень тревоги/депрессии не превышал 10 баллов.

МРТ исследование проводилось всем больным на МР-сканере Philips 1T.

Протокол обследования: 1) T1-взвешенные изображения в аксиальной проекции (время повторения (TR) = 25 мс, время эхо (TE) = 6900 мс, поле обзора (FOV) – 250 мм, размер воксела – 1,0x1,0x1,0 мм); 2) T2-взвешенные изображения в аксиальной проекции (TR=4300 мс, TE=100 мс, FOVread=230 мм, размер воксела – 5,0x5,0x5,0 мм); 3) FLAIR в сагиттальной проекции (TR=11000 мс, TE=140 мс); 4) диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) в аксиальной проекции (значения b0, b500 и b800 сек/мм²; 5-миллиметровых срезов; матрица 128x128) с дополнительным расчетом карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД).

Анализ МРТ данных:

1. **Визуальный анализ ГИБВ** проводился в режиме FLAIR отдельно в юстакортикальных, глубоких и перивентрикулярных отделах лобной доли (условно обозначено как переднее белое вещество), теменной и височной долей (ус-

ловно обозначено как среднее белое вещество), затылочной доли (условно обозначено как заднее белое вещество). В каждой из выделенных зон проводился подсчет количества очагов ГИБВ. Счет ограничивался 10 очагами, при их количестве >10 они определялись как множественные с/без тенденции к слиянию.

II. *Количественная оценка* микроструктурных изменений визуально неизмененного вещества мозга на основе ИКД (по ИКД-картам):

1) в областях функционально значимых для когнитивных и психоэмоциональных (тревога и депрессия) расстройств: гиппокампе, переднем таламическом ядре, дорсальной и вентральной префронтальной коре, поясной извилине, коллене и валике мозолистого тела, крючковидном пучке;

2) в областях потенциальной уязвимости белого вещества полушарий головного мозга при БМС – проекции оси переднего и заднего рога бокового желудочка в юкстакортикальных, глубоких и перивентрикулярных отделах подобно тому, как в проведенном нами ранее исследовании. При наличии в области интереса ГИБВ определение ИКД проводилось в смежном визуально неизмененном белом веществе.

Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica версии 8.0. Для количественных данных рассчитывались описательные статистические показатели: абсолютное и относительное (процент) число пациентов, медианы и 25% и 75% квартили (Me [25%; 75%]). Сравнение групп пациентов проводилось с использованием методов оценки непараметрических данных Манна-Уитни U теста с применением поправки Бонферрони для множественных сравнений. Оценка взаимоотношений между различными показателями проводилась с помощью коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты исследования

Оценивалась взаимосвязь результатов тестирования депрессии, тревоги (баллы) и отсроченной памяти (количество слов) с величиной ИКД визуально неизмененного вещества и количеством очагов ГИБВ в выделенных областях исследования.

У больных АГ1 взаимосвязей выявлено не было. У больных АГ2 из оцениваемых функций только результаты тестирования депрессии имели прямую умеренную зависимость от величины ИКД в гиппокампе, передних отделах таламуса, переднем и заднем глубоком белом веществе (табл. 1). Связи с количеством очагов ГИБВ получено не было.

Результаты корреляционного анализа при АГ3 представлены в табл. 2.

При АГ3 установлены обратные умеренные корреляционные зависимости результатов тестирования отсроченного запоминания от величины диффузии (ИКД) в гиппокампе, крючковидном пучке, передних отделах таламуса и выраженности очагов ГИБВ в переднем перивентрикулярном белом веществе. Результаты тестирования тревоги имели прямые умеренные корреляционные зависимости с ИКД в крючковидном пучке, юкстакортикальном заднем белом веществе и выраженностью ГИБВ во всех исследуемых отделах переднего белого вещества и глубоком заднем белом веществе. Результаты тестирования депрессии имели

таблица 1: Взаимосвязь ИКД в областях исследования с депрессией (баллы) при АГ2 (корреляционный анализ Спирмена, $p < 0,05$).

ИКД	Депрессия (баллы)
	R
Гиппокамп	0,67
Передние отделы таламуса	0,6
Переднее белое вещество глубокие отделы	0,66
Заднее белое вещество глубокие отделы	0,52

таблица 2: Взаимосвязь ИКД и очагов ГИБВ в выделенных областях исследования с депрессией (баллы), тревогой (баллы), отсроченным запоминанием (количество слов) при АГ3 (корреляционный анализ Spearman, $p < 0,05$).

	Отсроченное запоминание (количество слов)		Тревога (баллы)		Депрессия (баллы)	
	ИКД	очаги ГИБВ	ИКД	очаги ГИБВ	ИКД	очаги ГИБВ
Гиппокамп	-0,49		-		-	
Крючковидный пучок	-0,47		0,54		0,49	
Поясная извилина	-	-	-	-	0,47	
Передние отделы таламуса	-0,47	-	-	-	-	
Переднее белое вещество:						
юкстакортикальное	-	-	-	0,59	0,63	0,79
глубокое	-	-	-	0,49	0,49	0,81
перивентрикулярное	-	-0,64	-	0,75	-	0,53
Заднее белое вещество:						
юкстакортикальное	-	-	0,58	-	0,78	0,51
глубокое	-	-	-	0,55	-	0,87
перивентрикулярное	-	-	-	-	-	0,48

умеренные прямые корреляционные зависимости с ИКД в крючковидном пучке, поясной извилине, юкстакортикальном и глубоком переднем белом веществе, юкстакортикальном заднем белом веществе и умеренные и высокие взаимосвязи с выраженностью ГИБВ во всех исследуемых отделах переднего и заднего белого вещества.

Обсуждение

Впервые у больных с асимптомной АГ нами был проведен анализ зависимости субклинической депрессии, тревоги и запоминания от выраженности ГИБВ и микроструктурных изменений (по ИКД) в визуально неизмененном веществе зон, значимых для когнитивных функций, депрессии, тревоги и потенциального поражения полушарий головного мозга при БМС.

Наиболее ранними и значимыми для субклинических проявлений являются микроструктурные изменения в глубоких отделах головного мозга. Уже при АГ2 выявлена прямая корреляция между субклинической депрессией (ГШТД) и ИКД в гиппокампе, передних отделах таламуса, переднем и заднем глубоком белом веществе.

В настоящее время *гиппокампу* отводится ведущее значение в развитии депрессии. Показана связь уменьшения его объема с тяжестью клинической депрессии [7, 18, 36]. Кроме того, показано его участие в формировании клинически значимых нейрональных сетей депрессии [45].

Среди наиболее вероятных механизмов повреждения гиппокампа рассматривается стресс-индуцированное нарушение нейрогенеза [29] вследствие гипоталамус-гипофиз-надпочечниковой гиперактивации с гиперкортицизмом, приводящим к блокированию действия мозгового нейротрофического фактора (Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF) [19]. Другим механизмом повреждения гиппокампа является нейровоспаление, развивающееся вследствие сопутствующей стрессу симпатической гиперактивации. Последняя в свою очередь стимулирует высвобождение из макрофагов провоспалительных цитокинов, которые угнетают нейротрофические процессы, вызывают апоптоз нейронов и повреждение глии [17, 24, 32]. Косвенным подтверждением высокого функционального значения *таламуса* в развитии депрессии являются результаты исследования, показавшие возможность прогнозирования развития психических расстройств после ранней психотравмы по выявлению гиперактивации таламуса в сети пассивного режима работы мозга (англ. Default Mode Network, DMN) и сети выявления значимости (англ. Salience Network) [31].

Выявленная нами прямая зависимость субклинической депрессии с микроструктурными изменениями в *переднем и заднем глубоком белом веществе* согласуются с результатами исследований LADIS о преимущественном значении повреждения глубоких отделов лобной и височной долей, оцененного по выраженности ГИБВ при МРТ в развитии депрессии [20, 30, 41].

Таким образом, результаты проведенного нами исследования и их сопоставление с известными литературными данными позволили предположить, что выявленные микроструктурные изменения в гиппокампе, таламусе и глубоких отделах полушарий головного мозга на ранних стадиях АГ являются структурной/функциональной основой субклинической депрессии (выявляемой при нейропсихологических тестах).

С нарастанием тяжести АГ (АГ3) было отмечено вовлечение новых структур головного мозга с измененным ИКД, связанных не только с субдепрессивными проявлениями, но и с тревогой и нарушением запоминания. На рис. 1

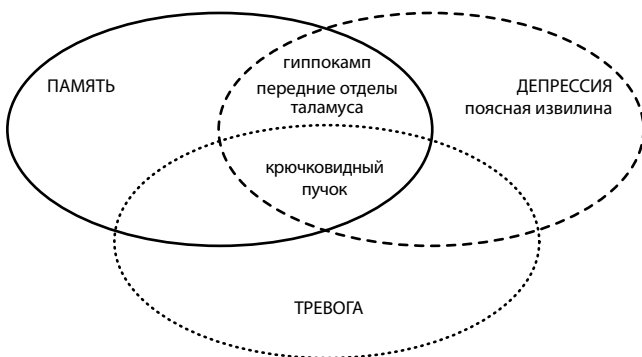


рис. 1: Взаимосвязь субклинической депрессии, тревоги и трудностей запоминания с ИКД областей, значимых для когнитивных и психоэмоциональных нарушений (корреляционный анализ Спирмена, $p < 0,05$).

схематично представлены результаты, полученные нами при оценке ИКД областей головного мозга, значимых для когнитивных и психоэмоциональных (тревога и депрессия) расстройств. Продемонстрированы структуры с достоверными микроструктурными изменениями для исследуемых функций и одновременность их вовлечения при субклинических проявлениях депрессии, тревоги и трудностей запоминания.

Данные структуры относятся к лимбической системе, участвующей в автономной регуляции, памяти, формировании эмоций, что полностью согласуется с классическими анатомо-функциональными представлениями. Вовлечение новых структур с утяжелением АГ, связанных с субклинической депрессией, тревогой и трудностями запоминания, свидетельствует о прогрессирующем течении заболевания и его значении в развитии последующих клинических проявлений депрессии, тревоги и трудностей запоминания.

С этим согласуются и выявленные множественные значимые взаимосвязи исследованных функций с изменениями ИКД в областях потенциальной уязвимости белого вещества при БМС и очагов ГИБВ головного мозга, что также указывает на нарастающее ухудшение условий для динамики психоэмоциональных и когнитивных процессов.

Наиболее ранней причиной повреждения вещества головного мозга при АГ считается срыв реакции ауторегуляции [2]. Вместе с тем целесообразно рассмотреть и другие потенциально возможные причины и механизмы, которые могут быть общими как для развития АГ, так и депрессии. Такой общей патогенетически значимой причиной может быть стресс. Его ведущее значение в развитии АГ хорошо известно. Работы последних лет, которые упоминались выше, показали, что стресс «запускает» в гиппокампе нейровоспаление [24, 32], которое при одновременно формирующейся функциональной резистентности глюкокортикоидных рецепторов гиппокампа в настоящее время рассматривается ведущим патофизиологическим механизмом депрессии [17]. В литературе также обсуждается роль в развитии АГ врожденной/адаптивной иммунной системы и различных вариантов цитокинового ответа [9, 26].

Поскольку, как показало наше исследование, наиболее вероятным механизмом раннего повреждения мозга при АГ является высокая сосудистая проницаемость, мы провели анализ литературы с целью поиска общих потенциально патогенетически значимых факторов воспаления как для высокой сосудистой проницаемости, так и развития депрессии. По нашему мнению, таковым может быть сосудистый фактор роста эндотелия (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF). Так, С. Stumpf и соавт. (2009) на популяции больных молодого возраста с мягкой АГ показали, что VEGF является медиатором воспаления ранней стадии АГ [37]. В 2015 г. международная группа исследователей показала участие VEGF в нейрогенезе гиппокампа и патофизиологии депрессии, предложив использовать его определение в периферической крови в качестве биомаркера депрессии [8]. Таким образом, результаты нашего исследования и известные из литературы данные позволяют предполагать, что характерные для ранней АГ психоэмоциональные нарушения могут быть связаны не только с поражением мозга, обусловленным АГ, но и быть следствием стресс-индуцированного нейровоспаления в гиппокампе, значение которого доказано для клинической депрессии.

Косвенным подтверждением отсутствия причинно-следственных отношений между АГ и депрессией являются данные W.C. Lin и соавт. (2016) о независимой предиктивной роли депрессии в развитии сосудистой деменции [22] и данные A. Teodorczuk и соавт. (2010) о том, что значение поражения белого вещества для развития депрессии снижается по мере утраты больными трудоспособности [39]. Уточнение значения факторов воспаления, в т.ч. VEGF, для развития БМС при АГ с/без проявлений депрессии поможет приблизить понимание этих взаимоотношений.

Другой возможностью уточнения данных взаимоотношений может быть изучение и сопоставление нейрональных

сетей депрессии и памяти на ранних стадиях заболевания. Логично предположить, что стресс-индуцированная гиперактивация надсегментарных вегетативных центров изменяет нейроваскулярную сопряженность в первую очередь в структурах лимбической системы. Поскольку структуры лимбической системы, с которыми нами выявлена достоверная связь, являются одновременно и ведущими компонентами нейрональных сетей пассивного режима работы мозга, вероятно изменение их функционирования с гиперактивацией структур, обеспечивающих доминирование психоэмоциональных расстройств на ранней стадии заболевания.

Список литературы

1. Андрищенко А.В., Дробижев М.Ю., Добровольский А.В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS(d) в диагностике депрессии в общемедицинской практике. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2003; 103 (5): 11–18. PMID: 12789819
2. Ганнушкина И.В. Лебедева Н.В. Гипертоническая энцефалопатия. М.: Медицина, 1987.
3. Клиническое руководство по ранней диагностике, лечению и профилактике сосудистых заболеваний головного мозга. Под ред. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. М.: МЕДпресс-информ, 2015.
4. Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Г.В. и др. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике: у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результаты многоцентрового исследования. Кардиология 2007; 3: 28–37.
5. Сосудистые заболевания нервной системы. Под ред. Шмидт Е.В. М.: Медицина; 1975.
6. Axon R.N., Zhao Y., Egede L.E. Association of depressive symptoms with all-cause and ischemic heart disease mortality in adults with self-reported hypertension. Am J Hypertens. 2010; 23: 30–37. PMID: 19893497 doi: 10.1038/ajh.2009.199
7. Campbell St., Marriott M., Nahmias Cl., MacQueen G.M. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. Am J Psychiatry. 2004; 161: 598–607. PMID: 15056502 DOI: 10.1176/appi.ajp.161.4.598
8. Carvalho A.F., Köhler C.A., McIntyre R.S. et al. Peripheral vascular endothelial growth factor as a novel depression biomarker: A meta-analysis. Psychoneuroendocrinology. 2015; 62: 18–26. PMID: 26210676 DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.07.002
9. De Ciuceis C., Rossini C., La Boria E. et al. Immune mechanisms in hypertension. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2014; 21 (4): 227–234. PMID: 24446309 DOI: 10.1007/s40292-014-0040-9
10. Fazekas F., Ropele S., Enzinger C. et al. MTI of white matter hyperintensities. Brain 2005; 128: 2926–2932. PMID: 15958507 DOI: 10.1093/brain/awh567
11. Filomena J., Riba-Liena I., Vinyoles E. et al. Short-Term Blood Pressure Variability Relates to the Presence of Subclinical Brain Small Vessel Disease in Primary Hypertension. Hypertension. 2015; 66 (3): 634–640; discussion 445. PMID:26101344 DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05440
12. Firbank M.J., O'Brien J.T., Pakrasi S. et al. White matter hyperintensities and depression – preliminary results from the LADIS study. Int J Geriatr Psychiatry 2005; 20: 674–679. PMID: 16021663 DOI:10.1002/gps.1342
13. Ginty A.T., Carroll D., Roseboom T.J. et al. Depression and anxiety are associated with a diagnosis of hypertension 5 years later in a cohort of late middle-aged men and women. J Hum Hypertens. 2013; 27: 187–190. PMID: 22592133 DOI: 10.1038/jhh.2012.18
14. Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E. et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2011; 42 (9): 2672–2713. PMID: 21778438 DOI: 10.1161/STR.0b013e3182299496
15. Hamer M., Batty G.D., Stamatakis E., Kivimaki M. The combined influence of hypertension and common mental disorder on all-cause and cardiovascular disease mortality. J Hypertens. 2010; 28: 2401–2406. PMID: 20724937 DOI: 10.1097/HJH.0b013e32833e9d7c
16. Ho A.K., Thorpe C.T., Pandhi N. et al. Association of anxiety and depression with hypertension control: a US multidisciplinary group practice observational study. J Hypertens. 2015 Nov; 33 (11): 2215–2222. PMID: 26259121 DOI: 10.1097/HJH.0000000000000693
17. Kim Y.K., Na K.S., Myint A.M., Leonard B.E. The role of pro-inflammatory cytokines in neuroinflammation, neurogenesis and the neuroendocrine system in major depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2016; 64: 277–284. PMID: 26111720 DOI: 10.1016/j.pnpbp.2015.06.008
18. Koolschijn P.C., van Haren N.E., Lensvelt-Mulders G.J. et al. (2009) Brain volume abnormalities in major depressive disorder: A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. Hum Brain Mapp 30: 3719–3735. PMID:19441021 DOI: 10.1002/hbm.20801
19. Kunugi H., Hori H., Numakawa T., Ota M. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and depressive disorder: recent progress. Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi. 2012; 32 (4): 203–209. PMID: 23012888
20. Krishnan M.S., O'Brien J.T., Firbank M.J. et al. LADIS Group: Relationship between periventricular and deep white matter lesions and depressive symptoms in older people. The LADIS Study. Int J Geriatr Psychiatry 2006; 21: 983–989. PMID: 16955428 DOI: 10.1002/gps.1596
21. Lawrence A.J., Patel B., Morris R.G. et al. Mechanisms of cognitive impairment in cerebral small vessel disease: multimodal MRI results from the St George's cognition and neuroimaging in stroke (SCANS) study. PLoS One. 2013; 8 (4): e61014. PMID: 23613774 DOI: 10.1371/journal.pone.0061014
22. Lin W.C., Hu L.Y., Tsai S.J. et al. Depression and the risk of vascular dementia: a population-based retrospective cohort study. Int J Geriatr Psychiatry. 2016. PMID: 27161941 DOI: 10.1002/gps.4493
23. Li Z., Li Y., Chen L. et al. Prevalence of depression in patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2015 Aug; 94 (31): e1317. PMID: 26252317 DOI: 10.1097/MD.0000000000001317
24. Maletic V., Robinson M., Oakes T. et al. Neurobiology of depression: an integrated view of key findings. Int J Clin Pract. 2007 Dec; 61 (12): 2030–2040. PMID: 17944926 DOI: 10.1111/j.1742-1241.2007.01602.x

25. *Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al.* ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension* 2013, 31 (7): 1281–357. PMID: 26252317 DOI: 10.1097/MD.0000000000001317
26. *McMaster W.G., Kirabo A., Madhur M.S., Harrison D.G.* Inflammation, immunity, and hypertensive end-organ damage. *Circ Res.* 2015 Mar 13; 116 (6): 1022–1033. PMID: 25767287 DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303697
27. *Meissner A.* Hypertension and the Brain: A Risk Factor for More Than Heart Disease. *Cerebrovasc Dis.* 2016; 42 (3–4): 255–262. PMID: 27173592 DOI: 10.1159/000446082
28. *Meng L., Chen D., Yang Y. et al.* Depression increases the risk of hypertension incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Hypertens.* 2012; 30: 842–851. PMID: 22343537 DOI: 10.1097/HJH.0b013e32835080b7
29. *Miller B.R., Hen R.* The current state of the neurogenic theory of depression and anxiety. *Curr Opin Neurobiol.* 2015; 30: 51–58. PMID: 25240202 DOI: 10.1016/j.conb.2014.08.012
30. *O'Brien J.T., Firbank M.J., Krishnan M.S. et al.* LADIS Group: White matter hyperintensities rather than lacunar infarcts are associated with depressive symptoms in older people: the LADIS study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14: 834–841. PMID: 17001023 DOI: 10.1097/01.JGP.0000214558.63358.94
31. *Philip N.S., Tyrka A.R., Albright S.E. et al.* Early life stress predicts thalamic hyperconnectivity: A transdiagnostic study of global connectivity. *J Psychiatr Res.* 2016; 79: 93–100. PMID: 27214526 DOI: 10.1016/j.jpsychires.2016.05.003
32. *Raison C.L., Capuron L., Miller A.H.* Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol* 2006; 27: 24–31. PMID: 16316783 DOI: 10.1016/j.it.2005.11.006
33. *Riba-Llena I., Jarca C., Mundet X. et al.* Investigating silent strokes in hypertensives: a magnetic resonance imaging study (ISSYS): rationale and protocol design. *BMC Neurol.* 2013; 13: 130. PMID: 24083440 DOI: 10.1186/1471-2377-13-130
34. *Saboya P.M., Zimmermann P.R., Bodanese L.C.* Association between anxiety or depressive symptoms and arterial hypertension, and their impact on the quality of life. *Int J Psychiatry Med.* 2010; 40 (3): 307–320. PMID: 21166340
35. *Schmidt R., Ropele S., Ferro J. et al.* LADIS study Group: Diffusion weighted imaging and cognition in the leukoaraiosis and disability in the elderly study. *Stroke* 2010; 41: e402–e408. PMID: 20203319 DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.576629
36. *Sheline Y.I., Wang P., Gado M.H. et al.* Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996; 93: 3908–3913. PMID: 8632988
37. *Stumpf C., Jukic J., Yilmaz A. et al.* Elevated VEGF-plasma levels in young patients with mild essential hypertension. *Eur J Clin Invest.* 2009; 39 (1): 31–36. PMID: 19067736 DOI: 10.1111/j.1365-2362.2008.02056.x
38. *Sudlow C.L., Warlow C.P.* Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration. *International Stroke Incidence Collaboration. Stroke.* 1997; 28 (3): 491–499. PMID: 9056601
39. *Teodorczuk A., Firbank M.J., Pantoni L., et al.* LADIS Group: Relationship between baseline white-matter changes and development of late-life depressive symptoms: 3-year results from the LADIS study. *Psychol Med* 2010; 40: 603–610. PMID: 19671212 DOI: 10.1017/S0033291709990857
40. *Teodorczuk A., O'Brien J.T., Firbank M.J., et al.* LADIS Group: White matter changes and late-life depressive symptoms: longitudinal study. *Br J Psychiatry* 2007; 191: 212–217. PMID: 17766760 DOI: 10.1192/bjp.bp.107.036756
41. The LADIS Study Group. 2001–2011: A Decade of the LADIS (Leukoaraiosis And DISability) Study: What Have We Learned about White Matter Changes and Small-Vessel Disease? *Cerebrovasc Dis.* 2011; 32: 577–588. PMID: 22277351 DOI: 10.1159/000334498
42. *Tuladhar A.M., van Norden A.G., de Laat K.F. et al.* White matter integrity in small vessel disease is related to cognition. *Neuroimage Clin.* 2015; 7: 518–524. PMID: 25737960 DOI: 10.1016/j.nicl.2015.02.003
43. *Van der Flier W.M., van Straaten E.C., Barkhof F. et al.* Small vessel disease and general cognitive function in nondisabled elderly: the LADIS study. *Stroke* 2005; 36: 2116–2120. PMID: 16141425 DOI: 10.1161/01.STR.0000179092.59909.42
44. *Wen M.C., Steffens D.C., Chen M.K., Zainal N.H.* Diffusion tensor imaging studies in late-life depression: systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2014; 29 (12): 1173–1184. PMID: 24798480 DOI: 10.1002/gps.4129
45. *Zeng L.L., Shen H., Liu L. et al.* Identifying major depression using whole-brain functional connectivity: a multivariate pattern analysis. *Brain.* 2012; 135 (Pt 5): 1498–1507. PMID: 22418737 DOI: 10.1093/brain/aws059
46. *Zigmond AS, Snaith RP.* The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983 Jun; 67 (6): 361–370. PMID: 6880820

Subclinical cerebral manifestations and changes of brain associated with newly diagnosed asymptomatic arterial hypertension

L.A. Dobrynina, E.V. Gnedovskaya, A.N. Sergeeva, M.V. Krotenkova, M.A. Piradov

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Keywords: asymptomatic hypertension, intact white matter microstructural changes, white matter hyperintensity, depression, anxiety, memory, cognitive impairments.

Background. Progressive aggravation of cerebral affection in patients with asymptomatic arterial hypertension (AH) suggests importance of the affection in the development of subclinical cerebral manifestations.

Objective. To evaluate the dependence of subclinical depression, anxiety, and memory impairments on the severity of white matter hyperintensity (WMH) and microstructural changes in a visually intact brain matter in patients with asymptomatic AH.

Material and methods. The study involved 82 patients with newly diagnosed asymptomatic AH, aged 40–59 years. All patients were assessed for delayed memory (Luria's test) as well as depression and anxiety (Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)) and underwent brain MRI (T1 and T2 weighted imaging, FLAIR, diffusion weighted imaging with calculation of apparent diffusion coefficient (ADC) maps).

Results. The earliest structural-functional relationships between subdepressive symptoms and ACD-assessed microstructural changes were found in the hippocampus, thalamus, and visually intact deep white matter of the cerebral hemispheres. AH wor-

sening was accompanied by a growing number of areas associated with subclinical depression, anxiety, and memory impairments and characterized by WMH lesions and an increased ACD in a visually intact brain matter.

Conclusion. Microstructural changes in the hippocampus, thalamus, and deep structures of the hemispheres are the structural/functional basis of subclinical depression at the early AH stages. The AH worsening-associated involvement of new structures associated with subclinical depression, anxiety, and memory impairments, which are characterized by an increased ACD and WMH lesions, demonstrates the importance of progressive diffuse brain damage in the development of both subclinical and subsequent clinical manifestations of depression, anxiety, and memory impairments. The nature of relationships between hypertension and depression needs to be clarified. In this connection, it seems appropriate to study the role of their common stress-induced processes: inflammation and neurovascular association due to hyperactivation of the suprasegmental autonomic centers.

Контактный адрес: Добрынина Лариса Анатольевна – докт. мед. наук, руководитель 3-го неврол. отд. ФГБНУ «Научный центр неврологии». 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-24-17, e-mail: dobrla@mail.ru;

Гнедовская Е.В. – зам. директора по научно-организац. работе и развитию ФГБНУ НЦН;

Сергеева А.Н. – науч. сотр. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН;

Кротенкова М.В. – рук. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН;

Пирадов М.А. – член-корр. РАН, директор ФГБНУ НЦН.

Морфофункциональная оценка действия L-лизина эсцината при экспериментальной ишемии спинного мозга у крыс

Г.В. Пономарев, А.А. Шмонин, А.Г. Шумеева, К.Т. Алиев, Т.Д. Власов, Е.В. Мельникова, А.А. Скоромец

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России;
ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург)

Введение. Ишемия спинного мозга (ИСМ) сопровождается тяжелыми, стойкими неврологическими и соматическими расстройствами. В статье рассматривается потенциальный нейропротекторный эффект L-лизина эсцината.

Цель исследования. Определить влияние L-лизина эсцината на функциональное восстановление и морфологическую картину спинного мозга белых крыс с моделированной ИСМ.

Материалы и методы. Ишемию спинного мозга создавали перевязкой инфраренального отдела брюшной аорты у крыс двух экспериментальных групп: в контрольной группе (n=8) проводили перевязку аорты, в опытной группе (n=8) проводили перевязку аорты с предварительным введением L-лизина эсцината внутривентриально в дозе 0,14 мг/кг за 30 мин до ишемии.

