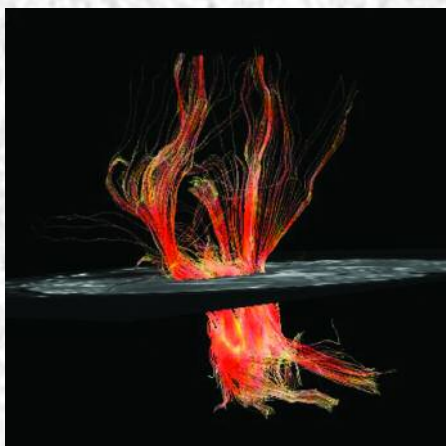


Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

1



Оригинальные статьи

Клиническая неврология

Дисфункция эндотелия при ишемических нарушениях
мозгового кровообращения

Сотрясение головного мозга: тактика лечения и исходы

Диссекция внутренней сонной артерии

Экспериментальная неврология

Эндоканнабиноидная система и двигательные нарушения

Технологии

Диффузионная тензорная МРТ и трактография

Научный обзор

Генетика мигрени

Клинический разбор

Острый гипокалиемический паралич

История

К 150-летию со дня рождения Жозефа Бабинского

Кафедра

120 лет кафедре неврологии, нейрохирургии
и медицинской генетики КГМУ



Журнал
издается
ГУ НЦН РАМН
и фармацевтической
компанией
«Никомед»
в рамках
совместной
программы
«Академия
неврологии
и инсульта»



Главный редактор

З.А. Суслина

Заместители главного редактора

С.Н. Иллариошкин

М.А. Пирадов

Ответственные секретари

Т.С. Гулевская

В.М. Пивоварова

Редакционная коллегия

Г.Н. Авакян

Н.Н. Боголепов

Ю.Я. Варакин

И.А. Завалишин

А.С. Кадыков

Л.А. Калашникова

В.Н. Корниенко

В.Г. Скребицкий

М.М. Танащян

Н.Н. Яхно

Редакционный совет

Г.Н. Бельская

А.А. Болдырев

А.И. Григорьев

М.Ф. Исмагилов

Е.И. Гусев

Л.Б. Лихтерман

С.А. Лимборская

К.В. Лядов

В.В. Машин

М.М. Одинак

П.И. Пилипенко

С.В. Прокопенко

В.И. Скворцова

А.А. Скоромец

А.И. Федин

И.Д. Столяров

Л.А. Черникова

Л.Г. Хаспекоев

В.И. Шмырев

В.П. Чехонин

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

Annals of clinical and experimental neurology

Том 2. №1 2008

Учредители: ГУ НЦН РАМН, ЗАО «РКИ Соверо пресс».

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

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства

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

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

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

Журнал рецензируемый, выходит 4 раза в год, тираж: 3 000. Подписной индекс в каталоге «Пресса России»: 29 662.

На 1-й с. обложки: рис. 3 в из статьи И.Н. Пронина, Л.М. Фадеевой, Н.Е. Захаровой, М.Б. Долгушина, А.Е. Подоприморы, В.Н. Корниенко (с. 34).

В номере:

Оригинальные статьи 4

Клиническая неврология

Дисфункция эндотелия при ишемических нарушениях мозгового кровообращения
З.А. Суслина, М.М. Танащян, М.А. Домашенко, В.Г. Ионова, А.О. Чечёткин – Научный центр неврологии РАМН, Москва

Сотрясение головного мозга: тактика лечения и исходы 12
Л.Б. Лихтерман, А.Д. Кравчук, М.М. Филатова – НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко РАМН, Москва;
Нейрохирургический центр Удмуртской Республики, Ижевск

Поражение каудальной группы черепных нервов при диссекции 22
(расслоении) внутренней сонной артерии
Л.А. Калашникова, Т.С. Гүлевская, П.Л. Ануфриев, Р.Н. Коновалов, В.Л. Щипакин, А.О. Чечёткин, И.А. Авдюнина,
В.В. Селиванов, Э.В. Павлов – Научный центр неврологии РАМН, Москва

Экспериментальная неврология 28

Эндоканнабиноидная сигнальная система и новые экспериментальные
подходы к лечению двигательных нарушений
В.П. Бархатова – Научный центр неврологии РАМН, Москва

Диффузионная тензорная магнитно-резонансная томография и трактография 32
И.Н. Пронин, Л.М. Фадеева, Н.Е. Захарова, М.Б. Долгушин, А.Е. Подопригора, В.Н. Корниенко –
НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко РАМН, Москва

Научный обзор 41

Генетика мигрени
Ю.Э. Азимова, Г.Р. Табеева, Е.А. Климов – ММА имени И.М. Сеченова, Москва;
Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва

Клинический разбор 47

Острый гипокалиемический паралич вследствие передозировки препарата,
содержащего корень солодки
Н.А. Супонева, М.А. Пирадов, С.С. Никитин, В.П. Алферова – Научный центр неврологии РАМН, Москва

История

52

К 150-летию со дня рождения Жозефа Бабинского

М.М. Одинак, С.В. Лобзин, Д.Е. Дыскин, М.А. Мкртчян –

Кафедра нервных болезней Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург

Кафедра

55

120 лет кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской
генетики Казанского государственного медицинского университета

М.Ф. Исмагилов – кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики КГМУ, Казань

Дисфункция эндотелия при ишемических нарушениях мозгового кровообращения

З.А. Суслина, М.М. Танамян, М.А. Домашенко, В.Г. Ионова, А.О. Чечёткин

Научный центр неврологии РАМН, Москва

В основе полиморфизма ишемических нарушений мозгового кровообращения лежат разнообразные патогенетические механизмы (атеротромбоз, кардиоцеребральная эмболия, патология мелких внутримозговых сосудов при артериальной гипертензии), среди которых одно из ключевых мест занимают нарушения функции эндотелия и системы гемостаза. На сегодняшний день эндотелиальная дисфункция считается принципиально важным звеном патогенеза артериальной гипертензии и атеросклероза, а также их осложнений, среди которых одно из первых мест занимает ишемический инсульт. Целью исследования явилась оценка функции эндотелия у пациентов с острым ишемическим инсультом с помощью биохимических (исследование уровня антитромбина III, фактора фон Виллебранда) и ультразвуковых (проба на эндотелий-зависимую вазодилатацию плечевой артерии) методов. Показано, что ишемические нарушения мозгового кровообращения развиваются в условиях дисбаланса выработки эндотелием веществ с прокоагулянтной (повышение содержания фактора фон Виллебранда) и антикоагулянтной активностью (уменьшение выработки антитромбина III), то есть протекают на фоне эндотелиальной дисфункции. Продемонстрированы ультразвуковые признаки дисфункции эндотелия у пациентов с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения. Эндотелиальная дисфункция максимальна у пациентов в остром периоде ишемического инсульта, ее выраженность не зависит от патогенетического подтипа инсульта. У пациентов с острым ишемическим инсультом обнаруживается относительная сопряженность выраженности неврологического дефицита и степени эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: ишемический инсульт, дисфункция эндотелия, гемостаз, манжеточная проба, антитромбин III, фактор фон Виллебранда.

Важной вехой в ангионеврологии стала разработка концепции дисрегуляции системы гемостаза как универсального патогенетического фактора развития ишемических нарушений мозгового кровообращения (НМК) [8]. Одним из основных звеньев гемостатической активации, сопровождающей течение острого НМК, является уменьшение атромбогенных свойств эндотелия сосудистой стенки [9]. Иначе говоря, важное значение в развитии сосудистых заболеваний головного мозга имеют не только структурные изменения церебрального сосудистого русла, но и нарушения функциональных свойств сосудистой стенки.

В настоящее время основным объектом внимания исследователей стал эндотелий сосудов, который считается как органом-мишенью для артериальной гипертензии и атеросклероза, так и эффектором в патогенезе их осложнений [2, 7, 30, 31].

Вырабатывая различные биологически активные вещества, эндотелий принимает непосредственное участие в поддержании сосудистого тонуса, атромбогенности сосудистой стенки, регуляции адгезии и агрегации тромбоцитов, проявляет про- и антикоагулянтную, фибринолитическую активность, участвует в процессах воспаления и ангиогенеза [5, 18, 29]. Находясь в постоянном непосредственном контакте с кровью, эндотелий получает сигналы как гуморальным путем (под воздействием циркулирующих в крови веществ, рецепторы к которым находятся на луминальной поверхности эндотелия), так и при непосредственном взаимодействии клеток крови с чувствительными структурами эндотелиоцитов и при изменении напряжения сдвига (при изменении линейной скорости кровотока).

Понятие эндотелиальной дисфункции (ЭД) включает в себя структурные и функциональные изменения эндотелия и выражается в неадекватной реакции и/или образовании в эндотелии различных биологически активных веществ [2, 5, 13]. В связи с этим для оценки функции эндотелия исследуют содержание продуцируемых эндотелием веществ, а также проводят различные провокационные пробы, в частности, манжеточную пробу (МП) с кратковременной ишемией тканей плеча. К наиболее селективным маркерам ЭД относят: фактор фон Виллебранда, антитромбин III, простациклин, тканевый активатор плазминогена t-PA, десквамированные эндотелиальные клетки, клеточные и сосудистые молекулы адгезии (P- и E-селектины, ICAM-1, VCAM-1), ингибитор тканевого фактора (TFPI), NO и другие [5, 31]. Функциональное состояние эндотелия определяется также и при ультразвуковой МП на эндотелий-зависимую вазодилатацию плечевой артерии, основанной на феномене реактивной гиперемии плечевой артерии после ее компрессии манжетой сфигмоманометра [12, 15].

ЭД признается одним из универсальных механизмов развития тромбоза, неоангиогенеза, ремоделирования сосудов, внутрисосудистой активации тромбоцитов и лейкоцитов и т. д. [2, 5, 18, 29], играющих важную роль в возникновении и прогрессировании cerebrovasкулярных заболеваний (ЦВЗ).

Однако функция эндотелия и его взаимодействие с системой гемостаза при ишемических НМК изучены недостаточно, что и определило цель нашего исследования.

Характеристика больных и методов исследования

Проведено обследование 133 пациентов с ишемическими НМК. Основную группу составили 65 пациентов с первичным полушарным ишемическим инсультом (ИИ) в возрасте от 33 до 86 лет (средний возраст 65 [57, 74] лет), из них 34 мужчины и 31 женщина, поступивших в Научный центр неврологии РАМН в первые 48 часов после развития очаговой неврологической симптоматики. Группу сравнения, сопоставимую по возрасту и полу, составили 68 пациентов (36 мужчин, 32 женщины, средний возраст 60 [55, 67] лет) с хроническими НМК (дисциркуляторная энцефалопатия, остаточные явления перенесенных ишемических НМК полушарной локализации).

Верификация диагноза и установление патогенетического подтипа ИИ проводились при помощи: магнитно-резонансной томографии головного мозга в стандартных режимах (T1, T2, T2d-f) и режиме диффузионно-взвешенных изображений; ультразвукового дуплексного сканирования интра- и экстракраниальных артерий; исследования сердечной деятельности (ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ, ЭхоКГ).

Для объективизации степени выраженности имеющихся клинических симптомов у пациентов основной группы были использованы: шкала инсульта Национального института здоровья (National Institute of Health Stroke Scale — NIHSS), Европейская шкала инсульта (European Stroke Scale — ESS), Скандинавская шкала. Оценка неврологического дефицита у больных с острыми НМК проводилась при поступлении (в первые 48 часов развития неврологической симптоматики), на 5–7-е и 21-е сутки заболевания.

Исходя из цели работы, всем больным было проведено детальное исследование крови (общий анализ, уровень глюкозы, липидный профиль, электролиты плазмы крови) с акцентом на определении основных гемореологических и гемостатических показателей: вязкости крови (ВК), агрегации тромбоцитов (АТ), гематокрита (Ht), фибриногена (Фг), международного нормализованного отношения (МНО), протромбинового индекса (ПТИ), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), ретракции кровяного сгустка (РКС), фибринолитической активности плазмы крови (ФАП), индекса фибринолиза (ИФ), в том числе маркеров ЭД — антитромбина III (АТ III), фактора фон Виллебранда (фФВ), тканевого активатора плазминогена (t-РА).

Определение ВК проводилось на ротационном вискозиметре АКР-2 (Россия) при различных скоростях сдвига (210, 200, 100, 20 и 10 с⁻¹). АТ определялась по методу G. Born (1962), усовершенствованном J. O'Brien (1964), при воздействии АДФ в конечной концентрации $1,2 \cdot 10^{-6}$ мМ (АДФ-АТ) и адреналина в концентрации $6,2 \cdot 10^{-6}$ мМ (Адр-АТ) на агрегометре Алат 2 (Biola Ltd., Россия). Основные гемостатические показатели исследовались с помощью автоматического коагулометра ACL 9000 (Instrumentation Laboratory, США). Определение концентрации t-РА проводилось иммуноферментным методом (ELISA) с использованием реактивов Bender Medsystems (Австрия) на цифровом иммуноферментном анализаторе VICTOR2 (Perkin Elmer, США).

Исследование описанных выше показателей крови у пациентов с ИИ проводилось в первые 48 часов, на 5–7-е и 21-е

сутки развития симптоматики. У пациентов группы сравнения данные показатели оценивались однократно.

С целью изучения атромбогенного потенциала сосудистой стенки у всех пациентов с ишемическими НМК параметры гемостаза, а также биохимические маркеры ЭД исследовались до и после проведения функциональной МП, основанной на создании кратковременной (3–5 минут) локальной ишемии сосудов плеча манжетой сфигмоманометра. При проведении этой пробы происходит активация атромбогенной активности сосудистой стенки вследствие дополнительного образования и высвобождения из нее простациклина, t-РА, АТ III, а также ряда других веществ, что приводит у здоровых людей к снижению АТ, увеличению в крови уровня АТ III и повышению ФАП [13]. С помощью МП у всех больных оценивалась антиагрегационная (АА), антикоагулянтная (АК) и фибринолитическая активность (ФА) сосудистой стенки, которые определялись как отношение изменения показателей гемостаза до и после МП к исходным.

Сосудодвигательная функция эндотелия сосудов оценивалась с помощью ультразвуковой МП с исследованием эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии. Измерялись диаметр и максимальная скорость кровотока в плечевой артерии до и после ее транзиторной окклюзии путем компрессии плеча манжетой сфигмоманометра выше места локализации сосуда. В норме восстановление кровотока по плечевой артерии после ее окклюзии приводит к временному увеличению напряжения сдвига, что, в свою очередь, сопровождается высвобождением из эндотелия ряда веществ, обладающих вазодилататорной активностью, прежде всего оксида азота (NO), это и обуславливает увеличение диаметра плечевой артерии. Прирост диаметра плечевой артерии у здоровых лиц составляет не менее 10% [15].

Статистическая обработка результатов проводилась с применением программ Microsoft Excel и пакета компьютерных прикладных программ Statistica, версия 6.0 (StatSoft, 2003), при этом применялись непараметрические методы анализа. Данные представлены в виде медианы, 25% и 75% квартилей: Me [25%, 75%]. Статистическая значимость принималась при $p < 0,05$.

Результаты

Основным сосудистым заболеванием у обследованных больных в подавляющем большинстве случаев было сочетание атеросклероза с артериальной гипертензией.

В соответствии с классификацией и методическими рекомендациями, разработанными в Научном центре неврологии РАМН (2002, 2005), кардиоэмболический подтип ИИ диагностирован у 24 пациентов, атеротромботический — у 21, лакунарный — у 20.

Определение базисных значений маркеров ЭД у больных с острыми НМК выявило более низкие показатели активности АТ III (109%) [97,8; 119] по сравнению с аналогичными показателями пациентов с хроническими НМК (рис. 1), у которых они составили 115% [107,5; 126] ($p=0,03$), что свидетельствует о снижении антикоагулянтной активности сосудистой стенки у пациентов в острейшем периоде ИИ. Наряду с этим у них отмечено повышение прокоагулянтной активности эндотелия. У пациентов с ИИ продемон-

стрированы более высокие показатели активности ффВ плазмы крови (158%) [130; 181] по сравнению с пациентами группы сравнения – 117% [85,4; 154] ($p=0,0002$). Концентрация t-PA у пациентов с ИИ составила 146,5 пг/мл [110; 210] и была несколько меньшей, чем у пациентов с хроническими НМК – 169 пг/мл [124; 195] ($p=0,44$), при этом уровень t-PA в обеих группах превышал его нормальное значение, составляющее 90 пг/мл [20; 160].

При анализе изменений биохимических маркеров ЭД у пациентов с различными подтипами ИИ (табл. 1) их общая направленность соответствовала данным, полученным в среднем по группе. У пациентов с лакунарным ИИ отмечалась тенденция к более низкой активности АТ III, чем при кардиоэмболическом и атеротромботическом подтипах ИИ, не достигшая уровня статистической достоверности. Уровень ффВ у пациентов с лакунарным ИИ был ниже этого маркера у пациентов с атеротромботическим ($p=0,035$) и кардиоэмболическим ($p=0,026$) подтипами ИИ, тем не менее уровень ффВ у пациентов с лакунарным ИИ превышал значения этого показателя у группы сравнения.

При исследовании динамики изменения маркеров ЭД в течение острого периода ИИ выявлена грубая диссоциация между секрецией про- и антикоагулянтных веществ эндотелием на протяжении 21 суток ИИ при всех подтипах ИИ (табл. 2, 3).

Так, в целом по группе уровень АТ III в течение острого периода ИИ оставался пониженным, составив в первые 48 часов развития симптоматики 109% [97,8; 119], а к 21-м суткам заболевания – 111% [102; 119] (табл. 2). Данная динамика может характеризовать как процесс стойкого потребления АТ III в течение всего острого периода, так и истощение антикоагулянтной активности эндотелия к исходу острейшего периода ИИ. Среди всех подтипов ИИ максимальные значения АТ III отмечались у пациентов с атеротромботическим инсультом, самый низкий уровень – у пациентов с лакунарным инсультом (табл. 2).

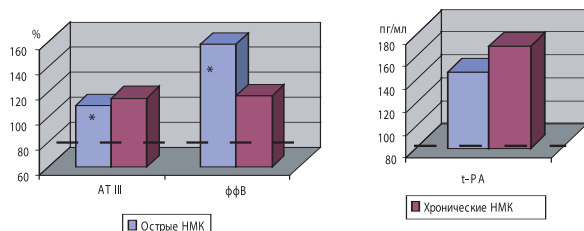


рис. 1: Маркеры дисфункции эндотелия (АТ III, ффВ, t-PA) у пациентов с острыми и хроническими НМК

* $p<0,05$, пунктиром выделены нормальные значения показателей.

таблица 1: Основные биохимические маркеры дисфункции эндотелия у пациентов с различными подтипами ишемического инсульта

* $p<0,05$ при сравнении АТИ и ЛИ; # $p<0,05$ при сравнении КЭИ и ЛИ.

Показатель	Подгруппы гетерогенных ИИ			Норма
	АТИ, n=24	КЭИ, n=21	ЛИ, n=20	
АТ III, %	112 [98,4; 119]	109,5 [94,9; 115,5]	105 [100; 128]	93 [71; 115]
ффВ, %	156 [129; 192]*	159 [153; 196]#	140 [110; 172]	89 [61; 117]

Условные сокращения здесь и в табл. 2, 3 и 4, на рис. 2 и 3 означают: АТИ – атеротромботический инсульт; КЭИ – кардиоэмболический инсульт; ЛИ – лакунарный инсульт.

У пациентов с ИИ уровень ффВ в первые 48 часов развития симптоматики составил 158% [130; 181]. Несмотря на некоторое уменьшение его значений на 5–7-е сутки (146%) [115; 186], к концу острого периода ИИ отмечалось повышение содержания данного белка до 170% [147; 200]. Уменьшение концентрации ффВ на 5–7-е сутки может быть связано как с гемодилюцией и активным терапевтическим воздействием, так и с относительным дефицитом данного маркера по сравнению с его массивным выбросом в первые сутки. Стойкое и постепенное повышение ффВ к концу острого ИИ может свидетельствовать о прогрессирующем характере ЭД у пациентов с ИИ. У больных с атеротромботическим ИИ динамика изменения уровня ффВ была сходной со средней по группе. У пациентов с кардиоэмболическим ИИ отмечалось постепенное нарастание концентрации ффВ, что может свидетельствовать о стойком процессе прокоагулянтной активации эндотелия у пациентов данной группы. Пациенты с лакунарным ИИ имели самый низкий уровень ффВ по сравнению с пациентами двух других групп (табл. 3).

При изучении разности показателей гемореологии и гемостаза в результате проведения МП (рис. 2) у больных с атеротромботическим инсультом отмечалась ослабленная антиагрегантная реакция, которая к 7-м суткам сменялась парадоксальным повышением АТ, и только к концу острого периода вновь появлялась очень незначительная антиагрегационная активность. Практически отсутствующий в 1-е сутки заболевания антикоагулянтный эффект сменялся в последующие дни наблюдения резким истощением и снижением уровня АТ III, отражающего состояние этого звена после проведения МП. Разность в показателях фибринолитической активности в результате проведения функциональной пробы была положительной во все сроки наблюдения, при этом в 1-е и 21-е сутки приращения были значимыми. Однако увеличение уровня t-PA в 1-е сутки было незначительным и, кроме того, в последующие дни происходило его снижение, что также может свидетельствовать об истощении резервов сосудистой стенки.

таблица 2: Динамика уровня АТ III в остром периоде ишемического инсульта

Уровень АТ III, %	Первые 48 часов	5–7-е сутки	21-е сутки
АТИ	112 [98,4; 119]	107 [98,8; 125,5]	113,5 [109; 119]
КЭИ	109,5 [98,5; 115,5]	105,5 [87,3; 115,5]	106,5 [99,3; 118]
ЛИ	105 [100; 128]	115 [107; 119]	106,5 [97,9; 125]
Все пациенты	109 [97,8; 119]	111 [95,5; 119]	111 [102; 119]

таблица 3: Динамика уровня ффВ в остром периоде ишемического инсульта

Уровень ффВ, %	Первые 48 часов	5–7-е сутки	21-е сутки
АТИ	156 [129; 192]	135 [108; 186]	175 [150; 217]
КЭИ	159 [153; 196]	162 [129; 197]	185 [154; 200]
ЛИ	140 [110; 172]	131 [94; 147]	147 [108; 189]
Все пациенты	158 [130; 181]	146 [115; 186]	170 [147; 200]

У больных с кардиоэмболическими инсультами при проведении МП было отмечено парадоксальное повышение АТ на протяжении всего острого периода, что свидетельствует о резком нарушении антиагрегационной активности сосудистой стенки у этих больных. Концентрация АТ III в ответ на функциональную пробу в 1-е сутки практически не изменялась, т. е. антикоагулянтная реакция отсутствовала, затем наступало значимое снижение этой активности (7-е сутки) и лишь к концу острого периода наблюдалась слабая тенденция к нормализации антикоагулянтного ответа сосудистой стенки. При рассмотрении фибринолитической активности сосудистой стенки выявлялась адекватная реакция в 1-е и 7-е сутки заболевания, сменявшаяся впоследствии ее резким истощением. Отмеченная в 1-е сутки заболевания наибольшая выраженность этого звена атромбогенности ($p < 0,05$) объясняется и значимым нарастанием уровня t-PA у больных с исходно низкими его значениями. В последующие дни наблюдения происходило истощение метаболических резервов сосудистой стенки, проявлявшееся в отсутствии или недостаточном синтезировании ею t-PA.

В подгруппе больных с лакунарными инсультами в результате проведения МП в 1-е сутки заболевания отмечалась незначительная защитная антиагрегационная реакция, которая в последующем сменялась парадоксальным про-

агрегантным ответом тромбоцитов (7-е сутки), а к концу острого периода — отсутствием изменений их функциональной активности. Однако необходимо отметить, что Адр-АТ после теста венозной окклюзии в 1-е сутки заболевания снижалась более существенно, что может, вероятно, быть следствием быстрой истощаемости катехоламинового пула у больных с артериальной гипертонией, а не выражением истинной антиагрегационной активности сосудистой стенки. При выходе из пика биохимических сдвигов, которыми богат 1-й день инсульта, в последующем имело место резкое снижение и отсутствие антиагрегационного ответа со стороны сосудистого эндотелия. У больных этой подгруппы в остром периоде заболевания отмечалась достаточная антикоагулянтная реакция, причем происходило ее нарастание в период с 1-го по 7-й день инсульта, что может свидетельствовать о достаточной сохранности и включении этого звена атромбогенности при выходе из острейшей фазы. На всем протяжении развития лакунарного инсульта выявлялась очень хорошая фибринолитическая реакция в ответ на проведение функциональной пробы, причем наибольшей своей выраженности она достигала при выходе из острого периода. Изменения в уровне t-PA при проведении МП были умеренно выраженными, однако к концу острого периода наблюдалось падение синтезирующей способности эндотелия.

Важным отражением ЭД является дисбаланс показателей ффВ. У пациентов с ишемическими НМК отмечалось патологическое увеличение уровня ффВ после МП (рис. 3) — у больных с хроническими НМК в среднем на 22%, у больных с острыми НМК в среднем на 11,4% (особенно выражено оно было у пациентов с кардиоэмболическим ИИ).

Определенную информацию об интимных механизмах регуляции гематовазальных взаимодействий может дать проведение корреляционного анализа между основными параметрами изучаемых систем. В группе пациентов с острым ИИ выявлены прямая корреляционная связь уровня АТ III и ПТИ ($R=0,55$; $p=0,0003$) и обратная — с МНО ($R=-0,5$; $p=0,001$). По-видимому, эти соотношения отражают адаптивный ответ антикоагулянтного звена гемостаза на гемостатическую активацию у пациентов с острым ИИ.

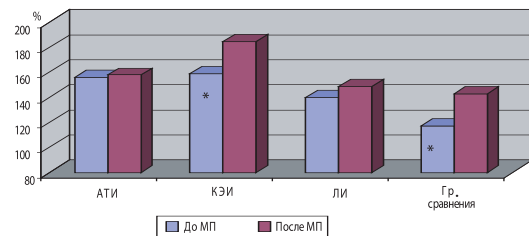


рис. 3: Изменения уровня ффВ до и после МП у пациентов с острыми и хроническими НМК

* $p < 0,05$.

таблица 4: Оценка тяжести неврологической симптоматики по унифицированному шкалам у пациентов с различными подтипами ишемического инсульта

Шкала, баллы	Подгруппы гетерогенных ИИ		
	АТИ, n=24	КЭИ, n=21	ЛИ, n=20
NIHSS	8 [6; 12]	4 [2; 10,5]	2,5 [2; 4]
ESS	59,5 [52; 68]	82 [59; 91]	87 [78; 94]
Скандинавская шкала	31,5 [26; 44]	46,5 [33; 54,5]	53,5 [52; 58]

Условные сокращения как в табл. 1.

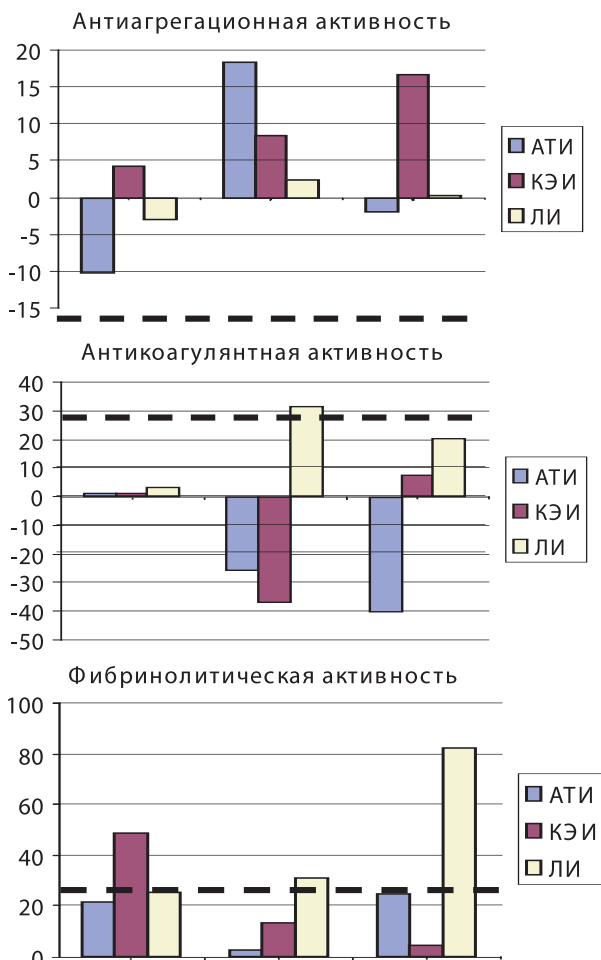


рис. 2: Влияние МП на атромбогенную активность сосудистой стенки у пациентов в динамике ИИ (в первые 48 часов, на 7-е и 21-е сутки заболевания)

Данные указаны в приращениях показателей (разность значения после МП и до МП). Пунктиром обозначены нормальные значения.

Условные сокращения как в табл. 1.

Выявлена прямая корреляционная связь ффВ и ВК при различных скоростях сдвига ($R=0,42$; $p=0,04$ для ВК 210 с^{-1} ; $R=0,45$; $p=0,03$ для ВК 10 с^{-1}), причем у пациентов группы сравнения подобной корреляционной связи обнаружено не было. Эти наблюдения могут свидетельствовать об однонаправленности процессов ЭД и ухудшения реологических свойств крови у пациентов с острым ИИ.

Уровень t-РА находился в прямой корреляционной связи с АТ-АДФ ($R=0,57$; $p=0,03$), Фг ($R=0,58$; $p=0,02$) и ПТИ ($R=0,64$; $p=0,01$). Выявленные наблюдения могут подтверждать высказанное ранее предположение о компенсаторном повышении уровня t-РА в ответ на гемостатическую активацию, характерную для острейшего периода ИИ.

Ультразвуковая МП, проведенная пациентам обеих групп, выявила признаки нарушения сосудодвигательной функции эндотелия. Степень максимального расширения плечевой артерии после МП у пациентов с ИИ составила 5,5% [4,3; 9; 5] и была ниже, чем в группе пациентов с хроническими НМК, где дилатация плечевой артерии составила 8,5% [6,8; 11,5], $p=0,035$. Прирост диаметра плечевой артерии был максимальным у пациентов с лакунарным ИИ, при этом данный показатель приближался к аналогичному показателю у пациентов группы сравнения. В

группах с атеротромботическим и кардиоэмболическим ИИ прирост диаметра плечевой артерии был ниже, чем в группе с лакунарным ИИ ($p=0,045$ и $p=0,038$ соответственно), что свидетельствует о большей выраженности ЭД у пациентов двух первых групп. Тем не менее, прирост диаметра плечевой артерии у пациентов с лакунарным ИИ не достигал нормальных показателей, что также свидетельствует о недостаточности функциональных резервов сосудистой стенки у этих пациентов.

Таким образом, ультразвуковая МП на эндотелий-зависимую вазодилатацию плечевой артерии показала, что у пациентов в остром периоде ИИ степень расширения плечевой артерии была ниже, чем у пациентов с хроническими формами НМК. Выраженность ЭД, определяемой ультразвуковой пробой на эндотелий-зависимую вазодилатацию плечевой артерии, была максимальной у пациентов с атеротромботическим и кардиоэмболическим подтипами ИИ.

Определение степени тяжести пациентов с ИИ, проведенное с помощью унифицированных шкал оценки неврологического статуса, показало, что при поступлении тяжесть неврологической симптоматики в среднем по группе составила 4 балла [2,5; 9,0] по NIHSS, 79 баллов [58,5; 90,0] по ESS, 46,5 балла [30,0; 53,5] по Скандинавской шкале. Оценка тяжести неврологической симптоматики пациентов с различными патогенетическими подтипами ИИ представлена в табл. 4.

При проведении корреляционного анализа в группе пациентов с острым ИИ выявлены прямая корреляционная связь уровня ффВ и тяжести неврологической симптоматики, оцененной по шкале NIHSS ($R=0,33$; $p=0,049$), и обратная корреляционная связь уровня ффВ и тяжести ИИ, оцененной по Скандинавской шкале ($R=-0,36$; $p=0,03$) (рис. 4).

При проведении корреляционного анализа в группе пациентов с острым ИИ выявлены прямая корреляционная связь прироста диаметра плечевой артерии и тяжести неврологической симптоматики, оцененной по шкале ESS ($R=-0,35$; $p=0,047$), и обратная корреляционная связь нарастания диаметра ПА и тяжести ИИ, оцененной по NIHSS ($R=-0,33$; $p=0,049$) (рис. 5). Таким образом, продемонстрирована сопряженность выраженности ЭД с тяжестью неврологической симптоматики.

Статистически достоверных корреляционных связей данных ультразвуковой МП с биохимическими маркерами ЭД, а также атромбогенной активностью сосудистой стенки при ИИ выявлено не было, что может свидетельствовать о патогенетически различных механизмах ЭД, обнаруживаемых ультразвуковыми и биохимическими методами.

Обсуждение

Острый период ИИ характеризуется снижением концентрации естественных антикоагулянтов крови (в основном АТ III) не только по сравнению с нормальными показателями, но и с группой хронических НМК, что согласуется с результатами других исследователей [9, 16, 19]. При этом подобное уменьшение уровня антикоагулянтов в остром периоде ИИ может быть как результатом их потребления [20], так и самостоятельным фактором, отражающим гемостатическую активацию в острейшей фазе НМК [10].

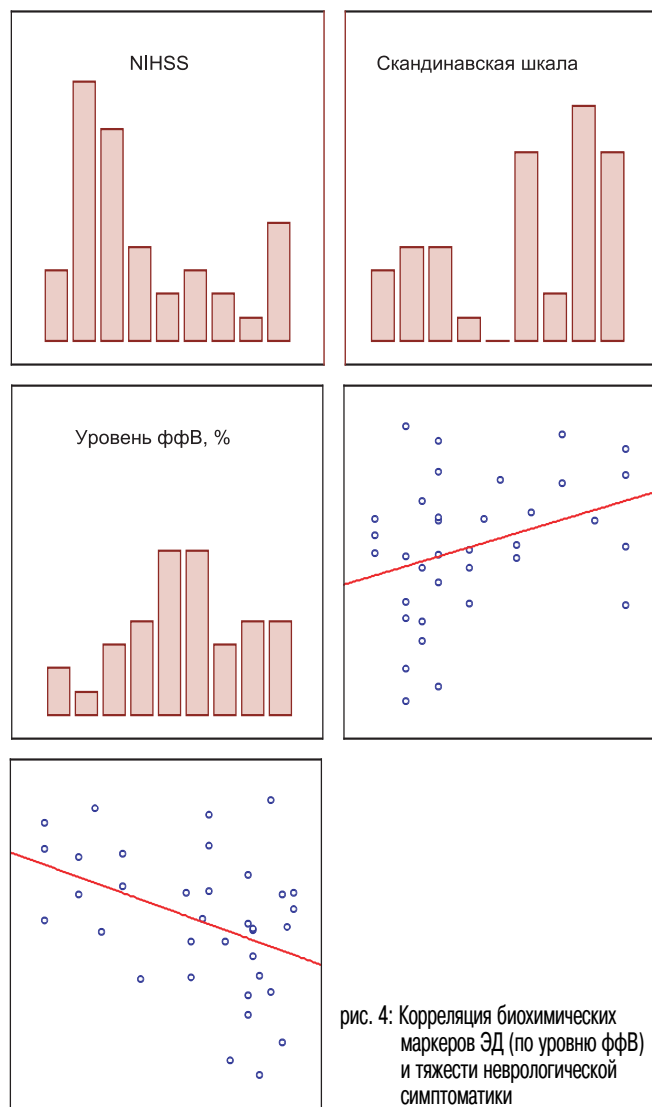


рис. 4: Корреляция биохимических маркеров ЭД (по уровню ффВ) и тяжести неврологической симптоматики

В работе В. Boneu et al. (1975) впервые уровень ффВ плазмы крови был использован в качестве маркера ЭД [14]. В дальнейшем связь повышения ффВ со степенью повреждения эндотелия была доказана экспериментальными работами на моделях с механическим повреждением эндотелия; была установлена связь между повышенным уровнем ффВ и клиническими проявлениями ИБС [6] (в том числе инфарктом миокарда), а также с худшим прогнозом течения нестабильной стенокардии [4, 23]. Таким образом, данные литературы убедительно свидетельствуют о том, что уровень ффВ является патофизиологически, клинически и экспериментально верифицированным маркером ЭД, позволяющим оценивать наличие и степень выраженности нарушения функционального состояния эндотелия [16].

Нами отмечено повышение уровня ффВ в остром периоде ИИ, что созвучно мнению других авторов [21, 22]. Так, в работе V. Roldan et al. (2005) исследователями показана корреляция между уровнем ффВ и риском инсульта у пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями и мерцательной аритмией [27]. В обзоре U. Vischer (2006) постулируется роль повышения концентрации ффВ как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и инсульта [28].

Наличие повышенных значений t-PA у больных с ИИ по сравнению со здоровыми лицами может быть, по-видимому, результатом компенсаторного повышения выработки эндотелием t-PA и его быстрого поступления в кровоток в ответ на активацию гемостаза при появлении внутрисосудистых отложений фибрина или повышении концентрации тромбина. При этом отмечается сниженная функциональная активность t-PA, которая выражается в уменьшении ФАП и ИФ. Данное предположение находит отражение в ряде работ отечественных и зарубежных авторов [10, 17].

Полученные данные об особенностях изменения маркеров дисфункции эндотелия при различных подтипах ИИ соответствуют результатам G. Lip et al. (2002), согласно которым повышение ффВ отмечалось в остром периоде всех подтипов ИИ, включая и лакунарный инсульт [22]. Однако в работе K. Kozuka et al. (2002) увеличение уровня ффВ было показано лишь для атеротромботического подтипа ИИ [22].

Таким образом, в острейшем периоде ИИ вне зависимости от его патогенетического подтипа имеет место ЭД, выражающаяся в дисбалансе веществ с прокоагулянтными (ффВ) и антикоагулянтными (АТ III) свойствами.

Полученные данные об изменении антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической активности сосудистой стенки у пациентов с ИИ согласуются с данными об ухудшении атерогенного потенциала сосудистой стенки, подробно освещенными ранее на страницах нашего журнала [11].

Парадоксальное повышение уровня ффВ в ответ на проведение МП у пациентов с НМК свидетельствует об ЭД, поскольку у лиц с сохраненной функцией эндотелия отмечается снижение концентрации ффВ после МП в среднем на 29% [6]. Существуют лишь единичные работы, в которых проводилась оценка уровня ффВ до и после МП. Так, И.В. Воскобой и соавт. (2002) продемонстрировали повышение содержания ффВ после МП у пациентов с ИБС [4].

Полученные нами результаты исследования динамики АТ III в остром периоде ИИ соответствуют данным литературы. V. Hossman et al. (1983) к концу острого периода ИИ отмечают постепенное увеличение изначально уменьшенной активности АТ III, однако наши данные свидетельствуют о стойком снижении уровня АТ III в течение всего острого периода (21 суток) ИИ [20].

В работе K. Kozuka et al. (2002) концентрация ффВ оставалась достоверно повышенной у пациентов с атеротромботическим ИИ к концу острого периода заболевания [21]. G. Lip et al. (2002) подчеркивают устойчивое повышение уровня ффВ у пациентов с ИИ в течение всего острого периода ИИ, сопровождаемое изменениями гемореологических и гемостатических характеристик [22].

