



Л.А. Шевченко

## НЕКОТОРЫЕ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ NEGLECT-SYNDROMS ПРИ МОЗГОВОМ СУПРАТЕНТОРИАЛЬНОМ ИНСУЛЬТЕ

Запорожский государственный медицинский университет

**Ключові слова:** патофізіологічні механізми, інсульт, патологічні системи, neglect-syndroms, нейрореабілітація.

**Ключевые слова:** патофизиологические механизмы, инсульт, патологические системы, neglect-syndroms, нейрореабилитация.

**Keywords:** pathophysiological mechanisms, stroke, pathologic systems, neglect syndroms, neurorehabilitation.

При виникненні патологічного процесу в мозку, формуються відповідні реакції, які представлені генераціями гіперактивних нейронів (патологічними системами), котрі вступають у конкурентні відносини з процесами фізіологічно детермінованого саногенезу, що впливає як на розвиток неврологічних симптомокомплексів внаслідок формування neglect-syndroms, а також і на механізми компенсації, викликаючи їх інгібування. Виявлений факт необхідно враховувати в клінічній практиці, що буде сприяти терапевтичному ефекту.

При возникновении патологического процесса в мозге, формируются ответные реакции, представленные развитием генераций гиперактивных нейронов (патологическими системами), вступающими в конкурентные отношения с процессами физиологически детерминированного саногенеза, что влияет на формирование неврологических симптомокомплексов вследствие возникновения neglect-syndroms, а также и на механизмы компенсации, вызывая их ингибирование. Обнаруженные факты необходимо учитывать в клинической практике, что будет способствовать повышению терапевтической эффективности.

When pathologic process occurs in the brain, response reactions are formed in it, which are represented by hyperactive neurons generations (pathologic systems) getting in concurrent relations with pathologically determinated processes of sanogenesis that influences both the development of neurological symptomocomplexes due to neglect syndromes formation and compensation mechanism causing their inhibition for therapeutic effect. It's necessary to take into account the facts revealed in the clinical practice.

Высокая актуальность проблемы цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), обусловленная наблюдающимся ростом данной патологии, определяет ее высокую социальную значимость, что, прежде всего, связано с увеличением наиболее тяжелых ее осложнений – мозговых инсультов [1, 2,3,4]. Международные эпидемиологические исследования World Development Report констатируют, что от мозгового инсульта ежегодно умирают 4,7 млн человек; в большинстве стран инсульт занимает 2-3 место в структуре общей смертности населения и в Украине смертность от инсульта устойчиво удерживает вторую позицию. По данным ВОЗ, мозговому инсульту (МИ), как причине инвалидизации населения, принадлежит ведущая роль: только менее 20% лиц, перенесших мозговой инсульт, способны вернуться к труду, а из 80% инвалидизированных – 38,2% нуждаются в постороннем уходе [2,5].

Считаем целесообразным отметить, что к настоящему времени методами доказательной медицины установлена полиэтиологическая, полипатогенетическая и полипатобиохимическая структура формирования церебральной дисгемии, лежащей в основе, как острых церебральных дисгемий (церебрального инсульта), так и хронической гипоксической энцефалопатии. Основными этиопатогенетическими факторами васкулопатий, обуславливающих ЦВЗ являются: церебральный атеросклероз, инициирующий развитие макроангиопатии; артериальная гипертензия, сахарный диабет, обуславливающие развитие микроангиопатии с последующим стенозированием сосудов среднего и мелкого калибра; васкулопатии, обусловленные генетическими факторами и коллагенозами. Важными факторами, способствующими развитию острых и хронических форм ЦВЗ также являются различные формы нарушений гемореологических свойств

крови с преобладанием прокоагуляции, проагрегации и высокой вязкости крови; а также патология магистральных артерий головы, носящая гетерогенный характер и обуславливающая формирование как хронической гипоперфузии ткани мозга (дисциркуляторной энцефалопатии), так и возникновение острых форм ЦВЗ.