Результаты. Показан выраженный и статистически значимый нейропротективный эффект L-лизина эсцината, выражающийся клинически в уменьшении неврологического дефицита, морфологически – в увеличении числа нормохромных нейронов и уменьшении сморщенных нейронов и клеток-теней (p<0,01), а также в подавлении отека вещества спинного мозга.

Заключение. L-лизина эсцинат обладает нейропротективным эффектом при экспериментальной ишемии спинного мозга у крыс.

Ключевые слова: спинной мозг, ишемия, модель, нейроны, L-лизина эсцинат.

Введение

В общей структуре неврологической патологии доля ишемических поражений спинного мозга относительно невелика и составляет от 3 до 5% [2], однако столь небольшая распространенность нивелируется инвалидизирующими неврологическими и соматическими осложнениями, встречающимися практически в 100% случаев острой миелоишемии.

Большинство зарубежных исследователей ассоциируют развитие ишемии спинного мозга (ИСМ) в первую очередь как осложнение оперативного лечения на грудном и брюшном отделах аорты [8, 13–15], встречающееся в 2–38% случаев. Тем не менее данная точка зрения не совпадает с отечественными литературными источниками [5], рассматривающими ятрогенную причину ИСМ в последнюю очередь. Ведущими причинами ИСМ отечественными авторами представляются компрессионные (дискогенная миелоишемия) и сосудистые (врожденная и приобретенная патология аорты, спинальные дуральные артериовенозные фистулы) факторы. Ишемические изменения в спинном мозге вторичного характера развиваются и при позвоночно-спинномозговой травме [9].

В этой связи изучение дополнительных механизмов лечения при ИСМ приобретает особую значимость. При этом одним из главных методов изучения остается эксперимент [10].

В зарубежной и отечественной литературе описано множество методов лечения экспериментальной ИСМ. Миелопротективный эффект в эксперименте показали такие

лекарственные препараты, как агонисты аденозиновых рецепторов (циклогексиладенозин, циклопентиладенозин), селективные β1-адренолитики (эсмолол, ландиолол) [6, 15], биологически активные вещества эритропоэтин и гепарин [1, 13], а также некоторые немедикаментозные методы лечения: магнитная стимуляция [2], лазерное излучение [1], прекондиционирование [16] и гипотермия [8, 14].

Основные усилия в фармакологической защите спинного мозга при ишемии сосредоточены на коррекции микроциркуляции [6, 7]. Поэтому логичен и актуален поиск препаратов, обеспечивающих как непосредственную защиту нейронов, так и стабилизацию сосудистого и микроциркуляторного русла спинного мозга. В связи с этим особый интерес представляет лекарственный препарат L-лизина эсцинат, доказавший свою эффективность при заболеваниях нервной системы. Препарат понижает активность лизосомальных гидролаз, что предупреждает расщепление мукополисахаридов в стенках капилляров и в соединительной ткани, которая их окружает, и таким образом нормализует повышенную сосудисто-тканевую проницаемость и оказывает антиэкссудативное и обезболивающее действие. В целом позитивное фармакологическое воздействие L-лизина эсцината заключается в противоотечном действии, нормализации микроциркуляции и лимфооттока, уменьшении воспалительной реакции. Было показано, что препарат существенно уменьшает отек–набухание головного и спинного мозга, а также мозговых оболочек, устраняет сжатие и дислокацию структур мозга, снижает внутричерепную гипертензию [4]. В связи с этим применение L-лизина эсцината в условиях экспериментальной ИСМ представляется особенно актуальным.

Цель нашего исследования – изучение влияния L-лизина эсцината на функциональное восстановление и морфологическую картину спинного мозга белых крыс с моделированной ИСМ.

Материалы и методы

Эксперименты проводили в соответствии с «Руководством по уходу и использованию лабораторных животных» (публикация Национального института здоровья № 85-23, США) и «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» под общей редакцией Р.У. Хабриева (2005). Все оперативные вмешательства проведены под общей анестезией хлоралгидратом (300 мг/кг), введенным внутривенно.

Исследование проводили на самцах крыс стока Wistar массой 300 г (n=16). Моделирование ишемии в нижнем артериальном бассейне спинного мозга осуществляли по описанной методике [3]: у анестезированных животных выполнялась лапаротомия, выделялся инфраренальный отдел брюшной аорты, который перевязывали шовной нитью. Операционная рана ушивалась. Животные помещались в клетку по одному.

L-лизина эсцинат («Arterium») вводили внутривенно в дозе 0,14 мг/кг за 30 мин до перевязки инфраренального отдела аорты, исходя из суточной дозировки препарата для взрослых 10 мг (10 мг).

Двигательную функцию задних конечностей животных оценивали через 48 час по шкале Тарлова [3]. После оценки неврологического статуса животное наркотизировалось, затем проводили перфузионную фиксацию тканей 4% раствором параформальдегида на фосфатном буфере. Далее послойно препарировали мягкие ткани поясничного отдела и выделяли позвоночник. После ламинэктомии и пересечения спинномозговых корешков извлекали из позвоночного канала спинной мозг, пояснично-крестцовый отдел (L2-S4) подвергали стандартной гистологической обработке, после чего срезы толщиной 5 мкм окрашивали тионином по методике Ниссля. Далее с помощью прямой микроскопии (Leica DM750) при увеличении $\times 100$, $\times 400$ подсчитывали все нейроны, попавшие в срез, подразделяя их на нормохромные, гиперхромные, гипохромные, сморщенные и клетки-тени. Основной подсчет осуществлялся в клеточных группах передних рогов спинного мозга: передних и задних медиальных, передних и задних латеральных, а также в центральных с обеих сторон.

Все экспериментальные животные были разделены на две группы:

1) контрольная группа (n=8) – осуществляли перевязку инфраренального отдела брюшной аорты, оценку неврологического дефицита и гистологическое исследование срезов пояснично-крестцового отдела спинного мозга;

2) опытная группа (n=8) – проводили те же процедуры, что и в контрольной группе, но с предварительным введением L-лизина эсцината внутривенно в дозе 0,14 мг/кг.

Проводилась статистическая обработка результатов исследования. Для сравнения двух независимых выборок был использован непараметрический тест Манна–Уитни. Различия считались значимыми при $p < 0,01$. Результаты представлены в виде диаграмм «с размахом».

Результаты

Исходно у всех экспериментальных животных не наблюдалось неврологического дефицита. При моделировании ИСМ по предложенной методике у крыс контрольной группы через 48 час наблюдалась грубая неврологическая симптоматика, соответствующая минимальному количеству баллов по шкале Тарлова и выражающаяся в двигательных расстройствах – от умеренного заднего парализа до задней параплегии, сопровождающаяся гипалгезией с задних конечностей и нарушением функции тазовых органов в виде недержания мочи и кала. Введение препарата L-лизина эсцината внутривенно в дозе 0,14 мг/кг значительно ($p=0,0095$) уменьшало неврологический дефицит у крыс второй опытной группы. У данных особей наблюдали незначительные неврологические симптомы в виде легкого (редко – умеренного) заднего парализа, у 2 животных пареза не наблюдали. Результат оценки двигательной функции задних конечностей (по шкале Тарлова) у крыс контрольной и опытной групп представлен на рис. 1.

Морфологическое изучение срезов выявило отчетливые ишемические изменения нейронов пояснично-крестцовых сегментов спинного мозга крыс контрольной группы с перевязкой инфраренального отдела аорты, наиболее выраженная ишемия была в нейронах передних рогов. Патологические изменения характеризовались не обширным перичеселлюлярным отеком серого вещества, преимущественно в области передних рогов, с явлениями гемостаза (рис. 2), в нейронах наблюдали такие патологические изменения, как кариолизис, тотальный хроматозис, уменьшение размера клеток, их сморщивание и появление клеток-теней. Часть нейронов имели гиперхроматические изменения структуры. Вблизи сморщенных нейронов наблюдали реактивные изменения глии, выражающиеся в пикнозе ядра и уменьшении размера клеток.

На фоне превентивного введения препарата L-лизина эсцината в цитоархитектонике пояснично-крестцовых сегментов крыс опытной группы отмечались незначительные

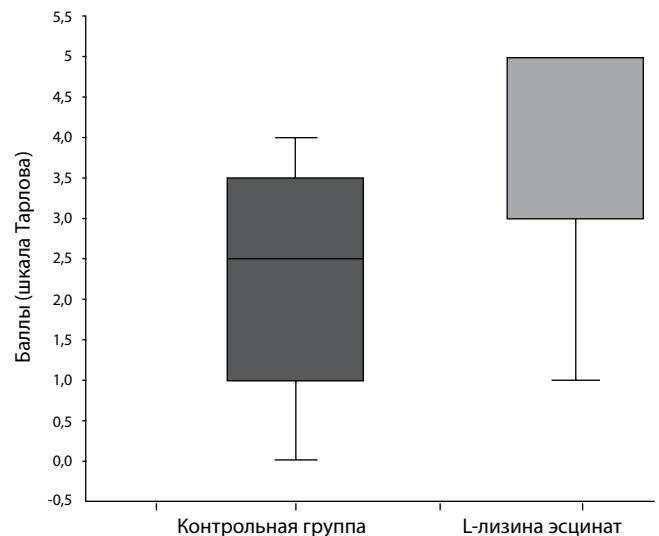


рис. 1: Оценка двигательной функции задних конечностей в контрольной и опытной группах по шкале Тарлова.

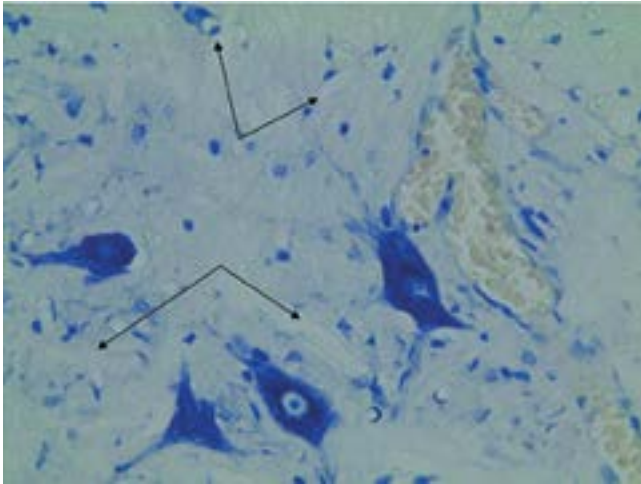


рис. 2: Перичеллюлярный отек (обозначен стрелками), явления гемостаза в области передних рогов спинного мозга животных контрольной группы. Окраска по Ниссли, увеличение $\times 400$.

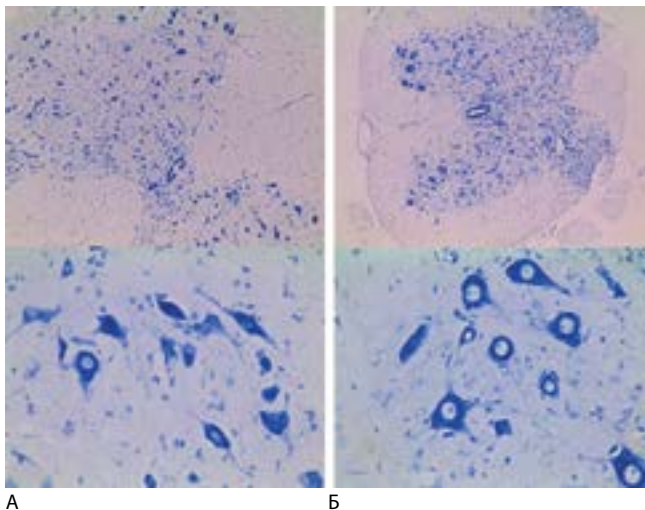


рис. 3: Сравнение цитоархитектоники L4-L5 срезов пояснично-крестцового отдела спинного мозга лабораторных животных. Окраска по Ниссли, сверху – увеличение $\times 100$; снизу – увеличение $\times 400$, центральная группа нейронов переднего рога. А – контрольная группа; Б – опытная группа.

ишемические изменения в виде появления гиперхромных и, в меньшей степени, гипохромных нейронов. Сравнительные морфологические изменения в опытной и контрольной группах представлены на рис. 3. Примечательно, что отек вещества спинного мозга и гемостатические явления в нем у этих животных были выражены минимально. При сравнении нейронального пула в обеих экспериментальных группах с использованием критерия Манна-Уитни получены следующие результаты: в контрольной группе наблюдалось большее количество сморщенных нейронов ($p=0,0006$) и клеток-теней ($p=0,004$), число гипохромных клеток было достоверно больше ($p=0,572$). В опытной группе животных, получивших L-лизина эсцинат, наблюдались преимущественно нормохромные нейроны ($p=0,0006$) (рис. 4).

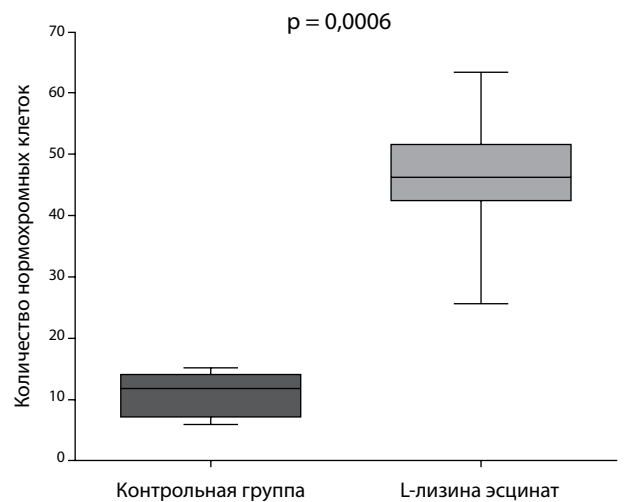
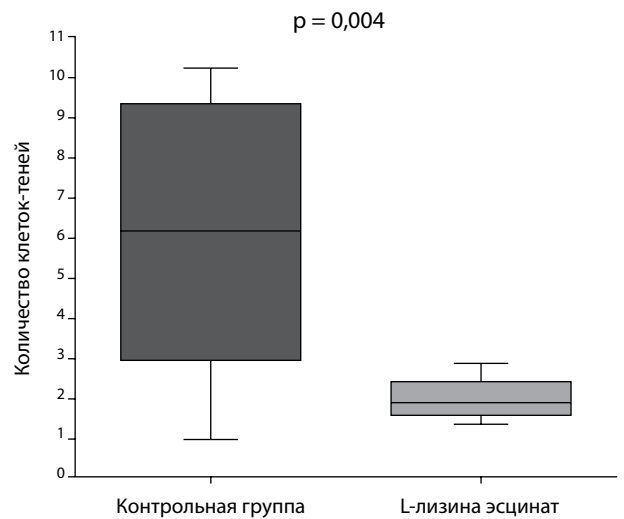
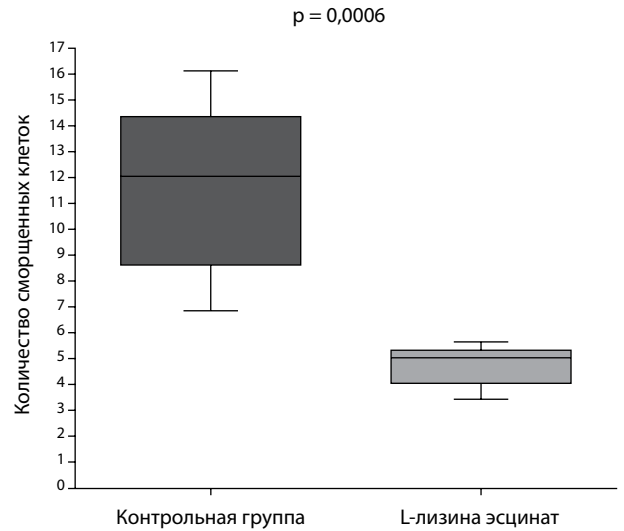


рис. 4: Результаты морфометрии нейронов спинного мозга крыс в контрольной группе и при введении L-лизина эсцината. А – сморщенные нейроны; Б – клетки-тени; В – нормохромные нейроны.

Примечание: статистические параметры – медиана (процентиль 25 и 75).

Обсуждение

В последние годы повышается внимание к проблеме ишемического поражения спинного мозга, что обусловлено появлением новых данных о расстройствах гемодинамики в спинном мозге и разработке новых эффективных лекарственных препаратов, например, рецепторного и венозного действия, способных защищать нервную ткань от ишемии. Для исследования патофизиологических механизмов повреждения спинного мозга и испытания лекарственных препаратов с нейропротекторной активностью используют различные экспериментальные модели ишемии спинного мозга [8]. Такое моделирование миелоишемии у крыс является более перспективным в связи со сходством кровоснабжения спинного мозга у этих животных и человека, при наличии одной передней и двух задних спинальных артерий. В то время как, например, у кроликов кровоток преимущественно сегментарный [11]. Экспериментальная ИСМ, по данным литературы, сопровождается характерными морфологическими изменениями белого и серого вещества нервной ткани в виде появления отека, хроматолиза, сморщенности нейронов, клеток-теней и др.

Ангиопротективные свойства препарата L-лизина эсцината были отмечены в клинических исследованиях [5]. Препарат улучшает эластичность вен, повышает тонус веноз-

ных сосудов, нормализует реологию крови, стимулирует антиромботическую активность сыворотки, улучшает микроциркуляцию. В нашем исследовании подтвержден нейропротективный эффект L-лизина эсцината при экспериментальной ИСМ у крыс, выражающийся как клинически — в виде уменьшения степени неврологического дефицита, так и морфологически — в достоверном увеличении числа нормохромных нейронов и уменьшении сморщенных нейронов и клеток-теней, а также в подавлении отека вещества спинного мозга и гемостаза. Можно предполагать, что улучшение микроциркуляторного кровообращения и стимуляция коллатерального ангиогенеза оказывают нейропротекторное действие, защищая нейроны от гипоксии и их гибели.

Таким образом, в нашем исследовании показан нейропротективный эффект препарата L-лизина эсцината в условиях экспериментальной миелоишемии. Полученные данные позволяют рассматривать L-лизина эсцинат как перспективный лекарственный препарат для клинического использования с целью защиты спинного мозга при сосудистой миелопатии.

Авторы выражают благодарность кандидату биологических наук Г.А. Изыкиной, доктору ветеринарных наук, доценту М.Н. Мальцевой, кандидату биологических наук, доценту Е.В. Вербицкой за помощь в проведении исследования.

Список литературы

1. Володченко А.М., Гиниатуллин Р.У., Козель А.И. и др. Патоморфологическая и функциональная оценка нового метода лечения ишемии спинного мозга (экспериментальное исследование). Вестник ЮУрГУ. Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура». 2015; 15 (3): 53–59.
2. Искра Д.А., Онищенко Л.С. Морфологические корреляты терапевтических эффектов магнитной стимуляции спинномозговых образований при экспериментальной травматической и ишемической миелопатии. Вестник Российской военно-медицинской академии 2012; 2 (38): 56–61.
3. Пономарев Г.В., Шмонин А.А., Алиев К.Т. и др. Экспериментальная модель ишемии спинного мозга у крыс при окклюзии брюшной аорты ниже почечных артерий. Трансляционная медицина 2014; 4: 40–45.
4. Скоромец А.А., Бубнова Е.В., Ендальцева С.М. и др. L-лизина эсцинат при дискогенно-венозной люмбосакральной радикуломиелоишемии. Журнал международной медицины. Неврология. Психиатрия 2014; 4 (9): 1–11.
5. Скоромец А.А., Скоромец А.П., Скоромец Т.А., Тиссен Т.П. Спинальная ангионеврология. М.: МЕДпресс-информ, 2003.
6. Суфианова Г.З., Усов Л.А., Суфианов А.А. и др. Защитное действие А-агонистов на малоинвазивной модели ишемии спинного мозга у крыс. Экспериментальная и клиническая фармакология 2003; 66 (1): 23–26.
7. Суфианова Г.З., Шапкин А.Г. Повреждение нервной ткани: механизмы, модели, методы оценки. М.: Изд. РАМН, 2014.
8. Herlambang B., Orihashi K., Mizukami T. et al. New method for absolute spinal cord ischemia protection in rabbits. J. Vasc. Surg. 2011; 54: 1109–1116. DOI: 10.1016/j.jvs.2011.04.043. PMID: 21890303.

9. Jang J.W., Lee J.K., Kim S.H. Activation of Matrix Metalloproteinases-9 after Photothrombotic Spinal Cord Injury Model in Rats. J. Korean Neurosurg. Soc. 2011; 50: 288–292. DOI: 10.3340/jkns.2011.50.4.288. PMID: 22200008.
10. Kakinohana M., Kida K., Minamishima S. et al. Delayed paraplegia after spinal cord ischemic injury requires caspase-3 activation in mice. Stroke 2011; 42: 2302–2307. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.600429. PMID: 21700940.
11. Kanellopoulos G.K., Xu X.M., Hsu C.Y. et al. White matter injury in spinal cord ischemia protection by AMPA/Kainate Glutamate Receptor Antagonism. Stroke 2000; 31: 1945–1952. PMID: 10926962.
12. Karadottir R., Cavellier P., Berqersen L.H. et al. NMDA receptors are expressed in oligodendrocytes and activated in ischemia. Nature 2005; 438: 1162–1166. DOI: 10.1038/nature04302. PMID: 16372011.
13. Korkmaz K., Gedik H.S., Budak A.B. et al. Effect of heparin on neuroprotection against spinal cord ischemia and reperfusion in rats. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2013; 17: 522–530. PMID: 23467953
14. Saito T., Saito S., Yamamoto H., Tsuchida M. Neuroprotection following mild hypothermia after spinal cord ischemia in rats. J. Vasc. Surg. 2013; 57: 173–181. DOI: 10.1016/j.jvs.2012.05.101. PMID: 23182159.
15. Umehara S., Goyagi T., Nishikawa T. et al. Esmolol and landiolol, selective β 1-adrenoreceptor antagonists, provide neuroprotection against spinal cord ischemia and reperfusion in rats. Anesth. Analg. 2010; 110: 1133–1137. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181cdb06b. PMID: 2010354.
16. Zvara D.A., Zboyovski J.M., Deal D.D. et al. Spinal Cord Blood Flow after Ischemic Preconditioning in a Rat Model of Spinal Cord Ischemia. ScientificWorldJournal. 2004; 4: 892–898. DOI: 10.1100/tsw.2004.186. PMID: 15523562.

Morphological and functional assessment of the effect of L-lysine aescinat in rats with experimental ischemia of the spinal cord

G.V. Ponomarev, A.A. Shmonin, A.G. Shumeeva, K.T. Aliyev, T.D. Vlasov, E.V. Mel'nikova, A.A. Skoromets

*I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia
V.A. Almazov North-West Federal Medical Research Center, Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia*

Keywords: spinal cord, ischemia, model, neurons, L-lysine aescinat.

Background. Spinal cord ischemia (SCI) is accompanied by severe persistent neurological and physical disorders. The article discusses potential neuroprotective effect of L-lysine aescinat.

Objective: to assess the effect of L-lysine aescinat on the functional recovery and morphological picture of spinal cord in white rats with simulated SCI.

Methods. Spinal cord ischemia was induced by ligation of the infrarenal abdominal aorta in two experimental groups of rats. In the control group (n=8), aorta was ligated; in the experimental group (n=8), L-lysine aescinat was injected intraperitoneally at

a dose of 0.14 mg/kg 30 minutes before ischemia, followed by ligation of aorta.

Results. Pronounced and statistically significant neuroprotective effect of L-lysine aescinat was demonstrated, which clinically manifested as neurological deficit reduction and morphologically manifested as increased number of normochromic neurons and decreased number of shrunken neurons and shadow-cells ($p < 0.01$), as well as suppression of edema of the spinal cord substance.

Conclusion. L-lysine aescinat has a neuroprotective effect in rats with experimental ischemia of the spinal cord.

Контактный адрес: Пономарев Григорий Вячеславович – очный аспирант кафедры неврологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6–8, к. 10. Тел./факс: +7 (812) 338-60-49, e-mail: grigoryponomarev@yandex.ru;

Шмонин А.А. – асс. кафедры неврологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, старш. научн. сотр. Института экспериментальной медицины ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

Шумеева А.Г. – студ. 6-го курса лечебного факультета ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова;

Алиев К.Т. – докторант каф. неврологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова;

Власов Т.Д. – зав. каф. патофизиологии с курсом клинической патофизиологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова;

Мельникова Е.В. – проф. каф. неврологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова;

Скоромец А.А. – академик РАН, зав. кафедрой неврологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Эффекты транскраниальной электростимуляции при экспериментальном ишемическом инсульте и черепно-мозговой травме

С.А. Занин, А.Х. Каде, А.И. Трофименко, Е.Е. Байкова, В.В. Оноприев

ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Краснодар, Россия)

Цель исследования. Оценка влияния транскраниальной электростимуляции эндорфинных механизмов мозга (ТЭС-терапии) на опиоидергические системы в условиях моделирования ишемического инсульта у лабораторных крыс и у пациентов с черепно-мозговой травмой (ЧМТ).

Материалы и методы. Исследован уровень β -эндорфина в плазме крови в динамике на 1, 3, 7 и 14 сутки в плазме крови у крыс с экспериментальным ишемическим инсультом и у пациентов с ЧМТ на фоне проведения ТЭС-терапии и без нее.

Результаты. Содержание β -эндорфина в плазме крови стойко снижается в сравнении с контролем на протяжении с 1 по 14 сутки наблюдения в группах без использования ТЭС-терапии. Проведение ТЭС-терапии, начиная с первых суток экспериментального ишемического инсульта у крыс, способствует стойкому росту и стабилизации концентрации β -эндорфина в течение всего периода наблюдения с 1 по 14 сутки на уровне, превышающем контрольный. У пациентов с ЧМТ средней и тяжелой степени тяжести уровень β -эндорфина в течение всего периода наблюдения с 1 по 14 сутки оставался стойко сниженным на фоне проведения стандартной терапии. При применении ТЭС-терапии концентрация β -эндорфина была в 1,39 раз выше в сравнении с группой пациентов, получавших только стандартное лечение.

Обсуждение. Целесообразно проведение дальнейших исследований по влиянию ТЭС-терапии на течение и исход ишемического инсульта и ЧМТ, существует потенциальная возможность включения ТЭС-терапии в стандарты оказания помощи у больных в острую стадию ишемического инсульта и у пациентов с ЧМТ.

Ключевые слова: ишемический инсульт, черепно-мозговая травма, ТЭС-терапия, β -эндорфин, опиоидные пептиды, крыса.

Введение

Ишемический инсульт (ИИ) и черепно-мозговая травма (ЧМТ) являются важнейшими проблемами современной медицины, что обусловлено высокой заболеваемостью, большим процентом инвалидизации и смертности при данных видах патологии [3]. Одним из наиболее динамично развивающихся видов лечения ИИ и ЧМТ является нейропротекторная терапия, направленная на повышение выживаемости клеток мозга в условиях патологии [4]. Однако на сегодняшний день большинство имеющихся нейропротекторных препаратов, испытанных в мультицентровых рандомизированных клинических исследованиях, оказались недостаточно эффективны [18]. Поэтому разработка новых подходов в нейропротекторной терапии при ИИ и ЧМТ, в т.ч. направленных на активацию собственных адаптационно-компенсаторных реакций, является актуальной задачей медицины.

Рассматривая патогенез заболеваний, обусловленных ишемическим или травматическим поражением ЦНС, с позиции стрессового повреждения органа, ключевое значение приобретают данные о протекторном эффекте стресс-лимитирующих систем (СЛС), центральное место среди которых занимает эндогенная опиоидергическая система [9].

