

З.А. Сулина

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, Москва

Неврология на рубеже веков: достижения и перспективы

Значимая роль неврологии для медицины и общества определяется тяжестью клинических проявлений и последствий заболеваний нервной системы, а также огромными экономическими затратами, связанными с неврологической патологией. В статье представлен обзор современного состояния и перспектив развития наиболее социально значимых разделов современной неврологии, к которым относится изучение цереброваскулярных, нейродегенеративных, демиелинизирующих, наследственных заболеваний, установление молекулярных механизмов их патогенеза, совершенствование методов терапии, нейрореабилитации и профилактики на основе применения новых медицинских технологий. Подчеркивается неразрывная взаимосвязь клинических и фундаментальных исследований в расширении существующих представлений о структуре и функциях мозга в норме и при различных типах патологических процессов.

Ключевые слова: неврология, социально значимые заболевания, новые медицинские технологии, лечение, реабилитация, профилактика.

Основные тенденции развития неврологии в последние годы были определены результатами реализации международной программы «Десятилетие мозга» (1990–2000 гг.), которая, в свою очередь, была инициирована мировым сообществом, исходя из осознания необходимости углубленного изучения мозга для борьбы с большим числом тяжелых, инвалидизирующих, нередко фатальных заболеваний нервной системы. Среди прочих факторов, определяющих особое внимание к нейронаукам со стороны не только медицинских, но и государственных структур, 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.

Стратегически наиболее важными научными направлениями, на которых должно быть сфокусировано основное внимание исследователей в области клинической и экспериментальной неврологии, обозначены следующие:

– инсульт и цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) (предотвращение 80% всех инсультов, разработка методов защиты мозга, программы восстанов-

ления и функционального выздоровления после инсульта);

- рассеянный склероз (раскрытие причин и разработка эффективного лечения заболевания);
- боль, включая головные боли и мигрень (расшировка механизмов и контроль анальгетического эффекта при острой и хронической боли);
- нервно-мышечные заболевания, включая диабетическую полинейропатию (наиболее ранняя диагностика и эффективное лечение большинства из них);
- наследственные заболевания мозга (поиск ответственных генов и коррекция нейрохимических расстройств при этой патологии);
- болезнь Паркинсона и другие болезни движения (задержка прогрессирования нейродегенерации и совершенствование патогенетической терапии);
- опухоли мозга (реализация новых форм терапии, разработанных на основе раскрытия уникальной биологии опухолей мозга);
- деменции, включая болезнь Альцгеймера (раскрытие причин деменций в различных возрастных периодах, разработка методов их ранней диагностики и лечения);
- черепно-мозговая и спинальная травма (существенное улучшение функциональной независи-

Z.A. Suslina

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

Neurology at the border of centuries: achievements and prospects

A significant role of neurology for medicine and society is caused by severity of clinical presentations and consequences of the nervous system diseases, as well as by huge economic burden related to neurological pathology. The paper presents a review of the current state and prospects for the development of socially most important fields of modern neurology, among which one can list studies of cerebrovascular, neurodegenerative, demyelinating and hereditary disorders, discovery of molecular mechanisms of their pathogenesis, and improvement of the methods of treatment, neurorehabilitation and prophylaxis on the basis of new medical technologies. An essential link between clinical and basic research in expanding the existing knowledge about the structure/functions of the brain in normal conditions and different-type pathological processes is stressed.

Key words: neurology, socially important diseases, new medical technologies, treatment, rehabilitation, prophylaxis.

мости и двигательной активности пациентов, перенесших травму);

- эпилепсия (повышение возможности фармакологического контроля над всеми формами заболевания);
- дисэмбриогенетические заболевания (идентификация генетических основ и факторов внешней среды, обуславливающих их развитие);
- нейроинфекции и синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) (предотвращение и повышение эффективности лечения нейро-СПИДа и других инфекций нервной системы).

На развитие неврологии начала XXI в. существенное влияние оказала технологическая революция последних лет в ряде наукоемких областей, в первую очередь в молекулярной биологии и современных биотехнологиях, молекулярной генетике, биологической химии, компьютерных и информационных технологиях, в том числе функциональной нейровизуализации и др. Генеральной тенденцией развития мировой клинической неврологии является ее тесная интеграция с базисными нейронауками. В свою очередь, безусловные успехи фундаментальных нейронаук обеспечили подлинную революцию в возможностях диагностики и лечения неврологических больных самого различного профиля.