Можно заключить, что исследование биохимических маркеров ЭД в течение острого периода ИИ выявила грубую диссоциацию между секрецией про- и антикоагулянтных веществ эндотелием на протяжении 21 суток заболевания при всех его патогенетических подтипах, что свидетельствует о стойком характере ЭД при ИИ. Максимальная выраженность нарушений антикоагулянтной функции эндотелия отмечалась у пациентов с атеротромботическим

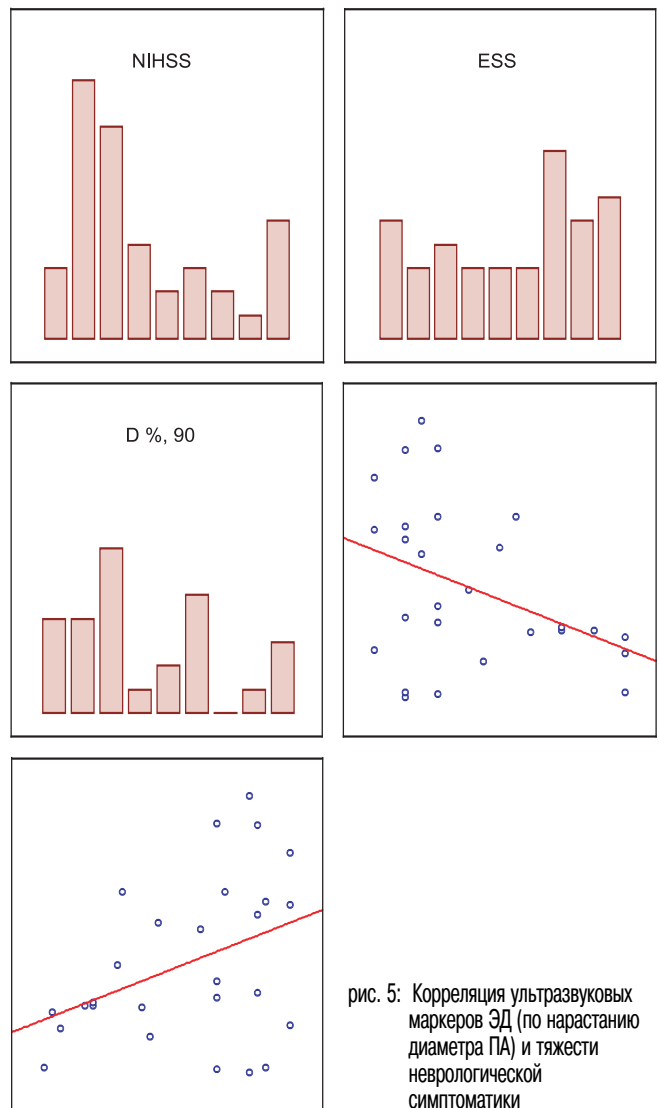


рис. 5: Корреляция ультразвуковых маркеров ЭД (по нарастанию диаметра ПА) и тяжести неврологической симптоматики

и кардиоэмболическим подтипами ИИ, несколько меньшая — при лакунарном инсульте.

В ряде работ по ультразвуковой оценке ЭД у пациентов с ЦВЗ показано, что ее ультразвуковые признаки обнаруживаются уже на начальных стадиях сосудистой патологии мозга и их выраженность нарастает по мере прогрессирования «ишемической болезни мозга» [3]. Коронарная ЭД ассоциирована с повышенным риском ЦВЗ [24]. У пациентов с перенесенным ИИ ультразвуковые признаки ЭД коррелируют с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных сосудов, а также тяжестью ишемического повреждения мозга, и чаще наблюдаются при атеротромботическом ИИ, чем при лакунарном [12].

Ультразвуковая МП на эндотелий-зависимую вазодилатацию плечевой артерии показала, что у пациентов в остром периоде ИИ степень расширения плечевой артерии была ниже, чем у пациентов с хроническими формами НМК. Выраженность ЭД, определяемой ультразвуковой пробой на эндотелий-зависимую вазодилатацию плечевой артерии, была максимальна у пациентов с атеротромботическим и кардиоэмболическим подтипами ИИ.

Нами показана корреляция уровня ффВ и тяжести неврологической симптоматики, что также соответствует мнению ряда исследователей, считающих, что степень эндотелиальной дисфункции коррелирует с величиной неврологического дефицита [26]. Тяжесть клинического течения ИИ связана прежде всего с размером и локализацией инфаркта мозга, а также с размерами поражения сосуда, кровоснабжающего зону инфаркта, и состоянием коллатерального кровообращения. В исследовании A.T. Noto et al. (2006) продемонстрирована связь повышенного уровня ффВ как маркера дисфункции эндотелия с атеросклерозом магистральных артерий головы [25]. Более того, пациенты с эконегативными (по данным дуплексного сканирования) атеросклеротическими бляшками (то есть с атеросклеротическими бляшками, при которых имеется повышенный риск развития острой сосудистой катастрофы в кровоснабжаемой сосудом области независимо от степени стеноза) имели более высокий уровень данного маркера в плазме крови [25]. Тем не менее требуются дополнительные исследования, в том числе с использованием транскраниального дуплексного сканирования (для оценки регионарного и коллатерального кровотока), а также магнитно-резонансной томографии в режимах диффузионно-взвешенных

изображений и МР-перфузии (для оценки структурно-перфузионных нарушений и объемов ишемического поражения вещества мозга) в сопоставлении с динамикой изменения ффВ, для более четкого понимания причин сопряженности изменений данного маркера дисфункции эндотелия и тяжести неврологической симптоматики.

Таким образом, нами продемонстрирована относительная сопряженность выраженности неврологического дефицита и степени эндотелиальной дисфункции.

Выводы

Ишемические нарушения мозгового кровообращения развиваются в условиях дисбаланса выработки эндотелием веществ с прокоагулянтной (повышение содержания ффВ) и антикоагулянтной активностью (уменьшение выработки антитромбина III), то есть протекают на фоне ЭД. Выраженность изменений биохимических маркеров дисфункции эндотелия максимальна у пациентов в остром периоде ишемического инсульта. В острейшем его периоде нарушение антикоагулянтной функции эндотелия не зависит от патогенетического подтипа ИИ, то есть носит универсальный характер. У пациентов с ишемическими НМК имеет место нарушение атромогенного потенциала сосудистой стенки в виде снижения ее антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической активности, максимально выраженные в острейшем периоде ИИ. В течение острого периода ИИ (в первые 48 часов, на 5–7-е и 21-е сутки развития заболевания) сохраняется грубая диссоциация между секрецией эндотелием про- и антикоагулянтных веществ при всех патогенетических подтипах ИИ, что свидетельствует о стойком характере ЭД. Ультразвуковые признаки дисфункции эндотелия при ишемических ЦВЗ представлены недостаточным расширением плечевой артерии в пробе на ее эндотелий-зависимую вазодилатацию. Степень нарушения сосудодвигательной функции эндотелия максимальна у пациентов с атеротромботическим и кардиоэмболическим подтипами инсульта. У пациентов с лакунарными инсультами показатели ультразвуковой пробы на эндотелий-зависимую вазодилатацию плечевой артерии совпадают с таковыми при хронических НМК.

У пациентов с острым ИИ обнаруживается относительная сопряженность выраженности неврологического дефицита и степени эндотелиальной дисфункции.

Список литературы

1. Балуда В.П., Соколов Е.И., Балуда М.В. и др. Манжеточная проба в диагностике функционального состояния сосудистого звена системы гемостаза. Гематология и трансфузиология 1987; 9: 51–53.
2. Бувалицев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Междунар. мед. журн. 2001; 3: 202–208.
3. Власова И.В., Ваизова О.Е., Федосова Н.Н. и др. Состояние эндотелий зависимой вазодилатации у больных цереброваскулярной болезнью. Клин. мед. 2000; 78: 26–29.

4. Воскобой И.В., Семенов А.В., Мазуров А.В. и др. Активность тромбоцитов и функциональное состояние эндотелия у больных с нестабильной стенокардией с благоприятным и неблагоприятным исходом (проспективное исследование). Кардиология 2002; 42: 4–11.
5. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. / Под ред. Н.Н. Петрищева. СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003.
6. Лутай М.И., Голикова И.П., Деяк С.И. и др. Взаимосвязь фактора Виллебранда с сосудодвигательной функцией эндотелия у больных с разной степенью выраженности атеросклероза венечных артерий. Украинский кардиологический журнал 2003; 6: 1–6.

7. Сидоренко Б.А., Затеищиков Д.А. Дисфункция эндотелия в патогенезе атеросклероза и его осложнений. *Кремлевская медицина* 1999; 2: 51–54.
8. Суслина З.А., Танащян М.М., Ионова В.Г. Концепция дисрегуляции гемостаза как универсального фактора патогенеза ишемического инсульта. Материалы IX всероссийского съезда неврологов 2006: 489.
9. Суслина З.А., Танащян М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. М.: Медицинская книга, 2005.
10. Танащян М.М. Ишемические инсульты и основные характеристики гемореологии, гемостаза и фибринолиза. Дис. ... докт. мед. наук. М., 1997.
11. Танащян М.М. Гемостаз, гемореология и атромбогенная активность сосудистой стенки в ангионеврологии. *Анн. клин. и эксперим. неврол.* 2007; 2: 29–33.
12. Шутлов А.А., Байдина Т.В., Агафонов А.В. и др. Дисфункция эндотелия у больных с ишемическим инсультом. *Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2005; 14: 42–45.
13. Bonetti P.O., Lerman L.O., Lerman A. et al. Endothelial dysfunction. A marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23: 168–175.
14. Boneu B., Abbal M., Plante J. et al. Factor VIII complex and endothelial damage. *Lancet* 1975; 30: 325–333.
15. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Georgakopoulos D. et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993; 88: 2149–2155.
16. Cherian P., Hankey G.J., Eikelboom J.W. et al. Endothelial and platelet activation in acute ischemic stroke and its etiological subtypes. *Stroke* 2003; 34: 2132–2137.
17. Cushman M., Lemaitre R.N., Kuller L.H. et al. Fibrinolytic activation markers predict myocardial infarction in the elderly: the Cardiovascular Health study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19: 493–498.
18. Esper R.J., Nordaby R.A., Vilarino J.O. et al. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovascular Diabetology* 2006; 5: 4.
19. Giroud M., Dutrillaux F., Lemesle M. Coagulation abnormalities in lacunar and cortical ischemic stroke are quite different. *Neurol. Res.* 1998; 20: 15–18.
20. Hossman V., Heiss W.D., Bewermeyer H. Antithrombin deficiency in ischemic stroke. *Klin. Wochenschr.* 1983; 61: 617–620.
21. Kozuka K., Kohriyama T., Nomura E. et al. Endothelial markers and adhesion molecules in acute ischemic stroke-sequential change and differences in stroke subtype. *Atherosclerosis* 2002; 161: 161–168.
22. Lip G.Y., Blann A.D., Farooqi I.S. et al. Sequential alterations in haemorrhage, endothelial dysfunction, platelet activation and thrombogenesis in relation to prognosis following acute stroke: The West Birmingham Stroke Project. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2002; 13: 339–347.
23. Montalescot G., Philippe F., Vicaud E. and the French Investigators of the ESSENCE Trial. Early increase of von Willebrand factor predicts adverse outcome in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1998; 98: 294–299.
24. Neunteufl T., Heher S., Katzenschlager R. et al. Late prognostic value of flow-mediated dilation in the brachial artery of patients with chest pain. *Am. J. Cardiol.* 2000; 86: 207–210.
25. Noto A.T., Mathiesen B.E., Amiral J. et al. Endothelial dysfunction and systemic inflammation in persons with echolucent carotid plaques. *Thrombosis and Haemostasis* 2006; 96: 53–59.
26. Pankiewicz J., Iskra T., Slowik A. et al. Markers of endothelial damage are different in stroke due to large and small vessel disease. *Cerebrovasc. Dis.* 2002; 13 (suppl. 3): 39.
27. Roldan V., Marin F., Garcia-Herola A., Lip G.Y. Correlation of plasma von Willebrand factor levels, an index of endothelial damage/dysfunction, with two point-based stroke risk stratification scores in atrial fibrillation. *Thrombosis Research* 2005; 116: 321–325.
28. Vischer U.M. Von Willebrand factor, endothelial dysfunction, and cardiovascular disease. *J. of Thrombosis and Haemostasis* 2006; 4: 1186–1193.
29. Verma S., Anderson T. J. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002; 105: 546–549.
30. Widlansky M.E., Gokce N., Keaney J.F., Vita J.A. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42: 1149–1160.
31. Yang Z., Ming X.F. Recent advances in understanding endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Clin. Med. Res.* 2006; 1: 53–65.

Endothelial dysfunction in patients with ischemic stroke

Z.A. Suslina, M.M. Tanashyan, M.A. Domashenko, V.G. Ionova, A.O. Chechetkin

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

Key words: ischemic stroke, endothelial dysfunction, haemostasis, cuff test, antithrombin III, von Willebrand factor.

There are different pathogenetic mechanisms underlying the polymorphism of the ischemic stroke (atherothrombosis, cardio-cerebral emboly, small vessels changes in arterial hypertension). Among these mechanisms one of the key places belongs to the disturbances of the endothelial function and haemostatic system. Today, endothelial dysfunction is believed to be a crucial step in the pathogenesis of arterial hypertension and atherosclerosis, as well as of their complications, such as ischemic stroke. The aim of this study was to evaluate the endothelial function in patients with acute ischemic stroke using biochemical (level of antithrombin III, von Willebrand factor) and ultrasound (test on

endothelial derived vasodilatation of the brachial artery) methods. It was shown that ischemic stroke occurs in the case of dysbalance of endothelial production of substances with procoagulant activity (increase in level of the von Willebrand factor) and anticoagulant activity (decrease in the antithrombin III level), i.e. they occur in the situation of endothelial dysfunction. The ultrasound markers of endothelial dysfunction were also demonstrated in patients with ischemic stroke. The endothelial dysfunction is maximal in acute phase of ischemic stroke, it takes place in all stroke subtypes and is correlated with the degree of neurological deficit.

Сотрясение головного мозга: тактика лечения и исходы

Л.Б. Лихтерман¹, А.Д. Кравчук¹, М.М. Филатова²

¹НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко РАМН, Москва

²Нейрохирургический центр Удмуртской Республики, Ижевск

В динамике проведен сравнительный анализ течения и исходов сотрясения головного мозга (СГМ) у 355 пострадавших в возрасте 16–35 лет без сопутствующей соматической и неврологической патологии, лечившихся в остром периоде черепно-мозговой травмы в стационаре (201 наблюдение) или амбулаторно (154 наблюдения). Клинические данные контролировались КТ и МРТ – исследованиями. Глубина катамнеза – 1 год после черепно-мозговой травмы. Установлено, что и у госпитализированных, и у негоспитализированных пострадавших с СГМ регресс субъективной и объективной симптоматики отмечался в одни и те же сроки (на 4–5-е сутки после травмы). По данным катамнеза, выздоровление наступило у 89% пострадавших, лечившихся в остром периоде в стационаре и у 90,3% лечившихся в остром периоде амбулаторно. У 11% пациентов I группы и 9,7% пациентов II группы в отдаленном периоде имелись последствия СГМ в виде неинвалидизирующего психовегетативного синдрома. На основании полученных результатов сделан вывод о том, что – при исключении более тяжелых форм черепно-мозговой травмы и отсутствииотягающих обстоятельств – допустимо лечение пострадавших с СГМ в остром периоде в домашних условиях.

Ключевые слова: сотрясение головного мозга, тактика лечения, исходы.

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) по своей необычайно высокой распространенности и частоте, а также значительным экономическим потерям, давно вышла за рамки сугубо медицинской проблемы и продолжает оставаться предметом разносторонних исследований во многих странах. В общей структуре черепно-мозговых повреждений преобладает легкая ЧМТ – повреждение мозга, сопровождающееся угнетением сознания пострадавшего на уровне 13 и более баллов по шкале комы Глазго (ШКГ). В соответствии с классификацией, разработанной НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, легкая ЧМТ включает сотрясение головного мозга (СГМ) и ушиб головного мозга легкой степени.

Особого внимания заслуживает СГМ, которое доминирует при черепно-мозговом травматизме, составляя в его структуре от 63 до 90% случаев [14, 16, 25, 37]. Существенно, что среди пострадавших с СГМ преобладают лица молодого и среднего возраста, т.е. наиболее активная в социально-трудовом отношении категория населения [13, 16, 17]. В США и Европе на «mild brain injury» (легкая травма головы), основу которой составляет СГМ, также приходится от 60 до 95% всех пострадавших с ЧМТ. Частота госпитализаций пострадавших с легкой ЧМТ значительна и колеблется от 132 до 367 случаев на 100 тысяч населения, что составляет от 60 до 82% всех госпитализаций по этому поводу [24, 35, 37].

В подавляющем большинстве случаев СГМ характеризуется сравнительно быстрым восстановлением самочувствия и благоприятным прогнозом. Однако частота и распространенность данного вида ЧМТ делают общие затраты, связанные с организацией помощи пострадавшим с СГМ и потерями из-за временной нетрудоспособности, довольно значительными даже при минимальном объеме диагностических и лечебных мероприятий и экономически чрезвычайно обременительными для общества и государства. Согласно данным J.F. Kraus, в США только прямые расходы на лечение одного больного с легкой ЧМТ составляют в среднем 2700 долларов, а суммарные превышают 3,9 миллиарда долларов в год [33]. По данным F. Cortbus, W. Steu-

del, в Германии затраты на лечение пострадавших в остром периоде ЧМТ в стационарных условиях превысили в 1998 году 1 миллиард немецких марок, из них на пострадавших с СГМ была затрачена почти половина всех средств, что составило 441 млн. марок [25]. Все это определяет огромную медико-социальную значимость данного вида ЧМТ и обосновывает целесообразность исследований, позволяющих углубить представления о СГМ, его течении и исходах.

На сегодняшний день клинические проявления и диагностические критерии СГМ хорошо известны, а методы нейровизуализации позволяют с достаточной надежностью распознавать очаговые формы повреждений мозга и дифференцировать их от диффузных. Однако сроки и объем лечения, а также тактика ведения пострадавших с СГМ в остром периоде и влияние указанных факторов на течение и исходы этой формы ЧМТ остаются спорными, особенно с позиций доказательной медицины.

Существуют традиции и министерские регламентации, в соответствии с которыми обязательна госпитализация пострадавших с СГМ и необходимо их стационарное лечение. Одна из причин этого – ошибочное смешение понятий сотрясения и ушиба мозга в формулировке «легкая черепно-мозговая травма». Сказывались также недостаточные диагностические возможности прошлых десятилетий, когда отсутствовали методы нейровизуализации. Сегодня клинико-диагностический комплекс позволяет с достаточной надежностью дифференцировать СГМ от очаговых ушибов.

По обобщающим данным Нейрохирургического института им. А.Л. Поленова (Санкт-Петербург, 2005), в России на долю СГМ приходится до 80% всех госпитализаций по поводу ЧМТ. При этом среди пострадавших, которым устанавливается диагноз СГМ, всегда имелись случаи отказа от госпитализации в силу различных причин (семейных, производственных и т.п.) [2, 16, 20]. Это характерно не только для России, но и для других стран. По данным Итальянского общества нейрохирургов [41], С. Boake

et al. [24], F. Cortbus, W.I. Steubel [25], в США, Германии, Италии и других странах весьма значительны группы пострадавших, которые не госпитализируются в связи с полученной травмой головного мозга, хотя сроки пребывания в стационаре при легкой ЧМТ в этих странах и так незначительны (24–72 ч). Например, в США каждый год в среднем отмечается 235 тыс. случаев госпитализаций по поводу травм головного мозга, из них на долю легкой ЧМТ приходится до 86%. В то же время около 500 тыс. пострадавших с легкой травмой мозга лечатся амбулаторно [24, 41].

Однако вопрос об эффективности амбулаторного лечения и его влиянии на исходы СГМ остается открытым.

Хотя СГМ является преимущественно обратимой клинической формой ЧМТ, разброс данных о частоте последствий после СГМ весьма широк — от 3 до 88%. По-прежнему бытует мнение о частом возникновении достаточно тяжелых инвалидизирующих последствий после перенесенного СГМ [1, 8, 14, 34], что в настоящее время подвергается справедливому сомнению. Эти данные часто базировались на ныне отвергнутой трехступенной классификации СГМ, когда нейровизуализация и подтверждение диагноза в остром периоде отсутствовали, что заведомо могло приводить к попаданию в выборку пострадавших с ушибами мозга.

Развитие нейротравматологии неизбежно привело к появлению амбулаторного наблюдения и лечения пострадавших с СГМ, разумеется, с учетом анамнеза, данных неврологического осмотра и результатов КТ. Однако, как отмечают в своем метаанализе данных литературы J.L. Geijerstam, M. Britton [31], корректных исследований, в которых бы сравнивались две стратегии лечения легкой ЧМТ — стационарная и амбулаторная, — не проведено.

Все это в конечном итоге позволило сформулировать цель исследования: изучить в сравнении течение и исходы СГМ в остром, промежуточном и отдаленном периодах ЧМТ у пострадавших 16–35 лет при стационарном и амбулаторном (при отказе от госпитализации) их лечении.

Характеристика больных и методов исследования

Работа проводилась на базе Республиканского нейрохирургического центра Удмуртской Республики (городская клиническая больница № 7, г. Ижевск). Организация оказания помощи при ЧМТ в г. Ижевске предусматривает круглосуточное поступление всех пострадавших в это единое лечебно-профилактическое учреждение, в котором функционирует отделение ЧМТ на 60 коек.

Комплексно в динамике изучено 355 пострадавших с диагнозом СГМ. Они включались в протокол исследования при соответствии следующим критериям: возраст 16–35 лет; отсутствие соматически и неврологически отягощенного анамнеза; наличие изолированной ЧМТ (допускалось сочетание с травмой мягких тканей лица, головы). Данные критерии позволили максимально исключить факторы, оказывающие существенное влияние на течение и исходы СГМ (возраст, сопутствующие заболевания и/или травмы, повторная ЧМТ). Исследование пострадавших в остром периоде проводилось в 2001–2002 годах; затем они наблюдались в промежуточном и отдаленном периодах.

С целью сравнительной характеристики все исследуемые пациенты выделены в две группы. Первая — 201 пострадавший — в остром периоде травмы получали лечение в нейрохирургическом отделении. Вторая — 154 пострадавших, отказавшихся от госпитализации и лечившихся амбулаторно. Причинами отказа от госпитализации чаще всего являлись производственные или семейные обстоятельства, а также наличие благоприятных домашних условий для амбулаторного лечения.

Группу госпитализированных пострадавших составили 152 мужчины и 49 женщин (средний возраст $25,1 \pm 1,9$ лет). Из них рабочих было 37,3%, учащихся и студентов — 28,4%, служащих — 24,9%, неработающих — 9,5%. Основной причиной СГМ были бытовые травмы (88,2%), а также дорожно-транспортные происшествия (6,2%), при этом 47,3% травм носило криминальный характер. В группу отказавшихся от госпитализации и лечившихся амбулаторно вошли 120 мужчин и 34 женщины (средний возраст $24,9 \pm 2,5$ лет). Из них рабочих было 34,4%, учащихся и студентов — 32,5%, служащих — 25,3%, неработающих — 7,8%. В этой группе также чаще всего отмечались бытовые травмы (86%), из них 40% криминальные. Обе группы достоверно не различались по полу (χ^2 , $df=1$, $p=0,6118$), возрасту (χ^2 , $df=3$, $p=0,7038$), социальному положению (χ^2 , $df=3$, $p=0,1947$), что позволило констатировать их репрезентативность и проводить сравнительную характеристику клинического течения, эффективности лечебных мероприятий и исходов СГМ (табл. 1).

Всем пострадавшим проводилось комплексное обследование, включавшее в остром периоде неврологический осмотр, обзорную краниографию, эхоэнцефалоскопию, офтальмологическое исследование, по показаниям отоневрологический осмотр и исследование ЦСЖ. Использование в остром периоде травмы методов нейровизуализации — КТ и МРТ, проведенных в группе госпитализированных у 84,6% пострадавших, в группе отказавшихся от госпитализации у 79,2% — позволило исключить очаговые повреждения головного мозга и превратить достаточно субъективный, по мнению ряда авторов, диагноз СГМ в объективный с учетом клиники и механизма травмы.

Протокол исследования в остром периоде СГМ представлен на рис. 1. Особое внимание уделялось динамике субъективной и объективной симптоматики у пострадавших. Сроки нормализации состояния, с исчезновением

таблица 1: Сравнительная характеристика пострадавших по полу и возрасту

Параметр	I группа n=201	II группа n=154	p
Распределение по полу (мужчины / женщины), %	76,1 / 23,9	77,9 / 22,1	>0,05
Распределение по возрасту (в годах)			
16–20	52 (25,9%)	46 (29,9%)	>0,05
21–25	66 (32,8%)	46 (29,9%)	>0,05
26–30	51 (25,4%)	34 (22,0%)	>0,05
31–35	32 (15,9%)	28 (18,2%)	>0,05

жалоб и регрессом неврологических признаков, сопоставлялись со сроками госпитализации и временной нетрудоспособности. В дальнейшем пациенты обеих групп были обследованы через 4–5 недель, 6 и 12 месяцев после травмы (протокол исследования в промежуточном и отдаленном периодах представлен на рис. 2). При этом анализировались жалобы больных, исследовался неврологический и соматический статус, ряду пациентов ($n=62$) через год проводилась контрольная МРТ головного мозга. Полученные данные сопоставлялись со сведениями, выявленными при анкетировании и изучении амбулаторных карт пострадавших, при этом оценивалась социально-трудовая адаптация обследуемых и учитывалось количество обращений в поликлинику, характер жалоб, впервые возникших после травмы. Исходы сотрясения головного мозга оценивались по шкале исходов ЧМТ НИИ нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко: выздоровление, легкая астения, умеренная астения, грубая астения, выраженные нарушения психики и/или двигательных функций, грубые нарушения психики, двигательных функций или зрения, вегетативное состояние, смерть. Первые 4 рубрики раскрывают и дифференцируют рубрику «хорошее восстановление» по шкале исходов Глазго.

Для выявления значимых факторов, оказывающих влияние на посттравматическую адаптацию, проводилось детальное изучение анамнеза с выявлением актуальных психотравмирующих факторов в детском, преморбидном (в течение года до травмы) и посттравматическом (в течение года после травмы) периодах. В промежуточном и отдален-

ном периодах у пострадавших изучался уровень тревожности по тесту С.Д. Spielberger [1972], адаптированного Ю.Л. Ханиным [1978]. Для объективизации выраженности головной боли применялся метод ее балльной оценки по визуальной аналоговой шкале. Для выявления клинически манифестных вегетативных нарушений использовался баллированный скрининговый опросник Российского центра вегетативной патологии [А.М. Вейн, 1991].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакетов программ Microsoft Excel и «Statistica» 6.0. Для всех переменных каждой выборки вычисляли среднее арифметическое (M), дисперсию (D), среднее квадратическое отклонение (σ), ошибку средней (m). Тестирование выборки на соответствие нормальному распределению проводилось с помощью одновыборочного теста Колмогорова – Смирнова. Для оценки достоверности различий непрерывных величин использовали критерий Стьюдента (t), для частотных показателей использовали критерий χ^2 – Пирсона с поправкой Йетса или точным критерием Фишера, при внутригрупповом сравнении применяли критерий Мак Немара.

Результаты

Проведен сравнительный анализ СГМ в остром, промежуточном и отдаленном периодах у двух групп пострадавших: I – первично госпитализированных и II – лечившихся амбулаторно.



рис. 1: Протокол изучения острого периода сотрясения головного мозга

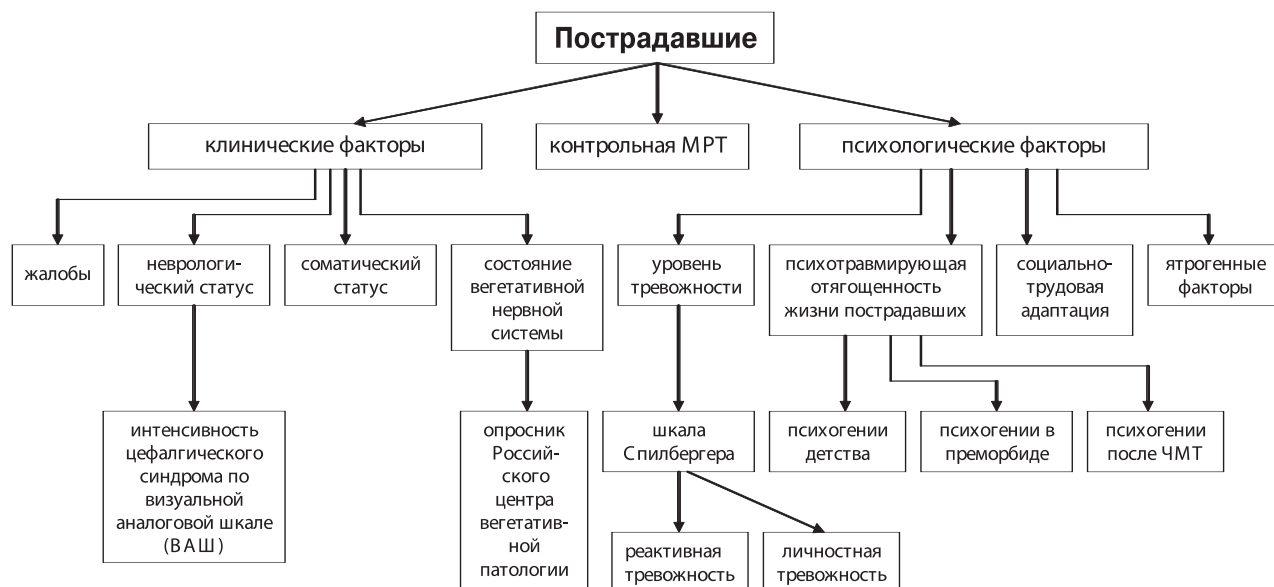


рис. 2: Протокол изучения промежуточного и отдаленного периодов сотрясения головного мозга

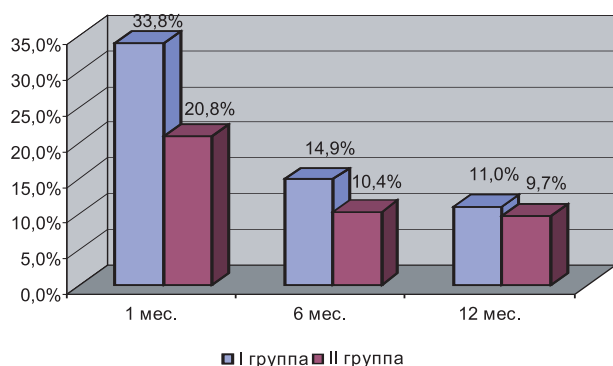


рис. 3: Сравнительный анализ частоты встречаемости последствий СГМ у пострадавших обеих групп

Острый период

По кардинальным признакам, свидетельствующим о СГМ, нарушению сознания и наличию амнезии пациенты обеих групп не отличались друг от друга. В I группе нарушение сознания в течение нескольких секунд–минут отмечалось у 87,6%, во II – у 81,8% ($p=0,1323$). У пострадавших обеих групп выявлялась ретро- и антероградная амнезия: в 52,7% случаев в I группе, в 52,6% – во II группе ($p=0,9793$). Длительность амнезии обычно составляла минуты и не превышала 1 часа.

При поступлении все пострадавшие с СГМ были в ясном сознании, что соответствовало 15 баллам по шкале комы Глазго. Основные жалобы у госпитализированных и негоспитализированных пострадавших достоверно не отличались: головная боль – у 92 и 90,9%, тошнота – у 76,6 и 67,5%, общая слабость – у 75 и 75,3%, головокружение несистемного характера – у 69,2 и 77,3%, однократная рвота – у 33,3 и 36,4%.

Регресс субъективной симптоматики у большинства пострадавших обеих групп наступал на 4–5-е сутки с момента травмы. При этом наиболее стойкими были жалобы на головную боль и общую слабость, вялость. У 5% госпитализированных пострадавших и 7% лечившихся амбулаторно цефалгический синдром наблюдался более 6 суток (6–14 дней) и в сочетании с астеническими проявлениями был основной причиной плохого самочувствия, удлинявшего сроки временной нетрудоспособности.

При неврологическом осмотре выявлялась мягкая разнобразная симптоматика, более четкая в первые часы и сутки после травмы: мелкокоразмашистый горизонтальный нистагм (в 43,8% в I группе и 40,9% во II группе), атаксия статическая и динамическая (в 44,3% в I группе и 33,8% во II группе), анизо- или гиперрефлексии сухожильных рефлексов (в 34,8% в I группе и 38,9% во II группе), симптом Гуревича–Манна (в 25% случаев в обеих группах). Аналогично не было достоверных отличий у пострадавших обеих групп и по симптомам поражения вегетативной нервной системы: бледность кожных покровов (52,7 и 57,8%), тахикардия (48,5 и 37,7%), артериальная гипертензия (30,8 и 25,3%), гипергидроз ладоней (24,9 и 27,9%), артериальная гипотензия (22,9 и 18,8%).

При проведении КТ и МРТ в остром периоде СГМ (1-е сутки) у пострадавших обеих групп не было обнаружено травматических повреждений вещества мозга и ликворосодержащих внутричерепных пространств. Следует отметить, что у 15 пострадавших I группы и 8 пострадавших II группы были выявлены так называемые нетравматические «находки» (и варианты развития).

Хорошее самочувствие, сочетающееся с регрессом основной неврологической симптоматики, в группе госпитализированных пациентов отмечалось в среднем на $4,2 \pm 1,1$ -е сутки, в группе отказавшихся от госпитализации в среднем на $4,05 \pm 0,9$ -е сутки с момента получения травмы. Также не выявлено достоверно значимых отличий при сравнении

сроков временной нетрудоспособности, составивших $15,1 \pm 2,1$ суток у госпитализированных пострадавших и $14,5 \pm 3,8$ суток у лечившихся амбулаторно. При этом сроки госпитализации в I группе в среднем равнялись $6,7 \pm 1,0$ койко-дням.

При анализе объема лечебных мероприятий, выявлено совпадение основных групп препаратов, назначаемых врачами как стационара, так и амбулаторной практики (анальгетики, дегидратирующие средства, ноотропные, седативные, вазоактивные препараты, витамины, антиоксиданты). При этом, однако, имелись отличия по частоте их применения: врачами стационара достоверно чаще назначались анальгетики и дегидратирующие средства (в 92% случаев). Врачами же амбулаторного звена анальгетические препараты назначались в 44,8% ($p < 0,0001$), дегидратирующие средства в 29,9% случаев ($p < 0,0001$).

Наличие той или иной мягкой быстрообратимой рассеянной неврологической симптоматики не оказывало, по полученным нами данным, существенного влияния на нормализацию состояния пострадавших обеих групп в остром периоде СГМ.

Промежуточный и отдаленный периоды

Количество пострадавших с последствиями СГМ через месяц после травмы среди госпитализированных составило 68 (33,8%) человек, среди отказавшихся от госпитализации — 32 (20,8%).

В структуре последствий СГМ в промежуточном периоде травмы наиболее частым субъективным проявлением были жалобы на головную боль (60,3% случаев в I группе и 53,1% случаев во II группе). В этом периоде у пострадавших обеих групп преобладали головные боли мышечного напряжения и их сочетание с сосудистыми головными болями (более 60% случаев в той и другой группе). Полученные данные о хронизации посттравматической головной боли и значительной частоте цефалгии мышечного напряжения в ее структуре свидетельствуют о включении в формирование клинической картины посттравматического периода СГМ факторов, непосредственно не связанных с травматическим повреждением головного мозга, а именно психологических, социальных и ятрогенных [5, 6, 13].

Не было различий между группами по частоте жалоб на снижение памяти, рассеянность, затруднение концентрации внимания (у госпитализированных пациентов — 41,2%, у амбулаторных — 40,6% случаев), а также по астеническим проявлениям — 51,5% случаев в I группе, 50,0% во II группе. В то же время у пострадавших, в остром периоде травмы лечившихся в стационаре, достоверно чаще встречались жалобы на расстройства сна в виде ин- и постсомнических нарушений — 47% в I группе по сравнению с 25% во II ($p < 0,05$). Значительно отличались группы по количеству пострадавших, у которых отмечались изменения в эмоциональной сфере (проявлявшиеся вспыльчивостью, раздражительностью, колебаниями настроения, не свойственными пациентам до травмы). Пострадавшие, находившиеся в остром периоде СГМ в домашних условиях, предъявляли такие жалобы значительно реже, чем лечившиеся в стационаре: в I группе — 50,0%, во II — 21,9% ($p < 0,01$).

При обследовании пострадавших обеих групп объективных симптомов поражения вегетативной нервной системы не было выявлено. Вместе с тем в промежуточном периоде травмы, по данным анализа скринингового опросника пострадавших, частота встречаемости синдрома вегетативной дистонии (СВД) в обеих группах статистически достоверно не отличалась (61,8% в I группе и 68,8% во II — $p > 0,05$). Также не обнаружено различий по количественной оценке СВД: средняя сумма баллов по опроснику А.М. Вейна у пациентов I группы равнялась 21,8, у пациентов II группы — 22,25.

Таким образом, в клинической картине промежуточного периода СГМ у представителей обеих групп доминировали изменения субъективного характера и вегетативные нарушения.

При обследовании пострадавших с СГМ в отдаленном периоде травмы выявлено, что по числу больных, отмечавших какие-либо отклонения в самочувствии, уже через 6 мес. достоверно не было отличий между группами (14,9 и 10,4%), а через 12 месяцев эти показатели практически сравнялись (11 и 9,7%) (рис. 3).

Через год после травмы в структуре последствий СГМ у пострадавших обеих групп сохранялось доминирование цефалгического синдрома, который встречался у 58,3% в I группе и у 53,3% во II группе ($p > 0,05$). При этом по-прежнему преобладали головные боли напряжения и их сочетание с сосудистыми головными болями. Нарушения памяти отмечали 45,5% пациентов в I группе и 33,3% во II ($p > 0,05$). Вместе с тем среди госпитализированных пациентов достоверно чаще выявлялись жалобы астенического характера (в I группе 50,0%, во II — 13,3%, $p < 0,05$), нарушения сна и эмоциональной сферы (в I группе 36,4%, во II — 6,7%, $p < 0,01$).

Сравнительный анализ вегетативных нарушений в отдаленном периоде травмы показал, что между обеими группами нет достоверно значимых различий ни по количеству пострадавших с СВД (22,7% и 26,7% соответственно в I и II группах, $p > 0,05$), ни по частоте представленности симптомов поражения вегетативной нервной системы. Наиболее часто пациенты обеих групп отмечали склонность к побледнению лица и повышенную потливость.

Всем, кто предъявлял жалобы через 12 месяцев после травмы, а также 15 пострадавшим I группы и 10 пострадавшим II группы, отнесенным по шкале исходов ЧМТ НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко к группе выздоровевших, проведено контрольное МРТ-исследование. При этом какой-либо посттравматической патологии не выявилось.

Итак, благоприятные течение и исходы СГМ по результатам катamnестического наблюдения в течение года констатированы у 179 (89,0%) госпитализированных и 139 (90,3%) отказавшихся от госпитализации пострадавших, что позволяет отнести их к группе выздоровевших по шкале исходов ЧМТ НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. У 37 (10,4%) человек через год после травмы выявлялись различные нарушения неинвалидирующего характера в связи с перенесенным СГМ (в виде синдромов: цефалгического, астенического, когнитивных нарушений, диссомнических расстройств, изменений эмоциональной сферы, а также вегетативных расстройств).

Психотравмирующие ситуации

Сравнительный анализ частоты и структуры психотравмирующих ситуаций у пострадавших, предъявлявших жалобы в отдаленном периоде СГМ, показал, что у большинства из них в обеих группах (в I — 81,8%, во II — 86,7%) имелись психогении в тот или иной период жизни, что значительно превышало показатели частоты встречаемости психотравмирующих факторов в анамнезе выздоровевших пострадавших (35,0%, $p < 0,001$).