Известно, что в ходе течения ИИ содержание β -эндорфина – важнейшего представителя семейства опиоидных пеп-

тидов, который является агонистом μ - и δ -классических опиоидных рецепторов – претерпевает значительные изменения [1, 17]. Интересны данные, показывающие нейропротекторный эффект активации δ -опиоидных рецепторов [15, 19, 20].

До настоящего времени механизмы нейропротекторного эффекта β -эндорфина до конца не изучены. Известно его влияние на течение процессов свободно-радикального окисления и асептического воспаления, а также обусловленный воздействием на АТФ-зависимые калиевые каналы запуск феномена ишемического преколонирования [8, 10, 12, 14].

Транскраниальная электростимуляция эндорфинных механизмов мозга (ТЭС-терапия) представляет собой воздействие электрическим током на головной мозг через покровы черепа, приводящее к избирательной активации структур, относящихся к антиноцицептивной системе (АНС) ствола мозга, с последующим выделением опиоидных пептидов. Особенностью используемого метода ТЭС-терапии является режим электростимуляции: частота непрерывных импульсов или пачек высокочастотных импульсов $77 \pm 0,5$ Гц, длительность импульса $3,75 \pm 0,25$ мс при соотношении постоянного и среднеимпульсного тока 2:1–5:1. Указанный режим электростимуляции, а также фронто-мастоидальное расположение электродов являются строго специфическими

для развития анальгетического эффекта, при отклонении от данных параметров β -эндорфин выделяется незначительно [6, 7, 16].

Учитывая вышеизложенное, целью настоящего исследования явилась оценка влияния ТЭС-терапии на опиоидергическое звено СЛС в условиях моделирования ИИ у лабораторных крыс и у пациентов с ЧМТ.

Материалы и методы

Эксперименты проведены на 30 белых нелинейных крысах-самцах средней массой 252 ± 25 г. Содержание животных и постановка экспериментов проводились в соответствии с требованиями приказов № 1179 МЗ СССР от 11.10.1983 г. и № 267 МЗ РФ от 19.06.2003 г., а также Международными правилами «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals». Операции выполнялись под общим зоветил-ксиласиновым наркозом [13]. Моделирование ИИ выполнялось путем коагуляции правой средней мозговой артерии (ПСМА) [13]. Животные были разделены на 3 группы:

- группа 1 (контрольная) (n=10) – крысы, которым не выполнялась операция;
- группа 2 (n=10) – крысы с моделью ишемического инсульта;
- группа 3 (n=10) – крысы с экспериментальным ИИ, которым в течение 1 часа после воспроизведения модели патологии проводился первый сеанс ТЭС-терапии; после этого проводилось еще 6 сеансов с частотой 1 раз в сутки ежедневно.

Забор крови с последующей оценкой уровня β -эндорфина в группе 1 проводился одномоментно, а в группах 2 и 3 проводили на 1, 3, 7 и 14 сутки. Содержание β -эндорфина в плазме крови исследуемых животных проводили на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) Отдела клинической экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии ГБОУ ВПО КубГМУ МЗ РФ.

Экспериментальным животным ТЭС-терапия проводилась модифицированным двухпрограммным электростимулятором «ТРАНСАИР-03» (Санкт-Петербург, Россия) в анальгетическом режиме, применялось фронтотемпальное расположение двоярных иглообразных электродов. Длительность сеанса во всех случаях составляла 45 мин.

Параметры транскраниальной электростимуляции для крыс представлены в табл. 1.

Исследованы 50 пациентов с ЧМТ средней и тяжелой степени тяжести, находившихся на стационарном лечении в нейрореанимационном отделении НИИ ГБУЗ «ККБ № 1 им. С.В. Очаповского» г. Краснодара. Критерии включения пациентов в исследование: возраст пациентов – от 31 до 52 лет, отсутствие в анамнезе судорожных состояний, арит-

таблица 1: Параметры электрического тока, использованного при проведении ТЭС-терапии в режиме анальгезии у крыс.

Частота, Гц	Длительность импульса, мс	Величина суммарного тока, мА
70 \pm 2	3,75 \pm 0,25	0,6-2,5

мий, эпилепсии, тиреотоксикоза и добровольное согласие на участие в исследовании. Все пациенты с использованием метода случайной рандомизации в виде простой случайной выборки разделены на две группы. Группа 1 (n=25) – больные с ЧМТ, получающие стандартное лечение согласно протоколу ведения больных с ЧМТ; группа 2 (n=25) – пациенты с ЧМТ, получающие стандартное лечение согласно протоколу и ТЭС-терапии.

ТЭС-терапия пациентам проводилась в анальгетическом режиме с использованием двухпрограммного электростимулятора «ТРАНСАИР-03» (ООО «Центр транскраниальной электростимуляции», Санкт-Петербург) в течение 7 сут, продолжительность сеанса – 45 мин, использовалось фронтотемпальное расположение двоярных накожных электродов, стимуляция начиналась с 1-го дня нахождения в стационаре.

Также проводилось исследование концентрации β -эндорфина у здоровых волонтеров (n=10). Критерии отбора здоровых волонтеров: добровольное информированное согласие на участие в исследовании, возраст добровольцев от 30 до 50 лет, отсутствие в анамнезе онкопатологии, воспалительных и инфекционных болезней, а также сосудистой и эндокринной патологии.

Количественное определение уровня β -эндорфина в плазме крови проводили иммуноферментным методом с помощью набора «Elabscience Biotechnology Co., Ltd» (Китай). Статистическую обработку полученных данных осуществляли методами непараметрической статистики с помощью программы «Statistica version 6». Данные исследования представлены в виде M (средних значений) и m (стандартной ошибки среднего). Сравнение групп 1 и 2 на 1, 3, 7 и 14 сутки, групп 1 и 3 – на 1, 3, 7 и 14 сутки, а также между собой групп 2 и 3 на 1, 3, 7 и 14 сутки проведено с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни, с установлением критического уровня значимости $*p \leq 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение

Анализ содержания β -эндорфина в плазме крови животных исследуемых групп (табл. 2) показал, что в группе 1 (контрольной) его уровень составил $27,52 \pm 12,14$ пг/мл. В группе 2, на 1-е сут после моделирования ИИ, его содержание составило $13,25 \pm 9,81$ пг/мл, что значимо ниже ($p=0,005$) в сравнении с группой 1 и свидетельствует о снижении активности основного звена СЛС – опиоидергического. На 3-и сут после моделирования ИИ наблюдалось значимое ($p=0,009$) в сравнении с 1-ми сутками снижение уровня β -эндорфина – до $11,01 \pm 5,94$ пг/мл.

На 7 и 14 сутки в сравнении с 1-ми сутками наблюдалось значимое ($p \leq 0,05$) снижение его содержания до $9,04 \pm 4,00$ ($p=0,005$) и $9,63 \pm 3,02$ пг/мл ($p=0,028$) соответственно, при этом значимых ($p=0,444$) различий в концентрации β -эндорфина между 7 и 14 сут не наблюдалось. То есть в течение всего периода наблюдения с 1 по 14 сут в группе 2 с моделированным ИИ уровень β -эндорфина был значительно ($p=0,005$) ниже в сравнении с группой 1 (контрольной). Это указывает на устойчивое угнетение активности опиоидергической СЛС при экспериментальном ИИ.

В группе 3 животных с моделированием ИИ и проведением после этого 7 сеансов ТЭС-терапии (стимуляция начата с 1-х сут моделирования ИИ), отмечена следующая дина-

таблица 2: Динамика содержания β-эндорфина в исследуемых группах животных.

Группа 1 (контроль), пг/мл (n=10)	Сутки	Группа 2 пг/мл (n=10)	Группа 3 пг/мл (n=10)
27,52±12,14	1	13,25±9,81*	48,68±15,28* ^v
	3	11,01±5,94*	42,42±11,59* ^v
	7	9,04±4,00*	42,64±9,29* ^v
	14	9,63±3,02*	42,21±9,93* ^v

Примечание: * $p \leq 0,05$ – достоверно по отношению к группе 1 (контроль), ^v $p \leq 0,05$ – достоверно по отношению к 2 группе.

мика уровня β-эндорфина. В 1-е сут его уровень составлял 48,68±15,28 пг/мл, что было значительно ($p=0,005$) выше (в 1,8 раза) по отношению к его содержанию у крыс группы 1 (контрольной) и отражал явление активации опиоидергической системы под влиянием электростимуляции. При этом на 1-е сут после моделирования инсульта при сравнении содержания β-эндорфина в группах 2 и 3 его уровень в группе 2 был ниже в 3,7 раза ($p=0,005$). Обращает на себя внимание следующая особенность: на 3, 7 и 14 сут уровень β-эндорфина значимо в сравнении с 1 сут не менялся, оставаясь стабильно на более высоком уровне в сравнении с крысами группы 2 и группы 1 (контрольная), что свидетельствует об устойчивой гиперактивации опиоидергической стресс-лимитирующей системы и последствии анальгетического эффекта ТЭС-терапии (сеансы стимуляции длились с 1 по 7 сут инсульта, а повышение содержание β-эндорфина наблюдалось в течение всего периода исследования – с 1 по 14 сут включительно).

У пациентов, получавших стандартное лечение ЧМТ по протоколу, уровень β-эндорфина при поступлении в стационар составил 4,11±1,49 пг/мл, что было значительно ниже по сравнению с контролем (здоровые волонтеры – 7,22±1,75 пг/мл, $p=0,005$). На 8-е сут терапии по протоколу (при выписке из стационара) уровень β-эндорфина стал значительно ($p=0,005$) ниже по отношению к 1-м сут и составил 2,38±0,84 пг/мл (рис. 1).

Снижение уровня β-эндорфина в течение всего периода наблюдения свидетельствует о стойком угнетении опиоидергической СЛС при травматическом повреждении головного мозга.

У пациентов группы 2 в 1 сут (при поступлении в стационар) содержание β-эндорфина в плазме крови было 4,21±1,44 пг/мл, что значительно не отличалось от его концентрации в тот же срок в сравнении с пациентами группы 1

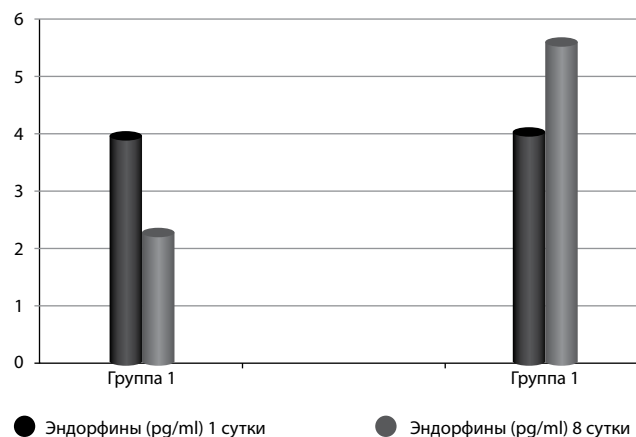


рис. 1: Уровень β-эндорфина у пациентов с ЧМТ 1 и 2 групп.

($p=0,111$). Но на 8 сут, после проведения ТЭС-терапии, уровень β-эндорфина был в 1,39 раз выше, чем его содержание в 1 сут и составил 5,84±1,23 пг/мл ($p=0,005$). Однако в сравнении со здоровыми волонтерами его содержание было в 1,2 раза ниже ($p=0,005$). Данные наблюдения свидетельствуют об активирующем влиянии ТЭС-терапии на активность опиоидергической СЛС при ЧМТ.

Обсуждение

Таким образом, для двух нозологических единиц (ИИ и ЧМТ), в патогенезе которых имеет место острое повреждение головного мозга, характерно стойкой снижением активности опиоидергического звена СЛС в виде гипоэндорфинемии. Проведение ТЭС-терапии после моделирования ИИ и у пациентов с ЧМТ приводит к выраженному повышению содержания β-эндорфина в плазме крови, что свидетельствует об активации опиоидергического звена СЛС, так как, по данным литературы, известно, что концентрация β-эндорфина в крови, ликворе и ткани головного мозга имеют прямо пропорциональную зависимость между собой [1]. Повышение содержания β-эндорфина при экспериментальном ИИ, по данным литературы, сопровождается уменьшением прироста удельного объема инфаркта мозга к 3-им сут после развития патологии, а при ЧМТ проявляется клинически в виде улучшения самочувствия пациентов. Имеются указания на снижение реакции системного воспалительного ответа в виде нормализации концентрации провоспалительных цитокинов при применении ТЭС-терапии при данных видах патологии [12]. Поэтому целесообразно проведение дальнейших исследований ТЭС-терапии при ИИ и ЧМТ, существует потенциальная возможность включение ТЭС-терапии в стандарты оказания помощи у больных в острейшую стадию ИИ и у пациентов с ЧМТ.

Список литературы

1. *Волосникова Н.Н.* Состояние активности эндорфинергической системы головного мозга при острых нарушениях мозгового кровообращения. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 2004; 24.
2. *Вусик И.Ф., Каде А.Х., Куценко И.И. и др.* Изменение содержания норадреналина в сыворотке крови под воздействием ТЭС-терапии при патологическом прелиминарном периоде. *Фундаментал. исслед.* 2013; 2: 47–50.
3. *Гусев Е.И.* Неврология: национальное руководство. ГЭОТАР-Медиа, 2009.
4. *Гусев Е.И., Скворцова В.И.* Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001.
5. *Каде А.Х., Байкова Е.Е., Лебедев В.П. и др.* Влияние ТЭС-терапии на уровень β -эндорфина у пациентов с изолированной черепно-мозговой травмой средней и тяжелой степени тяжести. *Соврем. проблемы науки и образован.* 2014; 2. <http://www.science-education.ru/116-12837>.
6. *Лебедев В.П., Малыгин А.В.* Патент РФ № 2159639 на изобретение «Способ транскраниальной электростимуляции эндорфинных механизмов мозга и устройство для его осуществления» с приоритетом от 27 ноября 1999 г.
7. *Лебедев В.П.* Транскраниальная электростимуляция: новый подход. *Журн. Мед. Техника.* 1997; 2: 7–13.
8. *Левичкин В.Д.* Влияние ТЭС-терапии на показатели системы про/антиоксиданты у крыс с экспериментальным ишемическим инсультом. *Соврем. проблемы науки и образован.* 2014; 2: 332.
9. *Пшенникова М.Г.* Врожденная эффективность стресс-лимитирующих систем, как фактор устойчивости к стрессорным повреждениям. *Успехи физиолог. наук* 2003; 34 (3): 55–67.
10. *Соленкова Н.В.* Участие К-АТФ-каналов в реализации антиаритмического эффекта стимуляции мю- и дельта-опиатных рецепторов при острой ишемии, реперфузии и постинфарктном кардиосклерозе. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск. 2002; 22.
11. *Тиликин В.С., Каде А.Х., Занин С.А.* Особенности гормонально-го фона и цитокинового статуса при применении ТЭС-терапии в комплексном лечении острого пиелонефрита. *Вестник Муницип. здравоохран. сетевой журн.* 2012; 20 (2); <http://vestnik.kmlido.ru/pdf/12/09/09.pdf>.
12. *Трофименко А.И.* Патогенетическое обоснование применения ТЭС-терапии при ишемическом инсульте (экспериментальное исследование). Дис. ...канд. мед. наук. Краснодар. 2014; 174.
13. *Трофименко А.И., Каде А.Х., Лебедев В.П. и др.* Моделирование церебральной ишемии посредством коагуляции средней мозговой артерии у крыс. *Фундамент. исследования* 2012; 2 (1): 215–218.
14. *Gidday J.M.* Cerebral preconditioning and ischemic tolerance. *Nat. Rev. Neurosci.* 2006; 7 (6): 437–448. DOI: 10.1038/nrn1927. PMID: 16715053
15. *Iwata M.* Effects of delta-opioid receptor stimulation and inhibition on hippocampal survival in a rat of forebrain ischemia. *British Journal of Anaesthesia* 2007; 99; 4: 538–546. DOI: 10.1093/bja/aem220. PMID: 17704092.
16. *Lebedev V.P., Kovalevski A.V., Gazeeva I.V. et al.* Noninvasive transcranial electrostimulation of the brain endorphinergic structures: effects on fatigue and related psychophysiological indices. *Human Physiology* 2001; 20 (27): 15–28.
17. *Nyberg F.* Opioid peptides in cerebrospinal fluid-methods for analysis and their significance in the clinical perspective. *Frontiers in Bioscience* 2004; 9: 3510–3525. DOI: 10.2741/1497. PMID: 15353373.
18. *Rother J.* Neuroprotection does not work! *Stroke* 2008; 39(2): 523–524.
19. *Staples M.* Delta opioid receptor and its peptide: a receptor ligand neuroprotection. *International journal molecular sciences* 2013; 15: 17410–17419. DOI: 10.3390/ijms140917410. PMID: 23979422.
20. *Su D.S.* Dose-dependent neuroprotection of delta opioid peptide [D-Ala², D-Leu⁵] enkephalin in neuronal death and retarded behavior induced by forebrain ischemia in rats. *Neuroscience Letters* 2007; 423: 113–117. DOI: 10.1016/j.neulet.2007.06.044. PMID: 17689189.

The effect of transcranial electrical stimulation of brain endorphinergic mechanisms on the blood β -endorphin level in experimental ischemic stroke and traumatic brain injury

S.A. Zanin, A.Kh. Kade, A.I. Trofimenko, E.E. Baykova, V.V. Onopriev

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Keywords: ischemic stroke, traumatic brain injury, TES therapy, β -endorphins, opioid peptides, rat.

Objective. The study objective was to evaluate the effect of transcranial electrical stimulation (TES therapy) of the brain endorphinergic mechanisms on opioidergic systems in experimental ischemic stroke in rats and in patients with traumatic brain injury (TBI).

Material and methods. The plasma β -endorphin level was studied in rats with experimental ischemic stroke and in TBI patients in association with TES therapy and without it on days 1, 3, 7, and 14.

Results. The plasma β -endorphin level consistently decreased in groups without TES therapy compared to the control through days 1 to 14. The use of TES therapy, starting the first day of experimental ischemic stroke in rats, promoted consistent growth and stabilization of the β -endorphin concentration at a level higher than the control one during the entire observation peri-

od through days 1 to 14. The β -endorphin level in patients with moderate to severe traumatic brain injury remained consistently decreased in association with standard therapy during the entire observation period through days 1 to 14. When applying TES therapy, the β -endorphin concentration was 1.39 times higher compared to that in a group of patients receiving standard treatment only.

Discussion. Further research of the TES therapy effect on the course and outcome of ischemic stroke and traumatic brain injury is required. There is a potential opportunity to include TES therapy in the standards of care for patients in the acute phase of ischemic stroke and for TBI patients.

Контактный адрес: Занин Сергей Александрович – канд. мед. наук, доц. каф. общей и клинической патофизиологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава РФ. 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4. Тел.: +7 (861) 262-40-31, zanin77@mail.ru;

Каде А.Х. – зав. каф. общей и клинической патофизиологии ГБОУ ВПО КубГМУ;

Трофименко А.И. – асс. каф. общей и клинической патофизиологии ГБОУ ВПО КубГМУ;

Байкова Е.Е. – асп. каф. общей и клинической патофизиологии ГБОУ ВПО КубГМУ;

Оноприев В.В. – проф. каф. клинической фармакологии и функциональной диагностики ФПК и ППС ГБОУ ВПО КубГМУ.

Новые возможности эндоваскулярных методов реканализации в лечении острого ишемического инсульта

М.А. Кутлубаев, Л.Р. Ахмадеева

Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова,
Башкирский государственный медицинский университет (Уфа, Россия)

В настоящее время существует ограниченное число методов лечения ишемического инсульта. Внутривенная тромболитическая терапия является наиболее эффективным методом. Однако при инсульте вследствие окклюзии крупных внутричерепных артерий ее эффективность крайне низка. Ранее проведенные исследования эндоваскулярных методов реканализации в лечении инсульта, в частности, такие рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), как IMS-3, SYNTHESIS Expansion, MR RESCUE, показали отрицательные результаты. Опубликованные в 2015 г. результаты РКИ MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT PRIME и REVASCAT продемонстрировали, что при тщательном подборе пациентов с верифицированной окклюзией крупных внутричерепных артерий эндоваскулярные методы реканализации значительно улучшают исходы инсультов.

Ключевые слова: инсульт, окклюзия, тромболизис, реканализация, эндоваскулярные, интраартериальные методы, тромбэктомия.

Церебральный инсульт – третья по частоте причина смертности и основная причина инвалидизации в развитых странах [2]. Ишемические инсульты составляют 80% всех инсультов. В настоящее время разработано ограниченное число методов их лечения. С 1996 г. наиболее эффективным методом считается тромболитическая терапия (ТЛТ) рекомбинантным активатором плазминогена [16]. Эффективность ТЛТ прямо связана со скоростью и полнотой восстановления кровотока в окклюзированном сосуде – реканализацией [16].

Ранее проведенные исследования показали, что при окклюзии крупных внутричерепных артерий частота реканализации после внутривенной ТЛТ крайне низка [4, 14]. При этом, чем проксимальнее место окклюзии, тем ниже шансы успешного тромболизиса [19]. Например, при окклюзии внутричерепной порции внутренней сонной артерии (ВСА) частота реканализации при внутривенной ТЛТ составляет лишь 6%, в то же время при окклюзии сегмента М1 средней мозговой артерии (СМА) – уже 30%, а при более дистальной окклюзии – сегмента М2 – 44%. Анализ исходов ишемических инсультов, проведенный N. Sillanpää и соавт., показал, что у 80% пациентов с дистальными окклюзиями СМА после внутривенной ТЛТ отмечался благоприятный исход в виде восстановления неврологического дефицита через 3 мес, а у пациентов с проксимальными окклюзиями – лишь у 22%. У пациентов с окклюзиями внутричерепного сегмента ВСА благоприятные исходы зарегистрированы не были [21].

Низкая эффективность системной ТЛТ при окклюзиях крупных внутричерепных артерий диктует необходимость поиска новых методов лечения. К таковым относятся эндоваскулярные (интраартериальные) методы реканализации – местный тромболизис и различные методы тромбэктомии [1]. Однако до последнего времени эффективность этих методов оставалась неясной.

В одном из ранних рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) – PROACT II (The Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism II) была продемонстрирована эффективность внутриаартериального тромболизиса проурокиназой [9]. Однако последующие исследования не подтвердили эти положительные результаты [15]. В частности, в крупнейшем РКИ по данной проблеме IMS-3 (the Interventional Management of Stroke III trial), в котором сравнивалась эффективность комбинированного подхода, включавшего внутривенный тромболизис с последующим эндоваскулярным лечением и в отдельности внутривенной ТЛТ в течение 3 ч после развития инсульта, был получен отрицательный результат. Исследование было завершено раньше запланированного после анализа предварительных результатов (набора 656 пациентов из 900 запланированных) в связи с очевидной неэффективностью эндоваскулярного лечения [5].

Отрицательные результаты IMS-3 можно объяснить большим временным разрывом между началом внутривенной ТЛТ и эндоваскулярного лечения – более 2 час. Большинству пациентов не проводилась визуализация для верификации проксимальной окклюзии, объем очага инфаркта оценивался также без использования методов нейровизуализации – косвенно по тяжести неврологического дефицита (10 баллов и более по шкале NIHSS) [5].

В другом РКИ с отрицательным результатом – SYNTHESIS Expansion (Intra-arterial Versus Systemic Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke) – сравнивалась эффективность эндоваскулярных методов лечения и внутривенной ТЛТ в течение 4,5 час после развития инсульта. В этом исследовании также не проводилась верификация проксимальной окклюзии методами нейровизуализации, более того, протокол разрешал проводить интраартериальный тромболизис в бассейне ишемического инсульта даже в отсутствие окклюзии по данным цифровой субтракционной ангиографии [8].

В третьем крупном РКИ с отрицательным результатом – MR RESCUE (Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy) – сравнивалась эффективность эндоваскулярных и стандартных методов лечения у пациентов с подтвержденной проксимальной окклюзией с достаточным объемом пенумбры (70% и более области ишемии) и без такового. Набирались пациенты с объемом инфаркта до 90 мл, что считается высоким значением, при котором даже успешная реканализация не дает положительного эффекта. Пациенты были разделены на 4 группы по 20–34 человек, что значительно снизило статистическую мощность проведенного анализа. Результаты исследования не показали какой-либо разницы между исходами в основной и контрольной группах [13].

Примечательно, что во всех трех упомянутых исследованиях преимущественно использовались такие методики внутриартериальной реканализации, как местная ТЛТ с применением рекомбинантного активатора плазминогена, эндоваскулярная механическая тромбэктомия с помощью системы Merci Retriever, аспирационная тромбэктомия через эндоваскулярный катетер Penumbra и др. Названные устройства уступают по эффективности современным стент-ретриверам, которые позволяют не только механически удалить тромб, но установить временный шунт и стентировать пораженную артерию (стент-тромбэктомия). Прямое сравнение в РКИ эффективности использования систем Merci Retriever для механической тромбэктомии и стент-ретриверов Solitaire FM и Trevo в лечении острого инсульта показало достоверное превосходство последних [17, 19]. Из ранее перечисленных РКИ стент-ретриверы использовались лишь у малой части пациентов в IMS–3 и SYNTHESIS Exp.

Таким образом, негативные результаты названных исследований могли быть связаны с использованием методов механической тромбэктомии, недостаточно строгим подбором участников исследования, без предварительного проведения визуализации внутричерепных сосудов, оценки потенциально восстановимой ткани и проведением внутриартериальных манипуляций через длительное время (более 2 час) после внутривенной ТЛТ.

Кардинальные изменения во взглядах на эндоваскулярные методы реканализации в лечении ишемического инсульта произошли после публикации в 2015 г. результатов пяти исследований. Речь идет о РКИ MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT PRIME и REVASCAT [3, 6, 10, 18]. Многие недостатки в дизайне предыдущих исследований были учтены при проведении данных работ. Во всех исследованиях использовалась тромбэктомия с помощью стент-ретриверов (либо у всех пациентов, либо у подавляющего большинства), тщательно подбирались пациенты

с верифицированными окклюзиями крупных внутричерепных артерий, оценивался объем инфаркта мозга, состояние коллатерального кровотока, внутриартериальные манипуляции проводились в течение строго определенного временного промежутка после развития инсульта и проведения внутривенной ТЛТ (табл. 1).

В РКИ MR CLEAN (Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke) проводилось сравнение эффективности эндоваскулярных методов лечения (внутриартериальный тромболитизис, стент-тромбэктомия или оба метода) в сочетании со стандартным лечением (включая внутривенную ТЛТ) у пациентов с острым ишемическим инсультом вследствие окклюзии крупных внутричерепных артерий, подтвержденной с помощью методов визуализации. Исследование проводилось в 16 центрах в Нидерландах. Набирались пациенты старше 18 лет с неврологическим дефицитом более 2 баллов по шкале NIHSS. Наличие окклюзии дистального внутричерепного сегмента ВСА, сегментов М1 или М2 САА, сегментов А1 и А2 передней мозговой артерии (ПМА) подтверждалось с помощью компьютерно-томографической ангиографии (КТ-АГ), магнитно-резонансной ангиографии (МР-АГ) или цифровой субтракционной ангиографии. Для внутриартериального тромболитизиса использовались альтеплаза в дозе до 90 мг или урокиназа в дозе до 1 200 000 МЕ. Максимальная доза альтеплазы снижалась до 30 мг, а урокиназы – до 400 000 МЕ, если ранее был проведен внутривенный тромболитизис. Тромбэктомия проводилась с помощью ретракции, аспирации, проволоочного разрушения тромба или использования стент-ретривера. Медиана времени между развитием инсульта и началом эндоваскулярного вмешательства составила 260 мин (межквартильный размах 210–313 мин) [3].

