

Разработчик(и) методических указаний

Мельников А.Х., д.м.н., проф. кафедры ПВБ

(ФИО, должность, ученая степень, ученое звание)



(подпись)

ПЛАН КЛИНИЧЕСКИХ ПРАКТИЧЕСКИХ ЗАНЯТИЙ

№№ занятий	Название темы	Кол- во часов	Стр.
Общая неврология, VII семестр			
1	Произвольные движения и их расстройства. Симптомы поражения корково-мышечного пути на разных уровнях. Центральный и периферический паралич.	4	4
2	Экстрапирамидная система и симптомы ее поражения. Координация движений и ее расстройства.	4	15
3	Чувствительность и ее расстройства. Типы и виды нарушений чувствительности. Центральные и периферические механизмы боли.	4	26
4	Синдромы поражения спинного мозга, его корешков и периферических нервов.	4	36
5-6	Синдромы поражения ствола мозга и черепных нервов.	8	43
7	Вегетативная нервная система и вегетативные нарушения. Неврогенные нарушения функций тазовых органов.	4	58
8	Оболочки мозга, цереброспинальная жидкость, желудочки мозга. Менингеальный и гипертензионный синдромы. Гидроцефалия.	4	71
8	Высшие мозговые функции и их расстройства: афазия, апраксия, агнозия, амнезия, деменция. Синдромы поражения отдельных долей головного мозга и полушарий. Зачет		80
	Вопросы к зачету		106
Итого		32	
Частная неврология, VIII			
9-10	Острые нарушения мозгового кровообращения. Дисциркуляторная энцефалопатия. Сосудистая деменция.	8	108
11	Заболевания периферической нервной системы.	2	141
11	Вертеброгенные неврологические нарушения и другие скелетно-мышечные расстройства.	2	151
12	Двигательные расстройства (паркинсонизм, мышечная дистония, хорей, тики)	2	166
12	Рассеянный склероз.	1	186
12	Инфекционные заболевания нервной системы.	1	202
13	Опухоли нервной системы.	4	238
14	Черепная и спинальная травмы.	4	265
15	Пароксизмальные расстройства сознания - эпилепсия и обмороки	2	297
15	Неврозы. Вегетативная дистония	1	321
15	Головные боли	1	326
16	Нервно-мышечные заболевания	2	340
16	Дегенеративные заболевания нервной системы (боковой амиотрофический склероз, болезнь Альцгеймера, синингомелия)	3	363
17	Введение в медицинскую генетику. Хромосомные болезни	4	392
18	Болезни с аутосомно-рецессивным типом наследования	3	449
18	Нехромосомные болезни. Многофакторные заболевания	2	524
Итого часов		42	
Всего часов		74	

Клиническое практическое занятие №1.

Произвольные движения и их расстройства. Симптомы поражения корково-мышечного пути на разных уровнях. Центральный и периферический паралич.

ЦЕЛЬ КЛИНИЧЕСКОГО ПРАКТИЧЕСКОГО ЗАНЯТИЯ И ЕГО УЧЕБНО-ЦЕЛЕВЫЕ ЗАДАЧИ.

Цель: Опираясь на знание анатомии и физиологии, знаний и навыков клинического обследования больного, полученных при изучении пропедевтики внутренних болезней, сформировать умения, необходимые для выявления и оценки клинических симптомов нарушения двигательной функции – одной из важнейших в жизни и самореализации человека.

Учебно-целевые задачи:

1. Изучение физикальных методов исследования двигательной сферы;
2. Изучение основных симптомов и синдромов поражения моторных структур нервной системы;
3. Изучение основных дополнительных методов обследования неврологических больных;
4. Овладение методикой расспроса и сбора анамнеза у неврологического больного;
5. Овладение приемами исследования неврологического статуса двигательной сферы: объема, силы и темпа произвольных движений; тонуса мышц и рефлексов; критериями мышечной атрофии;
6. Обучение выявлению симптомов поражения нервной системы, неврологическим синдромам, алгоритму постановки топического диагноза;
7. Обучение алгоритму составления плана обследования неврологического больного;
8. Изучение алгоритма оценки результатов основных дополнительных методов обследования, показаний и противопоказаний к проведению дополнительных клинических и параклинических методов исследования:
 - a. стабиллометрии;
 - b. электромиографии и электронейромиографии;
 - c. электроэнцефалографии и методике исследования вызванных потенциалов;
 - d. магнитной стимуляции с определением моторных потенциалов;
 - e. рентгеновской компьютерной томографии (КТ) головного и спинного мозга, магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного и спинного мозга, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии.

Общие положения (теоретические сведения).

Пирамидная система – система контроля произвольных движений

Пирамидный путь

Передняя центральная извилина (Gyrus centralis anterior), пара и прецентральные дольки, задние отделы верхней и средней лобной извилины (1 нейрон пирамидного пути - клетки Беца пятого слоя коры головного мозга) → Corona radiata → Колено и передние две трети задней ножки внутренней капсулы (capsula interna).

1). Кортико-ядерный путь через колено внутренней капсулы направляется в ствол мозга (truncus cerebri) и отдает коллатерали к ядрам среднего мозга, моста, продолговатого мозга (обеспечивает черепную иннервацию).

2). Кортико-спинномозговой путь - следуя через передние две трети задней ножки внутренней капсулы, проходит через ствол мозга. Неполный перекрест кортико-спинномозгового пути на границе продолговатого и спинного мозга.

1). Перекрещенные волокна проходят в боковых канатиках спинного мозга (fasciculi laterales), отдавая посегментарно волокна к альфа-большим мотонейронам передних рогов спинного мозга (2 нейрон пирамидного пути).

2). Неперекрещенные волокна (пучок Тюрка) проходят в передних канатиках спинного мозга (fasciculi anteriores), отдавая посегментарно волокна к альфа-большим мотонейронам передних рогов спинного мозга противоположной стороны (2 нейрон пирамидного пути).

Волокна второго (периферического) нейрона пирамидного пути выходят из спинного мозга в составе передних корешков спинного мозга. Периферические нервы, нервные сплетения. Скелетные (поперечно-полосатые) мышцы.

Три типа мотонейронов:

Альфа-большие мотонейроны обладают возможностью проведения импульсов со скоростью 60-100 м/сек и обеспечивают выполнение быстрых (фазических) движений.

Альфа-малые мотонейроны проводят импульсы от экстрапирамидной системы и обеспечивают тоническое сокращение мышц (красноядерно-спинномозговой, ретикулоспинальный, Монакова).

Гамма-мотонейроны контролируют преимущественно состояние сегментарного аппарата спинного мозга (возбудимость рецепторов, вставочных нейронов Реншоу и мотонейронов) и находятся преимущественно под контролем ретикулярной формации (ретикулоспинальные системы в передних канатиках).

Нарушение функций пирамидной системы - паралич

Паралич характеризуется изменением силы, объема, скорости, выносливости.

Скорость является наиболее чувствительной характеристикой, затем выносливость и затем сила.

Исследование пирамидной системы

ИССЛЕДОВАНИЕ НЕЙРОМОТОРНОГО АНАЛИЗАТОРА – ТЕППИНГ-ТЕСТ (от английского "ТАР" - постукивание) - методика исследования двигательного анализатора, оценки состояния процессов возбуждения, торможения, их подвижности. Дает интегральную оценку состояния двигательного анализатора как функциональной системы, в деятельности которой участвуют разные уровни нервной системы от пирамидных, экстрапирамидных, мозжечковых уровней контроля до нервно-мышечной передачи и состояния мышц. Может

использоваться для выявления ранних и минимально выраженных нарушений как состояния уравновешенности нервных процессов, так и выявления минимально выраженной недостаточности указанных систем. Особую ценность приобретает при многократном динамическом наблюдении за пациентом.

