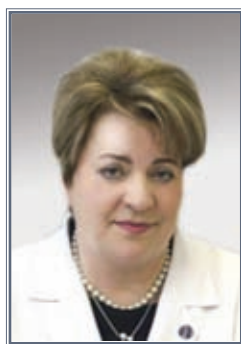


НЕВРОЛОГИЯ НА РУБЕЖЕ ВЕКОВ: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

ДИРЕКТОР
ФГБУ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
НЕВРОЛОГИИ» РАМН,
АКАДЕМИК-СЕКРЕТАРЬ
ОТДЕЛЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ
МЕДИЦИНЫ РАМН
Зинаида Александровна
Суслина



Реализация международной программы «Десятилетие мозга» (1990–2000 годы), инициированная мировым сообществом, осознающим необходимость углубленного изучения мозга для борьбы с большим числом тяжелых, инвалидизирующих, нередко фатальных заболеваний нервной системы, дала толчок дальнейшему развитию неврологии. Среди прочих факторов, определяющих особое внимание к нейронаукам, значительную роль играли и играют огромные экономические затраты, связанные с хроническими неврологическими и психоневрологическими заболеваниями, тяжким бременем обрушивающиеся на общество. По имеющимся данным, эти затраты в США превышают 400 млрд долларов в год. Нет оснований полагать, что в России ситуация более оптимистична.

В Научном центре неврологии, объединившем с 2006 года старейшие учреждения РАМН – НИИ неврологии и НИИ мозга, исследования последних лет проводились по следующим направлениям:

- сосудистые заболевания головного мозга;
- наследственные и дегенеративные заболевания нервной системы;
- демиелинизирующие заболевания;
- критические состояния в неврологии;
- восстановительная неврология;
- фундаментальные основы структурно-функциональной организации мозга в норме и патологии.

По каждому из указанных направлений получены уникальные результаты, соответствующие мировому уровню развития современной неврологии.

Проблема сосудистых заболеваний мозга продолжает относиться к разряду наиважнейших медико-социальных проблем во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно от цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) умирает около 5 млн человек. Российские показатели на протяжении многих лет оставались одними из самых высоких в мире: по данным Росстата, в 2010 году от ЦВЗ умерло 372,2 тыс. человек. И только в 2011 году отмечена тенденция к снижению этого показателя (на 7,6%), около 20% из общего числа заболевших (80–90 тыс. человек) остаются тяжелыми инвалидами. Кроме того, в стране насчитывается не менее 1,5 млн человек, страдающих хроническими формами ЦВЗ с исходом в сосудистую деменцию. Поэтому ситуацию можно в полной мере определить как чрезвычайную.

Одним из важных достижений в этой области стала разработанная в Научном центре неврологии РАМН концепция структурно-функциональных уровней сосудистой системы и патологии головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии (АГ). Повседневная практика показывает, что на определенном этапе развития патологического процесса (особенно при его прогрессивном течении) изменения мозга ишемического характера, развивающиеся на фоне атеросклероза и/или АГ, часто не диагностируются или недооцениваются. Но именно они могут привести к таким тяжелым формам церебральной патологии, как мультиинфарктное или лакунарное состояние мозга, субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия с исходом в деменцию (болезнь Бинсвангера), сосудистый паркинсонизм. В связи с множественностью первичных и вторичных изменений в сосудистой системе мозга и прогрессирующим течением этих заболеваний на первый план выдвигаются меры по их наиболее раннему предупреждению и лечению, включая хирургические

методы. Это чрезвычайно важно, ввиду того что до определенного этапа патологического процесса возможна не только его стабилизация, но и обратное развитие наступивших изменений. С другой стороны, достижение некой критической точки делает процесс практически необратимым, и вся сосудистая система мозга начинает функционировать по иным закономерностям. Наличие такого дизрегуляторного статуса требует особой осторожности при проведении активной антигипертензивной терапии у этой категории пациентов и жесткого учета его критериев.