При этом с одинаковой частотой у пострадавших с последствиями СГМ встречались психогенные ситуации, возникшие в детстве (в I группе — в 9,1% наблюдений, во II — в 13,3%) либо непосредственно после травмы (в I группе — в 18,2% наблюдений, во II — в 20,0%). Особенно часто среди пострадавших отмечалось сочетание психогений в различные периоды жизни (включая преморбидный): в I группе — в 50,0% наблюдений, во II — в 53,4%. Следует отметить, что ятрогенные факторы у пострадавших, лечившихся в стационаре, встречались значительно чаще (59%), чем у тех, кто лечился в остром периоде амбулаторно (6,7%; $p < 0,0001$). Ятрогения главным образом была обусловлена затянувшимся стационарным лечением, а также сформировавшимися у пострадавших представлениями о неперенных «грозных последствиях ЧМТ».

В хронизации психовегетативного синдрома несомненно участие личности пострадавшего. Анализ результатов теста Спилбергера показал высокий уровень личностной тревожности (ЛТ) у пациентов с последствиями СГМ в обеих группах, составивший в среднем 47,9 балла в I группе и 46,4 балла во II группе на протяжении всего периода наблюдения. Это статистически достоверно превышало ($p < 0,01$) аналогичный показатель у пострадавших, считавших себя практически здоровыми и полностью адаптированными в социуме после перенесенной ЧМТ (35,5 балла).

Уровень реактивной тревожности (РТ) в обеих группах статистически достоверно ($p < 0,001$) превышал данный показатель в промежуточном периоде травмы по сравнению с выздоровевшими пострадавшими (46,1 балла в I группе, 44,5 балла во II и 37,2 балла у выздоровевших). В отдаленном периоде проявилась тенденция к снижению уровня реактивной тревожности, и к концу периода наблюдения показатели РТ у пострадавших статистически достоверно не отличались от группы выздоровевших (соответственно 40,8 и 38,6 балла).

Таким образом, для пострадавших с последствиями СГМ характерно повышение уровня личностной и реактивной тревожности в промежуточном периоде травмы, что, кроме особенностей личности, по-видимому, отражает трудности их семейной и трудовой адаптации. Сохранение высокого уровня личностной тревожности на всем протяжении посттравматического периода свидетельствует о закреплении сложившегося в промежуточном периоде тревожного поведенческого стереотипа, способствуя, по нашему мнению, хронизации посттравматических нарушений. Больные, перенесшие СГМ, начинали более внимательно «прислушиваться» к своему организму и воспринимали физиологический «шум» как патологию. Важное значение имел и такой фактор, как ожидание возможного осложнения. Замыкался своеобразный порочный круг, в котором тревожное ожидание усиливало соматические симптомы, а последние еще более усиливали тревогу за свое здоровье.

Вместе с тем показатели реактивной тревожности, приближающиеся к таковым у здоровых людей, отражают возможности дальнейшего восстановления нарушенных функций у данной категории пострадавших.

Обсуждение

Результаты проведенных исследований позволяют обсудить ряд важных медицинских, психологических и социальных аспектов, связанных с клиническим течением СГМ во всех его периодах.

Как мы уже отмечали, в большинстве работ изучают суммарно всю легкую ЧМТ, не выделяя отдельно СГМ. Но надо учитывать, что хотя СГМ и ушиб мозга легкой степени тяжести классификационно объединены в рубрику «легкая ЧМТ», патоморфология их различна. СГМ относится к легкой форме диффузного аксонального повреждения, а ушиб мозга легкой степени — к очаговым повреждениям. Поэтому более корректно их раздельное изучение.

Сравнительный анализ результатов обследования в остром периоде СГМ госпитализированных и негоспитализированных пострадавших не выявил между ними существенных различий. Установлено, что в первые дни после СГМ тяжесть состояния пострадавших была обусловлена выраженностью таких признаков, как головная боль, головокружение, тошнота, слабость.

Сроки регресса субъективной симптоматики у большинства пострадавших обеих групп — в среднем на 4–5-е сутки — соответствуют данным тех авторов, которые изучали течение острого периода СГМ у пациентов в возрасте до 35 лет без отягощенного анамнеза [2, 21].

Следует отметить, что субъективные симптомы при СГМ могут держаться длительное время по разным причинам. Это могут быть установочные причины (связанные с судебно-медицинской экспертизой или бытовыми обстоятельствами) и обусловленные психогенной реакцией на происшедшее. Под влиянием ЧМТ у пострадавших может обостриться различная дотравматическая церебральная или соматическая патология. Наличие в анамнезе ранее перенесенной ЧМТ также влияет на продолжительность головных болей и другой субъективной симптоматики при СГМ [18, 19].

Полученные результаты подтверждают данные других исследователей о наличии при СГМ полиморфной «пестрой», нестойкой симптоматики поражения нервной системы при преобладании нарушений со стороны вегетативной нервной системы, а часто и о единственном их «звучании» в клинике острого периода СГМ [1, 7, 9, 22, 24, 41]. Многочисленные исследования свидетельствуют о вегетативно-сосудистой дисфункции различной степени выраженности у большинства пострадавших с СГМ, что в свое время позволило называть ЧМТ «вегетативным шоком» [7, 9, 12, 21].

Как свидетельствуют данные литературы, симптомы поражения ЦНС в острый период СГМ очень нестойки: уже к 4-м суткам после травмы признаки недостаточности анимальной нервной системы выявляются менее чем у половины пострадавших, а через неделю — у 20% [7, 9, 22].

Важно, что сроки восстановления обычного самочувствия в сочетании с регрессом неврологической симптоматики у

пострадавших с СГМ не зависели от того, был ли пациент госпитализирован или лечился амбулаторно. Следует отметить, что сроки временной нетрудоспособности также статистически достоверно не отличались в I и II группах (в среднем в I группе $14,9 \pm 2,7$ сут., во II – $14,5 \pm 3,8$ сут.).

При анализе объема лечебных мероприятий отмечено совпадение основных групп препаратов, рекомендованных врачами как стационара, так и амбулаторной практики. Однако первыми значительно чаще назначались дегидратирующие препараты и анальгетики ($p < 0,05$). Статистически достоверных различий по применению других групп препаратов не обнаружено.

При анкетировании выявлен тот факт, что пострадавшие с СГМ, лечившиеся в стационаре, были более ответственны и дисциплинированы в плане приема лекарственных препаратов, в то время как проходившие курс лечения в амбулаторных условиях на фоне быстрого улучшения самочувствия принимали лекарства несистематически, от случая к случаю. Исходя из полученных данных, не прослеживалась четкая зависимость результатов лечения СГМ в остром периоде от объема медикаментозной терапии, получаемой пострадавшими с СГМ.

Итак, анализ динамики субъективных и объективных симптомов позволяет отметить, что клиническое течение острого периода СГМ в обеих группах пострадавших не имело каких-либо статистически достоверных существенных отличий.

Такая терапия пострадавших с легкой ЧМТ в остром периоде до сих пор составляет предмет дискуссий. При изучении легкой ЧМТ в США было выявлено, что средняя длительность пребывания в госпитале пациентов, имевших при поступлении 13–14 баллов по шкале комы Глазго, составляет 3 дня, а имевших 15 баллов – 2 дня [24, 26, 34]. Концептуально основная задача госпитализации при легкой ЧМТ состоит в том, чтобы исключить более тяжелую травму. По мнению ряда авторов, пострадавших с СГМ следует госпитализировать для наблюдения на 24–48 часов, в течении которых проводится тщательное неврологическое обследование, КТ, рентгенография черепа, при необходимости – другие исследования. В дальнейшем пострадавший в ясном сознании при отсутствии тяжелой головной боли, очаговых и менингеальных симптомов может быть отпущен домой при наличии благоприятных условий и возможности срочного возвращения в стационар при ухудшении самочувствия [38, 41]. Эта тенденция к максимально возможному укороченному пребыванию больных с легкой ЧМТ в стационаре (при условии продолжения наблюдения за ними в амбулаторных условиях) обосновывается тем, что возвращение их в привычную для них среду способствует более быстрой реабилитации. Напротив, необоснованное длительное нахождение в стационаре с постоянным напоминанием персонала об опасности нарушения постельного режима считается очевидной ошибкой с негативным ятрогенным воздействием.

Как показывает практика, все большее количество пострадавших с легкой ЧМТ – после исключения очаговых повреждений мозга – наблюдаются и лечатся амбулаторно [24, 41]. Во многих отечественных лечебных учреждениях сроки пребывания в стационаре пострадавших с СГМ до сих пор составляют 7–10 дней с обязательным назначением при этом строгого постельного режима. Так, например,

В Санкт-Петербурге средняя длительность лечения больных с СГМ в стационаре составила в среднем $9,45 \pm 0,36$ календарных дня [16]. Данный подход объясняется тем, что отсутствие стационарного лечения или его неполноценность в остром периоде СГМ является одной из основных причин возникновения различных посттравматических расстройств. Если пострадавший с СГМ выписан из стационара в первые 3–5 дней после травмы, то в дальнейшем возможны стойкие функциональные расстройства, которые приводят порой к инвалидности [3, 8, 12, 23].

В тоже время J.R. de Kruijk et al. [34] провели исследование, в котором наблюдались две группы пострадавших с легкой ЧМТ: в одной из них пациентам был рекомендован постельный режим в течение 6 суток, в другой таких рекомендаций не давалось. Полученные результаты свидетельствовали об отсутствии достоверной разницы в исходах легкой ЧМТ через 6 месяцев после травмы между пострадавшими, соблюдавшими постельный режим, и теми, кому он не был назначен.

СГМ является преимущественно обратимой клинической формой ЧМТ. Поэтому 80–97% наблюдений СГМ при отсутствииотягощающих травму обстоятельств завершаются клиническим выздоровлением пострадавших [4, 28]. Так, по данным Ю.Л. Курако и соавт., обследование пострадавших через 1–1,5 месяца после СГМ показало, что лишь у 19,5% из них обнаруживались умеренно выраженные вегетативно-сосудистые нарушения [12]. В то же время в работе В.Н. Алисова [2] приводятся цифры временной нетрудоспособности пострадавших с СГМ, которые свидетельствуют о том, что только около 60% пациентов через месяц после травмы смогли вернуться к выполнению своих профессиональных обязанностей. В течение нескольких месяцев после травмы примерно 40% пострадавших отмечают последствия перенесенной легкой ЧМТ, проявляющиеся головной болью, головокружением, эмоционально-вегетативными и когнитивными нарушениями при наличии или отсутствии микроорганической неврологической симптоматики [11, 13, 23]. По данным Р.В. Letarte [35], 82% пострадавших с легкой ЧМТ возвращаются к труду в течение от 1 до 6 месяцев, причем, данные показатели не имеют статистически достоверных отличий от аналогичных в группе больных, перенесших общую травму.

Необходимо учитывать, что даже современные исследования по исходам легкой ЧМТ, где главным ее критерием в остром периоде является констатация 13–15 баллов по шкале комы Глазго, оказываются несостоятельными. При таком подходе в группу «легкая ЧМТ» попадает как истинное СГМ, так и переломы черепа, оболочечные гематомы, очаговые ушибы, обнаруживаемые затем на КТ или МРТ [29, 40]. Естественно, что изучение последствий легкой ЧМТ при неадекватных ее критериях в остром периоде даст утяжеленные результаты. Так, по данным S. Deb и соавт. [27], оценивших нейропсихиатрические последствия спустя 1 год после легкой ЧМТ у 148 пациентов (средний возраст – 39,5 года), у 2,9% была грубая инвалидизация, у 25,5% – умеренная, у 69,3% – хорошее восстановление по шкале исходов Глазго.

Соотнесем представленную выборку с данными D.H. Williams и соавторов [43]. Они в сравнительном исследовании установили, что при легкой ЧМТ хорошее восстановление наблюдается в 97,1% случаев и только в 2,9% – умеренная инвалидизация.

Не случайно ряд авторов [37, 43] предлагают относить к легкой ЧМТ те наблюдения, которые по шкале комы Глазго оцениваются в 14–15 баллов. При 13 баллах в разряд легкой ЧМТ часто попадает среднетяжелая травма, что подтверждают находки на краниограммах, КТ и МРТ. И поэтому исходы существенно ухудшаются.

В нашем исследовании помимо строгих критериев отбора все пострадавшие при поступлении имели уровень сознания, соответствующий 15 баллам по шкале комы Глазго. КТ и МРТ, проведенные у 84,6% госпитализированных пострадавших и у 79,2% лечившихся амбулаторно, дали возможность исключить более тяжелые формы повреждения головного мозга. Все это в конечном итоге позволяет считать полученные результаты достоверными, а выводы о течении и исходах сотрясения головного мозга — корректными.

По данным литературы и полученным нами результатам, основными синдромами промежуточного и отдаленного периодов СГМ являются астенические и вегетативные нарушения. При этом наиболее ярко симптоматика прослеживается в промежуточном периоде травмы [6, 11, 15, 23]. При его изучении нами было отмечено, что спустя 2–3 недели после нормализации самочувствия у определенной категории пострадавших (в среднем 28% от всей группы исследуемых) вновь возникает ряд жалоб, выявляемых в большинстве случаев при анкетировании и активном опросе. Дальнейший анализ позволил выявить факторы, способствующие их возникновению.

В большинстве случаев (90%) пострадавшие были жертвами несчастного случая или криминальной травмы. В дальнейшем данный факт, являющийся сам по себе стрессогенным, мог, по нашему мнению, оказывать существенное влияние на течение посттравматического периода, «провоцируя» формирование (вольно или невольно) определенной рентных установок у пострадавших. При сравнении с контрольной группой, в которую вошли пострадавшие, не предъявлявшие жалоб через месяц после ЧМТ, установлено, что число жертв криминальной травмы среди них достоверно меньше и составляет лишь 30% ($p < 0,0001$).

Зафиксированные в 68% наблюдений судебные разбирательства по поводу травмы, а также наличие в 49% этих случаев нанесения ЧМТ эмоционально значимым для пострадавшего лицом, способствовали, по нашему мнению, хронизации жалоб, в особенности на посттравматическую головную боль. В тоже время в группе выздоровевших судебные разбирательства отмечены всего в 17% случаев ($p < 0,0001$), при этом в большинстве своем (в 88%) травма была нанесена неизвестными лицами. Мнение ряда авторов [6, 11, 13, 15] о том, что ведущая роль в социальных исходах после ЧМТ принадлежит состоянию психической сферы пострадавших, согласуется с нашими результатами и суждениями.

При анализе особенностей личности пострадавших с последствиями СГМ было выявлено, что 76% из них были пессимистически настроены, фиксированы на заболевании, стремились к повторным курсам лечения. Для сравнения укажем, что в группе выздоровевших данные личностные установки отмечены лишь у 9% ($p < 0,0001$).

Как уже было отмечено, группы пострадавших, лечившихся стационарно и амбулаторно, не отличались по возрасту,

полу, основным клиническим признакам. Сроки временной нетрудоспособности у них также не имели достоверных отличий, составляя у лечившихся в стационаре $15,1 \pm 2,1$ дня, у лечившихся амбулаторно — $14,5 \pm 3,8$ дня. При этом выявлено достоверно большее ($p < 0,001$) количество пациентов, предъявлявших жалобы через месяц, среди получавших лечение в стационаре. Анализируя причины, мы установили, что у 1/3 из них койко-день превышал среднестатистический и равнялся в среднем 10–14 суткам, при этом показания для столь длительного стационарного лечения при данном виде ЧМТ (плохое самочувствие пациентов, отсутствие регресса неврологической симптоматики) отсутствовали. У 1/4 части пациентов этой же группы в процессе госпитализации сформировалось стойкое представление о непереносимости «грозных последствиях ЧМТ». Данные опасения были вынесены, по словам пациентов, из бесед с окружающими, в т.ч. с врачами, средним медицинским персоналом, а также из разговоров с другими больными, и могли повлиять на формирование психовегетативного синдрома.

При изучении экономической составляющей проблемы были рассчитаны прямые (медицинские) расходы, связанные с лечением пострадавших с СГМ в условиях нейрохирургического стационара и в амбулаторно-поликлинических условиях. Прямые расходы рассчитывались по медико-экономическим стандартам стационарной и амбулаторно-поликлинической помощи больным данной категории. При этом у пациентов обеих групп учитывалось среднее число посещений на одного больного в течение года после травмы (включая острый период), связанных с ЧМТ, а у пациентов I группы — средние сроки их пребывания в стационарных условиях.

Проведенный анализ расходов показал, что при ведении пострадавших с СГМ в условиях нейрохирургического стационара в среднем в течение года на одного пациента затрачивается в 11,3 раза больше средств, чем при наблюдении этой же категории в амбулаторных условиях. Понятно, что необходимо дальнейшее изучение экономической составляющей разных вариантов лечения СГМ. Однако подчеркнем, что главным, безусловно, является создание таких организационных форм лечения ЧМТ, которые бы обеспечивали лучший клинико-социальный эффект.

Заключение

Итак, клиническое течение острого периода сотрясения головного мозга у пострадавших 16–35 лет без сопутствующей соматической и неврологической патологии практически не зависит от условий наблюдения в этом периоде ЧМТ — в стационаре или амбулаторно. Нормализация состояния и регресс неврологической симптоматики в остром периоде у госпитализированных отмечаются в среднем на $4,2 \pm 1,1$ -е сутки, у лечившихся амбулаторно — в среднем на $4,05 \pm 0,9$ -е сутки с момента травмы.

Благоприятные исходы СГМ, по результатам катамнестического наблюдения, в течение года отмечаются у 89,6% пострадавших, что позволяет отнести их к группе выздоровевших. Количество пострадавших с последствиями СГМ в отдаленном периоде (через год после ЧМТ) составляет 11,0% у лечившихся стационарно и 9,7% у лечившихся амбулаторно. При этом выявленные последствия СГМ у наблюдаемой категории пострадавших, соответствуя по шкале исходов ЧМТ НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бур-

денко астении легкой или умеренной степени, не приводят к инвалидизации и смене места работы/учебы.

Полученные в результате преемственного наблюдения пострадавших с СГМ в остром, промежуточном и отдаленном периодах ЧМТ данные свидетельствуют о выздоровлении 89,0% госпитализированных пострадавших и 90,3% лечившихся амбулаторно. У остальных пациентов с СГМ отмечены последствия неинвалидирующего характера. Это обосновывает вывод о том, что сам по себе факт госпитализации пострадавших с СГМ без отягощенного преморбида не оказывает какого-либо существенного влияния на течение и исходы СГМ.

По мнению многих современных зарубежных и некоторых отечественных исследователей, СГМ — это амбулаторная

травма и поэтому подлежит преимущественному лечению на дому. При этом необходимо неукоснительно соблюдать следующие условия:

- Тщательный неврологический осмотр, обязательно подкрепленный данными КТ или МРТ для исключения очагового повреждения мозга.
- Оценка клинического состояния больного с учетом его возраста и преморбида, не требующего активной медикаментозной терапии.
- Благоприятные домашние условия в сочетании с возможностью периодического врачебного контроля и срочной госпитализации при ухудшении состояния.

Список литературы

1. Акимов Г.А. Особенности течения последствий нетяжелых черепно-мозговых травм у лиц молодого возраста. Военно-мед. журн. 1993; 1: 31–39.
2. Алисов В.Н. Клинический и трудовой прогноз при легкой закрытой черепно-мозговой травме у шахтеров. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1987.
3. Анашкина С.А. Отдаленные последствия закрытых черепно-мозговых травм (распространенность, клинические проявления, амбулаторное лечение). Дис. ... канд. мед. наук. Саранск, 1991.
4. Васин Н.Я. Сотрясение головного мозга. В кн.: Петровский Б.В. (ред.) Большая медицинская энциклопедия. Т. 24, 3-е издание, М.: Советская энциклопедия, 1985: 28–33.
5. Вейн А.М., Колосова О.А., Яковлев Н.А. и др. Головная боль (классификация, клиника, диагностика, лечение). М., 1999.
6. Воробьева О.В., Вейн А.М. Посттравматические головные боли. Consilium medicum 1999; 2: 73–75.
7. Воскресенская О.Н., Терещенко С.В., Шоломов И.И. Объективные характеристики острого периода сотрясения головного мозга. Нейрохирургия 2003; 4: 31–35.
8. Волошин П.В. Диагностика и принципы лечения сотрясения головного мозга и ушиба головного мозга легкой степени. Метод. рекомендации Харьковского НИИ неврол. и психиатр. Харьков, 1989.
9. Елфимов А.В. Состояние вегетативной нервной системы в остром периоде легкой черепно-мозговой травмы. Дис. ... канд. мед. наук. Ярославль, 1998.
10. Жулев Н.М., Яковлев Н.А. Легкая черепно-мозговая травма и ее последствия. М., 2004.
11. Коваленко А.П. Вегетативные расстройства у больных с последствиями черепно-мозговой травмы. Дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2001.
12. Курако Ю.Л., Букина В.В. Легкая закрытая черепно-мозговая травма. Киев: Здоров'я, 1989.
13. Левин О.С., Черняк З.В. Черепно-мозговая травма и посткоммоционный синдром. Обзорение книги: Head injury an postconcussive syndrome. M. Rizzo, D. Tranel (eds). Churchill—Livingstone, 1996, 533 p. Неврол. журн. 1997; 5: 53–59.
14. Лихтерман Л.Б. Черепно-мозговая травма. М.: Медицинская газета, 2003.
15. Магалов Ш.И., Пашаева Т.С. Последствия легких закрытых черепно-мозговых травм: вопросы терминологии и классификации. Неврол. журн. 2002; 6: 16–19.

16. Могучая О.В. Эпидемиология черепно-мозговой травмы среди взрослого населения, вопросы профилактики и научное обоснование организации лечебно-профилактической помощи в крупном городе (на модели Санкт-Петербурга). Дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1993.
17. Непомнящий В.П., Лихтерман Л.Б., Ярцев В.В. и др. Эпидемиология черепно-мозговой травмы. В кн.: Коновалов А.Н., Лихтерман Л.Б., Потапов А.А. (ред.). Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. Т.1. М.: «Антидор», 1998: 129–147.
18. Педаченко Е.Г. Черепно-мозговая травма и сопутствующая соматическая патология. В кн.: Коновалов А.Н., Лихтерман Л.Б., Потапов А.А. (ред.). Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. Т.2. М.: «Антидор», 2001: 649–658.
19. Ромоданов А.П. Черепно-мозговая травма и общесоматическая патология. Киев: Здоров'я, 1992.
20. Саркисян Б.А., Бастуев Н.В. Сотрясение головного мозга. Новосибирск: Наука, 2000.
21. Стукалюк В.И. Клинико-гемодинамические нарушения при сотрясении головного мозга у больных отдельных возрастных групп. Дис. ... канд. мед. наук. Симферополь, 1990.
22. Фомичев В.В. Клинико-психофизические и метаболические нарушения в остром периоде легкой черепно-мозговой травмы и их коррекция. Дис. ... канд. мед. наук. Тверь, 2001.
23. Хозяинов В.В. Отдаленные последствия закрытых черепно-мозговых травм (клинико-ПЭГ и КТ сопоставление). Дис. ... канд. мед. наук. Киев, 1988.
24. Boake C., McCauley S.R., Pedroza C. et al. Lost Productive Work time after mild to moderate traumatic brain injury with and without hospitalization. Neurosurgery 2005; 56: 994–999.
25. Cortbus F., Steubel W.I. Epidemiology of Head Injuries in Germany. Neurotrauma. (Proceedings of the 6th EMN Congress. Moscow, Russia, 14–17 May, 2001). The N.N. Burdenko Neurosurgery Institute, Moscow, 2002: 69–82.
26. Cushman J.G., Agarwal N. et al. Practice management guidelines for the management of mild traumatic brain injury: the EAST practice management guidelines work group. J. Trauma 2001; 51: 1016–1026.
27. Deb Shoumitro, Lyons Ita, Koutzoukis Charis. Neuropsychiatric sequelae one year after a minor head injury. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1998; 65: 899–902.
28. Dikmen S., McLean A., Temkin N. Neuropsychological and psychological consequences of minor head injury. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1986; 49: 1227–1232.
29. Feinstein A., Rapoport M. Mild traumatic brain injury: the silent epidemic. Can. J. Public Health 2000; 91: 325–332.
30. Fucuda K., Tanno H., Okimura Y. et al. The blood-brain drier dis-

ruption to the early period after brain injury in rats. *J. Neurotrauma* 1995; 12: 315–324.

31. *Geijerstam J.-L., Britton M.* Mild head injury – mortality and complication rate: meta-analysis of findings in a systematic literature review. *J. Acta Neurochirurgica* 2003; 145: 843–850.

32. *Greenberg M.S.* Nandbook of Neurosurgery. Third Edition. Greenberg Graphics, Inc. Lakeland, Florida, USA, 1994.

33. *Kraus J.F.* Neurotrauma. Chapter 2. Epidemiology of brain injury. Ed. R. Narayan et al. McGraw Hill, USA, 1996: 13–30.

34. *de Kruijk J.R., Leffers P. et al.* Effectiveness of bed rest after mild traumatic brain injury: a randomized trial of no versus six days of bed rest. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2002; 73: 167–72.

35. *Letarte Peter B.* What is the outcome of patients with mild, moderate or severe traumatic brain injury. Neurotrauma. Evidence-based answers to common questions. Alex B. Valadka, Brian T. Andreus. «Thieme», New-York – Stuttgart, 235–242.

36. *Mandel S., Sataloff R., Shapiro S.* Minor head trauma. Berlin, 1993; 8–44.

37. *Murshid W.R.* Management of minor head injuries: admission criteria, radiological evacuation and treatment of complications. *Acta Neurochirurgica* 1998; 140: 47.

38. National Center for Injury Prevention and Control, Centers for

Disease Control and Prevention: Report to Congress on mild traumatic brain injury in the United States. Steps to prevent a serious public health problem. Atlanta, Centers for Disease Control and Privention, 2003.

39. *Sherman C., Stein, Mark G. Burnett.* When are computed tomography scans and skull X-rays indicated for patients with minor head injury? Neurotrauma. Evidence-based answers to common questions. Alex B. Valadka, Brian T. Andreus. «Thieme», New-York – Stuttgart, 19–24.

40. *Stein S.C., Ross S.E.* The value of computed tomographic scans in patients with low-risk head injury. *Neurosurgery* 1990; 26: 638–640.

41. The Study Group on head injury of the Italian Society for neurosurgery: guidelines for minor head injured patients' management in adult age. *J. Neurosurg. Sci.* 1996; 40: 11–15.

42. *Tiret L., Hausher E., Thicoipe M. et al.* The epidemiology of head trauma in Aguitane, France, 1986. A community-base of study of hospital admissions and death. *International J. Epidemiol.* 1990; 19: 133–140.

43. *Williams D.H., Levin H.S., Eisenberg H.M.* Mild head injury classification. *Neurosurgery* 1990; 27: 422–428.

Brain concussion: treatment and outcomes

L.B. Likhтерman¹, A.D. Kravchuk¹, M.M. Filatova²

¹*N.N. Burdenko Research Institute of Neurosurgery, Moscow*

²*The Neurosurgical Center of Udmurt Republic, Izhevsk*

Key words: brain concussion, the tactics of treatment, the outcomes.

Clinical manifestations and outcomes of the brain concussion were comparatively and dynamically analyzed in two groups of patients (totally 355 pts, aged from 16 to 35 yrs, no concomitant somatic and neurological diseases): those who were admitted to hospital in the acute period of head injury (201 pts) and patients treated at home (154 pts). Clinical data were controlled by CT and MRI studies. Follow-up lasted 1 year. It was revealed that in the acute period, regression of objective and subjective signs were noted in patients of both groups almost at the same time (4–5

days after trauma). Catamnesis showed complete recovery in 89,0% pts treated in the acute stage in hospital and in 90,3% treated at home. In the long-term period only 11% pts of group I and 9,7% pts of group II showed the consequences non leading to disability like psycho-vegetative syndrome. Based on the obtained results it is possible to conclude that brain concussion without any severe complications in the acute period of head injury can be treated at home.

Поражение каудальной группы черепных нервов при диссекции (расслоении) внутренней сонной артерии

Л.А. Калашникова, Т.С. Гулевская, П.Л. Ануфриев, Р.Н. Коновалов, В.Л. Щипакин,

А.О. Чечёткин, И.А. Авдюнина, В.В. Селиванов, Э.В. Павлов

Научный центр неврологии РАМН, Москва

Описан больной Б., 53 лет, с диссекцией левой внутренней сонной артерии (ВСА), развившейся после операции резекции ее извитого участка на шее. Первым клиническим проявлением диссекции было поражение каудальной группы черепных нервов слева (дисфагия, дисфония, нарушение движений языка), через 2–3 дня возникла боль в левой лобно-височной области, а через 2 недели — ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии. Диагноз диссекции был подтвержден КТ-ангиографией и дуплексным сканированием. При морфологическом исследовании резецированного участка левой ВСА обнаружены 2 небольших отходящих от нее сосуда, небольшое аневризматическое расширение стенки и признаки фибромышечной дисплазии. Через 2 месяца у больного значительно улучшилось глотание, степень правостороннего гемипареза уменьшилась. Клинико-морфологические данные предполагают, что причиной диссекции левой ВСА послужила фибромышечная дисплазия ее стенки, а причиной периферического пареза каудальной группы нервов слева — их ишемия, поскольку кровоснабжение нервов осуществлялось не из наружной сонной артерии, как обычно, а из ВСА. Диссекция ВСА нарушила кровообращение в питающих нерв артериях, что привело к их ишемии.

Ключевые слова: диссекция внутренней сонной артерии, ишемический инсульт, поражение черепно-мозговых нервов.

Диссекция (dissecans, лат. — расслаивающий, проникающий между) артерий, кровоснабжающих мозг (расслоение мозговых артерий без разрыва, МКБ-10), является одной из недостаточно известных в России и потому плохо распознаваемых причин ишемических нарушений мозгового кровообращения (НМК), чаще всего развивающихся в молодом возрасте. Она представляет собой расслоение артериальной стенки, обусловленное проникновением в нее крови из артериального русла через разрыв интимы экстра- или интракраниальных артерий. Формирующееся интрамуральное кровоизлияние (ИМК) вызывает стеноз, а иногда и окклюзию просвета артерии, следствием чего является ухудшение кровоснабжения головного мозга. Распространение ИМК в сторону наружной оболочки сосудистой стенки (адвентиции) приводит к аневризматическому расширению артерии. Одним из частых мест локализации диссекции служит внутренняя сонная артерия (ВСА) [1–4, 8, 21, 28]. Клинически диссекция ВСА проявляется ишемическим инсультом или преходящим НМК (ПНМК), которые, как правило, сочетаются с головной болью на стороне диссекции, реже — с симптомом Горнера на этой же стороне. Патологической основой последнего служит повреждение периапериартериального симпатического сплетения, вызванное ИМК. К более редким проявлениям диссекции ВСА относятся боль в шее, снижение зрения на один глаз, шум в голове [1, 2, 5, 9, 21–23, 26]. Парез черепных нервов (ЧН) является редким и малоизвестным клиническим признаком диссекции ВСА, развитие которого обычно вызывает диагностические трудности. Частота поражения ЧН при диссекции ВСА, по данным В. Mokri и соавторов [22], составляет 12%. Парез ЧН всегда развивается на стороне диссекции ВСА и может затрагивать различные ЧН: зрительный [22], глазодвигательный и отводящий нервы [15, 19, 27, 30], тройничный [10],

лицевой [12], слуховой [22], каудальную группу нервов [11, 14, 18, 29]. Чаще всего поражаются подъязычный нерв (43%) — изолированно или в сочетании с другими нервами каудальной группы, и тройничный (30%), реже — остальные ЧН [22]. В некоторых случаях диссекции ВСА наблюдается множественное поражение ЧН [22, 25]. При диссекции обеих ВСА возможно развитие двустороннего поражения ЧН [12, 22], которое (невропатия), как правило, сочетается с другими клиническими проявлениями диссекции ВСА, а именно НМК/ПНМК, головной болью, симптомом Горнера. Иногда невропатия служит изолированным и единственным проявлением диссекции ВСА [6, 13, 15, 22, 24]. Первоначально предполагалось, что поражение ЧН при диссекции ВСА обусловлено их сдавлением под действием расширенной (за счет ИМК) ВСА, рядом с которой IX–XII нервы проходят после выхода из черепа. Однако детальное изучение случаев диссекции ВСА, сопровождавшейся поражением ЧН, показало отсутствие корреляции между повреждением ЧН и наличием расширения ВСА. Кроме того, при ревизии ВСА на верхне-шейном уровне не было обнаружено компрессии IX–XII нервов расширенной вследствие диссекции ВСА [22]. В последнее время основное значение в генезе невропатии при диссекции ВСА из-за нарушения кровообращения в артериях, питающих нервы и отходящих от ВСА [6, 12, 13, 22, 30].

В отечественной литературе поражение ЧН при диссекции ВСА не описано. Вместе с тем, знание этой клинической особенности позволяет избежать некоторых диагностических ошибок и трудностей. Во-первых, поражение каудальной группы ЧН при диссекции ВСА обычно ведет к ошибочному предположению о НМК в артериях вертебрально-базилярной системы, что не находит подтверждения при нейровизуализационном исследовании головного мозга и исследовании артерий вертебрально-базилярной

системы. Во-вторых, в случаях, когда поражение ЧН — единственное проявление диссекции ВСА, причина невропатии, как правило, остается неустановленной.

Приводим описание наблюдавшегося нами больного, у которого симптомы поражения каудальной группы ЧН стали первым проявлением диссекции ВСА, возникшей после операции исправления извитости ВСА.

Больной Б., 53 лет, находился в Научном центре неврологии с 11.01.2007 по 24.04.07. *Диагноз:* Фибромышечная дисплазия ВСА. Патологическая извитость ВСА и позвоночных артерий (ПА) с обеих сторон. Диссекция левой ВСА. ПНМК в бассейне левой ВСА. Острое НМК в бассейне левой СМА от 14.02.07. Правосторонний гемипарез. Парез IX–XII нервов слева. Дисфагия, дисфония, дизартрия. Состояние после операции резекции с редрессацией правой ВСА (16.01.07), операции резекции с редрессацией левой ВСА и редрессации левой ПА (31.01.07).

Анамнез заболевания. Всегда считал себя практически здоровым человеком. В октябре 2006 г. вскоре после перенесенного простудного заболевания 2–3 раза в день стали возникать кратковременные (1–5 минут) слабость и онемение в правых конечностях, иногда с одновременным онемением лица справа. На фоне лечения антиоксидантами, антиагрегантами и ноотропными препаратами ПНМК стали значительно реже. При амбулаторном обследовании в Научном центре неврологии РАМН была обнаружена выраженная извитость обеих ВСА, расцененная как причина ПНМК. Госпитализирован в нейрохирургическое отделение для хирургического устранения выявленных нарушений.

При поступлении: общее состояние удовлетворительное. АД — 140/80 мм рт. ст. В неврологическом статусе отмечалась легкая гипотрофия мышц языка слева, в остальном — без особенностей.

Результаты дополнительных исследований.

Дуплексное сканирование (ДС) магистральных артерий головы (МАГ): просвет левой ВСА сужен на всем видимом протяжении до 3,5 мм с низким кровотоком периферического типа, что может указывать на выраженный стеноз (более 80%) артерии в интракраниальном отделе. Изгиб под острым углом левой ВСА на 3 см выше ее устья. В устье правой ВСА по задней стенке — средней экзогенности атеросклеротическая бляшка, стеноз 20%. На 2 см выше устья правая ВСА S-образно извита с образованием острого угла в первом колене изгиба, что приводит к локальному перепаду скорости кровотока. Дистальнее изгиба кровотоки в пределах нормы. Непрямолинейность хода обеих ПА до входа в позвоночный канал и между поперечными отростками C5–C6 позвонками. Кровоток по ним в пределах нормы.

Транскраниальное ДС: получен сниженный кровоток коллатерального типа по левой СМА из гомолатеральной ЗМА, по которой кровоток компенсаторно значительно повышен — доплерографический признак нарушения проходимости интракраниального отдела левой ВСА.

Компьютерно-томографическая ангиография (КТА) экстра- и интракраниальных артерий (с оптиреом 80 мл): S-образные изгибы обеих ВСА над устьем. ПА отходят от задней поверхности подключичных артерий, на участке V1 имеют

непрямолинейный ход. При повторном дополнительном просмотре ангиограмм отмечена гипоплазия левой ВСА, в пре-краниальном отделе — выраженное пролонгированное равномерное сужение артерии: «симптом струны» (рис. 1).

16.01.07 г. была проведена операция резекции с редрессацией правой ВСА, которую больной перенес хорошо. 31.01.07 г. выполнена резекция с редрессацией левой ВСА (на резецированном участке левой ВСА имелось небольшое аневризматическое расширение), проведена редрессация левой ПА.

Биопсия удаленного участка левой ВСА. Обнаружены изогнутый под прямым углом фрагмент артерии (рис. 2 а) со свободным просветом, неравномерной толщиной стенки и локальной ее эктазией диаметром 0,2 см (аневризматическое расширение), а также 2 мелких сосуда, отходящих от противоположных участков стенки ВСА (рис. 2 б). При микроскопическом исследовании выявлены выраженные диспластические изменения стенки ВСА: выпрямление, разволокнение, неравномерная толщина внутренней эластической мембраны с участками истончения и утолщения (рис. 2 в), а также ее отсутствие на некоторых участках, локальные утолщения интимы с пролиферацией коллагеновых и эластических волокон (рис. 2 г). В средней оболочке, которая местами резко истончена и склерозирована, обнаружено уменьшение числа миоцитов с их неправильной ориентировкой (рис. 2 д). При микроскопическом исследовании отходящих от ВСА мелких сосудов артериального типа отмечена выраженная дисплазия их стенок в виде разволокнения, фрагментации и распада внутренней эластической мембраны, склероза средней оболочки с уменьшением числа миоцитов и их беспорядочным расположением между эластическими волокнами. Кроме того, в одной из артерий выявлен организованный тромб с явлениями реканализации (рис. 2 е). *Заключение:* подобные изменения характерны для фибромышечной дисплазии артерий.

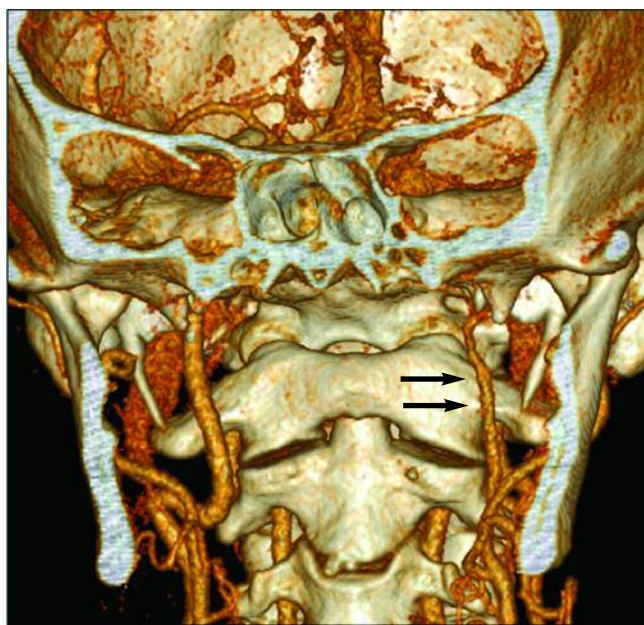


рис. 1: Компьютерно-томографическая ангиография
Гипоплазия левой ВСА, значительное равномерное сужение артерии в пре-краниальном отделе — «симптом струны» (стрелки).

Сразу же после второй операции у больного возникла афагия, в связи с чем кормление осуществлялось через назогастральный зонд. Неврологический осмотр: мягкое небо симметрично, при фонации напрягалось удовлетворительно. Рефлекс с него и глоточный — живые с двух сторон. Голос ослаблен, глуховат, с носовым оттенком. Ограничена подвижность подъязычной кости при глотании. Язык высунуть не мог. Гипотрофия левой половины языка. Дизартрия. Парезов конечностей нет, сухожильные рефлексы равномерные.