Функциональная активность церебральных образований, непосредственно зависящая от уровня и объема гемоперфузии, обусловлена также и возрастом человека (в возрасте старше 35-40 лет включаются механизмы генетически детерминированной программированной гибели нейронов – (нейронального апоптоза), способствующим определенному понижению уровня церебральной активности. Обнаружены факты, увеличивающие скорость апоптоза вследствие включения механизмов, реализующих экспрессию генов апоптоза; к ним относятся церебральная гипоксия, тяжелые стрессы, эпилептические припадки и ряд других. Вместе с тем, некоторые лекарственные препараты обладают эффектами замедления его скорости [6].

Как было отмечено ранее, снижение церебрального кровотока, обуславливающее кислородную недостаточность мозга, инициирует развитие сложных последовательных патобиохимических реакций, таких как: 1) временное повышение активности митохондриального ферментного комплекса I; 2) углубление гипоксии ткани мозга, приводящее к снижению интенсивности окислительного фосфорилирования, сопровождающегося повреждением цитохромного участка и определенной сохранностью остальных ферментных систем дыхательной цепи; 3) нарастание гипоксии ткани мозга, индуцирующее угнетение электротранспортной функции в области цитохромов b-c и свидетельствующее о трансформации I стадии гипоксии



во II (некомпенсируемую), что сопровождается частичным ингибированием цитохромоксидазы и снижением потока электронов по дыхательной цепи; 4) возникновение полной блокады функционирования цитохромоксидазы, отражающей состояние аноксии и свидетельствующее о возникновении III – терминальной стадии, при которой энергетический дефицит инициирует некробиоз с последующим развитием ядерной зоны инфаркта, вокруг которой формируется пенумбра. Получены факты свидетельствующие о том, что нейроны пенумбры обладают негативными эффектами, способными инициировать формирование патологических систем в мозге [7,8,6,9].

Вполне возможно, что негативная роль нейронов пенумбры, влияющих на формирование патологических систем в мозге, представленных гиперактивными клетками, индуцирующими неконтролируемые потоки импульсов, возникновение синдромов «пренебрежения» (neglect -syndroms (NS)).

Последнее, несомненно, свидетельствует о наличии неоднозначных патофизиологических механизмов, реализующих сложную глубоко интегрированную функциональную активность головного мозга при возникновении его очагового поражения (в том числе и мозгового инсульта), которые, на наш взгляд, изучены недостаточно.

Определенная роль в реализации NS принадлежит и особенностям неспецифических ответных реакций мозга на воздействие острого очагового поражения (мозгового инсульта). Последние проявляются формированием отека мозга с последующим развитием транстенториального смещения полушарий большого мозга и при экзакервации заболевания – его трансформацией в верхнее или нижнее вклинение [10]. На наш взгляд в условиях резко выраженного отека мозга и дислокационного синдрома не исключается и возможность формирования NS при мозговом инсульте [11,12].

Следовательно, NS следует расценивать, как своеобразную ответную реакцию мозга на остро возникшее тяжелое очаговое поражение (мозговой инсульт) [13,14].

Обнаружены факты, свидетельствующие о том, что в реализации NS принимают участие такие структуры как ретикулярная формация ствола мозга, медиобазальные образования, мозолистое тело, базальные ганглии, некоторые кортикальные структуры (преимущественно теменной и лобной долей мозга) [13, 15].

Сложные патофизиологические механизмы развития и формирования NS, с нашей точки зрения, являются гетерогенными и, несомненно, требуют дальнейшего углубленного изучения.

В аспекте патофизиологических механизмов формирования NS может быть рассмотрена концепция Г.Н. Крыжановского (2002), в которой изложены основные положения, лежащие в основе развития патологических систем в мозге вследствие воздействия на него очагового поражения. Указанные системы являются ответной реакцией мозга на возникновение патологического процесса в нем. Последние, с наибольшей вероятностью, инициируют возникновение NS, реализующих негативные влияния на течение заболевания и ингибирующих репаративные процессы в мозге [16,17].