Определяющую роль в ангионеврологии стала играть современная концепция гетерогенности инсульта, сформулированная еще в конце прошлого века учеными Института неврологии РАМН и получившая новый импульс в своем развитии в настоящее время. Именно гетерогенностью обусловлены выраженный полиморфизм клинической картины инсульта, различия в характере и темпах восстановления, неоднозначность прогноза.

В настоящее время среди основных механизмов развития ишемических нарушений мозгового кровообращения (НМК) уточненного генеза, согласно нашим многочисленным наблюдениям, преобладают следующие:

- атеротромботический (34%);
- кардиоэмболический (22%);
- гемодинамический (15%);
- лакунарный (22%);
- гемореологический (7%).

Первый опыт показал, что число таких подтипов ишемического инсульта возрастает по мере накопления наших знаний о закономерностях функционирования мозгового кровообращения в норме и при патологии, механизмах его регуляции, роли сосудистых, кардиальных, гемореологических, эндотелиальных, иммунных, генетических и иных факторов в обеспечении адекватной церебральной перфузии.

В течение последних лет раскрыты новые принципиально важные моменты формирования окклюзии артерий, питающих мозг, не только вследствие атеросклероза, но и атерооблитерации – резкого увеличения объема бляшки, например из-за кровоизлияния в ее толщу из мягких новообразованных сосудов в ней, а также вследствие атероэмболии – эмболии материалом самой бляшки, а не фрагментом тромба. Именно этим может быть отчасти объяснена безуспешность некоторых попыток тромболитической терапии с целью рециркуляции в пораженном сосудистом бассейне. Этим же диктуется перспектива дальнейших исследований – возможность четкой неинвазивной верификации структуры окклюзионного субстрата, что необходимо для выбора эффективной терапевтической стратегии.

Представления о роли и месте заболеваний сердца в патогенезе острых НМК формировались, постепенно менялись и продолжают меняться параллельно с внедрением в клинику методов прижизненной кардиовизуализации. Ранее этот интерес ограничивался лишь проблемами кардиоэмболического инсульта, который является следствием изменений в полостях

или клапанном аппарате сердца, сопровождающихся развитием кардиоцеребральной эмболии. Эмбологенный субстрат при этом также весьма гетерогенен с морфологической точки зрения и может быть представлен фрагментами тромбов, частицами опухолей, бактериальными и небактериальными вегетациями, кристаллами холестерина и т.п. Точное знание этих особенностей, как и в случае разновидностей атеротромботического инсульта, имеет исключительное значение для определения верного терапевтического подхода в острейшем периоде заболевания, прежде всего в выявлении возможности применения тромболизиса.

Затем были значительно расширены и углублены представления о тесной взаимосвязи между кардиальной и церебральной патологией. Это послужило толчком для бурного роста кардионеврологии – интегративного направления в медицине, предметом которого являются исследования сердца при различных формах сосудистых поражений мозга, а также исследования мозга при заболеваниях сердца и нарушениях центральной гемодинамики. Установлены ведущие причины кардиоэмболического инсульта:

- пароксизмальная форма мерцательной аритмии;
- кальциноз митрального кольца;
- миксоматозная дегенерация створок митрального клапана в сочетании с его пролапсом и др.

Благодаря внедрению в повседневную практику метода холтеровского мониторинга ЭКГ показано, что частота различных видов транзиторных аритмий и эпизодов немой ишемии миокарда у больных с острыми НМК достигает 70%. Доказано также, что транзиторная брадиаритмия вследствие атриовентрикулярной блокады и синдрома слабости синусового узла, а также ухудшение сократимости левого желудочка, обусловленное преходящей ишемией миокарда, являются решающим фактором в развитии гемодинамических инсультов даже при не критическом стенозе магистральных артерий головы. У больных с кардиогенным ишемическим инсультом почти в 40% случаев патогенетически значимые сердечные аритмии протекают асимптомно. Брадиаритмия и желудочковая экстрасистолия, сопряженные с высоким риском внезапной смерти, могут существовать у пациентов с ишемическими НМК вне зависимости от степени неврологического дефицита, создавая угрозу фатальных осложнений даже у больных с легкой и средней тяжестью заболеваний. На этих знаниях должны базироваться принципы как лечения этих пациентов, так и профилактики повторных НМК и предупреждения «неожиданных» летальных исходов.