Прямая ларингоскопия с исследованием акта глотания (гибкая носовая эндоскопия): парез глотки с сохраненной чувствительностью слизистой, постоянное накопление слизи в valleculaх и грушевидных карманах с аспирацией, сопровождавшейся сильным кашлем; после глотка — задержка пищевых болюсов в valleculaх и грушевидных карманах, их аспирация; малоподвижность надгортанника при глотании. **Видеорентгеноскопия акта глотания:** задержка слизи в гортаноглотке, несвоевременное раскрытие крикофарингеального сфинктера с накоплением жидкого контраста в грушевидных карманах и valleculaх (больше слева), ограниченная подвижность надгортанника, аспирация (с активным откашливанием), частичное прохождение контраста в пищевод.

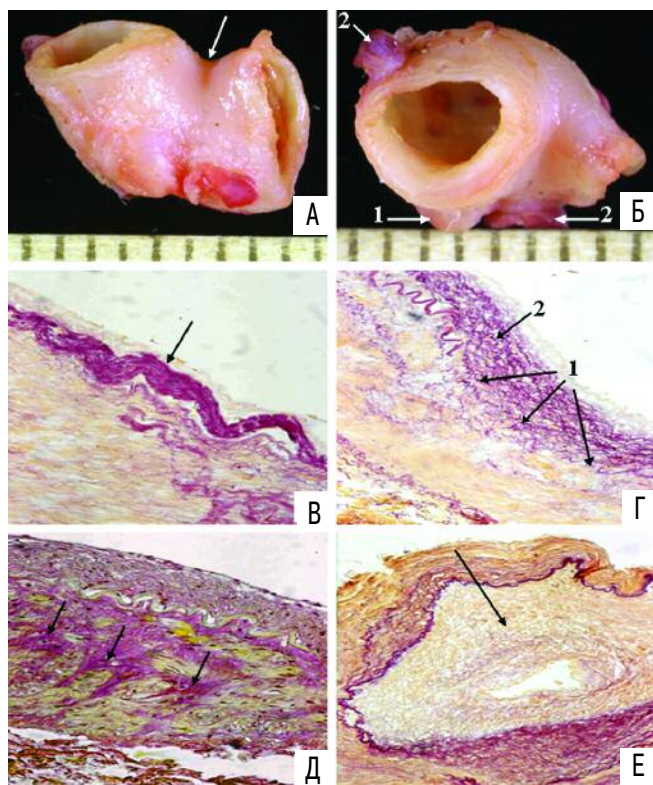


рис. 2: Морфологические изменения резецированного на операции фрагмента левой внутренней сонной артерии (ВСА)

А — фрагмент ВСА с ее изгибом под прямым углом (стрелка). Макрофото. Б — неравномерная толщина стенки ВСА с локальной эктазией ее (1); видны 2 сосуда, отходящие от противоположных участков стенки ВСА (2). Макрофото. В — утолщение и разволокнение внутренней эластической мембраны (стрелка). Окраска фукселином по методу Вейгерта. Увеличение $\times 200$. Г — отсутствие внутренней эластической мембраны (1), локальное утолщение и гиперпластоз интимы (2). Окраска фукселином по методу Вейгерта. Увеличение $\times 200$. Д — резко выраженный склероз средней оболочки (стрелки), уменьшение количества миоцитов и неправильная ориентировка их. Окраска по методу ван Гизона. Увеличение $\times 200$. Е — артерия, отходящая от ВСА, с дисплазией ее стенки и организованным тромбом (стрелка) с явлениями реканализации. Окраска фукселином по методу Вейгерта. Увеличение $\times 40$.

Электронейромиография (ЭНМГ) двубрюшной мышцы — признаки поражения двигательной порции тройничного нерва с 2 сторон, больше слева.

Через 2–3 дня у больного появилась боль в левой лобно-височной области, которая беспокоила в течение нескольких дней. Утром 14.02.07 г. (через 2 недели после второй операции и развития пареза каудальной группы ЧН) при пробуждении было обнаружено отсутствие движений в правой руке, значительное ограничение движений в ноге.

Повторное ДС: в левой ВСА на 0,8–1,2 см выше устья визуализируется отслоенная в косом направлении гиперэхогенная интима. Просвет артерии окклюзирован ИМК — ультразвуковые признаки диссекции ВСА (рис. 3).

МРТ головного мозга: инфаркт с небольшим геморрагическим компонентом, расположенный в белом веществе левой теменной доли.

Больному проводилось лечение фрагмином, мексидолом, актовегином, пирасетамом, проводилась внутриглоточная электростимуляция и занятия с логопедом. Общее и неврологическое состояние больного постепенно улучшилось:

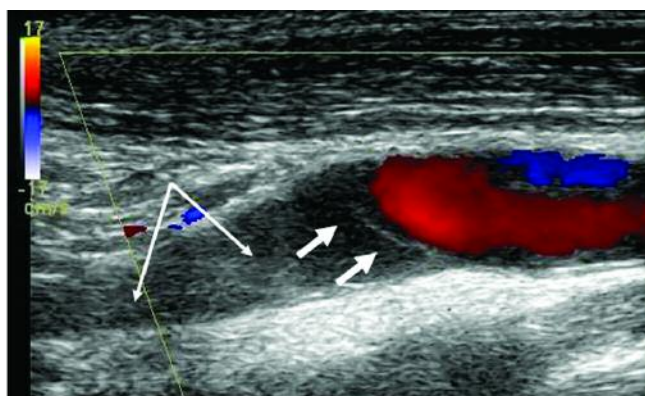


рис. 3: Ультразвуковое изображение диссекции ВСА на экстракраниальном уровне. Продольное сканирование ВСА в режиме цветового доплеровского картирования

На 0,8–1,2 см выше устья визуализируется отслоенная в косом направлении гиперэхогенная интима (толстые стрелки). Просвет ВСА окклюзирован интрамуральной гематомой (тонкие стрелки).

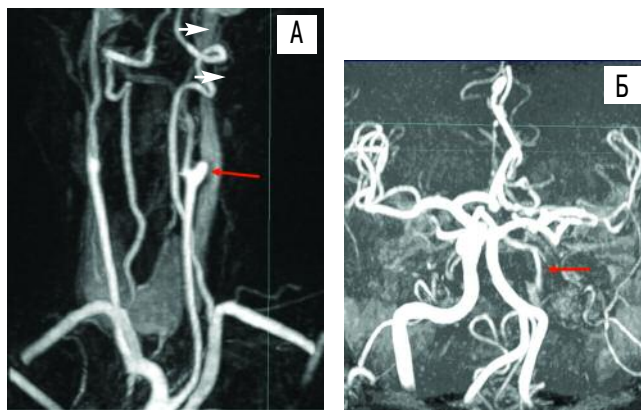


рис. 4: МРА экстра- и интракраниальных артерий с контрастным веществом А — окклюзия левой ВСА над устьем (стрелки); Б — слабое ретроградное заполнение интракраниального отдела ВСА: признак окклюзии левой ВСА на экстра- и интракраниальном уровнях.

заметно уменьшилось количество сплевываемой слюны, увеличилась подвижность языка, вырос объем движений в ноге, с 15.03.07 г. больной начал вставать. При *прямой ларингоскопии и видеорентгеноскопии акта глотания* зафиксировано уменьшение выраженности аспирации. 30.03.07 г. был удален назогастральный зонд, больной переведен на кормление *per os* протертой пищей с использованием компенсаторной методики.

Магнитно-резонансная ангиография (МРА) с контрастным веществом (9.04.07) — окклюзия левой ВСА над устьем. Слабое ретроградное заполнение интракраниального отдела ВСА — признак окклюзии левой ВСА на экстра- и интракраниальном уровнях (рис. 4).

При *ЭНМГ* подъязычного нерва (23.04.07) выявлены признаки двухстороннего аксонально-демиелинизирующего поражения, больше слева, при повторном исследовании через 3 месяца — выраженная положительная динамика. Больной был выписан в удовлетворительном состоянии: ел протертую пищу, применяя позиционный метод, движения языка были возможны в достаточном объеме, ходил без палочки, прихрамывая. Оставалась плегия правой кисти, выраженный парез проксимальных отделов руки.

Таким образом, у больного Б., 53 лет, после операции резекции извитого участка левой ВСА развилась ее диссекция с полной окклюзией просвета артерии на экстра- и интракраниальном уровнях. Клинически диссекция проявилась поражением IX–XII ЧН (дисфагия, дисфония, нарушение движения языка и его гипотрофия), головной болью в лобно-височной области слева и ишемическим инсультом в бассейне левой СМА (правосторонний гемипарез). Диагноз диссекции был подтвержден КТА и ДС. Причиной диссекции послужила фибромышечная дисплазия стенки ВСА, обнаруженная при морфологическом исследовании резецированного участка ВСА.

Обсуждение

Настоящее описание диссекции ВСА, одним из проявлений которой было поражение каудальной группы ЧН (IX–XII) на стороне диссекции, является первым в отечественной литературе. Поражение каудальной группы нервов, по данным В. Mokří и соавт. [22], наблюдается у 5,3% больных с диссекцией ВСА. Среди 19 обследованных нами больных оно встретилось в 5,6% случаев.

Обычно симптомы поражения каудальной группы ЧН при диссекции ВСА сочетаются с другими ее проявлениями, а именно: НМК/ПНМК, головной болью, симптомом Горнера — и клинически ошибочно расцениваются как следствие НМК в вертебрально-базиллярном бассейне. Реже поражение этих ЧН является изолированным проявлением диссекции ВСА [22]. Хотя симптомы поражения IX–XII нервов (дисфагия, дисфония, нарушение движений языка и его гипотрофия) у нашего больного сочетались с развитием ишемического инсульта, симптомы последнего возникли на 2 недели позже, в связи с чем первоначально имелись определенные сложности в понимании причины повреждения каудальной группы ЧН.

Поражение IX–XII нервов при диссекции ВСА, как предполагают, обусловлено их ишемией вследствие нарушения кровоснабжения в питающих нерв артериях [6, 12, 13, 22,

30]. Обычно эти артерии отходят от восходящей фарингеальной артерии, являющейся ветвью наружной сонной артерии (НСА), изредка они берут начало от ВСА [16, 17]. Именно эти варианты кровоснабжения каудальной группы ЧН объясняют редкость их поражения при диссекции ВСА: невропатия развивается только в случаях, когда питание IX–XII нервов осуществляется из системы ВСА, а не НСА. Развитие ИМК (диссекция) в месте отхождения артерий, питающих нервы, может окклюзировать их устья и приводить к ишемической невропатии.

Невропатия может быть единственным проявлением диссекции ВСА при отсутствии симптомов очаговой ишемии головного мозга (НМК/ПНМК). По данным R. Baumgartner и соавт. [5], это наблюдается в случаях, когда ИМК преимущественно распространяется в сторону наружной оболочки и не вызывает значительного сужения или окклюзии просвета ВСА, в связи с чем симптомы ишемии головного мозга не развиваются. В нашем наблюдении симптомы поражения каудальной группы ЧН проявились на 2 недели раньше развития инсульта и, таким образом, в течение этого времени были основным клиническим проявлением диссекции ВСА. В течение 2 недель, очевидно, происходило постепенное нарастание диссекции с увеличением объема ИМК и его распространением вдоль всей длины ВСА, что, в конечном итоге, привело к окклюзии ее просвета и как следствие — к ишемическому инсульту. Уникальность нашего наблюдения состоит в том, что при морфологическом исследовании резецированного при операции сегмента ВСА были обнаружены небольшие отходящие от нее артерии, которые, по-видимому, принимали участие в кровоснабжении IX–XII нервов. В литературных описаниях диссекции ВСА, проявлявшейся поражением каудальной группы ЧН, такая особенность отхождения артерий, питающих нервы, только предполагалась на основе известных из литературы вариантов их кровоснабжения. Однако прямых доказательств не было, так как секционные наблюдения отсутствовали, а при ангиографическом исследовании эти артерии не визуализируются ввиду их небольшого диаметра [22]. Нарушение кровоснабжения каудальной группы ЧН у нашего больного, возможно, частично было связано не только с диссекцией ВСА, но и перерезкой двух питающих нервы артерий во время резекции фрагмента ВСА.

Обнаружение до операции пролонгированного прекраниального стеноза левой ВСА при КТА и выраженного стеноза интракраниального отдела ВСА при ДС свидетельствовало о наличии диссекции на этих уровнях еще до развития невропатии и НМК. Наряду с извитостью ВСА ее стеноз, обусловленный диссекцией, был причиной частых ПНМК, имевшихся у больного в дебюте заболевания. После операции произошло нарастание диссекции, приведшее к окклюзии левой ВСА на экстра- и интракраниальном уровнях. Кроме того, данные ЭНМГ о двустороннем поражении подъязычных нервов и двигательной порции тройничных нервов, а также обнаружение гипотрофии левой половины языка при первом осмотре больного косвенно указывали на то, что ранее у него уже развивались диссекции обеих ВСА, но клинически они протекали малосимптомно и незаметно для больного. Именно каудальная группа ЧН и тройничный нерв, клинические и инструментальные признаки поражения которых имелись у нашего больного, наиболее часто, по данным В. Mokří и соавт. [22], поражаются при диссекции ВСА. Уместно отметить, что клинически диссекция ВСА иногда может быть не только мало-, но и асимптомной, и

являться случайной находкой при ангиографии или ультразвуковом исследовании [5, 9, 28].

Причиной диссекции ВСА, согласно морфологическому исследованию резецированного участка ВСА, послужила фибромышечная дисплазия стенки артерии с нарушением строения внутренней эластической мембраны и средней мышечной оболочки, что снижало ее резистентность и предрасполагало к развитию диссекций. Не исключено, что нарастание диссекции левой ВСА было спровоцировано ее травматизацией во время операции (наложение зажима?). В этой связи интересно отметить, что в литературе описано развитие диссекций ВСА и ПА после ангиографии, операции эндартерэктомии и внутрисосудистой катетеризации [7, 19, 31]. Фибромышечная дисплазия, по-ви-

димому, являлась и причиной двусторонней извитости ВСА.

В заключение еще раз следует подчеркнуть, что одним из проявлений диссекции ВСА может быть поражение ЧН, чаще всего каудальной группы. Оно развивается на стороне диссекции и обычно сочетается с другими ее проявлениями, а именно головной болью и ишемическим инсультом, которые могут возникать на несколько дней позже. Реже, когда диссекция не вызывает окклюзии или выраженного стеноза ВСА, невропатия служит изолированным проявлением диссекции. Поражение каудальной группы нервов обусловлено нарушением кровообращения в питающих нерв артериях, отходящих от ВСА и компримированных вследствие диссекции последней.

Список литературы

1. Калашникова Л.А. Диссекция артерий, кровоснабжающих мозг, и нарушения мозгового кровообращения. Анн. клин. и эксперим. неврол. 2007; 1: 41–59.
2. Калашникова Л.А., Кадыков А.С., Добрынина Л.А. и др. Расслаивающая гематома (диссекция) внутренней сонной артерии и ишемические нарушения мозгового кровообращения. Неврол. журн. 2001; 6: 9–12.
3. Калашникова Л.А., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В. Спонтанное интрамуральное кровоизлияние (диссекция) в интракраниальных артериях и ишемические нарушения мозгового кровообращения. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. Приложение «Инсульт» 2006; 17: 4–14.
4. Калашникова Л.А., Кротенкова М.В., Коновалов Р.Н., Процкий С.В. Спонтанная диссекция (интрамуральное кровоизлияние) в артериях вертебрально-базилярной системы и ишемический инсульт. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2007; 5: 16–23.
5. Baumgartner R.W., Arnold M., Baumgartner I. et al. Carotid dissection with and without ischemic events: local symptoms and cerebral artery findings. Neurology 2001; 57: 827–32.
6. Bonkowski V., Steinbach S., Arnold W. Vertigo and cranial nerve palsy caused by different forms of spontaneous dissections of internal and vertebral arteries. Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 2002; 259: 365–8.
7. Braunstein H. Dissecting aneurysm of the carotid artery after carotid angiography. Am. Heart J. 1964; 67: 545–549.
8. Fisher C.M., Jjemann R.G., Roberson G.H. Spontaneous dissection of cervico-cerebral arteries. Can. J. Neurol. Sci. 1978; 5: 9–19.
9. Flis C.M. Carotid and vertebral artery dissections: clinical aspects, imaging features and endovascular treatment. Eur. Radiol. 2007; 17: 820–834.
10. Francis K.R., Williams D.P., Troost B.T. Facial numbness and dysesthesia. New features of carotid artery dissection. Arch. Neurol. 1987; 44: 345–346.
11. Goodman J.M., Zink W.L., Cooper D.F. Hemilingual paralysis caused by spontaneous carotid artery dissection. Arch. Neurol. 1983; 40: 653–654.
12. Gout O., Bonnaud I., Weill A. et al. Facial diplegia complicating a bilateral internal carotid artery dissection. Stroke 1999; 30: 681–686.

13. Guy N., Deffond D., Gabrillargues J. Spontaneous internal carotid artery dissection with lower cranial nerve palsy. Can. J. Neurol. Sci. 2001; 28: 265–269.
14. Havelius U., Hindfeld B., Brismar J. et al. Carotid fibromuscular dysplasia and paresis of lower cranial nerves (Collet-Sicard syndrome). Case report. J. Neurosurg. 1982; 56: 850–853.
15. Hegde V., Coutinho C.M., Mitchell J.D. Dissection of the internal carotid artery producing isolated oculomotor nerve palsy with sparing of pupil. Acta Neurol. Scand. 2002; 105: 330–332.
16. Lapresle J., Lasjaunias P. Cranial nerve ischemic arterial syndromes. A review. Brain 1986; 109: 207–216.
17. Lasjaunias P., Berenstein A. Surgical neuroangiography. Functional anatomy of craniofacial arteries. Berlin: Springer-Verlag, 1987; vol. 1: 33–122, 221–231.
18. Lieschke G.J., Davis S., Tress B.M. et al. Spontaneous internal carotid artery dissection presenting as hypoglossal nerve palsy. Stroke 1988; 19: 1151–1155.
19. Loftus C.M., Dyste G.N., Reinartz S.J. et al. Distal cervical carotid dissection after carotid endarterectomy: a complication of indwelling shunt? Neurosurgery 1986; 19: 441–445.
20. Maitland C.G., Black J.L., Smith W.A. Abducens nerve palsy due to spontaneous dissection of the internal carotid artery. Arch. Neurol. 1983; 40: 448–449.
21. Mokri B., Sund T.M., Houser W. et al. Spontaneous dissection of the cervical internal carotid artery. Ann. Neurology 1986; 19: 126–138.
22. Mokri B., Silbert P.L., Schievink W.I. et al. Cranial nerve palsy in spontaneous dissection of the extracranial internal carotid artery. Neurology 1996; 46: 356–359.
23. Norris J.W., Brandt T. Management of cervical arterial dissection. Int. J. of Stroke 2006; 1: 59–64.
24. Nusbaum A.O., Som P.M., Dubois P. et al. Isolated vagal nerve palsy associated with a dissection of the extracranial internal carotid artery. Am. J. Neuroradiol. 1998; 19: 1845–1847.
25. Panisset M., Eidelman B.H. Multiple cranial neuropathy as a feature of internal carotid artery dissection. Stroke 1990; 21: 141–147.
26. Schievink W.I. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. N. Engl. J. Med. 2001; 344: 898–906.
27. Schievink W.I., Mokri B., Garrity J.A. et al. Ocular motor nerve palsies in spontaneous dissections of the cervical internal carotid artery. Neurology 1993; 43: 1938–1941.

28. Schievink W.I., Mokri B., O'Fallon W.M. Recurrent spontaneous cervical artery dissection. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 393–397.
29. Waespe W., Niesper J., Imholf H.G. et al. Lower cranial nerve palsies due to internal carotid dissection. *Stroke* 1988; 19: 1561–1564.

30. Wessels T., Rüttger C., Kaps M. et al. Upper cranial nerve palsy resulting from spontaneous carotid dissection. *J. Neurol.* 2005; 252: 453–456.

31. Yu N.R., Eberhardt R.T., Menzoian J.O. et al. Vertebral artery dissection following intravascular catheter placement: a case report and review of the literature. *Vasc. Med.* 2004; 9: 199–203.

Lower cranial nerve palsias in the internal carotid artery dissection

L.A. Kalashnikova, T.S. Gulevskaya, P.L. Anufriev, R.N. Kononov, V.L. Schipakin,
A.O. Chechetkin, I.A. Avdunina, V.V. Selivanov, E.V. Pavlov

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

Key words: dissection of the internal carotid artery, lower cranial nerve palsies, ischemic stroke.

We describe a 53-year old patient with the left internal carotid artery (ICA) dissection, which developed after the resection of tortuous part of ICA. The first clinical manifestations of dissection were the left lower cranial nerve palsies (dysphagia, dysphonia, disorder of tongue movement), in two days left fronto-temporal headache appeared and in two weeks patient developed ischemic stroke in the territory of the left middle cerebral artery. Diagnosis of ICA dissection was confirmed by CT-angiography and duplex ultrasound. Morphological study of resected ICA found two small arteries beginning from ICA, small aneurismat-

ic dilatation of the ICA wall and evidence of fibromuscular dysplasia. In two months, swallowing significantly improved and right hemiparesis partly regressed. Clinical and morphological data suggest that fibromuscular dysplasia was the cause of dissection and ischemia of the lower cranial nerves was the cause of their palsies. Blood supply of the lower cranial nerves was not from the external carotid artery, as usually, but from the ICA. Its dissection led to the interruption of the nutrient arteries and as the result – to nerve ischemia.

Эндоканнабиноидная сигнальная система и новые экспериментальные подходы к лечению двигательных нарушений

В.П. Бархатова

Научный центр неврологии РАМН, Москва

Обобщены современные представления о физиологической роли и механизмах функционирования в мозге эндоканнабиноидной сигнальной системы, включающей каннабиноидные рецепторы, эндоканнабиноиды и белки, участвующие в их синтезе, транспорте и метаболизме. Представлены результаты последних экспериментальных работ, свидетельствующие о важной роли эндоканнабиноидной системы в регуляции двигательных функций и развитии двигательных нарушений при рассеянном склерозе, паркинсонизме и хорее Гентингтона. В связи с этим изучение возможностей фармакологической коррекции эндоканнабиноидной трансмиссии следует считать новым и важным направлением в экспериментальной неврологии, имеющим значительный терапевтический потенциал.

Ключевые слова: эндоканнабиноидная сигнальная система, двигательный контроль, расстройства движений, лечение.

В последние годы достигнут большой прогресс в изучении физиологической роли и механизмов функционирования в организме эндоканнабиноидной сигнальной системы. Ключевое значение в этих исследованиях имело открытие рецепторов экзогенных растительных каннабиноидов, входящих в состав конопли (*Cannabis sativa*) и являющихся основными психоактивными компонентами марихуаны и гашиша. В настоящее время клонировано два основных типа сопряженных с G-белками каннабиноидных рецепторов – CB1 и CB2 [1, 2]. Показано, что рецепторы первой группы широко распространены в мозговой ткани. Заслуживает внимания тот факт, что их преимущественная экспрессия обнаружена в областях мозга, ответственных за двигательные и когнитивные функции (базальные ганглии, мозжечок, кора головного мозга), память и обучение (гиппокамп), развитие положительных эмоциональных реакций (удовольствия) (*nucl. accumbens*). Получены также данные, свидетельствующие о значительной плотности каннабиноидных рецепторов CB1 в структурах головного и спинного мозга, участвующих в регуляции гомеостаза и репродукции (гипоталамус), мотиваций и эмоционального состояния (миндалины), температуры тела, сна и бодрствования (ствол мозга), периферических и висцеральных ощущений, включая боль, тошноту и рвоту (спинной мозг, центральное серое вещество, *nucl. tractus solitarius*) [22, 23, 26]. В отличие от этого, каннабиноидные рецепторы второго типа (CB2) локализируются главным образом в селезенке и клетках иммунной системы, в связи с чем предполагается их участие в регуляции иммунных реакций.

Важным этапом в изучении проблемы стала идентификация эндогенных лигандов каннабиноидных рецепторов, которые были обозначены как эндоканнабиноиды. Показано,

что эндоканнабиноиды, предшественником которых является арахидоновая кислота, представляют собой биоактивные липиды, включающие амиды, сложные эфиры и эфиры длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот. Наиболее изучены в настоящее время два эндоканнабиноида – анандамид (N-арахидоноилэтанолламин) и 2-арахидоноилглицерол. Каннабиноидные рецепторы, эндоканнабиноиды, а также белки, участвующие в их синтезе, транспорте и метаболизме, образуют эндогенную каннабиноидную сигнальную систему. Как показали интенсивные исследования, проводимые на протяжении последнего десятилетия, эта система появляется на ранних этапах эволюционного развития и играет важную роль в регуляции практически всех изученных в настоящее время функций мозга и различных физиологических процессов в организме. Наряду с этим эндоканнабиноидная система является одним из ключевых модуляторов автономной нервной системы, иммунной системы и микроциркуляции, формирующих компенсаторные защитные реакции организма [4, 5, 17, 21, 26].

В многочисленных исследованиях установлено, что действие эндоканнабиноидов в центральной нервной системе связано главным образом с их модулирующим влиянием на активность классических нейротрансмиттерных систем. При этом эндоканнабиноиды выполняют функции ретроградных синаптических мессенджеров. Высвобождаясь из липидных предшественников в постсинаптических нейронах при активации нейротрансмиттерных рецепторов и повышении внутриклеточного уровня кальция в результате постсинаптической деполаризации, эндоканнабиноиды ретроградно активируют каннабиноидные рецепторы, которые локализируются экстрацеллюлярно на пресинаптических терминалах нейротрансмиттерных систем, что приводит к торможению высвобождения нейротрансмиттеров.

Таким образом, повышение или понижение эндоканнабиноидной трансмиссии в результате, соответственно, дает понижение или повышение высвобождения нейротрансмиттеров [7, 22, 26]. Наиболее детально в настоящее время изучено модулирующее влияние эндоканнабиноидов на активность ингибиторных ГАМК-ергических и возбуждающих глутаматергических систем. В то же время следует отметить, что механизмы функционирования эндоканнабиноидов, в том числе их участие в нейрональной трансмиссии, очевидно, являясь более сложными и окончательно не установлены [3].

Наряду с активацией каннабиноидных рецепторов эндоканнабиноиды, транспортируясь соответствующими переносчиками внутрь клетки, активируют ваниллоидные рецепторы, располагающиеся на внутренней поверхности клеточных мембран. Эти рецепторы имеют определенные электрофизиологические характеристики и идентифицированы в различных отделах головного и спинного мозга. Их физиологическое значение остается недостаточно выясненным. Получены данные, свидетельствующие о важной роли ваниллоидных и других каннабиноидных рецепторов, локализующихся в мозговом стволе (главным образом в *nucleus tractus solitarius*), дорсальном двигательном ядре *n. vagus* и *area postrema*, в патогенезе таких симптомов, как тошнота и рвота [28].

Широкая распространенность эндоканнабиноидной сигнальной системы в организме и ее роль в регуляции большого числа церебральных и других физиологических функций открывают уникальные возможности использования фармакологического воздействия на активность каннабиноидной трансмиссии для лечения различных заболеваний. Проводимые в последние десятилетия интенсивные исследования этой проблемы привели к синтезу агонистов и антагонистов каннабиноидных рецепторов — соединений, блокирующих мембранный транспорт эндоканнабиноидов, а также селективных ингибиторов их метаболизма. Как известно, препараты конопли, несмотря на нежелательные психоактивные свойства, на протяжении многих лет использовались в качестве лекарственного средства при различных заболеваниях и патологических состояниях. В настоящее время в клинической практике уже применяются агонисты каннабиноидных рецепторов CB1/CB2 — для облегчения боли, стимуляции аппетита и как противорвотные средства; антагонисты рецепторов CB1, не оказывающие психоактивного действия, используются как препараты для лечения метаболического синдрома и ожирения [17, 29].

Большой интерес представляют полученные в последние годы данные, свидетельствующие о важной роли эндоканнабиноидной сигнальной системы в регуляции двигательных функций. Так, в экспериментальных моделях рассеянного склероза показано значение эндоканнабиноидов в механизмах развития спастичности [8, 19]. Селективные ингибиторы эндоканнабиноидной транспортной системы, которые увеличивали уровень эндоканнабиноидов в спинном мозге экспериментальных животных, значительно уменьшали клинические проявления спастичности; наряду с этим отмечалось также снижение воспалительных реакций в спинном мозге и активности макрофагов в результате торможения экспрессии молекул 2-го класса основного комплекса гистосовместимости, синтазы оксида азота, а также продукции провоспалительных цитокинов. Учитывая, что ключевое значение в развитии спастичности при-

дается повышению активности возбуждающих глутаматергических систем [1], можно полагать, что терапевтический эффект активации каннабиноидных рецепторов в данных экспериментальных условиях связан с торможением высвобождения глутамата и снижением кортикоспинальной глутаматергической трансмиссии. У больных рассеянным склерозом отмечалось повышение содержания в крови возбуждающих аминокислот аспартата и глутамата. При этом показана достоверная связь высокого уровня этих нейротрансмиттеров с преимущественным поражением супраспинальных и спинальных нисходящих двигательных систем, а также с тяжестью спастичности [2]. Достоверное уменьшение спастичности, нейропатического болевого синдрома и урологических нарушений наблюдалось у больных рассеянным склерозом при лечении комбинированным каннабиноидным препаратом SATIVEX, содержащим два основных растительных каннабиноида, экстрагированных из *Cannabis sativa*, — дельта-9-тетрагидроканнабинол и каннабидиол [22]. Препарат рекомендован в виде спрея, что имеет целью минимизировать его побочное психотропное действие.

В базальных ганглиях и мозжечке — ключевых структурах двигательного контроля — отмечается выраженная экспрессия каннабиноидных рецепторов CB1 и содержится большое количество рецепторов CB2, ваниллоидных рецепторов, а также эндоканнабиноидов анандамида и 2-арахидоноилглицерола. При иммуногистохимическом исследовании распределения каннабиноидных рецепторов в клеточных популяциях полосатого тела рецепторы CB1 были обнаружены в большинстве ГАМК-ергических шиповидных проекционных нейронов, в основном локализующихся в области матрикса, а также в различных по своей нейротрансмиттерной природе интернейронах, имеющих тесные связи с проекционными клетками [12].

Заслуживают внимания результаты изучения механизмов участия эндоканнабиноидов в модуляции активности эфферентных систем полосатого тела и, следовательно, функциональной активности и функциональной роли базальных ганглиев в двигательном контроле. Показано, что свободный ацетилхолин, высвобождаемый из тонических активных холинергических интернейронов, через активацию мускариновых рецепторов на проекционных ГАМК-ергических нейронах приводит к высвобождению эндоканнабиноидов; последние же, активируя ретроградно пресинаптические CB1 каннабиноидные рецепторы, оказывают тормозное действие на ингибиторные холинергические импульсы к проекционным клеткам и модулируют тем самым активность идущих от них эфферентных систем [20].

При исследовании ультраструктурных характеристик каннабиноидных рецепторов отмечена тесная связь рецепторов CB1 с дофаминовыми рецепторами D2, что, по мнению авторов, лежит в основе влияния активации этих рецепторов как на психические функции, так и на двигательную активность [24]. Показано также значение дофамина в модуляции опосредуемой эндоканнабиноидами долговременной синаптической пластичности в полосатом теле, являющейся важным фактором двигательного контроля и двигательного обучения [14]. Большой интерес представляют результаты экспериментальных исследований, свидетельствующие о роли взаимодействия эндоканнабиноидов и дофаминовых рецепторов D2 в механизмах синаптической пластичности непрямого стриарного пути (идущего к латеральному сегменту бледного шара). Извест-

но, что нарушению баланса нейрональной активности между прямым и косвенным (к ретикулярной части черной субстанции) путями полосатого тела придается важное значение в развитии двигательных нарушений при болезни Паркинсона и хорея Гентингтона. Одновременное введение экспериментальным животным агонистов D2-рецепторов и ингибиторов метаболизма эндоканнабиноидов, наряду с уменьшением клинических проявлений паркинсонизма, восстанавливало долговременную депрессию синапсов непрямого пути, которая отсутствует в экспериментальных моделях этого заболевания и, как предполагается, играет ключевую роль в организации двигательного поведения [15]. С другой стороны, в экспериментальных работах *in vitro* и *in vivo* показана ключевая роль активации каннабиноидных рецепторов CB1 эндоканнабиноидом 2-арахидоноилглицеролом в защите дофаминовых нейронов от ишемического повреждения [18]. Показано также участие 2-арахидоноилглицерола, высвобождаемого ГАМК-ергическими клетками Пуркинье, в механизмах синаптической пластичности и взаимодействия различных нейрональных систем в коре мозжечка, что лежит в основе двигательного обучения и, возможно, других двигательных функций мозжечка [27].

Важная роль эндоканнабиноидной системы в двигательном контроле подтверждается мощным действием, главным образом ингибиторной природы, растительных, синтетических и эндогенных каннабиноидов на двигательную активность, а также выраженными изменениями эндоканнабиноидной трансмиссии в базальных ганглиях, имеющими место в экспериментальных моделях заболеваний с тяжелыми двигательными нарушениями (паркинсонизм, хорея Гентингтона) [11]. Так, в экспериментальной модели МРТГ-вызванного паркинсонизма у приматов получены данные, свидетельствующие о повышенной эндоканнабиноидной трансмиссии в качестве одного из механизмов реализации клинических проявлений болезни, в том числе леводопы-вызванных дискинезий [30]. У нелеченых животных с синдромом паркинсонизма отмечено повышение уровня эндоканнабиноидов (главным образом 2-арахидоноилглицерола) в базальных ганглиях и черной субстанции, что объяснялось участием эндоканнабиноидов в механизмах компенсации недостатка дофамина в данных структурах. При этом предполагалось, что повышение содержания другого эндоканнабиноида — анандамида — в наружном сегменте бледного шара, которое при лечении леводопой нивелировалось до нормального уровня параллельно наблюдавшемуся клиническому улучшению, может участвовать в генерации симптомов паркинсонизма. Фармакологическое снижение каннабиноидной трансмиссии уменьшало симптомы паркинсонизма, а также выраженность дискинезий, связанных с введением леводопы. Нормализация двигательных функций у экспериментальных

животных отмечена также при снижении синтеза анандамида в денервированном полосатом теле, что приводило к изменениям функциональной активности дофаминовых рецепторов D2 и серотониновых рецепторов 5-HT(1B) [10]. В то же время нейропротекторное действие синтетических каннабиноидов, отмеченное на модели вызванного 6-гидроксидофамином паркинсонизма у крыс, как показали проведенные исследования, связано главным образом с их антиоксидантными свойствами, а также, возможно, с преимущественной активацией каннабиноидных рецепторов CB2 [13]. Активация ванilloидных рецепторов уменьшала двигательную активность нормальных грызунов, а также гиперактивность, развивающуюся при введении леводопы животным, получающим резерпин [16].

Недавно установлено, что самым ранним нейрохимическим изменением как у больных хореей Гентингтона, так и в экспериментальных моделях этого заболевания, является дисрегуляция эндоканнабиноидной системы, которая предшествует развитию прогрессирующей гибели ГАМК-ергических шиповидных стриарных нейронов [6]. Однако характер взаимосвязи эндоканнабиноидов и изменений синаптической трансмиссии, а также характерной для хорей Гентингтона нейрональной дегенерации в полосатом теле, остаются в настоящее время не выясненными. У трансгенных мышей, исследованных на ранних стадиях развития хорей Гентингтона, резко нарушалась опосредованная эндоканнабиноидами модуляция ГАМК-ергической трансмиссии в полосатом теле, что приводило к гиперактивности ГАМК-ергических синапсов. Введение мощного и селективного ингибитора обратного захвата эндоканнабиноидов — препарата UCM 707, потенцирующего эндоканнабиноидную трансмиссию, заметно уменьшало хореический гиперкинез в экспериментальной модели болезни, генерированной двусторонней внутристриарной аппликацией 3-нитропропионовой кислоты [8]. На основании полученных данных предполагалось, что этот эффект связан с уменьшением вызванного токсином дефицита ГАМК и глутамата в бледном шаре и черной субстанции. В то же время препарат не оказывал нейропротекторного действия и не предотвращал гибель ГАМК-ергических шиповидных стриарных нейронов.

Таким образом, дальнейший анализ функциональной роли эндоканнабиноидов и механизмов их влияния на различные двигательные нейротрансмиттерные системы, совершенствование методов исследования эндоканнабиноидных расстройств в клинике и эксперименте, а также разработку не обладающих психотропным действием соединений, влияющих на ключевые звенья эндоканнабиноидной трансмиссии, следует считать чрезвычайно актуальными направлениями изучения двигательных нарушений на ближайшие годы.

Список литературы

1. Бархатова В.П., Завалишин И.А., Переседова А.В. Спастика: патогенез и современные подходы к лечению. Русский мед. журн. 2005; 22: 1503–1505.
2. Бархатова В.П., Пантелеева Е.А., Алферова В.П. и др. Нейротрансмиттерные механизмы двигательных нарушений при рассе-

янном склерозе. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2007; 2: 43–48.

3. Хаспеков Л.Г., Бобров М.Ю. Эндогенная каннабиноидная система и ее защитная роль при ишемическом и цитотоксическом повреждении нейронов головного мозга. Нейрохимия 2006; 2: 85–105.
4. Battista N., Fezza F., Finazzi-Agro A. et al. The endocannabinoid system in neurodegeneration. Int. J. Biochem. 2006; 55: 283–289.