Теппинг-тест очень информативен и чувствителен как тест для выявления минимальных признаков утомления.

Методика основана на компьютерном определении максимальной скорости произвольных движений кисти и состоит в подсчете и анализе числа нажатий на кнопку по пятисекундным интервалам в течение 30 сек. При развитии утомления инволюционных процессах первыми снижаются скоростные качества, и только потом - координационные возможности, сила и выносливость.

Кроме того оценивает зрелость нервной системы и соответствие календарному возрасту.

Заключение по результатам методики: Оцениваются СКОРОСТЬ, ДИНАМИЧНОСТЬ нервных процессов по возбуждению, относительное ПРЕОБЛАДАНИЕ возбуждательного или тормозного процесса, ВЫНОСЛИВОСТЬ нервной системы (сила нервных процессов по возбуждению), сравнительный анализ тестирования правой и левой рукой. Интегральное ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ нервно-мышечного анализатора. Наличие и степень утомления. Наличие признаков моторной недостаточности.

Мышечная сила - оценивается произвольное, активное сопротивление мышц (по объему активных движений, динамометру и уровню сопротивления внешней силе по пятибалльной шкале – фактически шестибалльной):

0 баллов - отсутствие движений, полный паралич, плегия.

1 балл - минимальные движения, не способные преодолеть силы тяжести.

2 балла - способность преодолеть силу тяжести с оказанием минимального сопротивления внешней силе.

3 балла - достаточное сопротивление воздействию внешней силы.

4 балла - незначительное снижение силы мышц, утомляемость при сопротивлении.

5 баллов - полное сохранение двигательной функции.

Для исследования силы мышц применяют верхнюю пробу Мингаццини-Барре и нижнюю пробу Мингаццини-Барре.

Мышечный тонус - оценивается непроизвольное сопротивление мышц при пассивном движении в суставах после максимального расслабления. Выявляются повышение или снижение мышечного тонуса при поражении центрального и периферического мотонейронов соответственно.

Сухожильные рефлексы - при исследовании сухожильных рефлексов у пациентов с поражением пирамидного пути может определяться повышение или снижение рефлексов, расширение рефлексогенных зон, анизорефлексия (асимметрия рефлексов с разных сторон).

Клиника нарушений пирамидной иннервации

Центральный паралич - развивается при поражении центрального двигательного нейрона в любом участке – от коры (паралич Беца) до момента переключения на 2 мотонейрон на уровне сегментов спинного мозга.

Периферический паралич - развивается при поражении периферического двигательного нейрона в любом участке (от передних рогов до мышцы, есть группа параличей, связанная с первичным поражением самих мышц - миопатии).

Центральный и периферический параличи различаются по уровню сегментарной рефлекторной активности - она усилена при центральном и ослаблена при периферическом параличах.

Центральный паралич

1. Мышечная гипертония - повышение мышечного тонуса по спастическому типу (определяется симптом "складного ножа" - при пассивном разгибании согнутой конечности сопротивление ощущается только в начале движения), со временем могут развиваться контрактуры.
2. Гиперрефлексия сухожильных рефлексов с расширением рефлексогенных зон.
3. Патологические рефлексы.
4. Клонусы стоп, кистей и коленных чашечек - ритмичные сокращения мышц в ответ на растяжение сухожилий.
5. Защитные рефлексы.
6. Синкинезии.

Диагностический паралич

Периферический паралич

1. Мышечная атония - снижение тонуса мышц.
2. Мышечная атрофия - уменьшение мышечной массы.
3. Арефлексия (гипорефлексия) - снижение или полное отсутствие сухожильных рефлексов.
4. Возникновение реакции перерождения при проведении ЭНМГ.

Электрофизиологическое исследование выявляет реакцию перерождения, но следует помнить, что она развивается через 2-3 недели от начала заболевания, скорость ее развития зависит от количества и степени поражения мотонейронов или их аксонов, включая миелиновые оболочки. При динамическом электромиографическом исследовании можно судить о тенденции развития патологического процесса.

5. Спонтанная мышечная активность – при поражении мотонейронов (чаще хроническими дегенеративными процессами). Мышечные подергивания (фибриллярные (выявляются при развитии парабриоза мотонейронов на ЭМГ) или фасцикулярные) – спонтанные или рефлекторные сокращения мышечных волокон (фибриллярные) или групп мышечных волокон (фасцикулярные), выявляемые клинически.

Методика исследования рефлексов

Рефлексы, вызываемые со структур, иннервируемых черепно-мозговыми нервами
КИСТЕВЫЕ СГИБАТЕЛЬНЫЕ РЕФЛЕКСЫ - рефлекторное медленное сгибание пальцев кисти.

Симптом Россоломо - короткий отрывистый удар по кончикам 2-5 пальцев кисти в положении пронации.

Симптом Жуковского - короткий отрывистый удар молоточком по середине ладони больного.

Симптом Якобсона-Ласка - короткий отрывистый удар молоточком по шиловидному отростку.

СТОПНЫЕ СГИБАТЕЛЬНЫЕ РЕФЛЕКСЫ - рефлекторное медленное сгибание пальцев стопы.

Симптом Россолимо - короткий отрывистый удар по кончикам 2-5 пальцев стопы.

Симптом Жуковского - короткий отрывистый удар молоточком по середине стопы больного.

Симптом Бехтерева-1 - короткий отрывистый удар молоточком по тылу стопы в области 4-5 плюсневых костей.

Симптом Бехтерева-2 - короткий отрывистый удар молоточком по пятке.

СТОПНЫЕ РАЗГИБАТЕЛЬНЫЕ РЕФЛЕКСЫ - появление экстензии большого пальца стопы и веерообразного расхождения 2-5 пальцев стопы.

Симптом Бабинского - проведение рукояткой молоточка по наружному краю стопы.

Симптом Оппенгейма - проведение тыльной поверхностью пальцев по передней поверхности голени.

Симптом Гордона - сжатие икроножных мышц.

Симптом Шеффера - сжатие ахиллова сухожилия.

Симптом Пуусеппа - штриховое раздражение вдоль наружного края стопы.

Защитные рефлексы

1. Симптом Бехтерева-Мари-Фуа - при резком болевом сгибании пальцев стопы возникает "тройное сгибание" ноги (в тазобедренном, коленном и голеностопном суставах).

2. Патологические синкинезии. Синкинезии - непроизвольно возникающие содружественные движения, сопровождающие выполнение активных действий.

3. Физиологические - размахивание руками при ходьбе.

4. Патологические - возникают в парализованной конечности из-за выпадения тормозящих влияний коры на интраспинальные автоматизмы.

5. Снижение или отсутствие брюшных и кремастерных рефлексов. Нарушение функции тазовых органов по центральному типу - острая задержка мочи при поражении пирамидного пути с последующим периодическим недержанием мочи (рефлекторное опорожнение мочевого пузыря при перерастяжении), сопровождающимся императивными позывами на мочеиспускание. Кремастерный (L1-2).

Уровень замыкания рефлекса брюшного верхнего - параллельно реберной дуге (D7-8).

Уровень замыкания рефлекса брюшного среднего - горизонтально на уровне пупка (D9-10).

Уровень замыкания рефлекса брюшного нижнего - параллельно паховой складке (D11-12).

Уровень замыкания рефлекса кремастерного (S4-5).

Уровень замыкания рефлекса анального (S5-Сос).

Рефлексы, вызываемые с рук.

Уровень замыкания рефлекса сухожильного с бицепса (C5-6).

Уровень замыкания рефлекса сухожильного с трицепса (C7-8).

Уровень замыкания рефлекса карпорадиального (C5-8).

Рефлексы, вызываемые с ног.

Уровень замыкания рефлекса с квадрицепса бедра – коленный (L4).

Уровень замыкания рефлекса с трицепса голени – ахиллов (S1).