В итоге было набрано 500 чел. (основная группа – 233, контрольная – 267); 445 пациентов получили внутривенную ТЛТ до рандомизации. В основной группе у 81,5% пациентов для тромбэктомии использовался стент-ретривер. Результаты данного РКИ показали, что в основной группе на 13,5% (32,6% и 19,1% в основной и контрольной группах соответственно, 95% ДИ 5,9–21,2) было больше благоприятных исходов в виде функциональной независимости (показатель модифицированной шкалы Рэнкина 0–2) через 3 мес после инсульта. В основной группе также была меньше выраженность неврологического дефицита по NIHSS на 2,9 балла (95% ДИ 1,5–4,3), чаще отмечалась реканализация по данным КТ-АГ (75,4 и 32,9% в основной и контрольной группах соответственно), был меньше объем инфаркта (средняя разница между основной и контрольной группами – 19 мл 95% ДИ 3–34). В основной группе был достигнут хороший уровень реперфузии (2b – 3 по шкале Trombolysis In Cerebral Infarction, TICI) у 115 из 196 паци-

таблица 1: Основные характеристики новых исследований эффективности эндоваскулярных методов реканализации при инсульте.

Исследование	Возраст	Время*	Дефицит**	Методы	ТЛТ***	Наркоз
MR CLEAN	≥18	6 ч	≥2	Все методы****	90%	38%
ESCAPE	≥18	12 ч (84%<6 ч)	>5	Тромбэктомия	76%	9%
EXTEND-IA	≥18	6 ч	–	Стент-ретривер Solitaire	100%	36%
SWIFT-PRIME	18–80	6 ч	8-29	Стент-ретривер Solitaire	98%	37%
REVASCAT	18–80 (85)	8 ч (90%<6 ч)	>5	Стент-ретривер Solitaire	73%	7%

Примечания: * – время терапевтического окна для проведения тромбэктомии; ** – балл по NIHSS при включении в исследование; *** – внутривенная тромботическая терапия; **** – речь идет о тромбэктомии и внутриартериальном тромболитизисе.

ентов, прошедших соответствующее исследование. Смертность и частота развития симптомной геморрагической трансформации не отличались в обеих группах [3].

В РКИ EXTEND-IA (Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits – Intra-Arterial) использовался во многом схожий с MR CLEAN подход. В исследовании сравнивалась эффективность тромбэктомии с помощью стент-ретривера Solitaire FR у пациентов с окклюзией внутричерепного сегмента ВСА или проксимальных отделов СМА (сегменты М1 и М2), которые прошли внутривенный тромболитический в течение 4,5 час после развития симптоматики инсульта. В дополнение к обычной КТ-АГ, которая проводилась для подтверждения окклюзии, использовалась перфузионная КТ с автоматизированным анализом результатов для оценки объема очага инфаркта и потенциально восстанавливаемой нервной ткани. Наличие последней и объем очага инфаркта менее 70 мл были обязательными критериями включения пациента в РКИ [6].

Исследование было завершено преждевременно в связи очевидным превосходством испытываемого метода. В итоге было набрано 70 пациентов (по 35 в каждой группе) в 14 центрах Австралии и Новой Зеландии. Значимое клиническое улучшение (уменьшение показателя по NIHSS на 8 баллов и более) на третий день после инсульта было отмечено у 80% в основной группе и 37% в контрольной ($p=0,002$). Реперфузия¹ наблюдалась у 100% пациентов в основной группе и 37% в контрольной ($p=0,001$). Функционально независимыми (показатель модифицированной шкалы Рэнкина 0–2) через 3 мес после инсульта были 70% пациентов в основной группе и 41% в контрольной ($p=0,01$). Уровень летальности и частота симптомных внутримозговых гематом не отличалась в обеих группах.

Дизайн РКИ ESCAPE принципиально не отличался от дизайнов двух предыдущих исследований за исключением некоторых аспектов. Набирались пациенты с выраженным неврологическим дефицитом в течение не более 12 час после развития симптоматики инсульта. Все пациенты проходили КТ (предпочтение отдавалось мультифазному КТ) для подтверждения проксимальной окклюзии внутричерепных артерий (ствол СМА или ее непосредственных ветвей с/без окклюзии ВСА), а также для оценки объема инфаркта мозга по шкале ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT score) и состояния коллатерального кровообращения. Критериями включения в исследование были оценка 6–10 баллов по ASPECTS² и умеренно хорошее – хорошее коллатеральное кровообращение (заполнение не менее 50% пиальных артерий бассейна СМА на стороне инсульта по КТ-АГ). Внутривенная ТЛТ проводилась в рамках стандартного лечения в течение первых 4,5 час по показаниям. В основной группе, кроме стандартного лечения, пациентам проводилась тромбэктомия с помощью стент-ретривера, в большинстве случаев использовался Solitaire FR [10].

Исследование было завершено преждевременно, после публикации результатов РКИ MR CLEAN и после получения предварительных результатов, указывающих на очевидную

¹ Реперфузия определялась как процент изменения объема перфузионного очага по данным КТ при сравнении сканов, снятых при поступлении и через 24 часа.

² 10 баллов – нормальный показатель, при наличии ранних ишемических изменений в определенной зоне из 10 вычитается 1 балл; чем ниже показатель, тем больше объем очага.

эффективность испытываемого вмешательства. Было набрано 315 пациентов (165 – основная группа и 150 – контрольная) в Канаде, США, Южной Корее, Великобритании и Ирландии. Из них 238 (120/118) получили внутривенную ТЛТ. Благоприятный исход (уровень инвалидизации по модифицированной шкале Рэнкина 0–2 через 3 мес после инсульта) достоверно чаще ($p<0,0001$) наблюдался в основной группе (53%), чем в контрольной (29,3%). Летальность была ниже в основной группе, чем в контрольной – 10,4 и 19% соответственно, $p=0,04$. Частота симптомных внутримозговых кровоизлияний не отличалась в двух группах (3,6 и 2,7%, $p=0,75$).

Четвертое РКИ – PRIME-SWIFT (Solitaire™ FR as Primary Treatment for Acute Ischemic Stroke) также во многом напоминало предыдущие исследования. В нем сравнивалась эффективность механической тромбэктомии с помощью стент-ретривера Solitaire FR в сочетании с внутривенной ТЛТ. Контрольную группу составили пациенты, прошедшие только внутривенную ТЛТ. В исследование включались пациенты 18–80 лет с неврологическим дефицитом, соответствовавшим 8–29 баллам по шкале NIHSS, прошедшие внутривенную ТЛТ в течение 4,5 час после развития симптоматики, с окклюзией внутричерепного сегмента ВСА или сегмента М1 СМА, подтвержденной с помощью КТ-АГ или МР-АГ, при условии, что внутриартериальное вмешательство могло быть начато в течение 6 час после развития первых симптомов инсульта. Исключались пациенты с признаками ишемии в более чем 1/3 территории СМА по КТ/МРТ (или объем ишемии более 100 мл в других областях мозга), с показателем менее 6 баллов по шкале ASPECTS, с диссекцией сонных артерий или окклюзией сонной артерии в экстракраниальном отделе. Было набрано 196 пациентов (по 98 в каждой группе) в 39 центрах США и Европы [18].

Данные, полученные в PRIME-SWIFT, подтвердили результаты ранее опубликованных исследований MR CLEAN, ESCAPE и EXTEND IA. В основной группе благоприятные исходы (оцениваемые аналогично предыдущим исследованиям по модифицированной шкале Рэнкина) наблюдались у 60,2% пациентов, а в контрольной – у 35,5% ($p=0,0002$). Улучшение по шкале NIHSS в основной группе в среднем составило 8,5 баллов, а в контрольной – 3,9 баллов ($p<0,0001$). Летальность и частота осложнений достоверно не отличались в обеих группах.

Пятое исследование – REVASCAT (Randomized Trial of Revascularization With the Solitaire FR Device Versus Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Presenting Within Eight Hours of Symptom Onset) проводилось в Каталонии (Испания) [12]. За 2 года было набрано 206 пациентов: по 103 пациента в основной и контрольной группах. Включались пациенты 18–80 лет с окклюзией внутричерепной порции ВСА или сегмента М1 СМА, с неврологическим дефицитом 6 баллов и более по NIHSS. Основным критерием исключения был очаг ишемии по шкале ASPECTS менее 7 баллов, по данным КТ головного мозга, или менее 6 баллов, по данным МРТ в режиме диффузионно-взвешенного изображения. В конце исследования возрастные рамки были сдвинуты до 85 лет, а объем очага уменьшили до более 8 баллов по ASPECTS. Принципиальным отличием REVASCAT от предыдущих РКИ было то, что в основной группе тромбэктомия с помощью стент-ретривера Solitaire FR проводилась в течение 8 час после развития первых симптомов

таблица 2: Основные результаты новых исследований по эффективности эндоваскулярных методов реканализации при инсульте.

Исследование	0–2 по mRs через 90 дней		Симптомная геморрагическая трансформация		Смертность	
	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа	основная группа	Контрольная группа
MR CLEAN 233/267*	33%	19%	7,7%	6,4%	21%	22%
ESCAPE 165/150*	53%	29%	3,6%	2,7%	10%	19%
EXTEND-IA 35/35*	71%	40%	0%	6%	9%	20%
SWIFT-PRIME 98/98*	60%	36%	0%	3%	9%	12%
REVASCAT 103/103*	44%	28%	1,9%	1,9%	18%	16%

Примечания: mRs – модифицированная шкала Рэнкина, жирным выделены показатели со статистическими значимыми различиями в основной и контрольной группах; * – число пациентов в основной и контрольной группах.

острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Тромбэктомия проводилась только тем пациентам, у которых не наблюдалось ревазуляризации через 30 мин после начала внутривенной ТЛТ. В контрольной группе пациенты получали стандартную терапию, включая внутривенную ТЛТ при наличии показаний. Данное РКИ также дало положительный результат: в группе тромбэктомии отмечалось более значимое улучшение по модифицированной шкале Рэнкина, была выше доля пациентов с успешной реканализацией. Исследование было завершено преждевременно, исходя из этических соображений, после опубликования положительных результатов вышеупомянутых РКИ (MR CLEAN и др.) [12]. По тем же причинам преждевременно были завершены аналогичные РКИ – THRACE (Trial and Cost Effectiveness Evaluation of Intra-arterial Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke) и THERAPY (Assess the Penumbra System in the Treatment of Acute Stroke) [7].

Финансирование РКИ MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT PRIME и REVASCAT производилось как за счет грантов правительств, некоммерческих организаций, так и производителей оборудования для эндоваскулярных манипуляций. Все РКИ были проведены при поддержке Covidien, производителя стент-ретриверов Solitaire FR, а MR CLEAN дополнительно был поддержан AngioCare, Medac/Lamperto и Penumbra. При этом представители компаний не принимали участия в проведении исследований и анализе данных.

Таким образом, РКИ MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT PRIME и REVASCAT показали, что эндоваскулярная стент-тромбэктомия – безопасный метод, значительно улучшающий исходы у пациентов с тяжелыми ишемическими инсультами вследствие окклюзии проксимальных отделов внутричерепных артерий (табл. 2). Показатель NNT (number needed to treat – число пролеченных больных на одного излеченного, в данном случае на одного пациента с восстановлением функциональной независимости через 90 дней после инсульта) для стент-тромбэктомии варьировал от 3,2 до 7,1 по результатам пяти перечисленных РКИ. Для сравнения: NNT для внутривенной ТЛТ составляет около 11 [7]. Однако успешное лечение с использованием эндоваскулярного метода возможно только при условии тщательного подбора

пациентов и использования современных технологий. Во-первых, необходимо первоначальное подтверждение окклюзии внутричерепной порции ВСА или начальных сегментов СМА или ПМА с помощью КТ-АГ или МР-АГ. Во-вторых, эндоваскулярное лечение обосновано только у пациентов с выраженным неврологическим дефицитом (NIHSS 6 баллов и более), небольшим объемом инфаркта (менее 70 мл или более 6 баллов по шкале ASPECTS) и сохранным коллатеральным кровообращением. В-третьих, для тромбэктомии необходимо использовать современные стент-ретриверы, предпочтительно избегать применения наркоза. При этом убедительно доказана эффективность стент-тромбэктомии после внутривенной ТЛТ, в то время как оценка эффективности тромбэктомии без предшествующей ТЛТ требует дополнительных исследований. В-четвертых, лечение инсульта эндоваскулярными методами возможно только строго в течение 6 час³ после развития инсульта. Целевой показатель времени от первого КТ до пункции бедренной артерии для проведения эндоваскулярных вмешательств – 60 мин и менее, до первых признаков реперфузии – 90 мин и менее.

Успешное внедрение в клиническую практику результатов перечисленных РКИ по эндоваскулярной стент-тромбэктомии требует обучения неврологов и рентгенохирургов, а также улучшения оперативного взаимодействия между первичными и региональными сосудистыми центрами. При поступлении в сосудистый центр пациента в первые 4,5 час после развития симптомов ОНМК с выраженным неврологическим дефицитом, признаками окклюзии крупных внутричерепных артерий по КТ-АГ, без признаков ранней ишемии на значительной территории показано проведение внутривенной ТЛТ⁴ (при отсутствии противопоказаний), с немедленной транспортировкой пациента в рентгенохирургическую операционную для стент-тромбэктомии параллельно с инфузией рекомбинантного активатора плазминогена. При поступлении такого пациента в первичный сосудистый центр без собственной рентгенохирургической

³ В некоторых случаях возможно удлинение терапевтического окна, в РКИ REVASCAT тромбэктомия проводилась в течение 8 час, в РКИ ESCAPE – 12 час, однако эффективность и безопасность данного подхода требует подтверждения в более крупных РКИ. В настоящее время проходят РКИ POSITIVE (6–12 час) и DAWN (6–24 час).

⁴ По некоторым оценкам этим критериям отвечает каждый десятый пациент с инсультом [11].

службы, рационально начать внутривенную ТЛТ и по возможности организовать незамедлительный перевод (не дожидаясь завершения инфузии рекомбинантного активатора плазминогена) в региональный сосудистый центр с круглосуточной рентгенохирургической службой для проведения стент-тромбэктомии. Один из реальных путей улучшения взаимодействия между сосудистыми центрами разного уровня – активное использование системы телемедицины. Исследование эффективности тромбэктомии при окклюзии базилярной артерии BASICS (Basilar Artery International Cooperation Study) в настоящее время не завершилось, однако, учитывая однозначно неблагоприятный прогноз в случае отсутствия реканализации, при окклюзии базилярной артерии также целесообразно проводить эндоваскулярную стент-тромбэктомию [7].

Будущие исследования должны уточнить возможность расширения временных рамок для проведения эндоваскулярной тромбэктомии, ее эффективность у пациентов с тромбами больших размеров (более 8 мм) и с инсультами пробуждения [12]. Отдельной оценки требует эффективность методов эндоваскулярной тромбэктомии у азиатских народов. Это связано со склонностью данной категории пациентов к развитию атеросклероза внутричерепных артерий, а также к внутричерепным кровоизлияниям, и с относительно более высокой частотой ОНМК, связанных с некоторыми формами наследственной патологии. Учитывая названные особенности, теоретически тромбэктомия у пациентов азиатского происхождения может требовать последующей ангиопластики или установки постоянного стента в окклюзированную артерию [22].

Список литературы

1. Володюхин М.Ю. Тромбэктомия при остром ишемическом инсульте – современное состояние проблемы. *Нейрохирургия* 2013; 2: 102–107.
2. Суслина З.А., Пирадов М.А., Домашенко М.А. Инсульт: оценка проблемы (15 лет проблемы). *Журн. неврол и психиат.* 2014; 11: 5–13.
3. Berkhemer O.A., Fransen P.S., Beumer D. et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015; 372 (1): 11–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1411587. PMID: 25517348.
4. Beumer D., Saiedie G., Fonville S. et al. Intra-arterial occlusion in acute ischemic stroke: relative frequency in an unselected population. *Cerebrovasc Dis* 2013; 35: Suppl: 66.
5. Broderick J.P., Palesch Y.Y., Demchuk A.M. et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med.* 2013; 368: 893–903. DOI: 10.1056/NEJMoa1214300. PMID: 23390923.
6. Campbell B.C., Mitchell P.J., Kleinig T.J. et al. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *N Engl J Med.* 2015; 372: 1009–1018. DOI: 10.1056/NEJMoa1414792. PMID: 25671797.
7. Campbell B.C., Donnan G.A., Lees K.R. et al. Endovascular stent thrombectomy: the new standard of care for large vessel ischaemic stroke. *Lancet Neurol.* 2015; 14: 846–854. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00140-4. PMID: 26119323.
8. Ciccone A., Valvassori L., Nichelatti M. et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. DOI: 10.1056/NEJMoa1213701. PMID: 23387822.
9. Furlan A., Higashida R., Wechsler L. et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism.* *JAMA.* 1999; 282: 2003–2011. PMID: 10591382.
10. Goyal M., Demchuk A.M., Menon B.K. et al. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 2015; 372: 1019–1030. DOI: 10.1056/NEJMoa1414905. PMID: 25671798.
11. Grotta J.C., Hacke W. Stroke Neurologist's Perspective on the New Endovascular Trials. *Stroke.* 2015; 46: 1447–1452. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.008384. PMID: 25944328.
12. Jovin T.G., Chamorro A., Cobo E. et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015; 372: 2296–2306. DOI: 10.1056/NEJMoa1503780. PMID: 25882510.
13. Kidwell C.S., Jahan R., Gornbein J. et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2013; 368: 914–923. DOI: 10.1056/NEJMoa1212793. PMID: 23394476.
14. Lima F.O., Furie K.L., Silva G.S. et al. Prognosis of untreated strokes due to anterior circulation proximal intracranial arterial occlusions detected by use of computed tomography angiography. *JAMA Neurol.* 2014; 71: 151–157. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.5007. PMID: 24323077.
15. Mokin M., Khalessi A.A., Mocco J. et al. Endovascular treatment of acute ischemic stroke: the end or just the beginning? *Neurosurg Focus.* 2014; 36: E5. doi: 10.3171/2013.10.FOCUS13374. DOI: 10.3171/2013.10.FOCUS13374. PMID: 24380482.
16. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1995; 333: 1581–1587. DOI: 10.1056/NEJM199512143332401. PMID: 7477192.
17. Nogueira R.G., Lutsep H.L., Gupta R. et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet* 2012; 380: 1231–1240. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61299-9. PMID: 22932714.
18. Saver J.L., Goyal M., Bonafe A. et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med.* 2015; 372: 2285–2295. DOI: 10.1056/NEJMoa1415061. PMID: 25882376.
19. Saqqur M., Uchino K., Demchuk A.M. et al. Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke* 2007; 38: 948–954. DOI: 10.1161/01.STR.0000257304.21967.ba.
20. Saver J.L., Jahan R., Levy E.I. et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 380: 1241–1249. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61384-1. PMID: 22932715.
21. Sillanpää N., Saarinen J.T., Rusanen H. et al. Location of the clot and outcome of perfusion defects in acute anterior circulation stroke treated with intravenous thrombolysis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013; 34: 100–106. DOI: 10.3174/ajnr.A3149. PMID: 22723067.
22. Toyoda K., Koga M., Hayakawa M., Yamagami H. Acute reperfusion therapy and stroke care in Asia after successful endovascular trials. *Stroke* 2015; 46: 1474–1481. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.008781. PMID: 25944322

New opportunities in the use of endovascular methods of recanalization in the management of ischemic stroke

M.A. Kutlubaev, L.R. Akhmadeeva

G.G. Kuvatov's Republican Clinical Hospital, Ufa, Russia

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Keywords: stroke, occlusion, thrombolysis, recanalization, endovascular, intraarterial techniques, thrombectomy.

Currently, there is a limited number of treatments for ischemic stroke. Intravenous thrombolytic therapy is the most effective method. However, its efficacy is very low in the case of stroke caused by occlusion of large intracranial arteries. Previous studies of endovascular recanalization methods in the treatment of stroke, particularly randomized controlled trials (RCTs), such as IMS-3,

SYNTHESIS Expansion, and MR RESCUE, have shown negative results. The results of other RCTs (MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT PRIME, and REVASCAT) published in 2015 have shown that, in the case of careful selection of patients with verified occlusion of large intracranial arteries, endovascular recanalization significantly improves stroke outcomes.

Контактный адрес: Кутлубаев Мансур Амирович – врач-невролог неврол. отделения Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова, асс. кафедры неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики БГМУ. г. Уфа, ул. Достоевского, д. 132. Тел.: +7 (347) 228-75-00, факс: +7 (347) 228-77-77; Mansur.Kutlubaev@yahoo.com;

Ахмадеева Л.Р. – проф. каф. неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики БГМУ.

Статус острых симптоматических приступов у пациентки с тиреотоксикозом: энцефалопатия Хашимото (описание клинического случая)

Ю.В. Токарева, А.С. Котов, Е.И. Семенова, Ю.В. Елисеев, М.В. Романова, М.А. Алакова, И.В. Мисникова, И.В. Комердус

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (Москва)

Энцефалопатия Хашимото – аутоиммунное заболевание, протекающее со значительным ростом титра аутоантител к тиреопероксидазе и к тиреоглобулину и характеризующееся воспалительно-дегенеративным поражением головного мозга. Представлен клинический случай рецидивирующего статуса острых симптоматических приступов у пациентки с энцефалопатией Хашимото.

Ключевые слова: энцефалопатия Хашимото, симптоматические приступы.

Введение

Аутоиммунную энцефалопатию при болезни Хашимото впервые описал известный британский невролог L. Brain и соавт. в 1966 г. [7]. По современным данным, распространенность энцефалопатии Хашимото (ЭХ) составляет не более 2 случаев на 100 000 населения [11]. Однако в последнее время, когда были уточнены клинические и параклинические критерии диагностики этого заболевания, оно описывается значительно чаще, чем в недавнем прошлом, причём иногда речь идет о сериях случаев. Заболевание чаще встречается у женщин [10].

Патофизиология ЭХ остается недостаточно изученной. Антитиреоидные антитела, являющиеся маркерами текущего аутоиммунного процесса, обнаруживаются не только в крови, но и в ЦСЖ, однако их концентрация не коррелирует с течением заболевания и эффективностью терапии.

Важную роль в инициировании развития ЭХ может играть перекрестно реагирующий антиген аминокислотной терминальной α -энолазы, обнаруженный как в головном мозге, так и в ткани щитовидной железы, и являющийся высокоспецифичным для ЭХ. С другой стороны, повышенный уровень α -энолазы может свидетельствовать о роли церебрального васкулита при ЭХ, поскольку он также выявляется при аутоиммунных васкулитах и в высокой концентрации представлен в эндотелии [12, 27, 29].

Энцефалопатия может возникать остро или подостро и в большинстве случаев имеет рецидивирующе-ремиттирующее течение. В настоящее время выделяют 2 клинических типа ЭХ [17]: васкулитный тип – характеризуется множественными инсультоподобными эпизодами; диффузный прогрессирующий тип – характеризуется деменцией и психическими симптомами.

Тремор, миоклонии, эпилептические припадки и экстрапирамидные нарушения могут присутствовать при обоих типах развития заболевания, но более характерны для диффузно прогрессирующего типа [27]. Когнитивные и поведенческие нарушения выявляются у 100% пациентов [9, 13]. Характерна флюктуация симптоматики, основанная не только на закономерностях течения аутоиммунного воспалительного заболевания, но и на циклической динамике гормонального фона, что было отмечено у женщин репродуктивного возраста [5].

В настоящее время диагностика ЭХ облегчается наличием четких критериев, которые включают следующие пункты [9, 19]:

1. Признаки энцефалопатии, включающие облигатные когнитивные нарушения.
2. Не менее одного из следующих симптомов: галлюцинации, бред, миоклонии, генерализованные тонико-клонические или парциальные эпилептические приступы, очаговая неврологическая симптоматика.
3. Высокий титр антитиреоидных антител в сыворотке крови.
4. Отсутствие выраженной дисфункции щитовидной железы, способной объяснить развитие энцефалопатии.
5. Отсутствие структурного поражения головного мозга иной природы (по данным нейровизуализации), способного лучше объяснить клиническую картину.
6. Полное или частичное восстановление после патогенетического (иммунотропного) лечения.

Общепринятые рутинные клинические и биохимические исследования при ЭХ обычно в пределах нормы. Определяется резкое увеличение титра аутоантител (в 10–100 раз) к тиреопероксидазе (анти-ТПО) и к тиреоглобулину (анти-ТГ). Согласно современным представлениям, увеличенный титр аутоантител к ТПО и ТГ является одним из убедительных маркеров ЭХ.

Следует особо отметить, что состояние функции щитовидной железы при ЭХ весьма вариабельно. У большинства больных выявляются эутиреоз, реже – гипотиреоз, у небольшого процента больных наблюдался скрытый или клинически явный тиреотоксикоз.

Описание клинического случая

Пациентка Л., 33 лет, поступила в неврологическое отделение 10 апреля 2015 г. с жалобами на головную боль пульсирующего характера, сопровождающуюся тошнотой, длительностью около суток, с частотой 1 раз в неделю, а также эпизоды потери сознания длительностью до нескольких суток.

Согласно данным анамнеза, вечером 16.02.2015, находясь дома, на фоне полного здоровья произошла потеря сознания и серия судорожных приступов. Бригадой СМП пациентка была госпитализирована в реанимационное отделение по месту жительства, где на фоне сосудистой и гормональной терапии (вводились глюкокортикоидные гормоны, однако режим дозирования в выписке не указан) на 4-е сут сознание восстановилось. В дальнейшем была переведена в терапевтическое отделение и выписана через 2 нед с диагнозом: «Диффузный токсический зоб. Тиреотоксикоз тяжелой степени. Эндокринный экзофтальм. Отек головного мозга».

По данным гормонального обследования от 01.03.2015, уровень ТТГ составил менее 0,01 мкМЕ/мл (норма 0,23–3,4 мкМЕ/мл); Т4 – 19,5 мкл/дл (норма 4,5–12,5 мкл/дл); Т3 – 3,39 нг/мл (норма 0,6–1,81 нг/мл); АТ к ТПО – 1000,0 МЕ/мл (норма до 30 МЕ/мл).

Повторные эпизоды потери сознания (каждый длительностью около суток), сопровождающиеся тоническими судорожными приступами, происходили 03.03.2015 и 26.03.2015. Лечение также проводилось сосудистыми и гормональными препаратами. После купирования третьего эпизода судорог 30.03.15 больная госпитализирована в плановом порядке в отделение терапевтической эндокринологии с диагнозом «Диффузный токсический зоб 2 ст. по ВОЗ, тиреотоксикоз средней степени тяжести, фаза медикаментозной компенсации». Диагноз был подтвержден на основании клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования.

По результатам УЗИ от 16.04.2015 щитовидная железа расположена в типичном месте. Контуры ее четкие, ровные, экзогенность средняя, структура неоднородная. Размеры железы увеличены: правая доля – 2,9×3,1×5,9 см, левая – 3,1×3,3×6,3 см, перешеек – 1,7 см, общий объем – 56,3 см³.

Проведена коррекция дозы тиреостатиков – доза тиамазола увеличена до 40 мг/сут с последующим снижением. Учитывая тяжесть тиреотоксикоза, а также клинические данные, заподозрено наличие относительной надпочечниковой недостаточности, в связи с чем к терапии временно добавлен преднизолон в дозе 5 мг с последующим снижением дозы до 2,5 мг и его полной отменой после компенсации тиреотоксикоза. На фоне лечения тиреостатиками в анализе крови на гормоны щитовидной железы от 16.04.15 сохранялись сниженный уровень ТТГ – менее 0,010 (норма 0,2–4) мкЕд/мл, высокий титр антител к ТПО – более 1000 (0–30) Ед/мл, при этом Т4 свободный – 14 (норма 10–24) пмоль/л, Т3 общий – 1,63 (норма 0,9–2,8) нмоль/л.