58

В Научном центре неврологии, объединившем с 2006 г. старейшие учреждения РАМН — НИИ неврологии и НИИ мозга, — исследования последних лет проводились по следующим основным направлениям: сосудистые заболевания головного мозга, наследственные и дегенеративные заболевания нервной системы, демиелинизирующие заболевания, критические состояния в неврологии, восстановительная неврология, а также фундаментальные основы структурно-функциональной организации мозга в норме и патологии. И по каждому из указанных направлений получены уникальные результаты, соответствующие мировому уровню развития современной неврологии.

Проблема сосудистых заболеваний мозга продолжает относиться к разряду важнейших медико-социальных проблем во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно от ЦВЗ умирают около 5 млн человек. Показатели смертности от ЦВЗ в России на протяжении многих лет оставались одними из самых высоких в мире. По данным Росстата, в 2010 г. от ЦВЗ умерли 372,2 тыс. человек. И только в 2011 г. отмечена тенденция к снижению этого показателя (на 7,6%), около 20% 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 актуальность ситуации можно в полной мере определить как чрезвычайную.

Одним из важных достижений в этой области стала разработанная в Центре концепция структурно-функциональных уровней сосудистой системы и патологии головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии (АГ). Системный клинко-анатомический анализ уникального по объему материала, включающего более 200 случаев нарушений мозгового кровообращения (НМК), позволил воссоздать целостную картину морфологических изменений сосудов мозга на всем их протяжении — от магистральных артерий головы, крупных экстра- и интракраниальных сосудов до микроциркуляторного звена — и обусловленных ими поражений головного мозга. Сосуды каждого из этих уровней реагируют по-разному на воздействие основных патологических факторов, характерных для атеросклероза

и АГ, а именно — на снижение кровотока или, напротив, на повышение внутрисосудистого давления, соответственно. Морфологические изменения, обнаруживаемые при этом в сосудах, имеют характер адаптивных, деструктивных и репаративных. Степень их выраженности, давности и распространенности неодинакова на каждом из основных структурно-функциональных уровней.

Для атеросклероза сосудов головного мозга характерны не только локальные изменения в виде бляшек с происходящими в них процессами, но и гемодинамическая перестройка артерий на участках, находящихся дистальнее атеросклеротических стенозов и окклюзий. В условиях редуцированного кровотока по магистральным артериям головы наступает уменьшение просветов артерий поверхности мозга и интрацеребральных сосудов. Микрососудистое русло реагирует на это состояние нищей перфузии развитием фиброза стенок и облитерацией просвета. Весь этот комплекс структурно-функциональных изменений сосудистой системы и обусловленных ими диффузных и очаговых поражений головного мозга ишемического характера обозначается как атеросклеротическая ангиоэнцефалопатия (рис. 1).

При АГ деструктивные процессы в артериях мышечного типа проявляются в виде гибели миоцитов и эластических структур с последующим склерозированием их стенок. Эти процессы могут приводить к патологической деформации магистральных артерий головы и формированию в них тяжелых септальных стенозов, чреватых недостаточностью мозгового кровообращения. В мелких сосудах мозга при АГ обнаруживаются множественные изменения в виде гипертрофии мышечной оболочки, ее ремоделирования, плазмо- и геморрагий с некрозом клеточных элементов, запустеванием просвета и многообразным повреждением вещества мозга. В итоге формируется состояние, определяемое как гипертоническая ангиоэнцефалопатия (рис. 2).

Повседневная практика показывает, что на определенном этапе развития патологического процесса (особенно при его прогрессивном течении) эти 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 состояние мозга, 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 сосудистых заболеваний на первый план выдвигаются меры по их наиболее раннему предупреждению и раннему лечению, включая хирургические методы. Это чрезвычайно важно с той точки зрения, 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. Так, при АГ наступает нарушение реакции ауторегуляции мозгового кровотока с последующим истощением цереброваскулярного резерва, когда, казалось бы, незначительное для нормальных условий снижение артериального давления приводит к падению церебральной перфузии. Было установлено, что более 40% больных АГ с цереброваскулярными осложнениями имеют подобные нарушения