Уровень замыкания рефлекса подошвенного (S2-3).

Зависимость от уровня поражения

Верхне-шейный уровень = спастическая тетраплегия.

Шейное утолщение = вялый парез верхних и спастическая нижняя параплегия.

Поясничное утолщение = вялый парез проксимальных и спастическая плегия дистальных отделов ноги.

Диагноз - спинальный шок, чаще развивается при внезапном структурном или функциональном разобщении головного и спинного мозга (блокада синаптических связей, ретикулоспинальных, тектоспинальных, руброспинальных связей).

Объекты исследования, оборудование, материалы и наглядные пособия

1. Демонстрационные материалы, включенные в обучающую программу (таблицы, схемы);
2. Тесты первого уровня для определения исходного уровня знаний студентов, тесты второго уровня для оценки конечного уровня знаний.
3. Тематические больные.
4. Ситуационные задачи и эталоны ответов к ним.

Задание на работу (рабочее задание)

1. Исходный уровень подготовки к работе (достигается при самостоятельной работе)

Включает знание следующих разделов:

1. Современные представления об организации произвольного движения, анатомо-физиологическое обеспечение функции движения на уровне центральной и периферической нервной системы;
2. Возрастные характеристики развития двигательных функций;
3. Кинестетический анализатор. Обеспечение двигательной функции в нормальных условиях. Пирамидная система: корковые структуры: прецентральная извилина, парацентральная доля, предцентральная область;
4. Проекционные пути, их ход и характер нарушений при поражении на разных уровнях. Значение ассоциативных и комиссуральных связей в реализации двигательного акта;
5. Корково-мышечный путь: строение, функциональное значение. Центральный (верхний) и периферический (нижний) мотонейроны. Кортикоспинальный тракт: его функциональное значение для организации произвольных движений;
6. Особенности двигательных расстройств при поражении структур периферического нейрона. Патология нервно-мышечной передачи. Патология мышечной системы;
7. Рефлекторная дуга: строение и функционирование. Уровни замыкания рефлексов в спинном мозге и стволе мозга, значение в топической диагностике. Поверхностные и глубокие рефлексы, основные патологические рефлексы, защитные спинальные рефлексы. Регуляция мышечного тонуса: спинальная рефлекторная дуга, γ -система. Надсегментарные уровни регуляции мышечного тонуса. Исследование мышечного тонуса.

Нейропатофизиологические основы изменения физиологических рефлексов, патологических пирамидных рефлексов, спастичности;

8. Особенности патологии движения, возникающие при поражении кинестетического анализатора на разных уровнях;

9. Центральные и периферические парезы: изменения мышечного тонуса и рефлексов, трофики мышц. Клинические особенности поражения корково-мышечного пути на разных уровнях: головной мозг (прецентральная извилина, лучистый венец, внутренняя капсула, ствол мозга), спинной мозг (боковой канатик, передний рог), передний корешок, сплетение, периферический нерв, нервно-мышечный синапс, мышца;

10. Роль других анализаторов в организации и контроле движения и нарушения двигательной сферы при их поражении;

11. Параклинические методы исследования: электромиография, электронейромиография (исследование скорости проведения по двигательным волокнам периферических нервов), магнитная стимуляция с определением моторных потенциалов, исследование уровня креатинфосфокиназы в сыворотке крови, биопсия мышц и нервов.

12. Знать особенности исследования двигательной сферы в состояниях измененного сознания и комы.

4.2. В процессе занятия студент:

1. Проводит расспрос для выявления характерных жалоб при патологии двигательной сферы: мышечной слабости, неловкости, изменение объема, силы и темпа произвольных движений;

2. Исследует неврологический статус: определяет объем, силу и темп произвольных движений. Проводит пробы для выявления минимальных двигательных нарушений (Барре и другие). Исследует тонус мышц, рефлекторную сферу, выявляет патологические рефлексы, клonusy, защитные рефлексы, синкинезий, парадоксальные кинезии и др;

3. Проводит клиническую балльную оценку выявленных нарушений;

4. Выявляет признаки поражения периферического нейрона: фасцикуляции, мышечной атрофии, рефлекторно-тонических нарушений;

В процессе занятия студент должен:

Уметь: собрать анамнез и клинически правильно оценить динамику нарушения двигательной функции. Усвоить последовательность и методики клинического обследования. Провести анализ полученных данных и сформулировать топический диагноз.

Овладеть: приемами выявления минимально выраженных нарушений двигательной функции.

4.3. В конце занятия студент отвечает на вопросы по теме занятия, решает тесты 2 уровня, типовые задачи по теме.

5. ЭТАПЫ ЗАНЯТИЯ

I Этап. Проверка исходного уровня знаний студентов проводится с помощью тестов 1-го уровня в форме письменного ответа на конкретные вопросы по теме.

II Этап. Разбор основных положений темы (характерные жалобы больных, механизмы их возникновения, особенности анамнеза, клинические методы исследования). Устный опрос, ответы на вопросы самоконтроля.

III Этап. Клинический разбор больного. Выявление и детализация жалоб больного, сбор анамнеза. Общий осмотр больного и выявление характерных проявлений нарушений двигательной сферы.

IV Этап. Работа студентов с тематическими больными (1:1), отработка практических умений. Преподаватель поочередно контролирует студентов.

V Этап. Контроль конечного уровня знаний студентов осуществляется с помощью тестов второго уровня и решения клинических задач.

В заключение занятия выставляется оценка, дается домашнее задание с установкой основной цели и указывается литература, необходимая для подготовки.

6. Содержание отчета

Карта курации пациента, ответы на вопросы и тесты 2 уровня, решение клинических задач

Вопросы к занятию по теме 1

Перечислите и охарактеризуйте структуры, обеспечивающие двигательные функции. Основные признаки их нарушения.

Перечислите и охарактеризуйте структуры, обеспечивающие произвольные движения. Основные признаки их нарушения.

Перечислите и охарактеризуйте структуры, обеспечивающие двигательные автоматизмы и готовность к движению. Основные признаки их нарушения.

Перечислите и охарактеризуйте структуры, обеспечивающие координацию движения. Основные признаки их нарушения.

Центральный паралич.

Периферический паралич.

Признаки спастического паралича.

В каких случаях центральный паралич не будет характеризоваться гипертонусом.

Особенности паралича при поражении прецентральной зоны.

Особенности паралича при поражении парацентральной дольки.

Особенности паралича при поражении предцентральной области.

Экстрапирамидные структуры нервной системы.

Особенности паралича при поражении в области внутренней капсулы.

Особенности паралича при поражении ножек мозга.

Особенности паралича при поражении варолиевого моста.

Особенности паралича при поражении бульбарного отдела.

Особенности паралича при поражении верхнешейного отдела спинного мозга.

Особенности паралича при поражении нижнешейного отдела спинного мозга.

Особенности паралича при поражении грудного отдела спинного мозга.

Особенности паралича при поражении поясничного отдела спинного мозга.

Особенности паралича при поражении крестцового отдела спинного мозга.

Особенности паралича при поражении конуса спинного мозга.

Особенности паралича при поражении передних рогов спинного мозга.

Особенности паралича при поражении нервных сплетений.

Особенности паралича при поражении периферических нервов.

1. Укажите симптомы периферического паралича:

- 1) отсутствие произвольных и непроизвольных движений,
- 2) атрофия или гипотрофия мышц,
- 3) гиперрефлексия,
- 4) гипо- или арефлексия,
- 5) гипертония мышц,
- 6) гипотония или атония мышц,
- 7) реакция мышц,
- 8) патологические стопные рефлексy.

