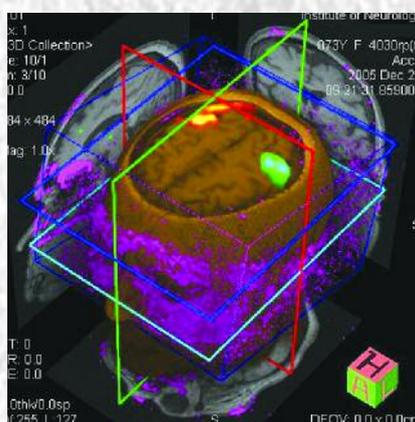
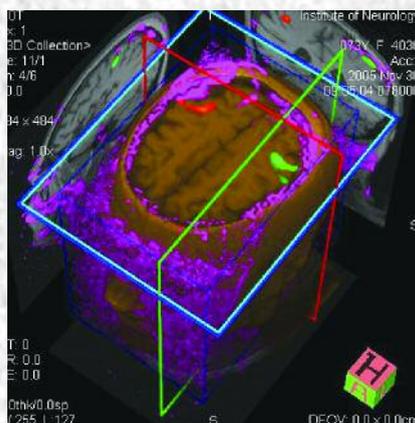


Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

2



Оригинальные статьи

Клиническая неврология

Реорганизация двигательных систем после инсульта
Расстройства психики при эпилепсии. Сообщение I

Экспериментальная неврология

Ультраструктура синапсов при блокаде каннабиноидных рецепторов

Дискуссия

Спорные вопросы эпидемиологии инсульта

Лекция

Кровь и сосудистая стенка в ангионеврологии

Клинический разбор

Атаксия с окуломоторной апраксией

Новые технологии

Пластичность мозга и современные реабилитационные технологии

История

Институт мозга РАМН: исторические вехи

Кафедра

Красноярская научная школа нейрореабилитации

Научный совет по неврологии РАМН и Минздравсоцразвития России

Информация о Пленуме Научного совета (16–17 февраля 2007 г.)

Память

Ирина Викторовна Ганнушкина

Правовые вопросы и законодательство

Приказ Минздравсоцразвития от 22 августа 2005 г. № 534



Журнал
издается
ГУ НИИ
неврологии
РАМН
и фармацевтической
компанией
“Никомед”
в рамках
совместной
программы
“Академия
неврологии
и инсульта”



Главный редактор

З.А. Сулина

Заместители главного редактора

С.Н. Иллариошкин М.А. Пирадов

Ответственные секретари

В.М. Пивоварова Т.С. Гулевская

Редакционная коллегия

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

Редакционный совет

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

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

Annals of clinical and experimental neurology

Том 1. №2 2007

Учредители: ГУ НИИ неврологии РАМН, ЗАО “РКИ Северо пресс”

©Издатель ЗАО “РКИ Северо пресс”

Шеф-редактор В.Б. Тараторкин, арт-директор О.Н. Валентинов, редакторы: М.И. Лаптева и В.Н. Шмельков, верстка: С.В. Макарова
Россия, 119992 г. Москва, улица Трубевская, 8. Телефон-факс: 8(499) 242 7522, телефон: (495) 245 8618/19, e-mail: mail@soveropress.ru, www.soveropress.ru

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства

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

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

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

Журнал рецензируемый, выходит 4 раза в год, тираж: 3 000

На 1-й с. обложки: фрагменты рис. 1(А,Б) из статьи С.Н. Бушенёвой и соавт. (с. 6).

Оригинальные статьи**Клиническая неврология****Влияние восстановительной терапии на функциональную организацию двигательных систем после инсульта***С.Н. Бушенёва, А.С. Кадыков, Л.А. Черникова — НИИ неврологии РАМН, г. Москва*

Методом функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) изучены механизмы реорганизации двигательных систем после ишемического инсульта (ИИ) в результате восстановительной терапии. Выделены две группы больных с ИИ: 16 пациентов, получавших стандартный курс восстановительной терапии (основная группа), и 16 пациентов, получавших восстановительную терапию только с использованием функционального тренинга – биоуправления с обратной связью по электромиограмме (ЭМГ) (группа сравнения). Дополнительно функциональный тренинг проводился с 14 здоровыми людьми (группа «норма»). В группе здоровых лиц после тренинга отмечено усиление интенсивности сигнала основных активационных зон и появление характерных дополнительных зон активации в области полушарий мозжечка, мозолистого тела и премоторной коры. У пациентов после проведения базисной восстановительной терапии, независимо от локализации инфаркта, выявлено увеличение интенсивности основных активационных зон в сенсомоторной области и в области полушарий мозжечка как для паретичной, так и для здоровой руки. У пациентов после функционального тренинга реорганизация функциональной двигательной системы заключалась в увеличении интенсивности активации основных зон только в ипсилатеральном инфаркту полушария; выраженность этих изменений не зависела от локализации инфаркта. Степень восстановления движений кисти после функционального тренинга была достоверно выше, чем после курса базисной восстановительной терапии. Таким образом, нейровизуализационный (фМРТ) и клинический анализ показал направленное и эффективное воздействие на процессы функциональной реорганизации двигательных систем с помощью методов функционального тренинга.

Расстройства психики при эпилепсии. Сообщение I*В.А. Карлов — Московский государственный медико-стоматологический университет*

Изменения психики относятся к важнейшим, хотя и не обязательным, клиническим проявлениям эпилепсии. Они отличаются вариабельностью, взаимосвязью с определенными формами заболевания и видами приступов, а также значительным влиянием на качество жизни больных. Точная оценка этих расстройств в каждом конкретном случае важна для проведения дифференциальной диагностики, определения прогноза болезни и назначения адекватной терапии. В статье на основании обширного собственного опыта и литературных данных предложена классификация разнообразных иктальных, интериктальных и постиктальных психических нарушений, представлена детальная феноменология расстройств психики при эпилепсии, проанализированы соответствующие факторы риска.

Экспериментальная неврология**Пластическая реорганизация синапсов гиппокампа при фармакологической блокаде каннабиноидных рецепторов 1-го типа***Л.Е. Фрумкина, М.Ю. Бобров, А.А. Лыжин, Е.Л. Андрианова, С.К. Королева, Л.Г. Хаспеков — НИИ неврологии РАМН, Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Российский государственный медицинский университет, г. Москва*

Эндогенная каннабиноидная система играет важную физиологическую роль в работе головного мозга, имея прямое отношение к регуляции нейромедиаторных процессов и механизм нейропластичности. Одним из ключевых звеньев этой системы и удобным объектом для различных экспериментальных воздействий являются каннабиноидные рецепторы 1-го типа (КР1). Нами показаны пластические перестройки синапсов, происходящие в радиальном слое поля СА1 гиппокампа *in vitro* при фармакологической блокаде КР1. К ультраструктурным признакам этих перестроек отнесены формирование многочисленных перфорированных контактов с удлинненными синаптическими мембранами измененной конфигурации, пространственная реорганизация синапсов, появление атипичных синаптических связей. Полученные данные свидетельствуют о том, что участие КР1 в модуляции синаптической передачи является одним из механизмов, обеспечивающих стабильное морфофункциональное состояние синапса и способствующих его сохранению при нарушениях регуляции нейромедиаторных процессов.

Дискуссия**Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. Время подводить итоги***З.А. Суслина, Ю.Я. Варакин — НИИ неврологии РАМН, г. Москва***Лекция****Гемостаз, гемореология и атромбогенная активность сосудистой стенки в ангионеврологии***М.М. Танашян — НИИ неврологии РАМН, г. Москва*

Клинический разбор

Семейный случай атаксии с окуломоторной апраксией: первое наблюдение в российской популяции

С.А. Ключников, С.Н. Иллариошкин, Е.Д. Маркова, Н.А. Глотова, П.А. Федин, И.А. Иванова-Смоленская
– НИИ неврологии РАМН, г. Москва

Наследственные атаксии представляют клинически и генетически гетерогенную группу заболеваний, современная классификация которых базируется на идентификации первичного генетического и/или биохимического дефекта у обследуемых больных и членов их семей. Сравнительно недавно была описана аутосомно-рецессивная атаксия с окуломоторной апраксией, характеризующаяся сочетанием координаторных расстройств со своеобразными нарушениями произвольных движений глазных яблок и, по-видимому, имеющая высокую распространенность в большинстве популяций. Нами представлено первое в России описание данного фенотипа у двух родных сестер. Проведенный биохимический (повышение уровня сывороточного α -фетопротейна) и молекулярный скрининг позволил диагностировать в данной семье атаксию-окуломоторную апраксию 2-го типа (АОА2) – заболевание, обусловленное патологией белка сенатаксина и мутациями соответствующего гена SETX на хромосоме 9q34.

Новые технологии

Пластичность мозга и современные реабилитационные технологии

Л.А. Черникова – НИИ неврологии РАМН, г. Москва

В работе обсуждаются основные достижения в области изучения механизмов нейропластичности с помощью современных методов нейровизуализации и, прежде всего, функциональной МРТ. Подчеркивается роль в этих процессах различных афферентных воздействий. Современные нейрореабилитационные технологии, такие как СИ-терапия, система «ЛОСОМАТ», робототерапия и др., рассматриваются как источники усиленной целенаправленной афферентации. Приводятся данные о возможности применения нервно-мышечной электростимуляции в первые часы после инсульта. Обсуждается уникальная методика внутривидеоточной электростимуляции при лечении дисфагий различной этиологии. Приводятся данные об эффективности транскраниальной электростимуляции при лечении центрального постинсультного болевого синдрома. Представлены возможности метода биоуправления, организованного по электромиограмме, при обучении больных точностному схвату – одному из основных двигательных навыков руки. Детально обсуждаются особенности обучения различным постуральным задачам методом биоуправления по статокинезиграмме у больных с постинсультными гемипарезами, болезнью Паркинсона и спиноцеребеллярными атаксиями. Представлены данные об эффективности альфа-стимулирующего тренинга у больных с центральным постинсультным болевым синдромом с преобладанием в клинической картине аффективных расстройств. В заключение обсуждаются перспективы одной из самых интересных современных реабилитационных технологий – технологии, основанной на виртуальной реальности.

История

Институт мозга РАМН: исторические вехи

И.Н. Боголепова – отдел исследований мозга НИИ неврологии РАМН, г. Москва

Кафедра

Красноярская научная школа нейрореабилитации

С.В. Прокопенко, В.А. Руднев – Красноярская государственная медицинская академия, Центр неврологии и нейрореабилитации Енисейской клинической больницы Сибирского окружного медицинского центра Росздрава, г. Красноярск

Научный совет по неврологии РАМН и Минздравсоцразвития России

Информация о Пленуме Научного совета (16–17 февраля 2007 г.)

Память

Ирина Викторовна Ганнушкина

Правовые вопросы и законодательство

Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 22 августа 2005 г. №534 «О мерах по совершенствованию организации нейрореабилитационной помощи больным с последствиями инсульта и черепно-мозговой травмы»

Влияние восстановительной терапии на функциональную организацию двигательных систем после инсульта

С.Н. Бушенёва, А.С. Кадыков, Л.А. Черникова

НИИ неврологии РАМН, г. Москва

Методом функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) изучены механизмы реорганизации двигательных систем после ишемического инсульта (ИИ) в результате восстановительной терапии. Выделены две группы больных с ИИ: 16 пациентов, получивших стандартный курс восстановительной терапии (основная группа), и 16 пациентов, получивших восстановительную терапию только с использованием функционального тренинга – биоуправления с обратной связью по электромиограмме (ЭМГ) (группа сравнения). Дополнительно функциональный тренинг проводился с 14 здоровыми людьми (группа «норма»). В группе здоровых лиц после тренинга отмечено усиление интенсивности сигнала основных активационных зон и появление характерных дополнительных зон активации в области полушарий мозжечка, мозолистого тела и премоторной коры. У пациентов после проведения базисной восстановительной терапии, независимо от локализации инфаркта, выявлено увеличение интенсивности основных активационных зон в сенсомоторной области и в области полушарий мозжечка как для паретичной, так и для здоровой руки. У пациентов после функционального тренинга реорганизация функциональной двигательной системы заключалась в увеличении интенсивности активации основных зон только в ипсилатеральном инфаркту полушария; выраженность этих изменений не зависела от локализации инфаркта. Степень восстановления движений кисти после функционального тренинга была достоверно выше, чем после курса базисной восстановительной терапии. Таким образом, нейровизуализационный (фМРТ) и клинический анализ показал направленное и эффективное воздействие на процессы функциональной реорганизации двигательных систем с помощью методов функционального тренинга.

Ключевые слова: ишемический инсульт, функциональная МРТ, нейропластичность, восстановительная терапия, биоуправление с обратной связью по ЭМГ.

Согласно современным представлениям, в основе как истинного восстановления, так и компенсации нарушенных функций при инсульте и других повреждениях головного мозга лежат механизмы нейропластичности, под которой подразумевается способность различных отделов центральной нервной системы (ЦНС) к реорганизации за счет прежде всего структурных изменений в веществе мозга [8]. Проведенные нейрофизиологические и нейроанатомические исследования на животных, а также функциональные методы картирования мозга у человека, представляли неоспоримые доказательства способности коры мозга взрослого индивидуума к значительной функциональной перестройке [1, 2, 14, 16, 22] и позволили создать нейрофизиологические модели восстановления [19, 23, 25]. Важнейшая роль в исследованиях нейропластичности принадлежит функциональной магнитно-резонансной томографии головного мозга: метод фМРТ позволяет оценивать быстрые локальные изменения кровотока, связанные с функциональной активацией структур мозга при различных видах стимуляции (двигательной, мыслительной и т. д.) [14, 18].

Наиболее частое последствие инсульта – двигательные расстройства в виде гемипарезов различной степени выраженности, которые приводят к значительному ограничению функциональной независимости и снижению качества жизни больных [6, 12, 17, 24]. Поэтому чрезвычайно актуальным является использование современных методик реабилитации для восстановления умеренных и легких двигательных нарушений (парезов), особенно тонких дви-

жений кисти, так как именно эти нарушения становятся ведущей причиной потери профессиональных навыков пациентов.

Среди современных методов двигательной терапии особый интерес представляет метод биоуправления с обратной связью по электромиограмме. В Институте неврологии РАМН этот метод применяется для обучения больных с постинсультными гемипарезами точностному схвату (сопоставлению большого и указательного пальцев кисти), который является ключевым навыком для тонких движений руки. Проводимые исследования показывают, что после курса тренировки у больных наблюдается повышение точности воспроизведения дозированного мышечного напряжения и улучшение мелкой моторики пальцев кисти паретичной руки [3, 8, 10]. Вместе с тем влияние этого вида обучения на реорганизацию двигательных структур мозга остается малоизученным.

Цель настоящей работы – анализ влияния различных видов восстановительной терапии на функциональную организацию двигательных систем в норме и у больных после ишемического инсульта (ИИ). Для этого нами впервые в стране была использована технология фМРТ.

Характеристика больных и методов исследования

В исследование были включены 32 пациента, обследованные и прошедшие курс восстановительной терапии в

Институте неврологии РАМН (средний возраст 54,5 года [50, 59]). Критериями отбора больных для данного исследования были:

- первичное острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу;
- супратенториальная локализация очага ИИ;
- давность ИИ от 1 до 6 месяцев (ранний восстановительный период);
- наличие в клинической картине умеренной или легкой степени гемипареза или монопареза руки, что позволяло больному правильно выполнять «двигательную парадигму» во время проведения фМРТ;
- отсутствие нарушений слуха или нарушений высших психических функций (сенсорная афазия), препятствующих пониманию инструкций;
- общие противопоказания для проведения МРТ.

Основным сосудистым заболеванием была артериальная гипертония и/или ее сочетание с атеросклерозом (27 человек, 84,4%), что обуславливало преобладание у обследованных больных атеротромботического и лакунарного подтипов ИИ – 26 пациентов из 32 (81,3%).

Всем 32 пациентам проводилась комплексная медикаментозная терапия в соответствии с методическими рекомендациями, разработанными в Институте неврологии РАМН [4, 7]. Основную группу составили 16 из 32 больных, которые получали только стандартную восстановительную терапию, включавшую массаж паретичных конечностей, нервно-мышечную электростимуляцию разгибателей кисти и пальцев и традиционную лечебную гимнастику, в том числе и упражнения, направленные на улучшения двигательных функций в руке. В группу сравнения были включены 16 пациентов, получавших терапию с использованием функционального тренинга. Функциональный тренинг проводился методом биоуправления с обратной связью по ЭМГ по методике, применяемой в Институте неврологии РАМН (10 занятий) [8]. Обе группы были сопоставимы по возрасту, тяжести неврологического дефицита, срокам начала и длительности лечения, объему медикаментозной терапии.

Всем больным проводилось комплексное клинико-инструментальное обследование, включающее: изучение жалоб, анамнестических данных, динамическое наблюдение с проведением неврологических осмотров, а также дополнительные методы исследования для уточнения подтипа ИИ (дуплексное сканирование магистральных артерий головы, эхокардиография, исследование особенностей гемореологии крови) [5, 7, 11]. Для объективизации степени выраженности клинических симптомов и динамики восстановительных процессов использовались следующие унифицированные международные шкалы: National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Barthel Index (BI), Motor Assessment Scale (MAS), Fugl-Meyer Scale (FMS).

МРТ головного мозга проводилась на томографе Magnetom Symphony (Siemens, Германия), создающем напряженность магнитного поля 1,5 тесла. фМРТ-исследование про-

водилось по стандартному протоколу; в данной работе была выбрана моторно-сенсорная периодическая парадигма, которая заключалась в противопоставлении большого пальца остальным пальцам кисти. фМРТ-исследование у всех больных проводилось при поступлении в стационар (первичное) и на следующий день после окончания курса восстановительной терапии – в среднем через 21–22 дня.

В исследовании в качестве «эталоны нормы» приняли участие также 32 здоровых испытуемых (средний возраст 26,8 года [22, 28]), шестнадцать из которых, как и больные группы сравнения, в течение 10 дней проходили целенаправленное обучение точностному схвату правой руки. фМРТ-исследование проводилось у здоровых испытуемых до и после окончания курса обучения.

Результаты и обсуждение

На основании данных литературы при анализе полученных результатов нами были выделены основные и дополнительные активационные зоны мозга [13, 14]. К основным отнесены сенсомоторная зона, дополнительная моторная зона, полушария мозжечка и базальные ганглии.

Функциональная реорганизация двигательных систем у здоровых лиц

В группе здоровых лиц сравнительный анализ фМРТ-данных показал, что целенаправленное обучение точностным движениям пальцев кисти приводит к усилению интенсивности сигнала основных активационных зон (в сенсомоторной области и в полушариях мозжечка), появлению дополнительных зон активации в полушариях мозжечка, часто сочетающихся с активацией в области червя мозжечка, усилению интенсивности сигнала или появлению активации в дополнительной моторной коре. Кроме того, у 85,7% исследованных лиц отмечено появление активации в области мозолистого тела и у 73% – в области премоторной коры.

Функциональная реорганизация двигательных систем в постинсультном периоде на фоне стандартной восстановительной терапии

В основной группе больных после курса стандартной восстановительной терапии при повторном фМРТ-исследовании, независимо от локализации инфаркта, было выявлено увеличение интенсивности основных активационных зон (в сенсомоторной области и в полушариях мозжечка) как для паретичной, так и для здоровой руки (рис. 1).

В области дополнительной моторной коры отмечалось либо увеличение интенсивности имевшихся до начала терапии активационных зон, либо появление новых для паретичной руки. Наибольшие изменения при повторном фМРТ-исследовании отмечены в зонах дополнительной активации, причем степень этих изменений зависела от локализации инфаркта.

Для всех пациентов было характерно возникновение дополнительной активации в области полушарий мозжечка. При этом во всех случаях с высокой степенью статистической значимости ($p = 0,0021$) была обнаружена положительная корреляция между степенью восстановления дви-

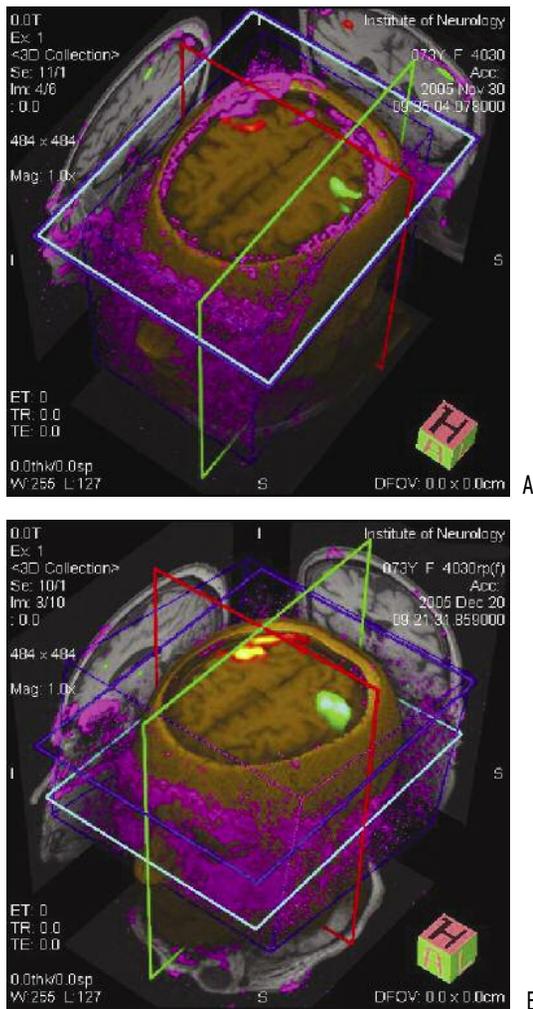


рис. 1: фМРТ больной М. до и после стандартной терапии (основная группа)
 А – до лечения, Б – после лечения. После проведенного курса стандартной терапии выявлено увеличение интенсивности основных активационных зон в сенсомоторной области как для паретичной, так и для здоровой руки.

гательного дефицита (по шкале MAS) и появлением дополнительных зон активации в полушариях мозжечка.

Усиление активации в области мозолистого тела было характерно для пациентов с подкорковыми (в области таламуса, внутренней капсулы) и корково-подкорковыми инфарктами. Появление зон активации после базисной терапии в области премоторной коры было характерно для пациентов с корково-подкорковыми инфарктами. Сопоставление данных динамики двигательного дефицита с появлением активационных зон в области мозолистого тела и премоторной коры не выявило корреляции между этими параметрами ($p = 0,17$). Возникновение дополнительной активации в этих зонах, вероятно, отражает варианты нейропластических процессов в зависимости от локализации очага поражения и требует дальнейшего углубленного изучения.

Таким образом, функциональная реорганизация двигательных структур после стандартной восстановительной терапии проявляется в билатеральном увеличении интенсивности активации в основных зонах (сенсомоторных и в области полушарий мозжечка) и в образовании дополни-

тельных зон. При этом возникновение или усиление активации в области дополнительной моторной коры и дополнительных зон активации в области полушарий мозжечка коррелирует с уменьшением двигательного дефицита в руке и является прогностически благоприятным признаком в отношении восстановления двигательной функции.

Функциональная реорганизация двигательных систем в постинсультном периоде при использовании функционального тренинга

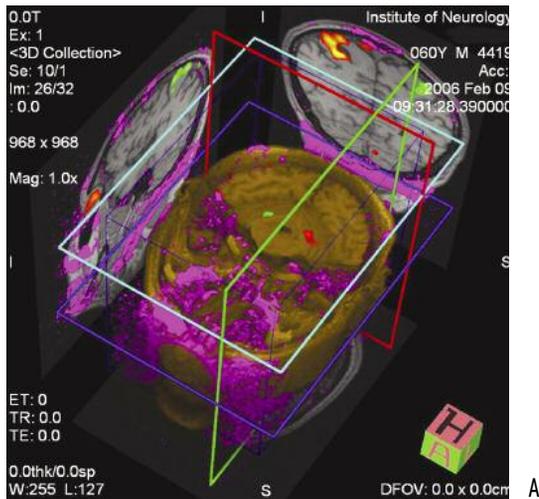
В группе сравнения после проведения курса восстановительной терапии с использованием функционального тренинга функциональная реорганизация двигательных систем заключалась в увеличении интенсивности активации основных зон (в области сенсомоторной коры, дополнительной моторной области и полушарий мозжечка) только для паретичной руки. Выраженность этих изменений не зависела от локализации инфаркта (рис. 2).

Для всех пациентов группы сравнения было характерно появление зон дополнительной активации в полушариях мозжечка и в передних отделах мозолистого тела. Степень интенсивности как основных, так и дополнительных активационных зон после целенаправленного обучения точностным движениям пальцев кисти была статистически значимо выше ($p = 0,001$), чем после курса стандартной терапии.

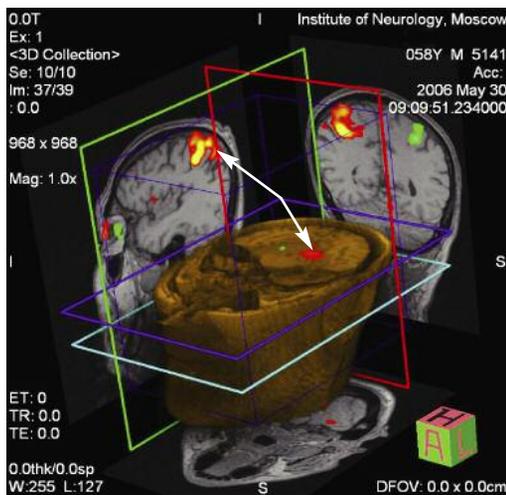
Появление дополнительных зон активации в области полушарий мозжечка коррелировало с улучшением двигательной функции руки, что имеет прогностическую значимость в отношении восстановления двигательного дефицита (аналогичные данные получены у пациентов и после стандартной восстановительной терапии).

Для сравнительной оценки эффективности стандартной терапии и восстановительной терапии с использованием функционального тренинга была изучена динамика восстановления двигательной функции у больных основной группы и группы сравнения. Первичный анализ выявил общее улучшение неврологического дефицита и функциональной активности (по шкалам NIHSS, BI, общий счет по шкале MAS) у всех пациентов, независимо от различий проведенной восстановительной терапии. Однако с учетом негрубой степени выраженности пареза у обследованных больных (легкая или умеренная) оценка неврологического дефицита в целом для сравнительного анализа двух групп пациентов представляется недостаточно информативной. Поскольку в двигательной парадигме, использованной при проведении фМРТ (так же, как и при обучении точностному схвату) участвуют мышцы кисти и пальцев, представляло интерес оценить степень восстановления движений избирательно для дистального отдела руки (шкала MAS – для кисти).

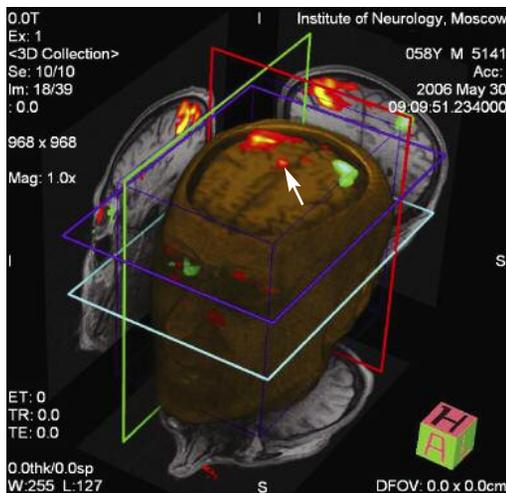
До начала курса восстановительного лечения степень нарушения движений в кисти у больных основной группы и группы сравнения достоверно не различалась и составляла 1,93 и 1,94 балла соответственно. После курса восстановительной терапии у больных основной группы, получавших стандартное лечение, функция кисти улучшилась до 4,3 балла, в то время как в группе сравнения, получавшей функциональный тренинг, двигательная функция кисти увеличилась до 8,9 балла (рис. 3).



A



B



B

рис. 2: фМРТ больного С. до и после функционального тренинга (группа сравнения)

А – до лечения, Б – после лечения. После проведенного функционального тренинга наблюдается увеличение интенсивности активации основных зон (стрелки) только для паретичной руки (в ипсилатеральном инфаркте полушария). В – появление активации области дополнительной моторной коры (стрелка) после функционального тренинга.

Анализ динамики восстановления показал, что степень восстановления движений кисти (наиболее тонких и трудных для восстановления) после функционального тренинга достоверно выше, чем после курса стандартной восстановительной терапии. Иными словами, можно говорить о более целенаправленном и универсальном действии терапии, основанной на использовании обучения с помощью метода биоуправления по ЭМГ. Это положение подтверждается данными фМРТ-исследования, при котором выявлено влияние функционального тренинга только на представительство паретичной руки.

По данным литературы, усиление зон активации на стороне инфаркта, которое было отмечено нами у пациентов после прохождения функционального тренинга, имеет положительное прогностическое значение и коррелирует с хорошим восстановлением, в отличие от усиления активации непораженного полушария [15, 18, 21].

Заключение

Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что возникновение или усиление активации в области дополнительной моторной коры и дополнительных зон в области полушарий мозжечка после различных видов восстановительной терапии является важным нейровизуализационным эквивалентом и предиктором восстановления двигательных функций. Нами показана возможность более направленного и эффективного воздействия на процессы функциональной реорганизации двигательных структур с помощью метода функционального тренинга. Можно заключить, что активное внедрение метода функционального тренинга в программы двигательной реабилитации позволит оптимизировать восстановительные процессы и механизмы нейропластичности, особенно у больных с легкими и умеренными парезами и нарушением мелкой моторики руки.

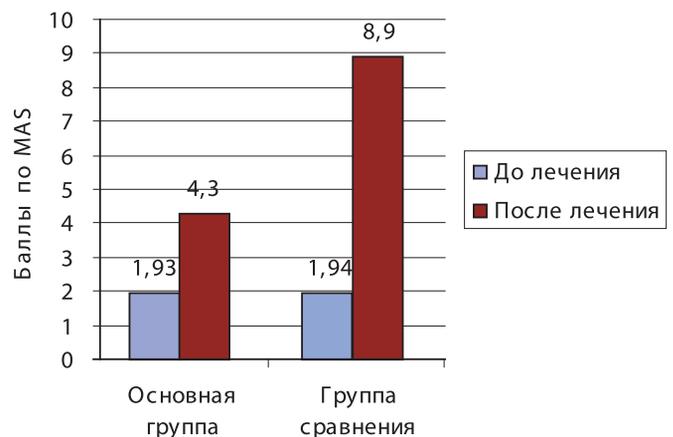


рис. 3: Средние значения степени нарушения двигательной функции кисти (в баллах по шкале MAS) до и после проведения восстановительной терапии в сопоставляемых группах больных

Список литературы

1. Адрианов О.С. О принципах структурно-функциональной организации мозга. М.: Медицина, 1999.
2. Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем. М.: Медицина, 1975.
3. Гусарова М.В., Черникова Л.А., Ланская Л.Д., Иоффе М.Е. Применение метода биоуправления с обратной связью по электромиограмме при тренировке точностного схвата у больных с постинсультными гемипарезами. В кн.: Медицинская реабилитация пациентов с заболеваниями и повреждениями опорно-двигательной и нервной систем. М., 2004: 367–369.
4. Кадыков А.С. Реабилитация после инсульта. Российский мед. журн. 1997; 1: 24–27.
5. Кадыков А.С., Черникова Л.А., Кугоев А.И. и др. Основные принципы и условия ранней реабилитации больных, перенесших инсульт. В кн.: Актуальные проблемы неврологии. Фрунзе, 1989: 83–85.
6. Столярова Л.Г., Ткачева Г.Р. Реабилитация больных с постинсультными двигательными расстройствами. М.: Медицина, 1978.
7. Суслина З.А., Пирадов М.А., Танашиян М.М. Принципы лечения острых ишемических нарушений мозгового кровообращения. В кн.: Очерки ангионеврологии / Под ред. З.А. Суслиной. М.: Атмосфера, 2005: 206–215.
8. Черникова Л.А. Современные технологии двигательной реабилитации больных, перенесших инсульт. В кн.: Суслина З.А. (ред.) Очерки ангионеврологии. М.: Атмосфера, 2005: 259–267.
9. Черникова Л.А., Некрасова Е.М. Метод электромиографической обратной связи при постинсультных двигательных нарушениях. Журн. невропатол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 1988; 9: 46–48.
10. Черникова Л.А., Шарыпова Т.Н., Разинкина Т.П., Торопова Н.Г. Воздействие некоторых физических методов лечения на состояние центральной гемодинамики у больных, перенесших инсульт. В кн.: Немедикаментозные методы медицинской реабилитации. Харьков, 1990: 113–114.
11. Adams H., Adams R., Zoppo G.D. Guidelines for the early management of patient with ischemic stroke. Stroke 2005; 36: 916–923.
12. Cabeza R., Daselaar S.M., Dolcos F. et al. Task-independent and task-specific age effects on brain activity during working memory, visual attention and episodic retrieval. Cereb. Cortex 2004; 14: 364–375.
13. Calautti C., Leroy F., Guinestre J.-Y. et al. Sequential activation brain mapping after subcortical stroke: changes in hemispheric balance and recovery. NeuroReport 2002; 12: 3883–3886.
14. Calautti C., Naccarato M., Jones P.S. et al. Relationship between motor deficit and hemisphere activation balance after stroke: A 3T fMRI study. Neuroimage 2007; 34: 322–331.
15. Carey J.R., Greer K.R., Grunewald T.K. et al. Primary motor area activation during precision-demanding versus simple finger movement. Neurorehabil. Neural Repair 2006; 20: 361–370.
16. Feydy A., Carlier R., Roby-Brami A. et al. Longitudinal study of motor recovery after stroke: recruitment and focusing of brain activation. Stroke 2002; 33: 1610–1617.
17. Jang S.H., Ahn S.H., Ha J.S. et al. Perinfarct reorganization in a patient with corona radiata infarct: a combined study of functional MRI and diffusion tensor imagetractography. Restor. Neurol. Neurosci. 2006; 24: 65–68.
18. Kim Y.H., You S.H., Kwon Y.H. et al. Longitudinal fMRI study for locomotor recovery in patients with stroke. Neurology 2006; 67: 330–333.
19. Nair D.G., Fuchs A., Burkart S. et al. Assessing recovery in middle cerebral artery stroke using functional MR. I. Brain. Inj. 2005; 19: 1165–1176.
20. Ohnishi T., Matsuda H., Asada T. et al. Functional anatomy of musical perception in musicians. Cereb. Cortex 2001; 11: 754–760.
21. Platz T., Eickhof C., van Kaick S. et al. Impairment-oriented training forearm paresis after stroke: a single-blind, randomized, controlled multicentre trial. Neurologie & Rehabilitation 2004; 4: 9–15.
22. Shumway-Cook A., Woollacott M.H. Motor control. Theory and practical applications. Lippincott, 1995.
23. Ward N., Frackowiak R. Age-related changes in the neural correlates of motor performance. Brain 2003; 126: 873–888.
24. Ward N.S., Newton J.M., Swayne O.B. et al. Motor system activation after subcortical stroke depends on corticospinal system integrity. Brain 2006; 129: 809–819.
25. Zemke A., Heagerty P., Lee C., Cramer S. Motor reorganization after stroke is related to side of stroke and level of recovery. Stroke 2003; 34: 23.

Influence of rehabilitation therapy on functional organization of motor systems after stroke

S.N. Busheneva, A.S. Kadykov, L.A. Chernikova

Institute of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Key words: ischemic stroke, functional MRI, neuroplasticity, rehabilitation therapy, EMG biofeedback.

Functional MRI (fMRI) was applied to study mechanisms of functional reorganization of motor systems after ischemic stroke (IS) as the result of rehabilitation. Two groups of patients with IS were recruited: 16 patients on standard restorative therapy (basic group) and 16 patients on functional training – EMG biofeedback (comparison group). In addition, functional training was given to 14 healthy individuals (normal control). In controls, an increase in signal intensity from main activation zones and appearance of characteristic additional activation zones in cerebellar hemispheres, corpus callosum and premotor cortex was noted. In patients after basic rehabilitation, an increase in signal intensity from main activation zones in sensorimotor area and

cerebellar hemispheres was revealed for both affected and non-affected hand, irrespective of IS localization. In patients after functional training, the reorganization of functional motor system consisted in an increase in signal intensity of main activation zones only in the ipsilesional hemisphere; expressiveness of these changes did not depend on IS localization. The degree of motor recovery of the hand after functional training was significantly higher than after the basic course of rehabilitation therapy. So, neuroimaging (fMRI) and clinical analysis showed directional and effective influence of the functional training method on the processes of motor system reorganization.