5. Caranian D.A., Bahr B.A. Cannabinoid drugs and enhancement of endocannabinoid response: strategies for a wide array of disease states. *Curr. Mol. Med.* 2006; 6: 677–684.
6. Centonze D., Rossi S., Prosperetti C. *et al.* Abnormal sensitivity to cannabinoid receptor stimulation might contribute to altered gamma-aminobutyric acid transmission in the striatum of R6/2 Huntington's disease mice. *Biol. Psychiatry* 2005; 57: 1583–1589.
7. Degroot A., Nomikos G.G. In vivo neurochemical effects induced by changes in endocannabinoid neurotransmission. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2007; 7: 62–68.
8. De Lago E., Fernandez-Ruiz J., Ortega-Gutierrez Z. *et al.* UCM707, an inhibitor of the anandamide uptake, behaves as a symptom control agent in models of Huntington's disease and multiple sclerosis, but fails to delay/arrest the progression of different motor-related disorders. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2006; 16: 7–18.
9. Eljaschewitsch E., Witting A., Mawrin C. *et al.* The endocannabinoid anandamide protects neurons during CNS inflammation by induction of MKP-1 in microglial cells. *Neuron* 2006; 5: 67–79.
10. Fernandez-Espejo E., Caraballo I., Rodriguez de Fonseca F. *et al.* Experimental parkinsonism alters anandamide precursor synthesis, and functional deficits are improved by AM404: a modulator of endocannabinoid function. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 1134–1142.
11. Fernandez-Ruiz J., Gonzales S. Cannabinoid control of motor function at the basal ganglia. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2005; 168: 479–507.
12. Fusco F.R., Martorana A., Giampa C. *et al.* Immunolocalization of CB1 receptor in rat striatal neurons: a confocal microscopy study. *Synapse* 2004; 53: 159–167.
13. Garcia-Arencibia M., Gonzalez S., de Lago E. Evaluation of the neuroprotective effect of cannabinoids in rat model of Parkinson's disease: importance of antioxidant and cannabinoid receptor-independent properties. *Brain Res.* 2007; 1134: 162–170.
14. Kreitzer A.C., Malenka R.C. Dopamine modulation of state-dependent endocannabinoid release and long-term depression in the striatum. *J. Neurosci.* 2005; 25: 10537–10545.
15. Kreitzer A.C., Malenka R.C. Endocannabinoid-mediated rescue of striatal LTD and motor deficits in Parkinson's disease models. *Nature* 2007; 445: 643–647.
16. Lee J., Di Marzo V., Brotchie J.M. A role for vanilloid receptor 1 (TRPV1) and endocannabinoid signalling in the regulation of spontaneous and L-Dopa induced locomotion in normal and reserpine-treated rats. *Neuropharmacology* 2006; 51: 557–565.
17. Mackie K. Mechanisms of CB1 receptor signaling: endocannabinoid modulation of synaptic strength. *Int. J. Obes. (Lond.)* 2006; 30 (Suppl.1): 19–23.
18. Melis M., Pillolla G., Bisogno T. *et al.* Protective activation of the endocannabinoid system during ischemia in dopamine neurons. *Neurobiol. Dis.* 2006; 24: 15–27.
19. Mestre L., Correa F., Arevalo-Martin A. *et al.* Pharmacological modulation of the endocannabinoid system in a viral model of multiple sclerosis. *J. Neurochem.* 2005; 92: 1327–1339.
20. Narushima M., Uchigashima M., Fucaya M. *et al.* Tonic enhancement of endocannabinoid-mediated retrograde suppression of inhibition by cholinergic interneuron activity in the striatum. *J. Neurosci.* 2007; 27: 496–506.
21. Pacher P., Batkai S., Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol. Rev.* 2006; 58: 389–462.
22. Perez J. Combined cannabinoid therapy via an oromucosal spray. *Drugs of Today* 2006; 42: 495–501.
23. Pertwee R.G. Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacol. Ther.* 1997; 74: 129–180.
24. Pickel V.M., Chan J., Kearn C.S. *et al.* Targeting dopamine D2 and cannabinoid-1 (CB1) receptors in rat nucleus accumbens. *J. Comp. Neurol.* 2006; 495: 299–313.
25. Rinaldi-Carmona M., Calandra B., Shire D. *et al.* Characterization of two cloned human CB1 cannabinoid receptor isoforms. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1996; 278: 871–878.
26. Rodriguez de Fonseca F., Del Arco I., Bermudez-Silva F.J. *et al.* The endocannabinoid system: physiology and pharmacology. *Alcohol* 2005; 40: 2–14.
27. Safo P.K., Regehr W.G. Endocannabinoids control of cerebellar LTD. *Neuron.* 2005; 48: 647–659.
28. Sharkey K.A., Cristino L., Oland L.D. *et al.* Arvanil, anandamide and N-arachidonol-dopamine (NADA) inhibit emesis through cannabinoid CB1 and vanilloid TRPV1 receptors in the ferret. *Eur. J. Neurosci.* 2007; Apr. 25 [E-pub. ahead of print].
29. Singh J., Budhiraja S. Therapeutic potential of cannabinoid receptor ligands: current status. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 2006; 28: 177–183.
30. van der Stelt M., Fox S.H., Hill M. *et al.* A role for endocannabinoids in the generation of parkinsonism and levodopa-induced dyskinesia in MPTP-lesioned non-human primate models of Parkinson's disease. *FASEB J.* 2005; 19: 1140–1142.

The endocannabinoid signaling system and new experimental approaches to the treatment of movement disorders

V.P. Barkhatova

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

Key words: endocannabinoid signaling system, motor control, movement disorders, treatment.

Reviewed are modern concepts concerning physiological role and mechanisms of brain functioning of the endocannabinoid signaling system comprising cannabinoid receptors, endocannabinoids and proteins participating in their synthesis, transport and degradation. The results of recent experimental studies showing an important role of the endocannabinoid system in

motor control and mechanisms of movement disorders in multiple sclerosis, Parkinson's disease and Huntington's chorea are presented. In this context, investigation of possibilities of pharmacological correction of the endocannabinoid transmission should be considered as a novel and important field in experimental neurology with significant therapeutic potential.

Диффузионная тензорная магнитно-резонансная томография и трактография

И.Н. Пронин, Л.М. Фадеева, Н.Е. Захарова, М.Б. Долгушин, А.Е. Подопригора, В.Н. Корниенко

НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко РАМН, Москва

Целью данной работы стало рассмотрение метода визуализации трактов белого вещества головного мозга с помощью диффузионной тензорной магнитно-резонансной томографии (ДТ МРТ) и диффузионной тензорной трактографии (ДТТ) и оценка возможности применения новой методики в нейрохирургической клинике. Представлены краткий обзор основных физических принципов, лежащих в основе ДТ МРТ и трактографии, а также примеры использования ДТ МРТ для определения топографии проводящих путей и степени воздействия на них опухоли головного мозга, что особенно важно на дооперационном этапе планирования хирургического вмешательства.

Ключевые слова: диффузия, диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография, трактография, проводящие пути головного мозга, опухоли ЦНС.

Введение

Новая методика — МР-трактография — позволяет неинвазивно «увидеть» проводящие пути головного мозга. Несмотря на существующие технические проблемы, первые результаты в приложении к задачам нейрохирургии оказались многообещающими [5]. С помощью диффузионной тензорной МРТ стало возможным планировать операционный доступ и объем оперативного удаления внутримозговых опухолей с учетом расположения проводящих путей, их заинтересованности в патологическом процессе (смещение/деформация или инвазия и повреждение) с целью максимально радикального удаления опухоли с минимальными послеоперационными повреждениями [1, 9, 13, 17]. Исследования последних лет наметили пути использования разных вычислительных алгоритмов построения нервных проводящих путей по данным тензорной МРТ.

Целью работы стало рассмотрение принципов, лежащих в основе ДТ МРТ и построения диффузионных карт (на основе среднего коэффициента диффузии и частичной анизотропии), а также демонстрация возможностей метода с построением трактографических карт в нейрохирургической клинике.

Основные физические принципы

В основе диффузионных МР-исследований лежит эхо-планарная импульсная последовательность (ИП DW-EPI) [1–6, 11–13]. Она позволяет регистрировать данные, необходимые для построения изображения одного среза головного мозга, за 0,1 с, а получение временной серии срезов (до 500 последовательных изображений) занимает 2–3 мин.

DW-EPI отличается от эхо-планарной импульсной последовательности «спиновое эхо» (SE EPI) наличием добавочной пары диффузионных градиентов (ДГ), которые позволяют оценить микроскопические изменения фазы МР-

сигнала, возникающие за счет хаотического теплового движения протонов вместе с молекулами воды [15]. Связанные с диффузионным движением изменения фазы приводят к снижению МР-сигнала. Получаемые с помощью ИП DW-EPI изображения называют диффузионно-взвешенными (ДВИ), хотя в действительности интенсивность МР-сигнала на ДВИ зависит одновременно и от T2 скорости релаксации, и от скорости диффузии в тканях мозга. Степень взвешенности по скорости диффузии задается значением параметра протокола импульсной последовательности — b , получившего название «фактор диффузии», величина которого зависит от длительности ДГ и времени задержки между ними:

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3) \quad (1)$$

где γ — гиромагнитное отношение, G — амплитуда диффузионного градиента, δ — длительность каждого диффузионного градиента, Δ — интервал между двумя диффузионными градиентами. Единицей измерения b является с/мм^2 .

Для устранения влияния T2 ткани на интенсивность МР-сигнала на изображении вычисляют параметрические диффузионные карты, на которых зависимость интенсивности сигнала от T2 ткани исключена. Для этого в диффузионной МРТ проводят измерения два раза. Первый раз получают изображение, взвешенное только по T2, для чего задают $b=0 \text{ с/мм}^2$; обозначим интенсивность МР-сигнала на этом изображении $A(0)$. Второй раз измерения проводят при отличном от нуля b -факторе (при исследованиях головного мозга обычно выбирают $b=1000 \text{ с/мм}^2$) и задают направление, вдоль которого измеряется изменение фазы сигнала за счет диффузионного движения. Интенсивность сигнала на этом изображении обозначим $A(b)$. Ослабление МР-сигнала за счет диффузионного движения (D) рассчитывают по формуле:

$$\ln \left(\frac{A(b)}{A(0)} \right) = -b \cdot D \quad (2)$$

где $A(0)$ — амплитуда эхо-сигнала в отсутствие диффузионных градиентов, зависящая только от T_2 ткани, $A(b)$ — амплитуда эхо-сигнала, полученная при действии диффузионных градиентов и зависящая и от T_2 , и от скорости диффузионного движения вдоль направления приложения ДГ. D — коэффициент диффузии вдоль направления действия ДГ.

Для величины, которая получается при измерении коэффициента диффузии воды в сложной среде в направлении действия ДГ методом ЯМР, Таннер в 1970 г. ввел понятие так называемого «действительного (измеряемого, или apparent) коэффициента диффузии» — ADC (русский эквивалент ИКД). Это связано с тем, что биологические, живые ткани не являются изотропными средами для движения молекул воды, которое происходит как внутри клетки, так и в межклеточном пространстве: клеточные мембраны и структуры ограничивают движение молекул воды, оставляя им некоторую свободу для лавирования между препятствиями при перемещении. Зависимость диффузионной способности молекул в биологической среде от направления называется *анизотропией диффузии* [1, 8, 16, 17]. Для описания свойств диффузии, которые изменяются со сменой направления, используется математика тензоров. Диффузионные свойства молекул воды в веществе полностью описываются девятью значениями (D_{xx} , D_{xy} , D_{xz} ...) переменной D_{ij} с индексами i и j , которые заменяют одну из букв x , y , z . Набор из 9 чисел D_{ij} называется тензором второго порядка (по числу индексов). Тензор второго порядка часто записывают в виде таблицы:

$$D = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix} \quad (3)$$

Тензор диффузии симметричен, т.е. $D_{xy} = D_{yx}$ и т.п. для любой пары индексов. Это свойство отражает физические свойства реальной среды, а именно: диффузионные свойства не изменятся, если начальную и конечную точки траектории молекулы поменять местами. Благодаря симметрии тензора диффузии для характеристики диффузионных свойств молекул воды (протонов) в ткани достаточно шести коэффициентов тензора — трех диагональных и трех недиагональных. Геометрически диффузионное движение в сложной среде можно описать некоей областью, в которой может происходить движение молекул. Эта область в простейшем случае свободного, неограниченного движения имеет форму шара, при наличии слоев, препятствующих движению молекул воды, она принимает форму диска, при движении молекул в узком канале движение ограничено длинным узким эллипсоидом «игольчатой» формы (рис. 1). Шесть коэффициентов тензора диффузии точно определяют форму эллипсоида диффузии, его размеры и ориента-

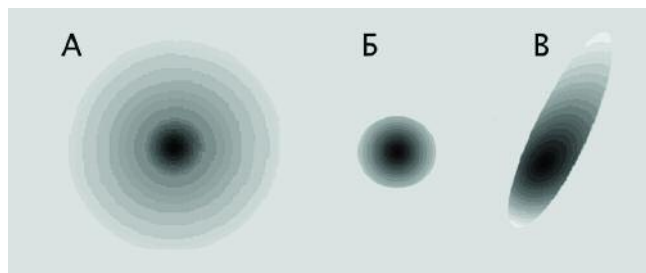


рис. 1: Типы диффузионного движения: А — свободная диффузия, Б — равномерно ограниченная (изотропия), В — неравномерно ограниченная (анизотропия диффузии)

цию в пространстве. Изотропия диффузии означает, что диффузионное движение молекул не зависит от ориентации среды и за время наблюдения молекула не выйдет за пределы сферы радиуса r :

$$r = (D_{xx} + D_{yy} + D_{zz})/3 \quad (4)$$

Анизотропия диффузии предполагает, что смещение блуждающей частицы зависит от ориентации среды и за время наблюдения молекула будет находиться внутри так называемого «эллипсоида диффузии». Для анизотропной среды всегда можно повернуть систему координат так, чтобы ее оси (x - y - z) совпали с направлением главных осей эллипсоида диффузии (x' - y' - z') (рис. 2). В новой системе координат все недиагональные элементы тензора диффузии обратятся в ноль, и тензор диффузии примет вид:

$$D = \begin{pmatrix} \lambda_x & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_y & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_z \end{pmatrix} \quad (5)$$

где λ_x , λ_y , λ_z — это главные диффузионные коэффициенты (или собственные значения диффузионного тензора), соответственно, вдоль трех взаимно перпендикулярных главных осей $X'Y'Z'$. Обычно собственные значения нумеруют в порядке возрастания по величине, т.е. $\lambda_x > \lambda_y > \lambda_z$.

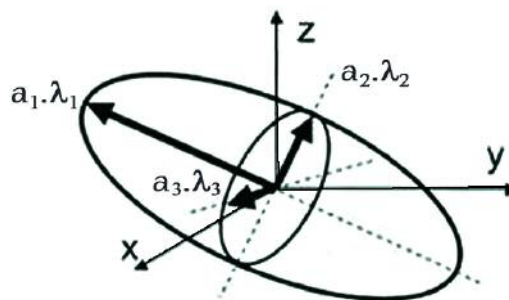


рис. 2: Ориентация, размер и форма эллипсоида диффузии в вокселе, построенном по измерениям коэффициента диффузии (ИКД), проведенным при действии диффузионных градиентов по шести направлениям. λ_1 , λ_2 , λ_3 — собственные значения диффузионного тензора, a_1 , a_2 , a_3 — собственный вектор диффузионного тензора

Геометрически эти три числа представляют собой длины отрезков, образованных точками пересечения эллипсоида диффузии с координатными осями. Три собственных значения диффузионного тензора задают собственный вектор тензора диффузии (рис. 2) и полностью определяют размер, форму и ориентацию эллипсоида диффузии, соответствующего тензору диффузии $\underline{D}$. При $\lambda_x \gg \lambda_y$, λ_z эллипсоид имеет «игольчатую» форму, он вытянут вдоль оси x , при $\lambda_x \approx \lambda_y$, $\lambda_z \rightarrow 0$ эллипсоид будет сплюснен (как блин) в направлении Z .

Сумма диагональных компонент любого тензора (эта сумма называется следом тензора) всегда остается постоянной:

$$D_{xx} + D_{yy} + D_{zz} = \text{след} (D) = \text{const} \quad (6)$$

Это свойство тензора диффузии использовано при вычислении параметрической карты по средней диффузионной способности — D_{av} , численно равной следу диффузионного тензора:

$$1/3 \text{ След} (D) = 1/3 (D_{xx} + D_{yy} + D_{zz}) = 1/3 (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3) = D_{av} \quad (7)$$

Ориентация эллипсоида диффузии (степень анизотропии) определяется разбросом величин собственных значений, или дисперсией, и ее оценивают с помощью коэффициента несферичности, или анизотропии. Чаще всего оценивают коэффициент частичной анизотропии (FA) [4, 14, 17]:

$$1/3 \text{ След}(\underline{D}^2) = \frac{(\lambda_1 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_2 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_3 - \langle \lambda \rangle)^2}{3} = \text{дисперсия}(\lambda) = \text{FA} \quad (8)$$

Кроме того, иногда используют и другие метрики анизотропии, например, объемное отношение (VR) или индекс анизотропии (AI):

$$VR = V_{\text{эллипс}}/V_{\text{сферы}} = 27(\lambda_1 \lambda_2 \lambda_3)/(\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3) \quad (9)$$

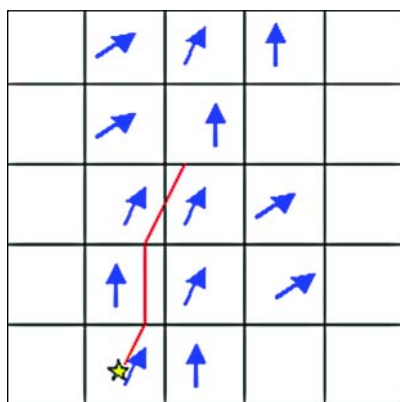
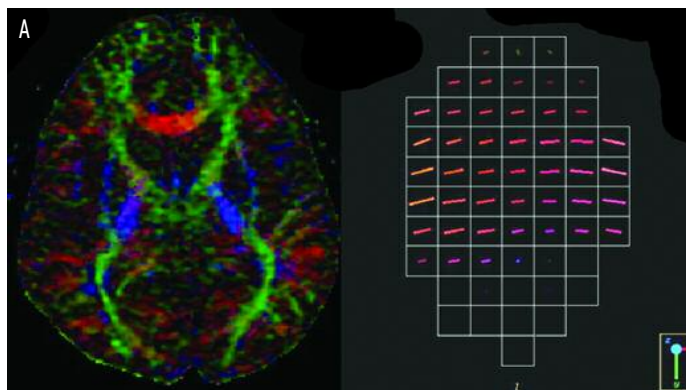
$$AI = 1 - VR \quad (10)$$

где $V_{\text{эллипс}}$ — объем эллипсоида диффузии, $V_{\text{сферы}}$ — объем сферы при изотропной диффузии со средним коэффициентом D_{av} .

Метод визуализации диффузионного движения

Для вычисления среднего коэффициента диффузии, коэффициента анизотропии и координат собственного вектора диффузии для каждого вокселя исследуемого головного мозга измеряют ИКД минимум для 6 направлений ДГ (неколлинеарных и некопланарных) — q_i . Направление q_i задается схемой включения диффузионных градиентов G_x, G_y, G_z и их амплитудой. Например:

$$\begin{array}{cccccc} 1 & 0 & 0 & 1 & 2 & 2 \\ q_1=0 & q_2=1 & q_3=0 & q_4=1/\sqrt{2}*0 & q_5=1/\sqrt{5}*0 & q_6=1/\sqrt{5}*0, \quad (11) \\ 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & -1 \end{array}$$



которые представляют собой линейные (по направлению q_i) диффузионные коэффициенты D_i по формуле (2). Коэффициенты тензора диффузии D_{ij} связаны со значениями линейных диффузионных коэффициентов D_i и направлением градиента q_i по формуле:

$$D_i = q_i^T \underline{D} q_i \quad (12)$$

где q_i^T — транспонированный вектор q_i , $\underline{D}$ — тензор диффузии (уравнение 6).

Решая систему линейных уравнений (12), находят значения коэффициентов тензора диффузии $\underline{D}$ для каждого вокселя. Дальнейшая обработка данных состоит в нахождении собственных значений и собственных векторов тензора диффузии для каждого вокселя. Таким образом, наиболее важными количественными параметрами, которые дает ДТ МРТ, являются три собственных значения тензора диффузии, средний коэффициент диффузии и коэффициент анизотропии [1, 14, 17].

В тензорной МРТ все действующие градиенты импульсной последовательности (включая адресные) дают дополнительное взвешивание по диффузии. Для коррекции вклада адресных градиентов, измерения линейных коэффициентов диффузии проводят не по шести, а по 15, 25 и более направлениям. Время регистрации и обработки данных при этом увеличивается, но повышается точность вычисления компонент диффузионного тензора, что важно для трактографии — метода визуализации хода нервных волокон.

Визуализация объемных тензорных полей осуществляется двумя методами: «классическим» методом (окрашиванием определенным цветом пикселей в зависимости от ориентации собственного вектора: красным — по x, зеленым — по y,

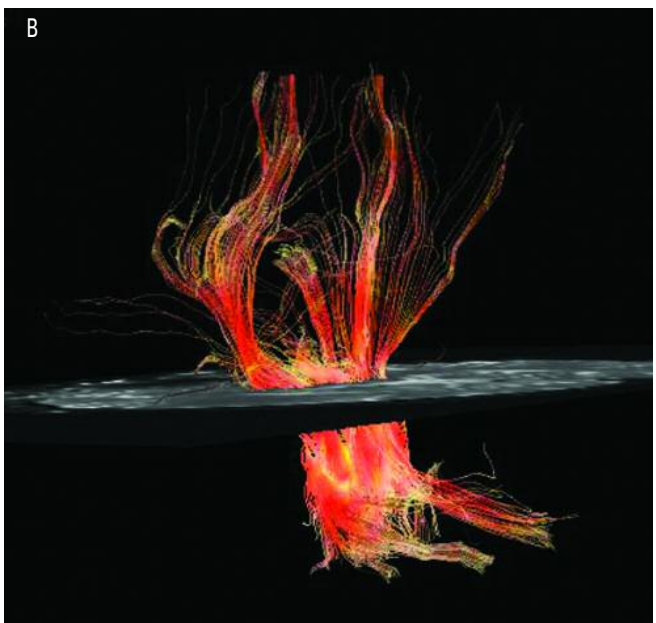


рис. 3: Визуализация объемных тензорных полей окрашиванием определенным цветом пикселей в зависимости от ориентации собственного вектора (красным — по x, зеленым — по y, синим — по z)

А — значение частичной анизотропии диффузии кодируется яркостью; Б — построение хода нервного волокна («нити») определяют, анализируя ориентацию эллипсоидов диффузии в соседних вокселях, начиная из заданной «исходной» точки; В — тракты волокон формируются в виде «нитей». Каждую «нить» можно строить, задавая либо «исходную» и «конечную» области, либо от исходной точки до естественного окончания наиболее вероятного пути.

синим — по z, а частичная анизотропия диффузии кодируется яркостью) и текстурным интегрированным методом — тракты волокон формируются в виде линий. Такой метод визуализации хода нервных волокон называется однотензорной трактографией (single tensor tractography).

Построение хода нервного волокна («нити») определяют, анализируя ориентацию эллипсоидов диффузии в соседних вокселях, начиная из заданной «исходной» точки. Каждую «нить» можно строить, задавая либо «исходную» и «конечную» области, либо от исходной точки до естественного окончания наиболее вероятного пути (рис. 3).

Существуют методы мультитензорной трактографии. В этом случае используют 15, 35, 41 и более направлений для измерения ДВИ. В работах D.S. Tuch (2004) и K. Yamada (2007) по серии ДВИ, полученной для 35 направлений, определяют ориентацию двух и более эллипсоидов диффузии (по 6 направлениям для каждого эллипсоида). В этом случае возможно скорректировать ход нервных волокон в местах пересечения и разветвления трактов, особенно крупного с мелким.

Для построения мелких, ответвляющихся от крупных, трактов используют сложные алгоритмы выделения хода нервных волокон, например, методы структурного моделирования, метод pfd [18], связные модели [17], метод интегральных преобразований и метод сферических гармоник [7]. Эти методы позволяют получить диффузионную тензорную МРТ высокого разрешения (HARDI).

Материал и метод

Исследования были проведены на МРТ 1.5 Тл (Exite, GE) с использованием импульсной последовательности DW SE EPI со следующими параметрами:

– TR/TE, мс	8000/93.2
– Направления/повторы	6/4
– Матрица	256x256
– Толщина среза/зазор, мм	5/1,5
– Поле обзора, см/ размер вокселя (мм ³)	24/1,9x1,9x5

- Продолжительность исследования 4 мин
- 27 срезов, всего 189 изображений.

Использованы измерения на основе применения шести направлений диффузионного градиента. Затем все первичные данные переправлялись на рабочую станцию Advantage 4.3, оснащенную коммерческим специализированным программным обеспечением для построения трактографии. Проводилось построение как отдельных проводящих путей, так и комплексной картины трактов белого вещества головного мозга в целом.

Обработаны данные 113 пациентов с различными поражениями головного мозга в возрасте от 3 до 78 лет, из них у 92 выявлены опухоли головного мозга. Гистологически это были диффузорастущие глиомы — 37 больных, ограниченные глиомы (пилоцитарные астроцитомы, плеоморфноклеточные астроцитомы) — 16, метастазы — 19, гемангиобластомы — 3, внемозговые опухоли — 17. У 14 пациентов трактография выполнена в различные сроки после черепно-мозговой травмы, а в 7 случаях у больных рассеянным склерозом.

Клиническое применение МР-трактографии

Количественные параметры, которые можно получить при использовании диффузионной тензорной МРТ, уже нашли свое применения в оценке многих заболеваний ЦНС [1–6, 15, 17]. В частности, при метаболических поражениях в детском возрасте, при рассеянном склерозе, приобретенном иммунодефиците. Измерения анизотропии диффузии проводились при изучении сосудистой энцефалопатии, при лейкоареозе и возрастных изменениях, у больных с черепно-мозговой травмой, в психиатрии и при нейродегенеративных заболеваниях. Есть работы, посвященные исследованию объемных поражений головного и спинного мозга. Но их пока еще очень мало в мировой и нет в российской печати.

Основной интерес в представляемой работе сфокусирован на изучении возможностей данной методики в нейрохирургической клинике: определение топографии проводящих путей, степени воздействия опухоли, возможности совмещение с фМРТ в будущем, поддержка радиохирургии и др.

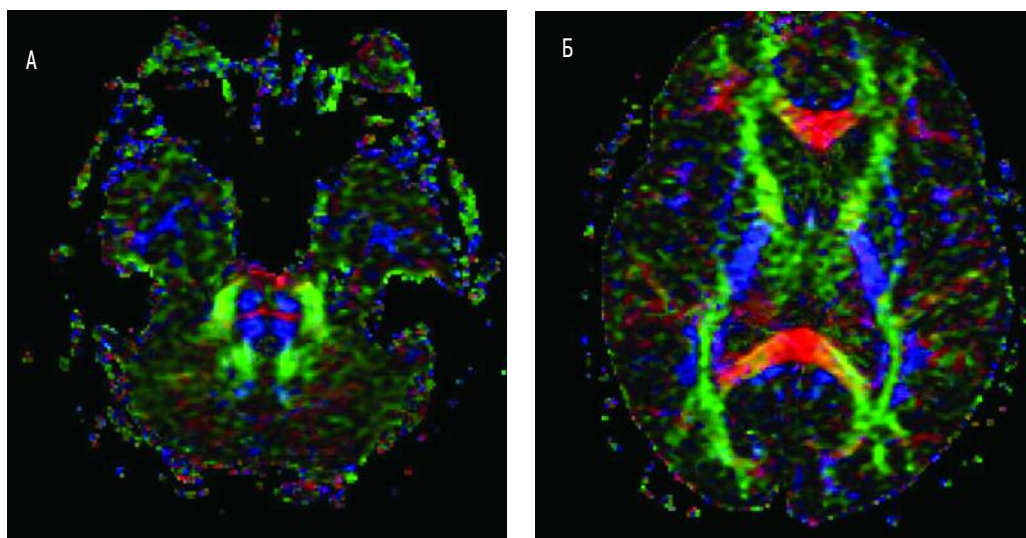


рис. 4: Структурные карты диффузии
А — изображения на уровне ствола мозга; Б — на уровне боковых желудочков. Цветом закодированы направления проводящих путей (красным — комиссуральные, зеленым — ассоциативные, синим — проекционные).

Проводящие пути белого вещества

Тракты белого вещества головного мозга принято делить на три основные категории:

- Комиссуральные — соединяют большие полушария.
- Ассоциативные — соединяют корковые структуры в полушарии.
- Проекционные — соединяют корковые, подкорковые и стволовые структуры.

Для изучения топографии проводящих путей головного мозга мы исследовали 5 здоровых добровольцев. Тензорная МРТ выполнялась с использованием 6 градиентов в аксиальной, фронтальной и сагиттальной проекциях. Как предварительный этап построения трактов мы реконструировали структурные цветовые карты на основе частичной анизотропии для каждого среза. Так, на аксиальной цветовой карте каждый цвет «отвечает» за свое направление: красный — справа налево, зеленый — спереди назад, синий — сверху вниз. Особенно четко ориентация пучков белого вещества выявляется в проекции ствола мозга (рис. 4). Затем проводилось построение отдельных проводящих путей в 3-мерном объеме (рис. 5) и как завершающий этап — выстраивался весь объем трактов белого вещества мозга.

Применение МР-трактографии в планировании хирургических операций

Сохранение витальных церебральных функций при максимальном объеме резекции интракраниального объемного образования является главной задачей любого нейрохирургического вмешательства. Поэтому знание взаимоотношений между опухолевым поражением мозга и различными структурными и функциональными зонами мозга оказывает огромную роль при формировании мнения хирурга о предстоящей операции, подходе к новообразованию, объему резекции и т.д. Особенно важно это при расположении опухоли в зонах, где предположительно (исходя из анатомии) могут находиться, например, основные проводящие пути мозга — кортико-спинальный тракт, зрительная радиация, нижний и верхний продольные пучки и др. Однако в реальных условиях роста новообразования все привычные анатомические ориентиры и детали обычно или исчезают, или смещаются. Стандартные МРТ изображения, даже высокого разрешения, не дают этой информации. В этих условиях возможности МР-трактографии открывают новые горизонты в оценке состояния проводящих путей головного, а в последнее время и спинного мозга. К сожалению, стремление нейрохирурга максимально удалить доступную для резекции опухоль не всегда оправдано, если в учет не берется состояние проводящих путей, расположенных в зоне опухоли. При новообразованиях парацентральной зоны (пре- и постцентральная извилины) — чаще

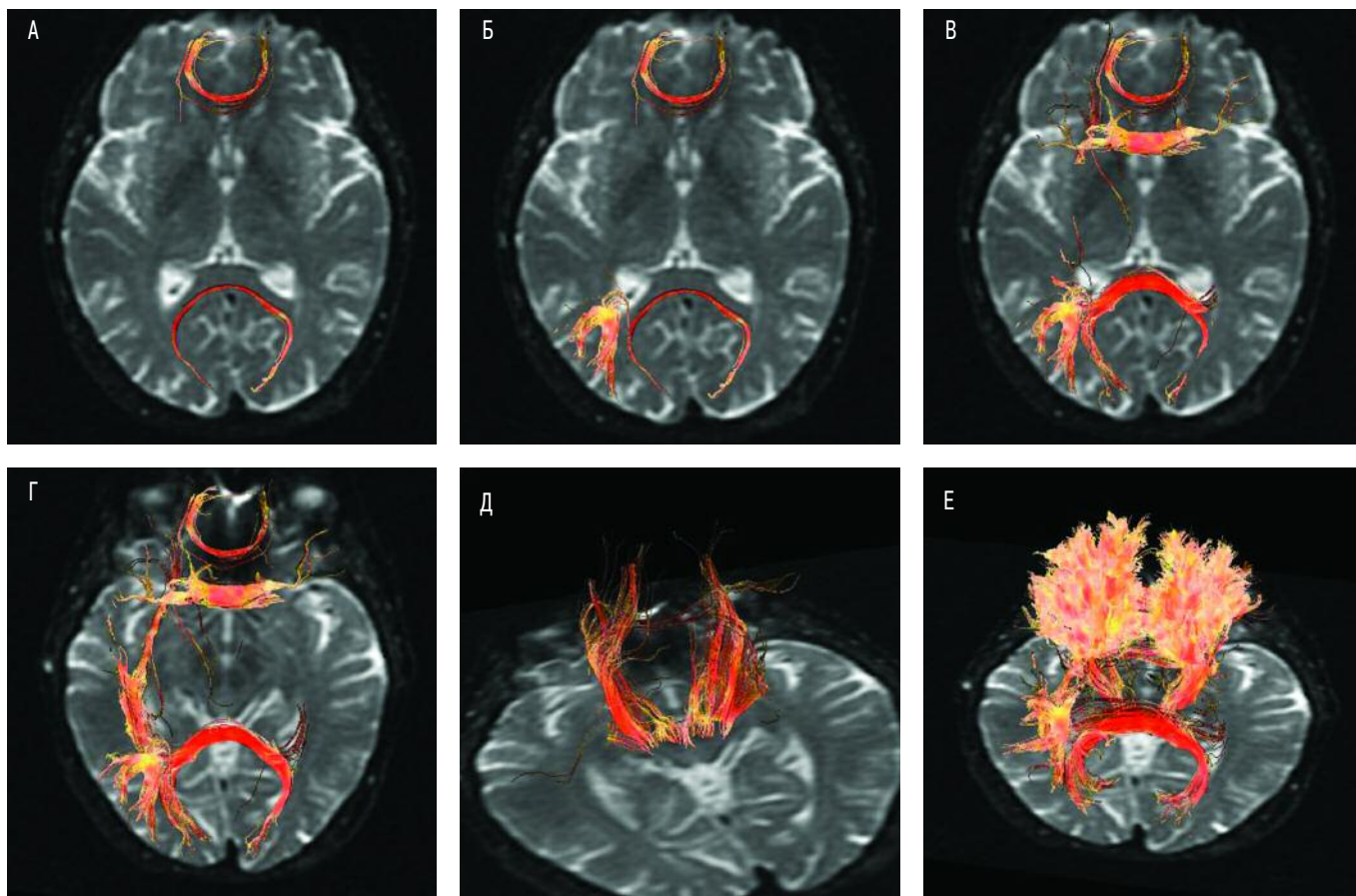


рис. 5: 3-мерные трактографические карты

Изображение проводящих путей белого вещества мозга, изображенные в виде «нитей», наложенные на Т2 изображение (А–Е).

всего это глиальные опухоли — клиническая картина заболевания, например, гемипарез, может быть обусловлена как поражением функциональной корковой зоны двигательного центра, так и поражением контрикоспинального тракта на отдалении от поверхности коры. И если для оценки коркового двигательного центра можно использовать интраоперационную электростимуляцию или данные функциональной МРТ, то состояние проводящих путей в глубине мозга возможно оценить в настоящее время пока лишь с использованием диффузионно-тензорной МРТ. Более того, МР-трактография позволяет высказать предположение не только о локализации интересующих пучков белого вещества мозга, но и оценить степень их повреждения, если опухоль инфильтрирует указанную область. А исходя из знаний о характере роста различных новообразований ЦНС, можно использовать данные МР-трактографии в предположительном высказывании о гистологической структуре опухоли. Хорошо известно, что в большинстве своем глиальные новообразования — это инфильтративно растущие опухоли, которые в ходе роста приводят к деструктивным изменениям в мозговом веществе и, следовательно, будут вызывать «повреждение» проводящих путей в зоне своего роста. Метастазы в головном мозге, наоборот, растут экспансивно, не инфильтрируя, а компрессируя и смещая окружающие мозговые структуры. МР-трактография в этих условиях,

обнаруживая либо деструкцию, либо дислокацию, помогает поставить правильный диагноз еще на предоперационном этапе (рис. 6, 7).

При больших по размеру инфильтративных опухолях конвексальной локализации, при которых нет особых сложностей с точки зрения операционного доступа (если, конечно, они расположены на удалении от главных корковых анализаторов), основным вопросом является объем возможной резекции в глубинных отделах головного мозга, особенно если у пациента нет грубых неврологических нарушений. Хирургическое повреждение проекционных проводящих путей, например, пирамидного пути, может повлечь за собой выраженное углубление или появление пареза при, казалось бы, тотальном удалении опухоли и великолепно проведенном оперативном вмешательстве. Знание взаимоотношения проводящих путей и границ опухоли на сегодняшний день уже является неотъемлемой частью предоперационного планирования объема резекции во многих клиниках (рис. 8).

Как показывают и наши первые исследования, при медленном росте даже глиальной инфильтративной опухоли мозга при МР-трактографии можно обнаружить сочетание признаков деструкции в центральных отделах опухоли и дисло-

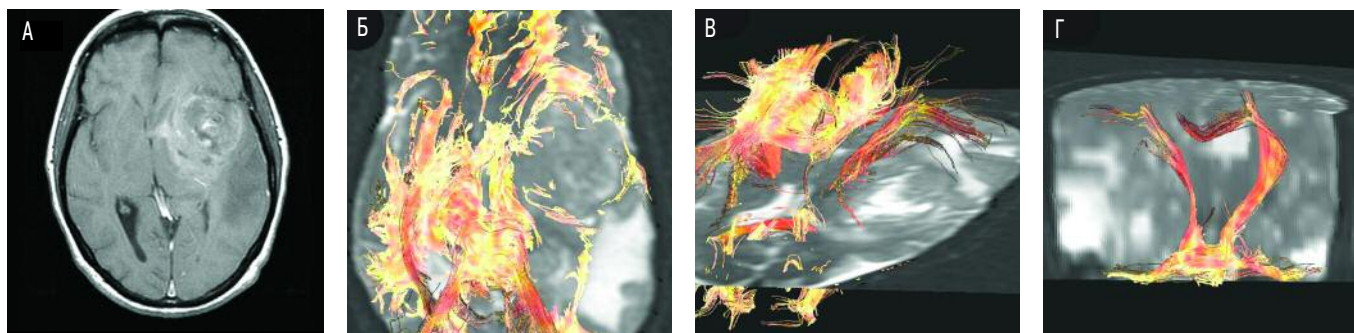


рис. 6: Глиобластома левой височной доли

А — T1-взвешенная МР-томограмма с контрастным усилением демонстрирует больших размеров опухоль с неоднородным контрастированием. Б-Г — МР-трактография определяет деструкцию ассоциативных проводящих путей в зоне опухолевого роста. Кортикоспинальный тракт (Г) дислоцирован опухолью и проходит по медиальному ее контуру.

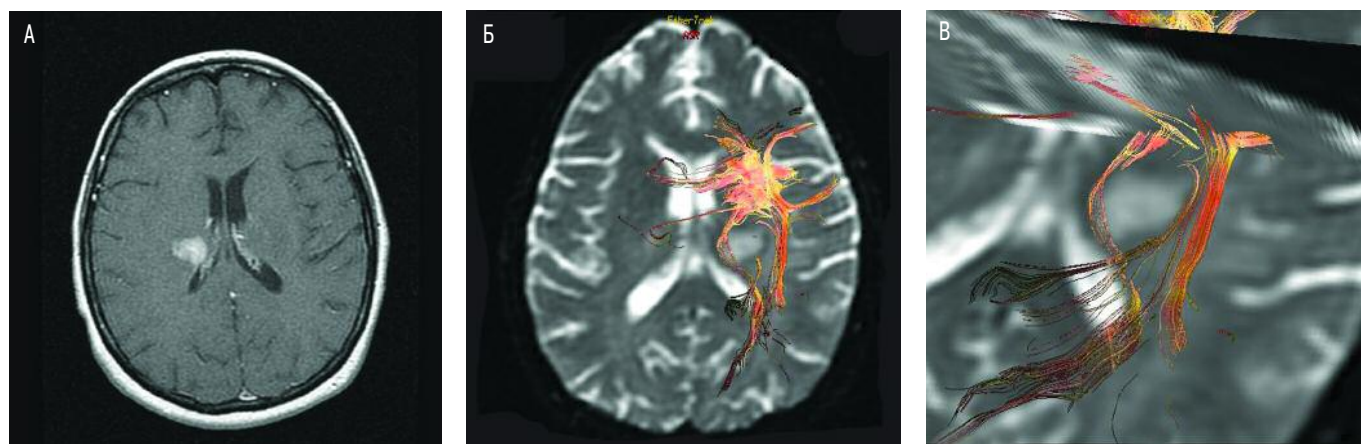


рис. 7: Солитарный метастаз в проекции подкорковых образований справа

МР-томограмма в режиме T1 с контрастным усилением определяет небольших размеров опухолевый узел в проекции зрительного бугра и заднего колена внутренней капсулы (А). МР-трактография демонстрирует огибание проводящих путей вокруг метастаза.

кации прилежащих окружающих мозговых структур. Но в отличие от метастазов, эти опухоли имеют типичные для своей инфильтративной природы МРТ-проявления на стандартных изображениях, особенно при использовании внутривенного контрастного усиления (рис. 9). Высокую информативность МР-трактография показала в определении операционного доступа и объема оперативной резекции при опухолях, расположенных в височной доле мозга в области пересечения проводящих путей (*fasc. arcuatus*), идущих от зоны Брока к зоне Вернике, или в проекции затылочно-теменно-височной области, где расположены пучки хорошо известной зрительной радиации (рис. 10).

Так как все немозговые опухоли лишь компремируют и дислоцируют мозговое вещество в ходе своего роста, то очевидно что и при МР-трактографии проводящие пути белого вещества мозга претерпевают те же изменения. Более важно использование этого метода при базальной локализации опухолей на уровне ствола мозга, при глубокой локализации и атипичных рентгенологических проявлениях, требующих проведения дифференциальной диагностики с другими, в частности, инфильтративными поражениями мозга.