2. Отметьте симптомы, характерные для центрального паралича:

- 1) отсутствие произвольных движений,
- 2) отсутствие всех движений,
- 3) повышение тонуса мышц,
- 4) атрофия мышц,
- 5) повышение глубоких рефлексов,
- 6) отсутствие коленных рефлексов,
- 7) синкинезии,
- 8) патологические стопные рефлексy,
- 9) защитные рефлексy,
- 10) фибриллярные подергивания,
- 11) атония.

3. Какие из перечисленных симптомов характерны для:

- 1) периферического паралича,
 - 2) центрального паралича.
- а) Реакция перерождения мышц,
 - б) поза Вернике-Манна,
 - в) клонусы стоп и коленных чашечек,
 - г) фибриллярные подергивания,
 - д) симптом «складного ножа»,
 - е) биомолчание на ЭМГ,
 - ж) снижение рефлексов,
 - з) гипотрофия,
 - и) пвышение глубоких рефлексов.

4. Какие анатомические образования относятся к периферическому двигательному нейрону:

- 1) двигательные ядра черепных нервов,
- 2) чувствительные ядра черепных нервов,
- 3) двигательные волокна черепных и спинальных нервов,
- 4) передние рога спинного мозга,
- 5) задние рога спинного мозга,
- 6) передние спинальные корешки,

- 7) задние спинальные корешки,
- 8) двигательные волокна сплетений.

5. Какие анатомические образования относятся к центральному двигательному нейрону:

- 1) клетки Беца передней центральной извилины,
- 2) клетки задней центральной извилины,
- 3) парацентральная доля,
- 4) кортико-спинальный путь,
- 5) кортико-нуклеарный путь,
- 6) спино-таламический путь,
- 7) рубро-спинальный путь.

6. Какие виды двигательных расстройств наиболее характерны для поражения:

- 1) периферического нейрона,
- 2) центрального нейрона;
- а) монопарез,
- б) моноплегия,
- в) верхняя параплегия,
- г) нижняя параплегия,
- д) гемипарез,
- е) гемиплегия,
- ж) трипарез,
- з) тетрапарез,
- и) тетраплегия.

7. Укажите методы исследования для выявления параличей:

8. Глубокие рефлексy:

- 1) бицепс-рефлекс,
- 2) трицепс рефлекс,
- 3) карпо-радиальный,
- 4) средний брюшной,
- 5) подошвенный,
- 6) ахиллов,
- 7) кремастерный,
- 8) коленный.

9. Поверхностные рефлексy:

- 1) карпорадиальный,
- 2) верхний брюшной,
- 3) нижний брюшной,
- 4) коленный,
- 5) кремастерный,
- 6) подошвенный,

- 7) ахиллов,
- 8) корнеальный.
- 1) При каком виде паралича возникают фибриллярные подергивания в мышцах и чем обусловлено их появление?
- 2) Как выявляются фасцикуляции и фибриллярные подергивания в мышцах?
- 3) При каком виде паралича развивается арефлексия и чем она обусловлена?
- 4) При каком виде паралича развивается гиперрефлексия и чем она обусловлена?
- 5) При каком виде паралича исчезают поверхностные рефлексы и чем это обусловлено?
- 6) Назовите симптомы поражения внутренней капсулы.
- 7) Какими методами исследования выявляются парезы конечностей?
- 8) Как исследуется тонус мышц в руках и ногах?
- 9) Перечислите изменения глубоких рефлексов.
- 10) Как вызывается патологический симптом Бабинского?
- 11) Как вызывается патологический симптом Россолимо?
- 12) Как выявляется атрофия мышц конечностей?

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Неврология и нейрохирургия: учебник. В 2 томах. Том 1. Неврология. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 624 с.: ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970426043.html?SSr=17013354302031c42a27570>
2. Неврология и нейрохирургия: учебник. В 2 томах. Том 2. Нейрохирургия. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 424 с.: ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970426050.html?SSr=17013354302031c42a27570>
3. Нейрохирургия: учебник. Можаяев С.В., Скоромец А.А., Скоромец Т.А. - 2-е изд., перераб. и доп. 2009. - 480 с.: ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970409220.html?SSr=17013354302031c42a27570>
4. А.С. Никифоров, Е.И. Гусев. Общая неврология : учебное пособие. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 720 с. : ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970405154.html?SSr=17013354302031c42a27570>
5. А. С. Никифоров, Е. И. Гусев. Общая неврология / А. С. Никифоров, Е. И. Гусев. - 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 704 с. : ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970426616.html?SSr=17013354302031c42a27570>
6. Функционально-клиническая анатомия головного мозга : учебное пособие / И. В. Гайворонский, А. И. Гайворонский, С. Е. Байбаков.- СПб. : СпецЛит, 2010. - 216 с.: ил
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785299004328.html?SSr=17013354302031c42a27570>
7. Церебральный инсульт. Нейровизуализация в диагностике и оценке эффективности различных методов лечения: атлас исследований. Новикова Л.Б., Сайфуллина Э.И., Скоромец А.А. 2012. - 152 с.: ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970421871.html?SSr=17013354302031c42a27570>
8. **Триумфов, А.В.** Топическая диагностика заболеваний нервной системы : краткое руководство / А. В. Триумфов .— 15-е изд. — М. : МЕДпресс-информ, 2007 .— 264 с. : ил. (2 шт)
9. **Баркер, Barker R.A.** Наглядная неврология / Р. Баркер, С. Барази, М.Нил;пер. пер. с англ. Левицкого Г.Н.; под ред.Скворцовой В.И. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005 .— 136с. — (Экзамен на отлично) (29 шт.)

Клиническое практическое занятие №2.

Экстрапирамидная система и симптомы ее поражения. Координация движений и ее расстройства.

Цель клинического практического занятия и его учебно-целевые задачи.

Цель: Опираясь на знание анатомии и физиологии, знаний и навыков клинического обследования больного, сформировать умения выявления и оценки клинических симптомов нарушения двигательных функций, связанных с поражением экстрапирамидной системы – одной из важнейших в жизнеобеспечении самореализации человека.

Сформировать умение выявления и оценки клинических симптомов нарушения координаторных функций в системе двигательной сферы.

Задачи:

1. Изучить основные клинические формы нарушений в зависимости от преимущественного поражения структурно-функциональных элементов, нейрофизиологических и нейрохимических механизмов регуляции деятельности экстрапирамидной системы,
2. Изучить основные признаки расстройства координаторной деятельности в зависимости от характера поражения координаторных структур.
3. Обучить приемам выявления нарушений экстрапирамидной системы и координации движений.

Общие положения (теоретические сведения)

Экстрапирамидная система и симптомы ее поражения.

Строение и основные связи экстрапирамидной системы, роль в организации движений; участие в организации движений путем обеспечения позы, мышечного тонуса и стереотипных автоматизированных движений.

Клинические особенности контроля мышечного тонуса.

Обеспечивает последовательное, согласованное по силе и длительности включение отдельных нейронов и волокон пирамидного пути. Обеспечивает диффузные, массовые движения тела, работу всей мускулатуры в процессе движения.

Нейрофизиологические и нейрохимические механизмы регуляции деятельности экстрапирамидной системы, основные нейротрансмиттеры: дофамин, ацетилхолин, γ -аминомасляная кислота.

Гипокинезия (олиго- и брадикинезия), ригидность и мышечная гипотония.

Гиперкинезы: тремор, мышечная дистония, хорей, тики, гемибаллизм, атетоз, миоклонии.

Гипотонно-гиперкинетический и гипертонно-гипокинетический синдромы.

Нейропатология экстрапирамидных двигательных расстройств, методы фармакологической коррекции.