Расстройства психики при эпилепсии

Сообщение I

В.А. Карлов

Московский государственный медико-стоматологический университет, г. Москва

Изменения психики относятся к важнейшим, хотя и не облигатным, клиническим проявлениям эпилепсии. Они отличаются вариабельностью, взаимосвязью с определенными формами заболевания и видами приступов, а также значительным влиянием на качество жизни больных. Точная оценка этих расстройств в каждом конкретном случае важна для проведения дифференциальной диагностики, определения прогноза болезни и назначения адекватной терапии. В статье на основании обширного собственного опыта и литературных данных предложена классификация разнообразных иктальных, интериктальных и постиктальных психических нарушений, представлена детальная феноменология расстройств психики при эпилепсии, проанализированы соответствующие факторы риска.

Ключевые слова: эпилепсия, расстройства психики, факторы риска.

1. Феноменология и классификация психических расстройств при эпилепсии

В определении эпилепсии указывается, что это заболевание характеризуется повторными эпилептическими припадками и сопровождается другими клиническими и параклиническими проявлениями: среди первых важнейшими являются изменения психики. Это весьма частые, но отнюдь не облигатные расстройства, которые являются чрезвычайно вариабельными. А.И. Болдырев [2], изучавший ранние проявления эпилепсии, отметил отсутствие изменений психики в 14% случаев и лишь у 19,3% больных ведущими были замедленность и тугоподвижность психических процессов. Автор справедливо замечает, что свойственные эпилепсии характерологические изменения проявляются, главным образом, в процессе развития болезни, на более поздних стадиях. Начальной же стадии заболевания в целом свойственна фрагментарность психических нарушений; на этом этапе еще нет грубого и тотального нарушения психических функций – интеллекта, памяти, аффективной сферы и характера.

На более поздних стадиях заболевания, как правило, оказывают влияние особенности течения эпилепсии. Так, у больных с относительно неблагоприятным течением обнаруживают элементы мнестико-интеллектуального дефицита, а также такие психические изменения, как вязкость, ригидность, обстоятельность мышления, педантичность, эгоцентризм, хотя черт эпилептического слабоумия еще пока нет.

В то же время наблюдается и обратное, а именно: относительно благоприятное течение заболевания при отсутствии полиморфизма припадков и их невысокой частоте. Заболевание давностью 15 лет и более может сопровождаться лишь незначительными изменениями психики; больные способны сохранять высокую степень социальной адаптации. А. Matthes [96] указал, что около 50% больных по своим личностным характеристикам не отличаются от среднего уровня популяции и к ним может быть отнесено

положение: больной эпилепсией – обычный человек, с которым иногда случается нечто необычное. Среди обратившихся к нам 280 пациентов с длительностью заболевания 10–25 лет 56 человек (20,4%) отличались повышенной успеваемостью в учебных заведениях (при заболевании с детства), успешно работали в качестве инженеров, конструкторов, менеджеров, ученых, занимали высокие административные посты.

Справедливым можно признать утверждение А.С. Петрухина [17] о том, что при эпилепсии нет прямой связи между выраженностью органического поражения мозга и прогрессивностью течения болезни, и характер психологических и когнитивных нарушений зависит от длительности персистирувания припадков и формы заболевания. Массивные изменения психики могут выявляться даже при отсутствии эпилептических припадков в случаях персистирувания эпилептиформной активности в ЭЭГ.

Вместе с тем следует учитывать, что такая сложная категория, как психика больного эпилепсией, отражает влияние комплекса факторов, куда помимо эпилептогенного поражения, специфическим образом измененной функции нейронов и нейронных ансамблей, локализации поражения, характера и частоты припадков входят также преморбидные особенности личности, реакция на болезнь, нарушения в микросоциальной сфере и др. Подчеркивается роль постоянной фрустрации, ощущения угрозы нарушения в личной и социальной жизни и как реакция на это – чувство горечи и гнев на судьбу [15, 84, 129].

Связь органического и психического при эпилепсии всегда преломляется реакциями самого мозга – его генетической конституцией и психологическим каркасом личности, а также психологическими механизмами защиты, которые возникают при взаимодействии ребенка, больного эпилепсией, с окружающим обществом [17]. По данным С.А. Громова [3], 25% больных эпилепсией адекватно относятся к себе и своему заболеванию, обладают достаточными возможностями самоконтроля и саморегуляции и, соответственно, хорошей социальной адаптацией. У 50%

больных преобладает фиксация на жизненных затруднениях, в том числе на болезни, с реакцией самообвинения, чувством неполноценности. У остальных 25% больных отмечаются значительная переоценка своих возможностей и высокий уровень притязаний; при затруднениях они проявляют склонность к реакциям обвинения окружающих, обнаруживают агрессивные тенденции, упорно добиваются своих прав, считая себя борцами за справедливость.

Таким образом, нарушения психики различного спектра – весьма частое явление при эпилепсии. Особенно неблагоприятно их влияние в детском возрасте, где, по данным клиник Калифорнийского университета, они достигают 60% [104].

Регистр психических нарушений при эпилепсии крайне широк. В свое время я считал наиболее удобным для практического врача разделить их на пароксизмальные и непароксизмальные – периодические и хронические [9]. В их происхождении, как указывалось выше, играют роль разнообразные факторы. Эксперты ВОЗ во главе с Н. Gastaut [21] указали на ведущее значение следующих из них:

– Органические поражения головного мозга, в особенности лимбической системы, следствием чего могут быть как сами эпилептические припадки, так и нарушения психики.

– Эпилептический фокус, навязывая свой режим работы всему мозгу или значительной его части, дезорганизует его функцию, что может проявляться в поведенческих и других расстройствах, протекающих в сочетании с эпилептическими припадками или без них. Большим успехом Международной противэпилептической лиги стала дефиниция эпилептической энцефалопатии как состояния, при котором эпилептиформные разряды сами по себе могут вызывать прогрессирующие нарушения неврологических и психических функций. Хирургическое удаление эпилептического очага при симптоматической эпилепсии, а в некоторых случаях всего полушария, продуцирующего эпилептиформную активность (гемисферэктомия), как правило, сопровождается той или иной степенью регресса расстройств психики.

– Диагноз эпилепсии, который является ярлыком и ведет к ряду ограничений в повседневной жизни и профессиональной деятельности. В конечном счете это вызывает у больного фрустрацию, сопровождается депрессией и другими психическими нарушениями, не говоря уже о роли самого припадка как постоянной угрозы для здоровья больного и его социального благополучия.

– Антиэпилептические препараты (АЭП), которые могут вести к снижению внимания, темпа психических процессов и к другим нарушениям.

Наконец, не исключена роль генетического фактора, способного вызывать как эпилептические припадки, так и изменения психики. В свете полученных нами совместно с Л.Р. Зенковым данных о ЭЭГ-паттерне генетической пре-

драсположенности к эпилепсии – повышение мощности всех ритмов ЭЭГ, но преимущественно левой части спектра – такую возможность следует признать вероятной [13].

Результаты обследования наблюдаемых нами больных подтверждают значение в развитии расстройств психики при эпилепсии характера, частоты припадков и особенностей их распределения в цикле сон – бодрствование (полиморфные, преимущественно судорожные и частые припадки, повторяющиеся во сне и при бодрствовании). Четко выявляется роль формы эпилепсии и, соответственно, локализации и размеров эпилептогенного поражения. Так, дисфории отмечены нами при височной эпилепсии в 3,5 раза чаще, чем при джексоновской. Особенно отчетливо проявляется роль этих факторов при эпилептических психозах: наиболее часто они возникают при локализации поражения в ринэнцефальных структурах (лимбическая эпилепсия), обширных поражениях, двусторонних и левосторонних очагах [9, 16, 33].

При формах эпилепсии с генерализованными припадками без фокального начала и без выраженных признаков органического поражения мозга (миоклоническая эпилепсия юношеского и подросткового возраста, детская абсансная эпилепсия) психические нарушения наблюдаются крайне редко и могут иметь свои особенности. Например, для юношеской эпилепсии характерны черты пуэрильности, недооценки болезни и даже мягкой эйфории, что ведет к затруднениям в социальной интеграции, плохому партнерству с врачом и нарушению рекомендованного режима [73]. В.В. Калинин [7] определил своеобразие психики при ювенильной миоклонической эпилепсии как проявление лобного синдрома.

Различная локализация эпилептических очагов может оказывать значительное влияние на тип психотического синдрома: при фронтобазальных очагах возникают преимущественно параноидные, при височных – депрессивные, при сагиттальных – гипоманические психотические расстройства [110].

L. Marsh и V. Rao [95] на основании обзора современных публикаций приводят следующее разделение психических нарушений у больных эпилепсией – *иктальные, постиктальные и интериктальные* (таблица 1). В то же время в их классификации отсутствуют характеристики хронических расстройств.

Следует иметь в виду, что интериктальные и постиктальные события часто сочетаются у одного и того же пациента. Например, по данным А.М. Kanner [76], интериктальная тревога имела место у 1/3 пациентов с постиктальной тревогой.

Отмечено частое сочетание расстройств различного регистра. Так, 73% пациентов с депрессивными расстройствами имеют тревожные нарушения [76]. Из 100 больных с фармакорезистентной парциальной эпилепсией, которых проследил А.М. Kanner [76], у 45% отмечены постиктальные симптомы тревоги: у 2/3 – генерализованная тревога и/или панические атаки, у 10% – компульсивные проявления и у 29% – постиктальная агорофобия.

Все это наряду с самими припадками приводит к нарушениям в социальной сфере, физическим и душевным страданиям.

таблица 1: Психические нарушения при эпилепсии

Иктальные	Постиктальные	Интериктальные
тревога	помрачение сознания	большая депрессия
ощущение страха	депрессия	дистимические нарушения
припадки ужаса	возбуждение	синдром атипичной депрессии
панические атаки	паранойя	генерализованные тревожные расстройства
депрессия	галлюциноз	обсессивно-компульсивные нарушения
сексуальное возбуждение	мания	фобии
паранойя	агрессия /насилие	конверсионные нарушения
иллюзии		лекарственно индуцированные состояния
смех		психотические симптомы
форсированное мышление		агрессии / насилия
обсессия		
deja vu и другие переживания		
помрачение сознания		
агрессия / насилие		

2. Иктальные психические расстройства

Пароксизмальные (иктальные) психические расстройства входят в структуру эпилептического припадка, или являются его изолированным проявлением, либо развиваются непосредственно после припадка.

Иктальные психические расстройства разнообразны. В историческом плане одно из наиболее ярких иктальных описаний, а именно *dream states* — сноподобные состояния, было сделано Джексоном. Он доказал связь этого типа припадков с поражением медиобазальных височных структур (крючка гиппокампа). Как справедливо указывали L. Marsh и V. Rao [95], эти припадки часто годами не связывают с эпилепсией, пока не присоединятся более очевидные проявления болезни, обычно судорожные приступы.

Среди иктальных расстройств хорошо известны эмоциональные нарушения: эйфория, восторг, депрессия, а также религиозные или космогонические представления, скачка мыслей и пр. Однако наиболее частые иктальные проявления — тревога и страх. По данным J. Engel [50], более трети больных с парциальными припадками ощущают страх. По нашим данным, страх как изолированное проявление эпилептического приступа наблюдается у 8% больных с височной долевой эпилепсией, а как компонент более сложного парциального припадка — у 32% больных пациентов. D. Williams [141] также считал иктальный страх наиболее частым психическим проявлением приступа. Специфическими его характеристиками являются: витальный необъяснимый характер; качественное отличие переживания страха по сравнению со ситуационно-индуцированным страхом; сопровождение выраженными вегетативными проявлениями [30]. Есть указания, что иктальный страх более част при правополушарных височных очагах [66]. От панических атак эпилептический страх отличается спонтанностью, стереотипностью, кратковременностью.

Значительно реже проявлением эпилептического приступа может стать иктальная депрессия — от мягкой до выраженной. Она может быть изолированным проявлением либо непосредственно предшествовать сложному парциальному или вторично генерализованному припадку. Иктальная депрессия может быть одним из проявлений неконвульсивного эпилептического статуса, а именно, сложных парциальных припадков и часто сочетается с суицидальными попытками [29, 100].

W. Penfield и P. Perot [106] были первыми, кто воспроизвел электрической стимуляцией глубоких структур височной доли характерные эмоциональные, когнитивные и перцептуальные расстройства. Как правило, иктальная психическая симптоматика сочетается с другими проявлениями парциальных припадков. Тем не менее у некоторых больных проходят годы, прежде чем развиваются очевидные приступные проявления, дающие основание предположить диагноз эпилепсии. Таким образом, ошибочная диагностика эпилептического симптома как психотического состояния может быть обычной, когда имеются аффективные расстройства, девиантное поведение [134].

Иктальные психические расстройства начинаются внезапно, без провокации, характеризуются кратковременностью (1–3 мин), кончаются внезапно, не поддаются контролю, поведенческие и эмоциональные нарушения во время приступа стоят вне контекста ситуации. Таким образом, опорные признаки диагностики эпилептических иктальных психических расстройств такие же, как у других эпилептических пароксизмов: спонтанность, стереотипность, внезапность начала и окончания, кратковременность. Это контрастирует с неэпилептическими пароксизмами — вспышками гнева, паническими атаками и др., часто провоцируемыми психоэмоциональными факторами. A. Galassi [57] недавно описал эпилептический амнестический синдром: состояние, подобное транзиторной глобальной амнезии, но более частое, короткое, наступающее после эпилептического припадка и хорошо отвечающее на противосудорожное лечение.

Иктальные психические состояния могут носить пролонгированный характер, в частности, сумеречные состояния как проявление статуса припадков.

В таблице 2 систематизированы иктальные сумеречные состояния как проявления статуса различных припадков [96].

Могут быть исключения: иктальные психические симптомы, которые пролонгируются постиктально; важные жизненные события могут триггировать любой эпилептический приступ [53, 97]. Диагнозу помогают ЭЭГ, постпароксизмальное повышение уровня пролактина в сыворотке крови. Регистрация ЭЭГ-активности во время психического расстройства при видео-ЭЭГ мониторинге, как правило, дает окончательное доказательство эпилептического события.

Чтобы избежать ошибок и не принять эпилептический припадок за первичное психотическое расстройство, требуется тщательный клинический анализ. Следует иметь в виду, что пароксизмальные психические расстройства принимают затяжной характер, если они — проявление не единичного припадка, а серии, и тем более статуса эпилептических припадков. Так, неконвульсивный статус парциальных припадков может манифестировать себя страхом, изменением настроения, автоматизмами или психозами, которые напоминают острые шизофренические или маниакальные эпизоды [131]. Такие пациенты могут выполнять простые поведенческие действия и отвечать на команду и вопросы. Абсансный статус проявляется помрачением сознания, ступорообразным состоянием, может сочетаться с флюктуирующим состоянием возбуждения, морганием, подергиванием век и глазных яблок. В дифференциально-диагностическом плане важно, что психотические и

таблица 2: Иctalные сумеречные состояния

Форма эпилептического статуса (тип припадка)	ЭЭГ	Моторные проявления
Младенческий спазм	Гипсаритмия	Нерегулярные миоклонии глазных мышц, кивки или короткие тонические судороги.
Миоклонически-астатические припадки	Вариант комплексов «пик-волна». Постоянная или прерывистая гипсаритмия.	Билатеральные нерегулярные миоклонии (часто периоральные или в руках), политопические миоклонии, атонические припадки, короткие тонические припадки. Возможны простые действия.
Абсансы	Регулярные, генерализованные, 2,5–4 в секунду, комплексы «пик-волна» (постоянные или прерывистые).	Мягкие ритмические миоклонии с частотой 3 в секунду, особенно в мимической мускулатуре и руках.
Миоклонические пропульсивные припадки	Непостоянные полиспайки или полиспайк-волны с короткой последовательностью чередования.	Мягкие билатеральные миоклонии, особенно в области плечевого пояса и рук.
Психомоторные припадки	Генерализованная дизритмия с преимущественным замедлением ритмов.	Простые и сложные автоматизмы, сценические действия.

аффективные нарушения отсутствуют. Во всех подобных случаях, как и при поведенческих эмоциональных расстройств, вызванных «электрическим эпилептическим статусом», диагноз решается с помощью видео-ЭЭГ мониторинга [5, 14].

Ошибочный диагноз эпилепсии может быть поставлен при транзиторных ишемических эпизодах и других состояниях, при которых уменьшено реагирование (кататонические состояния, депрессия или делирий) [122].

3. Основные интериктальные психические расстройства

3.1. Депрессия и тревога

Хотя депрессивные и тревожные проявления могут встречаться в качестве пароксизмальных (иктальных) событий, они, пожалуй, являются самым частым психотическим расстройством в интериктальной фазе болезни. В то же время, как справедливо заметил F.G. Gilliam et. al. [61], большинство пациентов не подвергаются скринингу на предмет депрессии, в связи с чем лишь небольшая их часть получает соответствующее лечение. O. Devinsky [43] отмечает, что в 54% случаев депрессия не распознается и только 17% больных получают антидепрессанты.

В таблице 3 приводятся факторы, влияющие на риск развития депрессии у лиц с эпилепсией [95], с нашими уточнениями и добавлениями.

Проведенное нами первое в России исследование качества жизни больных эпилепсией показало, что основным фактором риска депрессии является страх припадка, связанный с его непредсказуемостью и потенциальной угрозой

таблица 3: Факторы риска развития депрессии при эпилепсии

Биологические	Психо-социальные	Ятрогенные
возраст дебюта эпилепсии	страх припадка	некорректируемое лечение
длительность эпилепсии	ощущение	политерапия АЭП
тип припадка	беспомощности в обучении	уровень АЭП в плазме крови
форма эпилепсии		хирургия эпилепсии
латерализация очага	снижение социальной поддержки	
полиморфизм припадков	безработица	
генерализованные судорожные припадки		
когнитивная дисфункция		

для здоровья и социального благополучия; при этом важна не частота припадков, а прежде всего их судорожный характер. Существенное значение придается психо-социальным факторам: качеству социальной поддержки, низкой самооценке, стигматизации под влиянием эпилепсии и др. [15]. В исследовании J.C. Srameg [40] показано наличие иктальной связи между депрессией и плохим качеством жизни.

Различают большую депрессию и атипичный депрессивный синдром (малая или лавированная депрессия). Последняя характеризуется периодами пониженного настроения с относительно мягкими проявлениями в когнитивной и эмоциональной сферах. Превалирующая черта — ангедония, т.е. неспособность испытывать удовольствие. По материалам J. Gilliam et. al. [61], только интериктальная депрессия встречается у 25–55% больных эпилепсией.

Большая депрессия, по некоторым данным, встречается у 90% больных эпилепсией со сложными парциальными приступами [138]. Характерны слезливость, беспомощность, суицидальные мысли, нарушения сна, аппетита и другие. Возможны агрессивные проявления, безрассудные поступки, злоупотребление алкоголем [95]. Способствующими факторами являются депрессия у родственников первой степени родства и стрессогенные жизненные события. В то же время и другие факторы могут способствовать развитию депрессии при эпилепсии, в частности, некоторые личностные расстройства и, конечно же, стигматизация в связи с диагнозом эпилепсии и самой болезнью [61]. S. Yamamoto et al. [144] наблюдали пациентов, у которых депрессия была дебютом височной эпилепсии.

Следует отметить, что депрессия может быть реакцией на диагноз эпилепсии (реактивная депрессия), и это рассматривается как нормальный феномен. Важность своевременной адекватной диагностики и, соответственно, лечения вытекает из того факта, что суицидальные действия отмечаются у больных эпилепсией в 4 раза чаще, а при мезиальной височной эпилепсии — в 25 раз чаще, чем в общей популяции [64]. Впрочем, исследования детской популяции, где установлено 10-кратное превышение частоты суицидов у больных эпилепсией, не подтверждают облигатной связи с тяжестью эпилепсии, а скорее связывают это с ее ранним началом [102].

Наряду с депрессией тревожные расстройства — частое явление при эпилепсии. В отличие от тревожных форм неврозов, при которых тревога в конечном счете теряет связь с вызвавшей ее психогенией и становится сама по себе самоподдерживающим фактором, тревожные наруше-

ния при эпилепсии связаны с эпилепсией как болезнью. Если тревожные расстройства при неврозе проявляются в виде манифестных состояний ожидания, то тревога у больных эпилепсией, как правило, сочетается со страхом перед непредсказуемым припадком, а также вытекающими из заболевания стигматизацией и психо-социальными трудностями. По данным R.J. Mitten и G.E. Locke [101], тревога при эпилепсии может быть проявлением специфических синдромов, таких как обсессивно-компульсивный синдром, агорафобия, специфические фобии и т.д.

В литературе есть данные о связи психо-эмоциональных расстройств с поражением лимбической системы, височнодолевой эпилепсией, левосторонней латерализацией и, возможно, с сопутствующим поражением лобной доли. Однако G.I. Perini и R. Mendius [107], O. Devinsky и V. Vazquez [45], R.E. Torga [129] указывали, что синдром тревоги также проявляется при первичногенерализованной эпилепсии. Здесь следует сделать одну оговорку: среди больных с абсансной эпилепсией мы не видели пациентов с тревожными расстройствами, в то время как при первичногенерализованных судорожных припадках они встречались у 40% больных, главным образом, с приступами бодрствования. Это указывает на главенствующую роль в возникновении тревоги судорожного припадка в связи с его угрозой для здоровья (травмы, ожоги и т.д.) и социального благополучия.

3.2. Дистимические нарушения

Дистимия (thymos – настроение, чувство) определяется как преходящее расстройство настроения без видимых причин, преимущественно с преобладанием отрицательных эмоций [23]. В то же время в отечественной литературе, по крайней мере, по отношению к больным эпилепсией, применяется термин дисфория (phoria – раздражение, досада) [24].

Среди интериктальных расстройств у наблюдавшихся нами больных дисфории занимают третье место после депрессии и страха. Очевидна зависимость от форм эпилепсии (симптоматическая, как правило, мезиальная височная), типа припадков (сложные парциальные приступы, вторичногенерализованные приступы) и длительности болезни. Дисфорические состояния могут также возникать в постиктальном периоде либо предшествовать эпилептическому припадку.

Нами среди 127 больных с мезиальной височной эпилепсией периодические дистимические расстройства выявлены у 33 человек (24%), а среди 53 пациентов с префронтальной эпилепсией – только у 8 (14,4%). Основным фактором риска были: органические поражения мозга, высокая частота и асинхронность припадков, также как и неадекватная терапия в прошлом и психические расстройства в семье. При этом у 10 больных с генерализованными тонико-клоническими приступами с их циклическим повторением наблюдались альтернативные отношения между припадками и дистимическими расстройствами. Таким образом, в действительности могут иметь место не только альтернативные психозы, но и альтернативные дисфории [12].

Тоскливо-злойный аффект, угрюмое недовольство обычно тяжело переносятся самими больными и создают тяжелую обстановку в семье. Меньшее социальное значение имеют

гораздо более редкие дисфории с позитивными эмоциональными переживаниями – гипоманиакальные (иногда экстатические) состояния, т.е. восторженное настроение, ощущение счастья, радости, блаженства. Возможно чередование различных дисфорических состояний у одного и того же больного.

Следует также отметить частоту интериктальных панических нарушений у больных эпилепсией. По данным P.D. Pariente et al. [105], в США в популяции больных эпилепсией панические нарушения встречаются в 21 раз чаще, чем в общей популяции. Речь идет о периодических расстройствах, имеющих все черты панических атак: ощущение нехватки воздуха, сердцебиение, озноб, страх смерти и т.д. Отличаются они от эпилептических вегетативных пароксизмов затяжным характером: если вегетативные эпилептические приступы длятся 1-2 минуты, то панические атаки – десятки минут и более и, как правило, купируются только с приездом бригады скорой помощи. Панические атаки при эпилепсии могут характеризоваться чрезвычайной стойкостью. Эпилептические приступы с паническими атаками среди женщин отмечены нами в 5 раз чаще, чем среди мужчин; несколько пациентов оказались труднокурабельными и велись нами совместно с психотерапевтом. У всех была диагностирована височнодолевая эпилепсия.

3.3. Психозы и другие психотические расстройства

Можно полностью согласиться с мнением А.И. Болдырева [2] о том, что в происхождении психотических расстройств при эпилепсии имеют значение не только длительность заболевания и тяжесть эпилептического процесса, но и недостаточно адекватное лечение, и что психозы представляют собой осложнения эпилепсии. Определенную роль могут играть и другие факторы – неблагоприятные экзогенные воздействия (физические травмы, инфекции, интоксикации), психогенные факторы, нарушения микро-социальных отношений, наследственность и пр. Острые психозы могут продолжаться от нескольких часов до нескольких суток (транзиторные психозы), либо имеют большую продолжительность (приступообразные психозы). У одних больных они протекают более, а у других менее благоприятно. Неблагоприятное течение наблюдается, в частности, при злоупотреблении алкоголем, органическом поражении мозга в детстве, появлении признаков интеллектуального дефицита, преобладании кататонических расстройств [2, 6, 34].

По данным К. Kanemoto et al. [75], наиболее частыми психотическими нарушениями при эпилепсии являются интериктальные психозы (психотический вариант периодических расстройств). Наибольшую опасность представляют острые психотические состояния, во время которых возможны акты насилия, жестокости, агрессии или аутоагрессии (обычно суицидальные попытки).

Для височнодолевой эпилепсии факторами риска интериктальных психозов могут служить ранний дебют эпилепсии (10 лет и ранее) и пролонгированные фебрильные судороги, а в целом по всем формам симптоматической эпилепсии – вегетативная и обонятельная аура, сложные парциальные приступы, височные ЭЭГ-очаги, иктальные страхи и др. [67, 84]. Можно согласиться с мнением К. Kanemoto et al. [75], что эти данные имеют значение не сами по

себе, а лишь постольку, поскольку они свидетельствуют о преобладании височного долевой эпилепсии. Авторы указывают, что данные феномены — молчаливые признаки височного долевой эпилепсии и, скорее всего, связаны с вовлечением лимбической системы. Абсолютное превалирование интериктальных психозов у больных височной эпилепсией в представленном исследовании хорошо согласуется с данными других специализированных клиник [128, 103, 121, 43].

В качестве факторов риска интериктальных психозов также рассматриваются нижеследующие факторы.

А. Форма эпилепсии. В большинстве работ подчеркивается преобладание психических расстройств при височной эпилепсии, в особенности с мезиальным височным склерозом (МВС). F.A. Gibbs et al. [59] среди 1675 больных выявили эпилептические психозы у 12% пациентов с височной эпилепсией и лишь у 1% с генерализованной. E. Slater и A.W. Beard [123] подтвердили это своими материалами. Однако имеются и противоположные данные. Так, по результатам некоторых исследований, МВС обнаруживается одинаково часто у больных с интериктальными психозами и без них [34]. Более того, по данным D.C. Taylor [127], у больных эпилепсией с шизофреноподобными психозами МВС встречается реже, чем у больных без психозов. В настоящее время считается, что интериктальные психозы — удел симптоматической локализованной эпилепсии, и значительно реже они возникают при идиопатической эпилепсии. P. Wolf [143] указывал на обратное взаимоотношение, однако K. Kanemoto et al. [74], тщательно проанализировав эти материалы, пришли к выводу, что причина была в лечении этосуксимидом, вызывавшим альтернативные психозы.

Б. Возраст дебюта. Указания на значение более молодого возраста больного к моменту дебюта эпилептических припадков имеется в ряде работ [123, 131, 121]. N. Adachi et al. [25] провели специальные исследования методом «случай — контроль». Ими было убедительно показано, что для развития психозов имеет значение возраст дебюта заболевания, обычно 14—15 лет.

В. Латерализация очага. P. Flor-Henry [54] впервые обнаружил при интериктальных психозах преобладание левополушарных поражений. На это же позже указали M. Trimble и M. Perez [132]. Нами подобный факт был обнаружен при другом осложнении эпилепсии — эпилептическом статусе [10, 11]. По-видимому, такая латерализация поражения определяет большую агрессивность эпилептических очагов и повышенный риск развития как интерпароксизмальных психозов, так и эпилептического статуса.

Г. Пол. Среди пациентов с интериктальными психотическими проявлениями выявлено абсолютное преобладание женщин, на что указывали E. Slater и A.W. Beard [123], D.C. Taylor [127], O. Devinsky [43]. Надо полагать, что резкое преобладание эмоциональности у женщин является немаловажным биологическим фактором риска интериктальных психозов.

Обобщая собственные данные и материалы публикаций, мы считаем, что надо принимать во внимание в качестве риска интериктальных психозов следующие факторы: форму эпилепсии, возраст пациента к моменту дебюта

заболевания, связь с МВС, наличие других пароксизмальных проявлений, левополушарную латерализацию поражения. R. Torta и R. Keller [130] на основании тщательного анализа литературы добавляют к этому также длительность эпилепсии более 10 лет, латентный период между началом эпилепсии и психозом около 14 лет, сложные парциальные припадки, кластерный характер припадков, социальное неблагополучие, политерапию высокими дозами АЭП; на последний фактор указывали O. Devinsky et al. [44], J.L. Cummins и M.R. Trimble [41].

Можно отметить мягкое течение интериктальных психозов. По данным A.M. Kanner [76], они характеризуются отсутствием негативных симптомов и редкостью последующего влияния на личность пациента.

Однако эпилептические психозы — не только интериктальные. Некоторые психозы можно четко поставить в определенную связь с эпилептическими припадками, причем эта связь неоднозначна: психотические состояния могут представлять собой проявление припадков (обычно статус абсансов или психомоторных припадков), быть следствием припадков (постпароксизмальные сумеречные состояния) либо, наконец, замещать припадки (так называемые альтернативные психозы). В других случаях проследить определенные взаимоотношения с припадками не удается. Это еще раз подчеркивает сложность, многофакторность происхождения эпилептических психозов. В то же время отношения между эпилепсией, припадками и психозами в действительности не столь однозначны. R. Torta [129] указывает, что если формы эпилепсии с церебральным поражением могут предрасполагать к некоторым формам психозов, то иногда судорожные припадки могут защитить против психотических проявлений, как это показывают случаи парадоксальной нормализации ЭЭГ.

По данным Б.А. Казаковцева [6], у больных эпилепсией и психозом установлено почти равномерное распределение основных регистров продуктивных и психопатологических расстройств — аффективного, бредового и кататонического. Клиника психозов при эпилепсии обычно сходна с таковой при других заболеваниях, отличаясь лишь деталями. Так, шизофреноподобные психозы при эпилепсии характеризуются малой выраженностью паранойяльных образований, а галлюцинации обычно более визуализированы, чем при шизофрении [44]. T.G. Volwig [33] указывает, что больные шизофреноподобными психозами отличаются от пациентов без психозов наличием расширения желудочков мозга, выраженного перивентрикулярного глиоза и больших фокальных повреждений.

В настоящее время господствует дофаминергическая концепция психозов: кортикальные нарушения возбудимости обусловлены расстройством регуляции энзимов, отвечающих за обмен ДОФА в неостриатуме, а также состоянием рецепторов, которые опосредуют дофаминергическую нейротрансмиссию [112].

В последние годы в связи с новыми возможностями исследования больных (прежде всего, функциональными методами нейровизуализации) на модели постиктальных психозов получены новые данные о механизмах эпилептических психозов. J. Savard et al. [114] предположили, что постиктальные психозы после сложных парциальных приступов имеют такой же механизм, как и другие постикталь-

ные феномены выпадения (в частности, паралич Тодда), и объясняются постпароксизмальной гипоперфузией. G. Fong et al. [56] впервые связали постиктальные психозы с гиперперфузией, обнаруженной ими в обеих височных долях и в субкортикальных структурах левого полушария. F. Leutmezer et al. [91] полагают, что церебральная гиперперфузия является следствием регионарного срыва ауторегуляции мозгового кровообращения. Подтверждая данные других авторов о височных долях как облигатном субстрате церебральной гиперфункции, они показали также участие левой лобной доли. Поскольку авторы не наблюдали в скальповой ЭЭГ паттернов эпилептического припадка, они полагают, что после окончания припадков может возникать депрессия электрической активности через субкортикальную сеть и подавление разрядов в мозговой коре. Однако я считаю наиболее вероятным противоположный механизм – эпилептическую активность в глубоких структурах. Это подтверждается и современными данными об альтернативных психозах.

Альтернативные психозы, т.е. психозы, замещающие эпилептические припадки, являются своеобразным видом психотических нарушений при эпилепсии. Их симптоматика напоминает параноидную шизофрению с галлюцинациями или без; обычны дисфорические состояния, пароксизмы ярости и агрессии. Подобные взаимоотношения между эпилептическими припадками и психотическими состояниями при эпилепсии известны давно: на них четко указывал еще W.R. Gowers [62]. Однако интенсивное изучение подобных психозов проведено лишь в послевоенные годы, когда ЭЭГ-исследования нашли широкое применение в клинической практике. Установлено, что наряду с пациентами, у которых психозы замещают припадки на фоне углубления патологических изменений на ЭЭГ, имеется контингент больных, у которых исчезновение или снижение частоты эпилептических припадков выявляется на фоне нормализации ЭЭГ. Такие же данные получены и нами. Поскольку подобная ситуация возникает, как правило, на фоне интенсивного противосудорожного лечения, Н. Landolt [89] назвал данный феномен «насильственной нормализацией ЭЭГ» и подчеркнул обратимость указанного явления. В последнее время используется термин «лекарственно индуцированные психозы». К. Kanemoto et al. [75] выявили их у 14 из 22 человек, принимавших замид, у 15 из 20 – фенитоин и у 1 из 2 – карбамазепин, а Р. Wolf [142] отметил роль этосуксимида и вальпроевой кислоты. Он также указал на предрасполагающее значение в происхождении этого явления генерализованных эпилептических припадков, длительности течения эпилепсии, наличия статуса абсанса в анамнезе. В наших наблюдениях статус абсансов в анамнезе не зарегистрирован: больные не получали вальпроевой кислоты. С.А. Чхенкели и Т.Ш. Геладзе [22] указывали, что насильственная нормализация ЭЭГ у ряда больных может возникать и при спонтанном временном прекращении припадков, т.е. без медикаментозного лечения.

Согласно В. Schmitz [118], все АЭП, включая и новые, могут вызывать феномен насильственной нормализации – альтернативные психозы, но особенной потенцией в этом отношении обладают вигабатрин и топирамат. Редко подобные нарушения возникают под влиянием тиагабина и ламотриджина и крайне редко – габапентина.

В литературе есть указания на то, что механизм альтер-

нативных психозов связан с дисфункцией лимбической системы в связи с пароксизмальной активностью. Так, Р. Flor-Henry [55], F. Lamprecht [88] рассматривают шизофреноподобную симптоматику в свете нарушения взаимодействия так называемой нижней (височная лимбическая система) и верхней (орбитофронтальная система) сети, причем, участие первой из них привлекается к симптоматическому образованию при эпилепсии, а второй – при шизофрении. Крайне интересны результаты стереотаксических исследований у данного контингента больных. У них обнаружены очаги эпилептической активности в медиобазальных структурах, хотя при клинических и обычных электрографических исследованиях височный очаг не всегда обнаруживается [19]. Р. Wolf [143] предположил участие нескольких механизмов: продолженного эпилептического статуса в лимбической системе, распространения эпилептических разрядов по необычным путям, взаимодействия стволовой ретикулярной активирующей системы с гиппокампальными структурами. E.S. Krishnamoorthy, M.P. Timble [82] добавляют к этому роль некоторых факторов риска по психозам, таких, как случаи психозов в прошлом, преморбидные особенности личности и др.

С расстройствами сознания протекают сумеречные, онейроидные и сноподобные состояния. Сумеречные состояния могут возникать после припадка или самостоятельно, либо быть быстротекущими и затяжными. Кроме того, в особенности у детей, сумеречные состояния могут быть икталными симптомом (см. выше). А.Л. Максимова и В. Фрешер [16] отмечают, что сумеречные расстройства сознания относятся к довольно частым психопатологическим феноменам в клинике эпилепсии. Их характеризует внезапное начало и критическое окончание.

4. Постиктальные психические расстройства

4.1. Постиктальные психозы

Постиктальные психозы освещены в литературе значительно меньше, чем интериктальные. Они развиваются после серии тонико-клонических припадков, а иногда и сложных парциальных припадков. Характерен светлый промежуток от нескольких часов до нескольких дней [58, 75, 93, 114].