Морфофункциональными этапами развития патологических систем являются такие: 1) наличие патогенного фактора, инициирующего возникновение морфологического дефекта; 2) возникновение новых патологических генераций, представленных измененными ансамблями гиперактивных нейронов; 3) развитие дезинтеграционных процессов, способствующих структурно-функциональным нарушениям в центральной нервной системе; 4) формирование новых патологических моделей синаптической передачи импульсов, инициируемых возбуждающими аминокислотами (глутаматом и аспаратом) и оксидом азота; 5) наличие негативных эффектов, индуцируемых неконтролируемыми потоками импульсов от гиперактивных нейронных ансамблей.

Подтверждена преимущественная значимость в реализации NS поражений правополушарной локализации по сравнению с левополушарными очагами [17].

Таким образом, вследствие мозгового супратенториального инсульта помимо неврологического дефицита, обусловленного очаговой деструкцией ткани мозга, возможно и развитие NS, что приводит к формированию интегрированного неврологического синдрома, представленного неврологическим дефицитом, сочетающимся с NS (в форме синдрома «двигательного пренебрежения» – motor-neglect (MN)).

Данные патофизиологические процессы отражают развитие конкурентных взаимоотношений между механизмами компенсации вследствие физиологически детерминированного саногенеза и механизмами их ингибирования синдромами «пренебрежения» (NS). Последние оказывают интенсивные влияния на формирование клинической структуры постинсультных неврологических синдромов, обуславливая их неоднозначную и сложную неврологическую семиотику [14].

Наши собственные исследования по изучению клинической структуры двигательного дефицита, развившегося вследствие мозгового супратенториального инсульта, и их анализ методами прикладной математической статистики позволили подтвердить полиморфизм патологической моторики у постинсультных больных, который проявлялся неоднозначной выраженностью верхнего и нижнего монопареза, их разнообразными сочетаниями, вариабельными формами мышечной гипертонии, диссоциацией между незначительными проявлениями мышечной слабости (парез 4–4,5 балла) и невозможностью или затруднением тонких дифференцированных движений пальцами паретической верхней конечности [18].

На основании указанных исследований была разработана унифицированная клиническая классификация двигательных синдромов у лиц, перенесших мозговой супратенториальный инсульт. Помимо указанных выше критериев при разработке классификации была использована, предложенная впервые шкала интегральной оценки патологической моторики (ИОПМ) (табл. 1, 2). В указанной шкале оценивались тонкие движения пальцами, элементы диспраксии, изменения мышечного тонуса и степени нарушения самообслуживания.

**Шкала интегральной оценки патологической моторики  
у больных, перенесших мозговой супратенториальный инсульт**

Оценка в баллах ИОПМ	Клиническая структура, отражающая патологическую моторику и ее функциональная оценка
0 баллов	Плегия
1 балл	Патологическая поза, производные движения резко затруднены, грубо дефектны, ходьба возможна с посторонней помощью, самообслуживание частичное – здоровой рукой (парез выраженностью 1-2 балла)
2 балла	Патологическая поза менее выражена, произвольные движения затруднены, дефектны, ходьба значительно затруднена, с опорой. Самообслуживание частичное – здоровой рукой (парез 2-3 балла).
3 балла	Патологическая поза выражена минимально, произвольные движения дефектны, глобальны, некоординированы. Ходьба затруднена, носит чаще спастико-паретический характер. Самообслуживание затруднено, частично – двумя руками (парез 3,5-4 балла).
4 балла	Патологическая поза отсутствует. Произвольные движения затруднены незначительно, но удерживаются, дисметрия, элементы инкоординации. Ходьба с легким прихрамыванием. Самообслуживание сохранено (парез 4-4,5)
5 баллов	Нарушения произвольной моторики отсутствуют.

**Унифицированная клиническая классификация двигательных синдромов у больных,  
перенесших мозговой супратенториальный инсульт**