Стриопаллидарная (экстрапирамидная) система и симптомы поражения экстрапирамидных структур нервной системы

Основные функции экстрапирамидной системы – поддержание позы (тонические постуральные рефлексы, постуральные реакции), мышечного тонуса и стереотипных автоматических движений, реципроктности агонистов и антагонистов;

Нейромедиаторы – нейротрансмиттеры – ацетилхолин, дофамин, гамма-аминомасляная кислота, серотонин, норадреналин и др;

Уровни регуляции мышечного тонуса (сегментарно-периферический (гамма-мотонейроны), надсегментарный (проводниковый), мозжечково-вестибулярный, красных ядер, паллидарный, стриарный и корковый);

Подкорковые образования таламо-стрио-паллидарный комплекс:

Связи экстрапирамидных структур нервной системы - стриопаллидарной системы

Афферентные:

С таламусом;

С мозжечком;

С корой больших полушарий;

С ретикулярной формацией ствола мозга.

Эфферентные:

Tractus rubrospinalis;

Tractus vestibulospinalis;

Tractus reticulospinalis;

Tractus tectospinalis;

Пути к двигательным ядрам черепных нервов ствола мозга;

Ассоциативные (связи нейронов экстрапирамидной системы между собой).

Поражение экстрапирамидной системы характеризуется изменением мышечного тонуса, двигательных и вегетативных функций и эмоциональными нарушениями. При поражении экстрапирамидной системы выделяют акинетико-ригидный и гипотонически-гиперкинетический синдромы.

Паллидум - включает в себя бледный шар, черное вещество, красное ядро и субталамическое ядро с большим количеством волокон и незначительным количеством нейронов.

палеостриатум;

Бледный шар - Globus pallidum;

Льюисово тело - субталамическое ядро;

Красные ядра Nucleus ruber и рубро-спинальный путь (Монакова);

Черная субстанция - Substantia nigra - большое серое ядро расположенное над основанием ножек мозга, филогенетически молодое образование появляется у млекопитающих и развито у человека (пигмент появляется к 3 году жизни);

Ретикулярная формация мозга - ретикулоспинальный путь;

Акинетико-ригидный, паллидо-нигральный синдром ригидность, гипокинезия, гипертонико-гипокинетический синдром, нарушение пластического мышечного тонуса (ригидность), феномен «зубчатого колеса», брадикинезия, олигокинезия, амимия, пропульсии, ретропульсии, латеропульсии, дистальные гиперкинезы. Дрожательный паралич,

амиостатические нарушения, амиостатический, акинетический синдром.

Синдром формируется при развитии функционального дефицита влияний паллидума на ретикулярную формацию (паллидарный синдром, гипертонически-гипокинетический синдром, амиостатический синдром, паркинсонический синдром).

Олигокинезия - бедность и невыразительность движений.

Брадикинезия - замедленность движений.

Брадилалия - тихая, монотонная, эмоционально бедная речь.

Брадипсихия - замедленное мышление.

Гипомимия

Микрография - мелкий нечеткий почерк.

Акайрия - вязкость в общении.

Феномен каталепсии - поза "восковой куклы" или "манекена", при переходе из состояния покоя в состояние движения пациенты застывают на месте в неудобной позе (инертность, скованность движений).

Паркинсоническое топтание на месте - затруднение в начале двигательного акта (пациенты передвигаются с трудом, мелкими и частыми шажками).

Отсутствие физиологических синкинезий - ахейрокинез (при ходьбе руки у людей с акинетико-ригидным синдромом неподвижны).

Нарушение автоматического выравнивания положения центра тяжести в пространстве (пропульсия, ретропульсия, латеропульсия - пациент в направлении толчка).

Парадоксальные кинезии - пациенты, целыми днями сидящие в кресле, в момент аффективных всплесков и эмоционального напряжения танцуют, прыгают и бегают.

Паркинсонический тремор покоя - в дистальных отделах конечностей, наблюдается в покое и исчезает при выполнении произвольных движений (феномен "счета монет", "катания пиллюль").

Изменения тонуса мышц по пластическому типу - равномерное сопротивление пассивному движению в суставах как в начале, так и в конце движения (мышечный тонус постепенно нарастает и появляется феномен "зубчатого колеса"). Выявляются постуральные рефлексы - голени (в положении лежа на животе согнутая в коленном суставе нога при дальнейшем пассивном сгибании застывает в положении сгибания), Вестфала (при пассивном тыльном сгибании стопы отмечается тоническое напряжение разгибателей стопы).

Синдром поражения скорлупы, хвостатого ядра (**стриарный**) – хорея, гиперкинезы, тики, гемибаллизм, дистония, миоклонии, хореический гиперкинез, атетоз (хореоатетоз), торсионный спазм, тонические и клонические судороги.

Гипотонически-гиперкинетический синдром формируется при возникновении функционального дефицита тормозящего влияния стриатума на нижележащие двигательные центры (стриарный синдром).

Гиперкинезы - произвольные, автоматические, чрезмерные двигательные акты с вовлечением отдельных частей тела и конечностей, исчезающие во сне и усиливающиеся при выполнении произвольных движений.

Атетоз - медленные червеобразные, вычурные движения в дистальных отделах конечностей и на лице с формированием преходящих контрактур.

Баллизм (гемибаллизм) - крупноразмашистые, насильственные, "бросковые" движения конечностей, производимые с большой силой.

Хореические гиперкинезы - быстрые, неритмичные, некоординированные сокращения в больших группах мышц.

Миоклонии - короткие, молниеносные клонические подергивания мышц и групп мышечных волокон (чаще в проксимальных отделах конечностей, не вызывая движения конечности).

Тики - быстрые клонические подергивания ограниченной группы мышц стереотипного характера, имитирующие произвольные движения.

Тремор - стереотипный ритмический клонический гиперкинез. Различают крупноразмашистый (рубральный) тремор, интенционный тремор (возникающий при выполнении целенаправленных движений), статический тремор (тремор покоя, уменьшающийся при выполнении произвольных движений).

Торсионная дистония - судорожные штопорообразные переразгибания позвоночника в поясничном и шейном отделе с формированием вычурных поз, проявляющиеся при произвольных движениях, сколиоз, гиперлордоз. В начальной стадии проявлением торсионной дистонии может быть спастическая кривошея - судорожные сокращения мышц шеи с поворотом головы в сторону, к плечу, откидыванием головы назад и пожиманием плечами.

Мозжечок

Эволюционные аспекты формирования координаторных систем: мозжечок как основное структурное образование в обеспечении координации движений, археocerebellum, палеocerebellum, неocerebellum, их структурно-функциональные связи, роль афферентных систем в организации координаторной деятельности, система эфферентных связей и взаимодействие структур мозжечка с другими отделами центральной нервной системы для обеспечения двигательного акта.

Мозжечок

Действует вместе с корой больших полушарий, экстрапирамидной системой при взаимодействии с афферентными и эфферентными путями и обеспечивает равновесие тела, стабилизацию центра тяжести, согласованность деятельности мышц, точность целенаправленных движений.

Афферентные пути мозжечка

Пути сенситивной проприорецепции

Волокна от тонкого (Голля) и клиновидного (Бурдаха) путей. Нижние ножки мозжечка Nucleus fastigii своей стороны.

Пути от вестибулярного ядра Бехтерева

Ядро Бехтерева и волокна от ретикулярной формации. Нижние ножки мозжечка Nucleus fastigii своей стороны.

Пути собственно мозжечковой проприорецепции

Проприорецептор → Спинномозговой узел (1 нейрон пути мозжечковой проприорецепции) → Задние корешки спинного мозга. 1). Второй нейрон в основании задних рогов спинного мозга (tractus spinocerebellaris dorsalis) - путь Флексига. 2). Вторым

нейрон в области интермедиальных клеток задних рогов спинного мозга (tractus spinocerebellaris ventralis) - путь Говерса. Волокна пути Говерса совершают перекрест. Боковые канатики спинного мозга гомолатерально (путь Флексига) и контралатерально (путь Говерса). 1). Путь Флексига через нижние ножки мозжечка направляется в червь мозжечка (к nucleus tecti). 2). Путь Говерса совершает второй перекрест в мозговом парусе и через верхние ножки мозжечка направляется в червь мозжечка (к nucleus tecti).