По данным В. Schmitz [117], постиктальные психозы наблюдаются у 25% больных эпилепсией с психозами. А.М. Kanner [76] отметил у 7 из 100 больных $2,6 \pm 1,1$ психотических симптомов после более чем 50% их припадков.

Наиболее частые клинические проявления: расстройства настроения, параноидный бред и изменения уровня сознания, зрительные (но не слуховые) галлюцинации. Характер регистра эмоциональных расстройств «теплый», а не «холодный». Постиктальные психозы, как правило, имеют хороший прогноз, хотя возможно развитие хронических психозов из предшествующих повторных постиктальных [93, 143].

Практически может быть затруднен дифференциальный диагноз со статусом сложных парциальных припадков. Н. Weiser [137] описал пролонгированную тревогу, слуховые галлюцинации и сноподобное состояние как проявления эпилептического статуса сложных парциальных при-

падков при правополушарной височной эпилепсии. Высказано предположение, что лимбические припадки могут клинически проявляться в качестве психотической патологии. Действительно, несмотря на частое отсутствие при постиктальных психозах электрографических признаков, свойственных эпилептическому припадку, в том числе при использовании глубоких электродов, применение методики однофотонной эмиссионной компьютерной томографии позволило обнаружить гиперметаболизм в глубоких височных и лобных областях [91] – феномен, свойственный, как известно, эпилептическому приступу. P. Wolf [143] предположил наличие продолженной эпилептической активности в очаге с тормозным валом вокруг.

4.2. Сумеречные состояния

Это наиболее частый вид психотических расстройств, связанных с припадком. Возникают они обычно после судорожных, реже – после психомоторных приступов. ЭЭГ-картина напоминает таковую при гипсаритмии: основная активность замещена дельта-тета-колебаниями, которые могут перемежаться фокальной или генерализованной эпилептической активностью.

При сумеречных состояниях сознание нарушено, больные дезориентированы в месте и времени, хотя частичная ориентировка в собственной личности и окружающей обстановке может сохраняться (например, больной понимает, что находится в больнице, помнит свою фамилию, имя, отчество, адрес и т.д.). Нередко больные способны к простой деятельности (могут одеваться, есть), однако это осуществляется как бы механически. Характерно преоблада-

ние аффекта напряженности, а в сфере восприятия – зрительных и слуховых галлюцинаций. Возникают сумеречные состояния сознания чаще всего через многие годы от начала эпилепсии на фоне полиморфных приступов с преобладанием частых генерализованных судорожных припадков. По мере повторения и учащения сумеречных состояний наблюдается тенденция к их протрагированию. Однако на фоне наступающего слабоумия как эпилептические припадки, так и сумеречные состояния постепенно подвергаются редукции. Данные детального клинико-ЭЭГ-исследования говорят о том, что у больных с сумеречными состояниями, как правило, имеются эпилептические очаги в ринэнцефалических структурах, нередко двусторонние [21]. При наличии правосторонних очагов чаще возникают онейроидные состояния с менее глубокими изменениями сознания, фантастическими галлюцинациями, бредовыми переживаниями. Часто переживаются космогонические, иногда религиозные события, что сопровождается различными эмоциональными состояниями (страх, тревога, восторг и др.). Характерна сохранность воспоминаний о содержании и переживании онейроида.

4.3. Дисфорические состояния

Среди других постиктальных состояний часто встречаются дистимические (дисфорические) состояния, о которых говорилось в разделе «интериктальные расстройства». Нередки депрессия и, наоборот, возбуждение, агрессия.

Со списком литературы можно ознакомиться на сайте издательства: www.soveropress.ru

Psychiatric disorders in epilepsy. Communication I

V.A. Karlov

Moscow State Medical-Stomatological University, Moscow

Key words: epilepsy, psychiatric disorders, risk factors.

Psychiatric abnormalities represent important, although not obligate, clinical manifestation of epilepsy. They are characterized by variability, interrelation with particular disease forms and seizure types, as well as by significant influence on patients' quality of life. Precise assessment of these disturbances in each case is important for carrying out differential diagnosis, deter-

mining prognosis and prescribing adequate therapy. In the paper, on the basis of extensive personal experience and literature data, classification of various ictal, interictal and postictal psychiatric abnormalities is proposed, detailed phenomenology of mind disorders in epilepsy is presented, and relevant risk factors are analyzed.

Пластическая реорганизация синапсов гиппокампа при фармакологической блокаде каннабиноидных рецепторов 1-го типа

Л.Е. Фрумкина¹, М.Ю. Бобров², А.А. Лыжин¹, Е.Л. Андрианова², С.К. Королева¹, Н.А. Боброва³, Л.Г. Хаспеков¹

¹НИИ неврологии РАМН, г. Москва

²Институт биоорганической химии им. академ. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, г. Москва

³Российский государственный медицинский университет, г. Москва

Эндогенная каннабиноидная система играет важную физиологическую роль в работе головного мозга, имея прямое отношение к регуляции нейромедиаторных процессов и механизмам нейропластичности. Одним из ключевых звеньев этой системы и удобным объектом для различных экспериментальных воздействий являются каннабиноидные рецепторы 1-го типа (КР1). Нами показаны пластические перестройки синапсов, происходящие в радиальном слое поля СА1 гиппокампа in vitro при фармакологической блокаде КР1. К ультраструктурным признакам этих перестроек отнесены формирование многочисленных перфорированных контактов с удлинёнными синаптическими мембранами изменённой конфигурации, пространственная реорганизация синапсов, появление атипичных синаптических связей. Полученные данные свидетельствуют о том, что участие КР1 в модуляции синаптической передачи является одним из механизмов, обеспечивающих стабильное морфофункциональное состояние синапса и способствующих его сохранению при нарушениях регуляции нейромедиаторных процессов.

Ключевые слова: гиппокамп, культура ткани, каннабиноидные рецепторы, синаптическая регуляция, пластичность, глутамат, нейротоксичность.

Эндогенная каннабиноидная система играет важную физиологическую роль в работе головного мозга, детально рассмотренную в ряде обзоров последних лет [1, 5, 18]. Основными функциональными звеньями эндогенной каннабиноидной системы являются каннабиноидные рецепторы (КР), их эндогенные лиганды – эндоканнабиноиды и внутриклеточные ферменты, обеспечивающие синтез и утилизацию эндоканнабиноидов. К настоящему времени клонированы два типа КР (КР1 и КР2) [4, 15]. Иммуноцитохимический и физиологический анализ показали, что клетками центральной нервной системы экспрессируются в основном КР1, широко распространенные во многих структурах головного мозга, а КР2 локализуются на периферии и в клетках иммунной системы.

Важным свойством эндогенной каннабиноидной системы является способность к ретроградной модуляции синаптической передачи [8]. Она заключается в том, что эндоканнабиноиды, синтезируемые постсинаптическим нейроном в ответ на афферентную стимуляцию, высвобождаются из него и взаимодействуют с КР1, локализованными на аксонных терминалях пресинаптического нейрона, что приводит к торможению выброса из них нейромедиатора. Это свойство эндогенной каннабиноидной системы может иметь большое значение в восстановлении нормальной работы центральных синапсов в условиях патологии, свя-

занной с нарушениями регуляции их нейромедиаторной функции.

В настоящее время общепринята гипотеза, согласно которой одним из основных патогенетических факторов ишемического повреждения центральных нейронов при инсульте является нарушение регуляции глутаматергической синаптической передачи [24]. Каскад ишемических цитотоксических реакций запускается в результате гиперстимуляции рецепторов глутамата, обусловленной его усиленным выбросом из пресинаптических терминалей. Следствием этого является накопление в нейронах ионов кальция (Ca^{2+}) прежде всего из-за их избыточного поступления через ионные каналы, управляемые глутаматными рецепторами. Стойкое повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} инициирует деструктивные липо- и протеолитические реакции, а также сопровождается генерацией свободных радикалов и реактивных форм кислорода, что, в конечном счете, приводит к необратимым повреждениям нервных клеток.

Поскольку эндогенная каннабиноидная система является эффективным модулятором нейромедиаторных процессов, выяснение ее роли в поддержании нормального морфофункционального состояния синаптических связей приобретает особую актуальность. Одним из экспериментальных подходов к решению этого вопроса является исследо-

вание пластических ультраструктурных перестроек, происходящих в нервной ткани *in vivo* и *in vitro* в результате блокады отдельных функциональных звеньев каннабиноидной системы.

В данной работе было проведено исследование ультраструктуры синапсов в органотипических эксплантатах гиппокампа крыс при фармакологической блокаде КР1 селективным антагонистом SR141716A.

Материалы и методы

Органотипические культуры ткани гиппокампа готовили по методике, описанной ранее [21]. Кратко: 7–9-дневных крыс линии Вистар наркотизировали эфиром, извлекали головной мозг, выделяли гиппокамп и получали его поперечные срезы толщиной 300 мкм на чоппере Мак-Ильвейна (The Mickle Laboratory Engineering, UK). Срезы выдерживали в течение 1–1,5 часа при 4° С в сбалансированном солевом растворе Хенкса с глюкозой (6,5 мг/мл), переносили на полупроницаемые поликарбонатные мембраны фирмы Millipore, США (по 4–5 срезов на мембрану) и помещали в лунки 6-луночного планшета, каждая из которых содержала по 1 мл питательной среды следующего состава: 25% инактивированной нагреванием лошадиной сыворотки, 25% раствора Хенкса, 50% минимальной среды Игла с добавлением D-глюкозы (25мМ) и L-глутамина (1 мМ). Срезы культивировали в CO₂-инкубаторе (5% CO₂, 95% воздуха) при 35,5° С в течение 2 недель. Питательную среду меняли 1 раз в 2–3 дня. Начиная с 5–6-го дня, КР1 блокировали *in vitro* добавлением в культуры при смене среды селективного антагониста этих рецепторов SR141716A, 5 мкМ (NIH Chemical Synthesis and Drug Supply Program, USA).

Для нейростологического исследования эксплантаты фиксировали в смеси, содержащей 40%-ный формалин, абсолютный спирт и ледяную уксусную кислоту в соотношении 2:7:1, наклеивали на предметные стекла и окрашивали крезиловым фиолетовым по методу Ниссля.

Для электронной микроскопии эксплантаты фиксировали в 2,5%-ном растворе глутаральдегида на фосфатном буфере (рН 7,2), постфиксировали в 2%-ном растворе четырехоксида осмия и заключали в эпон-412. Ультратонкие срезы, в состав которых входил радиальный слой поля СА1 (см. рис. 1А), просматривали и фотографировали в электронном микроскопе фирмы Hitachi.

Результаты

В контрольных эксплантатах, окрашенных по методу Ниссля, можно обнаружить все структуры, характерные для интактного гиппокампа *in vivo* (рис. 1А). К ним относятся Аммонов рог (СА), содержащий пирамидный слой, образованный плотно упакованными телами пирамидных клеток, и зубчатая фасция (ЗФ), содержащая хилус с крупными разрозненными нейронами и слой мелких зернистых клеток. В эксплантатах гиппокампа, подвергнутых фармакологической блокаде КР1, гистологически наблюдаются те же структуры, что и в контрольных эксплантатах, при этом не обнаруживаются никаких заметных изменений ни в ориентации и локализации клеточных слоев в СА и ЗФ, ни в морфологии нервных клеток.

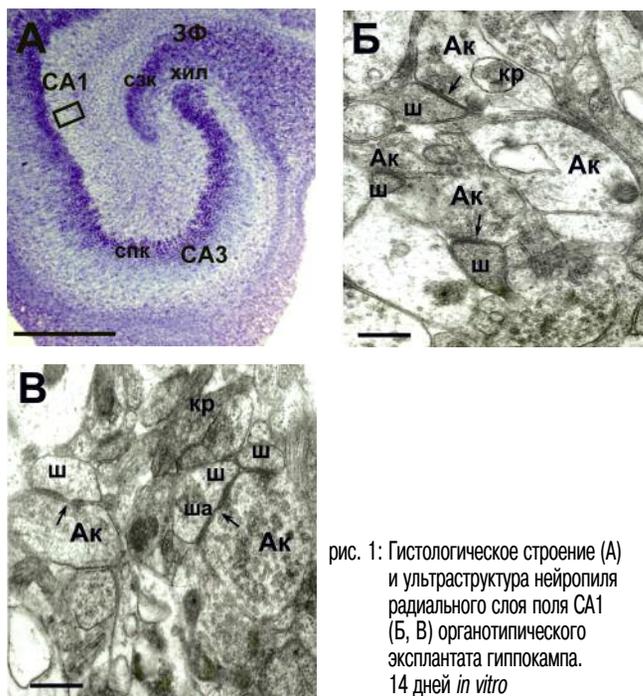


рис. 1: Гистологическое строение (А) и ультраструктура нейропилия радиального слоя поля СА1 (Б, В) органотипического эксплантата гиппокампа. 14 дней *in vitro*

А. Общий вид эксплантата. Окраска крезиловым фиолетовым. СА1, СА3 – поля Аммонова рога; ЗФ – зубчатая фасция; хил – хилус; спк – слой пирамидных клеток; сзк – слой зернистых клеток. Прямоугольником обозначен участок радиального слоя поля СА1, где исследовалась ультраструктура. Масштаб 500 мкм (здесь и далее для оценки масштаба указан размер маркерной полоски).
Б. Макулярные аксошипииковые контакты (показаны стрелками).
В. Аксошипииковые контакты (показаны стрелками) с единичными перфорациями. Здесь и на других рисунках: Ак – аксон; Д – дендрит; ш – шипик; ша – шипиковый аппарат; кр – конус роста. Масштаб 0,5 мкм.

При ультраструктурном исследовании было установлено, что среди синапсов в радиальном слое поля СА1 контрольных эксплантатов преобладают типичные ассиметричные аксодендритные и аксошипииковые макулярные контакты с небольшой протяженностью синаптических мембран (рис. 1Б). В нем содержатся также единичные сложные аксошипииковые синапсы конвергентного или дивергентного типов и так называемые «перфорированные» аксошипииковые контакты, в которых постсинаптическое уплотнение разделено на 2–3 сегмента (рис. 1В). Дендритные шипики идентифицируются по форме и наличию мелкогранулярного материала и шипикового аппарата, состоящего из вакуолей, разного размера пузырьков и мелких уплотненных цистерн. Все компоненты шипикового аппарата присутствуют только в крупных шипиках, а характерными признаками шипиков меньшего размера являются мелкогранулярный материал, отдельные вакуоли, пузырьки или цистерны. Кроме того в нейропиле содержатся межклеточные пространства, конусы роста отростков, варикозно измененные аксоны и дендриты и дендритные филоподии, что свидетельствует о продолжающемся синаптогенезе.

Фармакологическая блокада КР1 приводит к выраженным ультраструктурным перестройкам синапсов. Прежде всего обращает на себя внимание появление многочисленных аксодендритных и аксошипииковых контактов со значительной протяженностью синаптических мембран и наличием в них большого числа перфораций, до 5–6 и более, которые могут располагаться на протяжении всего контакта (рис. 2). Пресинаптические аксонные терминалы заполнены синаптическими пузырьками, а шипики содержат

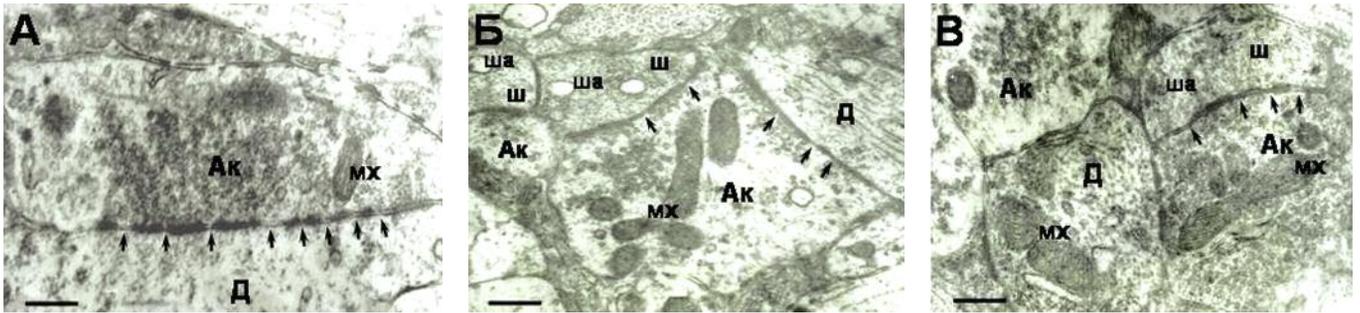


рис. 2: Перфорированные аксодендритные (А–В) и аксошиповые (Б, В) синапсы при блокаде КР1. Здесь и на последующих рисунках: перфорации показаны стрелками; мх – митохондрии. Масштаб 0,5 мкм.

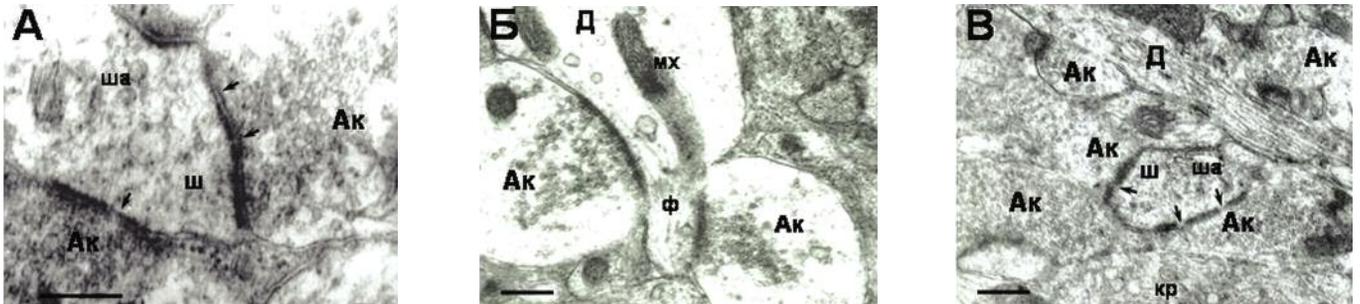


рис. 3: Формирование контактов сегментированного типа при блокаде КР1. ф – филоподия. Масштаб 0,5 мкм.

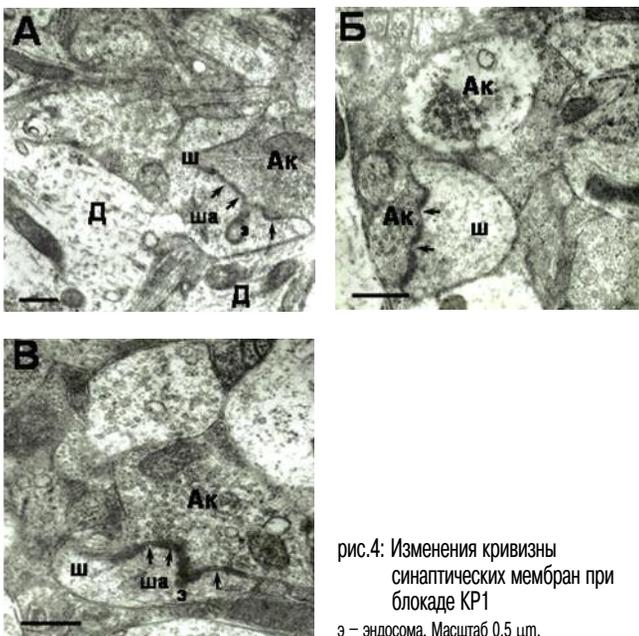


рис.4: Изменения кривизны синаптических мембран при блокаде КР1
э – эндосома. Масштаб 0,5 мкм.

хорошо выраженный шипиковый аппарат. Среди перфорированных синапсов обнаруживаются контакты сегментированного типа с глубоким погружением шипика (рис. 3А, В) или дендритной филоподии (рис. 3Б) в пресинаптическую терминаль, в результате чего образуются два нейромедиаторных сегмента, в каждом из которых постсинаптическое уплотнение может содержать перфорации.

В перфорированных аксошиповых синапсах с большой протяженностью синаптических мембран кривизна последних может изменяться. В одних контактах, с волно-

той формой постсинаптического уплотнения, пресинаптическая терминаль погружена в постсинаптический элемент (рис. 4А), в других, наоборот, пресинаптическая терминаль полностью или частично охватывает постсинаптическую мембранную специализацию (рис. 3В). Синаптические мембраны могут иметь и волнообразную конфигурацию (рис. 4Б, В).

Наряду с указанными выше изменениями происходит пространственная реорганизация перфорированных контактов, которая заключается в образовании сложных синаптических комплексов. К ним относятся синапсы, в которых одна аксонная терминаль формирует несколько контактов на крупном разветвленном шипике (рис. 4А), а также на нескольких шипиках разного размера (рис. 5А), образуя синапсы дивергентного типа. Помимо дивергентных формируются синапсы конвергентного типа, когда несколько аксонов образуют контакты с одним шипиком (рис. 5Б).

Обращает на себя внимание появление атипичных синаптических соединений, к которым можно отнести симметричные шипико-соматические (рис. 6А) и шипико-шипиковые (рис. 6Б, В) контакты. Для последнего вида синапсов характерна глубокая инвагинация мелкого шипика в крупный, содержащий шипиковый аппарат. В основании некоторых шипиков можно обнаружить цистерны гладкого эндоплазматического ретикулума, а также так называемые спинулы, или эндоцитозные органеллы (эндосомы, см. рис. 4А, В и рис. 6В). К последним относятся везикулы с гладкой или шероховатой наружной поверхностью мембран и вакуоли, а также разной величины и формы трубчатые структуры с двойной мембраной.

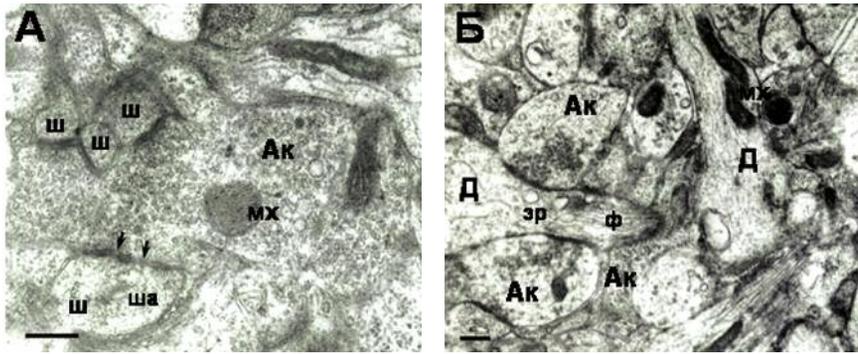


рис. 5: Формирование сложных синаптических комплексов при блокаде КР1

А. Контакты одного аксона на нескольких шипиках. Синапс дивергентного типа.

Б. Контакты нескольких аксонов на одной дендритной филоподии или на одном шипике (см. рис. 3В). Синапсы конвергентного типа.

зр – гладкий эндоплазматический ретикулум; ф – филоподия. Масштаб 0,5 μm .

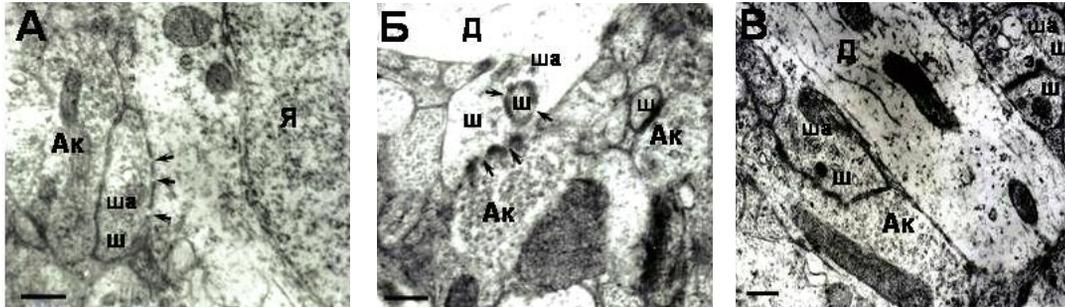


рис. 6: Атипичные синаптические контакты, формирующиеся при блокаде КР1

А. Шипико-соматический контакт.

Б, В. Шипико-шипиковые контакты.

Я – ядро; э – эндосома. Масштаб 0,5 μm .

Обсуждение

В данной работе впервые показано, что устранение модулирующего влияния эндогенной каннабиноидной системы на синаптическую передачу путем длительной фармакологической блокады КР1 приводит к выраженным пластическим перестройкам синаптических контактов. Эти перестройки заключаются прежде всего в формировании перфорированных синапсов с удлинненными синаптическими мембранами, содержащими большое число перфораций.

Результаты исследований последних лет свидетельствуют о том, что подобные изменения происходят при усиленной стимуляции синаптических входов, в частности, при индукции длительной посттетанической потенциации в пирамидных нейронах поля СА1 гиппокампа, и указывают на повышение эффективности синаптической передачи [16, 20, 23, 25], обусловленное возможностью дополнительной реализации нейромедиатора в каждом сегменте перфораций [7, 10]. Усилению нейротрансмиссии, по данным ряда авторов, способствуют и другие наблюдавшиеся нами признаки ультраструктурной реорганизации синапсов, такие как увеличение площади рецепторной поверхности синапса, сегментирование самих контактов [7, 9], модификация кривизны синаптических мембран [3, 6, 14], образование сложных синаптических комплексов [11, 22], появление атипичных форм синапсов [17, 20].

На изменение функционального состояния синапсов, вызываемое фармакологической блокадой КР1, указывает и то, что основными постсинаптическими элементами аксошиповых перфорированных контактов являются крупные шипики, содержащие различные компоненты шипикового аппарата, в том числе цистерны гладкого эндоплазматического ретикулума и эндосомы. Последние, как было показано ранее, могут участвовать в транспорте

ровке рецепторов глутамата, ответственных за проведение возбуждения, в постсинаптическое уплотнение и тем самым способствовать повышению эффективности синаптической передачи [19]. Кроме того, появление в шипиках везикул с шероховатой поверхностью и их тесный контакт с постсинаптическим уплотнением перфорированных синапсов является ультраструктурным признаком участия этих везикул в транспорте к нему глутаматных рецепторов [19], увеличении его протяженности и формировании перфораций [16].

Результаты исследований, проведенных нами ранее, показали, что длительная посттетаническая потенциация в нейронах поля СА1 срезов гиппокампа после хронического введения антагониста КР1 *in vivo* значительно облегчается [2]. То же самое происходит и в срезах гиппокампа мышей с генетической блокадой КР1 (КР1-нокауты), в которых ультраструктура синапсов также подвергается значительным пластическим перестройкам [13]. Кроме того, как при фармакологической, так и при генетической блокаде КР1 обнаружена повышенная подверженность нейронов гиппокампа *in vitro* цитотоксическому действию одного из агонистов глутаматных рецепторов (каиновой кислоты) [12].

Таким образом, результаты наших исследований в сопоставлении с данными, полученными другими авторами, свидетельствуют о том, что модулирующее влияние эндогенной каннабиноидной системы на синаптическую передачу является одним из механизмов, обеспечивающих стабильное морфофункциональное состояние синапсов и способствующих его сохранению при нарушениях регуляции нейромедиаторных процессов.

Исследование выполнено при поддержке РФФИ (грант №05-04-49444).

Список литературы

1. Хаспеков Л.Г., Бобров М.Ю. Эндогенная каннабиноидная система и ее защитная роль при ишемическом и цитотоксическом повреждении нейронов головного мозга. *Нейрохимия* 2006; 23: 85–105.
2. Brenz Verca M., Khaspekov L., Monory K. et al. Involvement of endogenous cannabinoid system in regulation of hippocampal synaptic plasticity. In: International Symposium "Hippocampus and Memory" (Abstracts). Puschino, 2006: 52.
3. Calverley R.K.S., Jones D.G. Contributions of dendrite spines and perforated synapses to synaptic plasticity. *Brain Res. Rev.* 1990; 15: 215–249.
4. Devane W.A., Dysarz F.A., Johnson M.R. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol. Pharmacol.* 1988; 34: 605–613.
5. Di Marzo V., Bifulco M., De Petrocellis L. The endocannabinoids system and its therapeutic exploitation. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2004; 3: 771–784.
6. Dyson S.E., Jones D.G. Synaptic remodelling during development and maturation: junction differentiation and splitting as a mechanism for modifying connectivity. *Brain Res.* 1984; 315: 125–137.
7. Edwards F.A. Anatomy and electrophysiology of fast central synapses lead to a structural model for long-term potentiation. *Physiol. Rev.* 1995; 75: 759–787.
8. Freund T.F., Katona I., Piomelli D. Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. *Physiol. Rev.* 2003; 83: 1017–1066.
9. Ganeshina O., Berry R.W., Petralia R.S. et al. Synapses with segmented, completely partitioned postsynaptic density express more AMPA receptors than other axospinous synaptic junction. *Neuroscience* 2004; 125: 615–623.
10. Geinisman Y. Perforated axospinous synapses with multiple, completely partitioned transmission zones: probable structural intermediates in synaptic plasticity. *Hippocampus* 1993; 3: 417–434.
11. Harris K.M., Fiala J.C., Ostroff L. Structural changes at dendritic spine synapses during long-term potentiation. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2003; 358: 745–748.
12. Khaspekov L.G., Brenz Verca M.S., Frumkina L.E. et al. Involvement of brain-derived neurotrophic factor in cannabinoid receptor-dependent protection against excitotoxicity. *Eur. J. Neurosci.* 2004; 19: 1691–1698.
13. Khaspekov L., Brenz Verca M., Frumkina L. et al. CB1 cannabinoid receptor-mediated protection against excitotoxic damage of hippocampal neurons *in vitro*: histological and ultrastructural analysis. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2005; 15 (Suppl. 2): 216.
14. Marrone D.F., Petit T.L. The role of synaptic morphology in neural plasticity: structural interactions underlying synaptic power. *Brain Res. Rev.* 2002; 38: 291–308.
15. Matsuda L.A., Lolait S.J., Brownstein M.J. et al. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 1990; 346: 561–564.
16. Matsuzaki M., Honkura N., Ellis-Davies G.C.R., Kasai H. Structural basis of long-term potentiation in single dendrite spines. *Nature* 2004; 429: 761–776.
17. Neuhoff H., Roeper J., Schweizer M. Activity-dependent formation of perforated synapses in cultured hippocampal neurons. *Eur. J. Neurosci.* 1999; 11: 4241–4250.
18. Piomelli D. The molecular logic of endocannabinoid signaling. *Nat. Rev. Neurosci.* 2003; 4: 873–884.
19. Spacek J., Harris K.M. Trans-endocytosis via spinules in adult rat hippocampus. *J. Neurosci.* 2004; 24: 4233–4241.
20. Stewart M.G., Medvedev N.I., Popov V.I. et al. Chemically-induced long-term potentiation increases the number of perforated and complex postsynaptic densities but does not alter dendritic spine volume in CA1 of adult mouse hippocampal slices. *Eur. J. Neurosci.* 2005; 21: 3368–3378.
21. Stoppini L., Buchs P.-A., Muller D. A simple method for organotypic cultures of nervous tissue. *J. Neurosci. Meth.* 1991; 37: 173–182.
22. Toni N., Buchs P.-A., Nikonenko I. et al. LTP promotes formation of multiple spine synapses between a single axon terminal and a dendrite. *Nature* 1999; 402: 421–425.
23. Toni N., Buchs P.-A., Nikonenko I. et al. Remodeling of synaptic membranes after induction of long-term potentiation. *J. Neurosci.* 2001; 21: 6245–6251.
24. White B.C., Sullivan J.M., DeGracia D.J. et al. Brain ischemia and reperfusion: molecular mechanisms of neuronal injury. *J. Neurol. Sci.* 2000; 179: 1–33.
25. Yuste R., Bonhoeffer T. Morphological changes in dendritic spines associated with long-term plasticity. *Ann. Rev. Neurosci.* 2001; 24: 1071–1089.

Plastic reorganization of hippocampal synapses resulted from pharmacological blockade of type 1 cannabinoid receptors

L.E. Frumkina¹, M.Yu. Bobrov², A.A. Lyzhin¹, E.L. Andrianova², S.K. Koroleva¹, N.A. Bobrova³, L.G. Khaspekov¹

¹*Institute of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow*

²*Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow*

³*Russian State Medical University, Moscow*

Key words: hippocampus, tissue culture, cannabinoid receptors, synaptic regulation, plasticity, glutamate, neurotoxicity.

Endogenous cannabinoid system plays an important physiological role in brain functioning, being related to regulation of neuromediator processes and mechanisms of neuroplasticity. Cannabinoid receptors of type 1 (CB1) represent one of the key elements of this system and convenient object for various experimental effects. We showed plastic reorganization of synapses in hippocampal CA1 stratum radiatum *in vitro* resulted from pharmacological blockade of CB1. The ultrastructural features of this

reorganization are the formation of numerous perforated contacts with elongated synaptic membranes of modified configuration, spatial synaptic rearrangement, and the appearance of atypical synaptic connections. The obtained results suggest that involvement of CB1 in modulation of synaptic transmission is one of the mechanisms which ensure the stable morphofunctional state of synapse and promote its integrity in disturbances of neurotransmission regulation.

Эпидемиологические аспекты изучения инсульта.

Время подводить итоги

З.А. Суслина, Ю.Я. Варакин

НИИ неврологии РАМН, г. Москва

В эпидемиологическом изучении инсульта наступил решающий момент – период подведения итогов. Основным внешним его проявлением стали обобщающие научные публикации – большие журнальные статьи, диссертационные работы, монографии. В России в настоящее время эпидемиологические исследования цереброваскулярных заболеваний организуются и проводятся двумя центрами – Институтом неврологии РАМН и Национальной ассоциацией по борьбе с инсультом (НАБИ), существующих, к сожалению, как бы в параллельных не пересекающихся мирах. Данная статья, похожая скорее на «открытое письмо», является еще одной попыткой показать российским неврологам необходимость унификации подходов к изучению эпидемиологических аспектов инсульта. Мы обращались к этой теме в 2001 г., опубликовав в первом номере журнала «Инсульт» проблемную статью [3]. Сотрудники института приняли участие совместно с НАБИ в подготовке методического пособия «Регистр инсульта» [6].

Стремление Института неврологии РАМН к унификации принципов организации регистров инсульта связано с огромной медицинской и социальной значимостью проблемы, возможностью использования получаемых данных регистров для решения глобальных проблем – таких, как оценка состояния здоровья населения или результаты различных профилактических программ, в частности, Федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации». Нарушения правил организации и функционирования регистров инсульта неизбежно приведут к искажению базовых для изучаемого региона данных и поэтому не могут рассматриваться как частное дело отдельных исследователей.

Чтобы лучше понять причины нашей озабоченности положением дел с регистрами инсульта в России, целесообразно обратиться к истории данного вопроса.

Эпидемиологические исследования инсульта с использованием метода регистра проводятся в нашей стране Институтом неврологии АМН СССР/РАМН с 1972 г. (вначале в рамках проекта ВОЗ, а затем как важное направление собственных исследований) [9, 14]. С самого начала данной работы директор института Е.В. Шмидт оценил ее важность и перспективность. Для ее выполнения в институте было создано новое научное подразделение – «Регистр», в котором работали 5–6 научных сотрудников и 3–4 лабо-

ранта; новую лабораторию возглавил Т.А. Макинский. Для обеспечения полноты информации о больных инсультом в изучаемом районе Москвы и более тесного контакта с учреждениями здравоохранения были предприняты беспрецедентные меры – на подстанции скорой медицинской помощи при участии врачей института была организована специализированная неврологическая бригада. Один из сотрудников «Регистра» в течение нескольких лет выполнял обязанности главного невропатолога района.

Сотрудники созданной лаборатории с первых дней работы не ограничивали свою деятельность выявлением больных инсультом и сбором необходимого объема данных, рекомендованного ВОЗ, а приступили к разработке собственных материалов и методов. Так, появились унифицированные карты первичного и повторного обследования больных, была разработана градация признаков для каждого из пунктов карты в форме, удобной для ввода в ЭВМ. Изучались различные методы сбора и оценки данных о больных инсультом, позволяющие добиться максимально возможного выявления пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК), а также направления верификации диагноза. Были разработаны методики оценки восстановления нарушенных функций и самообслуживания больных.