Одним из приоритетных и весьма активно развивающихся направлений исследований патогенеза НМК в недавнее время стало изучение системы гемостаза и гемореологии, а также атромбогенного звена функции эндотелия. В результате была создана концепция дизрегуляции этих систем как универсального фактора патогенеза ишемических НМК, которая представлена гемостатической активацией, гемореологическими нарушениями и эндотелиальной дисфункцией. Одновременно впервые в мировой ангионеврологии были определены характерные профили гемостазиологичес-



ких изменений и эндотелиальной дисфункции при каждом из подтипов ишемического инсульта. Детальное изучение системы гемореологии и гемостаза у больных с ишемическим НМК позволило раскрыть новый механизм формирования очаговой ишемии мозга, то есть обосновать новый подтип ишемического инсульта – гемореологическую микроокклюзию. Он характеризуется артерио-артериальными микроэмболиями, агрегатами тромбоцитов и сладжированием клеток крови в условиях ее гипервязкости. Сформулированы критерии диагностики этого подтипа инфаркта мозга, разработано соответствующее лечение.

Важное значение для клинической неврологии имеет созданная нашими специалистами оригинальная клеточная (тромбоцитарная) тест-система для оценки мембранотропного влияния лекарственных препаратов и определения индивидуальной чувствительности к основным классам вазоактивных средств и антиагрегантов. Благодаря этому раскрыт феномен фармакологической резистентности и парадоксальной реактивности в отношении ряда жизненно важных препаратов, что имеет несомненное значение для подбора персонализированных схем лечения этой категории пациентов. Проведенные фундаментальные исследования позволили разработать и впервые предложить новую аппликационную форму ацетилсалициловой кислоты, содержащую всего 12,5 мг активного вещества, но обладающую сходными с традиционной таблетированной формой эффективностью и фармакологическим действием.

Среди приоритетных достижений последних лет в области цереброваскулярных заболеваний нельзя не отметить установление двух ранее неизвестных причин ишемического инсульта у молодых пациентов. Первая из них представлена ангиокоагулопатией, обусловленной выработкой антифосфолипидных антител. Разработаны клинико-лабораторно-инструментальные критерии диагностики этого варианта ишемического инсульта, который чаще всего развивается у молодых женщин. Установление причины инсульта обеспечило разработку мер его первичной и вторичной профилактики, которые включают постоянный прием антикоагулянтов и антиагрегантов. Это позволяет предотвратить повторные инсульты, развитие деменции, а также избежать фатального исхода заболевания у многих больных. Второй малоизвестной и до настоящего времени плохо диагностируемой причиной ишемического инсульта, развивающегося чаще всего в молодом, а иногда и детском возрасте, является спонтанное расслоение (диссекция) стенки экстраинтракраниальных артерий. Основной причиной диссекции, согласно патоморфологическим исследованиям, является дисплазия сосудистой стенки. Большое значение в диагностике диссекции принадлежит неинвазивной (МРТ/КТ) ангиографии, позволяющей обнаружить патогномичные для нее признаки, обусловленные тем, что кровь, попадающая в стенку, распространяется в ней на различное расстояние, вызывая равномерное сужение просвета артерии (симптом струны), его неравномерный стеноз (симптом четок) или окклюзию (симптом пламени свечи при окклюзии ВСА).