Пути от коры больших полушарий (нисходящие пути)

Лобно-мосто-мозжечковый путь: Передние отделы верхней и средней лобной извилины (первый нейрон пути). Через Centrum semiovale и переднюю ножку внутренней капсулы. Внутренние отделы основания ножек мозга. Ядра моста своей стороны (второй нейрон пути). Перекрест. Средние ножки мозжечка. Кора мозжечка (третий нейрон пути, от него начинается денто-рубро-спинальный, нисходящий путь мозжечка).

Затылочно-височно-мосто-мозжечковый путь: Задне-нижние отделы теменных и височных долей (первый нейрон пути). Задние отделы задней ножки внутренней капсулы Наружный отдел основания ножек мозга. Ядра моста своей стороны (второй нейрон пути). Перекрест. Средние ножки мозжечка. Кора мозжечка (третий нейрон пути, от него начинается денто-рубро-спинальный, нисходящий путь мозжечка).

Эфферентные пути мозжечка

Зубчато-красноядерно-спинномозговой (денто-рубро-спинальный) путь - Обеспечивает гомолатеральную связь мозжечка со спинным мозгом. Nucleus dentatus (первый нейрон пути). Перекрест (только для волокон лобно-мосто-мозжечкового пути, волокна от теменно-височно-мосто-мозжечкового пути не перекрещиваются). Nucleus ruber (второй нейрон пути). Перекрест (только для волокон лобно-мосто-мозжечкового пути, волокна от теменно-височно-мосто-мозжечкового пути не перекрещиваются). Альфа-малые мотонейроны передних рогов спинного мозга. Мышца.

Особенности путей мозжечка:

1. В каждое полушарие мозжечка поступает информация от гомолатеральной половины тела;
2. Основной поток информации проходит в мозжечок через нижние ножки (только путь Говерса проходит через верхние ножки и нисходящие пути от коры больших полушарий проходят через средние ножки);
3. Кора головного мозга контралатерально связана с корой мозжечка и спинным мозгом.

Нарушения, развивающиеся при поражениях мозжечка.

Гиперметрия - чрезмерность движений.

Промахивание и мимопопадание при выполнении целенаправленных движений, координаторных проб.

Адиадохокинез - затруднение чередования противоположных движений.

Интенционный тремор - дрожание конечностей в конце целенаправленного движения, усиливающееся при приближении к цели.

Нистагм (тремор глазных яблок).

Мозжечковая дизартрия (замедленная, скандированная речь).

Мышечная гипотония.

Мегалография.

Атаксия.

Исследование поражений мозжечка

1. Пальценосовая проба (промахивание и мимопопадание).
2. Пяточно-коленная проба (гиперметрия).
3. Указательная проба (гиперметрия, интенционный тремор)
4. Пронаторная проба (гиперметрия, адиадохокинез)
5. Проба Шильдера - при закрытых глазах попеременное поднятие рук из горизонтального положения вверх и опускание их до начального уровня (гиперметрия)
6. Симптом Стюарта-Холмса - отсутствие симптома "обратного толчка".
7. Пробы на асинергию:
 - Больной не может сесть из положения лежа на спине без помощи рук.
 - При ходьбе туловище отстает от ног.
 - Неустойчивость, пошатывание или падение в позе Ромберга.

Характерные жалобы при патологии координаторной сферы: неловкость, затруднение при поддержании позы в обычных условиях - астазия (исследование позы Ромберга) или в условиях повышенных требований к координации движений (сенсibilизированные пробы Ромберга, шаткость и неустойчивость при ходьбе - абазия, в том числе при проведении пробы Ромберга, головокружение системное и несистемное, дисметрия, гиперметрия, интенционный тремор, нистагм, речевые нарушения, диссинергия, адиадохокинез, мышечная гипотония.

Исследование афферентных систем и определение их роли в патогенезе выявляемых координаторных нарушений.

Исследование вестибулярной функции.

Клинические приемы для выявления нарушений координаторной сферы.

Оценка полученных клинических данных о наличии, характере и степени имеющихся нарушений координаторной сферы.

Решение вопроса о необходимости исследования других систем.

Решение вопроса о необходимости использования методов параклинической диагностики с учетом их диагностических возможностей и решения конкретных задач дифференциальной диагностики.

Особенности обследования пациента в нарушениями координации движений

Правильно провести расспрос и собрать анамнез у неврологического больного, предъявляющего жалобы на нарушения в координаторной сфере.

При сборе анамнеза обратить особое внимание на генетическую информацию о пациенте, независимо от возраста, т. к. целый ряд неврологических заболеваний проявляющихся координаторными нарушениями и имеющих генетическую природу может дебютировать в зрелом возрасте и в разной степени проявиться у родственников.

Необходимо выявить или исключить соматические заболевания, при которых координаторные нарушения могут быть синдромом основного заболевания (фуникулярный миелоз, полинейропатические синдромы при паранеопластических состояниях, сахарном диабете, алкоголизме, бытовых и профессиональных интоксикациях).

Приемы выявления признаков атаксии в зависимости от преимущественного нарушения статической или динамической функции, определить топик поражения координаторных структур: афферентных – сенситивная при поражении афферентных спинальных структур, проекционных афферентных систем на уровне ствола головного мозга, таламических, корковых сенсорных зон, вестибулярных афферентов на разных уровнях, эфферентных при поражении структур мозжечка, ствольных структур, нисходящих проекционных систем контроля координации движений. Диагностика и дифференциальная диагностика атаксий в зависимости от синдромологических соответствий разных зон и уровне поражения.

3. Объекты исследования, оборудование, материалы и наглядные пособия

1. Демонстрационные материалы, включенные в обучающую программу (таблицы, схемы).
2. Тесты первого уровня для определения исходного уровня знаний студентов, тесты второго уровня для оценки конечного уровня знаний.
4. Тематические больные.
5. Ситуационные задачи и эталоны ответов к ним.

4. Задание на работу (рабочее задание)

4.1. Перед занятием по данной теме студент должен повторить разделы курсов анатомии и физиологии, касающиеся структурно-функциональной организации экстрапирамидной системы и системы контроля координации движений.

Студент должен знать:

1. Нейропатологию экстрапирамидных двигательных расстройств;
2. Клинические проявления нарушения нормальной функции экстрапирамидной системы: характер нарушений регуляции мышечного тонуса и связанные с этим нарушения двигательной функции - гипокинезия (олиго- и брадикинезия), ригидность и мышечная гипотония;
3. Гипертоно-гипокинетический и гипотонно-гиперкинетический синдромы, как основные клинические формы нарушений возникающих при патологии экстрапирамидной системы;
4. Роль экстрапирамидной системы в формировании синдрома гиперкинезов, основные формы гиперкинезов, соотнося их с поражением определенных структур экстрапирамидной системы: тремор, мышечную дистонию, хорею, тики, гемибаллизм, атетоз, миоклонии;
5. Симптомы и синдромы поражения мозжечка: атаксия, дисметрия в форме гиперметрии и связанные с ней расстройства и симптомы – интенционный тремор, нистагм, речевые нарушения, диссинергия, адиадохокinesis, мышечная гипотония;
6. Возможности современных диагностических методов в изучении гиперкинезов: электрофизиологические методы диагностики, в том числе с использованием методов электросубкортикаграфии, вживленных электродов и длительного мониторинга;
7. Показания и противопоказания к проведению дополнительных клинических и параклинических методов исследования у пациентов с экстрапирамидными нарушениями и нарушениями координации движений.