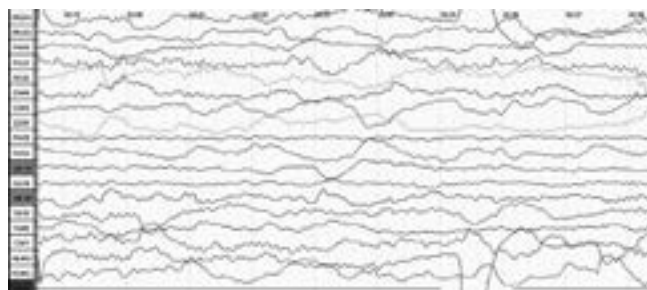


рис. 1: ЭЭГ пациентки Л. от 07.04.2015 г. (регистрация ЭЭГ в отделении реанимации).

В период пребывания в стационаре 04.04.2015 появились жалобы «на ощущение внутренней дрожи», пациентка была осмотрена кардиологом, назначен биспролол, состояние улучшилось. Однако 05.04.2015 у пациентки появились зрительные галлюцинации и крупная дрожь всего тела. Был введен диазепам, на фоне чего состояние купировано, однако к вечеру вновь появились жалобы на ощущение внутренней дрожи. Утром 06.04.2015 в 8.50 у пациентки развился судорожный приступ с потерей сознания и прикусом языка, непроизвольным мочеиспусканием. Пациентка была осмотрена неврологом, вводился диазепам, на фоне которого первоначально состояние несколько улучшилось – судороги купированы. Однако сознание не восстановилось, сохранялись мелкие подергивания мышц лица, причмокивание губами. В тяжелом состоянии пациентка переведена в реанимационное отделение. 06.04.2015 экстренно проведено КТ-исследование головного мозга – без патологии, 07.04.2015 выполнена ЭЭГ – диффузная медленная активность, эпилептиформной активности не выявлено (рис. 1).

После консультации эпилептолога 07.04.2015 внутривенно был назначен вальпроат натрия в дозе 2000 мг/сут, на этом фоне состояние улучшилось, сознание восстановилось. Переведена из реанимационного отделения в отделение неврологии с диагнозом: «Криптогенная фокальная эпилепсия со сложными парциальными и вторично-генерализованными тонико-клоническими приступами. Статус вторично-генерализованных судорожных приступов».

При осмотре в неврологическом отделении у пациентки отмечалась явная заторможенность, пошатывание в позе Ромберга, постуральный тремор.

В соматическом статусе обращала на себя внимание увеличенная щитовидная железа (2 ст. по ВОЗ, консистенция однородная, не спаяна с окружающими тканями, узлы пальпаторно не определяются), а также выраженный экзофтальм.

С учетом клиники заболевания (когнитивные нарушения, галлюцинации, рецидивирующие статусы судорожных приступов, хороший ответ на глюкокортикоиды, отсутствие явных патологических изменений при КТ-исследовании головного мозга) дифференциальный диагноз проводился с анти-NMDA энцефалитом и другими аутоиммунными энцефалитами и нейроваскулитом.

Лабораторно-инструментальное обследование, предпринятое с целью дифференциальной диагностики (клинический и биохимический анализы крови, клинический анализ ликвора, анализ крови на антитела к NMDA-рецепторам, УЗИ

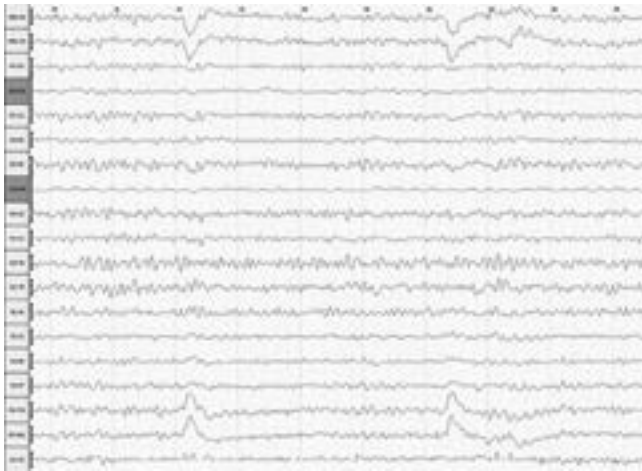


рис. 2: ЭЭГ пациентки Л. от 10.04.2015 г.

яичников, МРТ головного мозга) не выявило клинически значимых изменений. Проведенная в неврологическом отделении повторная ЭЭГ также не выявила патологии (рис. 2).

В неврологическом отделении продолжалась терапия преднизолоном (2,5 мг/сут утром), перед выпиской препарат был отменен после консультации эндокринолога. Также пациентка на постоянной основе получала таблетированный вальпроат натрия 2000 мг/сут и тиамзол 15 мг/сут. Больная выписана в стабильном состоянии для планового оперативного лечения диффузного токсического зоба в отделении хирургической эндокринологии.

Обсуждение

В приведенном клиническом случае у пациентки был проведен дифференциально-диагностический поиск в отношении таких причин эпилептического статуса, как лимбический энцефалит, нейроваскулит, структурное поражение головного мозга. Однако после инструментального исследования все эти заболевания были исключены. Клиническая картина у больной полностью соответствует всем вышеприведенным критериям диагноза «энцефалопатия Хашимото» (пункты 1–6).

Несмотря на относительно небольшие дозы тиреостатиков и глюкокортикоидов, состояние пациентки улучшилось, эпизодов галлюцинаций и/или эпилептических приступов не отмечалось, что, помимо эффекта вышеуказанных препаратов, очевидно, объясняется введением в схему лечения антиэпилептической терапии (вальпроата натрия). Улучшение на фоне антиэпилептических препаратов у больных с ЭХ, имеющих противопоказания к лечению глюкокортикоидами, было описано в литературе [28].

Инструментальные исследования при ЭХ нередко позволяют выявить характерные изменения. Например, на ЭЭГ при ЭХ было описано преобладание медленноволновой активности с тета- и дельта-волнами, острые волны, комплексы пик- и полипик-волна [14].

На МРТ головного мозга часто обнаруживалась гипотрофия серого и белого вещества головного мозга, неспецифические диффузные изменения белого вещества в виде лейкоареоза, а также очаговые корковые изменения воспалительного характера [6, 19, 24].

При SPECT-исследовании (однофотонной эмиссионной компьютерной томографии головного мозга), по данным ряда авторов, выявлялась фокальная гипоперфузия в височных областях, реже – диффузная гипоперфузия [20, 26].

При исследовании ЦСЖ в большинстве случаев (72%) обнаруживалось умеренное повышение уровня белка при нормальном цитозе или незначительном плеоцитозе. У 1/3 пациентов определялись олигоклональные антитела. Кроме того, в ЦСЖ иногда определяются антитела к ТПО и ТГ [1].

Дифференциальный диагноз ЭХ в ряде случаев приходится проводить с вирусными энцефалитами, болезнью Крейтцфельда-Якоба и другими быстро прогрессирующими дегенеративными деменциями, шизофренией, нейросаркоидозом и другими заболеваниями [4, 6, 23]. При болезни Крейтцфельда-Якоба симптоматика может действительно напоминать ЭХ, однако прогрессирование заболевания происходит быстрее (больные чаще всего умирают в течение одного года), кроме того, при болезни Крейтцфельда-Якоба типичны картины ЭЭГ и МРТ, положительна проба на белок 14-3-3 в ЦСЖ [1]. Белок 14-3-3 представляет собой один из белков мозговой ткани, обнаруживается в ликворе также при энцефалитах, острых инсультах, некоторых случаях деменции. Возможно повышение сигнала от таламуса на T2-взвешенных изображениях. Сложен дифференциальный диагноз и с деменцией с тельцами Леви (ДТЛ). Характерный нейропсихологический профиль и отсутствие анти tiroидных антител при сходной симптоматике будут свидетельствовать в пользу ДТЛ.

Поскольку в число критериев заболевания входят психические нарушения (бред, галлюцинации), то возникает необходимость дифференциации ЭХ с параноидной формой шизофрении, для которой типично наличие вялости, нарушений мышления, бреда и определяемого им поведения, психомоторного возбуждения и/или депрессии. ЭХ следует также дифференцировать с дисметаболической энцефалопатией, развившейся вследствие гипотиреоза, однако эта диагностическая проблема, как правило, разрешается определением уровня тироксина в крови и успешностью его коррекции [5]. При ЭХ редко выявляется выраженный гипотиреоз, степень которого могла бы объяснить возникшие когнитивные и двигательные нарушения.

При дифференциально-диагностическом поиске у пациентов с подозрением на ЭХ не следует забывать про анти-NMDA-рецепторный энцефалит – тяжёлую форму острого энцефалита с возможностью как летального исхода, так и быстрой ремиссии, вызываемую аутоантителами к NR1 и NR2-субъединицам глутаматного NMDA-рецептора [16]. В рабочих гипотезах патогенеза шизофрении в последнее время часто фигурирует гипофункция NMDA-рецептора; поражение этого рецептора может объяснять психиатрический дебют данного энцефалита. Этиология заболевания была установлена только в начале XXI века J. Dalmau, до этого времени описания анти-NMDA-рецепторного энцефалита существовали в медицинской литературе под различными именами, такими как острый диффузный лимфоцитарный менингоэнцефалит, острый преходящий лимбический энцефалит, острый ранний женский негерпетический энцефалит, острый негерпетический энцефалит молодых.

Общая частота заболевания неизвестна [22]. На сегодняшний день описано около 577 пациентов с анти-NMDA-рецепторным энцефалитом, 81% случаев – женщины, средний возраст диагноза – 21 год, максимальный – 76 лет.

Анти-NMDA-рецепторный энцефалит включают в паранеопластические синдромы, т.к. описывается связь заболевания с опухолями (преимущественно тератомами яичников). Однако также были описаны случаи, протекавшие без выявления опухоли [15].

Основные критерии диагностики первыми предложили J. Dalmau и соавт. в 2008 г. [16]. Заподозрить диагноз можно на основании комбинации нарушения кратковременной памяти с психическими расстройствами и симптоматической фокальной эпилепсией. [8].

Патогенетически обоснованным лечением ЭХ является кортикостероидная терапия.

Обычно кортикостероиды (метилпреднизолон) вводят внутривенно (500–1000 мг/сут) на протяжении 3–7 дней, затем перорально (преднизолон до 40–60 мг/сут) на протяжении

3–4 мес, с постепенным снижением дозировки, часто – в сочетании с иммуноглобулинами.

Кроме кортикостероидной терапии, часто назначают иммуносупрессоры (азатиоприн, метотрексат, циклофосфамид).

Весьма перспективным методом является плазмаферез, 2–7 сеансов на курс лечения [21].

Патогенетическая терапия сочетается по показаниям с симптоматической (антиконвульсанты, антидепрессанты, антипсихотики, седативные препараты и др.).

При наличии гипотиреоза или гипертиреоза коррекция функции щитовидной железы проводится эндокринологом по стандартным схемам.

При несвоевременно установленном диагнозе или отсутствии патогенетического лечения прогноз ЭХ становится неблагоприятным, с развитием слабоумия и/или летальным исходом. В связи с этим особенно важным является своевременный диагностический поиск ЭХ и назначение патогенетически обоснованного лечения.

Список литературы

1. Аникина М.А., Муравьев О.Б., Сотников А.С., Левин О.С. Энцефалопатия Хашимото. Журн. неврол. и психиатр. 2012; 10 (2): 33–38.
2. Филиппов П.П. Паранеопластические антигены и ранняя диагностика рака. Соросовский образоват. журн. 2000; 6 (9): 3–9.
3. Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Дыхно Ю.А. Ежикова В.В. Проблемы диагностики паранеопластического лимбического энцефалита. Журн. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013; 3 (5): 49–58.
4. Anand K.S., Garg J., Verma R., Chakraborty A. Hashimoto's Encephalitis: Unusual Cause of Reversible Dementia. J Family Med Prim Care 2014; 3 (3): 284–286. DOI: 10.4103/2249-4863.141650. PMID: 25374873.
5. Bismilla Z., Sell E., Donner E. Hashimoto encephalopathy responding to risperidone. J Child Neurol. 2007; 22: 855. DOI: 10.1177/0883073807304202. PMID: 17715278.
6. Blanchin S., Coffin C., Viader F. et al. Anti-thyroperoxidase antibodies from patients with Hashimoto's encephalopathy bind to cerebellar astrocytes. J Neuroimmunol. 2007; 192: 13–20. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2007.08.012. PMID: 17963848.
7. Brain L., Jellinek E.H., Ball K. Hashimoto's disease and encephalopathy; Lancet 1966; 2: 512–514. DOI: 10.1016/S0140-6736(66)92876-5. PMID: 4161638.
8. Buckley C., Oger J., Clover L. et al. Potassium channel antibodies in two 25 patients with reversible limbic encephalitis. Ann. Neurol. 2001; 50: 73–78. DOI: 10.1002/ana.1097. PMID: 11456313.
9. Castillo P., Woodruff B., Caselli R. et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. Arch Neurol 2006; 63: 197–202. DOI: 10.1001/archneur.63.2.197. PMID: 16476807.
10. De Holanda N.C., de Lima D.D., Cavalcanti T.B. et al. Hashimoto's encephalopathy: systematic review of the literature and an additional case. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2011; 23 (4): 384–390. DOI: 10.1176/jnp.23.4.jnp384. PMID: 22231308.
11. Ferracci F., Bertiato G., Moretto G. Hashimoto's encephalopathy: epidemiologic data and pathogenetic considerations. J Neurol Sci. 2004; 217(2): 165–168. DOI: 10.1016/j.jns.2003.09.007. PMID: 14706219.
12. Fujii A., Yoneda M., Ito T. et al. Autoantibodies against the amino terminal of alpha-enolase are a useful diagnostic marker of Hashimoto's encephalopathy. J Neuroimmunol. 2005; 162: 130–136. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2005.02.004. PMID: 15833368.
13. Gliebus G., Lippa C.F. Cerebrospinal immunoglobulin level changes and clinical response to treatment of Hashimoto's encephalopathy. Am J Alzheimer's Dis Other Dement. 2009; 24 (5): 373–376. DOI: 10.1177/1533317509339162. PMID: 19561326.
14. Henchey R., Cibula J., Helveston W. et al. Electroencephalographic findings in Hashimoto's encephalopathy. Neurology 1995; 45: 977–981. DOI: 10.1212/WNL.45.5.977. PMID: 7746418.
15. Irani S.R., Bera K., Waters P. et al. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. Brain 2010; 133 (6): 1655–1667. DOI: 10.1093/brain/awq113. PMID: 20511282.
16. Dalmau J., Gleichman A.J., Hughes E.J. et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: Case series and analysis of the effects of antibodies. The Lancet Neurology 2008; 7 (12): 1091–1098. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70224-2. PMID: 18851928.
17. Kothbauer-Margreiter I., Sturzenegger M., Komor J. et al. Encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis: diagnosis and treatment. J Neurol. 1996; 243: 585–593. DOI: 10.1007/BF00900946. PMID: 8865025.
18. Lalani N., Haq R. Prognostic effect of early treatment of paraneoplastic limbic encephalitis in a patient with small-cell lung cancer. Curr. Oncol. 2012; 19: 353–357. DOI: 10.3747/co.19.1007. PMID: 23144583.
19. Marshall G.A., Doyle J. Long-term treatment of Hashimoto's encephalopathy. The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences 2006; 18: 14–20. DOI: 10.1176/jnp.18.1.14. PMID: 16525066.
20. Martin T., Torres A., Gentil A. et al. Role of brain single photon emission computed tomography in the diagnosis of distinct forms of presentation of Hashimoto's encephalopathy. Endocrinol Nutr. 2009; 56 (6): 344–347. DOI: 10.1016/S1575-0922(09)71950-3. PMID: 19695517.

21. *Nieuwenhuis L., Santens P., Vanwalleghem P., Boon P.* Subacute Hashimoto's encephalopathy, treated with plasmapheresis. *Acta Neurol Belg.* 2004; 104: 80–83. PMID: 15508271.
22. *Prüss H., Dalmau J., Harms L. et al.* Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in encephalitis of unknown origin. *Neurology* 2010; 75 (19): 1735–1739. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181fc2a06. PMID: 21060097.
23. *Sapkota S.K., Sapkota B.L., Pittyanuvath N.* Hashimoto Encephalopathy or Neurosarcoidosis? A Case Report. *Neurohospitalist* 2015; 5 (2): 70–73. DOI: 10.1177/1941874414554299. PMID: 25829987.
24. *Song Y.M., Seo D.W., Chang G.Y.* MR findings in Hashimoto encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004; 25: 807–808. PMID: 15140725.
25. *Titulaer M.J., McCracken L., Gabilondo I. et al.* Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: An observational cohort study. *The Lancet Neurology* 2013; 12 (2): 157–165. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70310-1. PMID: 23290630.
26. *Tsai M.H., Lee L.H., Chen S.D. et al.* Complex partial status epilepticus as a manifestation of Hashimoto's encephalopathy. *Seizure* 2007; 16: 713–716. DOI: 10.1016/j.seizure.2007.05.018. PMID: 17600734.
27. *Waternberg N., Greenstein D., Levine A.* Encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis: pediatric perspective. *J Child Neurol.* 2006; 21: 1–9. PMID: 16551444.
28. *Wong L.C., Freeburg J.D., Montouris G.D., Hohler A.D.* Two patients with Hashimoto's encephalopathy and uncontrolled diabetes successfully treated with levetiracetam. *J Neurol Sci.* 2015; 348 (1–2): 251–252. DOI: 10.1016/j.jns.2014.11.007. PMID: 25467138.
29. *Yoneda M., Fujii A., Ito A. et al.* High prevalence of serum autoantibodies against the amino terminal of alpha-enolase in Hashimoto's encephalopathy. *J Neuroimmunol.* 2007; 185: 195–200. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2007.01.018. PMID: 17335908.

Status of acute symptomatic attacks in a female patient with thyrotoxicosis: Hashimoto's encephalopathy. Case report

Tokareva Yu.V., Kotov A.S., Semenova E.I., Eliseev Yu.V., Romanova M.V., Alakova M.A., Misnikova I.V., Komerдus I.V.

M.F. Vladimирskiy Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

Keywords: Hashimoto's encephalopathy, symptomatic attacks.

Hashimoto's Encephalopathy is an autoimmune disease associated with significant increase in titer of autoantibodies to thyroid peroxidase and thyroglobulin and characterized by inflammato-

ry and degenerative brain disorders. We report a clinical case of recurrent status of acute symptomatic attacks in a female patient with Hashimoto's encephalopathy.

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

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

Семенова Е.И. – врач-невролог ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского;

Елисеев Ю.В. – мл. науч. сотр. неврол. отд. ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского;

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

Алакова М.А. – очный асп. каф. неврологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского;

Мисникова И.В. – проф. каф. эндокринологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского;

Комердус И.В. – асс. каф. эндокринологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Задняя корковая атрофия – вариант прогрессирующих локальных атрофий головного мозга

А.В. Белопасова, А.С. Кадыков, Е.С. Бердникович, Е.М. Кашина

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва); ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» МЗ РФ (Москва)

Задняя корковая атрофия (posterior cortical atrophy, ЗКА) – редкое заболевание, которое проявляется преимущественным нарушением корковых зрительных функций – агнозией. Одним из ярких клинических маркеров заболевания является синдром Балинта – атаксия зрения. Причиной заболевания является прогрессирующая атрофия зрительной коры. Многие исследователи определяют ЗКА как самостоятельное заболевание, другие – как «задний» вариант болезни Альцгеймера, кортикобазальной дегенерации и проч. Морфологические исследования тканей мозга подтверждают нейродегенеративную природу данного заболевания.

Ключевые слова: задняя корковая атрофия, синдром Балинта, атаксия зрения, фокальная корковая атрофия, зрительная агнозия.

Введение

Задняя корковая атрофия (posterior cortical atrophy, ЗКА) является редким клиническим синдромом, который проявляется прогрессирующим нарушением зрительных функций [6]. Причиной повреждения корковых представителей органа зрения (затылочных и теменных долей) является атрофический процесс. Ряд исследователей полагает, что ЗКА является частным случаем болезни Альцгеймера (ее «задним» или «зрительным» вариантом), о чем свидетельствуют морфологические исследования тканей мозга, где находят типичные отложения бета-амилоида и нейрофибриллярных клубков [1]. По данным D.F. Tang-Wai и соавт., у 7 пациентов с ЗКА, которые посмертно подверглись патологоанатомическому исследованию, были найдены изменения, характерные для типичной формы болезни Альцгеймера, однако плотность нейрофибриллярных клубков была значительно выше в области 17 и 18 полей Бродмана ($p < 0,05$) и значительно ниже в гиппокампе ($p < 0,05$) [16]. Проведенный польскими учеными поиск генетических маркеров ЗКА выявил новую мутацию в гене пресенилина 1 (I211M), что также позволяет отнести ЗКА к деменциям альцгеймеровского типа [14].

Задняя корковая атрофия может развиваться на начальной стадии кортикобазальной дегенерации, деменции с тельцами Леви, прионных заболеваний, в частности болезни Крейтцфельдта-Якоба [7, 10, 11, 16].

Для пациентов с ЗКА характерен ряд симптомов, характеризующих поражение затылочных и теменных долей мозга. Прежде всего, это варианты зрительной агнозии: оптико-пространственная (нарушение ориентировки в пространстве, в т.ч. и хорошо знакомых местах, на поздних стадиях – в собственной квартире); агнозия вследствие зрительно-моторных нарушений (атаксия зрения – синдром Балинта) – расстройство, связанное с невозможностью направить взгляд в нужную сторону при сохранности движений глазных яблок. Это приводит к затруднению фиксации взгляда на объекте; особенно трудным является одновременное восприятие в поле зрения более одного объекта. Возникает

нарушение соотношения размеров и расположения предметов, из-за чего больной может наткнуться на предметы, промахиваться при выполнении каких-либо действий. Пациентам становится трудно читать длинные слова и предложения, составлять рассказ по картинке, т.к. они не могут «охватить» взором все изображенные на картинке предметы и связать их воедино (симультантная агнозия). Кроме того, при вовлечении теменных долей мозга характерным становится развитие апраксии одевания (неспособность правильно застегнуть пуговицы на одежде, зашнуровать обувь, часто пациенты надевают вещи «наизнанку» или «задом наперед»), конструктивной апраксии (невозможность составления целого из частей), пространственной апраксии (проявляющейся нарушением ориентировки в направлении «правое – левое»), нарушения счета (акалькулии). При вовлечении медио-базальных отделов височных долей (гиппокамп) у пациентов отмечается снижение памяти вплоть до уровня деменции на поздних стадиях заболевания [5, 6, 10].

Диагностика ЗКА основана на данных неврологического и нейропсихологического осмотров. Подтверждается диагноз данными компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, где выявляется двусторонняя, преимущественно затылочно-теменная, атрофия. При однофотонной и позитронно-эмиссионной томографии типичны симметричные зоны гипометаболизма в затылочных и теменных долях [8, 12, 17]. Результаты МР-морфометрии свидетельствуют о снижении объема серого вещества в коре теменных и затылочных долей с 2-х сторон [4, 13].

Поскольку на ранних стадиях заболевания у пациентов преобладают жалобы на снижение зрения, прежде чем прийти на прием к неврологу, такие пациенты неоднократно проходят офтальмологические обследования, которые не выявляют патологии со стороны органа зрения. До постановки правильного диагноза могут пройти годы, и лишь когда в клинической картине появляются выраженные когнитивные нарушения, пациентам устанавливают правильный диагноз и назначают нейрометаболическую те-

рапию, замедляющую прогрессирование болезни. Вашему вниманию представляется описание клинического наблюдения пациентки с ЗКА, которой правильный диагноз был установлен спустя 7 лет после дебюта заболевания.

Пациентка М., 62 лет, находилась на лечении в 3-м неврологическом отделении ФГБНУ «Научный центр неврологии» в апреле 2013 г. При поступлении предъявляла жалобы на нарушения зрения, трудности при чтении, письме, одевании, самообслуживании, снижение памяти, внимания.

Из анамнеза известно, что в 2006 г. в возрасте 55 лет у больной появились жалобы на зрительные трудности: «не могла понять, где в метрополитене находится начало и конец эскалатора – изображение как бы расплывалось перед глазами, стало трудно ориентироваться на незнакомых станциях, особенно при переходе с одной станции на другую». Связывала нарушения с возрастными изменениями зрения. Постепенно родственники стали замечать странности поведения больной: неловкость, рассеянность, невозможность сконцентрироваться на чем-либо. С 2009 г. стали более очевидными нарушения памяти: забывала события текущего времени, повторялась в речи, теряла вещи, стала хуже справляться с работой, в результате чего некоторые должностные обязанности были с нее сняты. Кроме этого, отмечала прогрессирующее затруднение восприятия зрительной информации, неоднократно обращалась к окулистам, однако патологии со стороны органа зрения выявлено не было. В ноябре 2009 г. проходила лечение в неврологическом стационаре, где был выставлен диагноз: «Дисциркуляторная энцефалопатия. Синдром когнитивных расстройств. Артериальная гипертензия. Атеросклероз сосудов головного мозга». Назначен Мемантин 20 мг/сут., после которого, со слов родственников, больная «как будто ожила». Однако через определенное время, на фоне приема препарата, стали появляться ошибки в счете, трудности при покупках в магазине, нарушение ориентировки в пространстве, бытовой деятельности, стала плохо понимать время на часах, запоминать прочитанное, увиденное. Препарат был отменен. С апреля 2012 г. не работает, т.к. перестала справляться с минимальными профессиональными обязанностями. Стала испытывать затруднения в выполнении работы по дому – приготовлении пищи, сервировке стола, уборке, а также в одевании и уходе за собой. С 2013 г. одна не выходит на улицу, нуждается в постоянной опеке.

Из ранее перенесенных болезней отмечала редкие простудные заболевания, иногда – повышение артериального давления (АД) до 160/90 мм рт. ст., постоянно гипотензивные препараты не принимала. Наблюдается у эндокринолога по поводу многоузловой зоба, тиреотоксикоза, постоянно принимает мерказолил 5 мг. Курение, употребление алкоголя или других токсических веществ отрицает. Образование высшее, работала инженером-электромехаником, семейно-наследственный анамнез не отягощен. Родственники и коллеги по работе всегда отмечали высокий уровень интеллекта, хорошую память и счет у больной (могла «в уме» оперировать многозначными цифрами). Случаев ранней деменции в семье отмечено не было. В настоящее время проживает с сестрой, которая помогает в самообслуживании.

Объективно при поступлении: состояние удовлетворительное. В легких дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипов нет. Частота дыхательных движений 17 в 1 мин. Сердечные тоны приглушены, ритм правильный. Пульс

72 удара в 1 мин, АД 130/80 мм рт. ст. Щитовидная железа контурируется при глотании. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень и селезенка не увеличены. Мочеиспускание учащено (никтурия до 3–4 раз).