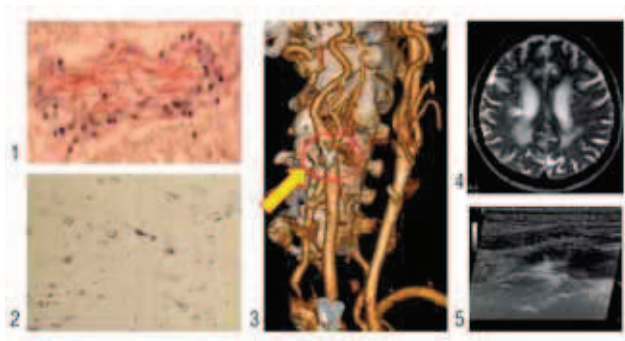


Рис. 1. Изменения магистральных артерий головы (3, 5), внутримозговых сосудов (1) и вещества головного мозга (2, 4) при атеросклеротической ангиоэнцефалопатии.

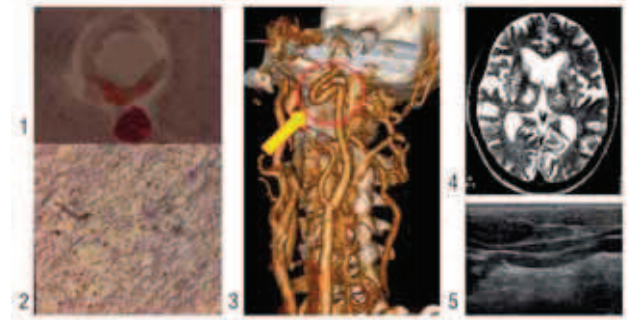


Рис. 2. Изменения магистральных артерий головы (3, 5), внутримозговых сосудов (1) и вещества головного мозга (2, 4) при гипертонической ангиоэнцефалопатии.

(рис. 3). Наличие такого дизрегуляторного статуса требует особой осторожности при проведении активной антигипертензивной терапии у этой категории пациентов и жесткого учета его критериев, которые нам удалось идентифицировать.

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. На первом этапе речь шла о разграничении инсультов на геморрагические (кровоизлияния в мозг и субарахноидальные кровоизлияния) и ишемические (инфаркт мозга). Соотношение между ними достигало 1:4. В дальнейшем появилось представление о многообразии причин и механизмов развития острого очагового ишемического повреждения мозга, расшифровка которых имеет решающее значение для практики. Постулат об ишемическом инсульте как исходе различных по своему характеру патологических состояний системы кровообращения (сосудов, сердца, крови) блестяще подтвердился и успешно развивается. Именно гетерогенностью обуслов-

лены выраженный полиморфизм клинической картины инсульта, различия в характере и темпах восстановления, неоднозначность прогноза.

Несомненно, значительную роль в развитии этой концепции сыграл общий прогресс исследовательских и диагностических технологий в клинической медицине, привнесший в ангионеврологию беспрецедентную информативность и точность в установлении каскада ключевых событий, завершающихся формированием очага острой церебральной ишемии. При этом общим для них становились лишь территории и структуры мозга, в которых разрывались финальные деструктивные процессы, в то время как их патогенез был различен (рис. 4). В настоящее время среди основных механизмов развития ишемических нарушений мозгового кровообращения 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



Рис. 3. Состояние цереброваскулярной реактивности у больных с сосудистыми заболеваниями мозга на фоне АГ.



Рис. 4. Структура основных подтипов ишемического инсульта установленного генеза.

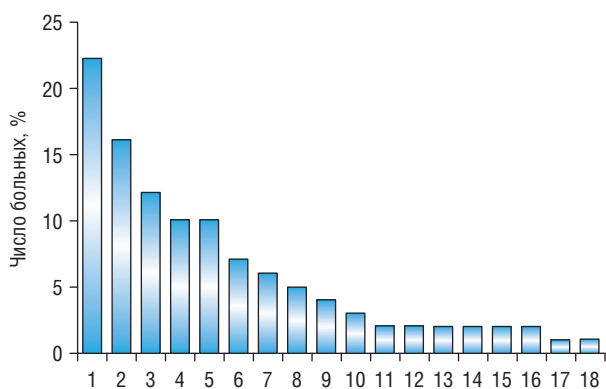


Рис. 5. Стратификация причин кардиоэмболического инсульта: 1 — пароксизмальная мерцательная аритмия; 2 — постинфарктный кардиосклероз; 3 — ревматические пороки; 4 — постоянная мерцательная аритмия; 5 — пролапс митрального клапана; 6 — инфекционный эндокардит; 7 — протезированные клапаны; 8 — аневризма межпредсердной перегородки; 9 — кальциноз митрального кольца; 10–18 — прочие причины.

