

УДК 616.8

*Н. В. Верещагин***НЕЙРОНАУКИ В РАМКАХ ПРОГРАММЫ “ДЕСЯТИЛЕТИЕ МОЗГА”***НИИ неврологии РАМН, г. Москва*

З авершилась “Декада мозга” — комплекс научно-исследовательских работ в области нейронаук, выполненных в 1990—2000 гг. в мире и в нашей стране. Важные результаты были получены в этот период в крупнейшем неврологическом центре России — НИИ неврологии РАМН. В основу исследований были положены концептуальный принцип, системный подход и принципы доказательной медицины.

Научные исследования проводились по четырем основным направлениям: сосудистые заболевания головного мозга; нейрогенетика; нейроинфекции; критические состояния в неврологии.

Одним из важных достижений в последнее десятилетие в области ангионеврологии стала разработка концепции структурно-функциональных уровней сосудистой системы и патологии головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. Показано, что при патологии в ней на каждом структурно-функциональном уровне закономерно формируется своеобразный и сложный комплекс адаптивных, деструктивных и репаративных изменений с присущими каждому заболеванию особенностями ответной реакции сосудов, ткани мозга и соответствующими клиническими эквивалентами. При этом сосудистое русло мозга реагирует на повреждение как единое целое, хотя реакция его звеньев (уровней) различна и зависит не только от анатомо-физиологических особенностей системы, но и от характера патогенного фактора — редукции кровотока при атеросклерозе и повышенного внутрисосудистого давления при артериальной гипертензии. Это требует при клинических и инструментальных исследованиях изучения состояния всего сосудистого русла мозга и системного подхода к оценке их результатов, а также к определению принципов лечения.

Определяющую роль в ангионеврологии стала играть современная концепция гетерогенности ишемических инсультов, сформулированная в самом начале 90-х годов в стенах института. В ее основе лежат представления о многообразии причин и механизмов развития острогочагового ишемического повреждения

мозга. Инсульт оказался исходом многих различных по характеру патологических состояний системы кровообращения. При этом общими для них в итоге становились лишь территории и структуры мозга, в которых развертывались финальные деструктивные процессы, в то время как патогенез их был различен. В настоящее время среди основных механизмов развития ишемических нарушений мозгового кровообращения принято выделять атеротромботический, гемодинамический, кардиоэмболический, лакунарный инфаркт, а также острую гипертоническую энцефалопатию. Впервые получил патогенетическое обоснование инфаркт по типу гемореологической микроокклюзии. Он характеризуется артерио-артериальными микроэмболиями, агрегатами тромбоцитов и сладжированием клеток крови в условиях ее гипервязкости. Сформулированы критерии диагностики этого подтипа инфаркта мозга, разработано соответствующее его лечение, в том числе благодаря созданной тромбоцитарной модельной тест-системы для оценки влияния биологически активных веществ на функции клеток крови.

Получила обоснование и развитие кардионеврология. Установлены ведущие причины кардиоэмболического инсульта: пароксизмальная форма мерцательной аритмии, кальциноз митрального кольца, миксоматозная дегенерация створок митрального клапана в сочетании с его пролапсом. Показано, что частота различных видов транзиторных аритмий и эпизодов немой ишемии миокарда у больных с острым ишемическим инсультом достигает 70%, а ухудшение сократимости левого желудочка, обусловленное преходящей ишемией миокарда, является решающим фактором в развитии гемодинамического инсульта даже при “некритическом” стенозе магистральных артерий головы (МАГ). Патогенетически значимые сердечные аритмии нередко протекают асимптомно и определяются только с помощью холтеровского мониторирования ЭКГ. Полученные результаты расширяют возможности ранней диагностики кардиогенного инсульта и обеспечивают выбор патогенетически обоснованной терапии с целью профилактики церебральных осложнений.

Завершены работы по изучению значения структурных особенностей атеросклеротических бляшек и степени стеноза внутренних сонных артерий в патогенезе ишемических нарушений мозгового кровообращения. Установлено, что механизм артерио-артериальных эмболий зависит в основном от структуры атеросклеротических бляшек и может быть реализован при различных степенях каротидных стенозов.