4.2. В процессе занятия студент должен исследовать пациентов и овладеть практическими навыками для демонстрации приемов выявления минимально выраженных экстрапирамидных расстройств и нарушений координации движений.

Уметь:

1. Правильно собрать анамнез и клинически правильно оценить характер нарушения двигательных функций, связанных с поражением экстрапирамидной системы и системы координации движений;
2. Выявить симптомы поражения экстрапирамидных структур нервной системы, установить неврологические синдромы, поставить топический диагноз.
3. Выявить симптомы и синдромы поражения мозжечка;
4. Составить план обследования неврологического больного с патологией экстрапирамидной системы и нарушением координации движений.

4.3. В конце занятия:

Отвечать на вопросы, решать тесты 2 уровня и клинические ситуационные задачи.

5. Ход работы (порядок выполнения работы)

I Этап. Проверка исходного уровня знаний студентов проводится с помощью тестов 1-го уровня в форме письменного ответа на конкретные вопросы по теме.

II Этап. Разбор основных положений темы (характерные жалобы больных, механизмы их возникновения, особенности анамнеза, клинические методы исследования). Устный опрос, ответы на вопросы самоконтроля.

III Этап. Клинический разбор больного. Выявление и детализация жалоб больного, сбор анамнеза. Общий осмотр больного и выявление характерных проявлений нарушений двигательной сферы.

IV Этап. Работа студентов с тематическими больными (1:1), отработка практических умений. Преподаватель поочередно контролирует студентов.

V Этап. Контроль конечного уровня знаний студентов осуществляется с помощью тестов второго уровня и решения клинических задач.

В заключение занятия выставляется оценка, дается домашнее задание с установкой основной цели и указывается литература, необходимая для подготовки.

6. Содержание отчета

Карта курации пациента, тесты 2 уровня, решение клинических задач.

Вопросы к занятию по теме 2

А. Раздел «Экстрапирамидная система»

1. Морфо-функциональная характеристика экстрапирамидной системы.
2. Связи экстрапирамидных структур нервной системы.
3. Функции экстрапирамидных структур нервной системы.
4. Гиперкинезы их виды и характеристика.
5. Симптомы поражения экстрапирамидных структур нервной системы.

6. Симптомокомплекс гипертонико-гиперкинетических расстройств.
7. Симптомокомплекс гипотонико-гиперкинетических расстройств.
8. Симптомокомплекс поражения стволовых структур экстрапирамидной системы.
9. Синдром черной субстанции.
10. Перечислите и охарактеризуйте структуры, обеспечивающие двигательные автоматизмы и готовность к движению.

Синдромы характерные для поражения:

- 1) паллидо-нигральной системы,
 - 2) неостриатума.
- а) хорей,
- б) паркинсонизм,
- в) атетоз,
- г) мышечная дистония

Гиперкинезы характерные для поражения:

- 1) неостриатума,
 - 2) палеостриатума,
 - 3) мозжечка.
- а) хореоатетоз,
- б) миоклония,
- в) интенционный тремор,
- г) гиперкинез типа «катания пилуль»,
- д) гемибаллизм

Какие синдромы возникают при дисфункции следующих нейронов:

- 1) гипофункции нигро-стриарного дофаминергического нейрона;
 - 2) гиперфункции этого же нейрона;
 - 3) гипофункции серотонинергического нейрона ядра шва.
- а) паркинсонизм,
- б) хорей,
- в) миоклонический гиперкинез

Б. Раздел «Нарушение координации движений»

1. Координаторные структуры нервной системы.
2. Связи координаторных структур нервной системы.
3. Функции координаторных структур нервной системы.
4. Симптомы поражения координаторных структур нервной системы.
5. Симптомы поражения связей мозжечка.
6. Атаксии их виды и характеристика, диагностика и дифференциальная диагностика.
7. Симптомы поражения червя мозжечка.
8. Симптомы поражения полушарий мозжечка.

9. Симптомокомплекс поражения мозжечковых связей.
10. Чем объяснить возникновение симптомов на стороне поражения мозжечка?
11. Определите локализацию патологического процесса, если у больного выявляется «пьяная» походка, неустойчивость в позе Ромберга назад, атаксия туловища в положении сидя.
12. Определите локализацию патологического процесса, если у больного выявляется нарушение пальце-носовой и пяточно-коленной проб слева, дисметрия и адиадохокинез слева, атаксия, гипотония левых конечностей.
13. Определите очаг поражения, если у больного имеются головокружения, пошатывание при ходьбе и в позе Ромберга вправо, промахивание при пальце-носовой пробе справа, адиадохокинез в правой руке, нистагм горизонтальный больше вправо, гипотония в правых конечностях.
14. Перечислите основные симптомы поражения червя мозжечка:
15. Перечислите основные симптомы поражения полушарий мозжечка:
16. Какими пробами исследуется функция червя мозжечка?
17. Какими пробами исследуется функция полушарий мозжечка?

Симптомы, характерные для поражений червя мозжечка:

- 1) «пьяная» походка,
- 2) атаксия туловища,
- 3) интенционный тремор,
- 4) усиление реакции опоры,
- 5) дисметрия,
- 6) адиадохокинез,
- 7) асинергия Бабинского,
- 8) нистагм,
- 9) падение вперед, назад.

Симптомы, характерные для поражения полушарий мозжечка:

- 1) атаксия туловища,
- 2) скандированная речь,
- 3) нистагм,
- 4) асинергия Бабинского,
- 5) интенционный тремор,
- 6) дисметрия,
- 7) адиадохокинез,
- 8) статико-динамическая латерализация,
- 9) падение вперед, назад.

Методы, применяемые для исследования функции мозжечка:

- 1) объем движений,
- 2) сила мышц,
- 3) исследование походки,
- 4) поза и проба Ромберга;
- 5) письма,
- 6) чтение,
- 7) тонуса мышц,

- 8) речи;
- 9) пальце-носовая проба, пяточно-коленная проба,
- 10) патологические стопные рефлексy,
- 11) диадохокинез.

Какие из перечисленных проводящих путей относятся к:

- 1) афферентным,
 - 2) эфферентным связям мозжечка.
- а) дентато-рубро-спинальный,
 - б) путь Флексига,
 - в) лобно-мостомозжечковый,
 - г) затылочно-височно-теменно-мосто-мозжечковый,
 - д) путь от ядер задних столбов,
 - е) вестибуло-мозжечковый путь,
 - ж) оливо-мозжечковый путь,
 - з) путь Говерса

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Неврология и нейрохирургия: учебник. В 2 томах. Том 1. Неврология. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 624 с.: ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970426043.html?SSr=17013354302031c42a27570>
2. Неврология и нейрохирургия: учебник. В 2 томах. Том 2. Нейрохирургия. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 424 с.: ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970426050.html?SSr=17013354302031c42a27570>
3. Нейрохирургия: учебник. Можаяев С.В., Скоромец А.А., Скоромец Т.А. - 2-е изд., перераб. и доп. 2009. - 480 с.: ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970409220.html?SSr=17013354302031c42a27570>
4. А.С. Никифоров, Е.И. Гусев. Общая неврология : учебное пособие. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 720 с. : ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970405154.html?SSr=17013354302031c42a27570>
5. А. С. Никифоров, Е. И. Гусев. Общая неврология / А. С. Никифоров, Е. И. Гусев. - 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 704 с. : ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970426616.html?SSr=17013354302031c42a27570>
6. Функционально-клиническая анатомия головного мозга : учебное пособие / И. В. Гайворонский, А. И. Гайворонский, С. Е. Байбаков.- СПб. : СпецЛит, 2010. - 216 с.: ил
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785299004328.html?SSr=17013354302031c42a27570>
7. Церебральный инсульт. Нейровизуализация в диагностике и оценке эффективности различных методов лечения: атлас исследований. Новикова Л.Б., Сайфуллина Э.И., Скоромец А.А. 2012. - 152 с.: ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970421871.html?SSr=17013354302031c42a27570>
8. **Триумфов, А.В.** Топическая диагностика заболеваний нервной системы : краткое руководство / А. В. Триумфов .— 15-е изд. — М. : МЕДпресс-информ, 2007 .— 264 с. : ил. (2 шт)
9. **Баркер, Barker R.A.** Наглядная неврология / Р. Баркер, С. Барази, М.Нил;пер. пер. с англ. Левицкого Г.Н.; под ред.Скворцовой В.И. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005 .— 136с. — (Экзамен на отлично) (29 шт.)