60

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 струк-

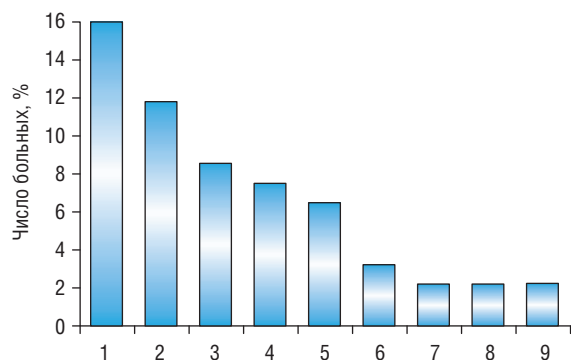


Рис. 6. Стратификация кардиогенных причин гемодинамического инсульта: 1 — безболевая ишемия миокарда; 2 — постоянная мерцательная аритмия; 3 — синдром слабости синусового узла; 4 — пароксизмальная мерцательная аритмия; 5 — острый инфаркт миокарда; 6 — частая желудочковая экстрасистолия; 7 — переходящая атриовентрикулярная блокада II–III степени; 8 — фибрилляция желудочков; 9 — отказ постоянного электрокардиостимулятора.

туры 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 возможности применения тромболитика.

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. Значимость проблемы оказалась весьма восприимчивой и неврологами, и кардиологами. Их совместные конференции стали регулярными в различных регионах нашей страны. За короткое время были получены важные как с теоретической, так и с практической точки зрения результаты. Так, установлены ведущие причины кардиоэмболического инсульта: пароксизмальная форма мерцательной аритмии, кальциноз митрального кольца, миксоматозная дегенерация створок митрального клапана в сочетании с его пролапсом и др. (рис. 5). Благодаря внедрению в повседневную практику метода холтеровского мониторингирования электрокардиограммы 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, обусловленная переходящей ишемией миокарда, являются решающим фактором в развитии гемодинамических инсультов даже при «некритическом» стенозе магистральных артерий головы (рис. 6). У больных с кардио-генным 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, 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 дисрегуляции этих систем как универсального фактора пато-

гене́за ише́мических НМК, которая представлена гемостатической активацией, гемореологическими нарушениями и эндотелиальной дисфункцией. Одновременно впервые в мировой ангионеврологии были определены характерные профили гемостазиологических изменений и эндотелиальной дисфункции при каждом из подтипов ишемического инсульта.

Привлечение методов математического моделирования к обработке полученных результатов позволило нам наглядно и доступно продемонстрировать особенности этих изменений. В норме основные изучаемые параметры крови и сосудистой стенки представлены в виде правильных геометрических фигур: в первом случае — квадрата, во втором — равностороннего треугольника (рис. 7). На основных осях этих фигур в первой из них (квадрате) последовательно суммированы интегративные показатели системы гемореологии, свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем крови, и далее, в треугольнике, — состояние антиагрегационного, антикоагулянтного и фибринолитического звеньев атромбогенной активности эндотелия сосудистой стенки.

Как видно из представленных изображений (рис. 8), у больных с различными ишемическими инсультами, в отличие от контроля, отмечается существенное ухудшение гемореологических параметров (прежде всего вязкостных характеристик крови), а также изменение основных показателей гемостаза: повышение прокоагулянтной активности (особенно при атеросклеротическом и кардиоэмболическом инсультах), депрессия антикоагулянтной составляющей (при атеротромботическом, кардиоэмболическом, а также при гемодинамическом подтипах) и фибринолитической систем (более всего при гемодинамическом и кардиоэмболическом инсультах). Весьма значительно страдает и атромбогенный резерв сосудистой стенки — максимально его изменения выражены при гемодинамическом инсульте, менее других — при лакунарном остром НМК. Обращает на себя внимание не только сохранность, но даже некая активация эндогенной фибринолитической активности сосудистой стенки у больных с кардиоэмболическим подтипом инсульта. Это, с одной стороны, позволяет объяснить часто наблюдающийся в клинической практике феномен спонтанного лизиса кардиоцеребрального эмбола, с другой — требует дополнительного контроля,

а может и пересмотра используемых схем реперфузионной терапии в остром периоде этого заболевания.