Практическое значение для определения показаний к каротидной эндартерэктомии имели исследования цереброваскулярного резерва. Выявлено значительное снижение цереброваскулярной реактивности у больных с сосудистой патологией мозга на фоне артериальной гипертензии (АГ). Установлено, что основными факторами истощения цереброваскулярной реактивности являются тяжесть АГ, особенности суточного профиля АД в виде избыточного снижения или повышения ночного АД, гемодинамически значимые окклюзирующие поражения магистральных артерий головы, поражение интракраниальных сосудов, тандемные стенозы. Показано, что функциональный цереброваскулярный резерв является полифакторной и динамической величиной, изменяющейся с течением времени, он зависит от темпа прогрессирования атеросклеротического поражения. Быстрое развитие заболевания приводит к снижению его параметров.

Исследованиями в области нейроморфологии установлена роль лакунарного состояния в развитии обширных кровоизлияний в мозг при АГ. Описан феномен полипатии головного мозга, формирующийся при сочетании атеросклероза и артериальной гипертензии и характеризующийся множественными очаговыми и диффузными изменениями мозга различного генеза. Выявлены структурные особенности “симптомных” и “асимптомных” атеросклеротических бляшек внутренней сонной артерии на основе исследования биоптатов, полученных при каротидной эндартерэктомии. Разработана приоритетная методика ультразвуковой денситометрии, позволяющая объективно оценивать структуру атероматозных поражений экстракраниального отдела сосудов, их эмбологенный потенциал.

Доказано, что в развитии ишемических инсультов имеют значение такие ангиокоагулопатии, как коагулопатия при антифосфолипидном синдроме (синдром Снеддона). Получен целый ряд приоритетных результатов и при других сосудистых заболеваниях, ассоциируемых с антифосфолипидным синдромом.

Установлена роль диффузных и очаговых изменений белого вещества полушарий голов-

ного мозга в патогенезе сосудистой деменции бинсвангеровского типа и нейровизуализационного феномена лейкоареоза у больных с гипертонической ангиопатией. Определено его клиническое значение как одного из важных маркеров этого заболевания.

Получены данные о распространенности и структуре сосудистых поражений мозга в некоторых регионах страны. Показано, что при “мягкой” АГ в большинстве случаев имеются изменения органов и структур-мишеней: сердца, сонных артерий, сосудов глазного дна и /или липидного, углеводного обмена, системы гемостаза. В связи с этим “мягкую” АГ следует рассматривать как потенциально опасное состояние и показание к началу неотложных профилактических мероприятий.

Определены и обоснованы организационная структура и принципы оказания неотложной помощи больным с нарушениями мозгового кровообращения.

Разработаны показания и противопоказания к операциям по шунтированию сосудов головного мозга у больных со множественными сочетанными окклюзирующими поражениями магистральных артерий головы. Установлена высокая эффективность этого метода лечения при прогрессирующем ишемическом инсульте и транзиторных ишемических атаках в тех случаях, когда операции на магистральных артериях головы не показаны. Доказана ценность данного вида оперативных вмешательств в качестве меры профилактики повторных ишемических инсультов. Дана математическая характеристика аномалий и деформаций позвоночной артерии, и создан банк данных больных с редким видом патологии позвоночной артерии — латеральным смещением ее устья. Сформулированы основные показания к их хирургическому лечению.

Проводятся приоритетные работы по совмещению изображений по методу “объем в объем”, получаемых при исследованиях мозга, основанных на различных физических принципах, — ОФЭКТ, КТ и МР томографии. Разработаны и внедрены в практику новые реабилитационные технологии, основанные на использовании принципов биоуправления с обратной связью по электромиограмме и стабилотомограмме для оптимизации восстановительного процесса у больных, перенесших инсульт.