Неврологический статус при поступлении: сознание ясное. Фон настроения снижен, эмоционально лабильна, заторможена. Выявляется оптико-пространственная и кинестетическая агнозия, конструктивная апраксия, дискалькулия, снижение оперативной памяти. Нарушения чтения и письма. Менингеальных знаков нет. Глазные щели, зрачки равные. При исследовании функции глазодвигательных нервов: объем движений глазных яблок полный, выявлено нарушение плавного слежения, создается впечатление об ограничении полей зрения (концентрическое сужение?). Лицо симметрично. Язык при выведении по средней линии. Глоточный рефлекс снижен, мягкое небо симметрично сокращается при фонации. Дисфагия при глотании твердой пищи. Парезов нет. Мышечный тонус не изменен. Сухожильные рефлексы оживлены, D=S. Патологические кистевые знаки Бехтерева, Жуковского, Россолимо с двух сторон, рефлекс Маринеску-Радовичи с двух сторон. Атаксии при выполнении координаторных проб нет. В позе Ромберга устойчива. Функции тазовых органов контролирует, никтурия до 3–4 раз. Походка неуверенная, несколько замедленная из-за трудностей в ориентировке в малознакомом помещении. Самообслуживание затруднено: в условиях больницы не может самостоятельно открыть водопроводный кран, помыться. Принимает пищу, одевается, доходит до туалета самостоятельно под контролем соседней по палате.

Данные дополнительных методов обследования: в общем анализе крови, общем анализе мочи, биохимическом анализе крови отклонений от нормальных значений не выявлено.

Исследование крови на лактат/пируват: лактат – 1,68 ммоль/л, пируват – 0,36 ммоль/л, соотношение лактат/пируват – 4,6 (норма 0–10,0).

Гормоны щитовидной железы: Т3 – 7,0 (норма 2,2–6,7) пмоль/л, Т4 – 23,10 (норма 10,3–24,7) пмоль/л, ТТГ – 0,01 (норма 0,31–4,2) мМЕ/л (на фоне приема мерказолила 5 мг/сут).

Результаты общеклинического исследования ликвора: цвет – бесцветный, прозрачный, белок – 0,28 г/л, цитоз – 7/3, глюкоза – 3,2 ммоль/л.

Результаты иммунохимического исследования ликвора: Бета-амилоид-42 – 391,6 нг/мл, Human-tau – 90,0 пг/мл, Фосфо-tau – 32,0 пг/мл – в пределах нормальных значений.

Результаты генотипирования по ApoE: E3/E3 – норма.

ЭКГ: ритм синусовый, 66 в 1 мин. Горизонтальное положение электрической оси сердца.

Консультация окулиста: гипертоническая ангиопатия сетчатки. ОУ – миопия слабой степени. Поля зрения изменены.

Консультация эндокринолога: многоузловой зоб, эутиреоз.

Дуплексное сканирование магистральных артерий головы (ДС МАГ): при исследовании сонных артерий (СА) на экс-

тракраниальном уровне выявлены негрубые проявления атеросклероза в виде гемодинамически незначимых атеросклеротических бляшек. Гемодинамически незначимые деформации общих СА, внутренних СА с двух сторон. Показатели линейной скорости кровотока (ЛСК) в сонных и позвоночных артериях в пределах возрастной нормы без значимой асимметрии сторон.

Ультразвуковое исследование интракраниального отдела внутренних сонных артерий: исследованные артерии проходимы, без признаков аневризматического расширения. Показатели ЛСК в них в пределах нормальных значений без значимой асимметрии сторон.

Электроэнцефалография: выявлены выраженные, ближе к грубым, диффузные изменения с замедлением и угнетением основного коркового ритма (энцефалопатия), с признаками раздражения подкорково-диэнцефальных структур, снижением порога пароксизмальной готовности мозга. Фокальная эпилептиформная активность и медленные волны регистрируются по задним отделам мозга с преобладанием в левом полушарии. Эпилептиформные знаки устойчиво регистрируются в фоне с тенденцией к периодизации, нерезко усиливаются при гипервентиляции. Возможно формирование паттерна периодических латерализованных эпилептиформных разрядов.

Зрительные вызванные потенциалы (ЗВП) – P100: по данным ЗВП, на шахматный паттерн выявляется легкая задержка проведения зрительной афферентации в кору с обеих сторон, симметрично. Повышение амплитуд ответов ЗВП на вспышку обусловлено снижением порога пароксизмальной готовности мозга, наличием эпилептического фокуса в затылочных отделах. Снижение амплитуды ответов ЗВП на шахматный паттерн может быть связано с недостаточной фиксацией взгляда.

Когнитивные вызванные потенциалы (КВП) – P300: по данным P300, при опознании и счете значимых стимулов (счет неправильный) выделяются отчетливые сенсорные составляющие ответов и слабые нестабильные когнитивные составляющие. Ориентировочно латентный период пика P300 значительно увеличен при повторных пробах до 488–525 мс. При опознании значимых стимулов с нажатием кнопки последние составляют 57–62%, время реакции увеличено до 480 и 560 мс; выделяются отчетливые сенсорные и слабые нестабильные когнитивные составляющие ответов, латентный период пика P300 значительно увеличен – до 505 мс. Таким образом, у больной имеются отчетливые признаки ухудшения когнитивных функций.

МРТ головного мозга: в глубоких и субкортикальных отделах белого вещества обоих полушарий большого мозга определяются многочисленные небольшие очаги повышенной интенсивности МР-сигнала в режимах T2 и T2df. Диффузные зоны измененного сигнала отмечаются вблизи боковых желудочков мозга (лейкоареоз). Визуализируются расширенные периваскулярные пространства подкорковых образований обоих полушарий большого мозга и ножек мозга. Выраженное расширение боковых желудочков мозга, умеренное расширение 3 желудочка (III – 1,1 см, боковых на уровне тел 2,2 см – правого, 2,7 см – левого). Заключение: МРТ-данные соответствуют изменениям в обоих полушариях головного мозга, характерным для дисциркуляторной энцефалопатии. МРТ-признаки смешанной гидроцефалии с преобладанием внутренней (преимуще-

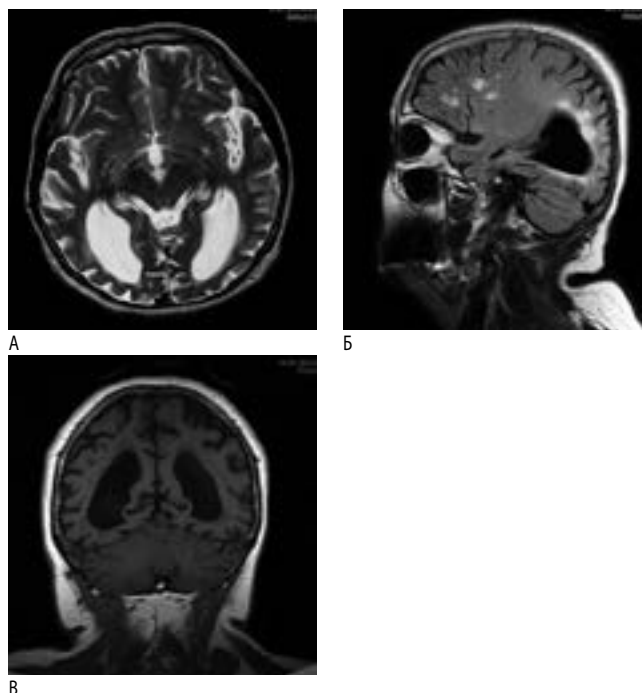


рис. 1: МРТ головного мозга больной с задней корковой атрофией.

Отмечается выраженное расширение задних рогов боковых желудочков и истончение белого вещества в затылочных областях головного мозга вследствие его атрофии. В глубоком и перивентрикулярном белом веществе отмечаются разнокалиберные гиперинтенсивные на FLAIR и T2-ВИ очаги сосудистого генеза. Углубление и расширение борозд больших полушарий.

А – T2-ВИ ax; Б – FLAIR sag; В – T1-ВИ cor.

ственно задние рога боковых желудочков). По сравнению с МРТ головного мозга от 2009 г. наблюдается некоторое нарастание атрофического процесса (преимущественно в задних отделах коры головного мозга) и внутренней гидроцефалии (рис. 1).

Консультация нейропсихолога: больная контактна, ориентирована в текущем времени и месте, возможны ошибки при ответах вследствие колебаний внимания. Поведение неуверенное, жалобы на растерянность при выполнении любых действий: «очень теряюсь, когда хочу что-то сделать».

Объективно: 1) Речь больной фразовая, но малоинформативная, встречаются повторы, поиски слов, вербальные замены. Понимание повышенной ситуативной речи доступно, но наблюдается увеличенный латентный период при выполнении инструкций. 2) Слухоречевая память снижена в значительной степени: объем первичного восприятия составляет 3 элемента, продуктивность заучивания составляет 5–6 элементов, характер кривой заучивания – плато. По мере выполнения задания наблюдается истощаемость функции. Отсроченное воспроизведение – 2 элемента. 3) При выполнении проб зрительного гнозиса выявляется зрительная предметная агнозия, оптико-пространственная агнозия, ограничение полей зрения по типу трубчатого (синдром Балинта?), преимущественно сверху и справа. Существенно нарушено выполнение графических проб по «правополушарному» типу – распад целостного образа представлений при возможностях словесного описания (рис. 2). Грубо нарушена ориентировка в схематических



рис. 2: Рисунок больной М. по образцу на позднем этапе восстановительного обучения.

При копировании отмечается односторонняя оптико-пространственная агнозия, проявляющаяся в игнорировании левой стороны рисунка, а также нарушении зрительной афферентации пространственно-организованных движений.



рис. 3: Образец письма больной М. с грубой оптической аграфией при туплении в стационар.

Основными ошибками в письме были пропуски гласных и согласных при их стечении, перестановки букв и пропуски целых слогов из середины слова, недописывание, раздельное написание букв внутри слова.

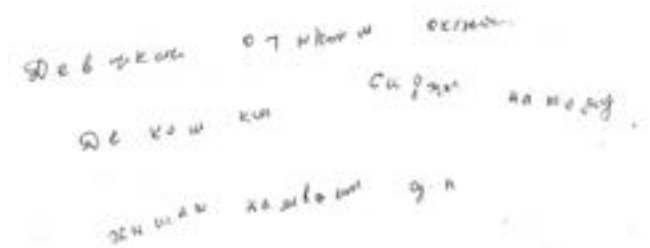


рис. 4: Образец письма больной М. с оптической аграфией после занятий с логопедом-афазиологом.

В результате работы над оптическим образом буквы путем ее реконструкции акт письма сократился по структуре, стал более быстрым, с меньшим количеством ошибок.

часах. 4) Письмо нарушено по моторному типу: характеризуется изолированным написанием букв, описками (рис. 3, 4). 5) Нарушено выполнение счетных операций (нарушена схема действия); понимание разрядного строения 3–4-значных чисел доступно. 6) Ориентировка в схеме тела затруднена. Выявляется выраженная апраксия (общая, апраксия целевого действия, в большей степени выраженная в правой руке). 7) Критика к своему состоянию частично сохранна.

Оценка по шкале MMSE=15 баллов (норма 28–30 баллов).

Заключение: мнестические и выраженные оптико-гностические нарушения на фоне общего когнитивного снижения.

Обсуждение

У пациентки имеется прогрессирующее в течение 7 лет снижение высших корковых функций в виде выраженной зрительной агнозии, оптико-моторной и конструктивной апраксии, снижения оперативной памяти, характерных для поражения задних отделов больших полушарий головного мозга. В меньшей степени – функций программирования, нейродинамики психических процессов, характерных для дисфункции лобных долей головного мозга.

Лабораторные и инструментальные обследования позволили исключить патологию органа зрения, зрительных нервов, зрительных проводящих путей. Обнаруженный при МРТ головного мозга выраженный локальный двусторонний атрофический процесс, преобладающий в затылочных и теменных долях, позволил предположить у больной дегенеративное заболевание с локальным поражением коры головного мозга – задней корковой атрофии. Сопоставление результатов обследования, клинических проявлений и динамики течения заболевания с литературными данными подтвердили высказанные предположения.

Одновременно у больной была диагностирована умеренно выраженная дисциркуляторная энцефалопатия, клинически проявляющаяся когнитивными нарушениями, псевдобульбарным синдромом (дисфагией, рефлексом орального автоматизма), оживлением сухожильных рефлексов, наличием патологических кистевых знаков, нарушением тазовых функций, что подтверждается данными МРТ-исследования головного мозга, где были выявлены очаги сосудистого генеза в глубоких отделах белого вещества больших полушарий, умеренный лейкоареоз и расширение ликворных пространств. Однако для дисциркуляторной энцефалопатии не характерны имеющиеся у больной нарушения высших зрительных функций и развитие локальной атрофии коры головного мозга [2, 15].

Кроме того, клиническая картина заболевания пациентки требовала исключения энцефалопатии в рамках митохондриальных заболеваний, т.к. при некоторых формах этой патологии (MELAS) имеется прогрессирующее снижение когнитивных функций, а также атрофия белого вещества больших полушарий при МР-исследовании. Однако поздний возраст дебюта заболевания (59 лет), отсутствие в анамнезе инсультоподобных эпизодов, судорожных припадков, нормальный уровень лактата в крови позволили исключить данную патологию [3].

В клинической картине болезни Альцгеймера ведущим является апракто-афато-агностический синдром, прояв-

ления которого были выявлены у нашей больной, однако наличие выраженной зрительной агнозии, отсутствие локальной атрофии височных долей и гиппокампальной области, по данным МРТ-исследования, отсутствие в гене апополипротеина Е дефектного аллеля Е4, с присутствием которого связывают развитие болезни Альцгеймера, нормальные значения б-амилоида при иммунохимическом исследовании ликвора, исключают классический вариант этого заболевания [9].

Больной был выставлен окончательный диагноз: ограниченная атрофия головного мозга (G31.0). Синдром задней корковой атрофии. Выраженные нарушения высших корковых функций. Синдром Балинта.

Лечение ЗКА предполагает длительный прием холинергических препаратов в сочетании с антагонистами глутаматных NMDA-рецепторов, периодическое проведение

курсов ноотропной терапии. Немедикаментозные методы должны включать занятия с нейропсихологом, направленные на преодоление трудностей, связанных со сформировавшимися ограничениями зрения; работу с родственниками больных для разъяснения сущности заболевания и обучения оказанию социальной и психологической помощи больному члену семьи.

Таким образом, задняя корковая атрофия относится к редким видам патологии центральной нервной системы. Избирательность атрофического процесса позволяет относить ЗКА к фокальным нейродегенеративным заболеваниям. Осведомленность практикующих врачей о существовании данной нозологии, особенности клинической картины и нейровизуализационных изменений способствует более ранней постановке диагноза, назначению специфической терапии и минимизации дополнительных обследований.

Список литературы

1. Власенко А.Г., Моррис Д.К., Минтон М.А. Регионарная характеристика накопления бета-амилоида на доклинической и клинической стадиях болезни Альцгеймера. *Анн. клинич. и эксперим. неврол.* 2010; 4 (4): 10–14.
2. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Дисциркуляторная энцефалопатия: алгоритм диагностики и лечения у больных с артериальной гипертензией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2010; 3: 12–17.
3. Калашиникова Л.А., Добрынина Л.А., Сахарова А.В. и др. Инсультподобные эпизоды при митохондриальной энцефалопатии с лактат-ацидозом. *Анн. клинич. и эксперим. неврол.* 2010; 4 (3): 50–57.
4. Колесниченко Ю.А., Машин В.В., Иллариошкин С.Н., Зайц Р.Дж. Воксел-ориентированная морфометрия: новый метод оценки локальных вторичных атрофических изменений головного мозга. *Анн. клинич. и эксперим. неврол.* 2007; 3 (1): 35–43.
5. Пономарев В.В. Фокальные корковые атрофии. *Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2012; 6: 64–68.
6. Benson D.F., Davis R.J., Snyder B.D. Posterior cortical atrophy. *Archives of Neurology* 1988; 45 (7): 789–793. PMID: 3390033.
7. Depaz R., Haik S., Peoc'h K. et al. Long-standing prion dementia manifesting as posterior cortical atrophy. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 2012; 26 (3): 289–292. DOI: 10.1097/WAD.0b013e318231e449. PMID: 21959360.
8. Freedman L., Selchen D.H., Black S.E. et al. Posterior cortical dementia with alexia: neurobehavioural, MRI, and PET findings. *Journ. of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1991; 54 (5): 443–448. PMID: 1865209.
9. Lam B., Masellis M., Freedman M. et al. Clinical, imaging, and pathological heterogeneity of the Alzheimer's disease syndrome. *Alzheimer's Research and Therapy*. 2013; 5 (1): 1. DOI: 10.1186/alzrt155. PMID: 23302773.
10. McMonagle P., Deering F., Berliner Y., Kertesz A. The cognitive profile of posterior cortical atrophy. *Neurology* 2006; 66: 331–338. DOI: 10.1212/01.wnl.0000196477.78548.db. PMID: 16476930.
11. Renner J.A., Burns J.M., Hou C.E. et al. Progressive posterior cortical dysfunction: a clinicopathologic series. *Neurology* 2004; 63: 1175–1180. PMID: 15477534.
12. Schmidke K., Hull M., Talazko J. Posterior cortical atrophy: variant of Alzheimer's disease? A case series with PET findings. *Journal of Neurology* 2005; 252 (1): 27–35. DOI: 10.1007/s00415-005-0594-5. PMID: 15654552.
13. Senjem M.L., Gunter J.L., Shiung M.M. et al. Comparison of different methodological implementations of voxel-based morphometry in neurodegenerative disease. *Neuroimage* 2005; 26 (2): 600–608. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2005.02.005. PMID: 15907317.
14. Sitek E.J., Narożńska E., Peplowska B. et al. A patient with posterior cortical atrophy possesses a novel mutation in the presenilin 1 gene. *PLoS One* 2013; Apr 12; 8 (4): e61074. DOI: 10.1371/journal.pone.0061074. PMID: 23593396.
15. Taipa R., Pinho J., Melo-Pires M. Clinico-pathological correlations of the most common neurodegenerative dementias. *Frontier in Neurology* 2012; 1: 3: 68. doi:10.3389/fneur.2012.00068.
16. Tang-Wai D.F., Graff-Radford N.R., Boeve B.F. et al. Clinical, genetic, and neuropathologic characteristics of posterior cortical atrophy. *Neurology* 2004; 63: 1168–1174. DOI: 10.3389/fneur.2012.00068. PMID: 22557993.
17. Whitwell J.L., Jack Jr., Kantarci K. et al. Imaging correlates of posterior cortical atrophy. *Neurobiol Aging* 2007; 28 (7): 1051–1061. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.05.026. PMID: 16797786.

Posterior cortical atrophy as a variant of progressive local brain atrophy

A.V. Belopasova, A.S. Kadykov, E.S. Berdnikovich, E.M. Kashina

*Research Center of Neurology, Moscow, Russia
Medical Rehabilitation Center, Ministry of Healthcare, Moscow, Russia*

Keywords: posterior cortical atrophy, Bálint's syndrome, optic ataxia, focal cortical atrophy, visual agnosia.

Posterior cortical atrophy (PCA) is a rare disease that manifests mainly as disturbance of cortical visual function, agnosia. Bálint's syndrome (optic ataxia) is one of the clearest clinical markers of the disease. The disease is caused by progressive atrophy of the visual cortex. Many researchers define PCA as an

independent disease, while others suggest that it is a “posterior” variant of Alzheimer's disease, corticobasal degeneration, etc. Morphological studies of brain tissues support the neurodegenerative nature of the disease.

Контактный адрес: Белопасова Анастасия Владимировна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. 3-го неврол. отд. ФГБНУ «Научный центр неврологии». 123367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-24-17; e-mail: belopasova2016@gmail.com;

Кадиков А.С. – главн. науч. сотр. 3-го неврол. отд. ФГБНУ НЦН;

Бердникович Е.С. – рук. психолого-логопедич. группы ФГБНУ НЦН, логопед-афазиолог;

Кашина Е.М. – мед. психолог ФГАУ «ЛРЦ» МЗ РФ.

Головная боль напряженного типа

М.Ю. Максимова, Т.Ю. Хохлова, М.А. Пирадов

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва);

Кафедра нервных болезней стоматологического факультета Московского государственного медико-стоматологического университета (Москва)

Головная боль напряженного типа является наиболее частой формой головной боли. В статье рассматриваются распространенность, основные механизмы развития и клинические аспекты головной боли напряженного типа. Головная боль напряженного типа является мультифакториальным заболеванием. В патогенезе заболевания ведущую роль отводят миофасциальным механизмам, центральной сенситизации и уменьшению антиноцицептивного влияния.

Ключевые слова: головная боль напряженного типа.

Головная боль напряженного типа (ГБН) согласно Международной классификации головной боли (МОГБ, 2003) относится к первичным формам головной боли и по распространенности в популяции составляет 68–70% [17]. По данным различных исследований, она встречается у каждого третьего жителя Земли в возрасте 30–39 лет [28, 30, 48, 53, 62].

Впервые упоминание о головной боли, клинически напоминающей ГБН, встречается в медицинской литературе второй половины XIX столетия. Считалось, что эта форма головной боли наблюдается исключительно у людей умственного труда или страдающих истерией и ипохондрией.

ГБН чаще возникает в возрасте 20–30 лет, однако этой формой головной боли страдают и люди в возрасте после 50 лет, и дети дошкольного и школьного возраста [6, 49]. Хотя клиническая картина ГБН характеризуется относительно «мягкими» симптомами и доброкачественным течением, существуют указания на то, что она значительно снижает качество жизни пациентов, делая его сопоставимым с таковым у пациентов с мигренью [23, 24, 41]. Более 90% больных с ГБН составляют лица трудоспособного возраста, с преобладанием женщин – до 75%, возможен наследственный анамнез головной боли [40].

ГБН встречается значительно чаще мигрени. Поскольку в основной массе случаев интенсивность ее не столь значительна, многие люди, страдающие ГБН, не обращаются за медицинской помощью: 64% больных с ГБН никогда не консультировались у врача, из них 58% не считают головную боль существенной проблемой, 32% лечатся самостоятельно, 13% считают, что «врач не сможет их вылечить» [34, 52].

ГБН является одной из наиболее частых жалоб в клинической практике врачей терапевтического профиля. Распространенность ее в популяции колеблется от 41% до 87% с тенденцией к существенному увеличению частоты встречаемости в разных странах в течение последних лет [25, 42].

В России также проводились исследования распространенности ГБН. По данным популяционного исследования, проводившегося в Ростове-на-Дону с 2002 по 2003 гг., распространенность эпизодической ГБН (ЭГБН) среди взрослого городского населения составила 60,4%, хронической ГБН (ХГБН) – 5,7%, что сопоставимо с данными,

полученными в других странах. После 50 лет доминируют хронические формы головной боли, в т.ч. на фоне развивающихся соматических заболеваний. ЭГБН встречается во все периоды жизни, но пик ее распространенности приходится на два возрастных периода – 20–24 и 40–44 лет, в дальнейшем количество больных с этой формой головной боли уменьшается [13]. Факторами неблагоприятного прогноза в отношении хронизации головной боли считаются исходная ХГБН, сочетание ГБН с мигренью, нарушение сна, социальное неблагополучие пациентов, факторы окружающей среды и генетическая предрасположенность. Высказывается мнение, что факторы внешней среды играют большую роль в развитии нечастой ЭГБН, в то время как генетический фактор важен в развитии ХГБН и частой ЭГБН [57, 64].

Патогенез

Головная боль напряженного типа относится к первичным формам головной боли, патогенез которой, несмотря на ее распространенность и многие годы изучения, вызывает многочисленные дискуссии.

Классические представления об этиологии и патогенезе заболевания, включая его центральные и периферические механизмы, были высказаны еще в прошлом веке: «...в происхождении ГБН на первом месте стоят хронический эмоциональный стресс, особенности личности и эмоциональной сферы больного, среди которых широко обсуждается роль депрессии, а также дисфункции перикраниальных мышц, поддерживающих хронический болевой синдром. Кроме того, показано, что у больных с ГБН имеется недостаточность стволовых ингибиторных механизмов антиноцицепции, т.е. снижение надсегментарного контроля со стороны лимбико-ретикулярного комплекса...» [4, 5]. Таким образом, наибольшее распространение получила концепция, согласно которой в основе формирования ГБН лежат психические (когнитивные, эмоциональные) нарушения, обуславливающие вторичные изменения (ишемию, отек и химические сдвиги) в перикраниальных мышцах [54].

Исследования, проведенные в последнее время и посвященные клинике и своевременной диагностике неспецифических изменений мышечно-скелетной системы, расширяют представления о патогенезе болевого синдрома, в т.ч. и ГБН [20, 31, 35].

Механизм развития ГБН до сих пор остается нечетко описанным, хотя она рассматривается как головная боль мышечного происхождения. Выделены три основных фактора, способствующих возникновению ГБН: эмоционально-аффективные нарушения, длительное напряжение мышц шеи и надчерепного апоневроза и избыточный или длительный прием анальгетиков [11, 36].

К факторам развития приступов ГБН относятся также стресс, депривация и нарушение циркадного ритма сна, нарушение осанки или сколиоз позвоночника, нерегулярный характер питания, зрительное перенапряжение [29]. Привычное сжимание зубов, приводящее к устойчивому спазму височных мышц (например, при тревожно-депрессивном синдроме), также описано как фактор риска развития ГБН.

В ряде случаев ГБН имеется наследственная предрасположенность к мышечным тоническим реакциям, и с детства у таких больных отмечается напряжение не только мышц головы, но и других отделов тела.

Мышечная теория ГБН

На начальном этапе изучения патогенеза различных форм головной боли считалось, что только ГБН является следствием повышенного напряжения перикраниальной мускулатуры, возможно, как следствие эмоциональных переживаний или напряжения [67]. В дальнейшем, по мере изучения степени участия напряжения перикраниальных мышц в патогенезе ГБН с помощью ЭМГ были получены противоречивые сведения. По данным одних авторов, у части пациентов напряжение перикраниальной мускулатуры вообще не выявляется или является незначительно выраженным, а у другой части оно является в одних случаях реакцией на стресс, в других – следствием интенсивности самой головной боли, т.е. может иметь как первичное, так и вторичное происхождение.

Напряжение перикраниальных и мимических мышц обнаруживается при хронической и эпизодической формах ГБН и в качестве периферического фактора включается в патогенез ГБН [27]. Однако чувствительность перикраниальной мускулатуры у пациентов с ХГБН в большей мере определяется не напряжением, а плотностью мышцы [1]. При этом сама плотность зависит от уровня концентрации оксида азота (NO), который играет важную роль в процессах центральной сенситизации [63].

D. Simons (2005) в своем обзоре привел данные исследования, в котором для определения специфичности какой-либо из мышц в развитии ГБН было проведено изучение пяти мышечных групп и получены отрицательные результаты [30]. Однако точка зрения о ведущем значении шейных мышц и трапециевидной мышцы в развитии ГБН в связи с формированием в них значимого количества триггерных точек продолжает существовать до настоящего времени. Показано, что при воздействии на триггерные точки, расположенные в верхней порции трапециевидной, грудно-ключично-сосцевидной и субокципитальных мышцах, формируется отраженная боль, соответствующая по клинической картине ГБН. В ряде других исследований также отмечается значимая роль триггерных точек в перикраниальных мышцах при ГБН. Интенсивность головной боли, вызываемой с триггерной точки, определяется мышечным напряжением, и если оно выражено, то формируется постоянная боль. У большого числа пациентов с ГБН выяв-

ляется при пальпаторном исследовании болезненность перикраниальных мышц: грудно-ключично-сосцевидной – в 92%, жевательных – в 92%, латеральной крыловидной – в 70%, височной – в 76% случаев. Эмоциональное напряжение способствует повышенной чувствительности триггерных точек и повышению тонуса перикраниальных мышц [30, 60].