Детальное изучение системы гемореологии и гемостаза у больных с ишемическим НМК позволило раскрыть новый механизм формирования очаговой ишемии мозга, т.е. 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 его лечение.

Большое 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 (10–30% больных) и парадоксальной реактивности (10–20% больных) 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 клиничко-лабораторно-инструментальные критерии диагностики этого варианта ишемического инсульта, который чаще развивается у молодых женщин. К ним относятся поражения интра-, а не экстрацеребральных артерий, нередкое сочетание с когнитивными нарушениями, обусловленными множественными тромбозами корковых артерий, которые при нейровизуализационном исследовании зачастую ошибочно прини-



Рис. 7. Схематическое изображение параметров системы гемостаза и атромбогенной активности сосудистой стенки (по результатам «манжеточной» пробы) в норме.



Рис. 8. Схема гемостаза и атромбогенная активность сосудистой стенки при разных подтипах ишемического инсульта (объяснения в тексте).

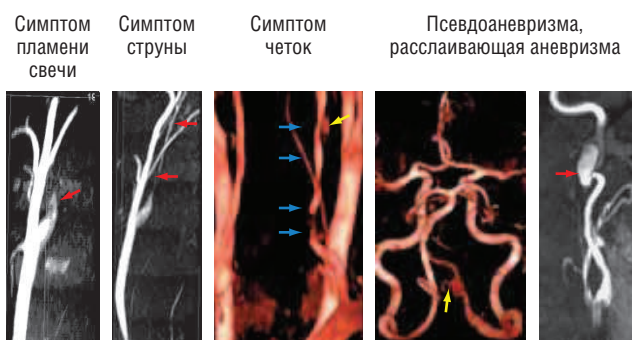


Рис. 9. Характерные ангиографические признаки диссекции артерий.

маются за атрофию, сочетание с системными тромбозами. Установление причины инсульта обеспечило разработку 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.

62

Второй мало известной и до настоящего времени плохо диагностируемой причиной ишемического инсульта, развивающегося чаще всего в молодом, а иногда и детском возрасте, является спонтанное расслоение (диссекция) стенки экстра-интракраниальных артерий как причины ишемического инсульта. Расслоение стенки церебральной артерии под действием напора крови, поступающей из кровотока через разрыв в интимае, приводит к формированию интрамуральной гематомы, окклюзирующей просвет артерии, следствием чего становится ишемия головного мозга. Основной причиной диссекции, согласно патоморфологическим исследованиям, является дисплазия сосудистой стенки. Последняя, как мы предполагаем, исходя из гистологического, иммуногистохимического и электронномикроскопического исследований биоптатов мышц и кожи, обусловлена митохондриальной цитопатией, приводящей к энергетическому дефициту в клетках артериальной стенки, и как следствие — к дисплазии. Большое значение в диагностике диссекции принадлежит неинвазивной ангиографии (магнитно-резонансной — МРТ или компьютерной томографии — КТ), 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 внутренней сонной артерии) (рис. 9). В настоящее время существует возможность непосредственной визуализации интрамуральной гематомы, с помощью МРТ шеи в специальном режиме (с подавлением сигнала от жировой ткани, режим fat-sat), что делает диагноз диссекции несомненным.

Начало 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 Мак-Кьюсика, показывают, что в неврологии даже в наши дни при активном участии отечественных ученых продолжается процесс описания новых форм патологии, т.е. совершенствование самой основы 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 им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России и Института молекулярной генетики РАН (этот проект поддержан грантом Роснано). Протокол относится к тяжелой фатальной болезни — заболеванию центральной нервной системы (ЦНС) — боковому амиотрофическому склерозу (БАС), характеризующемуся прогрессирующей дегенерацией мотонейронов спинного мозга и неизбежной гибелью пациентов спустя 2–5 лет от момента манифестации симптомов вследствие развивающейся дыхательной недостаточности. Показано, что одними из ключевых факторов выживаемости мотонейронов в условиях гипоксии являются ангиогенные пептиды — сосудистый эндотелиальный 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 (рис. 10). 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.