Приоритетные результаты получены также по разделу экспериментальной патофизиологии кровообращения мозга. Значительным вкладом в теоретическую ангионеврологию является установление неизвестной ранее функции ДНК плазмы крови как фактора, воздействующего на биомеханику потока кро-

ви. Гидродинамическое сопротивление крови имеет важное значение для разработки методов коррекции нарушений гемодинамики у больных с расстройствами мозгового кровообращения. Разработаны различные экспериментальные модели окислительного повреждения мозга и сердца и оценено защитное действие некоторых природных антиоксидантов, в частности карнозина и родственных ему соединений. На модели переживающих индивидуальных нейронов с помощью флуоресцентных зондов продемонстрировано календарнозависимое увеличение продукции активных форм кислорода (АФК) внутри нейронов, приводящее к их гибели, и описаны условия, определяющие вид гибели клеток, — апоптоз или некроз. Показана корреляция между уровнем образующихся АФК и долей гибнущих клеток.

В последнее десятилетие уходящего века начата разработка нового направления клинической нейрогенетики — анализа молекулярных основ развития наследственных заболеваний нервной системы. Проведен детальный анализ принципиально нового типа мутаций у человека — экспансии tandemных тринуклеотидных повторов — при хорее Гентингтона, болезни Фридрейха, доминантных формах наследственных атаксий, миотонической дистрофии. Выявлена достоверная взаимосвязь между степенью экспансии повторов мутантного гена и тяжестью клинических проявлений указанных заболеваний. В российской популяции изучено распределение нормальных и мутантных аллелей данных генов по длине тринуклеотидного сегмента. Показано, что молекулярной основой феномена антипации является нестабильность мутантного тринуклеотидного сегмента при передаче гена из поколения в поколение.

Открыты два новых наследственных заболевания нервной системы — X-сцепленная врожденная гипоплазия мозжечка и атипичная форма аутосомно-рецессивной прогрессирующей мышечной дистрофии. Осуществлено картирование генов данных заболеваний на хромосомах Xp11.21-24 и 2p13.

Разработана целостная система медико-генетического консультирования при наследственных нейродегенеративных заболеваниях, основанная на использовании методов ДНК-анализа, включая раннюю пренатальную диагностику носительства мутантного гена. Осуществлено картирование гена эссенциального тремора на хромосоме 3q13. Показано существование нового хромосомного локуса данного заболевания.

В области медленных нейроинфекций завершены исследования по изучению механизмов

формирования спастических парезов при рассеянном склерозе (РС) и боковом амиотрофическом склерозе (БАС). Установлена роль эксайтотоксических механизмов в патогенезе центральных двигательных нарушений. Показано патогенетическое значение повышения общей и церебральной активности норадренергических систем, что лежит в основе ряда клинических проявлений заболеваний. При РС отмечена корреляция между тяжестью мозжечковых нарушений и уровнем глутамата в спинномозговой жидкости (СМЖ). В настоящее время продолжается изучение роли нейротрансмиттеров и их взаимодействия с цитокинами в патогенезе заболевания, а также в нейрохимических механизмах развития неврологического дефицита. Выявлены изменения показателей цитокинового статуса в виде повышения продукции противовоспалительных цитокинов ИФН- γ и ФНО- α -лейкоцитами крови и наличия спонтанной активности интерферонов в СМЖ. Установлены нарушения метаболизма катехоламинов, нейротрансмиттерных аминокислот и состояния серотонинергической системы тромбоцитов. Эти изменения сочетают в себе признаки как активации, так и угнетения различных сторон метаболизма в виде повышения содержания норадреналина в СМЖ и снижения уровня адреналина в плазме крови, уменьшения скорости обратного захвата и повышения содержания серотонина в тромбоцитах, увеличения концентрации возбуждающих аминокислот — глутамата и аспарата и снижения тормозных — таурина и глицина в биологических жидкостях больных РС. Показана повышенная генерация активных метаболитов кислорода, отражающая участие окислительных процессов в патогенезе РС. Взаимосвязанные изменения ряда цитокинов и нейротрансмиттеров на всех стадиях патологического процесса свидетельствуют об участии центральных механизмов в регуляции иммунного ответа и важной роли нейроиммунных взаимоотношений в патогенезе РС. При этом ведущую роль в развитии демиелинизирующего процесса играют иммунопатологические реакции, причем последние характерны для активных стадий болезни. В стадии ремиссии иммунные реакции отходят на второй план, а на первый выходят метаболические нарушения, в частности реакции окислительного стресса.