Заключение

Оценка эффективности нового метода построения проводящих путей головного мозга сегодня еще находится в стадии изучения и требует проведения дополнительных исследований и математического моделирования. Но уже сейчас можно с уверенностью сказать о том, что МР-трактография займет одно из важных мест в оценке изменений белого вещества головного мозга, выработке предоперационного планирования доступа, объема удаления интракраниальных объемных образований и возможной их последующей послеоперационной оценке. Кажутся особенно перспективными направления в использовании диффузионного тензора в изучении стволовых опухолей в их взаимосвязи с компактно расположенными в этой области проводящими путями, в построении 3-мерных моделей головного мозга с одновременным наложением на них данных функциональной МРТ и трактографии, а также использование топографии проводящих путей для проведения более точно сфокусированной лучевой терапии и радиохирургии.

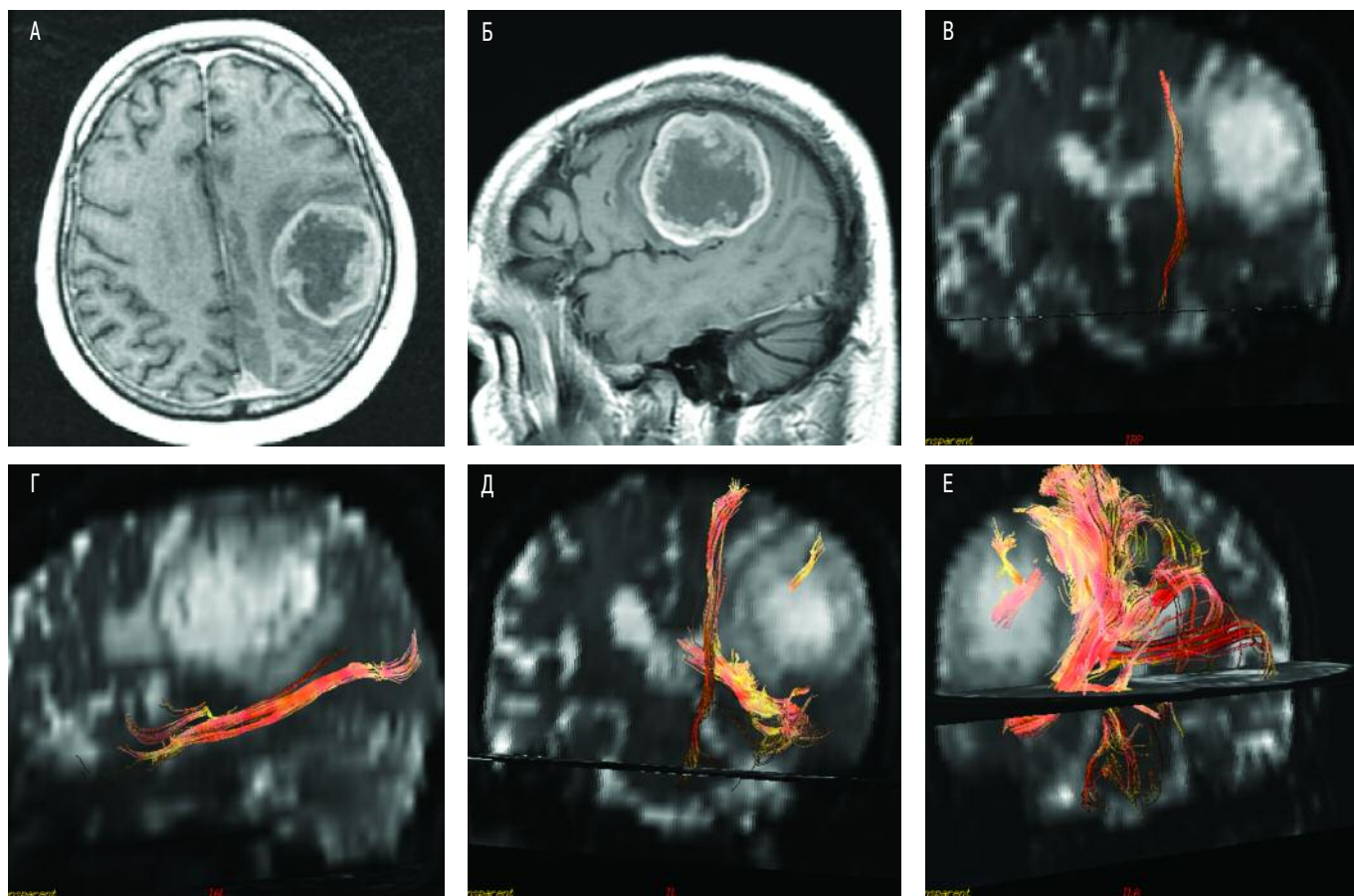


рис. 8: Глиобластома левой заднелобно-теменной области

МРТ в режиме T1 на фоне контрастного усиления выявляет больших размеров опухоль с периферическим характером контрастного усиления (А, Б). МР-трактография с постепенным построением кортикоспинального тракта (В), нижнего продольного пучка (Г) и «комплекса» проводящих путей определяет локальную деструкцию в зоне опухоли и ее отношение к неповрежденным кортикоспинальному тракту и нижнему продольному пучку.

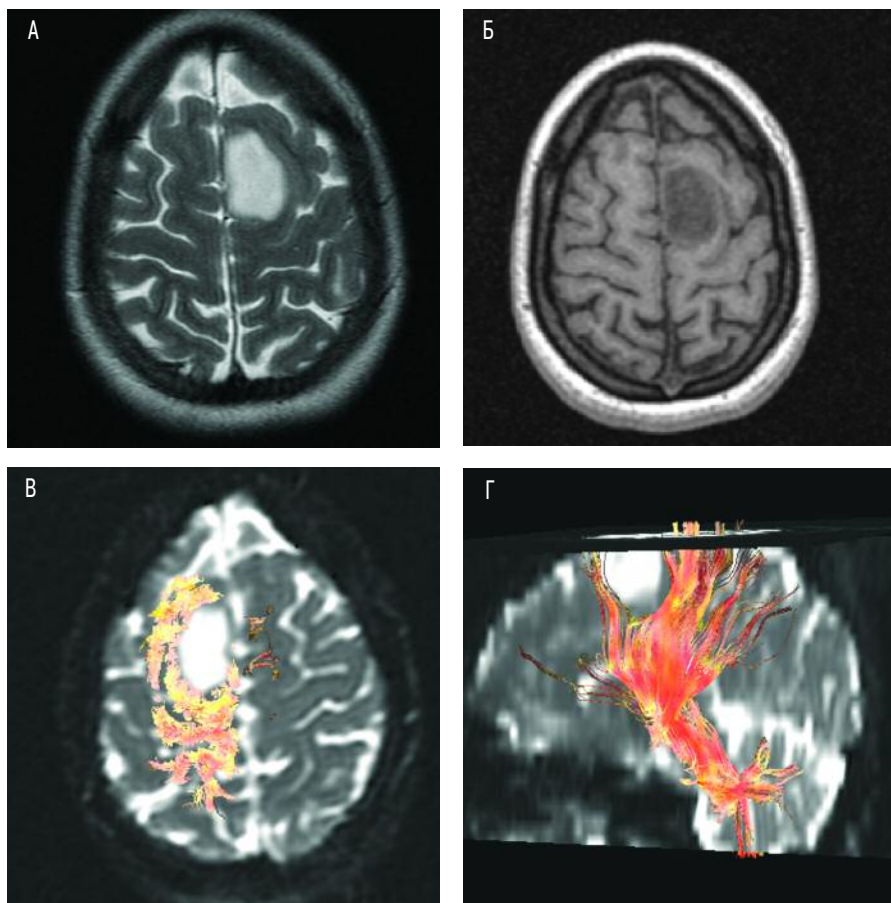


рис. 9: Доброкачественная астроцитома
левой лобной доли

МРТ в режиме T2 (А) и T1 (Б) демонстрирует опухоль в проекции верхней лобной извилины. МР-трактография определяет сочетание «деструкции» ассоциативных пучков и дислокации проекционных проводящих путей белого вещества (В, Г).

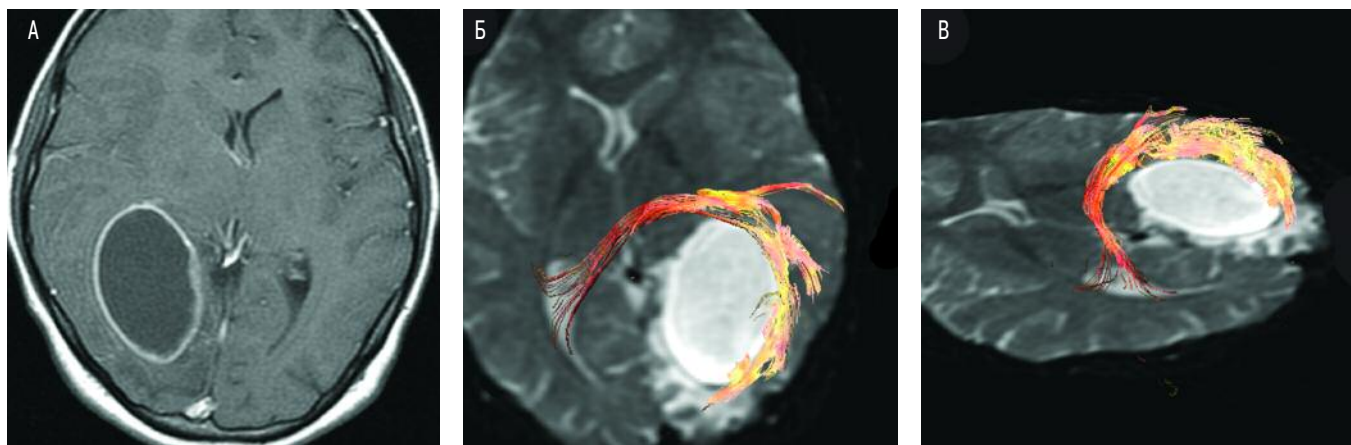


рис. 10: Астроцитома правой затылочной области

МРТ в режиме T1 с контрастированием определяет новообразование кистозного строения с периферическим контрастным усилением. Только МР-трактография была способна демонстрировать расположение пучков зрительной радиации, огибающей опухоль по латеральному контуру.

Список литературы

1. Корниенко В.Н., Пронин И.Н., Голанов А.В. и др. Нейрорентгенологическая диагностика первичных лимфом головного мозга. Медицинская визуализация 2004; 1; 6–15.
2. Пронин И.Н., Корниенко В.Н., Фадеева Л.М. и др. Диффузионно-взвешенные изображения в исследовании опухолей головного мозга и перитуморального отека. Журн. Вопр. нейрохирургии 2000; 3: 14–17.
3. Пронин И.Н., Корниенко В.Н., Подопригора А.Е. и др. Комплексная МР-диагностика абсцессов головного мозга. Журн. Вопр. нейрохирургии 2002; 1: 7–11.
4. Curr H., Percell E. Effects of diffusion on free precession in nuclear magnetic resonance. Phys. Rev. 1954; 94: 630–638.
5. Chepuri N., Yen Yi-Fen, Burdette J. Diffusion Anisotropy in the Corpus Callosum. AJNR 2002; 3: 803–808.
6. Conturo Thomas E. Tracking neuronal fiber pathways in the living human brains. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999; 96: 10422–10427.
7. Frank L.R. Characterization of anisotropy in high angular resolution diffusion-weighted MRI. Magn. Res. Med. 2002; 47: 1083–99.
8. Le Bihan D., Breton E. Imagerie de diffusion in-vivo par resonance magnetique nucleaire. CR Acad. Sc. Paris 1985; 301, serie II: 1109–1112.
9. Le Bihan D., Turner R. Intravoxel incoherent motion imaging using spin echoes. Magn. Res. Med. 1991; 19: 221–227.
10. Le Bihan D., van Zijl P. From the diffusion coefficient to the diffusion tensor. NMR Biomed. 2002; 15: 431–434.
11. Mori S., van Zijl P.C.M. Fiber tracking: principles and strategies. NMR Biomed. 2002; 15: 468–480.
12. Moseley M., Butts K., Yenary M. et al. Clinical aspects of DWI. NMR Biomed. 1995; 8: 387–396.
13. Mulkern R., Gudbjartsson H., Westin C. et al. Multicomponent apparent diffusion coefficients in human brain. NMR Biomed. 1999; 12: 51–62.
14. Pierpaoli C., Jezzard P., Basser P.J. et al. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. Radiology 1996; 20: 637–648.
15. Stejskal E.O., Tanner J.E. Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. J. Chem. Phys. 1965; 42: 288–292.
16. Tanner J. Use of stimulated echo in NMR diffusion studies. I. Chem. Phys. 1970; 52: 2523–2526.
17. Tuch D.S. Q-ball imaging. Magn. Res. Med. 2004; 52: 1358–72.
18. Wedeen V.J., Hagmann P., Tseng W.Y. et al. Mapping complex tissue architecture with diffusion spectrum magnetic resonance imaging. Magn. Res. Med. 2005; 54: 1377–86.
19. Yamada K., Sakai K., Hoogenraad F.G.C. et al. Multitensor tractography enables better depiction of motor pathways: initial clinical experience using diffusion-weighted MR imaging with standard b-value. Am. J. Neuroradiol. 2007; 28: 1668–167.

Diffusion tensor imaging and diffusion tensor tractography

I.N. Pronin, L.M. Fadeeva, N.E. Zakharova, M.B. Dolgushin, A.E. Podoprigora, V.N. Kornienko

N.N. Burdenko Research Institute of Neurosurgery, Moscow

Key words: diffusion, diffusion tensor MRI, tractography, brain pathways, tumors of the central nervous system.

The purpose of this work was to present the advanced imaging tools using diffusion tensor imaging (DTI) and diffusion tensor tractography (DTT) for yielding structural and functional information about white matter (WM) pathways in the brain. A brief review of the basic principles underlying DTI and examples of clinical applications of DTI and DTT in neurosurgery for

patients with brain tumors is presented. Knowledge of DTT patterns, when a cerebral neoplasms involves the WM tracts, becomes critically important when neurosurgeons use DTI in evaluation of the topography of WM and tumor for planning tumor resection.

Генетика мигрени

Ю.Э. Азимова¹, Г.Р. Табеева¹, Е.А. Климов²

¹ММА имени И.М. Сеченова, Москва

²Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва

Наследственный фактор повышает риск возникновения мигрени и во многом обуславливает клиническое симптомообразование и течение заболевания. За последние годы фундаментальные генетические исследования мигрени шагнули далеко вперед, что открыло ключ к пониманию многих патофизиологических процессов этого заболевания. Вместе с тем многие вопросы остаются не до конца решенными. Наибольший практический интерес представляет поиск генетических маркеров мигрени и их фенотипических коррелятов. Также перспективным с практической точки зрения направлением исследования наследственности мигрени являются ее фармакогенетические аспекты, а именно выявление генетических предикторов эффективности тех или иных препаратов. В обзоре обсуждаются современные данные о подходах к генетическим исследованиям мигрени, представлены известные на сегодняшний день генетические биомаркеры и их возможная роль в развитии заболевания.

Ключевые слова: мигрень, полиморфизм, ген.

Практикующим врачам хорошо известно, что наследственный фактор играет немаловажную роль в развитии мигрени. Несмотря на то, что семейный анамнез не включен в диагностические критерии мигрени, в повседневной практике неврологи используют эти данные в качестве дополнительного критерия. M.B. Russell и J. Olesen провели эпидемиологическое исследование, включившее 378 больных мигренью и 1109 их ближайших родственников. Было выявлено, что риск развития мигрени с аурой у детей, чьи родители больны мигренью с аурой, возрастает в четыре раза, тогда как риск заболеть мигренью без ауры сравним с таковым в популяции [49]. У родственников первого колена пациентов с мигренью без ауры риск возникновения этой формы мигрени возрастает в 1,9 раза, а мигрени с аурой — в 1,4 раза, по сравнению с популяцией [49]. Близнецовый метод позволил выявить для мигрени большую конкордантность среди монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными [56]. По другим данным, если мигренью страдает мать, то риск развития заболевания у потомства составляет 72%, если отец — 20%, если оба родителя, то около 90% [1]. Большой риск наследования мигрени отмечается у родственников пациентов с ранним началом заболевания и тяжелым течением приступов [52].

В настоящее время известно три наследственные формы мигрени с моногенным типом наследования: семейная гемиплегическая мигрень I, II и III типов. Распространенность семейной гемиплегической мигрени (СГМ) в популяции составляет 0,01% [56]. Диагностические критерии СГМ представлены в табл. 1 [3].

Идентификация в 1993 году гена, ответственного за развитие СГМ I типа, послужила толчком к изучению молекулярных механизмов развития мигрени в целом [21]. Ген *CACNA1A*, ассоциированный с СГМ I типа, расположен на 19-й хромосоме (19p13) и определяет состояние Cav2.1 субъединицы P/Q-подтипа кальциевых каналов пресинаптических мембран нейронов, расположенных в коре головного мозга, а также в стволе, в том числе и в тригемино-вазкулярной системе [7, 43]. В норме при деполяризации мембраны пресинаптического нейрона происходит открытие кальциевых каналов и ионы кальция из межклеточного пространства попадают внутрь клетки, вызывая выброс нейромедиатора в синаптическую щель. Нарушение структуры Cav2.1 субъединицы P/Q-подтипа кальциевых каналов приводит к тому, что эти каналы становятся проница-

емыми для ионов кальция при более низком мембранном потенциале. Это облегчает внутренний ток ионов кальция и усиливает нейротрансмиссию, что было подтверждено в экспериментальных условиях [55]. У трансгенных мышей, несущих ген *CACNA1A* человека, в структурах головного мозга выявлялось увеличение выброса глутамата, основного активирующего нейротрансмиттера, и снижение порога возникновения распространяющейся корковой депрессии — ключевого патофизиологического механизма мигренозной ауры [56].

Мутации в гене *CACNA1A* отмечаются у 75% всех больных СГМ [7]. На сегодняшний день описано 17 мутаций этого гена (табл. 2), при этом не существует прямой корреляции между генотипическими и фенотипическими изменениями [12]. Таким образом, различные мутации гена *CACNA1A* приводят к развитию самого широкого спектра клинических проявлений, ядром которых являются приступы гемиплегической мигрени, атаксия и эпилептические пароксизмы [12].

Ген *ATP1A2*, ассоциированный с СГМ II типа, расположен на хромосоме 1 (1q23) и кодирует $\alpha 2$ -субъединицу натриево-калиевой помпы нейронов, описан в 2003 году [10]. В норме натриево-калиевая помпа обеспечивает транспорт ионов натрия из клетки, а ионов калия — внутрь клетки.

таблица 1: Диагностические критерии семейной гемиплегической мигрени

- | |
|--|
| <p>А. По меньшей мере 2 приступа, отвечающих критериям В и С.</p> <p>В. Аура включает полностью обратимую мышечную слабость и по меньшей мере один из перечисленных симптомов:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Полностью обратимые позитивные (мерцающие пятна, полосы) и/или негативные (выпадение поля зрения) зрительные симптомы. 2. Полностью обратимые позитивные (покалывание) и/или негативные (онемение) чувствительные симптомы. 3. Полностью обратимые нарушения речи. <p>С. По меньшей мере два критерия из нижеперечисленных:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Как минимум один симптом ауры развивается на протяжении пяти и более минут и/или различные симптомы ауры возникают на протяжении пяти и более минут. 2. Каждый симптом имеет продолжительность пять или более минут, но не более 60 минут. 3. Головная боль, соответствующая критериям мигрени без ауры, начинается во время ауры или в течение 60 минут после ее начала. <p>Д. По меньшей мере у одного родственника первой или второй степени родства имеются приступы, соответствующие критериям А–Е.</p> <p>Е. Перечисленные нарушения не связаны с другими причинами.</p> |
|--|

При нарушении функции помпы изменяется обратный захват нейротрансмиттеров из синаптической щели, что, в свою очередь, ведет к гипервозбудимости нейронов [55]. Обнаружены по крайней мере 22 мутации в гене *ATP1A2* (табл. 2), однако мигренозные приступы являются основным фенотипическим проявлением этого типа СГМ [12]. Среди более редких фенотипических проявлений мутаций в гене *ATP1A2* можно выделить альтернирующую гемиплегию детского возраста, базилярную мигрень, мигрень с аурой, доброкачественную парциальную эпилепсию младенчества [12].

Ген *SCN1A*, ассоциированный с СГМ III типа, был открыт совсем недавно [13]. Он располагается на хромосоме 2 (2q24) и кодирует $\alpha 1$ -субъединицу вольтаж-зависимых натриевых каналов нейронов Nav1 • 1 [12]. Ранее повреждения в этом гене считались причиной генерализованной эпилепсии с фебрильными судорогами и тяжелой миоклонус-эпилепсии раннего детского возраста, однако в дальнейшем мутация этого гена была выявлена в нескольких семьях с СГМ. При СГМ III типа происходит более быстрое восстановление после деполяризации Nav1 • 1 натриевых каналов, ответственных за генерацию и проведение потенциала действия, что также приводит к нейрональной гипервозбудимости [55].

В последующем проводились попытки обнаружения генов СГМ при «обычной» мигрени. Данные о роли гена *CACNA1A* (СГМ I) в развитии мигрени с аурой и без ауры противоречивы. В нескольких исследованиях не было обнаружено взаимосвязи между развитием мигрени с аурой и без ауры и геном *CACNA1A* [20, 26, 41]. В другом крупном исследовании, включающем семьи страдающих мигренью в нескольких поколениях, связь развития мигрени с геном *CACNA1A* была обнаружена лишь в одной семье [42]. G.M. Terwindt с соавторами обнаружили в области гена *CACNA1A* значимое повышение доли общих маркерных аллелей, в большей степени характерное для пациентов с мигренью с аурой [54], тогда как другими авторами при анализе 28 семей, страдающих различными формами мигрени, связь с геном *CACNA1A* была обнаружена у больных и с мигренью с аурой, и без ауры [36]. Что же касается

таблица 2: Мутации в генах семейной гемиплегической мигрени

<i>CACNA1A</i>	<i>ATP1A2</i>	<i>SCN1A</i>
R192Q	T263M	Q1489K
R195K	G301R	
S218L	T354A	
R583Q	T376M	
T666M	R383H	
V714A	A606T	
D715E	Del1804-1820 ins TT	
K1336E	R689Q	
R1347Q	D718N	
Y1385C	M731T	
V1457L	R763H	
R1668W	L764P	
L1682p	P796R	
W1684R	M829R	
V1696I	R834Q	
I1710T	W887R	
I1811L	E902K	
	Del935K-940S ins I	
	R937P	
	Del nt2897-2898>FS	
	P979L	
	X1021R	

гена *ATP1A2* (СГМ II), то ни в одном из исследований связь его с развитием мигрени с аурой или без ауры не была доказана [12].

Исследования генома больных мигренью с аурой и без ауры выявили интересные данные. Так, была обнаружена взаимосвязь различных клинических проявлений мигрени с определенными генами: тяжело протекающей мигрени — с хромосомой 18p11, пульсирующей головной боли — с хромосомой 5q21, фенотипических особенностей мигренозной ауры — с хромосомой 4q21 [12, 56]. Другими идентифицированными «мигренозными» локусами являются 4q24, 11q24, 14q21.1-q22.3, Xq24-28, 15q11-q13 [12]. Полученные данные отражают генетическую гетерогенность мигрени, и поиск конкретного «гена мигрени» может не увенчаться успехом. В данной ситуации более перспективными могут быть ассоциативные исследования, в которых сравниваются частоты аллелей нескольких генов-кандидатов у больных мигренью, не являющихся родственниками, и здоровых индивидов (т.е. поиск ассоциированных с заболеванием комплексных гаплотипов). В настоящее время изучается целый спектр генов, кодирующих белки, участвующие в нейротрансмиссии, регуляции артериального давления и тонуса сосудов, процессах воспаления и метаболизме глюкозы.

Одним из наиболее многообещающих генов, связываемых с мигренью, является ген *MTHFR*, кодирующий фермент 5,10-метилентетрагидрофолат редуктазу (МТГФР) и расположенный на хромосоме 1 (1p36.3) [16]. Одна из наиболее изученных мутаций в этом гене представляет собой замену цитозина (C) на тимин (T) в позиции 677. В норме у человека фермент МТГФР катализирует превращение 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат, один из субстратов для метаболизма гомоцистеина в метионин. При дефекте термоллабильной формы фермента МТГФР возникает умеренная гипергомоцистеинемия, на которую влияет ряд эндогенных и экзогенных факторов. С возрастом уровень гомоцистеина крови нарастает. Это связано со снижением активности ферментативных систем и дефицитом витаминов. У женщин повышение уровня гомоцистеина встречается чаще, чем у мужчин, при этом гипергомоцистеинемия выражена больше в постменопаузальном периоде, чем в предменопаузальном [34, 44]. На уровень гомоцистеина крови влияют и алиментарные факторы — дефицит рибофлавина (витамин B2), цианокобаламина (витамин B12) и фолиевой кислоты [35, 44]. Поскольку дериваты гомоцистеина являются агонистами NMDA-рецепторов, развитие гипергомоцистеинемии приводит к сенситизации болевых рецепторов твердой мозговой оболочки [53] и гипервозбудимости нейронов коры головного мозга [44]. Гомоцистеин также повреждает эндотелий сосудистой стенки и вызывает выброс оксида азота (NO), приводя к нарушениям тонуса сосудистой стенки и свертываемости крови [31]. Кроме этого дефицит фермента МТГФР может приводить к накоплению субстрата 5,10-метилентетрагидрофолата, который усиливает синтез пурина и пиримидина. Рибофлавин, снижающий уровень гомоцистеина, эффективен для профилактики мигрени, особенно у пациентов с мутацией в гене *MTHFR* [35].

Было показано, что TT генотип *MTHFR* встречается среди больных мигренью достоверно чаще, чем в популяции [23]. Имеются различия распространенности данной мутации в различных регионах мира. В Японии полиморфизм гена *MTHFR* 677T встречается у 40,9% пациентов с мигренью с аурой, у 20,3% пациентов с мигренью без ауры и в 9,6%

случаев в группе контроля [28], тогда как у жителей Турции, страдающих мигренью с аурой, — в 33,8% случаев, а среди жителей Австралии европеоидной расы — у 19% пациентов с мигренью с аурой [23, 31]. В исследовании, проведенном на европейской популяции, гомозигота ТТ встречалась в 25,7% случаев в группе мигрени в целом, в 26,6% — в группе мигрени с аурой и в 25,5% — в группе мигрени без ауры (в группе контроля — 14,33%) [11]. Таким образом, в двух исследованиях было показано, что генотип *MTGFR* 677Т является фактором риска для любого типа мигрени, а в двух других — только мигрени с аурой.

Наличие или отсутствие ТТ генотипа *MTGFR* не влияет на уровень дезадаптации пациентов, оцененной при помощи шкалы МИДАС [11].

Интересны электрофизиологические и нейровизуализационные исследования у пациентов с ТТ генотипом *MTGFR*. Так, у больных с ТТ генотипом отмечалась достоверно более низкая габитуация контингентного негативного отклонения (КНО) по сравнению с пациентами с СТ и СС генотипами. Наличие мигренозной ауры у пациента не влияло на показатель габитуации КНО в группе ТТ. Вместе с тем в группе мигрени не отмечалось различий по уровню амплитуды КНО в зависимости от генотипа [11]. Авторы связывают полученный электрофизиологический паттерн с гипервозбудимостью, вызванной влиянием гомоцистеина.

При исследовании зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) выявлено, что их амплитуда была достоверно ниже в группе СТ генотипа по сравнению с СС генотипом, а также имела тенденцию к снижению у ТТ генотипа с увеличением возраста. Снижение габитуации было достоверно более выраженным в группе с СС генотипом, чем в группе с ТТ генотипом. Корреляция между уровнем кортикальной активации, оценивающейся по амплитуде вызванных потенциалов и габитуацией, выше у СС генотипа, чем у СТ и ТТ. С одной стороны, лучшие показатели габитуации зрительных вызванных потенциалов отмечаются у гомозигот, что, возможно, обусловлено повышением серотонинергической трансмиссии дериватами гомоцистеина, защищающей мозг от чрезмерной стимуляции. С другой стороны, у гомозигот *MTGFR* C677Т отмечается большее снижение амплитуды ЗВП в зависимости от стажа заболевания, что говорит о развивающемся повреждении мозга [34].

Полиморфизмом гена *MTGFR* объясняется коморбидность мигрени и цереброваскулярных заболеваний [16, 39]. Эпидемиологические данные свидетельствуют, что гипергомоцистеинемия — это независимый фактор риска асимптомных инфарктов мозга [25]. В крупном популяционном исследовании с участием более чем 1600 человек было показано, что генотип *MTGFR* C677Т является независимым предиктором как мигрени с аурой, так и инсульта [49]. Однако при анализе корреляции между генотипом и МРТ-исследованием головного мозга влияние аллеля Т на риск развития субклинических очагов в белом веществе, нередко наблюдаемых у больных мигренью, подтверждено не было [11].

Поскольку у пациентов с мигренью кроме гипергомоцистеинемии отмечаются и другие нарушения в системе свертывания крови (снижение фибриногена, β -тромбоглобулина, тканевого активатора плазминогена, ингибитора акти-

ватора плазминогена [9]), роль генов системы свертывания крови при этом заболевании активно изучается. Результаты исследований полиморфизма генов, кодирующих факторы системы свертывания крови, противоречивы. Среди наследственных аномалий свертывающей системы крови у больных мигренью обнаруживаются мутации генов лейденского фактора (коагуляционный фактор V) *F5* R506Q, протромбина (коагуляционный фактор II) *F2* G20210A, тромбоцитарных гликопротеидов *GP1b* *GP1BAT*(-5)C, VII коагуляционного фактора *FVIII* R353Q и фибриногена *FGB* *beta* *polypeptide* G(-455)A [9]. Так как наследственные тромбофилии могут лежать в основе коморбидности мигрени и цереброваскулярных заболеваний, то их изучение, а также поиск путей коррекции, имеют важнейшее практическое значение.

Не менее интересным является изучение роли генов матриксных металлопротеаз (ММП) в развитии мигрени. ММП — семейство протеаз, регулирующих проницаемость гематоэнцефалического барьера, проникновение в ткань мозга иммунокомпетентных клеток, снижающих активность цитокинов и цитокиновых рецепторов, участвующих в процессах пластичности, а также способных оказывать непосредственное повреждающее действие на нервную ткань [15]. В эксперименте показано, что уровень ММП-9 в коре мозга нарастает за 3–6 часов до начала приступа, заметно увеличивается вместе с развитием распространяющейся корковой депрессии (ипсилатерально) и сохраняется в течение 24–48 часов [15]. У пациентов с мигренью в межприступовом периоде уровень ММП-9 крови достоверно выше, чем у здоровых. Во время приступа мигрени уровень ММП-9 крови также достоверно повышался по сравнению с фоном [33]. Таким образом, ММП-9 может связывать процессы гипервозбудимости с нарушением гематоэнцефалического барьера и воспалительными процессами.

Серотонинергическая система, выполняющая ингибирующую функцию в головном мозге, играет ключевую роль в патогенезе мигрени. У пациентов, страдающих этим заболеванием, изменяется уровень серотонина крови: в межприступовом периоде он ниже, а во время приступа — выше, чем у здоровых лиц. Во время приступа снижается концентрация серотонина в тромбоцитах. Наконец, при мигрени ускоряется распад серотонина. Специфические противомигренозные средства-триптаны, а также антидепрессанты, используемые для профилактики мигренозных приступов, реализуют свое действие через серотонинергическую систему. В связи с этим перспективным является изучение генов, вовлеченных в метаболизм серотонина. В настоящее время исследователи сошлись во мнении, что ген, кодирующий серотонин (*TPH*), не изменен у больных как с мигренью с аурой, так и без ауры, хотя AA-вариант A218C полиморфизма этого гена встречается у больных мигренью достоверно чаще [14]. Большинство исследований также не выявило изменений в генах, кодирующих серотониновые рецепторы мозга 5HT_{1A}, 5HT_{2A}, 5HT_{2C} и моноаминоксидазы А и В [12, 18]. Более того, аллельные варианты 5HT_{1B} и 5HT_{1F}-рецепторов никак не влияли на откликаемость пациентов на противомигренозное средство суматриптан — агонист 5HT₁-рецепторов [18].

Тем не менее в ряде работ показаны изменения в гене, кодирующем белок-переносчик серотонина (*SLC6A4*), расположенном на хромосоме 17q12. У пациентов с мигренью с аурой и без ауры обнаружена мутация в 5' регуляторном регионе этого гена [18]. При генотипе short/short гена

SLC6A4 (функциональная деления/замещение в области контроля транскрипции гена белка–переносчика серотонина) отмечалась высокая частота приступов мигрени, тогда как при генотипах long/long и long/short такой зависимости обнаружено не было [27]. В другом исследовании было показано, что генотип short/short гена *SLC6A4* предрасполагает к развитию мигрени с аурой, а мультиаллельный полиморфизм tandemных повторов того же гена характерен для мигрени без ауры. [35, 57]. При том и другом варианте нарушается обратный захват серотонина.

Дофаминергическая система также вовлечена в патогенез мигрени. Через эту систему реализуются продромальные и сопутствующие симптомы мигренозного приступа, а антагонист D2-рецепторов домперидон эффективно купирует эти нарушения. Дофаминергическая система снижает нейрональную возбудимость, регулирует церебральный кровоток. В. De Vries с соавторами была выделена подгруппа «дофаминергических пациентов с мигренью», для которых характерны такой симптом, как зевание перед или во время приступа мигрени, и вовлечение генов дофаминергической системы [12]. Мутации в гене *DRD2*, кодирующем D2 дофаминовые рецепторы, обнаружены у пациентов с мигренью с аурой, а также у пациентов с мигренью без ауры, у которых были выражены продромальные или сопутствующие симптомы (зевание, тошнота) [5]. Тем не менее в крупных исследованиях связи развития мигрени с аллельными вариантами генов *DRD1*, *DRD2*, *DRD3* и *DRD5*, кодирующих различные подтипы дофаминовых рецепторов, выявлено не было [51].

Изучение полиморфизмов других генов дофаминергической системы позволило выявить некоторые изменения, характерные для больных мигренью. Так, у пациентов с мигренью отмечаются низкие частоты аллелей в гене, кодирующем дофамин-β-гидроксилазу, что фенотипически проявляется повышением уровня дофамина. Эта мутация наиболее часто встречалась у мужчин, страдающих мигренью с аурой [5]. Мутации в гене *DAT*, кодирующем

белок–переносчик дофамина, обнаружены у пациентов с хронической мигренью, тогда как у больных с эпизодической мигренью с аурой или без ауры такой мутации выявлено не было [5].

Другие гены-маркеры мигрени активно изучаются, но пока еще накоплено мало данных о их роли в патогенезе мигрени (табл. 3).

Еще одним немаловажным аспектом генетики мигрени является изучение наследственных заболеваний, в рамках которых мигреноподобная головная боль является одним из синдромов. К таким заболеваниям можно отнести синдром MELAS (митохондриальная энцефаломиопатия с лактатацидозом и инсультоподобными эпизодами). В основе синдрома MELAS лежат точковые мутации митохондриальной ДНК. Кроме мигреноподобной головной боли ядром клинической картины синдрома MELAS являются переносимость физических нагрузок, инсультоподобные эпизоды, эпилептические приступы, наличие "рваных" красных волокон в биоптате мышц, лактатацидоз. Заболевание также характеризуется наличием деменции, миопатии, гемипареза, глухоты, мозжечковых симптомов, атрофии зрительных нервов, офтальмоплегии, пигментного ретинита и органных изменений, включающих нарушения сердечной проводимости и эндокринопатию. Мигрень является первым симптомом заболевания у трети пациентов, а в развернутой стадии мигреноподобные головные боли отмечаются у 77% больных [2]. Характерным признаком мигреноподобной головной боли при синдроме MELAS является изначально высокая частота и практическиobligатное наличие рвоты во время приступа [2]. У 73% пациентов с синдромом MELAS, отмечающих мигреноподобные головные боли, выявляется мутация A3243G митохондриального генома [7]. Мигреноподобная головная боль – это также часть клинической картины других наследственных заболеваний, в основе которых лежит мутация митохондриальной ДНК (Синдром Лебера, синдром NAPR – невропатия, атаксия, пигментный ретинит) [7].

таблица 3: Основные полиморфизмы, исследованные при мигрени

Полиморфизм	Что кодирует ген	Роль в патогенезе	Взаимосвязь с развитием мигрени	Ссылка
<i>GNAS1</i> T393C	G _{αs} -протеин адренорецепторов	Ингибирование G-протеинов, приводит к ингибированию ц-АМФ и повышению гипервозбудимости нейронов	Увеличивает риск мигрени	45
<i>NOS3</i> Glu298Asp	Эндотелиальная NO-синтетаза	NO регулирует сосудистый тонус и проведение болевых стимулов	Увеличивает риск мигрени с аурой	8
<i>ESR1</i> G2014A	Рецептор к эстрогену	Является триггером колебания гормонов яичника	Увеличивает риск мигрени	56
<i>A2AR</i>	Рецептор к аденозину A2A	Потенцирует действие кальцийтонин-ген связанного пептида	Увеличивает риск мигрени с аурой	19
<i>ACE1/D</i>	Ангиотензин-превращающий фермент	Регуляция сосудистого тонуса	Увеличивает риск мигрени	22
<i>HFE</i> H63D	Ген гемохроматоза	Нарушается метаболизм железа, происходит его отложение в околососудистом сером веществе	Более позднее начало мигрени и высокая частота приступов	47
<i>INSR</i> 5 SNP* в гене	Инсулиновый рецептор	Участвует в метаболизме глюкозы	Увеличивает риск мигрени	48
<i>TNFα</i> -308 G/A	Фактор некроза опухоли α	Участвует в развитии асептического воспаления	Увеличивает риск мигрени	37
<i>HCRT2</i> 1246G?A	Гипокретинный рецептор 2-го типа	Нарушение нейротрансмиссии в гипоталамусе	Не влияет на риск мигрени	46
<i>LTA</i> C294T	Промоторная область гена лимфотоксина α	Участвует в развитии асептического воспаления	Увеличивает риск мигрени	32
<i>TPH</i> A218C	Триптофан гидроксилаза	Участвует в метаболизме серотонина	Не влияет на риск мигрени	14
<i>COMT</i> Val158Met	Катехол-О-аминотрансфераза	Участвует в обмене катехоламинов	Не влияет на риск мигрени	17
<i>GSEP1</i> Ile105Val	Глютацион S-трансфераза	Участвует в антиоксидантной системе	Увеличивает риск мигрени без ауры	29

* SNP – однонуклеотидный полиморфизм

Другим наследственным заболеванием, протекающим с мигреноподобной головной болью, является синдром ЦАДАСИЛ (CADASIL) – церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией. Заболевание обусловлено мутацией гена *NOTCH3*, расположенного на 19-й хромосоме и кодирующего трансмембранный рецептор, роль которого до конца не выяснена [7]. Головная боль встречается у 38% больных с синдромом ЦАДАСИЛ, при этом у 87% этих пациентов отмечается мигрень с аурой [42]. Для мигреноподобной головной боли при ЦАДАСИЛ характерны относительно короткие приступы (2–48 часов), наличие парестезий и выпадение полей зрения в виде пятен с двух сторон, развитие гемипареза [42].

Весьма перспективное с практической точки зрения направление исследования наследственности мигрени – ее фармакогенетические аспекты, а именно выявление генетических предикторов эффективности тех или иных препаратов. В одной из работ было показано, что откликаемость на специфические противомигренозные средства-триптанов не зависит от полиморфизма серотониновых рецепторов 1B и 1D [35]. В другом исследовании проводился анализ генов серотониновых рецепторов 1B HTR1B, моноа-

миноксидазы (основного фермента, участвующего в метаболизме триптанов), гена *SLC6A4* (гена белка-транспортера серотонина) и гена *DRD2* (гена дофаминовых рецепторов 2-го типа) у респондеров и нон-респондеров к ризатриптану [4]. Достоверные различия между двумя подгруппами были лишь по гену дофаминовых рецепторов.