Таким образом, осуществленная Институтом неврологии программа регистра инсульта стала значительно более масштабной по сравнению с первоначальными предложениями ВОЗ. В дальнейшем эта программа уточнялась и дополнялась с учетом методических материалов таких международных исследований, как МОНИКА, Eurostroke. Анализировался опыт проведения регистров в зарубежных странах, например, в Оксфорде (Англия) и Финляндии. Осуществлялся анализ результатов проводимых в России регистров инсульта – как заслуживающих доверия, так и выполненных с отступлениями от общепринятых норм.

Организация и проведение первого в нашей стране регистра инсульта стали для Института неврологии не просто участием в очередном международном проекте. Лаборатория эпидемиологии института превратилась в научно-методический центр подготовки отечественных специалистов в области изучения эпидемиологических аспектов сосудистой патологии мозга, организации многоцентровых исследований. Проводились совместные работы с рядом зарубежных стран – Болгарией, Чехословакией, Монголией, Кубой.

Первыми отечественными исследователями, изучившими методику работы и получившими в Институте неврологии необходимые унифицированные материалы для программы «Регистр инсульта», были В.Д. Колянов, организовавший исследование в одном из районов Ставропольского края [5], и В.Л. Фейгин, направленный в Москву из Новосибирска по инициативе профессора А.П. Иерусалимского [11]. Спустя несколько лет отдел регистра инсульта в Новосибирске (организованный институтом терапии СО РАМН) стал самостоятельно координировать изучение эпидемиологических аспектов ОНМК в Сибири. При методической поддержке его специалистов регистры инсульта были организованы в Красноярске, Тынде, Анадыре [12]. Таким образом, в России в 90-х годах прошлого века сложились два центра эпидемиологических исследований цереброваскулярной патологии – в Москве (НИИ неврологии РАМН) и в Новосибирске (Институт терапии СО РАМН).

В последние десять лет при активном участии Института неврологии регистры инсульта были организованы в Краснодаре (1997–2000 гг.), Орле (2001–2004 гг.), Якутске (2002–2004 гг.), Нальчике (2003–2004 гг.), Ульяновске (с 2004 г.), Вологде (1999–2001 гг.).

Вклад НИИ неврологии АМН СССР/РАМН в развитие исследований по проблеме «Регистр инсульта в России» можно коротко систематизировать следующим образом:

1. Унификация критериев диагностики различных форм цереброваскулярных заболеваний.
2. Разработка методологии проведения, программы и унифицированной документации для регистров.
3. Организация и проведение первого в России регистра инсульта (1972–1975 гг.) и анализ полученных данных.
4. Подготовка на базе института специалистов по эпидемиологии цереброваскулярных заболеваний.
5. Методическая поддержка проведения регистров в различных городах.
6. Определение условий получения достоверных и сопоставимых результатов при проведении регистров инсульта.
7. Обобщение отечественного и зарубежного опыта эпидемиологического изучения цереброваскулярных заболеваний.

За прошедшие 30–35 лет эпидемиологического изучения инсульта получены базовые данные о заболеваемости, смертности, межрегиональных различиях этих показателей, а также об их динамике. Тем не менее в настоящее время интерес к подобным исследованиям остается значительным в связи с имеющейся реальной возможностью осуществления профилактики ОНМК, в частности, в рамках активно разрабатываемых региональных и федеральной программ борьбы с артериальной гипертонией. Данные регистров позволяют объективно оценить эпидемиологическую ситуацию в регионах и влияние на нее масштабных популяционных профилактических вмеша-

тельств. Вовлечение в эпидемиологические исследования инсульта широкого круга врачей и сотрудников кафедр, не имеющих собственного опыта такой работы и не владеющих соответствующей методикой, придает особую значимость методическим аспектам этой работы.

Регистр инсульта – это очень просто?

К сожалению, у многих клиницистов сложилось впечатление, что изучение инсульта с использованием эпидемиологических методов – дело не очень сложное и доступное практически любой кафедре неврологии. Действительно, что может быть проще – в каждом городе есть станции скорой медицинской помощи, поликлиники и неврологические стационары, где работают квалифицированные специалисты. Сделанные ими записи в соответствующих медицинских документах являются официальными данными, сбор которых (выкопировка) и последующий анализ дают обширный фактический материал. Остается только узнать в местном статистическом управлении число жителей города, их половой и возрастной состав и получить путем несложных расчетов все основные эпидемиологические характеристики инсульта. Такую работу можно поручить не только аспирантам или клиническим ординаторам, но и студентам старших курсов медицинского института.

При планировании клинического исследования необходимы современные диагностические приборы, реактивы. Непосредственной работе предшествует нелегкий процесс освоения методик, предстоит также длительный период тщательного подбора тематических больных. Клинический «материал» собирается постепенно, как правило, в течение нескольких лет, так как в клинике действует принцип «лучше меньше, да лучше».

Другое дело – эпидемиологическая работа, при которой основным и практически единственным инструментом исследователя является блокнот и авторучка. Правда, с широким распространением персональных компьютеров обработку эпидемиологических данных стало легче выполнять с их помощью. Привлекательность эпидемиологической работы обусловлена также тем, что ее актуальность не вызывает сомнения, поскольку она направлена на популяционное изучение сосудистых поражений мозга и ее результаты, конечно, найдут конкретное практическое применение в изучаемом регионе. Несомненно новизна такой работы – в определенном городе (регионе) информация собирается и анализируется, как правило, впервые. Можно, конечно задавать некоторые «наивные» вопросы, например: «Как быть с верификацией характера инсульта?» Ответ будет простым и исчерпывающим: «У нас работают квалифицированные специалисты. Что же – они ишемический инсульт от геморрагического отличить не смогут?». Все это делает эпидемиологические исследования цереброваскулярных заболеваний привлекательными для клиницистов, создает иллюзию их простоты и доступности.

На самом деле регистр инсульта является «живым» исследованием, требующим от врачаневролога ежедневных контактов с больными, экспертной оценки клинических материалов других специалистов. За время существования регистров сложились основные принципы их проведения, позволяющие обеспечить достоверность полученных данных и обоснованность сделанных выводов. Незнание этих

правил может превратить, из-за неадекватности полученной информации, трудоемкое многолетнее исследование в пустую потерю времени. К сожалению, такие прецеденты уже имели место.

Ключевыми положениями, обеспечивающими объективность результатов работы являются: а) полнота собранной информации о больных инсультом; б) достоверность диагностики инсульта.

Полнота собранной информации обеспечивается знанием ее источников и соответствующей организацией работы [6, 9]. Достоверность диагностики инсульта при проведении регистра зависит от принятого в работе уровня верификации.

Можно выделить следующие уровни верификации диагноза при выполнении программы регистра инсульта.

1. Самый низкий уровень – рутинный сбор медицинской документации (выкопировка данных о больных с ОНМК из амбулаторных карт и историй болезни). Этот этап работы необходим и ее поручают обычно медицинским работникам среднего звена. Однако ограничение работы регистра данным уровнем верификации обречено на неудачу. Дефекты такой работы становятся очевидными специалистам с первого взгляда.
2. Уровень экспертной оценки данных о больных с инсультом – сбор и последующая оценка медицинских документов врачом-неврологом регистра. Этот специалист, работая с собранными материалами, проводит квалифицированный анализ обоснованности постановки больного диагноза инсульт, опираясь не столько на диагностическое заключение, сколько на оценку всей совокупности клинических и инструментально-лабораторных данных. Указанный этап работы особенно важен, когда доступна только ретроспективная оценка клинических данных (например, в случае смерти больного до посещения его врачом регистра). Этот уровень верификации может применяться в отдельных случаях, но он не должен стать основным методом получения информации о больных с инсультом.
3. Уровень верификации диагноза непосредственно врачом-неврологом, который лично проводит осмотр большинства больных с возможным ОНМК – независимо от того, находятся они в стационаре или на дому. С той же целью используются повторные плановые осмотры больных, включенных в регистр – в первые три дня заболевания, на 21–28-й день и спустя один год с момента развития инсульта; в ходе повторных осмотров также возможно уточнение диагноза. Этот уровень верификации является наиболее принятым в отечественных эпидемиологических исследованиях инсульта. Однако он имеет свои ограничения – не позволяет проводить диагностику характера заболевания (геморрагический или ишемический инсульт). За рубежом при планировании подобной работы, как правило, предусматривается возможность использования у большинства больных с инсультом нейровизуализационных методик (КТ, МРТ).
4. Высокий уровень – использование для диагностики инсульта и уточнения его характера методов нейрови-

зуализации. В России этому уровню соответствуют лишь отдельные исследования (Якутск) [10].

Ограничение работы регистра только первым и вторым уровнем верификации диагноза «инсульт» неизбежно приводит к значительным дефектам полученных данных (показатели заболеваемости могут отличаться от реальных более, чем в два раза). Подобные исследования и их данные следует рассматривать лишь как ориентировочные, показывающие необходимость организации в регионе полноценного исследования по программе «Регистр инсульта».

Наряду с верификацией диагноза для получения объективных данных о больных с инсультом важным являются следующие факторы: а) размер изучаемой популяции; б) длительность проведения регистра.

Оптимальный размер изучаемой популяции – 120–150 тысяч человек. Меньшее число людей не позволит получить достоверные данные о динамике заболеваемости инсультом.

Важно определить оптимальную длительность проведения регистра. Из-за возможности спонтанного колебания количества инсультов по годам регистрация новых случаев этого заболевания на данной территории должна проводиться в течение двух-трех лет. Для оценки динамики заболеваемости и смертности от инсульта в том или ином регионе регистр проводится более длительное время. Так, в рамках международной программы МОНИКА он проводился непрерывно в течение 10 лет.

Следует иметь в виду, что мониторинг эпидемиологических характеристик инсульта является самостоятельным видом исследования и должно проводиться с соблюдением соответствующих правил.

В настоящее время ВОЗ разрабатывает пути контроля за хроническими неинфекционными заболеваниями в популяции и считает необходимым мониторинг основных эпидемиологических показателей. При этом подчеркивается, что «лучше иметь небольшие по величине, но качественные данные, чем большой массив данных низкого качества». Предлагается трехуровневая система получения достоверной информации, в частности, о больных с инсультом (программа STEPS). Каждый регион волен выбрать свой уровень выполнения данной работы, которую он может сделать качественно.

Первая ступень – работа ограничивается сбором информации о госпитализированных больных (госпитальный регистр инсульта).

Вторая ступень предполагает дополнение данных о госпитализированных больных материалами официальной статистики смертности населения от cerebrovasкулярных заболеваний.

Третья ступень – высшая, она требует организации полноценного регистра инсульта.

Чем больше регистров инсульта – тем лучше?

Регионы России значительно различаются по социально-экономическому развитию, климатогеографическому

положению, возрастному составу и другим популяционным характеристикам. Несомненно, хорошо иметь много работающих длительное время регистров, функционирующих в каждом регионе и получить с их помощью не только одномоментный «срез» ситуации с заболеваемостью, смертностью при инсульте, летальностью больных, состоянием экстренной медицинской помощи, но и информацию о динамике перечисленных показателей — в частности, использовать данные регистров для оценки эффективности различных профилактических программ.

НАБИ приложила много усилий для организации максимально возможного количества регистров, присвоив им в последнее время статус «Национальный регистр». Трудно понять, что этот термин реально отражает. Многие страны периодически проводят анализ факторов риска и их динамики (например, артериальной гипертензии) при обследовании так называемых «Национальных выборок», которые специальным образом формируются и соответствуют возрастному, половому, этническому составу населения страны. Это исследование весьма дорогостоящее и обычно оно финансируется целевым правительственным грантом.

В России также проведено обследование «Национальной выборки» с целью изучения распространенности артериальной гипертензии, информированности больных о своем заболевании, анализа проводимого лечения и эффективности контроля артериальной гипертензии [13].

Наш опыт показывает, что при проведении многоцентровых эпидемиологических исследований необходим постоянный контроль и координация работы участвующих в ней исследовательских групп. При этом на первый план неизбежно выходит обеспечение качества и сопоставимости данных, полученных в разных городах. Научным координаторам таких совместных работ приходится проводить жесткую политику и своевременно исключать из программы центры, организация и результаты работы которых существенно отличаются от других исследовательских групп и не поддаются коррекции [2].

Еще раз подчеркнем одно принципиальное положение: целесообразна организация такого количества регистров, работу которых можно контролировать и быть уверенными в ее качестве. Нет прямой зависимости между числом организованных регистров и значимостью полученных с их помощью данных. Так, весьма качественная информация может быть получена при качественной организации регистров в 5–7 регионах.

Совместная работа НИИ неврологии РАМН и сотрудничающих с ним центров (Москва, Новосибирск, Буденновск, Орел, Краснодар, Якутск, Нальчик) позволила за прошедшие с момента проведения первого регистра 35 лет получить уникальные данные о больных с инсультом. Отметим наиболее важные из них.

— Частота всех случаев инсульта (первичного и повторного) составляет 2,0–3,5 на 1000 жителей в год, а частота первичного инсульта — 1,5–2,2 на 1000. Расчеты, базирующиеся на данных регистров, позволяют считать, что в России ежегодно происходит более 400 тыс. инсультов.

— Смертность при инсульте составляет 0,62–1,28 на 1000 или в среднем 100 на 100 тыс. случаев в год. Выявлены значительные расхождения между данными регистров инсульта и официальной статистикой смертности от cerebrovasкулярных заболеваний (в материалах последней показатели смертности почти в три раза выше, чем аналогичные данные регистров).

— Высокая летальность больных инсультом — в острой стадии заболевания погибают 27–32% больных, а к первому году от момента развития заболевания — 52–63% больных.

— Преобладание ишемических инсультов над геморрагическими в соотношении 5:1. Однако в этих исследованиях (кроме Якутска) для уточнения типа инсульта недостаточно использовалась компьютерная томография головы. В связи с этим приведенные цифры следует рассматривать лишь как ориентировочные.

— Значительный уровень повторных инсультов — 27–32%, показавший важность (наряду с экстренными мерами по госпитализации и лечению больного в специализированном медицинском учреждении) максимально раннего начала их вторичной профилактики.

— Незначительный удельный вес «малого» инсульта, на долю которого приходится лишь 8–10% от всех случаев заболевания.

— Недостаточный уровень госпитализации больных, составивший 40–52%. В то же время в отдельных центрах госпитализируются до 75% больных инсультом (Орел, Якутск). Такая цифра может считаться реально достижимой, и к ней следует стремиться.

— Анализ восстановления нарушенных вследствие инсульта функций показал, что к окончанию первого года с момента развития заболевания полностью зависят от помощи окружающих 5–13% больных. Возвращаются к работе 23% лиц трудоспособного возраста.

Таким образом, при непосредственном участии или методической поддержке Института неврологии к 2000 году были получены базовые данные о заболеваемости, смертности от инсульта, межрегиональных различиях этих показателей, восстановлении у больных нарушенных функций.

Многоцентровое эпидемиологическое исследование инсульта с использованием метода регистра организовано НАБИ в 2000–2001 гг. В настоящее время имеются данные, полученные в 19 городах России в 2001–2003 гг. [1, 4, 8]. Исследованием было охвачено 2 398 498 жителей. В течение 2001 года в популяции лиц 25 лет и старше зарегистрировано 9 998 новых случаев инсульта, что составило 3,36 на 1000 населения. Частота первичного инсульта составила 2,13 и повторного — 0,68 на 1000 жителей в год. Показатель смертности от инсульта оказался равным 1,28 на 1000 лиц в возрасте 25 лет и старше. Подчеркивалось, что по сравне-

нию с данными НИИ неврологии АМН СССР (1972 г.) наблюдалось существенное ухудшение положения с заболеваемостью и смертностью от инсульта.

По данным регистров НАБИ, летальность при инсульте в 2001 году составила 40,4%. Особенно высокой она была у больных с повторным инсультом – 51,8%. В 2001 г. госпитализированы 59,9% больных с инсультом.

Считается, что в исследованных регионах России заболеваемость ишемическим инсультом в 4–5 раз выше, чем геморрагическим. Однако указанные соотношения нельзя назвать верифицированными, т.к. диагностика характера инсульта осуществлялась преимущественно по клиническим критериям. Потому эти данные не могут использоваться для мониторинга ситуации или оценки возможных изменений такого соотношения.

Известно, что эпидемиологические показатели, рассчитанные на всю популяцию (все возрастные группы населения), будут меньшими по величине, чем коэффициенты, характеризующие только взрослое население (лиц старше 20–25 лет). Поэтому их прямое сравнение будет некорректным. Так, показатели заболеваемости инсультом в Москве, по данным Института неврологии в 1972 г. (2,5 случая на 1000 жителей в год) и по данным НАБИ в 2001 г. (3,36 на 1000 жителей в год), только кажутся различными, свидетельствующими о существенном росте числа инсультов (на 34%) за прошедшие 29 лет. При сравнении показателя заболеваемости инсультом в сходных возрастных группах населения они становятся очень близкими: соответственно, в 1972 г. в популяции взрослого населения (Институт неврологии) – 3,5 на 1000 жителей в год и в 2001 г. в сходной по возрасту популяции (НАБИ) – 3,36 на 1000 жителей в год.

Те же закономерности относятся и к показателям смертности населения от инсульта. По данным Института неврологии, этот коэффициент в 1972 г. был 1,0 на 1000 жителей при учете всех возрастных групп населения и 1,4 на 1000 для популяции старше 20 лет. В данных НАБИ (2001 г.) для лиц старше 25 лет коэффициент смертности является весьма близким по величине – 1,28 на 1000 жителей.

Таким образом, одномоментное массовое создание НАБИ в 2000–2001 гг. новых регистров инсульта, судя по имеющимся публикациям, пока не дало какойлибо принципиально новой или чрезвычайно важной информации, которой не располагали бы неврологи нашей страны до настоящего времени.

Надо признать при этом, что НИИ неврологии РАМН, располагая богатой информацией по эпидемиологии цереброваскулярных заболеваний, обращал недостаточное внимание на ее доведение до широких кругов неврологической общественности. Было мало соответствующих журнальных публикаций, а обобщающая эти уникальные данные монография вышла только в 2006 г. [9]. Все это могло создать ложное впечатление об «отсутствии» соответствующей статистики и необходимости срочной организации в России изучения эпидемиологических аспектов инсульта.

Маркеры сомнительности (необъективности) данных регистра инсульта

При анализе полученных материалов организаторы регистров НАБИ впервые столкнулись с новым явлением, которое не встречалось в предыдущие годы ни в одном из регистров в рамках программы, предложенной Институтом неврологии АМН СССР/РАМН. Это явление можно охарактеризовать как колоссальный, не поддающийся рациональному объяснению разброс данных по отдельным регистрам. Показатель заболеваемости инсультом в различных городах варьировал от 1,5 в Ярославле до 8,0 в Твери (на 1000 жителей в год). То есть максимальная и минимальная заболеваемость инсультом различались более чем в пять раз. Показатели смертности от инсульта различались еще в большей степени – в 20 раз (от 0,2 в Иркутске до 4,1 в Твери) [7]. Попытки авторов объяснить этот феномен климато-географическими или экологическими факторами ничего не дали, так же, как и рассуждения о «различиях в качестве медицинской помощи, доли госпитализированных больных» [1].

Указанная особенность касалась практически всех анализируемых показателей. Так, минимальное отношение числа случаев ишемического инсульта к геморрагическому составило 2:1, а максимальное – уже 11:1. Таким же был разброс соотношения первичных и повторных инсультов – от 2:1 до 11:1. Доля госпитализированных больных колебалась от 13,2% до 100%. В отличие от большинства предыдущих эпидемиологических исследований, регистры НАБИ представили совершенно неожиданные данные о том, что показатели заболеваемости и смертности ниже в крупных промышленных центрах, чем в небольших городах. Роль сезонности в возникновении инсультов то оказывалась достоверной (2002 г.), то вдруг достоверность исчезла (2003 г.).

Очевидно, что полученный НАБИ значительный разброс данных регистров в различных городах России не связан с реальным состоянием дел или местными особенностями развития и течения цереброваскулярной патологии. Как можно себе представить более чем 20-кратные (!) различия смертности от инсульта в двух крупных промышленных центрах – Твери и Иркутске (даже с учетом имеющих климато-географических особенностей)? Сам собой напрашивается вывод: выявленные различия объясняются, главным образом, методическими проблемами, несопоставимостью организационных принципов работы отдельных регистров.

Сравнение методик реализации программы регистра инсульта в различных городах в рамках деятельности НАБИ показало, что в «полярных» центрах данная работа проводилась преимущественно в течение только одного года и основывалась, главным образом, на сборе медицинской документации, без обязательной верификации диагноза врачом-неврологом.

Мы сформулировали некоторые положения, которые помогут врачам регистров, а также всем заинтересованным специалистам лучше ориентироваться в обилии цифровой

информации, публикуемой в материалах многочисленных регистров инсульта. Нами выделены некоторые *маркеры (признаки) сомнительности, или необъективности*, данных регистра инсульта. Их условно можно разделить на две нижеприведенные группы.

1. Необычность значения отдельных эпидемиологических характеристик инсульта (заболеваемость, смертность, летальность, а также уровень госпитализации больных, представленность артериальной гипертензии и др.):

– Следует критически подойти к данным регистра, значительно отличающимся от других аналогичных исследований. Так, являются невозможными различия коэффициентов смертности больных в отдельных городах в 20 и более раз.

– Должны насторожить сообщения о показателях смертности от инсульта по данным регистра, приближающихся по величине к данным официальной статистики в том же регионе. Известно, что официальная статистика смертности от цереброваскулярных заболеваний превышает смертность, полученную по данным регистра инсульта, в 2,5–3,0 раза.

– Вызывают естественное удивление публикации, в которых указывается, что в разных центрах госпитализируется от 13,2% до 100% больных инсультом. Естественно, что часть больных инсультом неизбежно остается на дому. Это в первую очередь относится к наиболее тяжелым и, напротив, наиболее легким больным. Оптимальным и реально достижимым уровнем госпитализации можно считать 75%.

2. Отклонение от оптимальной методики организации и функционирования регистра инсульта:

– Длительность выполнения программы регистра ограничена одним годом.

– Врачами-неврологами регистра не проводится осмотр больных с новыми случаями инсульта, независимо от их местонахождения (дом, стационар).

– Исследование проводится в небольшой по размеру популяции (менее 100 тыс. чел.).

– Приводятся данные о соотношении геморрагического и ишемического инсультов в популяции при отсутствии их верификации методами КТ/МРТ.

Перечисленные выше критерии, или маркеры, позволяющие разграничить данные сомнительных и заслуживающих доверия регистров инсульта, помогают неврологам лучше ориентироваться в большом количестве научных публикаций, посвященных проблеме эпидемиологического изучения ОНМК.

Заключение

Явившись инициатором изучения эпидемиологических аспектов инсульта в нашей стране, оказывая методическую помощь неврологам различных городов в организации регистров инсульта, Институт неврологии РАМН считает себя ответственным за высокое качество получаемых различными исследователями данных. Значимость проблемы также связана с особым статусом сосудистых заболеваний мозга, являющихся важнейшей составляющей в структуре смертности населения России и одной из ведущих причин стойкой утраты трудоспособности. Регистры инсульта не являются локальным исследованием частных проблем цереброваскулярной патологии. Они затрагивают вопросы, относящиеся к глобальным проблемам, таким как состояние здоровья нации, предотвращение «вымирания» населения страны, состояние помощи больным с ОНМК.

Данные регистров могут и должны использоваться для оценки эффективности как региональных, так и федеральных профилактических программ, и в первую очередь тех из них, которые связаны с контролем артериальной гипертензии. Особая роль регистров заключается в том, что они позволяют оценить влияние профилактического вмешательства непосредственно на такие важнейшие показатели, как частота новых случаев заболевания, показатели смертности населения, уровень летальности. С этой целью необходимо создание системы мониторинга эпидемиологической ситуации с инсультом, которая была бы под патронажем государства и получала прямое финансирование. При этом следует иметь в виду, что необходимая длительность такой работы может обеспечиваться двумя путями: 1) повторной организацией регистра в одном и том же регионе с интервалами в 3–5 лет; 2) непрерывной работой регистра инсульта в течение не менее чем 10 лет. Каждый из указанных подходов имеет как положительные моменты, так и свои недостатки. Однако главным для них является обеспечение достоверности получаемых данных. В этой статье мы изложили свои представления об основных направлениях получения объективных показателей при проведении программ регистра инсульта.

Проведенный нами анализ многочисленных исследований по программам регистра инсульта в России показал, что достоверность их результатов не равнозначна. Есть регистры, данные которых заслуживают доверия, и регистры, приводящие явно «фантастические», не поддающиеся логическому объяснению результаты. Нельзя бесстрастно, без соответствующих комментариев, приводить и те и другие материалы, создавая у читателя иллюзию их равноценности. В этой статье мы предложили некоторые критерии, позволяющие формировать дифференцированный подход к результатам регистров инсульта. Надеемся, что они окажутся полезными нашим читателям.

Этой публикацией авторы открывают дискуссию по вопросам организации регистров инсульта в нашей стране. Приглашаем участвовать в обсуждении и высказать свою точку зрения по данной проблеме все заинтересованные стороны. Несомненно, это будет способствовать дальнейшему сотрудничеству с ведущими научными учреждениями России, занимающимися эпидемиологией цереброваскулярных заболеваний.

Список литературы

1. Айриян Н.Ю. Анализ данных эпидемиологического мониторинга инсульта в Российской Федерации. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006.
2. Варакин Ю.Я. Эпидемиологические аспекты профилактики острых нарушений мозгового кровообращения. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1994.
3. Верецагин Н.В., Варакин Ю.Я. Регистры инсульта в России: результаты и методологические аспекты проблемы. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова (Приложение «Инсульт») 2001; 1: 34–40.
4. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова (Приложение «Инсульт») 2003; 8: 4–9.
5. Колянов В.Б. Инсульт и его профилактика в условиях сельской местности по данным регистра. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1981.
6. Регистр инсульта. Методические рекомендации по проведению исследования. М., 2001.
7. Скворцова В.И., Евзельман М.А. Ишемический инсульт. Орел, 2006.
8. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Айриян Н.Ю. Эпидемиология инсульта в Российской Федерации. Consilium medicum (Приложение «Системные гипертензии») 2005; 1.
9. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верецагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга. Эпидемиология. Основы профилактики. М.: МЕДпресс-информ, 2006.
10. Третьякова Н.Н. Эпидемиология и этнические особенности инсульта в г. Якутске (по данным регистра). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006.
11. Фейгин В.Л. Эпидемиология мозгового инсульта в условиях крупного города Западной Сибири по данным регистра. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 1984.
12. Фейгин В.Л. Эпидемиология и профилактика цереброваскулярных заболеваний в условиях Сибири. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1991.
13. Шальнова С.А. Эпидемиология артериальной гипертонии. В кн.: Чазов Е.И., Чазова И.Е. (ред.) Руководство по артериальной гипертонии. М.: Медиа Медика, 2005: 79–94.
14. Шмидт Е.В., Макинский Т.А. Мозговой инсульт. Заболеваемость и смертность. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 1979; 4: 427–432.

Гемостаз, гемореология и атромбогенная активность сосудистой стенки в ангионеврологии

М.М. Танащян

НИИ неврологии РАМН, г. Москва

Создание и оформление ангионеврологии в виде нового научного направления способствовало подведению концептуальной базы под разрозненные факты теоретической и клинической медицины в области сосудистой патологии мозга и, в первую очередь, возникновению и развитию концепции гетерогенности нарушений мозгового кровообращения (НМК) [4]. В патогенезе ишемических НМК важное значение имеет поражение различных звеньев сосудистой системы как на макро-, так и на микроциркуляторном уровнях [2].

В связи с автономностью кровоснабжения мозга, наличием ауторегуляции в определенном диапазоне артериального давления и ее срывом вне его, высокой чувствительностью ткани мозга к недостатку кислорода и глюкозы [3] проблема сосудистой окклюзии, тромбозов и эмболий в ангионеврологии приобретает исключительную остроту [12, 13, 15]. Начало третьего тысячелетия, несмотря на значительный прогресс в изучении процессов патофизиологии и патогенеза тромбозов и эмболий, внедрение в клиническую практику новейших методов диагностики и широкого спектра антитромботических мероприятий, продолжает характеризоваться увеличением роста различного рода тяжелых тромботических проявлений, в том числе цереброваскулярных [10].

Одним из важнейших компонентов, принимающих участие в нарушении кровообращения, является сама кровь, ее морфологические и функциональные характеристики. Еще выдающийся патологоанатом XIX века Р. Вирхов обосновал этиопатогенетическую триаду тромбозов: повреждение сосуда, изменение состава крови, замедление кровотока [9]. За прошедшие после открытий Вирхова десятилетия был достигнут значительный прогресс в установлении роли изменений крови и сосудистой стенки в развитии тромботических заболеваний головного мозга [5, 7, 8, 11].

Биологическая система, обеспечивающая жидкое состояние циркулирующей крови и целостность стенок кровеносных сосудов, а также предупреждение и остановку кровотечений, обозначается как *система гемостаза*, от функционирования которой зависит эффективность кровоснабжения органов и тканей. Гемостаз состоит из двух взаимозависимых ступеней и, соответственно, различается как

первичный и вторичный. Первичный гемостаз инициируется тромбоцитами по мере формирования ими тромбоцитарной пробки, а вторичный включает активацию плазменных факторов коагуляции и фибринолитической системы и состоит из консолидации агрегатов клеток крови фибрином или восстановления кровотока с помощью механизмов фибринолиза [14].

Вместе с тем, поскольку кровь представляет собой подвижную многокомпонентную и сложно организованную сплошную среду, существенная роль в адекватности системы гемостаза принадлежит ее *реологическим свойствам*. Реология – область механики, изучающая закономерности деформаций и течения жидкостей. Клиническая гемореология изучает, с одной стороны, факторы, влияющие на текучесть крови, а с другой – характеристики гемореологических сдвигов при различных патологических состояниях и пути их коррекции [6].

В здоровом организме существует гемостатический гомеостаз, в поддержании которого значительная роль отводится эндотелию сосудов. Эндотелий сосудов функционирует в качестве аутокринного или паракринного органа, функциональное состояние которого во многом зависит от реологических условий. Под действием сдвиговых напряжений наступает дисбаланс между клеточным и сосудистыми компонентами гемостаза и наблюдается повышение тромбогенного потенциала крови, активация свертывающей системы в сочетании со снижением деятельности фибринолитической системы и антитромбогенной активности сосудистой стенки. Патогенез тромбозов многокомпонентный, в его основе лежат все те же составляющие триады Вирхова – повреждение стенки сосуда, изменение гемореологических свойств и нарушение кровообращения.

В Институте неврологии РАМН рассмотрение с помощью методов математического моделирования основных параметров гемореологии и гемостаза, а также состояния атромбогенной активности сосудистой стенки, позволило получить правильные геометрические фигуры у здоровых лиц (рис. 1). На осях квадрата представлено суммарное и схематичное отображение ведущих характеристик гемореологии (вязкость крови, гематокрит, фибриноген, агрегация тромбоцитов и эритроцитов, а также деформируемость последних) и гемостаза – свертывающей (фибриноген, растворимые комплексы фибрин-мономера, D-димер,

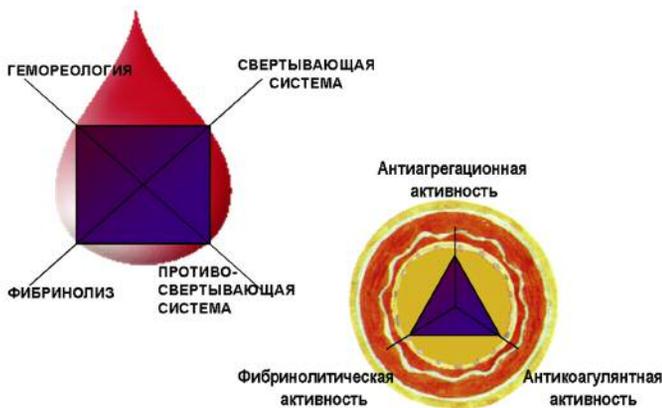


рис.1: Схематическое отображение параметров гемореологии, гемостаза и атромбогенной активности в норме (по результатам "манжеточной" пробы)

тромбин-антитромбиновый и плазмин-антиплазминовый комплексы), противосвертывающей (антитромбин III, протеины С и S) и фибринолитической (фибринолитическая активность крови, время лизиса эуглобулинового сгустка, пламиноген, плазмин, активаторы и антиактиваторы пламиногена) систем. На осях равностороннего треугольника обобщены результаты определяемого при проведении функциональной манжеточной пробы состояния антиагрегационного (по изменению показателей агрегации тромбоцитов), антикоагулянтного (по разнице в антикоагулянтном спектре) и фибринолитического (по сдвигам в показателях фибринолитической активности крови) звеньев атромбогенной активности сосудистой эндотелия.

Гетерогенность ишемических НМК обеспечивается отчасти благодаря чрезвычайному разнообразию и полиморфизму тромбоокклюзирующих процессов в сосудах головного мозга [2]. При этом необходимо отметить, что гемореологическая-гемостазиологическая составляющая в той или иной мере присутствует при всех патогенетических подтипах ишемических НМК, являясь исключительно важной компонентой механизмов развития инсульта [7]. Нами было установлено, что ведущий механизм реализации ишемического инсульта взаимосвязан с гемостатическим профилем, причем полученные с помощью тех же приемов математического моделирования фигуры резко отличались от характеристик здоровых лиц (рис. 2). *Атеротромботический* инсульт развивается в условиях ухудшения основных гемореологических параметров и резкого усиления гемостатической активации в сочетании с уменьшением атромбогенного потенциала сосудистой стенки. При *кардиоэмболических* инсультах гиперкоагуляция развивается на фоне умеренных сдвигов гемореологических показателей в сочетании со значительным снижением атромбогенных свойств сосудистой стенки. Отличительной чертой гемодинамического инсульта является незначительное изменение противосвертывающей системы крови, а также выраженные изменения всех звеньев атромбогенной активности сосудистой стенки. При *лакунарных* инсультах на фоне незначительных колебаний гемореологических параметров и маркеров гемостатической активации наблюдается снижение лишь антиагрегационной способности эндотелия (рис. 2).

В определенных ситуациях гемореологические сдвиги могут быть сами по себе основной причиной нарушений гемодинамики, приводящей к ишемии мозга. Появляется все больше подтверждений вероятности возникновения так называемой реологической окклюзии сосудов патологическими тромбо- и эритроцитарными агрегатами, отдельными ригидными форменными элементами крови, фибриновыми сгустками. Пока остаются не вполне ясными причины развития выраженных нарушений реологических характеристик крови при отсутствии церебральных ангиопатий. Но есть основания предполагать, что эти самостоятельные изменения гемореологии, гемостаза и атромбогенной активности сосудистой стенки могут приводить к развитию обратимой (чаще) или необратимой окклюзии микроциркуляторного русла с формированием очаговой ишемии. Данный механизм развития ишемического НМК получил название *гемореологической микроокклюзии*.

В основе указанного самостоятельного патогенетического подтипа ишемического инсульта, обозначаемого как инсульт по типу гемореологической микроокклюзии и встречающегося с частотой 7% в общей структуре уточненных инсультов, ведущее значение имеют именно нарушения реологических свойств крови и изменения тромбоцитарно-эндотелиального звена гемостаза. Основными критериями его диагностики являются:

1. Минимальная выраженность сосудистого заболевания (атеросклероз, артериальная гипертензия, васкулиты и васкулопатии).
2. Наличие выраженных гемореологических нарушений и изменений гемостаза и фибринолиза.
3. Выраженная диссоциация между клинической картиной (умеренный неврологический дефицит, небольшой размер очага) и значительными изменениями систем крови.

Отличительными особенностями инсульта по типу гемореологической микроокклюзии являются относительная доброкачественность клинического течения с быстрым регрессом неврологической симптоматики («малый инсульт») и отсутствие общемозговых симптомов. Гемореологическая и гемостатическая характеристики пациентов с этим подтипом инсульта складываются из максимальных изменений реологических свойств крови, выраженных изменений свертывающих, противосвертывающих и умеренных изменений фибринолитических свойств. При этом наблюдается резкое нарастание фибринолитического потенциала атромбогенной активности сосудистой стенки, в отличие от всех других вышеперечисленных подтипов инсульта (рис. 2).