На первом этапе работы нами была показана эффективность такого подхода у трансгенных мышей с моделью БАС (у этих животных поражение мотонейронов развивается в результате экспрессии мутантного гена супероксиддисмутазы). В настоящее время продолжается инициированная 3 года назад клиническая фаза исследования (фаза II) у 58 пациентов с БАС. Полученные предварительные данные свидетельствуют о том, что генная терапия с использованием ангиопептидов VEGF и ANG способствует достоверному увеличению общей выжи-

ваемости и особенно увеличению продолжительности жизни пациентов в условиях дыхательной недостаточности (т.е. 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, стирают традиционную грань между консервативным и хирургическим подходами. К таким технологиям относятся интрадуоденальное введение леводопы при паркинсонизме и интратекальное введение миорелаксантов при спастичности с использованием специальных помп-систем, разнообразные методики магнитной и электрической нейромодуляции, все более широкое применение денервации мышц с помощью ботулинического токсина при дистонических, спастических и вегетативных нарушениях. Указанные технологии, как показывает опыт Научного центра неврологии РАМН, НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко РАМН и ряда ведущих научных центров мира, значительно расширяют возможности помощи ранее некурабельным больным, повышают качество жизни и кардинально видоизменяют прогноз при ряде тяжелых, инвалидизирующих форм 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 100 000 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 ученых изучается патогенез рассеянного склероза как мультифакториального заболевания, в инициации развития которого имеют значение вирусная инфекция, наследственная предрасположенность, реализуемая полигенной системой иммунного ответа и определенного типа метаболизма, а также географические факторы.

Особенно активно изучаются механизмы аксональной дегенерации, поскольку именно с этим процессом связывается формирование стойкого неврологического дефицита при рассеянном склерозе. В результате приоритетных исследований, проведенных Научным центром неврологии и Институтом нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко на биоптатах мозга, полученных с диагностической целью при псевдотуморозном дебюте рассеянного склероза, установлено, что патология аксона имеет место уже на самых ранних стадиях демиелинизирующего процесса (рис. 11). В последующем прогрессирование аксональной недостаточности (по данным магнитно-резонансной спектроскопии) при рассеянном склерозе коррелирует с углублением неврологического дефицита.

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.

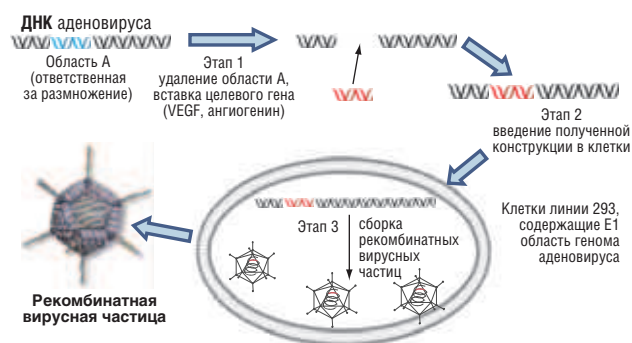


Рис. 10. Схема получения рекомбинантных аденовирусных наночастиц, содержащих гены *VEGF* и *ANG*.

Сохраняет свою актуальность изучение проблемы прионных болезней. В России на базе ряда крупных научных центров РАМН и РАСХН разрабатываются новые оригинальные подходы к ранней диагностике прионных болезней. В частности, Научным центром неврологии РАМН и НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России был предложен принципиально новый метод прижизненной диагностики болезни Крейтцфельда–Якоба на основе исследования токсических свойств сыворотки на перевиваемой культуре клеток гассерова узла *in vitro* (рис. 12).

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 обеспечение восстановления нарушенных в результате заболевания функций, социальную реадaptацию, возвращение достойного качества жизни, а по 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. К концу острого периода (по данным Регистра инсульта НЦН РАМН) гемипарезы наблюдаются у 81% больных, в том числе гемиплегия — у 11%, умеренная и легкая формы — у 59%. Речевые нарушения являются вторым по частоте постинсультным синдромом, тяжело инвалидизирующим больных. К концу острого периода афазия наблюдается у 35% больных, дизартрия — у 13%.