Начало третьего тысячелетия охарактеризовалось крупными достижениями в области изучения нейродегенеративных и наследственных заболеваний нервной системы, причем по ряду направлений исследования российских неврологов соответствуют мировому уровню. С уверенностью можно говорить о рождении и развитии нового, чрезвычайно перспективного раздела науки и практики – молекулярной неврологии. Хорошей иллюстрацией является открытие сотрудниками Научного центра неврологии РАМН двух новых наследственных заболеваний нервной системы – X-сцепленной врожденной гипоплазии мозжечка и атипичной формы аутосомно-рецессивной мышечной дистрофии, а также картирование соответствующих генов на хромосомах Xq и 2p. Эти достижения, занесенные в каталог МакКьюсика, показывают, что в неврологии даже в наши дни при активном участии отечественных ученых продолжается процесс описания новых форм патологии, то есть совершенствуется сама основа неврологии как медицинской дисциплины.

Результатом прогресса геномных исследований стали разработка и обоснование на молекулярном уровне концепции генетической гетерогенности наследственных неврологических заболеваний, что привело к пересмотру представлений об их классификации и нозологическом спектре. Была раскрыта генетическая структура наиболее распространенных наследственных заболеваний нервной системы в различных популяциях, в том числе в Российской Федерации и ее отдельных регионах, разработаны и внедрены в практику наиболее точные методы молекулярной диагностики – клинической, пресимптоматической и пренатальной. Сегодня в России общий счет числа процедур только пресимптоматической и пренатальной ДНК-диагностики наследственных заболеваний нервной системы идет уже на тысячи. Тем самым создана основа для первичной профилактики и снижения уровня генетического груза в популяции.

Одной из наиболее высокотехнологичных и наукоемких областей современной фундаментальной медицины является генная терапия. Уже сегодня происходит практическое внедрение технологий генной терапии в неврологию, что можно признать крупнейшим достижением нашей специальности за последнее десятилетие. Один из таких инновационных протоколов генной терапии был реализован в Научном центре неврологии РАМН совместно с учеными НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи Минздрава России и Института молекулярной генетики РАН (этот проект поддержан грантом ОАО «РОСНАНО»). Протокол относится к тяжелому фатальному заболеванию ЦНС – боковому амиотрофическому склерозу, характеризующемуся прогрессирующей дегенерацией мотонейронов спинного мозга и неизбежной гибелью пациентов спустя два – пять лет от момента манифестации симптомов вследствие развивающейся дыхательной недостаточности. Показано, что одними из ключевых факторов выживаемости мотонейронов в условиях гипоксии являются ангиогенные пептиды – сосудистый эндотели-



альный фактор роста (VEGF) и ангиогенин (ANG). Российской группой была создана векторная конструкция на основе рекомбинантного аденовируса человека, в состав которой были включены гены VEGF и ANG. Адресная экспрессия данных пептидов в спинном мозге осуществлялась в результате повторных внутримышечных инъекций геннотерапевтического препарата и последующего ретроградного аксонального транспорта пептидов VEGF и ANG в спинальные мотонейроны.

Полученные предварительные данные свидетельствуют о том, что генная терапия с использованием ангиопептидов VEGF и ANG способствует достоверному увеличению общей выживаемости и особенно увеличению продолжительности жизни пациентов в условиях дыхательной недостаточности (то есть при снижении жизненной емкости легких ниже 60%). Эти исследования будут активно продолжены в ближайшие годы.

Крупным достижением в клинической неврологии стало внедрение ряда новейших технологий лечения нейродегенеративных заболеваний, которые, по сути дела, стирают традиционную грань между консервативным и хирургическим подходами. К таким технологиям относятся:

- интрадуральное введение леводопы при паркинсонизме и интратекальное введение миорелаксантов при спастичности с использованием специальных помп-систем;
- разнообразные методики магнитной и электрической нейромодуляции, все более широко применяемая денервация мышц с помощью ботулинического токсина при дистонических, спастических и вегетативных нарушениях.

Указанные технологии значительно расширяют возможности помощи ранее некурабельным больным, повышают качество жизни и кардинально видоизменяют прогноз при тяжелых, инвалидизирующих формах патологии.