Тромботические процессы могут поражать не только артериальную систему мозга, но и венозную. Венозные тромбозы наблюдаются при инсульте почти в 75% случаев. Тромбоз глубоких и поверхностных вен мозга, а также синусов твердой мозговой оболочки считается сравнительно редким и серьезным заболеванием со времени его первого описания Ribes в 1825 г. Мозговая венозная недостаточность может стать одним из проявлений сосудистой артериальной патологии мозга, когда при спазме артерий соответствующие капилляры переполняются венозной кровью и некоторые



рис. 2. Гемореология, гемостаз и атромбогенная активность сосудистой стенки при различных подтипах ишемического инсульта

клинические симптомы могут быть обусловлены этим ста-
зом. Трудности распознавания венозного церебрального
тромбоза обусловлены многоплановостью его клинической
картины, которая, в свою очередь, может объясняться край-
ней вариабельностью строения венозной системы мозга – от
сетевидного типа с обилием анастомозов до магистрального
типа с выраженной редукцией венозной сети.

Анализ картины гемореологических портретов ишеми-
ческих инсультов еще раз подчеркивает однонаправленность
их изменений по сравнению с нормой (рис. 2), но выра-
женные различия между собой с точки зрения значений
отдельных анализируемых параметров. Необходимо отме-
тить, что нередко гемореологические и гемостатические
изменения, сопутствующие течению любого из вышепере-
численных подтипов инсульта, могут спровоцировать
и/или усугубить процесс тромбо- и/или эмболюобразова-
ния в сосудах мозга. Усиление тромбогенного потенциа-
ла крови может достаточно долго существовать латентно,
будучи относительно компенсируемым атромбогенным
потенциалом сосудистой стенки. Реализация тромбоза,
тромбоэмболии или реологической окклюзии требует
какого-то внешнего, разбалансирующего воздействия на
систему «кровь–сосудистая стенка».

Особо «хрупкими» гемореологические, гемостазиологиче-
ские и эндотелиальные взаимодействия становятся после
однократно перенесенного ишемического НМК. В остром
периоде первичного инсульта процессы гемостатической
активации характеризуются как нарушением тромбоцитар-
ного звена гемостаза, так и выраженным дисбалансом в
антикоагулянтных и фибринолитических показателях, в то
время как при повторном инсульте изменения клеточного
гемостаза минимальны. Гиперкоагуляционный фон как
при повторных, так и первичных инсультах может, с одной
стороны, быть следствием наличия в инфарктном мозге
очагов продукции прокоагулянтных веществ (тканевой
тромбопластин), а с другой – явиться предпосылкой даль-
нейшего прогрессирования цереброваскулярного заболе-
вания. При этом негативный эффект гиперкоагуляции
способен привести к ухудшению мозгового кровотока
непосредственно внутри и около очага некроза и повлечь
за собой дальнейшее повреждение ткани мозга. Меньшая
заинтересованность клеточного звена гемостаза при пов-
торных инсультах отчасти может быть результатом измене-
ния чувствительности клеток крови вследствие перенесен-
ных НМК. Можно также предположить, что подобная их
ареактивность является следствием ятрогенного влияния,
направленного в основном на тромбоцитарно-сосудистый

гемостаз, который к тому же реагирует в большинстве случаев лучше, чем компоненты плазменного гемостаза.

Состояние гемореологии, гемостаза и атромбогенной активности эндотелия сосудов на всех структурно-функциональных уровнях сосудистой системы мозга не только влияет на обеспечение адекватной доставки кислорода к тканям мозга, но и кардинальным образом включается в формирование и прогрессирование ишемических НМК. Полученные на сегодняшний день данные, в том числе и наши собственные, подтверждают концепцию существования комплекса универсальных патогенетических механизмов дисрегуляции систем гемостаза, гемореологии и атромбогенной активности сосудистой стенки, лежащей в основе тромбо- и атерогенеза. Сущность ее состоит в:

- повышении свертывающих свойств крови;
- депрессии противосвертывающих и фибринолитических свойств крови;
- уменьшении атромбогенного резерва сосудистой стенки;
- существенном ухудшении гемореологических параметров;
- нарушении реактивности клеток крови и сосудистой стенки.

Гетерогенным по механизму реализации, а также различным по срокам развития, течения и исхода первичным и повторным ишемическим инсультам свойственны как общие структурно-функциональные нарушения со стороны систем гемореологии и гемостаза, так и некоторые отличительные их черты. Процессы гемостатической активации, сопровождающие течение ишемических инсультов, сопряжены с тяжестью клинического течения и зависят от стадии ишемического цереброваскулярного заболевания. Возникшие в мозговой ткани очаги ишемии, в свою очередь, оказывают дополнительное воздействие на основные гемореологические детерминанты, усиливая гемостатическую активацию в региональной и общей системах циркуляции. Это, в частности, может приводить к углублению процесса истощения атромбогенного потенциала сосудистой стенки, способствуя тем самым прогрессированию ишемии мозга.

Таким образом, к числу центральных звеньев патофизиологии ишемического цереброваскулярного эпизода, независимо от причин и механизмов его развития, относятся усиление гемостатической активации с изменением реологических свойств крови и эндотелиальная дисфункция, вплоть до развития тромбоза, приводящего к нарушению мозгового кровообращения.

Можно предположить следующие этапы этого процесса: 1) поломка нормальных взаимоотношений внутри системы; 2) развитие адаптивных (компенсаторных) реакций; 3) истощение компенсаторных возможностей; 4) становление новых взаимосвязей между компонентами гемореологии и гемостаза, моделирующих нормальные, но на качественно другом уровне. Этот новый уровень характеризуется меньшими потенциальными возможностями, меньшим защитным резервом при воздействии повреждающих стимулов.

Последовательность и взаимозависимость структурно-функциональных изменений, развитие, с одной стороны, адапционно-компенсаторных, с другой – деструктивных реакций, наличие или отсутствие между ними определенного баланса – все это характеризует состояние гемореологии и гемостаза, обеспечивающих реализацию тромбозов и эмболий в брахиоцефальных артериях головы и клиническую манифестацию ишемических НМК.

Существование универсальных изменений в системе гемореологии, гемостаза и атромбогенной активности сосудистой стенки свидетельствует о принципиальной возможности их фармакологической коррекции, причем от своевременной оценки и мониторинга этих систем зависит адекватность проводимой терапии.

В условиях нарастающего тромбоза и тромбоемболии сосудов мозга неотложное использование гемангиокорректорных антитромботических препаратов с лечебной и профилактической целью способствует рециркуляции и реперфузии, ограничению очага ишемии мозга и уменьшению неврологического дефицита. Очевидно, что при различных по своей природе подтипах ишемического инсульта подходы к достижению максимально эффективной рециркуляции будут также различными. Выбор оптимального метода, пригодного для конкретной клинической ситуации, может определяться не только особенностями процесса, но и тем временным периодом в его развитии, когда он стал доступным для активного терапевтического вмешательства. Поэтому последовательность выбора и значимость тех или иных лекарственных средств, с точки зрения предполагаемой эффективности, различны. В то же время некоторые позиции терапевтических схем могут быть общими, что объясняется существованием универсальных патологических процессов при всех ишемических НМК (см. таблицу 1). Умелое, адресное и своевременное использование широкого спектра лекарств с тромболитическим, антикоагулянтным, антиагрегантным, вазоактивным, гипотензивным и другими механизмами действия может послужить ключом к решению большинства проблем, связанных с тромбозами и эмболиями в неврологии.

таблица 1: Принципы антитромботической гемангиокоррекции при ишемическом инсульте

	Подтипы ишемического инсульта				
	Атеротромботический	Кардиоэмболический	Гемодинамический	Лакунарный	Гемореологическая микроокклюзия
Тромболитики	++ (в пределах терапевтического «окна»)	+	-	-	-
Антиагреганты: - тромбоцитарные - эритроцитарные	+	+	+	+	++
Антикоагулянты	+	++	+	+	+
Гемодилуция	++	+	+	+	++

Список литературы

1. *Верещагин Н.В., Гулевская Т.С., Миловидов Ю.К.* Актуальные проблемы кардионеврологии. *Клин. мед.* 1991; 3: 3–6.
2. *Верещагин Н.В., Гулевская Т.С., Моргунов В.А.* Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии. М.: Медицина, 1997.
3. *Ганнушкина И.В., Лебедева Н.В.* Гипертоническая энцефалопатия. М.: Медицина, 1987.
4. *Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики* (под ред. Н.В. Верещагина, М.А. Пирадова, З.А. Суслиной). М.: Интермедика, 2002.
5. *Ионова В.Г., Суслина З.А.* Реологические свойства крови при ишемических нарушениях мозгового кровообращения. *Неврол. журн.* 2002; 3: 4–9.
6. *Левтов В.А., Регирер С.А., Шадрин Н.Х.* Реология крови. М.: Медицина, 1982.
7. *Суслина З.А., Танашиян М.М., Ионова В.Г.* Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. М.: Медицинская книга, 2005.
8. *Танашиян М.М., Суслина З.А., Ионова В.Г. и др.* Гемореология и гемостаз у больных с ишемическим инсультом при различной степени поражения магистральных артерий головы. *Неврол. журн.* 2001; 6: 17–21.
9. *Ферсттраге М., Фермиллен Ж.* Тромбозы. М.: Медицина, 1986.
10. *Brainin M., Olsen T.S., Chamorro A. et al.* Organization of stroke care: education, referral, emergency management and imaging, stroke units and rehabilitation. *Cerebrovasc. Dis.* 2004; 17 (Suppl. 2): 1–14.
11. *Ernst E.* Haemorheology, cardiovascular risk factors and disease. *J. Intern. Angiology.* 1996; 15 (Suppl. 1): 36–42.
12. *Fisher C.M.* The history of cerebral embolism and hemorrhagic infarction. In: *Furlan A.J. (ed.) The heart and stroke.* Berlin: Springer, 1987: 3–16.
13. *Futrell N.* Pathophysiology of acute ischemic stroke: New concepts in cerebral embolism. *Cerebrovasc. Dis.* 1988; 8 (Suppl.1): 2–5.
14. *Handin R.I., Loscalzo J.* Hemostasis, thrombosis, fibrinolysis and cardiovascular disease. In: *Braunwald E. (ed.) Heart disease: A textbook of cardiovascular medicine.* Philadelphia, 1992: 1767–1789.
15. *Rapp J.H., Pan X.M., Sharp F.R. et al.* Atheroemboli to the brain: Size. threshold for causing acute neuronal cell death. *J. Vasc. Surg.* 2000; 32: 68–76.

Семейный случай атаксии с окулоmotorной апраксией: первое наблюдение в российской популяции

С.А. Ключников, С.Н. Иллариошкин, Е.Д. Маркова, Н.А. Глотова, П.А. Федин, И.А. Иванова-Смоленская

НИИ неврологии РАМН, г. Москва

Наследственные атаксии представляют клинически и генетически гетерогенную группу заболеваний, современная классификация которых базируется на идентификации первичного генетического и/или биохимического дефекта у обследуемых больных и членов их семей. Сравнительно недавно была описана аутоcомно-рецессивная атаксия с окулоmotorной апраксией, характеризующаяся сочетанием координаторных расстройств со своеобразными нарушениями произвольных движений глазных яблок и, по-видимому, имеющая высокую распространенность в большинстве популяций. Нами представлено первое в России описание данного фенотипа у двух родных сестер. Проведенный биохимический (повышение уровня сывороточного α -фетопротейна) и молекулярный скрининг позволил диагностировать в данной семье атаксию-окулоmotorную апраксию 2-го типа (АОА2) – заболевание, обусловленное патологией белка сенатаксина и мутациями соответствующего гена SETX на хромосоме 9q34.

Ключевые слова: атаксия с окулоmotorной апраксией, молекулярная диагностика, сенатаксин.

Впечатляющий прогресс в области молекулярной генетики нейродегенеративных заболеваний привел к значительному расширению существующих представлений о гетерогенности различных групп наследственных болезней нервной системы и молекулярных основах их патогенеза. Особое место здесь принадлежит наследственным атаксиям – многочисленным и чрезвычайно варибельным по своим проявлениям синдромам, которые обусловлены прогрессирующей дегенерацией мозжечка и его связей (нередко в сочетании с вовлечением ряда других церебральных, спинальных и периферических невралных структур) и проявляются нарастающими расстройствами координации и других двигательных функций [1, 2, 8].

Генетическая гетерогенность чрезвычайно характерна для атаксий с любыми типами наследования. Например, для аутоcомно-доминантных спиноцереbellарных атаксий уже показано существование не менее 27 самостоятельных хромосомных локусов [2], что делает задачу ДНК-идентификации конкретной формы весьма сложной. С этой точки зрения ситуация в группе аутоcомно-рецессивных атаксий до последнего времени считалась менее запутанной: помимо болезни Фридрейха (наиболее частой формы наследственных атаксий) и хорошо известной атаксии-телеангиэктазии другие аутоcомно-рецессивные атактические синдромы были представлены единичными и достаточно редкими фенотипами, нозологическая принадлежность которых оставалась не вполне определенной [8]. Однако клонирование ряда мутантных генов и обнаружение каузативных мутаций в большом числе семей позволило установить широкое разнообразие молекулярных форм аутоcомно-рецессивных атаксий, общая распространенность которых, как показали некоторые популяционные исследования, может превышать 3–6 случаев на 100 000 [13].

Одной из новых разновидностей аутоcомно-рецессивных атаксий, нозологическая самостоятельность которой была обоснована на молекулярном уровне в последние годы, стала так называемая *атаксия с окулоmotorной апраксией* (АОА) [7, 12]. Ее первое описание принадлежит J. Aicardi с соавторами, которые в 1988 году представили серию наблюдений необычного аутоcомно-рецессивного заболевания (19 больных из 10 семей), которое, по их мнению, неврологически оказалось весьма сходным с атаксией-телеангиэктазией. Позднее аналогичные наблюдения сделали и другие исследователи, причем наибольшее число случаев описано в Португалии [4]. У всех больных ядром клинической картины является сочетание медленно прогрессирующей мозжечковой атаксии и хореоатетоза со своеобразными нарушениями глазодвигательных функций – апраксией движений глазных яблок.

Атаксия при АОА дебютирует обычно на первом десятилетии жизни и первоначально проявляется нарушением походки в сочетании с мозжечковой дизартрией, а затем и дискоординацией в конечностях (больше в руках). Апраксия глазодвигательной мускулатуры, манифестирующая позднее, заключается в трудностях произвольного контроля взора и его фиксации на определенном объекте. Так, пациенты не могут по команде осуществить плавные следящие или точные быстрые перемещающие движения глазных яблок; при попытке зрительной фиксации объекта отмечаются толчкообразные движения головы, «промахивание» головы с ее избыточным поворотом в сторону объекта, одновременно включается рефлекторный тонический поворот глазных яблок в противоположную сторону, и далее – вновь медленный дрейф в сторону объекта. «Дефиксация» объекта также затруднена и требует вспомогательных приемов (мигание и т.п.). Часто имеет место отсутствие оптикинетического нистагма и парез саккад. Предполагается, что указанный выше своеобразный тип

нарушения глазодвигательных функций, наблюдаемый также у больных атаксией-телеангиэктазией, обусловлен комбинированной дисфункцией мозжечка и базальных ганглиев [8]. Альтернативное объяснение дал А.Н. Коерпен (2002), предположивший, что у этих больных имеет место надъядерная псевдоофтальмоплегия вследствие поражения п. pontis centralis caudalis парамедианных отделов ретикулярной формации моста.

У больных АОА весьма часто имеет место хореоатетоз либо дистония конечностей (обычно негрубые), а также симптомы полиневропатии: прогрессирующая симметричная слабость и амиотрофии в дистальных отделах конечностей, угнетение вибрационного и суставно-мышечного чувства. Интеллект обычно остается сохранным.

Морфологическая картина АОА не описана. КТ/МРТ-исследование выявляет атрофические изменения мозжечка и (реже) ствола головного мозга.

Известны два генетических варианта атаксии-окуломоторной апраксии – АОА1 и АОА2 (индексы по Каталогу МIM #208920 и #606002 соответственно).

Для АОА1 характерно раннее (от 2 до 6 лет) начало координаторных нарушений, апраксия глазодвигательной мускулатуры присоединяется несколько позднее и имеет место у всех больных. Более чем у половины больных имеет место хореоатетоз либо дистония конечностей, симптомы полиневропатии (прогрессирующая симметричная слабость и амиотрофии в дистальных отделах конечностей, угнетение вибрационного и суставно-мышечного чувства). В ряде японских семей форма АОА1 была первоначально описана как «ранняя атаксия с окуломоторной апраксией и гипоальбуминемией» [7, 14]. Благодаря этим описаниям были установлены весьма ценные дополнительные диагностические маркеры АОА1: снижение уровня альбуминов в крови (в начальной стадии болезни может сохраняться нормальное содержание альбуминов), а также нормальное содержание α -фетопротеина и основных классов иммуноглобулинов.

Ген АОА1 заболевания (*APRX*) локализован в хромосомной области 9p13.3 и кодирует белок апраксин, имеющий нуклеотид-связывающую и диаденозинполифосфат-гидролазную активность [7, 10]. Предположительно апраксин участвует в модулировании клеточного ответа на генотоксический стресс, взаимодействует с некоторыми репаративными белками (p53, PARP-1) и, таким образом, играет роль в процессах репарации ДНК.

До сих пор форма АОА1 изучена в сравнительно небольшом числе популяций (Япония, Португалия), но даже ограниченные генетико-эпидемиологические данные показывают существенный вклад АОА1 в общую структуру аутосомно-рецессивных атаксий. Так, в Португалии (9,8 млн. жителей) в рамках национального регистра наследственных атаксий и параплегий с 1993 по 2001 год было выявлено 107 больных аутосомно-рецессивными атаксиями: из них в 38% случаев установлена атаксия Фридрейха, а второй по частоте формой (21%) оказалась АОА1 [4]. В Японии АОА1 является, по-видимому, преобладающей среди всех аутосомно-рецессивных атаксий [7, 14]. Распространенность АОА1 в других популяциях мира нуждается в уточнении.

Форма АОА2 является более редкой и описана в единичных семьях различного этнического происхождения [5, 11, 12]. Возраст начала более поздний – обычно от 10 до 22 лет. Клиническая картина АОА2 весьма сходна с формой АОА1 и включает мозжечковую атаксию (страдает главным образом ходьба), окуломоторную апраксию (выявляется лишь у половины больных), отсутствие оптокинетического нистагма и парез сакад, негрубый хореоатетоз с дистоническими позами, гипомимию, периферическую сенсорно-моторную невропатию с угнетением ахилловых и коленных рефлексов, симптом Бабинского. Интеллект остается сохранным. Заболевание медленно прогрессирует до 20–25-летнего возраста, а затем обычно принимает стационарное течение.

При лабораторном обследовании у больных АОА2 выявляется высокий уровень сывороточного α -фетопротеина – в точности как при атаксии-телеангиэктазии (это важное отличие АОА2 от формы АОА1); в некоторых случаях при АОА2 определяется также повышение содержания креатинфосфокиназы (КФК) и γ -глобулина в сыворотке крови. Содержание альбуминов в крови остается нормальным даже при многолетнем течении болезни.

Ген АОА2 (обозначается как *SETX*) расположен в локусе 9q34 и кодирует белок сенатаксин – представитель класса ДНК/РНК-геликаз, играющий определенную роль в процессинге и биогенезе мРНК [12]. У больных АОА2 имеют место в основном нонсенс-мутации и мутации со сдвигом рамки, ведущие к обрыву трансляции и отсутствию нормального сенатаксина в тканях у гомозигот.

Представляем первое в нашей стране описание семейных случаев атаксии с окуломоторной апраксией, которые на молекулярном уровне были идентифицированы как АОА2.

Две родные сестры *М. А.* и *С. А.*, 17 и 15 лет (см. родословную на рис. 1), армянского этнического происхождения, поступили в нейрогенетическое отделение НИИ неврологии РАМН 13 ноября 2006 г. с жалобами на шаткость при ходьбе, нарушение речи, произвольные движения в руках, мышцах шеи и туловища.

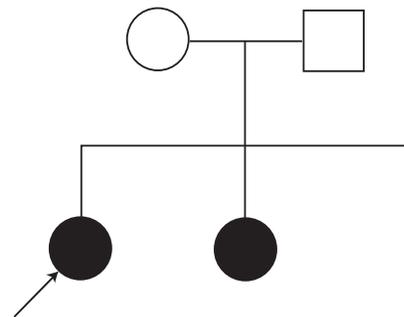


рис. 1: Родословная обследованной семьи

Анамнез заболевания. Обе девочки родились от нормально протекавших, доношенных беременностей. Старшая девочка сидеть начала в 7 месяцев, пошла в 14 месяцев. Со слов матери, с самого начала походка была шаткой, более неловой по сравнению со сверстниками; в положении сидя отмечались колебания туловища, ножки «самопроизвольно поднимались вверх». При обследовании по месту жительства в г. Ереване на МР-томограммах головного

мозга патологии не выявлено. Был поставлен диагноз «детский церебральный паралич, легкая форма» и назначено общеукрепляющее лечение. В течение 1,5 лет с девочкой занимались в реабилитационном центре, после чего походка стала незначительно устойчивее. В 4 года появились насильственные движения в плечевом и локтевом суставах справа, с поворотом ручки внутрь, позднее распространившиеся и на левую руку; с 12 лет отмечается замедленная, прерывистая речь (расстройства речи не прогрессируют).

Младшая сестра начала сидеть в 7 месяцев, ходить – в 15 месяцев, разговаривать – в 1,5 года. Уже в детстве речь была замедленной и не вполне четкой, без существенного ухудшения в последующие годы. Шаткость походки родственники отметили в возрасте 3 лет. В 6 лет появились непроизвольные подергивания головой, которые постепенно усиливались; с 7-летнего возраста гиперкинезы стали отмечаться в руках и туловище.

В возрасте 8 лет (у старшей девочки) и 6 лет (у младшей) появились глазодвигательные нарушения – сходящееся косоглазие, затруднение произвольных движений. При МРТ-исследовании головного мозга в этом возрасте у обеих сестер выявлена гипоплазия мозжечка с расширением IV желудочка.

На протяжении последних 10 лет пациентки неоднократно находились на стационарном обследовании и лечении в неврологических отделениях центральных детских больниц и научно-исследовательских учреждений Еревана, Москвы, Израйля (диагнозы: «наследственно-семейная подкорково-мозжечковая дегенерация», «спиноцеребеллярная атаксия неуточненной формы»). В неврологическом статусе выявлялись туловищная и конечностная атаксия, нарушения движений глазных яблок, нистагм, хореоатетоз в пальцах рук, тремор головы и конечностей. Были отмечены атрофические изменения мозжечка по данным нейровизуализации, а также повышение уровня α -фетопротейна и снижение уровня иммуноглобулина А в сыворотке крови. В результате проведенного биохимического и иного лабораторно-инструментального обследования были исключены следующие заболевания: болезнь Вильсона–Коновалова, кантомотозы, ганглиозидозы, болезнь Краббе, метахроматическая лейкодистрофия, аминокислотурии, атаксия-телеангиэктазия (синдром Луи-Бар). Регулярно проводилось лечение нейротрофическими и общеукрепляющими препаратами, назначались повторные курсы лечебной физкультуры и массажа; на этом фоне зафиксирована определенная стабилизация моторных функций.

В *общем анамнезе* у сестер – одновременно перенесенная краснуха (соответственно, в 12 и 10 лет), сальмонеллез в раннем детстве, редко – простудные заболевания.

Семейный анамнез: родители в кровном родстве не состоят, у других родственников подобных заболеваний не наблюдалось. Младшему брату пациенток 1,5 года (см. рис. 1), мальчик клинически здоров и развивается соответственно возрасту.

При поступлении: физическое развитие сестер соответствует возрасту. Кожные покровы чистые, без каких-либо сосудистых «звездочек» либо нарушений пигментации, видимые слизистые оболочки также без особенностей. Со стороны внутренних органов патологии не выявлено.

Неврологический статус старшей сестры. Глазные щели равные, зрачки округлые, симметричные, фотореакция живая. Сходящееся косоглазие, преимущественно за счет правого глаза, не доводит глазные яблоки до наружных спаек. Отмечаются своеобразные нарушения движений глазных яблок, которые заключаются в значительных трудностях зрительной фиксации объекта: пациентка делает много лишних толчкообразных движений головы при установке взора в нужную точку, одновременно для фиксации объекта включаются попеременно направленные тонические движения глаз; не может произвольно и в быстром темпе по очереди закрывать и открывать глаза. Выявляется горизонтальный и вертикальный нистагм средней амплитуды с ротаторным компонентом, принимающий направление движения взора. Речь дизартричная, скандированная, голос имеет носовой оттенок. Со стороны VII, VIII, XI и XII пар черепных нервов нарушений нет. Движения в руках и ногах в полном объеме, с достаточной силой. Мышечный тонус равномерно снижен, сухожильные и надкостничные рефлексы симметрично снижены на руках, на ногах – арефлексия. Вызываются патологические рефлексы Бабинского и Россолимо. Хореоатетодные гиперкинезы в мимической мускулатуре и дистальных отделах рук, усиливающиеся во время движений; отмечаются также неритмичные осцилляции головы, при движениях голова несколько уклоняется влево. Дизметрия и интенционное дрожание при выполнении координаторных проб в руках и ногах. В пробе Ромберга самостоятельно стоять практически не может из-за неустойчивости туловища. Походка атактическая, ходит с поддержкой или опорой на широко расставленных ногах, отклоняется в стороны. Чувствительность, тазовые функции сохранены. При нейропсихологическом обследовании выявлено легкое снижение интеллектуально-мнестических функций преимущественно динамического характера.

Изменения в *неврологическом статусе младшей сестры* практически аналогичны выявленным у старшей девочки. Степень выраженности этих нарушений несколько меньшая: в частности, у младшей сестры не столь значительны по тяжести глазодвигательная апраксия, осцилляции туловища и головы, пациентка также более уверенно ходит и может простоять без поддержки в течение нескольких секунд в пробе Ромберга.

Данные дополнительных методов исследования

Общий анализ крови и мочи, ЭКГ – без особенностей.

В биохимическом анализе крови обращает внимание:

– увеличение уровня α -фетопротейна в сыворотке крови – у старшей девочки до 23,46 нг/мл и у младшей – до 11,56 нг/мл, при верхней границе нормы 3,2 нг/мл;

– увеличение КФК до 215 ЕД/л при верхней границе нормы 195 ЕД/л.

При *иммунологическом исследовании* выявлено увеличение вдвое уровней иммуноглобулинов классов G, A и M, увеличение средней и мелкой фракции циркулирующих иммунных комплексов.



рис. 2: МРТ сестер с атаксией-окуломоторной апраксией
А–В – старшая сестра М.А.
Г–Е – младшая сестра С.А. У обеих сестер определяется расширение IV желудочка, базального цистернального пространства, субарахноидального пространства полушарий и червя мозжечка.

МРТ головного мозга (изменения идентичны у обеих сестер): в режимах T1, T2, T2d-f в коронарной и аксиальной плоскостях с толщиной срезов 5 мм отмечается умеренное (выраженное) расширение IV желудочка, выраженное расширение базального цистернального пространства. Умеренно расширено субарахноидальное пространство полушарий и червя мозжечка (рис. 2).

ЭНМГ: при исследовании нервов нижних конечностей у обеих сестер выявлены признаки сенсо-моторной, преимущественно аксональной невропатии.

ЭЭГ: умеренные диффузные изменения биоэлектрической активности мозга с признаками дисфункции стволовых структур (в обоих случаях). Эпиактивности не обнаружено.

Когнитивные вызванные потенциалы P300: счет значимых стимулов правильный, хуже выделена когнитивная составляющая ВП. Снижена амплитуда пиков N2, P3; латентность пика P300 в пределах нормы. Изменения ВП могут быть обусловлены нарушением дифференцировки стимулов, а также снижением объема оперативной памяти.

Слуховые стволовые вызванные потенциалы: у обеих девочек определяется нарушение функции слуховых структур на медулло-понтинном уровне.

Зрительные вызванные потенциалы: у сестер латентности пиков P100 несколько увеличены, амплитуды P100 снижены (больше при стимуляции левого глаза). Нарушение функции зрительных нервов по смешанному типу.

Соматосенсорные вызванные потенциалы: у старшей девочки выявлено нарушение функции периферического звена анализатора – срединных нервов с двух сторон, преимущественно аксонального типа. Параметры соматосенсорных вызванных ответов у младшей девочки в пределах нормы.

При *осмотре глазного дна* изменений не выявлено; миопия слабой степени.

Консультация отоневролога: у обеих сестер определяется грубая стволовая вестибулярная симптоматика.

Консультация психолога: на фоне изменения динамики психической деятельности отмечаются трудности в опτικο-пространственных пробах и счетных операциях.

Консультация логопеда: дизартрия смешанного типа (подкорково-мозжечковая).

При **молекулярной диагностике**, основанной на вестерн-блоттинге лимфоцитарного материала с антителами к кандидатным белкам (исследование проведено в генетической лаборатории Отдела генетики человека и молекулярной медицины университета Тель-Авива) была исключена первичная патология белка апраксина, при недостаточной экспрессии сенатаксина. Этот факт, с учетом данных клинической картины и повышенного уровня сывороточного α -фетопротейна и КФК (см. выше), позволил диагностировать у сестер форму атаксии-окуломоторную апраксию 2-го типа (AOA2, ген *SETX*).

За время пребывания в отделении больным проводилось лечение амантадином (эффективность амантадинов при спиноцеребеллярных атаксиях подтверждена в серии контролируемых исследований) [6], актовегином, мексидолом, витаминами группы В, проводился комплекс вестибулярно-мозжечковой гимнастики. На фоне лечения отмечено небольшое повышение двигательной активности, улучшение ходьбы.

Таким образом, нами впервые в России в неизлечимой армянской семье у двух сестер диагностирована новая форма аутосомно-рецессивной атаксии – атаксия с окуломоторной апраксией 2-го типа (AOA2). Диагностика болезни в представленных случаях базируется на:

- характерной клинической картине (сочетание ранних координаторных расстройств со своеобразными нарушениями произвольных движений глазных яблок и хореоатетозом);
- данных МРТ;
- результатах биохимического (α -фетопротейн) и молекулярного исследования.

Во многих отношениях атаксия-окуломоторная апраксия напоминает по своим проявлениям атаксию-телеангиэктазию (без экстраневральных симптомов последней), будучи при этом совершенно самостоятельной с генетической и

таблица 1: Дифференциальная диагностика атаксии-телеангиэктазии (синдром Луи-Бар), атаксии-окуломоторной апраксии 1-го и 2-го типов (АОА1 и АОА2)

	Атаксия-телеангиэктазия	АОА1	АОА2
Распространенность	1–2 случая на 100 000 населения	? (истинная распространенность остается недооцененной)	? (описаны отдельные семьи)
Тип наследования	аутосомно–рецессивный	аутосомно–рецессивный	аутосомно–рецессивный
Хромосомная локализация гена	11q22–23	9p13.3	9q34
Ген/белок	ATM/ATM	APRX/апраксин	SETX/сенатаксин
Дебют заболевания (возраст)	1–2 года	2–6 лет	10–22 года
Статико–локомоторная атаксия	у всех больных	у всех больных	у всех больных
Динамическая атаксия	с дебюта заболевания	на поздних стадиях	на поздних стадиях
Окуломоторная апраксия	у всех больных	у всех больных	у 50% больных
Хореоатетоз	практически у всех больных	у 50% больных	негрубый у 50% больных
Дистония	часто	часто	у половины больных
Полиневропатия	у некоторых больных	часто	у некоторых больных
Амиотрофии	у отдельных больных	у отдельных больных	у отдельных больных
Телеангиэктазии и другие проявления прогерического синдрома (в том числе онкология)	у всех больных	нехарактерны	нехарактерны
Проявления иммунодефицита	у всех больных	нехарактерны	нехарактерны
Эндокринные расстройства	часто	редко	редко
Скелетные деформации	часто	редко	редко
Интеллект	нередко снижен	сохранен	сохранен
Морфологические изменения	дегенеративно–атрофические изменения мозжечка, нижних олив, черной субстанции, сенсорных проводников спинного мозга	не описана	не описана
МРТ головного мозга	выраженная атрофия полушарий и червя мозжечка	выраженная атрофия полушарий и червя мозжечка	умеренная атрофия полушарий и червя мозжечка
Уровень α -фетопротеина в сыворотке крови	повышен	не изменен	повышен
Гипоальбуминемия	характерна	характерна	нехарактерна
Снижение уровня иммуноглобулинов	у всех больных	у некоторых больных	нехарактерно
Хромосомные aberrации	у всех больных	нет	нет

патофизиологической точек зрения. Дифференциально-диагностические признаки атаксии-телеангиэктазии и двух форм атаксии-окуломоторной апраксии представлены в таблице.

С учетом имеющихся предварительных данных в отдельных популяциях мира есть основания предполагать, что атаксия-окуломоторная апраксия (и в особенности АОА1) может представлять собой вторую по частоте, после атаксии Фридрейха, форму аутосомно-рецессивных атаксий [4, 7, 14]. В связи с этим при обследовании пациентов с аутосомно-рецессивными или спорадическими атаксиями раннего возраста следует самое пристальное внимание уделять тщательному исследованию глазодвигательных функций – т.е. той части неврологического осмотра, которая приме-

нительно к наследственным атаксиям до последнего времени оставалась недооцененной. Выявление апраксии глазодвигательной мускулатуры у молодого пациента с атаксией дегенеративного генеза должно насторожить врача в отношении возможности рассмотренных форм аутосомно-рецессивной патологии.

В семьях, отягощенных АОА, возможна первичная профилактики болезни на основе пренатальной ДНК-диагностики. Более детальное изучение функций белковых продуктов соответствующих мутантных генов позволит в будущем проводить целенаправленную патогенетическую терапию болезни, связанную, по-видимому, в первую очередь с воздействием на интимные механизмы репарации ДНК и РНК.

Список литературы

- Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Дегенеративные заболевания с преимущественным поражением пирамидной системы и мозжечка. В кн.: Яхно Н.Н., Штульман Д.Р. (ред.). Болезни нервной системы. Руководство для врачей (в 2-х т.). М.: Медицина, 2003; т. 2: 173–188.
- Иллариошкин С.Н., Руденская Г.Е., Иванова-Смоленская И.А. и др. Наследственные атаксии и параличи. М.: МЕДпресс-информ, 2006.

- Aicardi J., Barbosa C., Andermann E. et al. Ataxia-ocular motor apraxia: a syndrome mimicking ataxia-telangiectasia. Ann. Neurol. 1988; 24: 497–502.
- Barbot C., Coutinho P., Choro R. et al. Recessive ataxia with ocular apraxia: review of 22 Portuguese patients. Arch. Neurol. 2001; 58: 201–205.
- Bomont P., Watanabe M., Gershoni-Barush R. et al. Homozygosity mapping of spinocerebellar ataxia with cerebellar atrophy and peripheral neuropathy to 9q33–34, and with hearing impairment and optic atrophy to 6p21–23. Eur. J. Hum. Genet. 2000; 8: 986–990.
- Botez M.I., Botez-Marquard T., Elie R. et al. Amantadine hydrochloride

ride treatment in olivopontocerebellar atrophy: a long-term follow-up study. *Eur. Neurol.* 1999; 41: 212–215.

7. *Date H., Onodera O., Tanaka H. et al.* Early-onset ataxia with ocular motor apraxia and hypoalbuminemia is caused by mutations in a new HIT superfamily gene. *Nat. Genet.* 2001; 29: 184–188.

8. *Harding A.E.* Hereditary ataxias and related disorders. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1984.

9. *Koeppen A.H.* Ocular apraxia in recessive ataxia. *Arch. Neurol.* 2002; 59: 874.

10. *Moreira M.C., Barbot C., Tachi N. et al.* The gene mutated in ataxia-oculomotor apraxia 1 encodes the new HIT/Zn-finger protein aprataxin. *Nat. Genet.* 2001; 29: 189–193.

11. *Moreira M.C., Klur S., Watanabe M. et al.* Senataxin, the ortholog of a yeast RNA helicase, is mutant in ataxia-ocular apraxia 2. *Nat. Genet.* 2004; 36: 225–227.

12. *Nemeth A.E., Bochukova E., Dunna E. et al.* Autosomal recessive cerebellar ataxia with oculomotor apraxia (ataxia-telangiectasia-like syndrome) is linked to chromosome 9q34. *Am. J. Hum. Genet.* 2000; 67: 1320–1326.