Двигательный синдром (ДС)	Клиническая семиотика двигательной патологии вследствие перенесенного инсульта
1	2
ДС1	Характерен для больных с грубыми нарушениями произвольной моторики, глубоким спастическим гемипарезом выраженностью от 0 до 2 баллов в верхней и в нижней конечностях; спастичностью III, степень нарушения самообслуживания 0-1 балл. ИОПМ 1-2 балла.
ДС 2	Характерен для больных со значительными нарушениями произвольной моторики со спастическим гемипарезом выраженностью от 2 до 4 баллов. Мышечная спастичность I-II, может наблюдаться спастикоригидная форма мышечной гипертонии. Степень нарушения самообслуживания преимущественно 2-3 балла. ИОПМ 2, реже 3 балла.
ДС 3	Характерен для больных с диссоциированным гемипарезом, проявляющимся преимущественным поражением верхней конечности, с верхним монопарезом в 1 балл и нижним в 3 балла. Характерна дисперсия мышечной спастичности, ее преобладание в верхней конечности над нижней. Степень нарушения самообслуживания 2-3 балла. ИОПМ преимущественно 3 балла.
ДС 4	Характеризуется диссоциированным гемипарезом с преимущественным поражением нижней конечности, с верхним монопарезом, выраженностью 4 балла и нижним – 3 балла. Мышечная спастичность 1, реже II степени. Степень нарушения самообслуживания преимущественно 3 балла. ИОПМ 3 балла.
ДС 5	Характерен для больных с различной степенью выраженности пареза (0-3 балла в верхней конечности и 2-3 балла в нижней конечности); с мышечной гипотонией или нерезко выраженной спастичностью 1 степени. Степень нарушения самообслуживания и ИОПМ переменны.
ДС 6	Характерен для больных с минимальным нарушением произвольной моторики, гемипарезом 4-4,5 балла. Спастичность 0-I степени, преимущественно в нижней конечности. Степень нарушения самообслуживания 4 балла. ИОПМ 4 балла.

Как следует из таблиц 1 и 2, постинсультные неврологические синдромы были представлены вариательно, неоднозначно и только частично отражали классические представления о поражении центрального двигательного нейрона, проявляющегося контралатеральным центральным спастическим гемипарезом или гемиплегией. Данное

обстоятельство стало основанием изучения методом корреляционного анализа тесноты связей между отдельными клиническими признаками, в том числе и ИОПМ в структуре двигательного дефицита; была исследована величина меры связи Крамера V между отдельными парами симптомов постинсультного двигательного дефицита (табл. 3).

Величина меры связи крамера V между отдельными парами симптомов постинсультного двигательного дефицита

	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
4	0,365	0,384	0,247	0,103	0,178	0,322	0,271	0,359	0,346	0,305	0,478
	5	0,315	0,238	0,092	0,166	0,186	0,271	0,235	0,286	0,310	0,495
		6	0,396	0,101	0,329	0,232	0,163	0,300	0,267	0,311	0,495
			7	0,123	0,322	0,152	0,275	0,126	0,193	0,328	0,293
				8	0,162	0,143	0,312	0,113	0,246	0,091	0,234
					9	0,241	0,268	0,156	0,178	0,205	0,190
						10	0,366	0,264	0,169	0,258	0,271
							11	0,153	0,288	0,341	0,294
								12	0,265	0,275	0,317
									13	0,380	0,351
										14	0,431

–  $P < 0,05; P < 0,001$

4 – верхний монопарез, 5 – нижний монопарез,

6 – спастичность верхней конечности,

7 – спастичность нижней конечности,

8 – нарушения функций экстрапирамидной системы, 9 – аксиальные симптомы,

10 – патологические сгибательные симптомы верхней конечности,

11 – патологические сгибательные симптомы нижней конечности,

12 – патологические разгибательные симптомы нижней конечности,

13 – деафферентация, 14 – нарушение акта ходьбы,

15 – шкала ИОПМ.

Таблица 3 подтверждает высказанное ранее мнение о вариабельности отдельных симптомов, отражающих клиническую структуру постинсультного двигательного дефицита.

Важным представляется исследование, подтвердившее позитивную корреляцию между показателями стимуляционной электромиографии (длительным торможением моносинаптического рефлекса и его гомосинаптической депрессии) и такими клиническими критериями, как мышечная спастичность и ИОПМ, что, несомненно, отражает сложные, но вместе с тем единые патофизиологические механизмы их реализации в структуре постинсультного неврологического дефицита [19]. Вполне естественно, что при возникновении MN у пациентов с МИ постинсультный двигательный синдром в сочетании с MN может быть представлен интегрированным, но неоднозначным неврологическим синдромом.