Чрезвычайно актуальной во всем мире остается проблема демиелинизирующих заболеваний, и прежде всего рассеянного склероза, который является одной из основных причин инвалидизации молодых людей. В последние годы отмечается рост числа этих больных во всем мире, в том числе и в России, о чем свидетельствуют не только абсолютные цифры (около 50 случаев на 100 тыс. населения), но и выявление большого количества случаев рассеянного склероза у детей и подростков, а также у представителей некоторых этнических групп, в которых это заболевание прежде регистрировалось очень редко (якуты, буряты и др.).

Усилиями мирового неврологического сообщества при активном участии российских представителей изучается патогенез рассеянного склероза как мультифакториального заболевания, в инициации развития которого повинны вирусная инфекция, наследственная предрасположенность, реализуемая полигенной системой иммунного ответа и определенного типа метаболизма, а также географические факторы.

В последние 10–12 лет существенно изменилась ситуация с лечением рассеянного склероза, который

перешел из категории неизлечимых в разряд курабельных заболеваний. Это произошло в первую очередь благодаря использованию современных иммуномодуляторов (интерферонов-бета и др.) – препаратов стратегической направленности, предупреждающих развитие обострения болезни и тормозящих наступление инвалидизации.

Важнейшим научно-практическим направлением современной неврологии, которое неизменно находится в центре внимания исследователей Центра неврологии РАМН, является восстановительная неврология. Это комплексная мультидисциплинарная проблема, решение которой направлено на восстановление нарушенных в результате заболевания функций, социальную реадaptацию, возвращение достойного качества жизни, а по мере возможности и трудоспособности. Острота проблемы определяется тем, что поражения нервной системы различного генеза относятся к разряду наиболее инвалидизирующих состояний. Так, инвалидность вследствие инсульта занимает первое место среди всех причин первичной инвалидности. Сама возможность восстановления нарушенных функций обусловлена нейропластичностью – свойством мозга изменять свою функциональную и структурную организацию, способностью различных его структур вовлекаться в разные формы деятельности. Помимо реорганизации функций сохранными клетками, процессу восстановления могут способствовать также некоторые явления, наступающие в первые дни и недели после инсульта. Это исчезновение отека, улучшение кровообращения в зонах, прилегающих к очагу поражения, регресс патологических изменений в структурно сохранных нейронах в областях, прилегающих к очагу поражения (зоны «ишемической полутени»), «растормаживание» функционально недеятельных, но морфологически сохранных нейронов.

В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях показано, что в активизации механизмов нейропластичности ЦНС важную роль играют различные методы восстановительной терапии. Эти данные послужили значительным толчком к развитию новых технологий в области двигательной реабилитации. Среди них биоуправление с обратной связью, методы бимануальной координации движений, различные модификации нейромышечной электростимуляции, транскраниальная магнитная стимуляция, методика форсированной тренировки, системы компьютеризированных роботов-ортезов для конечностей, которые обеспечивают пассивные движения в них, полностью имитирующие естественные движения, программы компьютерных стимуляторов виртуальной реальности (парализованный больной по особой компьютерной программе совершает различные действия в виртуальном пространстве). Показано, что использование стимуляторов виртуальной реальности способствует реорганизации коры и восстановлению двигательных навыков, особенно в случаях сенсомоторного дефицита. Приоритетом Центра неврологии РАМН является использование метода перфузионно- и диффузионно-взвешенной МРТ в раннем постинсультном периоде для разработки на-



иболее рационального режима реабилитации (с точки зрения сроков ее начала, длительности, интенсивности предъявляемых нагрузок), а также функциональной МРТ для оценки эффективности и результативности реабилитационных мероприятий. В целом опыт нашей клиники и других крупнейших реабилитационных центров мира убедительно свидетельствует о высокой эффективности ряда новых, преимущественно опосредованных компьютером технологий двигательной реабилитации, которые должны получить самое широкое распростра-

нение и обеспечить значительное улучшение исхода болезни и качества жизни лиц с различными поражениями нервной системы.

Представленные примеры демонстрируют, что российская неврология не только прочно занимает ведущие позиции в мировой медицинской науке и практике, но и имеет прекрасные перспективы для дальнейшего поступательного развития на основе использования высоких технологий и достижений всей совокупности нейронаук.