13. *Polo J., Calleja J., Combarros O. et al.* Hereditary ataxias and paraplegias in Cantabria, Spain. An epidemiological and clinical study. *Brain* 1991; 114: 855–866.

14. *Shimazaki H., Takiyama Y., Sakoe K. et al.* Early-onset ataxia with ocular motor apraxia and hypoalbuminemia: the aprataxin gene mutations. *Neurology* 2002; 59: 590–595.

Familial case of ataxia with oculomotor apraxia: first observation in Russian population

S.A. Klyushnikov, S.N. Illarionov, E.D. Markova, N.A. Glotova, P.A. Fedin, I.A. Ivanova-Smolenskaya

Institute of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Key words: ataxia with oculomotor apraxia, molecular diagnosis, senataxin.

Hereditary ataxias represent a clinically and genetically heterogeneous group of disorders, modern classification of which is based on identification of a primary genetic and/or biochemical defect in examined patients and their family members. Recently, autosomal recessive ataxia with oculomotor apraxia was described; it is characterized by combination of coordination problems with specific abnormalities of voluntary eye movements and, probably, by high prevalence if a majority of popula-

tions. We presented the first description of this phenotype in Russia observed in two sibs (sisters). Biochemical screening (increased serum level of alpha-fetoprotein) and molecular analysis enabled to diagnose in this family ataxia-oculomotor apraxia, type 2 (AOA2) – the disorder caused by pathology of senataxin protein and mutations of the respective gene *SETX* on chromosome 9q34.

Пластичность мозга и современные реабилитационные технологии

Л.А. Черникова

НИИ неврологии РАМН, г. Москва

В работе обсуждаются основные достижения в области изучения механизмов нейропластичности с помощью современных методов нейровизуализации и, прежде всего, функциональной МРТ. Подчеркивается роль в этих процессах различных афферентных воздействий. Современные нейрореабилитационные технологии, такие как СИ-терапия, система «ЛОСОМАТ», робототерапия и др., рассматриваются как источники усиленной целенаправленной афферентации. Приводятся данные о возможности применения нервно-мышечной электростимуляции в первые часы после инсульта. Обсуждается уникальная методика внутриглоточной электростимуляции при лечении дисфагий различной этиологии. Приводятся данные об эффективности транскраниальной электростимуляции при лечении центрального постинсультного болевого синдрома. Представлены возможности метода биоуправления, организованного по электромиограмме, при обучении больных точностному схвату — одному из основных двигательных навыков руки. Детально обсуждаются особенности обучения различным постуральным задачам методом биоуправления по статокинезиграмме у больных с постинсультными гемипарезами, болезнью Паркинсона и спиноцеребеллярными атаксиями. Представлены данные об эффективности альфа-стимулирующего тренинга у больных с центральным постинсультным болевым синдромом с преобладанием в клинической картине аффективных расстройств. В заключение обсуждаются перспективы одной из самых интересных современных реабилитационных технологий — технологии, основанной на виртуальной реальности.

Ключевые слова: нейропластичность, афферентные воздействия, новые реабилитационные технологии.

Одним из наиболее выдающихся достижений в области фундаментальных наук второй половины XX века являются результаты исследований пластичности головного мозга, доказавшие, что кора взрослого человека способна к значительным функциональным перестройкам и что решающая роль в этой реорганизации принадлежит афферентной информации. Эти достижения позволили по-новому взглянуть на роль нейрореабилитации, которая в настоящее время окончательно теряет свой статус Золушки в мире неврологии и начинает занимать одно из приоритетных направлений в клинической медицине [15].

Предположение о возможности ремодулирования невральные кортикальные соединений под влиянием тренировок одним из первых высказал D. Hebb [26] еще в 40-е годы прошлого века. Но уже начиная с середины 60-х годов стали появляться многочисленные экспериментальные исследования, демонстрирующие химические и анатомические механизмы пластичности головного мозга у взрослых животных [14, 51, 29]. Наиболее полно возможность реорганизации кортикальных полей под влиянием сенсорного входа была продемонстрирована только в середине 80-х годов M. Merzenich с соавторами [32, 38, 39] в опытах на обезьянах, в которых удалось показать увеличение области сенсомоторной коры под влиянием контролируемой тактильной стимуляции и уменьшение коркового представительства кисти и соответствующее расширение представительства соседних сегментов руки — предплечья и плеча при ампутации кисти. Тогда же эти авторы впервые высказали предположение об актуальности полученных данных для реабилитации больных после инсульта.

Действительно, сохранность двигательного представительства той или иной части тела обеспечивается афферентным потоком от нее. Так, при постоянной афферентации с кисти, например у пианистов или слепых, читающих при помощи шрифта Брайля, увеличивается представительство заинтересованных зон [46, 22]. Более того, в исследовании A. Pascual-Leone с соавторами [47] при использовании метода транскраниальной магнитной стимуляции на здоровых добровольцах было показано, что временная функциональная реорганизация областей кортикального представительства может стать обычным явлением в повседневной жизни при обучении.

В настоящее время благодаря методам функциональной визуализации появилась возможность изучать процессы нейропластичности, развивающиеся в головном мозге при его повреждении. Одно из первых исследований в этой области было выполнено R. Nudo и G. Milliken [45], которые, произведя частичное повреждение моторной коры обезьяны, показали, что без последующей тренировки представительство пораженной конечности уменьшалось в размере. Но если паретичную конечность тренировать, то ее двигательное представительство увеличивалось, распространяясь на области, формально отвечающие за представительство плеча и локтя. Таким образом, тренинг оказывает прямое влияние на реорганизацию коры мозга с вовлечением прилегающей к инфаркту непораженной моторной коры. Во многих исследованиях показано, что в процессе обучения новым двигательным навыкам участвуют разные мозговые структуры в зависимости от характера тренируемого движения, такие как префронтальная, париетальная и соматосенсорная кора, премоторная, первичная и дополнительная моторная кора, таламус, мозже-

чок как на стороне поражения, так и на здоровой стороне [21, 24, 30, 52]. Так, в исследовании R. Seitz [53] с соавторами выявлено последовательное включение мозжечка и премоторной коры при обучении воспроизведения определенной траектории движения. Интересные результаты получены в работе H. van Mieг с соавторами [40]: оказалось, что при первичном обучении двигательным навыкам в руке и при последующей двигательной тренировке активируются разные комплексы мозговых структур.

В настоящее время значительная роль в восстановлении нарушенных функций при поражении первичных моторных зон и пирамидных трактов в бассейне средней мозговой артерии отводится более дистально расположенным от первичной моторной коры зонам, а именно премоторной коре [41, 42], которая обладает рядом свойств, позволяющих ей взять на себя функции первичной моторной коры при ее повреждении. Это прежде всего высокая видоизменяемость ее нейронов при обучении, прямые проекции пирамидных клеток V слоя на спинальные интернейроны и альфа-мотонейроны, наконец, соматотопическая организация, аналогичная такой же в первичной моторной коре.

Каковы же механизмы нейропластичности?

Согласно современным представлениям, как при модификации синаптических соединений, так и при реорганизации кортикальных полей у взрослых вовлекается прежде всего феномен долговременной потенциации (ДП), заключающийся в длительном увеличении нейронной активности (синтезе новых белков и развитии новых синаптических соединений) определенной структуры после тетанизации ее афферентного входа. Этот феномен лежит в основе процессов обучения и памяти. Для выработки ДП необходимы три условия:

1. содружественность активирования нескольких нервных волокон;
2. ассоциативность активирования пресинаптических волокон и постсинаптических клеток;
3. специфичность механизма ДП только к активированному пути.

Механизм ДП лежит в основе таких синаптических изменений, как:

1. восстановление синаптической передачи по мере разрешения локального отека, сдавливающего тело нейрона или аксон, в результате чего возникает невральнй шок;
2. денервационная гиперчувствительность, которая имеет место при разрушении окончания пресинаптического аксона. На клетке-мишени развиваются новые рецепторы в ответ на медиатор, высвобождающийся из других близлежащих аксонов. Примером может служить денервационная гиперчувствительность в постсинаптической мембране клеток стриатума, которая развивается при гибели нейронов черной субстанции;
3. синаптическая гиперэффективность, которая развивается при разрушении только некоторых ветвей пресинаптического аксона. Оставшиеся терминалы получают весь медиатор, который в норме распределяется среди всех

окончаний. В результате на оставшиеся окончания аксона поступает большее количество медиатора, чем в нормальных условиях. Механизм ДП, по-видимому, превращает молчащие синапсы в активные путем структурных изменений этих синапсов при самом активном участии AMPA- и NMDA-глутаматных рецепторов, а также Ca^{2+} и Na^{+} каналов. Надо сказать, что глутамат играет решающую роль в механизмах нейропластичности. В ряде экспериментальных работ показано, что блокирование NMDA-рецепторов глутамата предотвращает реорганизацию кортикальных карт первичной соматосенсорной коры.

Что же касается аксональных изменений, то известно, что регенеративный спраутинг (возобновление роста пораженного аксона) типичен только для периферической нервной системы, поскольку повреждения аксонов в ЦНС носят необратимый характер; это обусловлено отсутствием фактора роста нервов (NGF), вырабатываемого шванновскими клетками, торможением роста за счет олигодендроцитов и фагоцитарной активностью микроглии. Вместе с тем существование другого вида спраутинга (коллатерального) в структурах головного мозга (в рубро-спинальных нейронах красного ядра) впервые было показано в уникальных экспериментальных исследованиях N. Tsukahara еще в середине 1980-х годов [23]. Затем в ряде работ H. Asanuma с соавторами были обнаружены явления спраутинга и формирование новых синапсов в моторной коре за счет входа из соматосенсорной коры после уменьшения таламического входа [11, 33, 43]. Наконец, в одной из последних работ R. Nudo с соавторами [45], выполненных на обезьянах, было показано изменение траектории внутрикортикальных аксонов вентральной премоторной зоны вблизи очага ишемии, расположенного в первичной моторной зоне у обезьян, проходивших целенаправленный тренинг руки, и отсутствие этого явления у обезьян контрольной группы, которые не тренировались. Эти данные еще раз доказывают наличие феномена аксонального коллатерального спраутинга в мозговой коре.

Таким образом, в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях было выявлено, что в активизации механизмов нейропластичности ЦНС важную роль играют различные методы усиления афферентного входа, которые составляют основу восстановительной терапии больных с двигательными нарушениями. Эти данные, несомненно, послужили значительным толчком к развитию новых технологий в области двигательной реабилитации.

Кинезитерапия

Наряду с традиционно применяемыми методами ЛФК, состоящими из классических лечебно-гимнастических приемов и направленными на выработку отдельных движений, в современной кинезитерапии все шире внедряются новые подходы, ориентированные на тренировку и обучение определенной двигательной задачи (*task-oriented approach*) [16, 56]. Такие подходы основаны на интенсификации лечебных методик, внедрении специальных робототехнических устройств.

К настоящему времени накоплен достаточно большой материал об эффективности метода интенсивной тренировки паретичной руки у больных с легкими или умерен-



рис. 1: Форсированная методика кинезитерапии – Constraint-induced (CI)-терапия
Обучение двигательным навыкам в паретичной руке стимулируется путем фиксации здоровой руки в течение 2 недель по 5 часов в день.



рис. 2: Система «LOCOMAT»

ными парезами, при котором здоровая рука остается жестко фиксированной в течение 5–6 часов в день, в то время как паретичная рука усиленно тренируется (*constraint-induced movement therapy – CI therapy*) [57] (рис. 1). В настоящее время эффективность этой технологии в реабилитации больных с легкими и умеренными парезами при разной давности инсульта, начиная с 3 мес. и более, не вызывает сомнения [34, 48, 49]. Улучшение двигательных функций руки, наблюдаемое при использовании *CI therapy*, нашло подтверждение в последнее время в исследованиях с применением транскраниальной магнитной стимуляции, функциональной МРТ (фМРТ) и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), выявивших

процессы реорганизации коркового представительства руки не только в здоровом, но и в пораженном полушарии под влиянием этой терапии [18, 35, 50].

В качестве еще одного перспективного способа интенсификации кинезитерапии можно рассматривать методику тренировки ходьбы с использованием бегущих дорожек с поддерживающими вес тела системами, которая признана в качестве самой эффективной технологии восстановления навыка ходьбы для больных с постинсультными гемипарезами [12, 27]. В последние годы рассматриваемые системы были дополнены компьютеризированными роботами-ортезами, которые вначале обеспечивают пассивные движения в нижних конечностях, имитируя шаг (система «LOCOMAT» фирмы Hocoma) [19], а по мере восстановления движений доля активного участия больного в локомоции увеличивается (рис. 2). По оценке специалистов, такая система прежде всего облегчает работу инструкторов кинезитерапии и особенно эффективна у больных с нижней параплегией. В настоящее время получены обнадеживающие результаты применения этих систем и у больных с постинсультными гемипарезами [36].

Большой интерес представляет использование *робототехнических устройств* для восстановления функций руки, особенно у больных с глубокими парезами [13, 28, 59]. Одна из целей робототерапии заключается в преодолении патологических мышечных синергий, возникающих при попытке больного совершить какое-либо произвольное движение. Например, робот-ортез, фиксируемый на паретичной руке больного, запрограммирован таким образом, что он препятствует появлению сгибательной синергии в руке во время произвольных движений. Тренировка с помощью этого робота-ортеза в течение 8 недель (по 3 раза в неделю) приводит к значительному уменьшению выраженности синергии и увеличивает функциональные возможности руки.

Электростимулирующая терапия

Другим методом реабилитации, который широко используется при центральном парезе, является метод нервно-мышечной электростимуляции (НЭС). Известно, что тренировочный эффект НЭС связан как с непосредственной активизацией больших мотонейронов α -типа, так и с облегчающими эффектами со стороны кожных афферентов на эти мотонейроны; он сравним лишь с тренирующим эффектом произвольных сокращений очень высокой интенсивности. Однако в отличие от активных физических упражнений, оказывающих прямые активирующие влияния на сердечно-сосудистую и дыхательную системы, при НЭС эти влияния минимальны и носят преимущественно локальный характер [9]. Указанное обстоятельство послужило основанием для начала в Институте неврологии РАМН цикла исследований по изучению возможности использования НЭС в острейший период инсульта (в первые часы после развития заболевания) [6]. Проведенные работы показали, что применение НЭС паретичной руки уже в первые часы после развития инсульта (стимулируются разгибатели кисти и пальцев паретичной руки по 20 мин. дважды в день в течение 3 недель) весьма положительно влияет на двигательное и функциональное восстановление больных, не ухудшая при этом состояние мозгового кровотока (по данным перфузионно-взвешенной МРТ) и не увеличивая зону инфаркта (по данным диффузионно-взвешенной МРТ). Кроме того, при использовании



рис. 3: Проведение процедуры внутриглоточной электростимуляции

фМРТ во время НЭС паретичной руки было показано, что НЭС вызывает целенаправленный афферентный поток, приводящий к появлению очагов активации коры мозга на стороне поражения в периинфарктной зоне [58].

В Институте неврологии РАМН был разработан и внедрен в клинику уникальный метод *внутриглоточной электростимуляции* (рис. 3) у больных с нарушениями глотания различного генеза. Использование эндоскопического исследования до начала лечения позволило уточнить показания и противопоказания для применения данного метода лечения дисфагии. В настоящее время продолжаются исследования по разработке комплексной терапии с включением внутриглоточной электростимуляции и специальной методики лечебной гимнастики у больных с постинсультной дисфагией [17, 54]. Предварительные результаты свидетельствуют о высокой эффективности такой терапии с точки зрения восстановления (хотя бы частичного) функции глотания и связанного с этим заметного улучшения качества жизни больных.

В последние годы все большее внимание уделяется методу транскраниальной электростимуляции (ТЭС), под которой подразумевается неинвазивное электрическое воздействие (прямоугольные импульсы частотой 60-80 Гц) на мозг через кожные покровы головы, избирательно активирующее эндорфинергические и серотонинергические структуры защитных систем мозга. Основные эффекты ТЭС-терапии: обезболивание, ускорение процессов заживления, нормализация кровяного давления, лечение абстинентных синдромов, стимуляция иммунитета, нормализация психофизиологического статуса и некоторые другие [3]. В Институте неврологии ТЭС с успехом применяется для лечения центрального постинсультного болевого синдрома. Кроме того, было показано, что у больных с данным синдромом ТЭС значительно снижает выраженность гиперпатии и степень гиперкинезов [5].

Функциональное биоуправление с обратной связью

Метод функционального биоуправления с помощью обратной связи по различным физиологическим параметрам занимает особое место среди новейших реабилита-



рис. 4: Тренировка точностного схвата методом биоуправления с обратной связью по электромиограмме

ционных технологий. В основе этого метода лежит активное обращение к личности пациента и использование обратной связи как источника дополнительной информации для пациента о результативности выполнения отдельных действий, целенаправленного движения или поведения в целом.

Основная цель метода биоуправления с обратной связью заключается в повышении уровня осознания и произвольного управления как обычно не осознаваемых (непроизвольных), так и произвольно контролируемых физиологических процессов – сначала путем контролирования внешних сигналов, а затем путем сознательного регулирования внутреннего физиологического состояния или усвоения такого типа поведения, которое будет предотвращать возникновение симптомов, устранять или ослаблять их вскоре после возникновения. Можно сказать, что биоуправление, сопровождающееся широким спектром сигналов, пояснениями и обучением пациента, восполняет недостаток информации в процессе лечения.

В Институте неврологии РАМН метод биоуправления, организованный по электромиограмме, используется при тренировке точностного схвата у больных с постинсультными гемипарезами [1, 10, 55] с помощью аппаратно-программного комплекса «БОС-ЛАБ», разработанного в Институте молекулярной биологии и биофизики СО РАМН (Новосибирск). В качестве сигнала обратной связи используется электрическая активность мышц возвышения большого пальца паретичной руки (рис. 4). Обучение осуществляется по специально разработанному протоколу, согласно которому периоды тренировки с использованием зрительной обратной связи по ЭМГ чередуются с воспроизведением аналогичного по силе мышечного напряжения «по памяти», без предъявления сигнала обратной связи. После курса тренировки у больных наблюдается тенденция к уменьшению амплитуды отклонения от заданного уровня тренировки, что можно расценивать как повышение точности воспроизведения дозированного мышечного напряжения. Кроме того, наблюдалось снижение амплитуды мышечной активности в фазу расслабления и достоверное увеличение максимально возможного сокращения группы мышц thenar в фазу произвольного максимального мышечного сокращения у здоровых и больных лиц.



рис.5: Функциональное биоуправление по статокинезиграмме (баланс-тренинг)



рис. 6: Альфа-стимулирующий тренинг

Одним из интересных направлений применения технологий, основанных на использовании обратной связи по различным физиологическим параметрам, является активно разрабатываемый в Институте неврологии РАМН метод биоуправления, в котором в качестве сигнала обратной связи используются параметры проекции центра давлений (ЦД) на плоскость опоры (рис. 5). Данный метод позволяет обучать больного произвольно контролировать перемещение ЦД без потери равновесия в ходе специальных компьютерных стабилографических игр. Метод осуществляется на компьютерно-стабилографическом комплексе «Стабилан», разработанным ОКБ «РИТМ» (г. Таганрог) со специальным пакетом прикладных программ. По условию игры больной посредством произвольных перемещений корпуса относительно стоп совмещает ЦД, представленный на экране в виде курсора, с мишенью и далее перемещать ее в определенном направлении в зависимости от игрового задания.

Проведенные исследования показали, что тренировка методом биоуправления, организованного по статокинезиграмме, отражающей перемещение ЦД на плоскости опоры, способствует уменьшению асимметрии и повышению устойчивости вертикальной позы – как статической, так и динамической, при этом наблюдается уменьшение степени пареза в ноге, восстановление глубокой чувствительности, повышение функциональных возможностей больного в целом [8]. Кроме того, было выявлено, что включение данного метода в комплексную реабилитацию больных с постинсультными гемипарезами способствует достоверному улучшению параметров ходьбы, и прежде всего уменьшению асимметрии шага [4]. Дальнейшие исследования показали, что наличие корковых механизмов контроля позы и обучения произвольному управлению ЦД не подлежит сомнению. В последнем принимают участие различные корковые зоны. Моторная, премоторная и парietальная области участвуют как в когнитивной, так и в координационной фазе формирования нового позного навыка. Максимальный дефицит обучения возникает при комбинированных поражениях моторной и теменной или моторной, премоторной и теменной областей. Дефицит сенсорной интеграции и схемы тела в пространстве при поражении теменной области является одним из основных ограничивающих факторов и не может быть преодолен в процессе обучения [7]. Кроме того, было показано, что обучение общей стратегии управления ЦД в большей степени нарушено у больных болезнью Паркинсона и спиноцеребеллярными атаксиями, чем у больных с постинсультными гемипарезами. В то же время обучение тонкой позной координации наиболее успешно у больных с болезнью Паркинсона по сравнению с больными с постинсультными гемипарезами и спиноцеребеллярными атаксиями. Предполагается, что механизмы участия nigro-стриарной, кортико-спинальной систем и мозжечка в обучении произвольному контролю позы частично являются общими, а частично различаются [31].

В настоящее время в институте начаты исследования по изучению возможности применения биоуправления, организованного по альфа-ритму, в комплексной терапии больных с ЦПИБС (рис. 6). Известно, что ЦПИБС сопровождается нарушением высших психических функций, развитием выраженных аффективных расстройств и изменениями личности астенического и депрессивно-ипохондрического типа, что замедляет функциональное восстановление пациента. В основу работ по использованию в качестве регулируемого параметра биоуправления показателей биоэлектрической активности мозга легли наблюдения за изменениями альфа-ритма у здоровых людей в зависимости от их функционального состояния. Было показано, что между различными психическими показателями (такими, как память, внимание, тревожность) и данными электроэнцефалограммы (ЭЭГ) существует определенная зависимость [25, 44]. Эти работы послужили толчком к широкому клиническому применению биоуправления по параметрам ЭЭГ (нейробиоуправление) при различных органических и функциональных заболеваниях ЦНС – эпилепсии, нарушениях сна, синдроме нарушения внимания, депрессии, травмах головного мозга, инсульте, синдроме хронической усталости, различных болевых синдромах. Проведенные исследования продемонстрировали, что альфа-стимулирующий тренинг показан больным с ЦПИБС, для которых характерны интактность перцептивно-гностической деятельности, доминирование собствен-

но депрессивного аффекта в структуре аффективных расстройств и при этом имеет место сохранность способности к обучению, наличие терапевтической мотивации. Отметим, что альфа-стимулирующий тренинг оказывает более значительное влияние на аффективную составляющую боли [2, 5].

Виртуальная реальность

Одной из наиболее интересных и перспективных в современной нейрореабилитации является технология, основанная на виртуальной реальности (VR), технической основой которой служат компьютерное моделирование и компьютерная имитация, а также ускоренная трехмерная визуализация, позволяющие реалистично отображать на экране движение. Несомненные достоинства этой технологии – возможность достижения большей интенсивности тренировок на фоне усиления обратной сенсорной связи, создание индивидуального виртуального пространства для каждого больного в соответствии с его двигательными особенностями, а также взаимодействие с виртуальными объектами внутри этих пространств. Для реализации VR необходимы следующие аппаратные средства: монитор, мышь с пространственно управляемым курсором или джойстиком, иногда применяются виртуальные шлемы с дисплеями или со стереоскопическими очками, «цифровые перчатки», которые обеспечивают тактильную обратную связь с пользователем. В настоящее время технологии VR широко применяются для тренировки локомоции и поструральной устойчивости [37]. С этой целью создаются виртуальные комнаты, коридоры, залы. Пример одного из

виртуальных коридоров представлен на рис. 7 (наблюдение К.И. Устиновой). В настоящее время получены убедительные свидетельства кортикальной реорганизации соответствующих зон мозга (по данным фМРТ) у больных с постинсультными гемипарезами давностью более 1 года при использовании VR-технологий, направленных на тренировку ходьбы [60].

В заключение необходимо подчеркнуть, что благодаря появлению новых функциональных методов нейровизуализации, прежде всего фМРТ, открылись уникальные возможности как для изучения нейропластических процессов, происходящих в различных структурах мозга под влиянием тех или иных реабилитационных технологий, так и для усовершенствования этих методов восстановительной терапии и создания новых технологий. Огромное значение имеют исследования, в которых продемонстрированы кортикальная реорганизация в отдаленные периоды после инсульта – спустя 1 год и больше – на фоне применения целенаправленных интенсивных тренировок, приводящих к выработке новых двигательных навыков. Вместе с тем не следует забывать, что нейропластичность как постоянный физиологический фактор, действующий в постинсультном периоде, участвует также в формировании и реализации ряда патологических симптомов – спастичности, повышенной рефлекторной активности и хронического болевого синдрома, появление которых также может быть спровоцировано усиленным афферентным потоком. В связи с этим важнейшей задачей современной нейрореабилитации как науки является изучение возможности адекватного управления нейропластическими процессами с помощью различных средств восстановительной медицины.



А



Б

рис. 7: Технология виртуальной реальности: А – виртуальный коридор, Б – пациент в стереоскопических очках

Список литературы

1. Гусарова М.В., Черникова Л.А., Ланская Л.Д., Иоффе М.Е. Применение метода биоуправления с обратной связью по электромиограмме при тренировке точностного схвата у больных с постинсультными гемипарезами. В кн.: Медицинская реабилитация пациентов с заболеваниями и повреждениями опорно-двигательной и нервной систем. М., 2004: 367–369.
2. Ланская Л.Д., Сашина М.Б., Гусарова М.В., Черникова Л.А. Эффекты альфа-стимулирующего биоуправления у больных с центральной постинсультной болью. В кн.: Медицинская реабилитация пациентов с заболеваниями и повреждениями опорно-двигательной и нервной систем. М., 2004: 383–385.
3. Лебедев В.П. Транскраниальная электростимуляция: новый подход (экспериментально-клиническое обоснование и аппаратура). В кн.: Лебедев В.П. (ред.). Транскраниальная электростимуляция. Экспериментально-клинические исследования. Сборник статей. С.Пб., 2001: 22–38.
4. Майорникова С.А., Козырева О.В., Черникова Л.А. Особенности комплексной методики восстановления функции ходьбы у больных с постинсультными гемипарезами. Леч. физкульт. и массаж 2006; 8: 3–6.
5. Сашина М.Б., Черникова Л.А., Кадыков А.С. Постинсультные болевые синдромы. Атмосфера. Нервные болезни 2004; 3: 25–27.
6. Умарова Р.М., Черникова Л.А., Танамян М.М., Кротенкова М.В. Нервно-мышечная электростимуляция в острейший период ишемического инсульта. Вопр. курортологии, физиотер. и леч. физкультуры 2005; 4: 6–8.
7. Устинова К.И., Черникова Л.А., Иоффе М.Е., Слива С.С. Нарушения обучения произвольному контролю позы при корковых поражениях различной локализации: к вопросу о корковых механизмах регуляции позы. Журн. высшей нервной деятельности 2000; 3: 421–433.
8. Черникова Л.А., Устинова К.И., Иоффе М.Е. и др. Биоуправление по стабильности в клинике нервных болезней. Бюллетень СО РАМН 2004; июль-сентябрь: 85–91.
9. Черникова Л.А., Шарыпова Т.Н., Разинкина Т.П., Торопова Н.Г. Влияние нервно-мышечной электростимуляции на мышечный кровоток у больных с постинсультными гемипарезами. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация 2003; 3: 23–26.
10. Шестакова М. В., Ланская Л. Д., Билименко А. Е. и др. Обучение произвольному контролю ЭМГ со зрительной обратной связью в норме и у больных с постинсультными гемипарезами: роль зрительной и проприоцептивной афферентации. В сб.: Мат–лы международного симпозиума «Механизмы адаптивного поведения», посвященного 80-летию организации Института физиологии им. И.П. Павлова РАН. М., 2005: 6.
11. Asanuma H, Mackel R. Direct and indirect sensory input pathways to the motor cortex; its structure and function in relation to learning of motor skills. Jpn. J. Physiol. 1989; 39: 1–19.
12. Barbeau H., Visintin M. Optimal outcomes obtained with body-weight support combined with treadmill training in stroke subjects. Arch. Phys. Med. Rehabil. 2003; 84: 1458–1465.
13. Beer R.F., Dewald J.P., Dawson M.L., Rymer W.Z. Target-dependent differences between free and constrained arm movements in chronic hemiparesis. Exp. Brain Res. 2004; 156: 458–470.
14. Bennett E.L., Diamond M.C., Krech D., Rosenzweig M.R. Chemical and anatomical plasticity of brain. Science 1964; 146: 610–619.
15. Bracwell R.M. Stroke: neuroplasticity and recent approaches to rehabilitation. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2003; 74: 1465–1470.
16. Carr J.H., Shepherd R.B. Motor relearning programme for stroke. Rockville: Aspen Publications, 1983.
17. Chernikova L., Avdjunina I., Savizkaya N. et al. Effectiveness of interpharyngeal electrostimulation in patients with poststroke dysphagia. Neurologie & Rehabilitation. 2004; 4: 46.
18. Chouinard P.A., Leonard G., Paus T. Changes in effective connectivity of the primary motor cortex in stroke patients after rehabilitative therapy. Exp. Neurol. 2006; 201: 375–387.
19. Colombo G., Hostettler P. Der Lokomat—eine angetriebene Geh-Orthese. Med. Orth. Tech. 2000; 120: 178–181.
20. Dancause N., Barbay S., Frost S.B. et al. Extensive cortical rewiring after brain injury. J. Neurosci. 2005; 25: 10167–10179.
21. Deiber M.P., Ibanez V., Honda M. et al. Cerebral processes related to visuomotor imagery and generation of simple finger movements studied with positron emission tomography. Neuroimage 1998; 7: 73–85.
22. Elbert T., Pantev C., Wienbruch C. et al. Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. Science 1995; 270: 305–307.
23. Fujito Y., Watanabe S., Kobayashi H., Tsukahara N. Promotion of sprouting and synaptogenesis of cerebrofugal fibers by ganglioside application in the red nucleus. Neurosci. Res. 1985; 2: 407–411.
24. Goerres G.W., Samuel M., Jenkins I.H., Brooks, D.J. Cerebral control of unimanual and bimanual movements: a PET study. Neuroreport 1998; 9: 3631–3638.
25. Hardt J.V., Kamiya J. Anxiety change through electroencephalographic alpha feedback seen only in high anxiety subjects. Science 1978; 201: 79–81.
26. Hebb D.O. The effects of early experience on problem solving at maturity. Am. Psychol. 1947; 2: 737–745
27. Hesse S., Konrad M., Uhlenbrock D. Treadmill walking with partial body weight support versus floor walking in hemiparetic subjects. Arch. Phys. Med. Rehabil. 1999; 80: 421–427.
28. Hogan N., Krebs H.I., Rohrer B. et al. Motions or muscles? Some behavioral factors underlying robotic assistance of motor recovery. J. Rehabil. Res. Dev. 2006; 43: 605–618.
29. Holloway R.L. Dendritic branching: some preliminary results of training and complexity in rat visual cortex. Brain Res. 1966; 2: 393–396.
30. Honda M., Deiber M.P., Ibanez V. et al. Dynamic cortical involvement in implicit and explicit motor sequence learning. A PET study. Brain 1998; 121: 2159–2173.
31. Ioffe M.E., Ustinova K.I., Chernikova L.A., Kulikov M.A. Supervised learning of postural tasks in patients with poststroke hemiparesis, Parkinson's disease or cerebellar ataxia. Exp. Brain Res. 2006; 168: 384–394.
32. Jenkins W.M., Merzenich M.M. Reorganization of neocortical representations after brain injury: a neurophysiological model of the bases of recovery from stroke. Progr. Brain Res. 1987; 71: 249–266.
33. Keller A., Arissian K., Asanuma H. Formation of new synapses in the cat motor cortex following lesions of the deep cerebellar nuclei. Exp. Brain Res. 1990; 80: 23–33.
34. Kopp B., Kunkel A., Muhlneckel W. et al. Plasticity in the motor system related to therapy-induced improvement of movement after stroke. Neuroreport 1999; 10: 807–810.
35. Liepert J. Motor cortex excitability in stroke before and after constraint-induced movement therapy. Cogn. Behav. Neurol. 2006; 19: 41–47.
36. Mauritz K.H. Gait training in hemiparetic stroke patients. Eur. J. Med. Phys. 2004; 40: 165–178.
37. Merians A.S., Jack D., Boian R. et al. Virtual reality-augmented rehabilitation for patients following stroke. Phys. Ther. 2002; 82: 898–915.
38. Merzenich M.M., Kaas J.H., Wall J.T. et al. Topographic reorganization of somatosensory cortical areas 3b and 1 in adult monkeys following restricted deafferentation. Neuroscience 1983; 8: 33–55.
39. Merzenich M.M., Nelson R.J., Stryker M.P. et al. Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys. J. Comp. Neurol. 1984; 224: 591–605.
40. Mier H., Tempel L.W., Perlmutter J.S. et al. Changes in brain activity during motor learning measured with PET: effects of hand of performance and practice. J. Neurophysiol. 1998; 80: 2177–2199.
41. Miyai I., Suzuki T., Kang J. et al. Middle cerebral artery stroke that

includes the premotor cortex reduces mobility outcome. *Stroke* 1999; 30: 1380–1383.

42. *Miyai I., Yagura H., Oda I. et al.* Premotor cortex is involved in restoration of gait in stroke. *Ann. Neurol.* 2002; 52: 188–194.

43. *Mori A., Waters R.S., Asanuma H.* Physiological properties and patterns of projection in the cortico-cortical connections from the second somatosensory cortex to the motor cortex, area 4 gamma, in the cat. *Brain Res.* 1989; 504: 206–210.

44. *Mulholland T.* Human EEG, behavioral stillness and biofeedback. *Int. J. Psychophysiol.* 1995; 19(3): 263–279.

45. *Nudo R.J., Milliken G.W.* Reorganization of movement representations in primary motor cortex following focal ischemic infarcts in adult squirrel monkeys. *J. Neurophysiol.* 1996; 75: 2144–2149.

46. *Pascual-Leone A., Torres F.* Plasticity of the sensorimotor cortex representation of the reading finger in Braille readers. *Brain* 1993; 116: 39–52.

47. *Pascual-Leone A., Grafman J., Hallett M.* Modulation of cortical motor output maps during development of implicit and explicit knowledge. *Science* 1994; 263: 1287–1289.

48. *Peurala S.H., Pitkanen K., Sivenius J., Tarkka I.M.* How much exercise does the enhanced gait-oriented physiotherapy provide for chronic stroke patients? *J. Neurol.* 2004; 251: 449–453.

49. *Platz T.* Impairment-oriented training (IOT)—scientific concept and evidence-based treatment strategies. *Restor. Neurol. Neurosci.* 2004; 22: 301–315.

50. *Ro T., Noser E., Boake C. et al.* Functional reorganization and recovery after constraint-induced movement therapy in subacute stroke: case reports. *Neurocase* 2006; 12: 50–60.

51. *Rosenzweig M.R.* Environmental complexity, cerebral change, and behavior. *Am. Psychol.* 1966; 21: 321–332.

52. *Seitz R.J., Azari N.P.* Cerebral reorganization in man after acquired lesions. *Adv. Neurol.* 1999; 81: 37–47.

53. *Seitz R.J., Canavan A.G., Yaguez L. et al.* Successive roles of the cerebellum and premotor cortices in trajectory learning. *Neuroreport* 1994; 5: 2541–2544.

54. *Selivanov V., Chernikova L.A., Avdyunina I. et al.* Intra-pharyngeal electrostimulation in patients with post-stroke dysphagia. *Neurology* 2005; 64 (Suppl. 1): A110.

55. *Shestakova M., Lanskaya L., Chernikova L., Ioffe M.* Voluntary control of EMG with or without visual feedback in healthy subjects and patients with poststroke hemiparesis. *Gait & Posture* 2005; 21 (Suppl. 1): S111.

56. *Shumway-Cook A., Woollacott M.H.* Motor control. Theory and practical applications. Williams & Wilkins, 1995.

57. *Taub E., Miller N.E., Novack T.A. et al.* Technique to improve chronic motor deficit after stroke. *Arch. Phys. Med. Rehab.* 1993; 74: 347–354.

58. *Umarova R.U., Tanashayn M.M., Chernikova L.A., Krotenkova M.V.* The intensity of the afferent input is the main factor for the benefit of the rehabilitation in acute stroke patients. *Neurorehabilitation & Neural Repair* 2006; 20: 97.