С целью определения локализации очагов поражения и проведения клинко-морфологических сопоставлений у обследованных лиц с мозговым супратенториальным инсультом также проведена компьютерно-томографическая нейровизуализация. Данные исследования подтверждали вовлечение в патологический процесс супратенториальных образований на уровне внутренней капсулы, реже базальных ганглиев (чаще бледного шара) и белого вещества (лучистого венца) преимущественно височно-теменной и реже теменно-лобной долей мозга. Результаты исследования свидетельствовали о неоднозначно представленной корреляции между клинической структурой постинсультного неврологического дефицита и морфологическим дефектом ткани мозга вследствие МИ. В ряде наблюдений

имела место диссоциация между небольшими размерами очага поражения (20 и менее мм<sup>3</sup>) и слабо выраженным терапевтическим эффектом, несмотря на проведенные комплексные адекватные лечебные воздействия. Указанное обстоятельство позволило высказать мнение о возможном наличии у обследованных больных MN, что обусловило негативные влияния на течение процесса нейрореабилитации. В пользу высказанного положения свидетельствовала и преимущественно правополушарная локализация очагов МИ (с вовлечением базальных структур).

С целью изучения некоторых патофизиологических аспектов формирования NS было проведено изучение электроэнцефалографического (ЭЭГ) паттерна у лиц, страдающих MN вследствие перенесенного МИ. Исследования выявили асимметрично представленную диффузную дезорганизацию биоэлектрической активности (БА) мозга. Последняя характеризовалась ритмами средне- и высокоамплитудного диапазона (100-120 мкВт) с преобладанием дельта-активности, преимущественно локализованной в центральных и височно-лобных отведениях. Ритмы альфа- и бета-диапазонов были представлены в минимальном объеме (до 10% в структуре суммарной БА мозга). Значительные изменения альфа-активности проявлялись альфа-подобными ритмами и полифазной активностью, чередующейся с медленно-волновой низкоамплитудной активностью, преимущественно локализованной в теменно-затылочных отведениях.

Описанные изменения ЭЭГ-паттерна у лиц с наличием MN свидетельствовали о значительно представленной дезорганизации биоэлектрической активности, что отражало дисфункции ростральных образований ствола мозга и медиобазальных структур.

Следует отметить, что описанные интегрированные неврологические синдромы, носящие гетерогенный характер, практически всегда являются малокурабельными (или инкурабельными), что подтвердили и указанные выше собственные исследования. Таким образом, проблема дальнейших исследований NS является высоко актуальной не только в теоретическом, но и в практическом аспектах. Ее высокая приоритетность в ангионеврологии и нейро-реабилитологии обусловлена слабым терапевтическим эффектом или его отсутствием, вследствие выраженных нарушений компенсаторно-репаративных процессов у лиц с МИ, вследствие негативных влияний NS, ингибирующих эффекты восстановительного лечения.

Следует отметить, что на формирование патологических систем, инициирующих NS, определенные позитивные влияния оказывают защитные антисистемы: антиноцицептивная и антиэпилептическая. Подтверждена также позитивная роль ГАМК-эргической нейротрансмиссии, способной ингибировать функциональную активность гиперактивных нейронов в патологических системах мозга.

Приведенные данные позволяют высказать мнение о целесообразности использования препаратов, включающихся в нейротрансмиссию защитных механизмов, способных ингибировать негативные эффекты NS, что, несомненно, приведет к уменьшению негативных влияний NS на процесс нейрореабилитации.