Таким образом, в отличие от семейной гемиплегической мигрени, для «обычной» мигрени не существует конкретного гена. Тем не менее изучение генетики мигрени дает ключ к пониманию многих патофизиологических механизмов развития данного заболевания. Однако генетические исследования мигрени с аурой и без ауры позволяют обнаружить и изменения, имеющие прикладное значение. Так, генетический анализ способен помочь спрогнозировать течение заболевания. Примером может служить влияние гена гемахроматоза и гена белка-переносчика серотонина на хронификацию мигрени. У ряда пациентов можно спрогнозировать развитие осложнений: ген *MTHFR* увеличивает как риск развития мигрени, так и риск развития ишемического инсульта. Наконец, фармакогенетические исследования позволят добиться успеха в лечении многих пациентов, считающихся резистентными к терапии.

Список литературы

1. Амелин А.В., Игнатов Ю.Д., Скоромец А.А. Мигрень (патогенез, клиника и лечение). СПб.: Медицинское издательство, 2001.
2. Вельтищев Ю.Е., Темин П.А. Митохондриальные болезни. Наследственные болезни нервной системы: руководство для врачей. В кн.: Вельтищев Ю.Е., Темин П.А. (ред.). М.: Медицина, 1998: 346–471.
3. Второй классификационный комитет. Международная классификация головной боли, 2-е издание. Международное общество головной боли, 2003. Пер. Осиповой В.В., Вознесенской Т.Г. А.О. «Гедон Рихтер», 2003.
4. Иллариошкин С.Н. Руденская Г.Е., Иванова-Смоленская И.А. и др. Наследственные атаксии и параличи. М.: МЕДпресс-информ, 2006.
5. Akerman S., Goatsby P.J. Dopamine and migraine: biology and clinical implication. *Cephalalgia* 2007; 27: 1308–1314.
6. Asuni C., Cherchi A., Congiu D. et al. Association study between clinical response to rizatriptan and some candidate genes. *J. Headache Pain* 2007; 8: 185–189.
7. Barbas N.R., Schuyler E.A. Heredity, genes and headache. *Seminars in Neurology* 2006; 26: 507–514.
8. Borroni B., Rao R., Liberini P. et al. Endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp) polymorphism is an independent risk factor for migraine with aura. *Headache* 2006; 46: 1575–1579.
9. Corral J., Iniesta J.A., Gonzales-Conejero R. et al. Migraine and prothrombotic risk factors. *Cephalalgia* 1998; 18: 257–260.
10. De Fusco M., Marconi R., Silvestri L. et al. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na/K pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat. Genet.* 2003; 33: 192–196.
11. De Tommaso M., Diffuscolo O., Sardaro M. et al. Influence of MTHFR genotype on contingent negative variation and MRI abnormalities in migraine. *Headache* 2007; 47: 253–265.
12. De Vries B., Haan J., Frants R.R. et al. Genetic biomarkers for migraine. *Headache* 2006; 46: 1059–1068.

13. Dichgans M., Freilinger T., Eckstein G. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet* 2005; 336: 371–377.
14. Erdal N., Herken H., Yilmaz M. et al. The A218C polymorphism of tryptophan hydroxylase gene and migraine. *J. Clin. Neurosci.* 2007; 14: 249–251.
15. Gursoy-Ozdemir Y., Qiu J., Matsuoka N. et al. Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. *J. Clin. Invest.* 2004; 113: 1447–1455.
16. Hademenos G.J., Alberts M.J., Award I. et al. Advances in the genetics of cerebrovascular disease and stroke. *Neurology* 2001; 56: 997–1008.
17. Hagen K., Pettersen E., Stovner L.J. et al. The association between headache and Val158Met polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: the HUNT Study. *J. Headache Pain* 2006; 7: 70–74.
18. Hamel E. Serotonin and migraine: biology and clinical implication. *Cephalalgia* 2007; 27: 1295–1300.
19. Hohoff C., Marziniak M., Lesch K.-P. et al. An adenosine A2A receptor gene haplotype is associated with migraine with aura. *Cephalalgia* 2007; 27: 177–181.
20. Hovatta I., Kallela M., Farkkila M. et al. Familial migraine: exclusion of the susceptibility gene from the reported locus of familial hemiplegic migraine of 19p. *Genomics* 1994; 23: 707–709.
21. Joutel A., Bousser M.G., Bioussé V. et al. A gene for familial hemiplegic migraine maps to chromosome 19. *Nat. Genet.* 1993; 5: 40–45.
22. Kara I., Ozkok E., Aydin M. et al. Combined effects of ACE and MMP-3 polymorphisms on migraine development. *Cephalalgia* 2007; 27: 235–243.
23. Kara I., Szaci A., Ergul E. et al. Association of the C677 and A1298C polymorphisms in the 5, 10 methylenetetrahydrofolate reductase gene in patients with migraine risk. *Brain. Res. Mol. Brain. Res.* 2003; 111: 84–90.
24. Kaunisto M.A., Kallela M., Hamalainen E. et al. Testing variants of the MTHFR and ESR1 genes in 1798 Finnish individuals fails to confirm the association with migraine with aura. *Cephalalgia* 2006; 26: 1462–1472.

25. Kim N.K., Choi B.O., Jung W.S. *et al.* Hyperhomocysteinemia as an independent risk for silent brain infarction. *Neurology* 2003; 61: 1595–1599.
26. Kirchmann M., Thompsen L.L., Olsen J. The CACNA1A and ATP1A2 genes are not involved in dominantly inherited migraine with aura. *Am. J. Med. Genet. B., Neuropsychiatr. Genet.* 2006; 141: 250–256.
27. Kotoni K., Shimomura T., Shimomura F. *et al.* A polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region and frequency of migraine attack. *Headache* 2002; 42: 893–895.
28. Kowa H., Yasui K., Takeshima T. *et al.* The homozygous C677 mutation in methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for migraine. *Am. J. Med. Genet.* 2000; 96: 762–764.
29. Kusumi M., Ishizaki K., Kowa H. *et al.* Glutathione S-transferase polymorphisms: susceptibility to migraine without aura. *Eur. Neurol.* 2003; 49: 218–222.
30. Lea R.A., Ovcarić M., Sundholm J. *et al.* Genetic variants of angiotensin converting enzyme and methylenetetrahydrofolate reductase may act in combination to increase migraine susceptibility. *Brain Res. Mol. Brain. Res.* 2005; 136: 112–117.
31. Lea R.A., Ovcarić M., Sundholm J. *et al.* The methylenetetrahydrofolate reductase gene variant C677T influences susceptibility to migraine with aura. *BMC Medicine.* 2004; 2: 1741–1750.
32. Lee K.-A., Jang S.Y., Sohn K.-M. *et al.* Association between a polymorphism in the lymphotoxin promoter region and migraine. *Headache* 2007; 47: 1056–1062.
33. Leira R., Sobrino T. *et al.* MMP-9 immunoreactivity in acute migraine. *Headache* 2007; 47: 698–702.
34. Magis D., Allena M., Coppola G. *et al.* Search for correlations between genotypes and electrophysiological patterns in migraine: the MTHFR C677T polymorphism and visual evoked potentials. *Cephalalgia* 2007; 27: 1142–1147.
35. Marziniak M., Mossner R., Schmitt A. *et al.* A functional serotonin transporter gene polymorphism is associated with migraine with aura. *Neurology* 2005; 64: 157–159.
36. May A., Ophoff R.A., Terwindt G.M. *et al.* Familial hemiplegic migraine locus on 19p13 is involved in the common forms of migraine with and without aura. *Hum. Genet.* 1995; 96: 604–608.
37. McCarthy L.C., Hosford D.A., Riley J.H. *et al.* Single-nucleotide polymorphism alleles in the insulin receptor gene are associated with typical migraine. *Genomics* 2001; 78: 135–149.
38. Mehrotra S., Vanmolkot K.R., Frants R.R. *et al.* The phe-124-Cys and A-161T variants of the human 5-HT1B receptor gene are not major determinants of the clinical response to sumatriptan. *Headache* 2007; 47: 711–716.
39. Moschiano F., D'Amico D., Ciusani E. *et al.* Coagulation abnormalities in migraine and ischaemic cerebrovascular disease: a link between migraine and ischaemic stroke. *Neurol. Sci.* 2004; 25 (suppl.3): 126–128.
40. Moskowitz M.A. Genes, proteases, cortical spreading depression and migraine: impact on pathophysiology and treatment. *Functional Neurology* 2007; 22: 133–136.
41. Noble-Topham S.E., Dyment D.A., Cader M.Z. *et al.* Migraine with aura is not linked to the FHM gene CACNA1A or chromosomal region, 19p13. *Neurology* 2002; 59: 1099–1101.
42. Nyholt D.R., Lea R.A., Goadsby P.J. *et al.* Familial typical migraine: linkage to chromosome 19p13 and evidence for genetic heterogeneity. *Neurology* 1998; 50: 1428–1432.
43. Ophoff R.A., Terwindt G.M., Vergouwe M.N. *et al.* Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996; 87: 543–552.
44. Oterino A., Valle N., Bravo Y. *et al.* MTHFR T677 homozygosity influences the presence of aura in migraineurs. *Cephalalgia* 2004; 24: 491–494.
45. Oterino A., Ruiz-Alegria C., Castillo J. *et al.* GNAS 1 T393C polymorphism is associated with migraine. *Cephalalgia* 2007; 27: 429–434.
46. Pinessi L., Binello E., De Martino P. *et al.* The 1246G→A polymorphism of the HCRT2 gene is not associated with migraine. *Cephalalgia* 2007; 27: 945–949.
47. Rainero I., Rubino E., Rivoiro C. *et al.* Haemochromatosis gene (HFE) polymorphisms and migraine: an association study. *Cephalalgia* 2007; 27: 9–13.
48. Rainero I., Grimaldi L., Salani G. *et al.* Association between the tumor necrosis factor- α -308 G/A gene polymorphism and migraine. *Neurology* 2004; 62: 141–143.
49. Russell M.B., Olesen J. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *BMJ* 1995; 311: 541–544.
50. Scher A.I., Terwindt G.M., Verschuren W.M. *et al.* Migraine and MTHFR C677 genotype in a population-based sample. *Ann. Neurol.* 2006; 59: 372–375.
51. Shepherd A.G., Lea R.A., Hutchins C. *et al.* Dopamine receptor genes and migraine with and without aura: an association study. *Headache* 2002; 42: 346–351.
52. Stewart W.F., Bigal M.E., Kolodner K. *et al.* Familial risk of migraine: variation by proband age at onset and headache severity. *Neurology* 2006; 66: 344–348.
53. Storer R.J., Goadsby P.J. Microiontophoretic application of serotonin agonists inhibits trigeminal cell firing in the cat. *Brain* 1997; 120: 2171–2177.
54. Terwindt G.M., Ophoff R.A., van Eijk R. *et al.* Involvement of the CACNA1A gene containing region on 19p13 in migraine with and without aura. *Neurology* 2001; 56: 1028–1032.
55. Van de Ven R.C.G., Kaja S., Plomp J.J. *et al.* Genetic models of migraine. *Arch Neurol.* 2007; 64: 643–646.
56. Wessman M., Terwindt G.M., Kaunisto M. *et al.* Migraine: a complex genetic disorder. *Lancet Neurol.* 2007; 6: 521–532.
57. Yilmaz M., Erdal M.E., Herken H. *et al.* Significance of serotonin transporter gene polymorphism in migraine. *J. Neurol. Sci.* 2001; 186: 27–30.

Genetics of migraine

J.E. Azimova¹, G.R. Tabeeva¹, E.A. Klimov²

¹I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow

²N.I. Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow

Key words: migraine, polymorphism, gene.

Hereditary factor increases the risk of migraine and underlies in many respects the development of symptoms and the disease course. Last years, basic genetic studies in migraine resulted in impressive achievements, which gave the key to understanding pathophysiological processes in this disease. At the same time, many questions remain unanswered. Most interesting is the search for genetic markers of migraine and their phenotypical

correlates. From practical viewpoint, equally promising in migraine heredity studies are pharmacogenetic aspects, namely, identification of genetic predictors of the efficacy of particular medications. In this review, modern approaches to genetic studies in migraine are discussed, and presently known genetic biomarkers and their possible role in the disease development are presented.

Острый гипокалиемический паралич вследствие передозировки препарата, содержащего корень солодки

Н.А. Супонева, М.А. Пирадов, С.С. Никитин, В.П. Алферова

Научный центр неврологии РАМН, Москва

Впервые в отечественной литературе описан случай передозировки корнем солодки у пациента 28 лет, страдающего кокаиновой наркоманией и длительно принимающего комбинированный препарат от кашля («Коделак»). После ОРВИ у больного развились нарастающая проксимальная мышечная слабость, гипокалиемия, рабдомиолиз, артериальная гипертензия, метаболический алкалоз и расстройство дыхания. На фоне комбинированного приема антагониста альдостерона (спиронолактон) и препаратов калия состояние больного в течение 2 недель нормализовалось. Действие солодки связано с подавлением 11-бета-гидроксистероид дегидрогеназы типа 2, что вызывает симптоматику вторичного гиперальдостеронизма. В группу риска развития гипокалиемических параличей вследствие передозировки солодки также попадают пожилые пациенты с хроническими заболеваниями трахеобронхиального дерева, самостоятельно и бесконтрольно принимающие препараты растительного происхождения, свободно продающиеся в аптечной сети.

Ключевые слова: гипокалиемия, острый паралич, передозировка солодкой, гиперальдостеронизм, рабдомиолиз, метаболический алкалоз.

Диагностика состояний, сопровождающихся острыми симметричными вялыми тетрапарезами, в ежедневной практике невролога всегда представляет определенные трудности. В первую очередь это касается гипокалиемических параличей разной этиологии. Их распознавание крайне важно, так как эти состояния могут угрожать жизни больного. В настоящей публикации представляется история болезни пациента с патологической мышечной утомляемостью и нарастающей мышечной слабостью, сопровождающейся гипокалиемией, рабдомиолизом, артериальной гипертензией и метаболическим алкалозом, как оказалось, связанными с неконтролируемым приемом препарата, содержащего корень солодки («Коделак»).

Пациент С., 28 лет, в начале октября 2007 г. перенес ОРВИ с повышением температуры тела до 38 °С, после чего впервые в жизни почувствовал в левой икроножной мышце боли, возникающие при ходьбе. Через три дня появилась слабость в стопах, на следующий день возникли трудности при подъеме по лестнице, еще через три дня присоединилась слабость в проксимальных мышцах рук. Спустя неделю был госпитализирован в городскую больницу по месту жительства, где при осмотре были выявлены: вялый симметричный, преимущественно проксимальный, тетрапарез, снижение сухожильных рефлексов при отсутствии чувствительных расстройств. Острое возникновение вышеописанной симптоматики после ОРВИ требовало провести дифференциальный диагноз с острой моторной воспалительной полиневропатией (одна из форм синдрома Гийена–Барре), в связи с чем была проведена люмбальная пункция. В спинномозговой жидкости изменений клеточного состава и повышения уровня белка не отмечалось. При лабораторном обследовании была обнаружена гипокалиемия 1,5 ммоль/л неясной этиологии, в связи с чем немедленно было начато внутривенное введение хлорида калия, на фоне которого

отмечено клиническое улучшение в виде нарастания силы в дистальных отделах конечностей. Однако при достижении нормальных значений уровня калия в плазме и отмене соответствующих препаратов уровень его вновь парадоксально снижился до 1,6 ммоль/л, что сопровождалось нарастанием мышечной слабости. Для дальнейшего обследования и лечения 18 октября 2007 г. больной был переведен в Научный Центр неврологии РАМН.

При поступлении отмечалась выраженная слабость мышц шеи и туловища (до 2–3 баллов). Жизненная емкость легких была в пределах нижней границы нормы. Сила в руках и в дистальных отделах ног снижена до 4 баллов, в проксимальных отделах ног — до 2 баллов, пациент с трудом самостоятельно поворачивался в постели, не мог встать без посторонней помощи и ходить. Сухожильные рефлексы на руках и ногах — средней живости, а при повторном вызывании полностью угасали. Чувствительных расстройств по-прежнему выявлено не было.

При сборе анамнеза оказалось, что подобный эпизод наблюдается у больного впервые. Ни у кого из ближайших родственников такого рода явлений не отмечалось. Потери калия через кишечник (хроническая диарея) и почки, в том числе из-за приема диуретиков, были исключены при опросе и подтверждались нормальными показателями экскреции калия с мочой — 1,5 г в сутки. При этом суточный мониторинг обнаружил стойкую артериальную гипертензию с АД на уровне 200–230/120 мм рт.ст. и признаки метаболического алкалоза (табл. 1), что свидетельствовало о чрезмерной минералокортикоидной активности.

Выявленные изменения кислотно-основного состояния и газового состава крови сопровождалось изменением ритма, частоты и глубины дыхательных движений. Отмечались чередования периодов гиповентиляции со снижением

до 3,5 л/мин и гипервентиляции с повышением до 34,5 л/мин. Глубокие и поверхностные вдохи чередовались беспорядочно, отмечались короткие задержки дыхания в конце вдоха и выдоха (апнейзисы). Произвольная регуляция дыхания при этом была сохранена. Выявленные изменения свидетельствовали о центральной форме нарушения дыхания по типу атаксического с апнейзисами (рис. 1) и периодическом дыхании по типу Чейна–Стокса с задержками до 8 секунд (рис. 2).

таблица 1: Данные лабораторных и инструментальных методов обследования больного С. при поступлении в НЦН РАМН и в динамике на фоне лечения

Параметры	Пределы нормальных значений	18 октября 2007 г.	20 октября 2007 г.	24 октября 2007 г.	31 октября 2007 г.	18 ноября 2007 г.
K ⁺ плазмы, ммоль/л	3,4–4,6	1,5	1,9	4,09	4,59	4,5
Na ⁺ плазмы, ммоль/л	136–146	141,1	138,6	139,0	138,0	139,0
КФК общ., ед/л	0–195	33700	33400		630	190
K ⁺ в моче, г/сут	1,5–3,5		1,5			
pH, ед. pH в капиллярной крови	7,35–7,43	7,544	7,522	7,466	7,427	7,410
pCO ₂ капил., мм рт.ст.	34–45	53,5	50,0	44,1	44,2	40,1
pO ₂ капил., мм рт.ст.	80–100	68,6	71,9	71,7	81,7	88,3
BE, ммоль/л	–3,0–+3,0	+20,2	+15,4	+7,2	+4,1	+1,5
АД, мм рт.ст.	130/80	230/120	190/110	150/110	130/80	120/75
ЖЕЛ, % от ДЖЕЛ	100+20%	80%	105%		133%	135%
Альдостерон, пг/мл нмоль/л	15–150 0,04–0,42			25,0 0,069		
Ренин, нг/мл	0,2–1,9			0,2		
калия аспарат 1 г в сутки внутрь						
спиронолактон 75 мг в сутки						

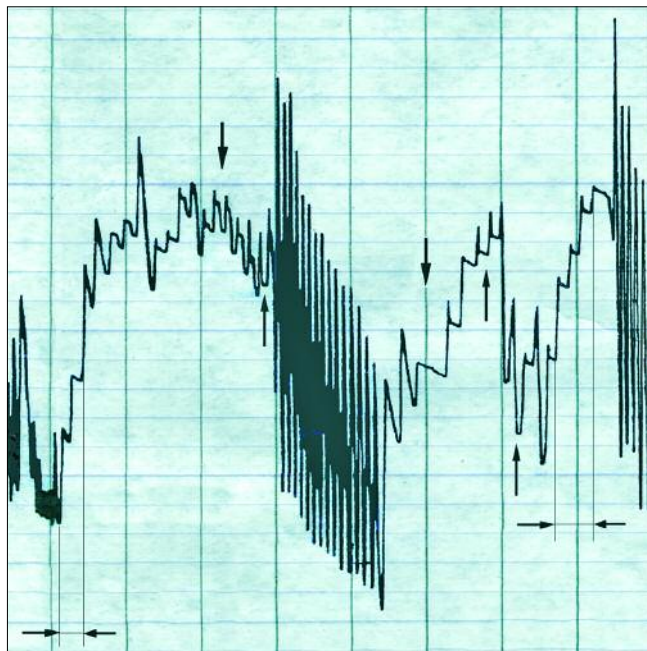


рис. 1: Фрагмент спирограммы больного С. при поступлении в НЦН РАМН
Стрелка вниз – апнейзис на вдохе, стрелка вверх – апнейзис на выдохе, диапазон между двумя горизонтальными стрелками – удлиненный вдох с апнейзисами.

При дополнительном лабораторном и инструментальном обследовании также выявлялись признаки метаболических изменений в гладкой и скелетной мускулатуре. В биохимическом анализе крови отмечалось значительное повышение уровня общей фракции креатинфосфокиназы (КФК) (более 33 000 Ед/л при норме до 195), что свидетельствовало о рабдомиолизе, который сопровождался клиническими признаками миоглобинурии – красно-оранжевым окрашиванием мочи при отсутствии эритроцитов в осадке и отрицательной качественной реакцией ее на порфиблиноген. На ЭКГ обнаружены изменения сегмента ST, свидетельствующие о нарушении процессов поляризации миокарда (рис. 3).

При исследовании состояния мышечных волокон проксимальных мышц руки и ноги игольчатыми электродами обнаружены признаки текущего денервационного процесса в виде выраженных потенциалов вкалывания, положительных острых волн и потенциалов фибрилляций малой выраженности, а также высокочастотных разрядов – сложных повторяющихся разрядов высокой частоты. При этом амплитуда и длительность потенциалов двигательных единиц были в пределах нормальных значений, что позволило толковать выявленные изменения как нарушение функционального состояния мембраны мышечных волокон.

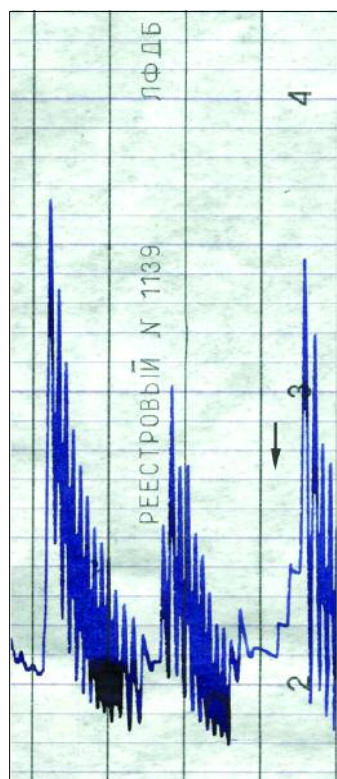


рис. 2: Периодическое дыхание по типу Чейна–Стокса у больного С. (фрагмент спирограммы)
Стрелкой указан апнейзис на вдохе.



рис. 3: Фрагмент ЭКГ больного С. при поступлении в НЦН РАМН
Показаны изменения сегмента ST, свидетельствующие о нарушении процессов поляризации миокарда.

Отсутствие невритического уровня поражения подтверждалось результатами исследования проводящей функции периферических нервов, не выявившего отклонений от нормы на всем их протяжении.

В связи с характерологическими особенностями пациента не сразу удалось выяснить, что ранее он длительное время употреблял наркотические средства из группы опиатов, а последние 6 месяцев бесконтрольно принимал кодеинсодержащий препарат («Коделак») в суммарной суточной дозе 0,48 г в пересчете на кодеин. При этом оказалось, что «Коделак» содержит корень солодки, суточная доза которого у данного пациента составляла до 12 г в сутки (больной принимал до 60 таблеток препарата «Коделак» в день при максимально допустимых по инструкции 3 таблетках). Уточнение анамнеза позволило выявить истинную причину гипокалиемии у больного — передозировка солодкой.

Учитывая патофизиологические механизмы развития данного состояния (гиперальдостеронизм), к лечению был добавлен антагонист альдостерона (спиронолактон в дозе 75 мг в сутки). На фоне терапии состояние больного стало быстро улучшаться: нормализовался и стабилизировался уровень калия в плазме, увеличилась мышечная сила, позднее снизились АД и уровень КФК. Через 7 дней после начала лечения при исследовании гормонального статуса содержание альдостерона и ренина оказалось в пределах нормы (табл. 1). Через 2 недели после поступления в центр в неврологическом статусе сохранялась лишь легкая слабость в проксимальных отделах ног, что проявлялось в затруднениях при вставании с корточек. Уровень калия в плазме составил при этом 4,59 ммоль/л, уровень общей фракции КФК значительно снизился — до 630 ед/л, параметры кислотно-основного состояния практически нормализовались, АД снизилось до 130/80 мм рт. ст. (табл. 1). Через месяц на фоне приема спиронолактона в прежней дозе состояние больного было удовлетворительным. Мышечная сила восстановилась полностью, биохимические показатели, а также показатели газового состава крови и кислотно-основного состояния пришли в норму.

Обсуждение

На первый взгляд может показаться, что гипокалиемия является проблемой, с которой сталкиваются лишь терапевты и эндокринологи. «Неврологической» она становится только в случае развития вторичных вялых тетрапарезов. Гипокалиемия в неврологической практике часто обнаруживается в процессе обследования больного случайно. Особенности гипокалиемических параличей являются: преимущественно проксимальное распределение мышечной слабости (как правило, больше затрагивающее мышцы шеи, плечевого и тазового поясов); отсутствие чувствительных нарушений; угнетение сухожильных рефлексов или их угасание при повторном вызывании; боли в мышцах; повышение содержания общей фракции КФК в сыворотке крови.

Причины гипокалиемии разнообразны и представлены в табл. 2 [3]. Далеко не все перечисленные факторы могут приводить к тяжелой гипокалиемии с мышечной слабостью, и лишь одно заболевание обусловлено патологией непосредственно мышечных мембран — аутосомно-доминантная форма гипокалиемического паралича, или болезнь Вестфала, патогенез которой связан с генетически детерминированным дефектом мембраны сарколеммы, нарушающим работу ионных каналов (так называемая

калиевая «каналопатия») [1]. Заболевание дебютирует в возрасте 6–15 лет и проявляется приступами мышечной слабости (возникающей, как правило, в ночные или утренние часы) продолжительностью от нескольких часов до нескольких суток, сопровождающимися снижением уровня калия ниже 2 ммоль/л. Нередко пароксизмам предшествует провокация переизбытком богатой углеводами пищи, охлаждением, физическими нагрузками, приемом диуретиков. На фоне внутривенного или перорального введения препаратов калия симптоматика драматически купируется.

Артериальная гипертензия, тяжелая гипокалиемия при нормальной секреции калия с мочой, метаболический алкалоз, гипоксемия и гиперкапния, значительное повышение уровня КФК, вялый тетрапарез, признаки повреждения мембран мышечных волокон по данным игольчатой ЭМГ, клинические признаки, указывающие на рабдомиолиз, — все это составляющие симптомокомплекса гиперальдостеронизма, наблюдавшегося у представленного в данной публикации пациента С.

Различают первичный и вторичный гиперальдостеронизм. Первичный гиперальдостеронизм встречается при синдроме Конна — заболевании, в патогенезе которого основное значение имеет гиперсекреция альдостерона аденомой клубочковой зоны коры надпочечника [6]. Клинически заболевание характеризуется триадой из сердечно-сосудистого, нервно-мышечного и почечного синдромов: артериальной гипертензией, головными болями, головокружениями, эпизодами внезапной мышечной слабости, падениями и судорогами, полиурией, никтурией и щелочной реакцией мочи. Лабораторное исследование выявляет увеличение концентрации альдостерона свыше 1 нмоль/л, низкую или нулевую активность ренина плазмы, низкий уровень калия и повышение содержания натрия в плазме при одновременной ретенции натрия в виде снижения суточного натрийуреза [2]. В представленном нами случае спиральная компьютерная томография признаков гиперплазии надпочечников у пациента С. не выявила, а уровень

таблица 2: Причины гипокалиемии (по Л.В. Козловской с соавт., 2005, с изменениями)

1. Недостаточное потребление калия с пищей.
2. Потери калия через желудочно-кишечный тракт (рвота, диарея).
3. Потери калия через почки (прием диуретиков, осмотический диурез вследствие гипергликемии).
4. Первичный гиперальдостеронизм (альдостерома, идиопатический альдостеронизм или синдром Конна, альдостеронсекретирующий рак надпочечников).
5. Вторичный гиперальдостеронизм:
 - 5.1 недостаток натрия (ограничение соли в диете, диарея)
 - 5.2 снижение ОЦК (дегидратация, кровопотеря)
 - 5.3 отечные синдромы (нефротический синдром, цирроз печени, застойная сердечная недостаточность)
 - 5.4 гиперсекреция ренина (синдром Бартера или ренинсекретирующие опухоли).
6. Другие причины артериальной гипертензии и гипокалиемии:
 - 6.1 синдром Кушинга
 - 6.2 дефицит 11-β-гидроксистероиддегидрогеназы:
 - генетически детерминированный (синдром минимого избытка минералокортикоидов)
 - приобретенный (солодка, карбеноксолол)
 - 6.3 врожденная гиперплазия коры надпочечников с недостаточностью 11-β-гидроксилазы или 17-α-гидроксилазы
 - 6.4 синдром Лидлла
 - 6.5 длительный прием минералокортикоидов.
7. Гипокалиемический периодический паралич (болезнь Вестфала).

альдостерона и ренина в сыворотке были в пределах нормы. Вышеизложенное позволило исключить первичный альдостеронизм у данного больного.

Вторичный гиперальдостеронизм возникает при активации ренин-ангиотензиновой системы, которая приводит к чрезмерной стимуляции коры надпочечников и усилению секреции ренина клетками юкстагломерулярного аппарата почек. Наиболее частыми причинами являются: потеря натрия (вследствие ограничения потребления соли в диете, длительного приема диуретиков, диареи, сольтеряющих нефропатий); снижение объема циркулирующей крови (при дегидратации или кровопотери) или отечные синдромы (нефротический синдром, цирроз печени, застойная сердечная недостаточность); транзиторные изменения во II и в III триместрах беременности; спонтанная гиперсекреция ренина при синдроме Бартера или ренинсекретирующих опухолях.

Известно, что ряд растительных препаратов, находящихся в свободной продаже, широко и бесконтрольно используемых населением без рекомендаций врача, не так безобидны, как кажутся на первый взгляд. К одним из них относятся средства, применяемые для лечения симптомов простудных заболеваний и содержащие корень солодки [13], передозировка которой и стала причиной вторичного гиперальдостеронизма у пациента С.

Известно, что у здоровых людей концентрация кортизола в сыворотке во много раз выше, чем альдостерона, при этом минералокортикоидные рецепторы почек в норме «защищены» от кортизола и кортикостерона ферментом 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназой типа 2 (11 β -HSD2), которая превращает их соответственно в неактивные кортизон и 11-дегидрокортикостерон [5, 7, 8, 9, 10]. В эксперименте было доказано, что солодка обладает нежелательной минералокортикоидной активностью, вызывая артериальную гипертензию и гипокалиемию. Ее действие связано с подавлением 11 β -HSD2, что приводит к избыточному связыванию кортизола с рецепторами минералокортикоидов, в результате чего развивается приобретенная форма синдрома мнимого избытка минералокортикоидов, проявляющегося симптоматикой вторичного гиперальдостеронизма.

До сих пор непонятно, почему тяжелая гипокалиемия, приводящая к рабдомиолизу, возникает редко, несмотря на довольно широкое применение населением препаратов,

содержащих солодку. Также не совсем ясно, почему состояние больного ухудшается в какой-то определенный момент, несмотря на факт приема больших доз лекарственного препарата в течение длительного периода времени (в некоторых случаях — через 7 лет). По мнению ряда авторов, причиной может быть перенесенный накануне воспалительный процесс, который стимулирует выброс АКТГ из гипофиза. В этом случае секреция кортизола надпочечниками увеличивается, что в условиях супрессии 11 β -HSD2, в результате подавления действия альдостерона и кортизола как потенциальных минералокортикоидов, может спровоцировать развитие гипокалиемии [8, 11].

Клиника передозировки солодки подробно и неоднократно описана в зарубежной литературе, и представленный случай — типичный по своим проявлениям. Нарушения дыхания, возникающие вследствие метаболических изменений при отравлении солодкой, — одна из причин смерти у таких больных [12] вследствие развития остановки дыхания, поэтому своевременное выяснение причины патологического состояния дает возможность предупредить развитие летального исхода.

В доступной отечественной литературе мы не нашли описаний случаев передозировки солодкой, что, возможно, объясняется недостаточной информированностью врачей о ее побочных действиях и вследствие этого — плохой выявляемостью связанной с ее действием патологии. В группу риска попадают пожилые пациенты, страдающие хроническими заболеваниями трахеобронхиального дерева [14], занимающиеся самостоятельным лечением, а также пациенты, страдающие физической и психической зависимостью от кодеинсодержащих препаратов [4], принимающие комбинированные препараты, содержащие кодеин и, как сопутствующий компонент, экстракт солодки. В отношении вышеуказанного контингента больных должна быть особая настороженность. Жалобы на проксимальную мышечную слабость в сочетании с гипокалиемией и артериальной гипертензией требуют обязательного выяснения, не употребляет ли пациент препараты, содержащие солодку (*Licorice*, *Glycyrrhiza*), так как в ряде случаев именно это играет решающую роль в установлении диагноза. Проведение патогенетической терапии — назначение антагониста альдостерона (спиронолактона) — позволяет быстро корригировать электролитные и метаболические нарушения, нормализовать АД и восстановить мышечную силу, а в части случаев — избежать летального исхода.

Список литературы

1. Гусев Е.И., Коновалов А.Н. Неврология и нейрохирургия. М.: Медицина, 2000.
2. Калинин А.П., Котов С.В. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях. М.: Медицина, 2001.
3. Козловская Л.В., Фомин В.В., Моисеев С.В. и др. Гипокалиемия у взрослых. Справочник поликлинического врача. М., 2005; т. 4: 3.
4. Сердюкова Н.Б. Наркотики и наркомания. Ростов-на-Дону: Феникс, 2000.

5. Armanini D., Fiore C., Mattarello M. et al. History of the endocrine effects of licorice. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2002; 110: 257–261.
6. Conn J. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *J. Lab. Clin. Med.* 1955; 45: 6–17.
7. Conn J., Rovner D., Cohen E. Licorice-induced pseudoaldosteronism. Hypertension, hypokaliemia, aldosteronopenia, and suppressed plasma renin activity. *JAMA* 1968; 205: 492–496.
8. Cooper M., Bujalska I., Rabbitt E. et al. Modulation of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase isozymes by proinflammatory cytokines in osteoblasts: an autocrine switch from glucocorticoid inactivation. *J. Bone Miner. Res.* 2001; 16: 1037–1044.

9. Farese R., Biglieri E., Shackleton C. et al. Licorice-induced hypermineralocorticoidism. *N. Eng. J. Med.* 1991; 325: 1223–1227.
10. Kageyama Y., Suzuki H., Saruta T. Glycyrrhizin-induces mineralocorticoid activity through alterations in cortisol metabolism in the human kidney. *J. Endocrinol.* 1992; 135: 147–152.
11. Kossintseva I., Wong S., Johnstone E. et al. Proinflammatory cytokines inhibit human placental 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity through Ca²⁺ and cAMP pathways. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2006; 290: 282–288.
12. Stedwell R., Allen K., Binder L. Hypokalemic paralyses: a review of the etiologies, pathophysiology, presentation, and therapy. *Am. J. Emerg. Med.* 1992; 10: 143–148.
13. The Japan Society for Oriental Medicine Precautionary Instruction. In: *Introduction to KAMPO*. Elsevier, Tokyo, 2005: 90–91.
14. Yasue H., Itoh T., Mizuno Y. et al. Severe hypokalemia, rhabdomyolysis, muscle paralysis, and respiratory impairment in a hypertensive patient taking herbal medicines containing licorice. *Intern. Med.* 2007; 46: 575–8.

Acute hypokaliemic paralysis as a result of licorice overdose

N.A. Suponeva, M.A. Piradov, S.S. Nikitin, V.P. Alferova

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

Key words: hypokalemia, licorice overdose, hyperaldosteronism, rhabdomyolysis, metabolic alkalosis

We present the first case report of licorice overdose in Russian literature. 28-year-old man had severe untreatable arterial hypertension, hypokalemia, quadriparesis and pain in the calf after acute respiratory disease. Additional laboratory tests discovered metabolic alkalosis, breath dysfunction, myoglobinuria and very high level of creatine phosphokinase in serum. It was discovered that this man was a codeine-abuser and took combined medicine containing codeine and licorice («Codelac») which is free for sale without prescription in pharmacies in Russia. The dose of licorice was up to 12 g per day in the course of half a year (up to 60 pills per day). The prescription of aldosterone antagonist was successful, and after 3 weeks of taking spironolactone the patient's condition and all laboratory tests became normal. Licorice inhibits 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 and leads to symptomatology of secondary hyperaldosteronism. There are many case reports of licorice overdose by old people with chronic obstructive syndromes in the medical literature. Some cases result to lethal outcome due to breath dysfunction with apnoea. We consider that codeine-abusers who are taking free for sale medicines containing codeine and licorice are in the risk group for licorice overdose.

К 150-летию со дня рождения Жозефа Бабинского

М.М. Одинак, С.В. Лобзин, Д.Е. Дыскин, М.А. Мкртчян

Кафедра нервных болезней Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург

В истории современной медицины существует немало имен ученых, известных любому врачу вне зависимости от специальности — Н.И. Пирогов, И.П. Павлов, И.М. Сеченов, В.М. Бехтерев, С.П. Боткин и многие другие. В становлении и развитии мировой классической клинической неврологии важнейшую роль сыграли и французские исследователи, имена которых знакомы не только каждому неврологу, но давно уже стали эпонимическими синонимами разнообразных клинических симптомов и синдромов. Наиболее яркие из них — Гийом Дюшенн (Guillaume Duchenne de Boulogne), Жан-Мартэн Шарко (Jean-Martin Charcot), Жозеф-Жюль Дежерин (Joseph-Jules Dejerine), Поль Брока (Paul Broca), Клод Бернар (Claude Bernard) и другие всемирно известные клиницисты. К их числу, несомненно, принадлежит и Жозеф Бабинский. Современники называли его «гениальный скептик».

Факты биографии



Жозеф Бабинский (Joseph Jules François Félix Babinski) родился в Париже 1 (2?) ноября 1857 г. в семье польских эмигрантов. В детстве, по сообщениям современников, страдал «конституционным неврозом», был тихим, послушным и очень наблюдательным ребенком, склонным к анализу и систематизации, что впоследствии очень пригодились ему в изучении неврологических симптомов.

В период обучения в Парижском университете Ж. Бабинский попал под обаяние знаменитого профессора, блестящего педагога, клинициста-исследователя и художника Ж.-М. Шарко, который заметил способного и старательного студента и поддерживал его в течение всей своей жизни. Это предопределило выбор профессии.

После окончания университета Ж. Бабинский прошел основательную подготовку в области общей медицины и патологии под руководством известных французских ученых — психиатра и судебного медика Лёграна дю Соля, нейропатолога Феликса Альфреда Вульпиана, патологоанатома Корнилья, морфолога Ранвье [3]. В 1879 г.

Ж. Бабинский стал интерном в знаменитой Парижской клинике Hôpital de la Salpêtrière, которой в то время руководил Ж.-М. Шарко.