59. *Volpe B.T., Ferraro M., Lynch D. et al.* Robotics and other devices in the treatment of patients recovering from stroke. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2005; 5: 465–470.

60. *Woolf C.J., Salter M.W.* Neuronal plasticity: Increasing the gain in pain. *Science* 2000; 288: 1765–1768.

61. *You S.H., Jang S.H., Kim Y.H. et al.* Virtual reality-induced cortical reorganization and associated locomotor recovery in chronic stroke. *Stroke* 2005; 36: 1166–1178.

Brain plasticity and modern rehabilitation technologies

L.A. Chernikova

Institute of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Key words: neuroplasticity, afferent inputs, novel neurorehabilitation technologies.

Discussed are basic achievements in the studies of neuronal plasticity with the use of modern neuroimaging methods and, first of all, functional MRI. The role of various afferent inputs in these processes is emphasized. Novel neurorehabilitation technologies such as constraint-induced therapy (CI therapy), "LOCOMAT" system, the robotic therapy etc., are considered as the source of intensive goal-directed afferentation. Data concerning the possibility of the use of neuromuscular electrostimulation at the first hours after ischemic stroke are presented. The unique methods of intrapharyngeal electrostimulation in the treatment of dysphagia of different etiologies are discussed. Efficiency of transcranial electrostimulation in central post-

stroke pain syndrome is described. Data on possibilities of the EMG feedback in training of the precision grip, one of the basic motor hand skills, are presented. The details of learning of different postural tasks using postural sway feedback in patients with poststroke hemiparesis, Parkinson's disease and spinocerebellar ataxias are discussed. Data on efficiency of alpha-stimulating training in patients with central poststroke pain syndrome and with clinical prevalence of affective disturbances are presented. Finally, prospects of one of the most interesting novel rehabilitation technologies, the technology based on virtual reality, are discussed.

ОТ РЕДАКЦИИ

В 2006 году Президиум Российской академии медицинских наук принял решение о присоединении к НИИ неврологии РАМН одного из старейших научных учреждений нашей страны – Института мозга РАМН, отметившего недавно свой 80-летний юбилей. О славной истории этого института, о выдающихся ученых, работавших в его стенах, о созданной школе и новых перспективах научных исследований в рамках объединенного центра размышляет член-корреспондент РАМН И.Н. Боголепова – многолетний руководитель лаборатории анатомии и архитектоники мозга Института мозга РАМН (ныне – Отдела исследований мозга НИИ неврологии РАМН).

Институт мозга РАМН: исторические вехи

И.Н. Боголепова

Отдел исследований мозга НИИ неврологии РАМН, г. Москва

Мозг человека всегда был предметом большого числа теоретических и клинических исследований русских ученых. В основополагающих физиологических трудах И.М. Сеченова, И.П. Павлова, В.М. Бехтерева, Н.Е. Введенского, П.К. Анохина, а также в морфологических работах Брока, В.П. Беца, П.Е. Снесарева, И.Н. Филимонова, С.А. Саркисова и других исследователей развивалось учение о локализации функций в коре мозга человека.

В 1924 году после смерти В.И. Ленина советское правительство приняло решение сохранить его мозг для научных исследований. Для изучения мозга пригласили одного из крупнейших неврологов – немецкого профессора Оскара Фогта. Он приехал в Москву в 1925 году и организовал соответствующую морфологическую лабораторию. Через три года на основании постановления Совета Народных Комиссаров РСФСР от 13 ноября 1928 года и приказа №105 Народного Комиссариата Здравоохранения РСФСР от 6 декабря 1928 года на базе цитоархитектонической лаборатории по изучению мозга был создан Государственный научный институт по изучению мозга. Он находился в подчинении Ученого комитета ЦИК СССР.

Широта и многогранность научных интересов О. Фогта, его блестящий талант исследователя и организатора науки оказали большое влияние на развитие неврологии и привлекли к нему многочисленных учеников и последователей из разных стран.

В 1937 году директором Института мозга стал Семен Александрович Саркисов. Для него всегда была характерна широта постановки крупных комплексных научных задач, целеустремленно направленных на разрешение центральной проблемы современной нейроморфологии и нейрофизиологии – проблемы локализации функций в большом мозге.

С.А. Саркисов написал основополагающие работы по варибельности архитектурных структур, биоэлектри-



Институт мозга РАМН – ныне Отдел исследований мозга НИИ неврологии РАМН

ческим явлениям в мозге в норме и патологии, разработал основы нейронного строения и межнейронных отношений в мозге. Ряд его публикаций посвящен влиянию нейрофармакологических веществ на структуру и функцию нервной системы. Всего он выпустил около 100 научных трудов, в том числе 2 монографии – «Некоторые особенности строения нейрональных связей коры большого мозга» (1948), «Очерки по структуре и функции мозга» (1964). Под его редакцией вышло 5 цитоархитектонических атласов мозга и более 10 книг. С.А. Саркисов создал большую научную школу советских архитекторов, которые под его руководством плодотворно разрабатывали учение о мозге.

В 1948 году Семюна Александровича избрали действительным членом Академии медицинских наук СССР. Он имел почетный диплом и бронзовую медаль Томаса Ромея Чакон-



С.А. Саркисов

ни — основоположника развития науки на Кубе, был членом ряда международных научных обществ — Румынского общества невропатологов и психиатров, Болгарского общества невропатологов и психиатров, Королевского медицинского общества Великобритании, Французского общества невропатологов, а также председателем Всесоюзного общества невропатологов и психиатров. С.А. Саркисов являлся членом-корреспондентом Германской Академии наук.

Его заслуги были высоко оценены общественностью и советским правительством: он был награжден орденами Ленина, Трудового Красного Знамени, Знак Почета, медалью «За доблестный труд в Великой Отечественной войне 1941-1945 гг.», Почетной грамотой Всемирного совета мира.

Ближайшим соратником С.А. Саркисова был академик АМН СССР И.Н. Филимонов (1890-1966) — широко эрудированный, талантливый ученый. Он успешно совмещал фундаментальные научные исследования мозга человека и животных с практическими разработками в клинике нервных болезней. Крупным вкладом И.Н. Филимонова в нейронауку, сделанным им на основе многолетних морфологических исследований, стало создание принципиально новой классификации корковых формаций мозга.

В 1928 году Институт мозга состоял из лаборатории цитоархитектоники, фотолаборатории, музея и небольшой библиотеки. Первое оборудование для лаборатории цитоархитектоники (макротомы и микротомы, термостаты и др.), также как и для фотолаборатории, выписали из Германии. Для обеспечения научной работы с первых же дней

был начат сбор коллекций препаратов мозга. В них были широко представлены серии препаратов мозга людей различных национальностей и профессий, разного возраста. Итоги исследований индивидуальной variability корковых структур мозга, относящихся к этому периоду, опубликованы в работах С.А. Саркисова и И.Н. Филимонова, в «Трудах» института (выпуски I—VI).

В 1928 году одновременно с организацией цитоархитектонической лаборатории начал создаваться музей мозга. В основу его экспозиции лег принцип эволюции мозга. Постепенно были собраны исключительно полные коллекции, иллюстрирующие развитие нервной системы — от простейшей нервной цепочки беспозвоночных до наиболее сложно построенной нервной системы млекопитающих.

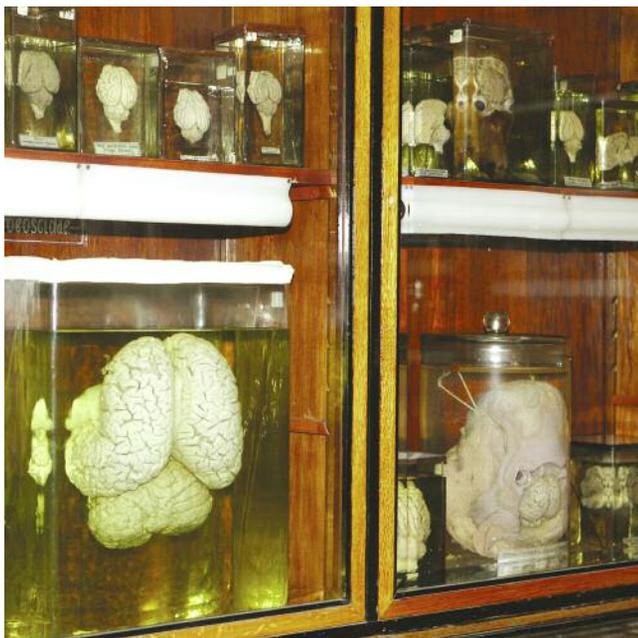
Особым периодом в жизни института были 1930—1932 годы, когда его объединили с Институтом высшей нервной деятельности при Комакадемии. В то время в институте работали профессора Н.И. Гращенков, М.О. Гуревич и другие крупнейшие специалисты. Однако объединение двух институтов оказалось непрочным, и в 1932 году Институт мозга опять стал самостоятельным научным учреждением.

В 1935 году С.А. Саркисов на Президиуме ЦИК СССР сделал отчет о деятельности Института мозга и основных направлениях научно-исследовательской работы его сотрудников. Отчет был одобрен. В газете «Правда» от 28 августа 1935 года появилась статья, в которой давалась высокая оценка деятельности института. Вот характерная цитата:

«... Затем Президиум ЦИК СССР заслушал отчет о деятельности Института мозга. Яркий и содержательный доклад товарища Саркисова, иллюстрировавшего свой рассказ диаграммами и фотографиями, отобразил большую и ценную работу института, который, несмотря на свою молодость, завоевал уже широкую известность. Ценность работы института — в близкой и неразрывной связи теории с практикой. Институт за немногие годы своего существования сумел воспитать ученых, труды которых внимательно изучаются за границей. Одобрив работу института, Президиум ЦИК решил отпустить средства на строительство добавочных помещений, на повышение заработной платы научным работникам и лаборантам».

В 1937 году Институт мозга перешел из ведения Ученого комитета ЦИК СССР в подчинение Наркомздрава СССР. Тогда же в нем организовали лабораторию нейростологии, в которой было начато исследование нейронной организации мозга с помощью метода Гольджи. Руководил ею профессор Г.И. Поляков. Изучение особенностей нейронов, строения их дендритов, аксонов, шипикового, синаптического аппарата нашло свое широкое развитие в трудах этой лаборатории.

С рубежа 1935—1936 годов в институте начало развиваться новое морфофизиологическое направление. Удаление отдельных структур мозга у животных с регистрацией выработки условных рефлексов и анализом изменений после оперативного вмешательства было принципиально



Экспонаты музея института

новой задачей. На основе этих исследований позже возникла лаборатория условных рефлексов, которую много лет возглавлял академик АМН СССР О.С. Адрианов.

В 1937–1940 годах в Институте мозга работал крупнейший отечественный физиолог академик АМН СССР П.К. Анохин. Вместе со своими сотрудниками Е.Л. Голубевой и Н.И. Шумиловой он проводил ряд исследований по физиологии мозга, в частности, по системогенезу.

Развитие науки о мозге поставило перед институтом задачу изучения биохимических процессов, в связи с чем в 1938 году создается биохимическая лаборатория. Основное внимание сосредоточивается на определении химической топографии коры мозга, дифференцировке разных ее отделов.

Крупным итогом довоенного периода работы института мозга стала проведенная в 1940 году конференция по локализации функций мозга. Эта конференция была организована при участии Московского общества невропатологов и психиатров на институтской базе. На конференции ведущие специалисты института доложили о результатах работ по изучению архитектоники коры и проблеме локализации функций.

В соответствии с постановлением СНК СССР от 31 октября 1940 года Государственный научный институт по изучению мозга был переименован в Научно-исследовательский институт мозга Наркомздрава СССР.

Великая Отечественная война сразу внесла большие изменения в жизнь института, прервала научные исследования, оторвала сотрудников от микроскопов, электрофизиологических приборов. Ряд сотрудников ушли на фронт (профессора Л.А. Кукуев и Ф.А. Поемный, Д.И. Асосков, Ф.З. Васильев, П. Шахов, А.Н. Панов, Б. Миронов, Г.А. Горелов). Многие из оставшихся высококвалифицированных специалистов стали работать в клиниках и больницах.

С первого же дня войны персонал начал работу по сохранению уникальной коллекции препаратов мозга и всего имущества института. Под руководством С.А. Саркисова, профессора Е.П. Кононовой и других препараты тщательно упаковывались и готовились к эвакуации в тыл. В середине июля все имущество отправили баржей в Казань в сопровождении профессора С.М. Блинкова и П.Я. Трофимовой.

А научные сотрудники-врачи днем работали в клинике нервных болезней Всесоюзного института экспериментальной медицины ВИЭМ и в нейрохирургическом институте, куда прибывали раненые. Так продолжалось до середины октября, когда вследствие ухудшения обстановки на фронте началась массовая эвакуация учреждений из Москвы. В ночь с 15 на 16 октября по распоряжению Наркомздрава СССР группа научных сотрудников, и в их числе Н.С. Преображенская, Г.И. Поляков, А.Я. Колодная, была эвакуирована в Казань. Вместе с ними выехал и директор академик С.А. Саркисов.

Оставшиеся в Москве Е.П. Коконова, С.А. Троицкая, В.С. Феоктистова вместе с другими проводили большую работу по сохранению уникальных препаратов.

Эвакуированные сотрудники работали в основном в госпитале №2478, который размещался в Казанском мединституте. В его подвалах разместили ящики с оборудованием и коллекциями. В одной из комнат подвального помещения началась организация электрофизиологической лаборатории, которая действовала здесь до возвращения института обратно в Москву в 1943 году. Одновременно Н.С. Преображенская, А.Я. Колодная и сам С.А. Саркисов работали в нейрохирургическом госпитале №1667.

Деятельность сотрудников Института мозга в Казани получила высокую оценку руководства госпиталей (№2478, №1667, №2781), эвакуопункта №48 Казани, а также бригады Санитарного управления МВО.

В 1943 году правительство приступило к возвращению в Москву многих учреждений, в том числе научных. Весной уехали в Москву профессора С.М. Блинков, Р.Н. Лурье, а также Т.М. Мохова, В.С. Русинов, П.Я. Трофимова, они увезли с собой часть оборудования электрофизиологических лабораторий. Позже возвратилась в столицу профессор Н.С. Преображенская. Осенью 1943 года была произведена реэвакуация всего имущества института, и казанский период его работы закончился.

В Москве институт обосновался в госпитале, находившемся в нейрохирургическом НИИ на Ульяновской улице. В 1944 году было принято решение о восстановлении его работы в прежнем объеме. В 1945 году организационные хлопоты по воссозданию лабораторий закончились и началась большая и плодотворная научная жизнь: стали систематически проводиться ученые советы, конференции, была сформулирована основная проблема исследований — «Морфологические основы анализаторов и динамическая локализация функций».

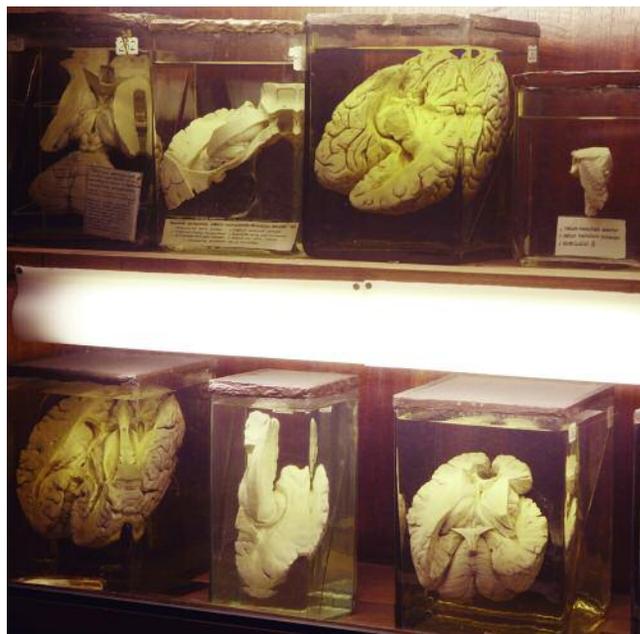
Блестящие изыскания ученых реализовались в многочисленных монографиях и атласах. В 1949 году коллектив института опубликовал книгу «Цитоархитектоника коры большого мозга человека», которая стала первым советским руководством по цитоархитектонике коры челове-

ского мозга. В 1955 году вышел «Атлас цитоархитектоники коры большого мозга человека», являющийся капитальным исследованием в данной области знаний.

Цитоархитектоническое изучение мозга в последующие годы широко развивалось в институтской лаборатории анатомии и архитектоники мозга под руководством И.Н. Боголеповой. Были успешно проведены научные исследования, в результате которых появились монографии И.Н. Боголеповой «Строение и развитие гипоталамуса» (1968) и «Сравнительный онтогенез корковых формаций мозга человека и обезьян» (2005). В лаборатории анатомии и архитектоники мозга продолжались исследования индивидуальной variability мозга человека. Результаты изучения мозга В.И. Ленина были обобщены и опубликованы в монографиях И.Н. Боголеповой, Н.Н. Боголепова, С.А. Саркисова, И.Н. Филимонова, С.М. Блинкова, Е.П. Кононовой, Г.И. Полякова, Н.С. Попова, И.А. Станкевич, А.С. Чернышова, Н.С. Преображенской «Строение мозга В.И. Ленина» (2004) и «Цитоархитектонический атлас мозга В.И. Ленина» (2004). Результаты исследования мозга знаменитых, одаренных личностей были опубликованы в монографии И.Н. Боголеповой, Н.Н. Боголепова, Л.И. Малофеевой, С.А. Саркисова, И.Н. Филимонова, Е.П. Кононовой, Н.С. Преображенской, С.М. Блинкова, И.А. Станкевич, А.А. Хачатурян, М.О. Гуревич, Ю.Г. Шевченко «Цитоархитектоника мозга выдающихся людей» (2006). В лаборатории анатомии и архитектоники мозга активно развивается новое направление по изучению структурных основ межполушарной асимметрии мозга. Полученные приоритетные данные обобщены в монографии И.Н. Боголеповой и Л.И. Малофеевой «Структурная асимметрия корковых формаций мозга человека» (2003). За цикл работ по проблеме асимметрии мозга человека И.Н. Боголеповой и Л.И. Малофеевой в 2004 году был присужден диплом премии РАН имени В.И. Лаврентьева за лучшую научную работу в области гистологии. Значимым направлением цитоархитектонических исследований лаборатории является установление общих закономерностей и особенностей изменения корковых и подкорковых формаций мозга человека в процессе старения и при болезни Альцгеймера. Начато сравнительное изучение особенностей строения мозга мужчин и женщин.

Начиная с послевоенных времен, в Институте мозга велась большая научно-организационная работа. В 1949 году прошла большая конференция, посвященная 100-летию со дня рождения И.П. Павлова. В 1958 году была проведена одна из интереснейших конференций, посвященная актуальной проблеме нейронаук, — «Структура и функции ретикулярной формации и ее место в системе анализаторов». В 1959 году состоялась еще одна новаторская конференция «Структура и функции анализаторов человека в онтогенезе», где впервые были представлены новые данные по развитию различных звеньев одного и того же анализатора. Вплоть до настоящего времени традиции института по организации и проведению актуальных конференций по нейронаукам остаются незыблемыми. На этих конференциях обобщаются различные аспекты изучения структуры и функции мозга человека, подводятся итоги изучения актуальных проблем науки о мозге и намечаются перспективы дальнейших исследований.

В послевоенный период в институте создаются новые лаборатории, в него вливаются лаборатории из других



научных центров страны. В 1955 году в институт вошла лаборатория анатомии нервной системы, которой руководила профессор С.Б. Дзугаева.

В 1961 году создается первая в Советском Союзе лаборатория ультраструктуры мозга, которую с первых дней до настоящего времени возглавляет академик РАН Н.Н. Боголепов. Там же появляется лаборатория возрастной физиологии мозга, которая раньше входила в состав Института физиологии АМН СССР. Руководителем ее был профессор А.А. Волохов. Успешно развиваются нейрофармакологические и патоморфологические исследования мозга (профессора Л.А. Кукуев и Э.Н. Попова, доктор медицинских наук Г.Н. Кривицкая). В 1962-м организуется лаборатория нейрокибернетики, которую в течение многих лет возглавлял профессор Н.Н. Любимов.

С 1969 по 1973 год директором института мозга был профессор Г.Д. Смирнов. Круг его научных интересов в области изучения мозга человека и животных был очень широким. Им написано много интересных, ярких научных трудов. Он был эрудированным нейроморфологом, который принимал активное участие в создании и разработке новых направлений в изучении мозга человека.

С 1973 до 1994 год институтом руководил академик АМН СССР О.С. Адрианов. Этот ученый широко известен своими трудами в области экспериментальной неврологии. Для его физиологических исследований характерна их тесная взаимосвязь с морфологическими данными. На основе изучения морфофизиологических особенностей мозга собаки он вместе с Т.А. Меринг в 1959 году опубликовал «Атлас мозга собаки», который переиздали в США. Монография О.С. Адрианова «О принципах организации деятельности мозга» была награждена в 1978 году Золотой медалью имени И.П. Павлова. Он опубликовал ряд других интереснейших монографий, получивших высокую научную оценку: «О принципах организации интегративной деятельности мозга» (1976), «Ассоциативные системы мозга и экстраполяционное поведение» (1987, в соавт. с Л.М. Молодкиной и Н.Г. Ямщиковой). В 1999 году инсти-

тут издал избранные научные труды О.С. Адрианова «О принципах структурно-функциональной организации мозга».

Академик О.С. Адрианов в течение 20 лет избирался вице-президентом Всесоюзного, а затем Всероссийского физиологического общества имени И.П. Павлова, членом бюро Отделения медико-биологических наук РАМН. Он был членом Международной организации по исследованию мозга (ИБРО) и Российского национального комитета физиологов, заместителем председателя Научного совета по физиологии АМН СССР, членом Североамериканского павловского общества.

В 1975 году в Институте мозга создается лаборатория функциональной синаптологии с группой культуры ткани. Появление этой лаборатории, возглавляемой членом-корреспондентом РАН и РАМН В.Г. Скребичкиным, ознаменовало собой внедрение новых исследовательских технологий, позволяющих изучать функционирование отдельных нейронов и нейрональных мембран, механизмы генерации нервного импульса и другие важнейшие вопросы фундаментальной неврологии. В 1985 году в институте на базе группы культуры ткани была создана самостоятельная лаборатория экспериментальной нейрцитологии, которой многие годы руководил профессор И.В. Викторов.

С 1981 по 1990 годы Институт мозга по решению Президиума АМН СССР входил в состав Всесоюзного научного центра психического здоровья, затем вновь стал самостоятельным.

С 1994 по 2004 год института мозга возглавлял академик РАМН Н.Н. Боголепов. В эти годы под его руководством была сформулирована и разрабатывалась новая проблема, посвященная структурно-функциональным закономерностям пластичности мозга. Уйдя в 2004 году с поста директора по состоянию здоровья, Н.Н. Боголепов в настоящее время возглавляет лабораторию ультраструктуры и цитохимии

мозга – одну из ведущих в институте. Его научные исследования широко известны у нас в стране и за рубежом. Он является автором более 270 печатных работ, в том числе 8 книг: «Электронная микроскопия мозга» (1967, совместно с С.А. Саркисовым), «Ультраструктура синапсов в норме и патологии» (1975 – книга удостоена диплома II степени Министерства здравоохранения СССР), «Методы электронно-микроскопического исследования мозга» (1976), «Синапсоархитектоника коры большого мозга» (1995, совместно с В.В. Семченко и С.С. Степановым) и др., а также таких клинически ориентированных монографий, как «Сосудистые заболевания головного мозга» (1979, совместно с Е.И. Гусевым и Г.С. Бурдом) и «Морфинизм» (1984, совместно с Г.В. Морозовым – книга удостоена именной премии Президиума АМН СССР им. В.М. Бехтерева по неврологии и психиатрии).

В последние годы институтом мозга РАМН были с успехом организованы 6 Всероссийских научных конференций по проблемам пластичности и межполушарной асимметрии мозга, что отражает ведущую роль ученых института по этой актуальнейшей проблеме современных нейронаук. Совместно с НИИ неврологии РАМН и ММА имени И.М. Сеченова проводилось внедрение в клиническую практику ряда методик, разработанных сотрудниками института, активно осуществлялось международное научное сотрудничество.

В 2006 году Президиум РАМН принял решение о реорганизации Научно-исследовательского института мозга РАМН в форме присоединения его к Научно-исследовательскому институту неврологии РАМН. В результате этой реорганизации в объединенном центре в ближайшие годы, с одной стороны, будет продолжено традиционное теоретическое и экспериментальное изучение мозга человека, а с другой – расширено клиничко-морфологическое и клиничко-физиологическое направление, что позволит ученым поднять на принципиально новый уровень проводимые исследования и внести достойный вклад в науки о мозге.

Красноярская научная школа нейрореабилитации

С.В. Прокопенко, В.А. Руднев

Красноярская государственная медицинская академия

Центр неврологии и нейрореабилитации Енисейской клинической больницы

Сибирского окружного медицинского центра Росздрава, г. Красноярск

Осенью 2007 года исполняется 5 лет с момента создания красноярского Центра неврологии и нейрореабилитации при Енисейской клинической больнице Сибирского окружного медицинского центра. В настоящее время это единственное на территории Сибири государственное учреждение, осуществляющее комплексное восстановительное лечение при заболеваниях неврологического профиля: последствиях перенесенного инсульта, черепно-мозговой и спинальной травмы, рассеянном склерозе, болезни Паркинсона и др. Ежегодно в Центре нейрореабилитации получают высокоспециализированную помощь более 500 пациентов. Руководителями центра и его основных подразделений являются сотрудники кафедры нервных болезней Красноярской медицинской академии: профессора

В.А. Руднев и С.В. Прокопенко, доценты Д.В. Похабов и Г.В. Харламова. В структуру центра входят отделение двигательной реабилитации (руководитель – канд. мед. наук Э.М. Аракчаа), речевой реабилитации (логопед высшей категории О.Н. Никольская), нейропсихологической коррекции (невролог Л.Ю. Лисняк), экстрапирамидной патологии (канд. мед. наук Д.В. Похабов), рассеянного склероза (канд. мед. наук, доц. Г.В. Харламова), вертебрологии (невролог А.Н. Петров). Амбулаторные службы центра представлены кабинетами экстрапирамидной патологии, рассеянного склероза, речевой реабилитации, первичной и вторичной профилактики инсульта. Штатным сотрудником центра является инженер экспериментального оборудования. Структурная схема Центра неврологии и нейрореабилитации представлена на рисунке 1.



Коллектив красноярского Центра неврологии и нейрореабилитации. В первом ряду третий слева – профессор В.А. Руднев, четвертый слева – профессор С.В. Прокопенко



рис. 1: Структура Центра неврологии и нейрореабилитации ЕКБ СОМЦ Росздрава
Красным цветом обозначены подразделения, находящиеся в стадии развития.

Центр оснащен наиболее современным диагностическим и реабилитационным оборудованием. При этом его наиболее яркая особенность состоит в том, что помимо традиционных аппаратов диагностики и лечения в работе активно используются авторские методы компьютерного преобразования речи и ходьбы, не имеющий аналогов диагностико-реабилитационный комплекс «Дорожка», специально созданные приспособления для коррекции равновесия, костюм проприоцептивной коррекции для восстановления произвольных движений в паретичной руке и др. Восстановление произвольных движений производится с использованием единственного в России реабилитационного комплекса «Эриго» (Швейцария), аппаратов компьютерной электростимуляции «Стимул» (МБН «Биомеханика»). Для оценки состояния равновесия и коррекции его нарушений применяются аппаратные комплексы цифровой постурографии (США) и «Клинический анализ движений» (МБН «Биомеханика»).

Естественно, создание и развитие такого многопрофильного и уникального для России центра было бы невозможно без серьезной научной школы, обеспечивающей идеологию и перспективу развития всех направлений.

Формирование красноярской научной школы нейрореабилитации происходило под влиянием работ Н.А. Бернштейна, поражавших размахом мышления, соединением аппарата математического моделирования с почти беллетристическим изложением представлений об иерархии нейро- и психофизиологических компонентов произвольной активности, а также оригинальным опытом исследования на объективном количественном уровне. Работы Н. Винера, фундаментальные исследования П.К. Анохина по

акцептору действия и теории функциональных систем в биологии, разработки И.М. Гельфанда, В.С. Гурфинкеля, М.Л. Цетлина, Л.В Чхаидзе, Ю.Т. Шапкова, А.М. Покровского, касающиеся временной структуры ритмических движений, во многом определили стратегический интерес красноярцев к циклическим событиям – благодарной области изучения движений в самом широком смысле.

В 1960-х годах сформировалась структура докторской диссертации основателя красноярской научной школы нейрореабилитации В.А. Руднева: «Ходьба человека в норме, при патологии и восстановление ее методом экзогенной ритмической стимуляции». В соответствии с поставленной задачей циклографическая регистрация локомоторных актов, примененная в работах Н.А. Бернштейна, была заменена синхронизированной ЭМГ-регистрацией формулы ходьбы. Так была создана первая в Красноярске лаборатория исследования произвольных движений со сконструированной протекторной дорожкой, работающей на пяти режимах. Введенная с конца 60-х годов электромиографическая регистрация формулы ходьбы позволила структурировать компоненты цикла, расширяя его возможности декодирования темпоритмовых характеристик. С использованием ЭМГ-регистрации появилась идея перенесения опыта исследования ходьбы на изучение механизмов управления движениями рук.

В период с 1972 по 1976 г. отрабатывались основные положения теории и практики функционального анализа сенсомоторных процессов мозга – нового и чрезвычайно перспективного направления в нейрореабилитации. В качестве объекта исследования была взята синергия удара кистью. Однако в отличие от известной модели теппинг-теста,

регистрирующего лишь число ударов в единицу времени и ритмичность процесса, в ЭМГ-эквиваленте такой синергии количественно определялись три параметра: движение от точки удара – компонент «в», движение к точке удара – компонент «а» и время полного цикла – $v+a$. Анализ временных параметров указанных фаз движения позволял опосредованно сделать заключение о сохранности функций восприятия, запоминания и воспроизведения. В рамках созданного направления под руководством проф. В.А. Руднева был выполнен целый ряд исследований, касающихся оценки интегративных мозговых функций при хронической цереброваскулярной патологии (С.В. Прокопенко), корковых нарушениях речи (Д.В. Похабов), легкой черепно-мозговой травме (А.А. Народов), детском церебральном параличе (В.В. Народова), острых нарушениях мозгового кровообращения (Ю.Н. Быков).

В период с конца 1980-х годов появляется понимание необходимости объективной оценки временных параметров произвольного движения не только в диагностическом аспекте, но и как отправной точки для создания программ реабилитации. Был создан ряд методов компьютерного анализа временных параметров речи и ходьбы, что позволяло индивидуально подбирать режимы «ритмизации» в процессе восстановительного лечения. Проведенные исследования показали, что логопедические занятия в индивидуально подобранном скоростном режиме речи оказались чрезвычайно эффективными при моторных видах афазий (О.Н. Никольская, Д.В. Похабов, Е.Г. Вознюк, Р.Ю. Гук) и заикании (О.Н. Никольская). Выбор индивидуального темпа ходьбы на основании данных компьютерной подографии способствовал эффективному восстановлению локомоторных функций при синдромах центрального гемипареза, мозжечковой атаксии и особенно паркинсонизма (С.В. Прокопенко). В результате был предложен новый принцип в восстановительном лечении – *референтная биоадаптация* (В.А. Руднев, С.В. Прокопенко, Д.В. Похабов). В соответствии с принципом референтной биоадаптации реабилитационный процесс при органических поражениях мозга может базироваться на основании целенаправленной коррекции темпа речи или движения (после объективной оценки состояния этих функций). Комплексная научно-исследовательская работа, направленная на создание и оценку эффективности методов восстановительного лечения, реализовалась в ряде докторских (С.В. Прокопенко, В.В. Народова, А.А. Народов, Ю.Н. Быков) и кандидатских (Д.В. Похабов, Е.Г. Вознюк, Р.Ю. Гук, Е.В. Афанасьева, Э.М. Аракчаа) диссертационных исследований (1995–2006 гг.).

В настоящее время завершается работа, посвященная оценке состояния ходьбы и восстановлению локомоторных функций при болезни Паркинсона и сосудистом паркинсонизме с использованием авторского диагностико-реабилитационного комплекса «Дорожка» (Д.В. Похабов). В стадии апробации – новые методы восстановления функции равновесия, основанные на коррекции центра тяжести пациента (Е.В. Афанасьева, Г.В. Харламова, И.А. Рыбак), разрабатываются оригинальные методы объективной регистрации тремора (С.В. Прокопенко, Д.В. Похабов, Е.Г. Шанина, В.Г. Абрамов). Планируется реализация совместного проекта «Дистанционная реабилитация» с

использованием методов биологической обратной связи (Институт молекулярной биологии и биофизики СО РАМН, г. Новосибирск; красноярский Центр неврологии и нейрореабилитации ЕКБ; Красноярская медицинская академия; Международный благотворительный фонд «СМ. черити») под руководством академика РАМН М.Б. Штарка, проф. В.А. Руднева, Р.Ю. Гука, А.Ф. Тарасевича.

В течение многих лет проводятся совместные исследования с сотрудниками кафедр физики Красноярского педагогического университета им. В.П. Астафьева и Красноярского государственного университета.

Развитию научно-практической деятельности Центра неврологии и нейрореабилитации во многом способствует тесное сотрудничество с Международным благотворительным фондом «СМ. черити». За последние 2 года фонд приобрел для центра уникальное диагностическое и реабилитационное оборудование: реабилитационный комплекс «Эриго» (Швейцария), аппарат компьютерной электростимуляции «Стимул» (МБН «Биомеханика»), комплекс цифровой постурографии и др. На средства фонда проводится обучение специалистов за рубежом.

С 2006 года решением Ученого совета Красноярской государственной медицинской академии научно-исследовательское направление «*Нейронауки*» (руководитель – проректор по международной деятельности проф. А.Б. Салмина) выделено в качестве приоритетного. В рамках этого направления определены наиболее перспективные области научных исследований, подписан договор о сотрудничестве и создании на организационно-функциональной основе филиала Института неврологии РАМН на базе КрасГМА с привлечением клиник неврологического профиля.

Организационно-методические и научно-практические связи осуществляются с ведущими профильными учреждениями и организациями России: Всероссийским обществом неврологов, Центром патологии речи и нейрореабилитации (Москва), Центром экстрапирамидных заболеваний Минздравсоцразвития России (Москва), СО РАМН (Институт молекулярной биологии и биофизики) и др. Красноярская государственная медицинская академия и Центр неврологии и нейрореабилитации ЕКБ Сибирского окружного медицинского центра осуществляют плановую подготовку реабилитологов по современным методам восстановительной неврологии.

Проводящиеся фундаментальные и прикладные исследования получили одобрение и поддержку на недавнем Пленуме Научного совета по неврологии РАМН и Минздравсоцразвития России (Московская область, февраль 2007 г.), запланированы к реализации новые проекты.

Таким образом, красноярская научная школа нейрореабилитации занимает видное место на неврологической карте страны. Она находится в постоянном развитии и творческом поиске, а специалисты кафедры и сотрудничающих с ней центров открыты для контактов с отечественными и зарубежными коллегами. Мы надеемся, что это является лучшим залогом будущих успехов.

Пленум

Научного совета по неврологии РАМН и Минздравсоцразвития России «Неврологическая наука: современное состояние и перспективы развития» (Московская обл., 16–17 февраля 2007 г.)

Пленум Научного совета по неврологии РАМН и Минздравсоцразвития России состоялся 16–17 февраля 2007 года в санатории «Удельная» Московской области. Он был организован главным учреждением Научного совета – Институтом неврологии РАМН при поддержке компании «Никомед» и посвящен анализу современного состояния и перспектив развития неврологической науки в Российской Федерации.

Повестка дня Пленума включала:

– отчеты всех проблемных комиссий: «Заболевания центральной нервной системы» (проф. М.А. Пирадов), «Заболевания периферической нервной системы и болевые синдромы» (акад. РАМН Н.Н. Яхно), «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» (проф. Г.Н. Авакян), «Фундаментальные проблемы неврологии» (проф. С.Н. Иллариошкин);

– презентацию официального печатного органа Научного совета – нового общероссийского рецензируемого журнала «Анналы клинической и экспериментальной неврологии»;

– обсуждение вопросов организации и координации научных исследований в стране, путей преодоления последствий переходного периода, взаимодействия с органами государственной власти, Всероссийским обществом неврологов, коллегам из стран СНГ и др.