Т.Е. Андреева (2006) изучала характер мышечно-скелетных нарушений у пациентов с хронической головной болью: ГБН, мигренью и цервикогенной головной болью. Автор выявила, что изменения шейного отдела позвоночника и мышц шеи влияют на латерализацию и интенсивность головной боли [2].

В литературе рассматриваются несколько патофизиологических механизмов, приводящих к увеличению болезненности и напряжения перикраниальных мышц: сенситизация периферических миофасциальных рецепторов, сенситизация нейронов на уровне заднего рога спинного мозга, сенситизация супраспинальных нейронов (спинномозгового ядра тройничного нерва), уменьшение антиноцицептивного влияния от супраспинальных структур.

Теория окклюзионных нарушений и дисфункции височно-нижнечелюстного сустава

Одной из современных теорий патогенеза ГБН является ее связь с нарушениями окклюзии и латентной дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) [3, 39].

По мнению Г. Майера и соавт. (2014), 80% всех видов головной боли связано с сопутствующей патологией ВНЧС. Этим, по утверждению автора, объясняется неэффективность применения медикаментозных методов лечения, направленных на облегчение боли, т.к. они не могут устранить причину дисбаланса нижней челюсти и скорректировать нарушения в ВНЧС. В свою очередь ряд других авторов обращает внимание на то, что врачи часто не диагностируют синдром болевой дисфункции ВНЧС, ограничиваясь диагнозом «шейный остеохондроз», лечение которого к улучшению состояния больного не приводит [15].

Р.Е. Brossman (1995) считает, что в мышцах, которые управляют движениями нижней челюсти при неправильном ее положении, могут развиваться болезненное мышечное напряжение с формированием триггерных точек. Это обстоятельство является причиной частого сочетания боли в жевательных мышцах с болью в шее и головной болью [22].

Дислокация внутрисуставных дисков ВНЧС приводит к длительной ирритации (раздражению) жевательных и околоуставных мышц с формированием их защитного напряжения, при этом появляются первичные болевые зоны, локализованные в области височной ямки. Постоянное повышение тонуса жевательных мышц обуславливает распространение болевой импулсации на мышцы близлежащих областей, вследствие чего формируются вторичные болевые зоны в области перикраниальных мышц. Последующее развитие стойкого болевого синдрома обусловлено хроническим мышечным напряжением [29].

Исследования, проведенные А.Я. Вязьминим (2014), показывают, что у 97% пациентов с синдромом дисфункции ВНЧС после 40 лет выявляются признаки остеохондроза грудного и шейного отделов позвоночника. Частота встре-

чаемости остеохондроза возрастает по мере увеличения возраста пациентов, достигая 100% в возрастной группе от 60 лет и старше. По данным автора, к дисфункции ВНЧС и развитию головной боли приводит спазм в заглыочных мышцах [7].

В других исследованиях обращается внимание на значимое количество больных, предъявлявших жалобы на сочетание постоянной головной боли с неприятными ощущениями в области ВНЧС, а также со снижением работоспособности и остроты зрения [3, 11, 43].

Предполагается, что одной из причин формирования дисфункции перикраниальных мышц являются нарушения со стороны зубочелюстного аппарата и ВНЧС, в частности. Нефизиологичное функционирование скелетно-мышечных структур нижней челюсти провоцирует изменение пространственного положения головы и нарушение характера глотательных движений. Это приводит к изменению стереотипа движений в различных группах мышц, сухожилий и суставов головы, шеи и плечевого пояса с формированием комплекса вторичных по отношению к патологии ВНЧС изменений [16]. Перикраниальные и шейные мышцы становятся дополнительным источником боли.

В настоящее время доказана взаимосвязь между головной болью и состоянием кранио-мандибулярных мышц. В исследовании А.В. Стефаниди и соавт. (2013) у 67% человек с различными нарушениями прикуса выявлена головная боль. Однако роль нарушения функции жевательных мышц, обусловленной неправильной окклюзией зубов, в развитии ГБН не изучена [26].

Теория центральной сенситизации

Реализация болевой синдромы при ГБН происходит при участии не только периферических механизмов, но и центральных, связанных с развитием в ядрах задних рогов верхних шейных сегментов и в тригеминальном комплексе феномена центральной сенситизации, который является следствием избыточной и длительной ноцицептивной стимуляции от периферических областей [33, 65]. Однако в настоящее время существует недостаточно работ, которые посвящены исследованию особенностей функционального состояния ноцицептивной тригеминальной системы при ГБН [55]. Высказывается точка зрения, что у пациентов с приступами ГБН антиноцицептивная система активизирована в недостаточной степени.

Напряжение перикраниальных мышц может являться источником ноцицептивной афферентации у части больных ЭГБН и ХГБН. Вместе с тем, поскольку уровень тонической активности этих мышц обычно незначительно отличается от нормы, и, следовательно, генерируемые ими сенсорные потоки являются достаточно слабыми, то интерпретация подобной импульсации в качестве болевой требует очевидной дисфункции антиноцицептивной системы. У больных ГБН без вовлечения перикраниальных мышц возможно возрастание роли альтернативных периферических источников ноцицептивной афферентации. Весьма вероятно, что у части больных ХГБН роль периферических источников болевой импульсации может быть вообще минимальной и болевой синдром (особенно при многолетнем течении) преимущественно реализуется на основе центральных генераторных механизмов патологической боли.

В ряде работ описывается, что у пациентов с ХГБН выявлено снижение порогов обнаружения и толерантности (переносимости) механической, термической, электрической болей, измеряемых как в области головы, так и вне ее [32, 47, 58]. Эти изменения связывают с повышенной реактивностью центральных структур, т.е. с развитием центральной сенситизации на уровне ствола мозга.

Предлагается патофизиологическая модель, учитывающая развитие центральной сенситизации на уровне ствола мозга при ХГБН [33, 38]. Вследствие длительной ноцицептивной афферентации от перикраниальных миофасциальных тканей развивается центральная сенситизация на уровне ядер задних рогов спинного мозга и тригеминального комплекса. Увеличение болевой импульсации с этого уровня может приводить к нарушению центральных механизмов контроля боли. В свою очередь, центральные нейропластические изменения могут влиять на регуляцию периферических механизмов, что приводит к еще большему напряжению перикраниальных мышц, высвобождению нейротрансмиттеров в миофасциальных тканях. Таким образом, состояние центральной сенситизации может поддерживаться и после исчезновения первоначальных триггерных факторов [33].

М.Р. Кременчугская (2005) на основании анализа биоэлектрической активности головного мозга сделала вывод о том, что для больных ЭГБН характерно повышение мощности тета-диапазона в лобных долях [12].

Нарушение модуляции боли и сенситизация центральных и периферических ноцицепторов являются основой патогенеза хронической боли [47]. Источником ГБН становятся напряженные перикраниальные мышцы, их сухожилия и фасции. Механическое воздействие, отек, ишемия, длительное поддержание мышечной активности в триггерных точках, сдавливание сосудов спазмированной мышцей, приводящее к микроциркуляторной дисфункции, венозному застою, микротравматизации, накоплению метаболитов и другие факторы могут играть роль в развитии сенситизации периферических рецепторов [46]. В свою очередь состояние центральной сенситизации возникает как следствие сенситизации периферических ноцицепторов [10].

Предполагается, что ЭГБН связана с периферическим фактором (напряжение перикраниальных мышц), а центральная сенситизация и нарушенная супраспинальная модуляция входящих стимулов, по-видимому, является возможным патофизиологическим механизмом при ХГБН. Однако остается неясным, какие из периферических факторов вызывают центральную сенситизацию и какая структура генерирует афферентацию, следствием которой является миофасциальное напряжение [9, 21].

У пациентов с ГБН проводился анализ такого ЭМГ-феномена, как экстероцептивная супрессия, который представляет собой ответ на электрическую стимуляцию ментальной области в виде рефлекторного торможения активности височной мышцы. Экстероцептивная супрессия (ЭС) отражает подавление мышечной активности в ответ на электрическую стимуляцию, при этом состояние ингибирующих интернейронов в области двигательного ядра тройничного нерва соотносится с ранним компонентом ответа ЭС, а состояние лимбических структур и ретикулярной формации – с поздним компонентом ответа, обо-

значаемым как «ЭС2» [8, 51]. Изменение позднего компонента ответа (ЭС2) является характерным показателем ГБН; оно не выявляется у здоровых людей и у пациентов с мигренью [51].

При ГБН выявляется снижение концентрации бета-эндорфинов в цереброспинальной жидкости, что указывает на снижение активности антиноцицептивных систем [30].

Теория дисфункции фильтра боли

Суть теории дисфункции фильтра боли в стволе мозга состоит в том, что головной мозг неверным образом интерпретирует поступающие сигналы от височных, жевательных и других мышц, и классифицирует поступающие сигналы как боль [14].

Конвергентная теория

Конвергентная теория заключается в том, что реализация головной боли происходит посредством включения общих патофизиологических реакций и механизмов. Если изначально локализованные мышечные реакции сопровождаются болевым синдромом, то постепенно они трансформируются в ГБН и затем преобразуются в мигреноподобные состояния [20].

Психологические теории

В настоящее время существуют различные психологические теории развития ГБН. Одни из них рассматривают роль стресса в развитии ГБН, другие фокусируют внимание на эмоциональных и когнитивных аспектах психики [44].

В соответствии с теорией, предложенной D.A. Wittrock и T.C. Myers (1998), ГБН начинается с потенциально стрессового события [66]. Если событие оказывается значимым для человека и попытки применения копинг-стратегий не приводят к успеху, происходит физиологическая активация, включающая в себя мышечное напряжение и связанную с этим ГБН. Боль, в свою очередь, является фактором стресса и стимулирует новые попытки справиться с проблемой, что при неадекватном использовании копинг-стратегий приводит уже к экзacerbации головной боли [61].

Высказывается мнение, что люди, страдающие головной болью, чаще подвержены влиянию стрессовых событий, чаще расценивают события как стрессовые, обладают повышенной физиологической реактивностью на стресс, более чувствительны к боли (имеют сниженный болевой порог), выбирают такие копинг-стратегии, которые усугубляют влияние стресса на организм.

Дальнейшие исследования показали, что по количеству стрессовых событий люди, страдающие ГБН, не отличаются от общей популяции. Однако у больных ГБН значительно чаще встречаются ежедневные «мелкие неприятности». Специальные исследования показали, что это в значительной степени обусловлено не тем, что этим людям «не везет», а именно тем, что они расценивают обычные события, встречающиеся в жизни, как стрессовые [44, 45].

С точки зрения теории эмоциональных нарушений, боль — проявление нерешенного внутреннего конфликта. Она возникает при обращении агрессии в отношении окружающих людей и обстановки на себя. Несмотря на то, что у людей

с ГБН часто обнаруживают повышенную раздражительность и психологический дискомфорт, не ясно, являются ли они причинами или следствиями заболевания.

Когнитивная теория

Результаты многочисленных исследований показали, что хроническая боль (независимо от наличия в анамнезе травм головного мозга и других неврологических заболеваний) отрицательно влияет на когнитивные функции. Кроме того, она часто сопровождается тревогой, депрессией, ограничением повседневной активности, что значительно снижает качество жизни пациентов.

При исследовании когнитивных функций у пациентов с хронической болью были выявлены изменения концентрации внимания, памяти, а также процессов переработки информации [19]. Считается, что у пациентов с хронической болью на нарушение когнитивных функций в большей степени влияет эмоциональный стресс, чем интенсивность боли.

При сенсорной депривации либо при психическом возбуждении на первый план выходят ощущения, исходящие из организма. По этой причине человек, направляющий свое внимание на внутренние ощущения, может воспринимать как боль даже незначительный дискомфорт [56]. Согласно другой теории — физиологической дисрегуляции Шварца, головная боль возникает тогда, когда внимание человека, наоборот, отвлекается от функционирования органов [59].

Классификация и клиника

Согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (класс G; другие синдромы головной боли (G44): G44.2) выделяют головную боль напряженного типа и её формы [18]:

- хроническая головная боль напряженного типа (ХГБН);
- эпизодическая головная боль напряженного типа (ЭГБН);
- головная боль напряженного типа без дополнительных уточнений.

В Международной классификации головной боли (МОГБ, 2003) ГБН рассматривается в части I — «первичная головная боль». Выделяют четыре формы ГБН [17]:

1. Нечастая эпизодическая головная боль напряжения (нечастая ЭГБН), сочетающаяся или не сочетающаяся с напряжением (болезненностью) перикраниальных мышц.
2. Частая эпизодическая головная боль напряжения (частая ЭГБН), сочетающаяся или не сочетающаяся с напряжением (болезненностью) перикраниальных мышц.
3. Хроническая головная боль напряжения (ХГБН).
4. Возможная головная боль напряжения (возможная нечастая ЭГБН, возможная частая ЭГБН, возможная ХГБН).

Выделение вышеперечисленных форм необходимо для выбора терапевтической тактики и определения прогноза.

В практической работе врача могут встретиться ранее используемые термины: головная боль мышечного напряжения, психомиогенная головная боль, стрессовая головная боль, идиопатическая головная боль.

ЭГБН характеризуется продолжительностью болевого синдрома не более нескольких часов, но при определенных условиях может сохраняться до нескольких дней [50].

Как правило, ГБ отличается легкой или умеренной степенью выраженности болевого синдрома, который обычно имеет двусторонний характер, хотя может быть и односторонним, сжимающего или давящего характера, не усиливающегося при физической нагрузке. Характерное красочное описание ее пациентами является общеизвестным: головная боль описывается как напряжение или давление вокруг головы (симптом «каска» или «шлема»), иногда иррадирует в область шеи. Показывая, как у них болит голова, пациенты охватывают голову обеими руками. При этом типичное болевое поведение и сопутствующие симптомы и особенности, характерные для мигрени (светобоязнь, звукобоязнь, тошнота и рвота) обычно отсутствуют.

МОГБ (2003) предлагает диагностические критерии, позволяющие клинически дифференцировать между собой различные формы ГБН.

Диагностические критерии нечастой ЭГБН, сочетающейся или несочетающейся с напряжением перикраниальных мышц:

1. Необходимо не менее 10 приступов, возникающих с частотой более одного приступа в месяц (более 12 приступов в год).
2. Продолжительность приступа от 30 минут до 7 дней.
3. Головная боль имеет как минимум две из следующих характеристик:
 - 3.1. двусторонняя локализация;
 - 3.2. сдавливающая, почти всегда не пульсирующая;
 - 3.3. боль умеренная;
 - 3.4. головная боль не усиливается при физической нагрузке.
4. Боль отличается следующими двумя особенностями:
 - 4.1. отсутствие тошноты или рвоты;
 - 4.2. нет сочетания свето- и звукобоязни (наблюдается только один из симптомов).
5. Боль не связана с другими органическими причинами.
6. Наличие или отсутствие (в зависимости от вида ЭГБН) повышенной чувствительности или болезненности перикраниальных мышц.

Частая ЭГБН отличается от нечастой (согласно диагностическим критериям МОГБ, 2003) частотой развития болевых приступов – «по меньшей мере 10 приступов, возникающих с частотой от 1 до 15 приступов в месяц (от 12 до 180 приступов в год)» и отвечает тем же критериям, что и нечастая ЭГБН.

ЭГБН чаще встречается у образованных людей, профессия которых сопряжена с продолжительной концентрацией внимания, эмоциональным напряжением. Эпидемиология эпизодической и хронической форм ГБН характеризуется возрастным и половым деморфизмом. Женщины старше 50 лет чаще страдают хронической, чем эпизодической ГБН. С увеличением возраста возрастает представленность вторичных форм головной боли.

Другими словами, к ЭГБН относится боль, возникающая с частотой менее 15 приступов в течение месяца или менее 180 приступов в год, а к ХГБН относят боль, возникающую с частотой более 15 приступов в месяц или более 180 приступов в год. Однако это разделение весьма условно. Наибольшие отличия наблюдаются в группах пациентов с ГБН, при которых болевой синдром длится менее 10 и более 20 дней в течение месяца. При этом ЭГБН имеет менее тяжелое течение – интенсивность головной боли по десятибалльной ВАШ обычно не превышает 4 баллов. При этом виде головной боли на первый план выходят тревожные расстройства [6]. По данным разных авторов, ЭГБН, несмотря на ее распространенность в популяции, существенно не нарушает качество жизни пациентов [28].

ХГБН является одним из симптомокомплексов хронической ежедневной головной боли (ХЕГБ), который наблюдается реже, чем ЭГБН, и характеризуется сохранением болевого синдрома в течение длительного периода. Согласно критериям МОГБ (2003), это «...расстройство, происходящее из ЭГБН и проявляющееся частыми или ежедневными приступами головной боли продолжительностью от нескольких минут до нескольких суток».

Диагностические критерии ХГБН, сочетающейся или не сочетающейся с напряжением перикраниальных мышц:

1. Головная боль возникает с частотой 15 приступов в месяц на протяжении более 3 месяцев (не менее 180 приступов в год).
2. Длительность приступа – несколько часов.
3. Головная боль имеет как минимум две из следующих характеристик:
 - 3.1. двусторонняя локализация;
 - 3.2. сжимающая или сдавливающая, не пульсирующая;
 - 3.3. боль умеренная;
 - 3.4. головная боль не усиливается при физической нагрузке.
4. Боль отличается следующими двумя особенностями:
 - 4.1. нет сочетания свето- и звукобоязни;
 - 4.2. отсутствие тошноты или рвоты.
5. Боль не связана с другими органическими причинами.
6. Наличие или отсутствие (в зависимости от вида ЭГБН) повышенной чувствительности или болезненности перикраниальных мышц.

В группу с возможной ГБН относят пациентов, у которых отсутствуют признаки ЭГБН и ХГБН или проводится дифференциальный диагноз с мигренью.

ХГБН вызывает значительно выраженные нарушения, но имеет меньшее социальное значение, поскольку встречается в популяции существенно реже, чем острая головная боль.

В группе пациентов, страдающих ХГБН с частотой приступов более 20 в месяц, основную роль в патогенезе болевого синдрома играет депрессия [6]. ХБГН характеризуется интенсивным болевым синдромом и оценивается пациентами в 5–6 и более баллов по ВАШ. Интенсивность болевого синдрома приводит к нарушению социальной активности

пациентов, снижению их работоспособности, ухудшению качества жизни. Часто эти пациенты переходят из амбулаторных в разряд стационарных больных.

Клиническая картина ГБН не ограничивается только болевым синдромом. Как правило, ГБН сочетается с болевыми синдромами другой локализации. Частыми коморбидными ГБН синдромами являются перманентные или пароксизмальные психоvegetативные нарушения. Это могут быть колебания АД, тахикардия, гипервентиляционный синдром, типичные или атипичные панические атаки, липотимические состояния, обмороки, предменструальный синдром (у женщин).

Лечение ГБН

Основное направление в лечении больных с ГБН – симптоматическая терапия, приоритетом которой является

консервативный медикаментозный метод. Однако методы консервативного фармакологического лечения, получившие широкое распространение и признание, не обеспечивают должного эффекта и длительной стойкой ремиссии, а в ряде случаев применение их оказывается невозможным из-за наличия противопоказаний или вследствие развития парадоксальных ответных реакций. Хорошо изученное токсическое воздействие анальгетиков на различные органы и системы, а также возникновение «абузусной», «лекарственно индуцированной головной боли», приводит к искажению клинической картины цефалгии, существенно затрудняя ведение больных. Злоупотребление лекарственными средствами при характерной для пациентов с ГБН склонности к самолечению приводит к развитию трансформированной головной боли.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Список литературы

1. Алексеев В.В. Диагностика и лечение хронических головных болей. РМЖ. Спецвыпуск «Болевой синдром» 2008; 51–54.
2. Андреева Т.Е., Богачева Л.А., Седова Т.Н. Принципы диагностики и лечения хронических непрогрессирующих головных болей различной этиологии в условиях специализированного поликлинического отделения. Кремлевская медицина. Клинический вестник 2000; 3: 35–36.
3. Бугровецкая О.Г., Ким К.С., Бугровецкая Е.А., Диденко А.В. Роль окклюзионных нарушений в патогенезе головной боли напряжения. Мануальная терапия 2012; 4 (48): 4–38.
4. Веин А.М., Колосова О.А., Фокина Н.М., Рябус М.В. Головная боль напряжения. Журн. неврологии и психиатрии 1997; 97 (11): 4–7. PMID: 9463037
5. Веин А.М., Осипова В.В., Колосова О.А., Рябус М.В. Хроническая ежедневная головная боль. Неврологич. журн. 2000; 2: 46–53.
6. Воробьева О.В., Акарачкова Е.С. Эпизодические головные боли напряжения: клиника, диагностика, лечение. Русск. мед. журн. Неврология. Психиатрия 2005; 22 (246): 1469–1474.
7. Вязьмин А.Я., Ключников О.В., Подкорытов Ю.М., Никитин О.Н. Этиопатогенез дисфункции височно-нижнечелюстного сустава. В сб.: Клиническая и профилактическая медицина: опыт и новые открытия. Сб. материалов международной научной конференции. Под ред. Т.Н. Зариповой. Киров, 2014: 191–199.
8. Данилов А.Б., Подымова И.Г. Патогенез болевых синдромов и их лекарственная терапия. Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum 2012; 2: 14–17.
9. Данилов А.Б., Курганова Ю.М. Центральная сенситизация: клиническая значимость. Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum 2012; 1: 59–64.
10. Есин Р.Г., Есин О.Р., Мухаметова Э.Р., Лотфуллина Н.З. Синдромы центральной сенситизации. Неврологич. вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева 2013; XLV (3): 64–70.
11. Ким К.С., Бугровецкая Е.А., Бурд С.Г. и др. Влияние патобиомеханических нарушений в опорно-двигательном аппарате на качество жизни у пациентов с головной болью напряжения. Мануальная терапия: научно-практический журнал 2013; 3 (48): 33–38.
12. Кременчугская М.Р., Окнин В.Ю., Соколов П.Л., Филатова Е.Г. Биоэлектрическая активность головного мозга при пароксизмальных и хронических формах первичных головных болей. Журн. неврол. и психиат. 2003; 103 (10): 38–42. PMID: 14681964.
13. Куцмелов И.Б., Табеева Г.Р. Эпидемиология первичных головных болей (по данным популяционного исследования взрослого населения г. Ростова-на-Дону). Боль 2004; 5: 25–31.
14. Лапина С.Е., Беляков К.М. Vegetативная дисрегуляция при головной боли напряжения. Медицинский альманах 2011; 1: 125–127.
15. Майер Г., Бернхардт О., Кунперс А. Головная боль – междисциплинарная проблема. Стоматологические аспекты функциональной диагностики и лечения. Пародонтология 2014; 19 (2): 62–67.
16. Маркус Д.А. Головная боль. Пер. с англ. Под ред. Г.Р. Табеевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; 224.
17. Международная классификация головной боли, 2-ое издание. Разработана классификационным комитетом Международного общества головной боли, пер. с англ. В.В. Осиповой при участии Т.Г. Вознесенской. Междунар. общество головной боли, 2004; 326.
18. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. В 3-х томах. 10-й пересмотр (МКБ–10). Женева: ВОЗ, 1995.
19. Мелкумова К.А., Подчуфарова Е.В. Хроническая боль и когнитивные функции. Неврологич. журн. 2009; 2: 41–48.
20. Небожин А.И., Рябухин И.А., Малыхин М.Ю. Структурная организация биомеханических систем. Мануальная терапия 2009; 2 (34): 11–18.
21. Осипова В.В. Головная боль напряжения. Практическое руководство для врачей. М.: «ОГГИ. Рекламная продукция», 2009; 44.
22. Персин Л.С. Ортодонтия: диагностика, виды зубочелюстных аномалий. М.: Ортодент-Инфо, 2010; 272.
23. Подымова И.Г. Психологический статус пациентов в течение хронической головной боли напряжения. Кремлевская медицина. Клинический вестник 2013; 3: 33–36.
24. Садохва К.А. Головная боль напряжения: клиника, диагностика, лечение. Медицинские новости 2013; 10 (229): 26–30.
25. Стайнерт Т.Д. Европейские принципы ведения пациентов с наиболее распространенными формами головной боли в общей практике. Практ. рук. для врачей; пер. с англ. Ю.Э. Азимовой, В.В. Осиповой; научная редакция В.В. Осиповой, Т.Г. Вознесенской, Г.Р. Табеевой. М.: ООО «ОГГИ. Рекламная продукция», 2010; 56.
26. Стефаниди А.В., Диденко Н.М., Духовникова И.М., Балабанова Ж.Н. Мышечно-фасциальные головные боли у лиц с нарушениями прикуса. Сибирский медицинский журнал 2013; 121 (6): 95–97.
27. Страчунская Е.Я., Рачин А.П. Патогенетические аспекты различных вариантов головной боли. Интернет-журнал «Головная боль»; 2002; 4. <http://headachejournal.da.ru>.
28. Суслина З.А., Максимова М.Ю. Частная неврология. М., Практика, 2012; 272.