Первой его научной работой (в 1882 г.) стало исследование тифозных лихорадок, но уже в 1883 г. он публикует серию работ, относящихся к исследованию мозга человека («Патологическое размягчение мозга», «Кистозные процессы в мозгу», «Сифилитическое поражение мозга, приводящее к эпилептическим припадкам и подоболочечному кровоизлиянию») [2]. В эти же годы Ж. Бабинский под влиянием Ж.-М. Шарко увлекся изучением рассеянного склероза, что позволило ему завершить это исследование в 1885 г. диссертацией на степень доктора медицины («Étude anatomique et clinique sur la sclérose en plaques», Paris, 1885). Через год он стал директором клиники Salpêtrière и попытался выдержать конкурс на звание «professeur agrégé», которое было необходимо для получения титула «professeur de la chaire», или полного профессора. Отчасти вследствие своей замкнутости, неразговорчивости, а также утраты поддержки умершего в 1894 г. друга и учителя Ж.-М. Шарко, а в большей степени в результате противодействия со стороны Шарля Бушара (Charles-Joseph Bouchard) — амбициозного, энергичного и ревнивого ученика Шарко — профессором Бабинский так и не стал. Тем не менее именно это событие подтолкнуло его к дальнейшей углубленной научной работе, и педагогический процесс не столь сильно отвлекал его от глубокого изучения неврологической семиотики. В 1895 г. он возглавил Парижскую клинику Hôpital de la Pitié, где и трудился вплоть до выхода на пенсию в 1922 г.

Великий ученый скончался в 1932 г. в возрасте 75 лет. Последние годы жизни тяжело болел болезнью Паркинсона. Похоронен на кладбище Cimetière des Champeaux в Монморанси в 13 километрах севернее Парижа.

Научная работа

Научное наследие Ж. Бабинского весьма разносторонне. Им опубликовано 288 научных работ, главным образом в виде журнальных статей и обзоров. Его пристальное внимание привлекала проблема «болезни Шарко» — рассеянного склероза, а также истерии, которой он посвятил монографию, отражавшую надежные способы дифференциации органических и функциональных расстройств нервной системы [1]. Другой книгой ученого была «Hystérie-pithiatisme et troubles nerveux d'ordre réflexe en neurologie de guerre» («Истеропитиатизм и нервные болезни рефлекторного порядка в неврологии во время войны») [6]. Природная наблюдательность, скрупулезность, склонность к анализу и систематизации неврологических симптомов позволила автору детально изучить семиотику двигательных нарушений и предложить дифференциально-диагностические критерии, разграничивающие органические и истери-



рис. 1: Симптом Бабинского

ческие параличи. Именно изучение расстройств моторики позволило ученому описать симптом, обессмертивший его имя.

Несмотря на то, что публикации о данном патологическом знаке делали еще Gall в 1841 г. и Remak в 1893 г., симптом носит имя Бабинского, поскольку именно он впервые дал его детальное патофизиологическое истолкование и связь с поражением пирамидных путей (рис. 1).

Интересно то, что еще за 400 лет до открытия стопного рефлекса всемирно известные мастера живописи эпохи Возрождения (Рафаэль, Леонардо Да Винчи, Джентиле де Фабриано, Ван дер Вейден, Якоб фон Кемптер и др.) бессознательно изображали его у младенца Христа на своих полотнах (рис. 2).

В оригинальном описании Ж. Бабинского данный симптом, вернее его фаза, сопровождающаяся тыльной флексией большого пальца стопы, получил название «*signe des ortails*», а «веерообразное» движение остальных пальцев было названо «*signe de l'éventail Dupre*». Об этом симптоме ученый сделал доклад на заседании Парижского биологического общества 22 февраля 1896 г. и затем опубликовал статью («*Du phenomene des ortails*», *Sem. Med.*, 1898). Изучению и дальнейшей проверке симптома Бабинского посвящено много работ как его самого, так и его последо-



рис. 2: Мадонна с лилиями (Уильям Адольф Бугеро)
Отчетливо виден разгибательный стопный рефлекс у младенца Христа.

вателей [4]. Отмечено, что у новорожденных и детей раннего возраста при раздражении подошвы, как правило, имеется разгибательный ответ («физиологический Бабинский»), и только позднее, с 6-го месяца, чаще с 2–2,5 лет он сменяется подошвенным (Дежерин). В 1899 г. Бабинский установил наличие описанного им симптома во время эпилептического припадка или спустя короткое время после него, что позволяет отличить такой припадок от истерического. Об этом он сообщил на заседании Парижского общества неврологов.

Бабинским описан «извращенный» лучевой рефлекс — сгибание пальцев без движения предплечья при поколачивании по нижнему концу лучевой кости. Ему также принадлежит способ изучения ахилловых рефлексов, заключающийся в поколачивании молоточком по ахиллову сухожилию в том положении, когда исследуемый располагается стоя на колене на стуле лицом к спинке, что позволяет отвлечь внимание больного и облегчить вызывание рефлекса. В процессе изучения ахилловых рефлексов Бабинский отметил, что их отсутствие в совокупности с синдромом Аргайла Робертсона является важным диагностическим признаком сифилитического поражения нервной системы — спинной сухотки. Большое значение имеют работы Бабинского, посвященные изучению защитных рефлексов. Он рассматривал их как спинномозговые автоматизмы. На основании их изучения Бабинский выделил две формы контрактур: защитно-кожно-рефлекторную сгибательную, с повышением защитных рефлексов, и разгибательную, сухожильно-рефлекторную, с повышением тонуса в разгибателях голени, что встречается при спастической параплегии. Учение о защитных рефлексах было дополнено работами М.И. Аствацатурова, В.М. Бехтерева, С.Н. Давиденкова и др. Много внимания уделил ученый и исследованию семиотики мозжечковых расстройств. Им описаны адиадохокинез, гиперметрия, асинергия и некоторые другие нарушения координации. Как мозжечковый симптом он описал «каталепсию», т.е. способность долго удерживать конечность в приданном ей положении.

Из оригинальных симптомов при гемиплегии, описанных Бабинским, следует отметить признак более сильного сокращения широкой мышцы шеи при открывании рта, свисте или дуновении на здоровой стороне, чем на больной. Им описаны органические признаки при пирамидных парезах:

- синкинезия сочетанного сгибания туловища и бедра, при которой попытка больного сесть из положения лежа сопровождается сгибанием бедра на парализованной стороне в тазобедренном суставе и поднятием ноги; то же повторяется при возвращении больного в лежачее положение;

- пронационная синкинезия Бабинского: если прижать обеим рукам положение супинации, то паретичная рука произвольно принимает положение пронации.

В историю мировой неврологии вошли следующие синдромы и симптомы, получившие имя Бабинского:

- 1) синдром Бабинского—Антон (*Anton—Babinski syndrome*) — анозогнозия при левосторонней гемиплегии в результате поражения правой теменной доли;

- 2) симптом Бабинского I — подошвенный патологический разгибательный рефлекс, признак пирамидного поражения;
- 3) симптом Бабинского II — гальванический тест при односторонних расстройствах слуха;
- 4) симптом Бабинского III — утрата или снижение ахиллова рефлекса при ишиасе;
- 5) метод Бабинского — способ исследования ахиллова рефлекса;
- 6) синдром Бабинского — сочетание сердечной и сосудистой патологии с поздней манифестацией нейросифилиса;
- 7) синдром Бабинского—Фромана (Babinski—Froment syndrome) — вазомоторные и трофические расстройства, диффузная амиотрофия в сочетании с повышением сухожильных рефлексов и мышечными контрактурами;
- 8) синдром Бабинского—Фрелиха (Babinski—Frohlich syndrome) — адипозогенитальная дистрофия, сопровождающаяся ожирением и гипогенитализмом при опухолях гипофиза;
- 9) синдром Бабинского—Нажотта (Babinski—Nageotte syndrome) — альтернирующий синдром среднего мозга, сопровождающийся контралатеральной гемиплегией и тактильной гемианестезией (поражение медиальной петли) в сочетании с ипсилатеральными симптомом Клода Бернара—Горнера, мозжечковой гемиатаксией, гемиасинергией, латеропульсией [7].

Также известны симптом Бабинского—Вейля — нарушение прямохождения при заболеваниях лабиринта (отклонение туловища в сторону пораженного лабиринта при ходьбе вперед и контралатеральную сторону при ходьбе назад), и синдром Бабинского—Вакеза — воспаление и аневризма аорты и нарушение зрачковых рефлексов вследствие сифилитического поражения как аорты, так и центральной нервной системы.

Творческая и организаторская деятельность

Нет практически ни одной области клинической неврологии, которой не касался бы в своих работах Ж. Бабинский. Однако, по словам великого клинициста, главной своей



Академик Парижской академии наук
Жозеф Бабинский

заслугой он считал не описание стопного патологического рефлекса, а создание французской нейрохирургии. В 1911 г. им на основании клинических признаков была диагностирована спинальная опухоль, успешно удаленная его учениками, ставшими позднее знаменитыми нейрохирургами — Венсаном (Clovis Vincent) и Мартелем (Thierry de Martel).

Обладея незаурядным организаторским талантом, Бабинский вместе с выдающимися коллегами

Бриссо (Brissaud), Дежерин (Dejerine), Пьером Мари (Pierre Marie) в 1900 г. создал Парижское общество неврологов (Société de neurologie de Paris), которое возглавлял до 1925 г. Ему принадлежит приоритет создания журнала «Revue neurologique», главным редактором которого он был до конца жизни. Бабинский являлся академиком Парижской академии наук, членом Парижского биологического общества, академиком и членом-корреспондентом многих американских и европейских неврологических и медицинских обществ.

Он стоял у истоков не только мировой классической клинической неврологии, но и патофизиологии, нейрофизиологии, нейрохирургии, нейроэндокринологии, ангионеврологии, нейроинфектологии и других направлений клинической медицины [5].

Всю свою жизнь Бабинский посвятил служению неврологической науке, став образцом для поколений врачей и сохраняя при этом глубочайшее почтение и преданность памяти своего учителя — великого Шарко. Никто не дал более полной и всесторонней характеристики деятельности Шарко, чем это сделал Бабинский в своем докладе в Сорбонне 26 мая 1925 г.

Жизнь и деятельность Жозефа Бабинского, его целеустремленное творчество достойны глубокого уважения и изучения не только с исторических позиций, но и для плодотворного использования в медицине настоящего.

Список литературы

1. Боголепов Н.К. Жозеф Бабинский. К 100-летию со дня рождения. Журн. невропатол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 1957; 10: 1296—1301.
2. Гращенков Н.И. Столетие выдающихся неврологов мира: Бабинского, Бехтерева, Хорсли и Шеррингтона. Вестн. акад. мед. наук 1958; 3: 45—54.
3. Лисицын Ю.П. Выдающийся клиницист-невролог. Клин. мед. 1958; 9: 149—151.

4. Михайленко А.А. Частота встречаемости стопных патологических рефлексов при цереброваскулярных заболеваниях. В сб.: Актуальные проблемы современной неврологии, психиатрии и нейрохирургии: Мат.—лы конф. СПб., 2003: 324.
5. Herman E. Josef Babinski. Jego życie i dzieła. In: Pacstwowzy zaklad wydawnictw lekarskich. Warszawa, 1965: 237.
6. Hystérie-pithiatisme et troubles nerveux d'ordre réflexe en neurologie de guerre. Translated into English. 2nd ed. Paris, 1917.
7. Oeuvre scientifique: recueil des principaux travaux. Publié par les soins de Barrié, Chaillous, Charpentier et al. Paris, Masson, 1934. Medicines Containing Licorice. Intern. Med. 2007; 46 (9): 575—8.

120 лет кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Казанского государственного медицинского университета

М.Ф. Исмагилов

Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики КГМУ, Казань



Коллектив кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Казанского государственного медицинского университета

Первый ряд (слева направо): докт. мед. наук, доцент Э.З. Якупов; докт. мед. наук, доцент Д.Д. Гайнетдинова; зав. кафедрой, докт. мед. наук, проф. М.Ф. Исмагилов; канд. мед. наук, доцент О.В. Василевская; канд. мед. наук, асс. Р.Т. Гайфутдинов. Второй ряд (слева направо): аспирантка Д.В. Абдуллатипова; канд. мед. наук, асс. Т.А. Бикмуллин; асс. Н.Ф. Садыкова; асс. Е.Г. Морозова; инженер-программист М.Г. Гизатулина; ординатор Д.И. Заманова.

На научную и общественную жизнь России и стран Европы большое влияние оказали старейшие отечественные центры прогрессивной мысли. Долгое время ведущими центрами отечественной невропатологии были созданные впервые в мире кафедры нервных болезней медицинских факультетов Московского и Казанского университетов, взрастивших плеяду неврологов с мировыми именами. В стенах столь известных учебных заведений высочайшего развития достигла отечественная клиническая медицина, появились оригинальные направления и школы, был зало-

жен фундамент современной клинической неврологии. У истоков казанской неврологической школы в конце XIX и первой половине XX века — профессора В.М. Бехтерев, Л.О. Даркшевич, Л.И. Омориков и другие видные ученые. С их именами неразрывно связан расцвет отечественной неврологии. Рожденные в недрах крупнейших терапевтических клиник России, московская и казанская школы неврологов отличались от Санкт-Петербургской психоневрологической школы тем, что их история и научные направления теснейшим образом переплетались с деятельностью блистательных терапевтов.

Казанский императорский университет с медицинским факультетом основан в 1804 г., Казанский государственный медицинский университет как самостоятельное медицинское высшее учебное заведение существует с 1930 г.

Архивные данные свидетельствуют о том, что уже в середине XIX века преподавание нервных болезней в Казанском университете велось на кафедре частной патологии и терапии, когда ею с 1863 г. стал руководить крупный клиницист, профессор Николай Андреевич Виноградов (1831–1886). Классик русской медицины, он был не только терапевтом, но и одним из первых в России невропатологов. Его интересовали воздействие простуды и инфекции (в частности, сифилиса) на нервную систему. Он поражал современников доступной для того времени точностью диагноза опухолей мозжечка, продолговатого и спинного мозга. Ему принадлежит одно из ранних описаний бульбарного паралича при дифтерии, опухоли мостомозжечкового угла и полушарий мозжечка, альтернирующих параличей. Это он, профессор Н.А. Виноградов, впервые в 1870 г. описал одностороннее поражение лицевого нерва, сочетавшееся с контралатеральной гемиплегией вследствие кровоизлияния в варолиев мост. Его работы по неврологии были посвящены изучению доказательства изолированного проведения глубокой и поверхностной чувствительности по разным путям.

Неврология как самостоятельная отрасль медицины в Казанском университете связана с учениками Н.А. Виноградова.

А.А. Несчастливцев (1833–1879), 35-летний ученый, был прикомандирован к кафедре профессора Н.А. Виноградова. Он изучал значение верхней части продолговатого мозга для координации движения, а также систему переключения чувствительных проводников в спинном мозге, этиологию зоба и кретинизм. Получив в 1870 г. степень доктора медицины, А.А. Несчастливцев становится приват-доцентом. С этого времени начинается чтение специального курса нервных болезней для студентов-медиков Казанского университета. Первая в мире кафедра нервных болезней медицинского факультета Московского университета, руководимая профессором А.Я. Кожевниковым, была создана в 1869 г., а курс нервных болезней, введенный в Казанском университете в 1870 г., был одним из первых в России. В клинике Н.А. Виноградова практические занятия по нервным болезням начались с 1881 г. Проводил их А.М. Дохман (1854–1892), утвержденный доцентом по курсу нервных болезней. Он был широко образованным ученым, его исследования посвящены причинам развития нервных болезней и роли наследственности в нервной патологии.

В январе 1884 г. для чтения курса нервных болезней на медицинский факультет Казанского университета из Москвы был приглашен ученик основоположника отечественной неврологии А.Я. Кожевникова — Д.П. Сколозубов (1839–1892). В Казанском университете он намеревался занять должность экстраординарного профессора нервных и душевных болезней. Однако в дальнейшем чтение лекций по психиатрии было доверено В.М. Бехтереву*, возглав-

лявшему одноименную кафедру (1885 г.), а Д.П. Сколозубов получил звание экстраординарного профессора (1885 г.) для чтения курса невропатологии. На базе этого курса в 1887 г. как самостоятельное учреждение была организована клиника с кафедрой нервных болезней медицинского факультета — третья в России кафедра нервных болезней после московской (1869 г.) и С.-Петербургской (1879 г.). Ее заведующим, первым профессором, а также и директором клиники стал Д.П. Сколозубов. Темой его докторской диссертации был паралич вследствие отравления мышьяком (1876 г.). Ученый уделял большое внимание вопросам электролечения заболеваний нервной системы. Его перу принадлежит одно из первых русских руководств по электротерапии, которое вышло в Москве в 1881 г. и повторно спустя три года.

После смерти профессора Д.П. Сколозубова на должность заведующего кафедрой и директора клиники нервных болезней по рекомендации профессоров А.Я. Кожевникова и В.М. Бехтерева назначается 34-летний профессор Ливерий Осипович Даркшевич (1858–1925). К началу своей деятельности в Казани он уже имел за плечами опыт работы в клиниках А.Я. Кожевникова, Мэйнерта (Вена), Флексига (Лейпциг), Вирхова (Берлин), Гольца (Страсбург), Шарко и Вильпиана (Париж). За это время хорошо овладел нейростологическими методами. Л.О. Даркшевич создал, по существу, собственный метод морфологического исследования нервной системы, обращая внимание при изучении проводящих путей нервной системы исключительно на белое вещество.

Основным направлением казанской школы невропатологов этого периода было изучение анатомии мозга, его проводящих путей, а также патологической анатомии нервной системы при различных ее заболеваниях с максимальным использованием результатов морфологического исследования при оценке клинических данных.

Интенсивная научно-исследовательская работа, проводившаяся Л.О. Даркшевичем в клинике нервных болезней Казанского университета, сделала ее центром врачебной неврологической мысли не только всего Поволжья, но и более отдаленных восточных районов России. Перу Л.О. Даркшевича принадлежит первое капитальное и оригинальное русское руководство по невропатологии в 3-х томах. Совместно с В.М. Бехтеревым он организовал в Казани одно из первых научных обществ России — Общество невропатологов и психиатров и председательствовал в нем после В.М. Бехтерева вплоть до отъезда в Москву в 1916 г. По его инициативе издававшийся тогда «Дневник Казанского Общества врачей» был реорганизован в 1901 г. в ежемесячный «Казанский медицинский журнал», и ныне пользующийся большим уважением и популярностью среди клиницистов. Л.О. Даркшевич был первым редактором журнала и на его страницах часто публиковал свои клинические работы.

Творческая дружба Л.О. Даркшевича и В.М. Бехтерева с выдающимся казанским физиологом Н.А. Миславским и блестящим хирургом В.И. Разумовским способствовала зарождению в Казани отечественной нейрохирургии.

В здании казанской «старой» клиники, в организованной Л.О. Даркшевичем операционной, проводились хирургические вмешательства в случаях поражения периферической нервной системы, опухолей головного мозга и эпиле-

* Владимир Михайлович Бехтерев (1857–1927) — уроженец земли татарстанской, гений и творец отечественной и мировой медицинской науки и практики, один из ярчайших представителей и основателей казанской неврологической школы. Выдающиеся заслуги академика В.М. Бехтерева, его вклад в развитие отечественной и мировой неврологической науки связаны именно с медицинским факультетом Казанского императорского университета, где с 1885 по 1893 г., пройдя стажировку в Европе, он возглавлял кафедру психиатрии.

псии. Здесь же в 1903 г. впервые в России В.И. Разумовский произвел физиологическую экстирпацию Гассерова узла посредством перерезки чувствительного корешка тройничного нерва.

Особенностью периода становления и расцвета отечественной неврологии были углубленное изучение отдельных клинических форм, описание новых симптомов и синдромов и стремление объяснить факты клинической патологии путем углубленного изучения морфологии нервной системы. Безусловно, большой вклад в науку этого периода сделали казанские невропатологи, перу которых принадлежит описание ряда ценнейших новых фактов и открытий. К таковым относятся описанные Л.О. Даркшевичем ретроградные изменения в центральном отрезке поврежденного нерва, а также его работы, касающиеся патологии мышц и рефлекторных амиотрофий, и предложенный М.В. Кочергиным (учеником Л.О. Даркшевича и А.В. Фаворского) оригинальный метод фиксации головного мозга с одновременной цветной дифференциацией белого и серого вещества и многое другое.

Строгий и высоконучный стиль работы в клинике нервных болезней сохранился и при следующем ее руководителе — профессоре Алексее Васильевиче Фаворском (1873–1930), который после отъезда Л.О. Даркшевича в Москву в 1916 г. возглавлял кафедру вплоть до 1930 г. Он сохранил основные позиции Л.О. Даркшевича. Особое внимание ученый обращал на симптоматологию опухолей спинного и головного мозга и оказание больным своевременной хирургической помощи. Еще до того, как в обиход вошла реакция Вассермана, профессор А.В. Фаворский выступил в пользу сифилитической природы спинной сухотки. Впоследствии он заменил ртутную терапию сухотки спинного мозга препаратами сальварсана, прививками малярии и возвратного тифа. Факты, установленные в этой клинике, выдержали испытание временем. К тому моменту, когда кафедру возглавлял А.В. Фаворский, в казанской неврологической клинике уже созрела плеяда солидных и известных в России неврологов, многие из которых стали руководителями кафедр в других городах России: Минске (А.Д. Марков), Перми (В.П. Первушин), Астрахани (Н.И. Федоров), Ростове-на-Дону (П.Э. Эмдин), Саратове (И.Е. Осокин), Уфе (В.К. Ворошилов), Алма-Ате (А.П. Касаткина).

Профессор Исаак Самуилович Алуф (1883–1935), возглавлявший казанскую неврологическую кафедру с 1930 по 1935 г., провел нейрогистологические и цитоархитектонические исследования коры головного мозга и по психотерапии при истерическом неврозе.

В 30-е годы нейрогистологическое направление казанской клиники полностью сохранялось и в последующем было продолжено выдающимся неврологом Леонидом Ивановичем Омороковым (1881–1971), учеником В.М. Бехтерева. Прибыв из Томска в 1936 г., он руководил казанской кафедрой до 1967 г. Повторив в молодости маршруты профессионального совершенствования Л.О. Даркшевича и А.В. Фаворского в нейрогистологических лабораториях Европы, Л.И. Омороков выполнил солидные исследования по патогистологии мозга при шизофрении, перегревании и кожевниковской эпилепсии. Самый значительный цикл работ, принесший ему мировую известность, посвящен исследованию кожевниковской эпилепсии — ее эпидемиологии, клинике и патоморфологии с предоставлением доказательств инфекционного происхождения. Им также

был выяснен патоморфологический субстрат хореической падушей Бехтерева. Его учебное пособие «Введение в клиническую невропатологию» долгие годы являлось настольной книгой молодых неврологов.

В клинике, руководимой Л.И. Омороковым, разрабатывались неврологические проблемы военного травматизма (Ф.И. Вольтер, Е.А. Альгшулер, В.И. Танкиевская), изучались рефлекторные механизмы эпилепсии (Э.И. Еселевич, А.М. Митрофанов, Ф.А. Яхин), эпидемиология клещевого энцефалита в Татарии (Г.А. Хасис), особенности клиники и генетические аспекты сирингомиелии (В.М. Сироткин), а также лечебное действие при мышечной патологии новых фосфорорганических соединений, открытых и синтезированных в Казани, в частности, армина и нибуфина (В.М. Сироткин, В.П. Третьяков). Однако интерес к нейрогистологическим исследованиям в клинике нервных болезней Казани постепенно начал убывать. Одна из последних нейроморфологических работ в патологической лаборатории проф. Л.И. Оморокова была посвящена изменениям ядер ретикулярной формации ствола головного мозга при расстройствах церебрального кровообращения и выполнялась аспирантом М.Ф. Исмаиловым.

В 1967 г. кафедру нервных болезней возглавил профессор Яков Юрьевич Попелянский (1917–2003), ученик академика Н.В. Коновалова, начавшего свою неврологическую деятельность под руководством Л.О. Даркшевича в Москве. В известной степени этим определяется дальнейшая преемственность традиций поколений школы казанских неврологов: стремление к детальному клиническому анализу, примат клиники при оценке так называемых параклинических, и в первую очередь электрофизиологических, данных. Кафедра стала центром исследования вертеброгенных заболеваний нервной системы. В разработке вопросов клиники, патогенеза и лечения вертеброгенных «радикулитов» приняли активное участие ближайшие ученики Я.Ю. Попелянского (В.П. Веселовский, Г.А. Иваничев, В.А. Лисунов, Л.А. Кадырова, И.З. Марченко, Г.М. Рапопорт, А.И. Усманова, В.Я. Шарапов, Ф.А. Хабиров и др.). Эти исследования способствовали созданию нового направления, основные положения которого Я.Ю. Попелянским обобщены в четырехтомном «Руководстве по вертеброгенным заболеваниям нервной системы». Речь идет о проблеме, формирующейся на стыке невропатологии, ортопедии, нейрохирургии, рентгенологии и ряда других дисциплин и охватывающей вертеброгенные компрессии и рефлекторные мышечно-тонические, нервно-сосудистые и нейродистрофические синдромы.

На пороге второго столетия существования кафедры (с 1987 г.) ее возглавил ученик Л.И. Оморокова и Я.Ю. Попелянского профессор Максум Фасахович Исмаилов.

В праздновании 100-летнего юбилея одной из старейших в России неврологических кафедр — кафедры Казанского государственного медицинского института, принимали участие многие заведующие кафедрами и представители вузов Советского Союза. В юбилейный, 1987 г. в состав кафедры вошли нейрохирурги во главе с профессором Х.М. Шульманом, до того времени возглавлявшим курс нейрохирургии Казанского медицинского института. Нейрохирурги внедрились в неврологическую клинику новые методы хирургического лечения компрессионных форм дегенеративных заболеваний позвоночника, признанные зарубежными коллегами как приоритетные. Кафедра

неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики (так она стала к этому времени называться) объединила в сплоченный коллектив известных неврологов. В 90-е годы при кафедре под руководством профессора М.Ф. Исмагилова трудились девять профессоров и докторов мед. наук (Я.Ю. Попелянский, Х.М. Шульман, Т.В. Матвеева, Г.А. Иваничев, В.И. Данилов, Э.И. Богданов, В.А. Исанова, Н.У. Ахмеров, Д.Р. Хасанова), двенадцать доцентов и кандидатов наук (Т.М. Кухнина, Д.Д. Гайнетдинова, О.В. Василевская, Р.И. Ягудин, Р.И. Аляветдинов, Н.В. Токарева, Р.Г. Есин, Р.Т. Гайфутдинов, Ю.В. Коршун, А.А. Курмышкин, Р.Ф. Фасхутдинов и Р.А. Сергеева). В клинической базе кафедры к 1990 г. насчитывалось 365 коек: при Республиканской клинической больнице (РКБ) МЗ РТ – 75 неврологических и 40 нейрохирургических, Больнице скорой медицинской помощи (БСМП) – 40 нейрохирургических, Городской клинической больницы №6 (ГКБ № 6) – 120 неврологических, Детской республиканской больнице (ДРКБ) МЗ РТ – 50 неврологических и при Республиканском реабилитационном центре Минздрава РТ – 40. В эти годы при кафедре функционировал Всероссийский центр вертеброгенных заболеваний нервной системы (руководитель – проф. Я.Ю. Попелянский, сотрудники – Ф.А. Яхин, В.П. Веселовский, Ф.А. Хабиров, А.А. Попелянский, П.А. Ефимов и др.).

Кафедра стала мощной базой подготовки научно-педагогических кадров, врачей-неврологов и нейрохирургов через интернатуру и ординатуру в рамках курса post-diplomной подготовки врачей (куратор – проф. В.И. Данилов). Возросший научно-педагогический потенциал кафедры привел к появлению в 1991 г. дочерней неврологической кафедры Казанского государственного медицинского университета – неврологии и реабилитации, которую возглавил молодой доктор медицинских наук, профессор Э.И. Богданов. Ее клинической базой были определены неврологическое отделение РКБ и Республиканский реабилитационный центр МЗ РТ. Практическая целесообразность и научно-педагогические возможности коллектива обеспечили создание в 2000 г. новой дееспособной кафедры по post-diplomной подготовке врачей – неврологии, нейрохирургии и нейрореабилитации факультета post-diplomного образования КГМУ во главе с профессором В.И. Даниловым. Клиническими базами стали городская клиническая больница № 7 и Межрегиональный клинко-диагностический центр (МКДЦ). Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики КГМУ сохранила статус кузницы научно-практических кадров и специалистов для практического здравоохранения. Ее коллектив постоянно пополнялся молодыми учениками, а опытные, с научными степенями сотрудники принимали руководство другими кафедрами. Так, в 1988–1997 гг. кафедрой нервной болезни Казанского государственного института усовершенствования врачей (ГИДУВ) заведовал наш питомец проф. В.П. Веселовский, ученик проф. Я.Ю. Попелянского. Проф. Г.А. Иваничев в 1988 г. стал руководить кафедрой рефлексотерапии (позже – неврологии и рефлексотерапии), а в 1997 г. проф. Ф.А. Хабиров – кафедрой неврологии и мануальной терапии ГИДУВа.

В настоящее время на кафедре преподаются: нервные болезни – студентам лечебно-профилактического, педиатрического и стоматологического факультетов, факультета менеджмента и высшего сестринского образования, основы наследственных болезней, медицинская генетика – студентам лечебно-профилактического, педиатрического и

медико-профилактического факультетов (куратор – докт. мед. наук, доц. Д.Д. Гайнетдинова). Осуществляется подготовка интернов, ординаторов, аспирантов. Только за последние 20 лет прошли обучение 214 интернов и ординаторов, 53 аспиранта очного и заочного обучения. Проводятся занятия для иностранных студентов из 16 стран мира. Цикл по тематическому и общему усовершенствованию получили около 400 врачей – неврологов, нейрохирургов, реабилитологов, логопедов-дефектологов. На кафедре активно работает студенческий научный кружок (куратор – докт. мед. наук, доц. Э.З. Якупов) с ежегодным охватом от 12 до 20 студентов. Под руководством преподавателей кафедры ведется работа по различным актуальным направлениям неврологии. На ежегодных Поволжских студенческих конференциях кружковцы занимают призовые места.

Впервые научный студенческий кружок на медицинском факультете Казанского императорского университета был создан в 1901 г. при кафедре нервных болезней под руководством ее заведующего проф. Л.О. Даркшевича. Это послужило основанием для возникновения студенческих научных обществ на других факультетах и кафедрах университета. На медицинском студенческом кружке обсуждались актуальные вопросы неврологии и общественной медицины. В нем активно работали студенты, в последующем ставшие крупными научными, общественными, политическими деятелями и организаторами советского здравоохранения (З.П. Соловьев, В.Е. Адамков, П.И. Пицугин, В.М. Быков и др.). Все известные профессора и заведующие кафедрами неврологии прошли через студенческий научный кружок.

Сотрудники кафедры в тесном контакте с практическими врачами осуществляют лечебно-диагностическую и консультативную помощь в неврологическом отделении БСМП № 2 (заведующий – В.И. Приймак) и ДРКБ (заведующая – В.А. Аюпова), нейрохирургическом отделении РКБ МЗ РТ (заведующий – канд. мед. наук Т.А. Бикмуллин). Т.А. Бикмуллин одновременно ведет педагогическую работу на кафедре.

Традиционно на кафедре активно проводится научно-исследовательская и методическая работа в следующих научных направлениях: физиология и патология вегетативной нервной системы, цереброваскулярные заболевания и детский церебральный паралич. За прошедшие более чем 20 лет по разработкам проблем этих научных направлений под руководством проф. М.Ф. Исмагилова подготовлено 8 докторов и 32 кандидата наук, оформлено 13 патентов и изобретений, совместно с сотрудниками кафедры опубликовано более 500 научных работ, в том числе 23 монографии, 44 учебно-методические рекомендации и пособия.

За разработку и внедрение в медицинскую практику отечественного препарата димефосфона в 1994 г. проф. М.Ф. Исмагилов и коллеги-ученые были удостоены звания «Лауреат государственной премии Республики Татарстан в области науки и техники». В работах, проведенных на кафедре (Д.Д. Гайнетдинова, Э.З. Якупов, А.А. Курмышкин, Р.И. Аляветдинов, Ю.В. Волков, Н.Р. Хасанов, А.А. Якупова, Д.Р. Хасанова, Р.Т. Гайфутдинов, Н.В. Токарева и др.), раскрыта роль средовых и биологических факторов в реализации механизмов патогенеза пароксизмальных вегетативных синдромов, разработаны алгоритмы диагностики и неотложной помощи при ряде вегетативных

кризов, церебральных гипертермий и головных болей. Дана оценка определяющей роли врожденной недостаточности вегетативного обеспечения в генезе соматической патологии (М.Г. Билялов, Ю.В. Коршун, С.П. Якупова, М.В. Ситарская, Н.Х. Хамитова, Р.Н. Мамлеев, Е.А. Саховская, Л.М. Фатхутдинова и др.). Исследования ряда сотрудников (Н.С. Шаповал, Д.А. Галиуллин, Г.А. Мишаков, Е.Г. Морозова, Р.Ф. Хаертдинова, Т.М. Страхова и др.) посвящены актуальным проблемам сосудистых заболеваний головного мозга в регионах Среднего Поволжья, некоторым аспектам патологии нейромедиаторного аппарата, механизмам дисфункции скелетных мышц и нервно-мышечных трофических нарушений (Э.И. Богданов, Р.Ф. Фасхутдинов, В.Н. Ванюков, Ф.А. Хабиров и др.). Существенный шаг вперед сделан в понимании этиологии, патогенеза, роли генетического статуса и факторов, воздействующих на геном ребенка, страдающего ДЦП, с разработкой алгоритмов ранней диагностики и восстановительного лечения двигательных нарушений при данной патологии (Д.Д. Гайнетдинова, В.А. Исанова, З.А. Залаялова, Р.А. Сергеева и др.).

В период работы проф. М.Ф. Исмагилова на медицинском факультете Конакрийского политехнического института (Гвинейская республика) совместно с африканскими коллегами (M. Sow, L. Condee, T. Biso, S. Bah, M. Sidibi, S. Babi и др.) изучались особенности клинических проявлений, этиология и эпидемиология ряда заболеваний периферической и центральной нервной системы у негритянского населения, и под его руководством было защищено 6 кандидатских диссертаций, выпущены на французском языке монография, а также учебник по неврологии.

Активно осваиваются новые направления деятельности. Под руководством доцента Э.З. Якупова в настоящее время осуществляется 15 проектов клинических испытаний новейших лекарственных средств.

Коллектив кафедры поддерживает профессиональные связи с учеными и представителями ведущих организаций и институтов России и зарубежья. Ее сотрудники входят в состав научных обществ, редколлегии периодических изданий, участвуют в работе различных учреждений системы здравоохранения. Проф. М.Ф. Исмагилов является членом президиума правления Всероссийского общества неврологов, членом редколлегии ряда периодических изданий («Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова», «Анналы клинической и экспериментальной неврологии», «Казанский медицинский журнал», «Вертеброневрология»), председателем правления научно-медицинского Общества неврологов им. В.М. Бехтерева РТ, главным внештатным неврологом МЗ РТ, куратором цере-

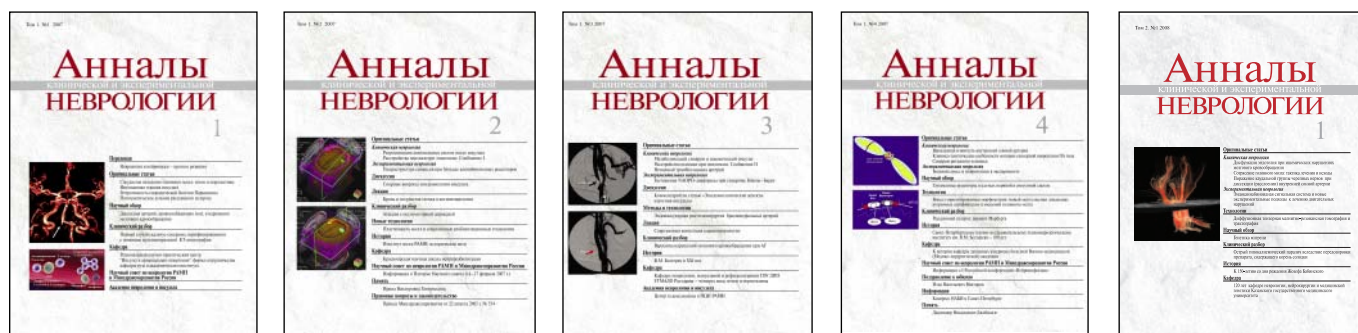
броваскулярного направления Республиканского консультативно-диагностического центра сердечно-сосудистых заболеваний.

Инициативой и усилиями Максума Фасаховича в 1993 г. возрожден один из старейших журналов России, основанный в 1893 г. В.М. Бехтеревым – «Неврологический вестник», главным редактором которого он и является. Докт. мед. наук, доцент Э.З. Якупов уже многие годы исполняет обязанности ученого секретаря Общества неврологов РТ. Докт. мед. наук, доцент Д.Д. Гайнетдинова – председатель ассоциации медицинских генетиков РТ.

При активном участии сотрудников кафедры лишь за последние 20 лет было организовано более 90 республиканских и поволжских научно-практических конференций (с изданием сборников) трудов и школ в рамках образовательной программы. Наиболее значимыми из них являются III Всероссийский съезд невропатологов и психиатров (1974); Всероссийский конгресс с международным участием «Невропсихореабилитация» (1994); Международный симпозиум и пленум правления Всероссийского общества неврологов, посвященный 140-летию со дня рождения академика В.М. Бехтерева (1997); VIII Всероссийский съезд неврологов с международным участием (2001); Международный научный конгресс «В.М. Бехтерев – основоположник нейронаук: творческое наследие, история и современность» (2007).

Коллектив кафедры помнит и чтит своих учителей, основоположников казанской неврологической школы. В знак большой благодарности мы делаем все для увековечения их памяти: на старом здании алма-матер казанских медиков – клиники медицинского факультета Казанского императорского университета – установлены мемориальные доски выдающимся неврологам кафедры – профессорам Л.О. Даркшевичу и Л.И. Оморокову. У сквера рядом с Казанским государственным медицинским университетом установлен памятник великому В.М. Бехтереву – уроженцу земли татарстанской, одному из ярчайших представителей и основателей казанской неврологической школы.

Сохраняя лучшие традиции прошлого, руководствуясь принципами научного направления отечественной неврологии, коллектив кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики КГМУ и сегодняшняя армия последователей казанской неврологической школы вносят и будут вносить свой вклад в копилку отечественной медицинской науки и практического здравоохранения.



ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

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

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

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

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

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

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

Резюме печатается на отдельной странице, оно должно быть четким, информативным, компактным и полностью отражать основное содержание статьи. В нем следует избегать неконкретных выражений типа «в статье обсуждаются вопросы ...», «разбирается проблема ...» и т.п. Объем резюме — не более 200–250 слов. На этой же странице помещаются **ключевые слова** (от 3 до 10), способ-

ствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

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

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

Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В библиографическом описании книги (после ее названия) приводятся город (где она издана), после двоеточия — название изда-

тельства, после запятой — год издания. Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы и название главы, после точки — с заглавной буквы ставится «В кн.»: («In») и фамилия(и) автора(ов) или редактора(ов), затем название книги и ее выходные данные.

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

Примеры библиографического оформления источников.

Книги

1. Ганнушкина И.В., Лебедева Н.В. Гипертоническая энцефалопатия. М.: Медицина, 1987.
2. Вольф П. Эпилепсия чтения. В кн.: Темин П.А., Никанорова М.Ю. (ред.) Диагностика и лечение эпилепсий у детей. М.: Можайск-Терра, 1997: 188–195.
3. Harding A.E. The hereditary ataxias and related disorders. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1984.
4. Goldman S.M., Tanner C. Etiology of Parkinson's disease. In: Jankovic J., Tolosa E. (eds.) Parkinson's disease and movement disorders. 3d ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998: 133–158.

Журналы

1. Верещагин Н.В., Калашикова Л.А., Гулевская Т.С., Миловидов Ю.К. Болезнь Бинсвангера и проблема сосудистой деменции. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 1995; 1: 98–103.
2. Block W., Karitzky J., Traber F. et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of the primary motor cortex in patients with motor neuron disease. Arch. Neurol. 1998; 55: 931–936.

Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

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

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