Подтверждено участие свободнорадикальных механизмов в гибели мотонейронов при БАС. Снижение активности антиоксидантных ферментов и уровня глутатиона, возможно генетически обусловленное, создает предпо-

сылки для развития окислительного стресса, причем в его развитии, вероятно, может принимать участие и активированная микроглия. Прогрессирующее нарастание каталазы может рассматриваться как компенсаторная реакция астроглии при несостоятельности собственных метаболических антиоксидантных систем мотонейронов.

Начато изучение такой социально значимой проблемы, как прионные болезни. Проанализированы клинические и патологоанатомические проявления болезни Крейтцфельда—Якоба (БКЯ) и синдрома Герстманна—Штреуслера—Шейнкера (СГШШ) за последние 25 лет в Московском регионе. Апробирован оригинальный метод диагностики прионных заболеваний, заключающийся в изучении морфологических изменений в культуре нейринома гассерова узла крысы под влиянием биологических материалов пациентов. Показана возможность объективизации деменции у больных БКЯ с помощью когнитивных ВП (P300). Установлены значимость гематогенного пути в патогенезе прионных болезней, а также возможная этиологическая связь БКЯ и СГШШ с разными изоформами прионов.

Важным событием в изучении клинических состояний в неврологии стало создание современных национальных критериев смерти мозга — состояния, характеризующегося полной и необратимой утратой всех функций головного мозга, включая его ствол, и приравненного к биологической смерти человека, несмотря на бьющееся сердце и поддерживаемое с помощью респиратора дыхание. Правильное и быстрое установление диагноза смерти мозга имеет важнейшее значение для развития многообещающего направления в медицине XXI века — трансплантологии.

Создан оригинальный метод стереотаксического удаления нетравматических внутримозговых гематом, позволивший в 2,5 раза снизить послеоперационную летальность при кровоизлияниях в мозг. Начаты работы по интравентрикулярному введению тромболитиков при геморрагическом инсульте для ускорения санации желудочковой системы. Разработан оригинальный нейрохирургический метод лечения одного из наиболее тяжелых заболеваний нервной системы — эритромелалгии.

Завершены приоритетные исследования тяжелых форм дифтерийной полинейропатии (ДП). Установлены ранее неизвестные клини-

ческие особенности ее течения. Показано, что морфологической основой ДП является токсическая миелинопатия с наличием в крупных миелинизированных волокнах паранодальной демиелинизации, а в мелких — сегментарной демиелинизации, сочетающейся в тяжелых случаях с аксональной дегенерацией. Важно, что процесс демиелинизации нервных волокон при тяжелых формах ДП не сопровождается появлением морфологических признаков аутоиммунных процессов. Разработан метод гистохимической диагностики степени репаративных процессов в периферических нервах при ДП. Определены показания к искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и меры эффективной профилактики вегетативных сосудистых коллапсов при ДП, что позволило снизить смертность при ДП более чем в 10 раз.

Разработаны показания и противопоказания к применению программного плазмафереза при ряде тяжелых аутоиммунных заболеваний нервной системы. В результате при синдроме Гийена—Барре — наиболее частой причине острых периферических тетрапарезов и параличей — в 2 раза сокращены сроки пребывания на ИВЛ и в 2,5 раза — время восстановления нарушенных функций.

Завершен клинико-нейрофизиологический анализ апаллического синдрома (персистирующего вегетативного состояния) нетравматического генеза. Установлено, что клиническая картина этого состояния практически однотипна вне зависимости от вызвавших ее причин. Показана четкая стадийность в его развитии. Проведен анализ наиболее информативных методов инструментальной электрофизиологической диагностики данного состояния. Разработаны диагностические и прогностические нейрофизиологические критерии нетравматического апаллического синдрома.

Обобщен не имеющий аналогов в мире опыт многолетней ИВЛ при боковом амиотрофическом склерозе, что позволит получить информацию о его развитии за пределами естественного течения. Разработан комплекс интенсивного лечения больных с инсультом, находящихся в критическом состоянии.

Таковы некоторые результаты наших исследований. Надо полагать, что на рубеже третьего тысячелетия они послужат дальнейшему развитию клинической неврологии.