29. Шнайдер, Н.А., Киселев И.А., Назарова О.Ф. и др. Головная боль напряжения на фоне патологии височно-нижнечелюстного сустава. Проблемы женского здоровья 2013; 8 (4): 65–76.
30. Яхно Н.Н., Парфенов В.А., Алексеев В.В. Головная боль. Врач, 2000; 150.
31. Abboud J., Marchand A.A., Sorra K., Descarreaux M. Musculoskeletal physical outcome measures in individuals with tension-type headache: a scoping review. Cephalalgia 2013; 33 (16): 1319–1336. PMID: 23804285. DOI:10.1177/0333102413492913.
32. Ashina S., Bendtsen L., Ashina M. et al. Generalized hyperalgesia in patients with chronic tension - type headache. Cephalalgia 2006; 26: 940–948. PMID: 16886930.
33. Bendtsen L. Sensitization: its role in primary headache. Curr. Opin. Investig. Drugs 2002; 3: 449–453. PMID: 12054095.
34. Bendtsen L., Jensen R. Tension-type headache: the most common, but also the most neglected, headache disorder. Curr. Opin. Neurol. 2006; 19: 305–309. PMID: 16702840.
35. Bendtsen L., Fernández-de-la-Peñas C. The role of muscles in tension-type headache. Curr. Pain Headache Rep. 2011; 15 (6): 451–458. PMID: 21735049. DOI: 10.1007/s11916-011-0216-0.
36. Blyth F.M., Macfarlane G.J., Nicholas M.K. The contribution of psychosocial factors to the development of chronic pain: the key to better outcomes for patients? Pain 2007; 129: 8–11. PMID: 17398007.
37. Brossman R.E. Headache Pain, Trigger Point Pain, and Temporomandibular Joint Dysfunction. 1995.
38. Buchgreitz L., Lyngberg A.C., Bendtsen L. et al. Frequency of headache is related to sensitization: a population study. Pain 2006; 123: 19–27. PMID:16630694.
39. Cooper B.C. Relationship of temporomandibular disorders to muscle tension-type headaches and a neuromuscular orthosis approach to treatment. CRANIO: The Journal of Craniomandibular Practice 2009; 27: 465–470. PMID: 19455921. DOI: 10.1179/crn.2009.016.
40. Ferrante T., Manzoni G.C., Russo M. et al. Prevalence of tension-type headache in adult general population: the PACE study and review of the literature. Neurol. Sci. 2013; 34 (1): 137–138. PMID: 23695063. DOI: 10.1007/s10072-013-1370-4.
41. Freitag F. Managing and treating tension-type headache. Med. Clin. North Am. 2013; 97 (2): 281–292. PMID: 23419626. DOI:10.1016/j.mcna.2012.12.003.
42. Fumal A., Schoenen J. Tension-type headache: current research and clinical management. Lancet Neurol. 2008; 7 (1): 70–83. PMID: 18093564. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70325-3.
43. Gelb H., Bernstein I. Clinical evaluation of 200 patients with temporomandibular joint syndrome. J. Prosthet. Dent. 1983; 49: 234–343.
44. Holroyd K.A. Behavioral and psychologic aspects of the pathophysiology and management of tension - type headache. Curr. Pain Headache Rep. 2002; 6: 401–407. PMID: 12207853.
45. Holte K.A., Vasseljen O., Westgaard R.N. Exploring perceived tension as a response to psychosocial work stress. Scand. J. Work Environ Health 2003; 29 (2): 124–133. PMID: 12718498.
46. Jaeger B. Myofascial trigger point pain. Review. Alpha Omegan 2013; 106 (1–2): 14–22. PMID: 24864393.
47. Jensen R. Peripheral and central mechanisms in tension-type headache: an update. Cephalalgia 2003; 23 (1): 49–52. PMID:12699459
48. Jensen R., Stovner L.J. Epidemiology and comorbidity of headache. Lancet Neurol. 2008; 7: 354–361. PMID: 18339350.
49. Kaniecki R.G. Tension-type headache in the Elderly. Curr. Treat Options Neurol. 2007; 9 (1): 31–37. PMID: 17288887.
50. Kubitzek F., Ziegler G., Gold M.S. et al. Low-dose diclofenac potassium in the treatment of episodic tension-type headache. Eur. J. Pain. 2003; 7: 155–162. PMID: 12600797. DOI: 10.1016/S1090-3801(02)00094-0.
51. Lipchik G.L., Smitherman T.A., Penzien D.B., Holroyd K.A. Basic principles and techniques of cognitive-behavioral therapies for comorbid psychiatric symptoms among headache patients. Headache 2006; 46 (3): 119–132. PMID: 17034390. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2006.00563.x.
52. Lyngberg A.C. Rasmussen B.K., Jorgensen T., Jensen R. Prognosis of migraine and tension-type headache: a population-based follow-up study. Neurology 2005; 65 (4): 580–585. PMID: 16116119. DOI: 10.1212/01.wnl.0000172918.74999.8a.
53. Mathew N.T. Tension-type headache. Curr. Neurol. Neurosci Rep. 2006; 6 (2): 100–105. PMID: 16522262.
54. Matta A.P., Moreira Filho P.F. Depressive symptoms and anxiety in patients with chronic and episodic tension-type headache. Arq. Neuro-Psychiatry 2003; 61: 65–71. PMID: 14762604.
55. Nardone R., Tezzon F. The trigemino-cervical reflex in tension-type headache. Eur. J. Neurol. 2003; 10 (3): 307–312. PMID: 12752406
56. Pennebaker J.W., Skelton J.A. Selective monitoring of physical sensations. J. Pers. Soc. Psychol. 1981; 41 (2): 213–223. PMID: 7277203.
57. Russell M.B. Genetics of tension-type headache. J. Headache Pain 2007; 8 (2): 71–76. PMID: 17497260.
58. Schmidt-Hansen P.T., Svensson P., Bendtsen L. et al. Increased muscle pain sensitivity in patients with tension-type headache. Pain 2007; 129 (1): 113–121. PMID: 17161538. DOI: 10.1016/j.pain.2006.09.037.
59. Schwartz G.E., Russek L.G. Dynamical energy systems and modern physics: fostering the science and spirit of complementary and alternative medicine. Altern Ther. Health Med. 1997; 3 (3): 46–56. Review. PMID: 9141291.
60. Simons D. Myofascial Pain and Dysfunction: The Trigger Point Manual: Vol. 1: Upper Half of Body. Lippincott. J. Travell Williams & Wilkins, 2005; 1064.
61. Slettbakk R., Vaksdal Nilsen C., Malterud K. Coping with headache. Scand. J. Prim. Health Care 2006; 24 (1): 22–26. PMID: 16464811. DOI: 10.1080/02813430500404183.
62. Smith T.R. Epidemiology and impact of headache: an overview. Prim. Care 2004; 31 (2): 237–241. PMID: 15172504
63. Thomsen L.L., Olesen J. Nitric oxide in primary headaches. Curr. Opin. Neurol. 2001; 14 (3): 315–321. PMID:11371754.
64. Ulrich V., Gervil M., Olesen J. The relative influence of environment and genes in episodic tension-type headache. Neurology 2004; 62 (11): 2065–2069. PMID: 15184615.
65. Vandenheede M., Schoenen J. Central mechanisms in tension-type headaches. Curr. Pain Headache Rep. 2002; 6 (5): 392–400. PMID: 12357981.
66. Wittrock D.A., Myers T.C. The comparison of individuals with recurrent tension-type headache and headache-free controls in physiological response, appraisal, and coping with stressors: a review of the literature. Ann. Behav. Med. 1998; 20 (2): 118–134. PMID: 9989318.
67. Wolf H.G. Muscles of head and neck as sources of headache and other pain. In Headache and Other Head Pain, 2nd ed. New York: Oxford University Press 1963: 582–616.

Tension-type headache

M.Yu. Maximova, T.Yu. Khokhlova, M.A. Piradov

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Department of nervous diseases, Faculty of Dentistry, Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Keywords: tension-type headache.

Tension-type headache is the most common form of headache. The article discusses prevalence, basic developmental mechanisms, and clinical aspects of tension-type headache. Tension-type headache is a multifactorial disease. Myofascial

mechanisms, central sensitization, and decreased antinociceptive effect are believed to play a leading role in the pathogenesis of the disease.

Контактный адрес: Хохлова Татьяна Юрьевна – канд. мед. наук, доц. кафедры нервных болезней стоматол. факультета МГМСУ. 127206, Москва, ул. Вучетича, д. 21, корп. 6, эт. 7, кафедра нервных болезней. Тел.: +7 (495) 611-00-42; e-mail: chochl@ya.ru;

Максимова М.Ю. – рук. 2-го неврол. отд. ФГБНУ НЦН, проф. каф. нервных болезней стоматол. фак. МГМСУ;

Пирадов М.А. – член-корр. РАН, директор ФГБНУ НЦН, зав. каф. нервных болезней стоматол. фак. МГМСУ.



К 100-летию со дня рождения Л.М. Поповой

8 июля 1916 г. в г. Касимове Рязанской области родилась Любовь Михайловна Попова – основоположник отечественной нейрореаниматологии, профессор. После окончания с отличием в 1941 г. 3-го Московского медицинского института им. Н.А. Семашко Любовь Михайловна все годы войны проработала врачом на фронте. После ее окончания она стала одним из первых аспирантов НИИ неврологии АМН СССР. Собранный в трех сложнейших комплексных экспедициях по изучению клещевых энцефалитов материал позволил ей блестяще защитить диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по теме «Материалы к экспериментальному изучению клещевых энцефалитов» (1950 г.). Продолжая работать в Институте неврологии, на протяжении многих лет Л.М. Попова изучала клинику полиомиелита. Она впервые в мире провела широкие гистопатологические исследования путей и центров нервной системы, участвующих в регуляции и выполнении дыхательного акта при бульбарных и бульбоспинальных формах острого полиомиелита. Ею установлена наибольшая поражаемость медиальных ядер ретикулярной формации, сделаны серийные цитоархитектонические исследования и составлен гистологический атлас, изучена степень поражения ядер нижней группы черепных нервов и ядер, иннервирующих дыхательную мускулатуру. В результате этой кропотливой работы были пересмотрены представления о так называемом параличе дыхательного центра, об «изолированных формах бульбарной, сосудодвигательной и дыхательной недостаточности» при остром полиомиелите и о неизбежности летального исхода при них. Активное применение аппаратов искусственного дыхания и всего комплекса респираторной помощи позволило спасти жизнь многим больным.

В конце 1950-х гг. в Европе бушевала эпидемия острого полиомиелита, уносившая жизни огромного числа людей вследствие параличей дыхательной мускулатуры. Для борьбы с этим тяжелейшим недугом в скандинавских странах начали с успехом применяться первые аппараты искусственной вентиляции легких. Министерство здравоохранения нашей страны направило Л.М. Попову на специализацию в респираторные центры Дании и Швеции.

Вернувшись из-за рубежа, Любовь Михайловна создала обширную сеть респираторных центров для лечения больных с расстройствами дыхания, перенесших полиомиелит и другие тяжелые заболевания нервной системы. На базе отделения ею был организован методический центр по подготовке врачебных кадров и среднего медицинского персонала для всех республик Советского Союза.

В 1961 г. она защитила диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук по теме «Расстройства дыхания при остром полиомиелите». Это исследование во многом способствовало раскрытию патогенеза расстройства дыхания и при воспалительных заболеваниях нервной системы другой этиологии сходной локализации патологического процесса, а также помогло патогенетически обосновать характер респираторной помощи неврологическим больным и проводить ее дифференцированно.

В 1962 г. проф. Л.М. Попова возглавила первое в нашей стране отделение нейрореанимации – реанимационно-респираторное отделение Института неврологии АМН СССР – и руководила им долгие годы. В результате многолетней скрупулезной самоотверженной работы Л.М. Попова стала таким знатоком дыхательных нарушений у неврологических больных, которому не было равных в нашей стране. Она создала уникальную систему выхаживания ранее обреченных больных, сплотив вокруг себя единомышленников. Все это позволило снизить смертность при остром полиомиелите в четыре раза – с 93 до 22%, а при миастении и полирадикулоневритах свести к минимуму. Большой практический вклад сделан ею и в лечение ботулизма и столбняка. Жизнь неврологических пациентов с расстройствами дыхания, находящихся в ясном сознании, поддерживалась в отделении десятилетиями. Возглавлявшемуся проф. Л.М. Поповой респираторно-реанимационному отделению НИИ неврологии АМН СССР и до настоящего времени принадлежит своеобразный рекорд – 23 года непрерывной искусственной вентиляции легких у пациентки с острым полиомиелитом с тотальными параличами всей поперечно-полосатой мускулатуры, исключая мышцы шеи и лица.

Профессор Л.М. Попова – единственный клиницист Советского Союза, которому Минздравом СССР была поручена апробация зарубежных и отечественных аппаратов искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Велик ее вклад и в разработку первых отечественных аппаратов ИВЛ. Л.М. Попова имела авторское свидетельство на изобретение первого в нашей стране дыхательного аппарата для длительной ИВЛ. В течение многих лет она являлась заместителем председателя Технического совета по дыхательным аппаратам и членом Комиссии по газовым приборам Минздрава СССР.

Л.М. Попова всегда стояла у истоков изучения самых актуальных проблем у пациентов с тяжелыми заболеваниями нервной системы. Под ее руководством получены уникальные данные о механике дыхания у неврологических больных при многолетней ИВЛ. Изучена клиническая патофизиология дыхательных функций при поражении периферического и центрального нейрона различной этиологии. Проведены фундаментальные клинические исследования по диагностике смерти мозга.

Л.М. Попова – автор многочисленных статей и 8 монографий, в т.ч. «Клиника и лечение расстройств дыхания при заболевании нервной системы», «Клиника и лечение тяжелых форм полирадикулоневрита», «Амиотрофический боковой склероз в условиях продленной жизни». Ее книга

«Нейрореаниматология» стала настольной для реаниматологов и неврологов нашей страны.

В последние годы жизни основное внимание Л.М. Поповой было направлено на изучение дифтерийной полинейропатии, нарушений гомеостаза при острых заболеваниях нервной системы, на этические проблемы нейрореаниматологии, обобщение и анализ уникального опыта изучения бокового амиотрофического склероза в условиях проведения длительной ИВЛ.

Любовь Михайловна всегда была яркой, волевой, в высшей степени неординарной личностью, умеющей зажигать своими идеями окружающих, выдающимся ученым и невероятной глубины клиницистом, человеком, готовым на самоотречение во имя спасения людей. Именно такой она запомнилась всем нам – тем, кому посчастливилось с ней работать и у нее учиться.

Наша медицина обязана Л.М. Поповой становлением и расцветом нейрореаниматологии, спасением жизней сотен тысяч больных. Заслуженный деятель науки РСФСР, профессор Л.М. Попова – легенда отечественной неврологии и реаниматологии.

**М.А. Пирадов,
Ю.В. Рябинкина**

IV Национальная олимпиада для студентов старших курсов медицинских вузов «Будущие неврологи XXI века»



Традиционная финальная фотография – на долгую память участникам и организаторам.

16 марта 2016 г. Научный центр неврологии в четвертый раз открыл свои двери студентам старших курсов медицинских вузов, увлекающимся неврологией. В этот день состоялся финал неврологической олимпиады, которую Центр ежегодно проводит с 2013 г. В олимпиаде «Будущие неврологи XXI века» приняли участие более 280 студентов из различных регионов страны – от Амурской области до Санкт-Петербурга. В феврале участники прошли онлайн тестирование, по результатам которого 25 лучших были отобраны в качестве финалистов. Среди участни-

ков финала были студенты 4, 5 и 6 курсов таких крупных вузов России, как ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, МГУ им. М.В. Ломоносова, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова и др. Некоторые студенты приехали в Центр уже не в первый раз, демонстрируя высокий уровень теоретической и практической подготовки.

В течение соревновательного дня участникам предстояло ответить на вопросы по представленным видеофрагментам.



У памятной стены с фотографиями великих отечественных ученых, посвятивших свою жизнь неврологии, нейронаукам и Научному центру неврологии.



Новейшее нейровизуализационное оборудование – залог высочайшего уровня диагностики и передовых научных исследований в области нейронаук.



Современные технологии нейрореабилитации – одно из ведущих направлений работы Научного центра неврологии.



Призовой кубок и медали победителей Олимпиады.

там известных кинофильмов и отгадать, каким заболеванием страдал тот или иной герой. Олимпийцы получили возможность пообщаться с ведущими сотрудниками Научного центра неврологии и продемонстрировать свои практические навыки «у постели больного», а также вытащить «кота в мешке», в качестве которого в этом году организаторы олимпиады подготовили вопросы по теме «Неврологический зоопарк». Оказалось, что множество неврологических терминов и симптомов носят названия животных. Именно описание этих симптомов и заболеваний были зашифрованы ребусами в качестве вопросов конкурса «Кот в мешке».

По итогам трех конкурсов были определены участники суперфинала, набравшие наибольшее число баллов в течение соревновательного дня. Трех суперфиналистам предстояло побороться за главный приз олимпиады – кубок, а также ценные призы и подарки. Следуя главной цели – опередить соперника, каждый мог выбрать собственную стратегию, отвечая на вопросы разной сложности. Во время суперфинала не были забыты и другие участники олимпиады, кото-

рые активно отвечали на дополнительные вопросы, адресованные ведущей залу, и зарабатывали «сладкие медали» и ценные книги.

В этом году победителями стали:
 первое место – Агеев Иван (Московский государственный медико-стоматологический университет);
 второе место – Демин Иван (Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет);
 третье место – Филимонова Елена (Новосибирский государственный университет).

Праздник молодости, радости общения и новых знаний в области нейронаук состоялся. Научный центр неврологии по традиции снова откроет свои двери для будущих неврологов XXI века в следующем году. Ждем новых встреч!

**Организаторы Национальной олимпиады
 для студентов медицинских вузов
 «Будущие неврологи XXI века»**

декскетопрофен **Дексалгин®**

Скорая помощь при острой боли^{*,1}



Выраженный обезболивающий эффект³

Быстрое начало действия^{*,1,2}

Хорошая переносимость⁴

Сокращенная информация по применению препарата Дексалгин®:

Показания к применению: купирование болевого синдрома различного генеза (в т.ч. послеоперационные боли, боли при метастазах в кости, посттравматические боли, боли при почечных коликах, альгодисменорея, ишиалгия, радикулит, невралгии, зубная боль); симптоматическое лечение острых и хронических воспалительных, воспалительно-дегенеративных и метаболических заболеваний опорно-двигательного аппарата (в т.ч. ревматоидный артрит, спондилоартрит, артроз, остеохондроз).

Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты: боль в месте инъекции, тошнота, рвота.

Противопоказания: повышенная чувствительность к декскетопрофену или другим НПВП или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; звенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе, другие активные кровотечения (в т.ч. подозрение на внутричерепное кровотечение), антикоагулянтная терапия; желудочно-кишечные заболевания (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит); тяжелые нарушения функции печени; тяжелые нарушения функции почек; бронхиальная астма (в т.ч. в анамнезе); тяжелая сердечная недостаточность; лечение болевого синдрома при аортокоронарном шунтировании; геморрагический диатез или другие нарушения коагуляции; детский возраст; беременность и период лактации. Дексалгин® противопоказан для невракциального введения. С осторожностью: аллергические состояния в анамнезе; нарушение системы кроветворения; системная красная волчанка или смешанные заболевания соединительной ткани; предрасположенность к гиповолемии; ИБС; пожилой возраст (старше 65 лет).

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Дексалгин® ЛСР-002674/08-100408 с изменениями от 30.11.11

2. Barbanoj MJ, et al. Clin Pharmacokinet 2001, 40:245-262.

3. Hanna MH, et al. Br J Clin Pharmacol 2003; 55(2):126-133

4. Zippel. Clin Drug Invest, 2006, 26(9), 517-528

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

Подробная информация содержится в инструкции по применению лекарственного препарата Дексалгин® ЛСР-002674/08-100408 с изменениями от 30.11.11.

RU_Dex-Rx-04-2016. Одобрено 16.06.2016

* Только для препарата Дексалгин® (ампулы)

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини»
123317, г. Москва, Пресненская набережная, дом 10,
БЦ «Башня на Набережной», Блок Б,
Тел. (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ) приглашает специалистов принять участие в **III научно-практической Олимпиаде «Мексидол: 20 лет в клинической практике»**, при поддержке ООО «НПК «Фармасофт»

Подробнее на www.olimpiada.rnmot.com



Препарат выбора

№1*

Номинации Олимпиады:

- На лучшую научно-исследовательскую работу по препарату Мексидол®.
- На лучшую научно-практическую работу, обобщающую клинический опыт применения препарата Мексидол®.
- На лучшую научную или научно-практическую работу молодых ученых, посвященную исследованиям и применению препарата Мексидол® (оценивается работа, выполненная одним или двумя молодыми исследователями в возрасте до 35 лет).
- На лучшее экспериментальное, фундаментальное доклиническое исследование.

* Награда Russian Pharma Awards 2014 за достижения в области фармации.
1 место в номинации «Препарат выбора при лечении ишемических расстройств, вызванных спазмом сосудов головного мозга».

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В СОВРЕМЕННОЙ НЕВРОЛОГИИ»

1 ноября 2016 | Москва

Организаторы: Сеть диагностических центров «МРТ24»
Академическая клиника неврологии и стоматологии «Сесиль»
на базе НИИ нейрохирургии им. Бурденко
НОЧУ ДПО «Учебный центр инновационной медицины «Сесиль»

В ПРОГРАММЕ:

- Доклады ведущих неврологов, эпилептологов, онкологов, а также кардиологов, гинекологов и других специалистов.
- Мастер-класс по анализу патологий, выявляемых при МРТ-диагностике

**КАЖДОМУ ВРАЧУ, ПОСЕТИВШЕМУ КОНФЕРЕНЦИЮ,
БУДЕТ ВЫДАНО СВИДЕТЕЛЬСТВО С ИНДИВИДУАЛЬНЫМ
КОДОМ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ!**

*Желающие прочитать свой доклад по теме, близкой к тематике
конференции, могут подать заявки и тезисы на рассмотрение до 07.08.2016*

+ 7 495 540 540 3 (доб. 272)
+7 916 785 93 86

doc@mrt24.ru
www.neurology-msk.ru

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России

Ежегодная научно-практическая конференция

Неврология в клинических примерах

14 декабря 2016, Москва

Председатель:

Левин Олег Семенович - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, руководитель Центра экстрапирамидных заболеваний, член Европейской Академии неврологии.

В программе конференции:

Когнитивные нарушения ● Болезнь Паркинсона ● Инсульт ● Эпилепсия ● Обмороки
Боль в спине ● Головная боль ● Головокружение ● Нарушение сна

Место проведения:

Здание Правительства Москвы, конференц-зал. Адрес: ул. Новый Арбат, 36/9.

Проезд до ст. метро Краснопресненская, Баррикадная, Смоленская.

Регистрация с 09.00. Научная программа в 10.00.

Регистрация и подробная информация:

на сайте www.eecmedical.ru,

по эл. почте: info@eecmedical.ru, или по телефонам:

+7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29

7-й Международный междисциплинарный конгресс
7th International Interdisciplinary Congress



**MANAGE PAIN
УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ**

М О С К О В

17-19 NOVEMBER
НОЯБРЯ **2016 г.**

М О С К В А

Конгресс-парк гостиницы «Рэдиссон Ройал, Москва»
Кутузовский проспект, д. 2/1, стр. 1 (ст. м. «Киевская»)

managepain.ru

Оргкомитет: +7 (499) 264-22-88; info@intermeda.ru

РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



РОССИЙСКАЯ
НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
RUSSIAN HEALTH CARE WEEK

5–9 декабря 2016



ЗА ЗДОРОВУЮ
ЖИЗНЬ

ЗА ЗДОРОВУЮ ЖИЗНЬ

VII Международный форум по профилактике неинфекционных заболеваний и формированию здорового образа жизни



ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

26-я международная выставка «Здравоохранение, медицинская техника и лекарственные препараты»



ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ

10-я международная выставка «Средства реабилитации и профилактики, эстетическая медицина, оздоровительные технологии и товары для здорового образа жизни»



Реклама



 **ЭКСПОЦЕНТР**
МОСКВА

Организаторы:

- Государственная Дума ФС РФ
- Министерство здравоохранения РФ
- АО «Экспоцентр»

При поддержке:

- Совета Федерации ФС РФ
- Министерства промышленности и торговли РФ
- Правительства Москвы
- Российской академии наук
- Торгово-промышленной палаты РФ
- Всемирной организации здравоохранения

www.rnz-expo.ru

www.zdravo-expo.ru

www.health-expo.ru

12+



Продолжается подписка
на 2017 г. через издательство
ЗАО «РКИ Северо пресс»

12 месяцев (четыре журнала в год) **1900 руб.**
6 месяцев (два журнала в полугодие) **950 руб.**
3 месяца (один журнал) **475 руб.**

Подписной индекс
в каталоге «Пресса России»

29662
на полугодие

11878
на год

www.annaly-nevrologii.ru

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

ОБЩЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

БЛАНК-ЗАКАЗ на 2017 год

Название организации (или ФИО) _____

Адрес (с почтовым индексом) _____

Телефон: _____ E-mail: _____

Номера журналов: (1, 2, 3, 4) нужное отметить

Отправьте заполненный бланк-заказ и квитанцию, оплаченную в любом отделении Сбербанка РФ (или их копию) по адресу: **125130, Москва, 4-й Новоподмосковный пер., д. 4, ЗАО «РКИ Северо пресс»**, тел.: **(499) 159-98-47** или по E-mail: **soveropress@bk.ru**

Извещение

ЗАО «РКИ Северо пресс»

Форма № ПД-4
КПП: **770401001**

(наименование получателя платежа)

7	7	0	4	1	9	3	7	2	1	4	0	7	0	2	8	1	0	5	0	0	1	7	0	0	0	4	0	7
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

(ИНН получателя платежа) (номер счета получателя платежа)

в **ОАО «Банк Москвы»** БИК **044525219**
(наименование банка получателя платежа)

Номер кор./сч. банка получателя платежа **30101810500000000219**

Журнал «Анналы клинической и экспериментальной неврологии»
(наименование платежа)

(номер лицевого счета (код) плательщика)

Ф.И.О. плательщика _____

Адрес плательщика _____

Сумма платежа _____ руб. _____ коп. Сумма платы за услуги _____ руб. _____ коп.

Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 _____ г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен.

Подпись плательщика _____

Кассир

Квитанция

ЗАО «РКИ Северо пресс»

КПП: **770401001**

(наименование получателя платежа)

7	7	0	4	1	9	3	7	2	1	4	0	7	0	2	8	1	0	5	0	0	1	7	0	0	0	4	0	7
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

(ИНН получателя платежа) (номер счета получателя платежа)

в **ОАО «Банк Москвы»** БИК **044525219**
(наименование банка получателя платежа)

Номер кор./сч. банка получателя платежа **30101810500000000219**

Журнал «Анналы клинической и экспериментальной неврологии»
(наименование платежа)

(номер лицевого счета (код) плательщика)

Ф.И.О. плательщика _____

Адрес плательщика _____

Сумма платежа _____ руб. _____ коп. Сумма платы за услуги _____ руб. _____ коп.

Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 _____ г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен.

Подпись плательщика _____

Кассир

Диакарб®

ОН ТАКОЙ ОДИН



**Диакарб® —
единственный¹ препарат,
направленно снижающий
продукцию ликвора^{2,3}**



1. Диакарб® – единственный ацетазоламид, реализуемый на территории РФ, по данным IMS май 2016
2. Посттравматическая головная боль: диагностика, лечение. Филатова Е., Врач, №5, 2013, с. 26-30.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Диакарб®
4. Воробьева О., Аксрачкова Е. Терапевтические возможности ацетазоламида при травматическом и ишемическом повреждении мозга // Врач. – 2010; 10: 39

**1-3 раза
в сутки³
длительно⁴**
таблетка



АКТОВЕГИН®

энергия жизни



Антигипоксанта с комплексным нейропротективным и метаболическим действием для терапии различных заболеваний нервной системы, а также патологий периферических артерий и вен

- **Метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция, черепно-мозговая травма)**
- **Периферические сосудистые (артериальные и венозные) нарушения и их последствия**
- **Диабетическая полинейропатия**
- **Заживление ран (язвы различной этиологии, ожоги, трофические нарушения)**

Сокращенная информация по применению препарата Актовегин®

Торговое название препарата: Актовегин®. **Активное вещество:** депротенинизированный гемодериват крови телят. **Лекарственная форма:** раствор для инфузий (в растворе натрия хлорида 0,9%; в растворе декстрозы), раствор для инъекций, таблетки, покрытые оболочкой. **Показания к применению.** Метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в т.ч. ишемический инсульт, черепно-мозговая травма; только для таблеток: деменция). Периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы); диабетическая полинейропатия (для всех, кроме инфузий в р-ре декстрозы). Профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к препарату Актовегин® или аналогичным препаратам. Только для раствора для инъекций и инфузий: декомпенсированная сердечная недостаточность, отек легких, олигурия, анурия, задержка жидкости в организме. **С осторожностью.** Только для таблеток: сердечная недостаточность II и III степени, отек легких, олигурия, анурия, гипергидратация; беременность, период лактации. Только для раствора для инъекций и для инфузий: гиперхлоремия, гипернатриемия; дополнительно только для раствора для инфузий в р-ре декстрозы: сахарный диабет. **Способ применения и дозы. Р-р для инфузий:** в/в или в/а по 250-500 мл (1000-2000 мг) в сутки. **Р-р для инъекций:** в/а, в/в (в т.ч. и в виде инфузии) от 5 до 50 мл (200-2000 мг) в сутки, в/м по 5 мл (200 мг) в сутки. Для инфузий и инъекций: скорость введения около 2 мл/мин. Дозировка и длительность курса лечения определяется индивидуально согласно симптоматике и тяжести заболевания. **Таблетки:** внутрь по 1-3 таб. 3 раза в день. Дозировка и длительность курса лечения определяется индивидуально согласно симптоматике и тяжести заболевания. **Полная информация о способах применения и дозах, используемых при различных заболеваниях и состояниях, содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Побочное действие.** Аллергические реакции вплоть до анафилактического шока. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по применению.**

Информация для специалистов здравоохранения.

Дата выхода рекламы: июль 2016.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1.
Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25

www.actovegin.ru
www.takeda.com.ru