Сама возможность восстановления нарушенных функций обусловлена нейропластичностью — свойством мозга изменять свою функциональную и структурную организацию, способностью различных его структур вовлекаться в разные формы деятельности. В основе реорганизации лежат такие факторы, как мультифункциональность нейрона и нейронального пула, иерархичность структур мозга, спрутинг (прорастание) и дальнейшее анастомозирование нервных волокон). Помимо реорганизации функций сохраненными клетками процессу их восстановления могут способствовать также наступающие в первые дни и недели после инсульта такие явления, как исчезновение отека, улучшение кровообращения в зонах, пограничных с очагом поражения, регресс патологических изменений в структурно сохранных нейронах в областях, прилегающих к очагу поражения (зоны «ишемической полутени»), «растормаживание» функционально недеятельных, но морфологически сохранных нейронов.

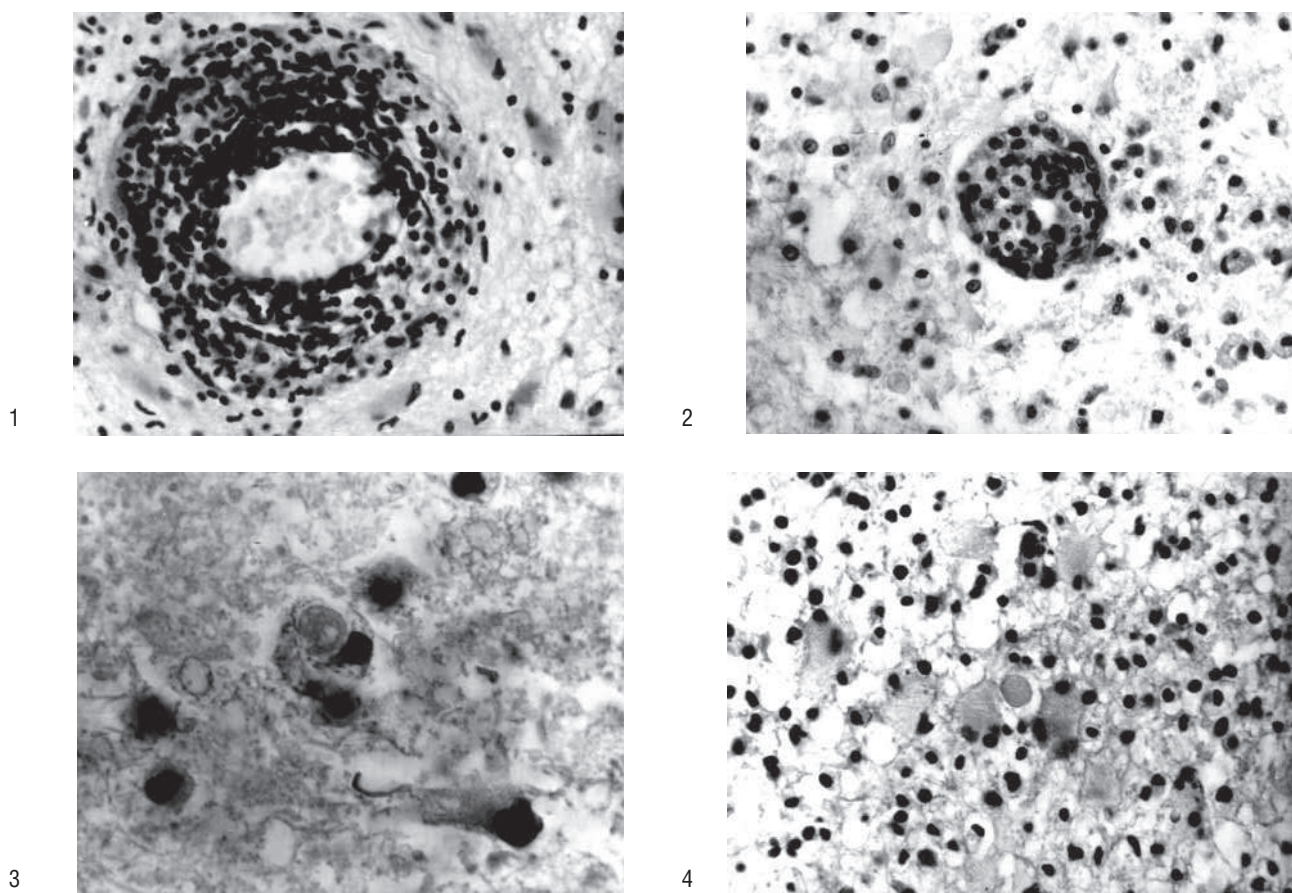


Рис. 11. Морфологические исследования биоптатов мозга при рассеянном склерозе на ранних стадиях заболевания: 1 — лимфоцитарный периваскулярный инфильтрат; 2 — макрофаги в стенке сосуда, липофаги; 3 — аксональный сфероид (показатель деструкции аксона); 4 — аксональный сфероид в цитоплазме макрофага.

64

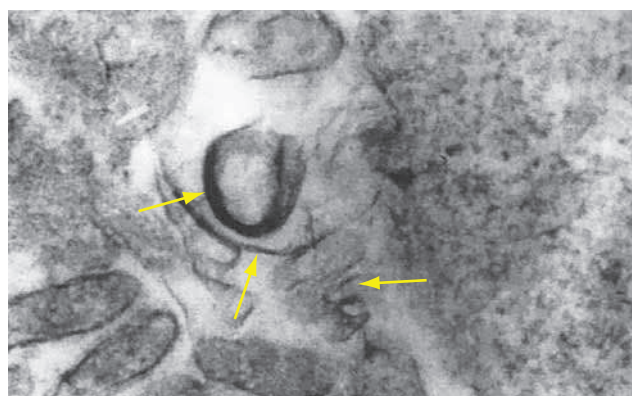


Рис. 12. Метод прижизненной диагностики болезни Крейтцфельда—Якоба. Ультраструктурные изменения клеток нейрона гассерова узла крысы после инокуляции биологическими материалами от больной К. 48 лет. Многослойные мембраны, расположенные межклеточно (ув. $\times 33\ 000$).

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 моди-