Вместе с тем, указанная проблема, являясь глубоко актуальной, требует дальнейших исследований как в аспекте изучения патофизиологических механизмов NS, так, возможно, и исследования клинико-патофизиологических сопоставлений у лиц, страдающих NS вследствие МИ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И. Проблемы инсульта в России / Гусев Е.И. - Журн. неврол. и психиатрии им. С.С.Корсакова. Инсульт.- В.9. – 2003 – С.3-5.
2. Гусев Е.И. Эпидемиология инсульта в России / Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. – Журн. неврол. и психиатрии им.С.С. Корсакова. Инсульт. – В.9. – 2003 – С.114.
3. Одинак М.М. Инсульт (вопросы этиологии, патогенеза, алгоритмы диагностики и тарепии) / Одинак М.М., Вознюк С.Н., Янишевский С.Н. – Санкт-Петербург – 2005. – 190 с.
4. Джеймс Ф. Тулл. Сосудистые заболевания головного мозга / Джеймс Ф. Тулл; пер. с англ. под ред. акад. РАМН Е.И.Гусева /Руководство для врачей: 6 изд. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2007 – 608 с.
5. Мищенко Т.С. Епідеміологія мозкового інсульту в Україні / Мищенко Т.С., Здесенко І.В., Коленко О.І. – Український вісник психоневрології. –2005. – Том 13, вип. 1[42] С.23-28
6. Гусев Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. – Москва: Медицина, 2001. – 327 с.
7. Дубченко А.М. Активность ферментов митохондрий и содержание метаболитов энергетического обмена в коре головного мозга крыс, обладающих различной чувствительностью к гипоксии: дисс.доктора мед.наук: 01.03.02 / Дубченко Александр Михайлович – К.1976. – 289 с.
8. Власова И.Г. Влияние гипоксии на нейроны различных структур мозга в условиях переживающих срезов / Власова И.Г., Куцов Г.М., Ломакин Ю.В. – М., . – 1999 – с. 14
9. Крыжановский Г.Н. Общая теория патофизиологических механизмов неврологических и психопатологических синдромов / Крыжановский Г.Н. – Журн. неврол. и психиатр – Т.1, В.2, № 11 – 2002. – С. 4-13.
10. Плам Ф. Диагностика ступора и комы / Ф. Плам, Дж.Б. Познер. – Москва: Медицина, 1986. – 542 с.
11. Robertson I.A. Spacimotor cueing in unilateral left neglect: three case studies of its therapeutic effects / Robertson I.A., North N.T.,Geggie C. – J.of Neurology,Neurosurgery & Psychiatry, 1992. – V. 55[9] P.799-805.
12. Halligan F.W. When two is one: a case study of spatial parsing in visual neglect / Halligan F.W, Marshall J.G. – Perception, 1993. – V. 22 [3] P. 309-312.
13. The acute behavioral syndrome of anterior thalamic infarction: a prospective study of 12 cases / F., Ghika-Schmid, J. Bogouslavsky – Ann Neurol. 2000 Aug; 48[2] P. 220 – 227.
14. Buklina S.B. The main hypothesis of hemi-neglect phenomenon development / Buklina S.B. – Article in russian Zh. Nevrol. Psikhiatr Im S.S. Korsakova, 2001. – 101[10] c. 14-82.
15. Karnath H.O. The subcortical anatomy of human spatial neglect: putamen, caudate nucleus and pulvinar / Karnath H.O., Himmelbach M., Rorden C. Brain, 2002 Feb – 125[Pt 2] P. 350-600.
16. Alladi S. Cognitive rehabilitation in stroke: therapy and techniques / Alladi S., Meena A.K., Kaul S. – Neural India. 2002 Dec; 50 Suppl: S 102-8.
17. Appelros P. Recovery from unilateral neglect after right-hemisphere stroke /Appelros P., Nydevic I., Karlsson G.M. - Disabil Rehabil, 2004 Apr; 22; 26[8]:471-7.
18. Шевченко Л.О. До питання про поліморфізм клінічних проявів рухового дефіциту у хворих при півкульовому мозковому інсульті / Шевченко Л.О. – Лікарська справа, 1998 [3] С. 82-84.
19. Шевченко Л.О. Анализ последствий мозгового полушарного инсульта (двигательных расстройств) с использованием методов прикладной математической статистики / Шевченко Л.О. – Український кардіологічний журнал, 1998 [4] С.34 – 36.

#### Сведения об авторе:

Шевченко Л.А., д. мед. н., профессор кафедры нервных болезней, психиатрии, наркологии и медицинской психологии ЗГМУ.

#### Адрес для переписки:

Шевченко Людмила Александровна, 69035, г.Запорожье, пр-т Маяковского, 26, ЗГМУ, кафедра нервных болезней. Тел.:34-35-41