В Пленуме приняли участие 105 неврологов и специалистов других областей нейронаук из более чем 40 регионов Российской Федерации – заведующие кафедрами, главные неврологи субъектов Федерации, представители академической науки. Таким образом, Пленум стал самым масштабным научно-организационным мероприятием подобного рода за последние 15 лет. Уровень обсуждения поднимавшихся проблем оказался чрезвычайно высоким, чему в немалой степени способствовала деловая и в то же время дружественная обстановка.

Лейтмотивом большинства выступлений было стремление к объединению неврологического научного сообщества страны в решении неотложных фундаментальных и прикладных задач, научном обеспечении и реализации стратегии Национального проекта «Здоровье», повышении уровня и конкурентоспособности исследований российских ученых в современных условиях. Значительное внимание было уделено улучшению планирования тематики науч-

но-исследовательских работ, координирующей роли головного учреждения Научного совета – Института неврологии РАМН – и формам его взаимодействия с исследовательскими коллективами страны. Участники Пленума признали настоятельную необходимость более тесной интеграции научного сообщества стран СНГ в области нейронаук.

По итогам состоявшегося обсуждения Пленум принял Постановление, текст которого публикуется ниже и будет разослан всем участникам, членам Научного совета, ведущим кафедрами, руководителям профильных научных центров страны. Принято решение о целесообразности регулярного созыва Пленумов Научного совета в будущем (не реже 1 раза в 2–3 года) для обсуждения ключевых вопросов неврологической науки.

Постановление

**Пленума Научного совета по неврологии РАМН
и Минздравсоцразвития России «Неврологическая наука:
современное состояние и перспективы развития»
(16–17. 02. 2007 г.)**

Пленум Научного совета по неврологии РАМН и Минздравсоцразвития России, посвященный анализу современного состояния и перспектив развития неврологической науки в стране, заслушав и обсудив доклады проблемных комиссий, отмечает существенный прогресс и положительные тенденции в развитии многих направлений исследований.

В настоящее время в Российской Федерации основные исследования в области клинической неврологии, выполняемые профильными кафедрами медицинских вузов и НИИ, научно-исследовательскими учреждениями РАМН, РАН и Росздрава, посвящены широкому кругу наиболее распространенных заболеваний центральной и периферической нервной системы, имеющих высокую социальную значимость – сосудистым заболеваниям головного мозга, демиелинизирующей патологии, болезни Паркинсона и другим нейродегенеративным заболеваниям, эпилепсии, деменции и другим когнитивным нарушениям в неврологической практике, заболеваниям периферической нервной системы.

Исследования по проблеме сосудистой патологии головного мозга являются наиболее многочисленными и в целом идут в русле общемировых тенденций, при этом основной акцент делается на эпидемиологию, проблему хронических сосудистых заболеваний мозга и сосудистой деменции,



Участники Пленума

вопросы реабилитации. Систематизированы факторы риска развития и определены дифференциально-диагностические критерии ранних стадий хронической ишемии мозга в разных возрастных группах, стратегии их лечения и профилактики. Особое значение в последние годы придается разработке новых методов и принципов построения реабилитационного процесса, включая ранний восстановительный период после инсульта. Эти исследования и особенно начавшиеся работы по функциональной реорганизации двигательных систем (фМРТ и др.) соответствуют новейшим тенденциям развития ангионеврологии.

Отмечая существенный прогресс в переоснащении многих клиник и центров страны современным оборудованием, техническом и инструментальном обеспечении научно-исследовательских работ, внедрении новых диагностических технологий нейро- и ангиовизуализации, изучении гемореологических и кардионеврологических аспектов данной проблемы, развитии молекулярно-генетических и иммунологических исследований в ангионеврологии, Пленум в то же время констатирует: техническая оснащенность вузовских и институтских центров современными томографическими, ангиографическими и ультразвуковыми установками все еще остается недостаточной, что, безусловно, сдерживает исследовательский процесс и ограничивает клинические возможности. Не сформированы четкая идеология и алгоритм использования совокупности современных

методов нейровизуализации в решении ключевых вопросов ангионеврологии, не выработаны принципы наиболее рационального сочетания различных диагностических методов в оценке стенозов и окклюзий экстра-интракраниальных артерий головы и эмбологенного потенциала атеросклеротических бляшек. Крайне мало исследований, посвященных инсульту в молодом возрасте, тогда как эти люди составляют до 10% от общего числа всех больных, перенесших ОНМК.

Пленум отмечает высокий исследовательский интерес к проблемам рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний, наследственной и нейродегенеративной патологии нервной системы; при этом следует констатировать определенное отставание в развитии генетических исследований (по значимости занимающих одно из ведущих мест в мире), в изучении молекулярных маркеров и биологически активных соединений (цитокинов, пептидных факторов, нейротрансмиттеров и др.).

Пленум считает необходимым продолжить эпидемиологические исследования по рассеянному склерозу в различных географических зонах, прежде всего в Сибири и на Дальнем Востоке. Следует считать приоритетными и исследования роли цитокинов в патогенезе рассеянного склероза для более углубленного понимания механизмов формирования демиелинизирующего процесса, а также для изучения их

нейропротективного и регенеративного эффектов. Особого внимания заслуживают работы по изучению маркеров активности патологического процесса при рассеянном склерозе, анализу механизмов формирования спастического парапареза с использованием фМРТ, транскраниальной магнитной стимуляции, специальных нейрехимических исследований. В организационном плане важным представляется продолжение работы по созданию на базах неврологических кафедр региональных или межрегиональных центров рассеянного склероза, клещевого энцефалита (там, где эта патология является краевой) и миастении, что будет способствовать регистру и адекватной курации этих лиц с учетом возможности использования дорогостоящих средств.

Пленум отмечает активную работу по изучению распространенности, нозологической и семиологической структуры эпилепсии в различных возрастных группах населения, механизмов эпилептогенеза с использованием современных нейробиологических, биохимических, иммунологических, нейровизуализационных и математических методов исследования. Этому в значительной степени способствует деятельность Всероссийской противосудорожной лиги. В то же время практически отсутствуют исследования в области молекулярной генетики эпилепсии и других пароксизмальных состояний, в изучении ионных каналов на клеточных моделях, фармакогенетических подходов к лечению. Нуждаются в дальнейшем исследовании возможности новых высокотехнологичных методов физического воздействия – электростимуляции, магнитной стимуляции подкорковых структур с целью разрушения эпилептической и активации антиэпилептической системы.

Сохраняют свою актуальность исследования по проблемам черепно-мозговой травмы, нейроонкологии, соматоневрологии, патологии вегетативной нервной системы.

При рассмотрении проблемы заболеваний периферической нервной системы и хронических болевых синдромов наибольшее внимание уделяется скелетно-мышечным болевым синдромам и головной боли. Исследуются центральные и периферические механизмы формирования скелетно-мышечных болевых синдромов, электрофизиологические особенности мигрени и некоторых других видов головной боли, патопсихологические и нейропсихологические особенности этой группы больных. В последние годы проведено несколько клинко-эпидемиологических исследований, которые, однако, отличаются от зарубежных работ фрагментарностью и отсутствием мультицентрового принципа, что не позволяет составить целостное впечатление о российской популяции. Достигнут определенный прогресс в изучении механизмов афферентации при невропатической боли, а также в анализе генетических, морфологических и иммунологических аспектов диабетической, приобретенных демиелинизирующих и наследственных полиневропатий. Все эти направления соответствуют тенденциям зарубежных исследований. В то же время Пленум отмечает определенное отставание в развитии некоторых нейробиологических, иммуно-гистохимических методов исследования при заболеваниях периферической нервной системы, методов нейровизуализации.

Пленум отмечает, что прогресс в области клинической неврологии не может быть обеспечен без опережающего развития фундаментальных исследований, направленных на изучение механизмов функционирования мозга в норме и при патологии. Знание этих механизмов не только поможет понять патогенез многих заболеваний нервной системы, но и послужит основой для создания принципиально новых методов их лечения и профилактики. В этой связи можно отметить благоприятную тенденцию увеличения числа работ, проводимых в стране в области фундаментальной и экспериментальной неврологии, ряде смежных нейронаук. Развиваются исследования молекулярных, ультраструктурных, патохимических и нейрофизиологических механизмов пластичности мозга при различных типах патологических процессов в мозге и при старении, методов нейропротекции (в том числе превентивной), нейрокибернетики, новых экспериментальных моделей заболеваний нервной системы. В то же время заметно отстают от зарубежного уровня работы в области генной инженерии, функциональной геномики и протеомики, моделирования патологических состояний на трансгенных животных и клеточных культурах. Следует также отметить, что основная часть исследований по фундаментальным аспектам нейронаук проводится в крупных научных центрах Москвы, Санкт-Петербурга, Красноярска, Томска и некоторых других городов, тогда как в большинстве регионов страны реальные возможности для этой работы крайне ограничены. Таким образом, расширение регионального потенциала фундаментальных исследований в области неврологии, использование в полной мере возможностей комплексирования представляет актуальную задачу сегодняшнего дня.

Пленум постановляет:

- считать, что исследования по проблемам клинической и экспериментальной неврологии в Российской Федерации в целом соответствуют основным направлениям и тенденциям развития мировой неврологии;
- с целью усиления координации научных исследований в области клинической и экспериментальной неврологии в Российской Федерации, повышения эффективности научно-исследовательских работ (НИР) и концентрации ресурсов на ключевых направлениях нейронаук проблемным комиссиям подготовить рекомендации к планированию по курируемым проблемам на ближайшие 5 лет;
- при планировании НИР активнее использовать возможности комплексного подхода к изучению проблемы с привлечением специалистов различного профиля как внутри одного учреждения, так и из других учреждений различных ведомств;
- продолжить в регионах эпидемиологические исследования, направленные на изучение распространенности основных инвалидизирующих неврологических заболеваний (регистры), для расчета реальной потребности в специализированном коечном фонде как для лечения больных

в остром периоде заболевания, так и для последующей реабилитации;

– поручить Институту неврологии РАМН подготовить методическое руководство по проведению регистров по наиболее распространенным и социально значимым заболеваниям нервной системы;

– способствовать организации и развитию региональных консультативных и научно-методических центров для больных рассеянным склерозом, болезнью Паркинсона и вторичным паркинсонизмом, миастенией, эпилепсией и эпилептическими синдромами;

– считать приоритетными направлениями в отечественной неврологии развитие исследований в области нейровизуализации, генетики наследственных и мультифакториальных заболеваний нервной системы, нейроиммунологии, нейрофи-

зиологии, нейрофармакологии, новейших технологий восстановительной неврологии и интенсивной терапии;

– при планировании и выполнении НИР шире использовать партнерство на международном уровне;

– поручить бюро Научного совета по неврологии РАМН и Минздравсоцразвития России проработать вопрос о создании Международной академии неврологии, целью которой должна стать интеграция научного сообщества стран СНГ в области нейронаук.

**Ученый секретарь Научного совета по неврологии
РАМН и Минздравсоцразвития России,
кандидат медицинских наук**

В.М. Пивоварова

Ирина Викторовна Ганнушкина

После тяжелой болезни 5 февраля 2007 года скончалась Ирина Викторовна Ганнушкина — выдающийся ученый, академик РАН, один из лидеров отечественной патофизиологии.

Сразу после окончания 2-го МГМИ им. Н.И. Пирогова в 1955 году Ирина Викторовна начала работать в НИИ неврологии АМН СССР/РАН, где с 1971 года бессменно возглавляла лабораторию экспериментальной патологии нервной системы.

Имя И.В. Ганнушкиной хорошо известно в России и за рубежом. Ее работы внесли весомый вклад в создание современных фундаментальных направлений патофизиологии нервной системы, ангионеврологии и нейроиммунологии. Проведенные Ириной Викторовной исследования закономерностей функциональной ангиоархитектоники и коллатерального кровообращения мозга, особенностей развития отека мозга и повреждения зон смежного кровоснабжения, труды по биомеханике потока крови не только значительно продвинули теоретические представления о патогенетических механизмах нарушений мозгового кровообращения, но и открыли новые подходы к их коррекции. Крупным вкладом И.В. Ганнушкиной в развитие экспериментальной и клинической неврологии стала разработка представлений о роли аутоантигенности нервной ткани в патогенезе и течении сосудистых, травматических, демиелинизирующих, наследственно-дегенеративных и других заболеваний нервной системы.

В последние годы ею была создана оригинальная концепция гемодинамической роли свободной ДНК плазмы



крови в норме и при цереброваскулярной патологии, которая позволила по-новому взглянуть на патогенез и возможности терапии сосудистых заболеваний мозга.

На монографиях и руководствах И.В. Ганнушкиной, многие из которых стали классическими, выросло не одно поколение неврологов и патофизиологов. Ею создана собственная школа в области экспериментальной ангионеврологии и иммунопатологии нервной системы, оказавшая значительное влияние на развитие нейронаук в нашей стране.

Ирина Викторовна была членом Королевского медицинского общества Великобритании, членом Национального комитета международной организации по исследованию мозга, входила в состав Ученых советов НИИ неврологии РАН и НИИ мозга РАН. В рамках Научного совета по неврологии РАН и

Минздравсоцразвития России Ирина Викторовна до последних дней возглавляла проблемную комиссию «Фундаментальные проблемы неврологии». Ирина Викторовна была членом редколлегии нашего и целого ряда других ведущих научных журналов в области неврологии, иммунологии и патофизиологии.

Редакционная коллегия журнала «Анналы клинической и экспериментальной неврологии», коллектив сотрудников НИИ неврологии РАН, многочисленные коллеги и ученики глубоко скорбят о кончине Ирины Викторовны и выражают искренние соболезнования семье и близким покойной. Память об Ирине Викторовне — человеке, олицетворявшем лучшие традиции НИИ неврологии РАН — будет с нами всегда.

**Приказ Министерства здравоохранения
и социального развития Российской Федерации
(Минздравсоцразвития России)
от 22 августа 2005 г. № 534, г. Москва**

**О мерах по совершенствованию
организации нейрореабилитационной
помощи больным с последствиями
инсульта и черепно-мозговой травмы***

В целях совершенствования нейрореабилитационной помощи больным с последствиями инсульта и черепно-мозговой травмы приказываю:

1. Утвердить:

1.1. Порядок оказания нейрореабилитационной, в том числе ранней нейрореабилитационной, помощи больным с последствиями инсульта и черепно-мозговой травмы согласно приложению №1.

1.2. Положение об организации деятельности отделения патологии речи и нейрореабилитации в составе лечебно-профилактического учреждения согласно приложению №2.

1.3. Положение об организации деятельности Центра патологии речи и нейрореабилитации согласно приложению №3.

1.4. Рекомендуемые штатные нормативы медицинского и другого персонала центров (отделений) патологии речи и нейрореабилитации согласно приложению №4.

1.5. Примерный перечень оборудования для оснащения центров (отделений) патологии речи и нейрореабилитации и палат ранней нейрореабилитации согласно приложению №5.

2. Организационно-методическое руководство по совершенствованию нейрореабилитационной помощи больным с последствиями инсульта и черепно-мозговой травмы возложить на Научно-методический центр патологии речи и нейрореабилитации Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию.

3. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на заместителя Министра здравоохранения и социального развития Российской Федерации В.И. Стародубова.

Министр М. Зурабов

Приложение №1

Порядок оказания нейрореабилитационной, в том числе ранней нейрореабилитационной, помощи больным с последствиями инсульта и черепно-мозговой травмы

* Опубликован 9 сентября 2005 г. Зарегистрирован в Минюсте РФ 30 августа 2005 г. Регистрационный № 6966.

1. Настоящий Порядок регламентирует основные положения оказания нейрореабилитационной, в том числе ранней нейрореабилитационной, помощи больным с последствиями инсульта и черепно-мозговой травмы.

2. Оказание нейрореабилитационной, в том числе ранней нейрореабилитационной, помощи больным с последствиями инсульта и черепно-мозговой травмы начинается осуществляться в реанимационных отделениях или в палатах интенсивной терапии.

При стабилизации жизненно важных функций и выхода из коматозного состояния пациенты переводятся из реанимационного отделения или блока интенсивной терапии в неврологическое, нейрохирургическое, реабилитационное отделения, в которых при благоприятном прогнозе определяются в палаты ранней нейрореабилитации для оказания ранних нейрореабилитационных мероприятий.

Показаниями для перевода больных в палаты ранней нейрореабилитации являются: нарушения глотания, выраженные нарушения двигательных и высших психических функций, в том числе речи, с благоприятным прогнозом; ясное сознание с уровнем бодрствования, достаточным для выполнения инструкций; отсутствие выраженных психических расстройств.

3. Палаты ранней нейрореабилитации осуществляют деятельность по:

– профилактике тяжелых последствий инсульта и черепно-мозговой травмы и проведению восстановительных мероприятий больным с выраженными нарушениями двигательных и высших психических функций в максимально ранние сроки. При этом в неврологических, нейрохирургических и реабилитационных отделениях, в которых создаются палаты ранней нейрореабилитации, устанавливается дополнительная численность медицинского и другого персонала (инструктор по лечебной физкультуре, медицинский психолог и логопед);

– проведению комплексных медицинских, медико-психологических, медико-педагогических и медико-социальных мероприятий, включающих медикаментозное лечение, физиотерапию, лечебную физкультуру и массаж, систематическую работу по стабилизации функции дыхания, восстановлению глотания, нарушенных когнитивных функций (внимания, восприятия, памяти, праксиса и гнозиса). При необходимости используются приемы релаксации речи с помощью средств невербальной коммуникации.

4. Палаты ранней нейрореабилитации комплектуются оборудованием в соответствии с примерным перечнем, предусмотренным приложением №5.

5. При наличии реабилитационного отделения в составе лечебно-профилактического учреждения больные переводятся из неврологического, нейрохирургического отделений в палаты нейрореабилитации этого отделения.

6. Больные со стойкими нарушениями речи и других высших психических функций, нарушениями опорно-двигательного аппарата из вышеуказанных отделений могут быть направлены в отделения Центра патологии речи и нейрореабилитации: стационар на дому, стационар с круглосуточным пребыванием, дневной стационар.
7. В амбулаторно-поликлинических условиях нейрореабилитация осуществляется по показаниям в специализированных кабинетах территориальных поликлиник, поликлиник восстановительного лечения, психоневрологических диспансерах, врачебно-физкультурных диспансерах по месту жительства.
8. Больные с хорошим восстановлением функций после проведения лечения и нейрореабилитации на других этапах заболевания для закрепления положительных результатов могут быть направлены в санаторий, далее проводится динамическое наблюдение пациентов врачом-неврологом территориальной поликлиники.

Приложение №2

Положение об организации деятельности отделения патологии речи и нейрореабилитации в составе лечебно-профилактического учреждения

1. Настоящее Положение определяет порядок организации деятельности отделения патологии речи и нейрореабилитации в составе лечебно-профилактического учреждения.
2. Отделение патологии речи и нейрореабилитации (далее – Отделение) создается на базе лечебно-профилактического учреждения: республиканской (краевой, окружной, областной) или другой многопрофильной больницы и является его структурным подразделением.
3. Отделение возглавляет заведующий, назначаемый на должность и освобождаемый от должности руководителем лечебно-профилактического учреждения, в структуре которого создано Отделение.
4. Структура и штатная численность медицинского и другого персонала Отделения утверждается руководителем лечебно-профилактического учреждения, в составе которого оно создается.
5. Отделение осуществляет следующие функции:
 - проведение интенсивных комплексных медицинских, медико-психологических, медико-педагогических, медико-социальных мероприятий в целях достижения стабилизации состояния больного и положительной динамики восстановления двигательных, высших психических функций, в том числе речи, развитию и закреплению навыков самообслуживания, профилактики тяжелых осложнений последствий инсульта и черепно-мозговой травмы;
 - обеспечение курсового комплексного (междисциплинарного) восстановительного лечения (фармако-, физио-, рефлексотерапия, индивидуальные и групповые логопедические занятия,

психотерапия, лечебная физкультура и массаж), социально-бытовой и социально-трудовой реабилитации;

– внедрение в практику современных лечебно-диагностических технологий на основе последних научно-технических достижений, а также передового опыта аналогичных учреждений, в том числе в области информатизации.

6. В случае отсутствия в субъекте Российской Федерации Центра патологии речи и нейрореабилитации на Отделение могут быть возложены функции указанного Центра.
7. Отделение ведет необходимую учетную и отчетную документацию и представляет отчет о деятельности в установленном порядке.
8. Отделение комплектуется оборудованием в соответствии с примерным перечнем, предусмотренным приложением №5.

Приложение №3

Положение об организации деятельности Центра патологии речи и нейрореабилитации

1. Настоящее Положение определяет порядок организации деятельности Центра патологии речи и нейрореабилитации.
2. Центр патологии речи и нейрореабилитации (далее – Центр) создается органом управления здравоохранением как самостоятельное лечебно-профилактическое учреждение или на базе республиканской (краевой, окружной, областной) больницы и является ее структурным подразделением.
3. Создание Центров, их число и мощность определяются с учетом особенностей и потребностей субъектов Российской Федерации.
4. Центр возглавляет руководитель (директор, главный врач), который назначается на должность и освобождается от должности органом управления здравоохранением или руководителем лечебно-профилактического учреждения, в структуре которого создается Центр.
5. Структура и штаты медицинского и другого персонала Центра устанавливаются его руководителем в соответствии со штатными нормативами.
6. При организации Центра в составе лечебно-профилактического учреждения структура и штаты медицинского и другого персонала Центра определяются руководителем лечебно-профилактического учреждения в зависимости от конкретных условий и потребности обеспечения деятельности Центра.
7. Центр осуществляет следующие функции:
 - оказание комплексной диагностической помощи больным (детям, подросткам и взрослым) с нарушениями высших психических функций, в том числе речи, нарушениями коммуникации и

общения, с сопутствующими двигательными, соматическими, неврологическими и психическими расстройствами, возникшими в результате перенесенного инсульта и черепно-мозговой травмы, а также медицинской, медико-психологической, медико-педагогической, медико-социальной нейрореабилитационной помощи;

– определение оптимальных объемов медицинских, медико-психологических и медико-педагогических мероприятий;

– составление и обеспечение программ курсового комплексного (междисциплинарного) восстановительного лечения (фармако-, физио-, рефлексотерапия, индивидуальные и групповые логопедические занятия, психотерапия, лечебная физкультура и массаж), социально-бытовой и социально-трудовой реабилитации;

– апробация и внедрение в практику современных методов диагностического обследования нарушенных функций больного, в том числе медицинских, медико-психологических, медико-педагогических, медико-социальных аспектов нейрореабилитации, медицинских технологий лечения и нейрореабилитации, а также диагностической и лечебной аппаратуры;

– осуществление экспертизы временной нетрудоспособности;

– организация диспансерного наблюдения за больными, прошедшими нейрореабилитацию;

– обеспечение организационно-методического руководства специализированной нейрореабилитационной, нейро-психологической и логопедической службами в регионах с целью проведения эпидемиологических исследований и обеспечения поэтапного восстановительного лечения больных;

– осуществление статистического мониторинга и анализа результатов лечения и нейрореабилитации пострадавших во время военных действий, террористических актов, катастроф, насилия;

– формирование банка данных о больных, нуждающихся в лечении и организации поэтапной нейрореабилитации;

– проведение работ по повышению профессиональной подготовки специалистов по вопросам нейрореабилитации;

– ведение учетной и отчетной медицинской документации и представление отчета о деятельности Центра в установленном порядке;

– разработка методических рекомендаций, дидактических пособий, учебных аудио-, кино- и видеопрограмм.

инсульта и черепно-мозговой травмы в Центре осуществляется на основании заключения комиссии по отбору больных, создаваемой в Центре и возглавляемой главным врачом. В состав комиссии входят заместители главного врача, заведующие отделений, ведущие специалисты Центра.

9. Комиссия по отбору больных оценивает состояние больного и с учетом показаний и противопоказаний направляет его в одно из отделений Центра или дает рекомендации по его нейрореабилитации в других медицинских учреждениях специализированной нейрореабилитационной, нейропсихологической и логопедической служб (кабинеты в поликлиниках по месту жительства, врачебно-физкультурных диспансерах, психоневрологических диспансерах, поликлиниках восстановительного лечения, санаториях).

10. Центр оснащается оборудованием в соответствии с примерным перечнем, предусмотренным приложением №5.

11. Рекомендуемая структура Центра:

– консультативно-диагностическое отделение;

– отделение функциональной диагностики;

– стационар с круглосуточным пребыванием больных с последствиями инсульта и черепно-мозговой травмы;

– стационар на дому для больных с последствиями инсульта и черепно-мозговой травмы;

– дневной стационар для больных с последствиями инсульта и черепно-мозговой травмы;

– дневной стационар для больных с нарушениями общения и коммуникаций (логоневроз);

– амбулаторно-стационарный комплекс для детей и подростков:

1 консультативно-диагностическое отделение;

1 дневной стационар;

1 стационар с круглосуточным пребыванием;

– фониатрическое отделение;

– отделение ЛФК и массажа;

– отделение по восстановлению бытовых и трудовых навыков;

– отделение клинической психологии;

– физиотерапевтическое отделение;

– организационно-методический отдел.

Приложение №4

Рекомендуемые штатные нормативы медицинского и другого персонала центров (отделений) патологии речи и нейрореабилитации

I. Врачебный персонал:

врач-невролог –

из расчета 1 должность на 20 коек

врач-психотерапевт –

из расчета 1 должность на 15 коек

врач-физиотерапевт –

из расчета 1 должность в учреждении (отделении)

врач-психиатр –

из расчета 1 должность на 25 коек

врач-терапевт –

из расчета 1 должность на 40 коек

врач по лечебной физкультуре –

в зависимости от объема работы

врач-рефлексотерапевт –

в зависимости от объема работы

врач функциональной диагностики –

в зависимости от объема работы

врач-оториноларинголог –

в зависимости от объема работы

при наличии детского отделения:

врач-педиатр –

из расчета 1 должность на 20 коек

заведующий отделением –

в отделении на 40 коек

вместо 0,5 ставки врача

в отделении на 40 и более коек –

сверх должностей врачей

II. Средний медицинский персонал

медицинская сестра палатная –

из расчета 1 круглосуточный пост на 20 коек

медицинская сестра процедурной –

из расчета 1 должность на отделение

(дневной стационар)

инструктор по лечебной физкультуре –

из расчета 1 должность на 12 коек

медицинская сестра по массажу –

из расчета 1 должность на 12 коек

инструктор по трудовой терапии –

из расчета 1 должность на 30 коек

старшая медицинская сестра –

соответственно должностям заведующих отделениями

III. Младший медицинский персонал

младшая медицинская сестра

по уходу за больными, санитарка –

из расчета 1 круглосуточный пост

25 коек

санитарка (буфетчица) –

из расчета 1 должность на 25 коек

санитарка (ваннщица) –

в отделениях до 20 коек – 1 должность,

в отделениях свыше 20 коек – 2 должности

сестра-хозяйка –

из расчета 1 должность на 1 отделение

IV. Другой персонал

медицинский психолог –

из расчета 1 должность на 20 коек

инструктор-методист по лечебной физкультуре –

в зависимости от объема работы

инструктор по труду –

в зависимости от объема работы

для взрослых пациентов:

логопед (дефектолог) –

при индивидуальной работе с больным – 1,5 посещения в час

при работе с больным на дому – 1 посещение в час

при проведении групповых логопедических

занятий – 8–10 посещений в 1,5 часа

для детей:

при индивидуальной работе –

1,5 посещения в час

при индивидуальной работе при легких нарушениях

речи – 4 посещения в час

при проведении групповых занятий – 5–8 посещений

в час в зависимости от тяжести нарушений

музыкальный руководитель –

из расчета 1 должность в учреждении (отделении)

социальный работник –

из расчета 1 должность на 20 коек

младший воспитатель –

в зависимости от объема работы

оператор ЭВМ –

1 должность на учреждение (отделение)

Приложение №5

Примерный перечень оборудования для оснащения центров (отделений) патологии речи и нейрореабилитации и палат ранней нейрореабилитации

1. Примерный перечень оборудования для оснащения центров патологии речи и нейрореабилитации (для детских центров – с учетом специфики детского возраста)

№ п/п	Наименование оборудования	Минимально необходимое количество
-------	---------------------------	-----------------------------------

Оборудование для отделения функциональной диагностики

1.	Энцефалограф многоканальный с картированием	2
2.	Электрокардиограф	1
3.	Аппарат для ультразвуковой диагностики	1
4.	Аппарат для ультразвуковой диагностики сосудов (доплерография, дуплексное сканирование)	1
5.	Реоэнцефалограф	1
6.	Электромиограф с программой исследования вызванных потенциалов	1
7.	Комплекс для транскраниальной магнитной стимуляции	1
8.	Аппараты для мониторинга артериального давления	5
9.	Компьютерный томограф	1

Оборудование для отделения лечебной физкультуры и массажа

1.	Стол для кинезотерапии и массажа	3
2.	Маты напольные	3
3.	Гимнастические снаряды и устройства (мячи разного размера, веса, фактуры, гимнастические палки, булавы, гантели, ортезы)	
4.	"Шведская стенка"	1
5.	Параллельные брусья и ступеньки для обучения ходьбе	
6.	Тренажеры для восстановления движений в конечностях (степперы, тредбаны, велотренажеры)	5
7.	Психофизиологические комплексы для тренинга с биологически обратной связью, в том числе компьютерная стабилметрия	3
8.	Программно-аппаратный комплекс анализа движений "Биомеханика"	1
9.	Рефлекторно-нагрузочные устройства типа "Гравистат"	15

Оборудование для физиотерапевтического отделения

1.	Аппараты для гальванизации	2
2.	Парафинонагреватели для озокерито-, парафинолечения	1
3.	Комплекс для гидротерапии	2
4.	Аппарат типа "Амплипульс"	1
5.	Аппарат ультразвуковой терапии	1
6.	Аппарат для лазеротерапии	1
7.	Аппарат типа "Миоритм"	1
8.	Аппарат типа "Искра"	1

Оборудование для логопедического кабинета

1.	Магнитофон	1
2.	Диктофон	1
3.	Метроном	1
4.	Зеркала	2
5.	Персональные компьютеры с программами восстановления высших психических функций, в том числе речи	1
6.	Тонометр	1
7.	Набор логопедических зондов и шпателей	1
8.	Видеоманитофон	1
9.	Видеокамера	1
10.	Оборудование для проведения музыкальных занятий (пианелла, караоке, музыкальные инструменты и пр.)	

Методические пособия

1.	Схемы нейропсихологического обследования высших психических функций, альбомы для диагностики
2.	Наглядно-дидактический материал – наборы специальных таблиц, текстов, обучающих игр
3.	Учебно-методическая литература для пациентов – сборники упражнений, книги для чтения, рабочие тетради

Оборудование для кабинетов социально-бытовой, трудовой реабилитации

1.	Специализированные стенды для социально-бытовой реабилитации
2.	Предметы бытового обихода для больных с нарушениями двигательных функций
3.	Приспособления и инструменты для выработки навыков трудовой деятельности

4. Специальные пособия и материалы для восстановления мелких целенаправленных движений рук
5. Наборы приспособлений и оборудования для проведения арттерапии (конструкторы, пазлы и пр.)
6. Персональные компьютеры с игровыми программами 2

Оборудование для фониатрического отделения

- | | |
|---|-------------|
| 1. Многофункциональное рабочее место фониатра — оториноларинголога, укомплектованное для диагностики и лечения с ларингоскопическим набором | 1
компл. |
| 2. Оборудование для аудиометрии | 1
компл. |
| 3. Видеоларингостробоскоп | 1 |
| 4. Комплекс нейромышечной электрофонопедической стимуляции для диагностики, лечения и профилактики нарушений глотания, речи и голоса — вокаСТИМ | 1 |
| 5. Персональные компьютеры с программами для восстановления голоса | |
| 6. Магнитофон | 1 |
| 7. Диктофон | 1 |
| 8. Видеомагнитофон | 1 |
| 9. Видеокамера | 1 |

2. Примерный перечень оборудования для оснащения отделений патологии речи и нейрореабилитации, палат ранней нейрореабилитации (для детских отделений — с учетом специфики детского возраста)

№ п/п	Наименование оборудования	Минимально необходимое количество
1.	Функциональные кровати	10
2.	Прикроватные функциональные кресла	10
3.	Столы для кинезотерапии, массажа	3
4.	"Шведская стенка"	1
5.	Набор ступенек для обучения ходьбе	1
6.	Ортезы	5
7.	Программно-аппаратный комплекс анализа движений "Биомеханика"	1
8.	Психофизиологический комплекс для тренировки с биологически обратной связью	1

Физиотерапевтическое оборудование

- | | |
|---|---|
| 1. Парафинонагреватель для теплолечения | 1 |
|---|---|

- | | |
|-----------------------------------|---|
| 2. Приборы для гальванизации | 2 |
| 3. Аппарат "Амплипульс" | 1 |
| 4. Аппарат "Искра" | 1 |
| 5. Аппарат ультразвуковой терапии | 1 |
| 6. Аппарат типа "Миоритм" | 1 |
| 7. Аппараты для лазерной терапии | 1 |

Оборудование для кабинетов социально-бытовой, трудовой реабилитации

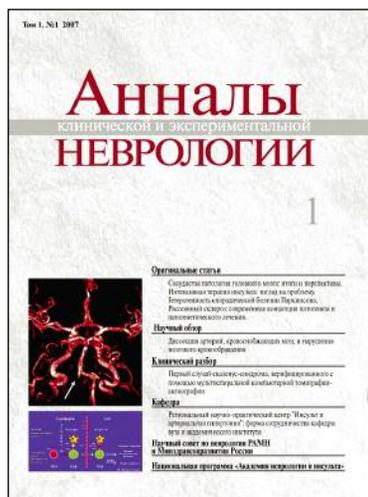
1. Специализированные стенды для социально-бытовой реабилитации
2. Предметы бытового обихода для больных с нарушениями двигательных функций
3. Приспособления и инструменты для выработки навыков трудовой деятельности
4. Специальные пособия и материалы для восстановления мелких целенаправленных движений рук
5. Наборы приспособлений и оборудования для проведения арттерапии (конструкторы, пазлы и пр.)
6. Персональные компьютеры с игровыми программами 2

Оборудование для логопедического кабинета

- | | |
|---|---|
| 1. Магнитофон кассетный | 1 |
| 2. Диктофон | 1 |
| 3. Метроном | 1 |
| 4. Зеркала | 2 |
| 5. Персональные компьютеры с программами восстановления высших психических функций, в том числе речи | 1 |
| 6. Тонометр | 1 |
| 7. Набор логопедических зондов и шпателей | 1 |
| 8. Видеомагнитофон | 1 |
| 9. Оборудование для проведения музыкальных занятий (пианелла, караоке, музыкальные инструменты и пр.) | |

Методические пособия

1. Схемы нейропсихологического обследования высших психических функций, альбомы
2. Наглядно-дидактический материал — наборы специальных таблиц, текстов, обучающих игр
3. Учебно-методическая литература для пациентов — сборники упражнений, книги для чтения, рабочие тетради



ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру.

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

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

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

Обсуждение. В данном разделе необходимо обобщить и подчеркнуть новые и наиболее важные аспекты результатов проведенного

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

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

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

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

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

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

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

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

Примеры библиографического оформления источников.

Книги

1. *Ганнушкина И.В., Лебедева Н.В.* Гипертоническая энцефалопатия. М: Медицина, 1987.
2. *Вольф П.* Эпилепсия чтения. В кн.: Темин П.А., Никанорова М.Ю. (ред.) Диагностика и лечение эпилепсий у детей. М: Можайск-Терра, 1997: 188–195.

3. *Harding A.E.* The hereditary ataxias and related disorders. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1984.

4. *Goldman S.M., Tanner C.* Etiology of Parkinson's disease. In: Jankovic J., Tolosa E. (eds.) Parkinson's disease and movement disorders. 3d ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998: 133–158.

Журналы

1. *Верещагин Н.В., Калашикова Л.А., Гулевская Т.С., Миловидов Ю.К.* Болезнь Бинсвангера и проблема сосудистой деменции. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 1995; 1: 98–103.

2. *Block W., Karitzky J., Traber F. et al.* Proton magnetic resonance spectroscopy of the primary motor cortex in patients with motor neuron disease. Arch. Neurol. 1998; 55: 931–936.

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

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

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