фикации нейромышечной электростимуляции, транскраниальная магнитная стимуляция, методика форсированной тренировки, системы компьютеризированных роботов-ортезов для конечностей, которые обеспечивают пассивные движения в них, полностью имитирующие естественные движения (рис. 13), 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 нашего Центра является использование метода перфузионно- и диффузионно-взвешенной МРТ в раннем постинсультном периоде для разработки наиболее рационального режима реабилитации с точки зрения сроков ее начала, длительности, интенсивности предъявляемых нагрузок, а также функциональной МРТ для оценки эффективности и результативности реабилитационных мероприятий (рис. 14). В целом, опыт нашей клиники и других крупнейших реабилитационных центров мира убедительно свидетельствует о высокой эффективности ряда новых, преимущественно компьютер-опосредованных технологий двигательной реабилитации, которые должны получить самое широкое распространение и обеспечить значительное улучшение исходов болезни и качества жизни у лиц с различными поражениями нервной системы.



Рис. 13. Восстановление движений в ногах с помощью роботизированной системы Lokomat. Роботизированные ортезы точно синхронизированы со скоростью беговой дорожки и задают ногам пациента траекторию движения, которая формирует физиологический паттерн ходьбы.

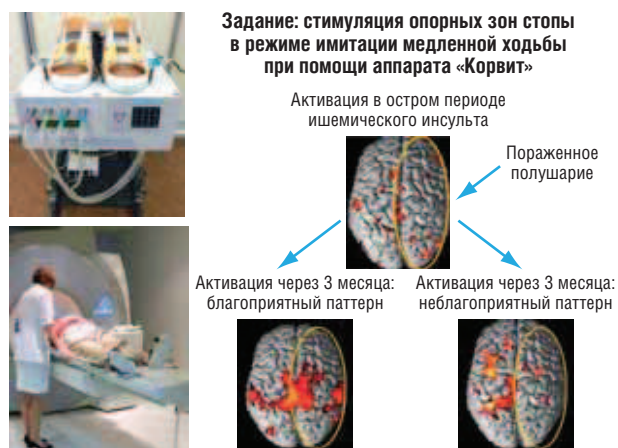


Рис. 14. Функциональная МРТ в реабилитации.

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

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Сулина Зинаида Александровна, доктор медицинских наук, академик РАМН, директор ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН

Адрес: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80

Тел.: (495) 490-20-02

E-mail: dir@neurology.ru