Клиническое практическое занятие №3.

Чувствительность и ее расстройства. Типы и виды нарушений чувствительности. Центральные и периферические механизмы боли.

Цель клинического практического занятия и его учебно-целевые задачи.

Цель: Опираясь на знание анатомии и физиологии, знаний и навыков клинического обследования больного, сформировать навыки выявления и оценки клинических симптомов нарушения чувствительной сферы.

Учебно-целевые задачи:

1. Изучение различных принципов классификации чувствительности,
2. Изучение типов расстройств чувствительности;
3. Формирование умения сбора анамнеза и клинического изучения нарушений чувствительности;
4. Изучение алгоритма клинической оценки динамики нарушения сенсорных функций;
5. Изучение информативности параклинических методов исследования: электронейромиографии (исследование скорости проведения по чувствительным волокнам периферических нервов, исследование Н-рефлекса), соматосенсорных вызванных потенциалов.

2. Общие положения (теоретические сведения)

Чувствительность

Рецепторы.

Классификация чувствительности.

Эпикритическая и протопатическая чувствительность.

Анатомия и физиология проводников глубокой чувствительности.

Анатомия и физиология проводников поверхностной чувствительности.

Интероцептивная-внутренних органов.

Патология чувствительности.

Протопатическая (таламическая или витальная) - воспринимает грубые воздействия, угрожающие жизни организма.

Эпикритическая (корковая, гностическая) - обеспечивает тонкое распознавание и дифференцировку различных воздействий.

Первичное восприятие всех раздражителей в организме человека осуществляется рецепторами - специфическими клетками, воспринимающими воздействия внешней и изменения внутренней среды организма.

Рецепторы

Экстерорецепторы - тактильная, болевая и температурная чувствительность.

Проприорецепторы - информация о положении тела в пространстве, степени сокращения мышц, располагаются в мышцах, сухожилиях, суставах.

Интерорецепторы - хеморецепторы, барорецепторы и пр., располагающиеся во внутренних органах.

Общие особенности трехнейронных путей поверхностной и глубокой чувствительности:

Первый нейрон находится в межпозвоночном узле.

Волокна второго нейрона совершают перекрест.

Третий нейрон находится в ядрах таламуса.

Таламокортикальный путь проходит через заднюю треть задней ножки внутренней капсулы и лучистый венец и оканчивается в задней центральной извилине и верхней теменной области.

Путь поверхностной чувствительности.

Экстерорецепторы → Периферические нервы → Спинномозговой узел (1 нейрон пути поверхностной чувствительности) → Задние корешки спинного мозга → Задние рога спинного мозга одноименной стороны (2 нейрон пути поверхностной чувствительности) → Через переднюю спайку на противоположную сторону (косо вверх на 2-3 сегмента выше) → В составе передних отделов боковых канатиков вверх → Нижний отдел наружного ядра зрительного бугра (3 нейрон пути поверхностной чувствительности) → От вентролатерального ядра таламуса путь поверхностной чувствительности проходит через заднюю треть задней ножки внутренней капсулы, идет в составе лучистого венца (corona radiata) в кору головного мозга → Задняя центральная извилина и верхняя теменная область

Путь глубокой чувствительности.

Проприорецепторы → Периферические нервы → Спинномозговой узел (1 нейрон пути глубокой чувствительности) → Задние корешки спинного мозга → Задние канатики спинного мозга на одноименной стороне (не заходя в рога спинного мозга) → 1. Пучок Голля - медиально расположенные волокна → 2. Пучок Бурдаха - латерально расположенные волокна → Продолговатый мозг - ядра задних канатиков (2 нейрон пути глубокой чувствительности) → Перекрест на уровне продолговатого мозга с образованием медиальной петли (lemniscus medialis), к которой на уровне передних отделов моста присоединяются волокна пути поверхностной чувствительности и волокна от чувствительных ядер черепных нервов - проводники всех видов чувствительности от противоположной стороны тела → Вентролатеральные ядра таламуса (3 нейрон пути глубокой чувствительности) → От вентролатерального ядра таламуса путь глубокой чувствительности проходит через заднюю треть задней ножки внутренней капсулы, идет в составе лучистого венца (corona radiata) в кору головного мозга → Задняя центральная извилина и верхняя теменная область.

Виды нарушений чувствительности.

1. Периферический тип расстройств - нарушение чувствительности в зоне иннервации периферического нерва. Возникает при поражении периферического нерва или сплетения.

2. Сегментарный тип расстройств - нарушение чувствительности в зоне сегментарной иннервации. Возникает при поражении заднего корешка спинного мозга или спинномозгового ганглия. Для проводников поверхностной чувствительности сегментарный тип расстройств характерен и при поражении заднего рога спинного мозга и передней спайки.

3. Проводниковый тип расстройств - нарушение чувствительности на всем протяжении ниже уровня поражения проводящего пути. Возникает при поражении задних и боковых канатиков, ствола мозга, таламуса, задней трети задней ножки внутренней капсулы, субкортикального белого вещества головного мозга.

4. Корковый тип расстройств - локальное выпадение чувствительности (чаще по типу моноанестезий и пр.) при поражении участков проекционной зоны поверхностной и глубокой чувствительности коры головного мозга.

5. Диссоциированные расстройства чувствительности - выпадение одних видов чувствительности при сохранении других. Возникают при поражении задних рогов спинного мозга, передней серой спайки, боковых и задних канатиков спинного мозга, перекреста и нижних отделов медиальной петли, латеральных отделов продолговатого мозга.

Диагностика экстрамедуллярных поражений.

Диагностика интрамедуллярных поражений.

Медиальная петля (lemniscus medialis) - поражение медиальной петли.

- поражение зрительного бугра.

- поражение внутренней капсулы.

- поражение ЗЦИ.

Понятие о первичных, вторичных и третичных корковых зонах.

Исследование поверхностной чувствительности.

- Болевая чувствительность - оценивается реакция на покалывание иглой различных участков тела.

- Тактильная чувствительность - оценивается реакция на легкие прикосновения (кисточкой или ваткой) на различных участках тела.

- Температурная чувствительность - оценивается реакция на прикосновения пробирок с холодной и горячей водой к различным участкам тела.

Нарушения поверхностной чувствительности:

Анестезия - выпадение тактильной чувствительности;

Альгезия - выпадение болевой чувствительности;

Терманестезия - выпадение температурной чувствительности;

Гипестезия - снижение тактильной чувствительности;

Гиперестезия - усиление тактильной чувствительности;

Гиперальгезия - чрезмерная болевая чувствительность;

Болезненная анестезия - *anaesthesia dolorosa*, при которой снижение чувствительности сочетается со спонтанными болевыми ощущениями;

Раздвоение болевого ощущения - при уколе иглой пациент вначале чувствует прикосновение, а затем боль;

Полиестезия - одиночное раздражение воспринимается как множественное;

Аллохейрия - пациент локализует раздражение не в месте его нанесения, а на симметричных участках с противоположной стороны;

Дизестезия - извращенное восприятие рецепторной принадлежности (тепло воспринимается как холод, болевое раздражение как тепло и т. д.);

Батанестезия.

Тотальная анестезия.

Ощущение без раздражителя

Парестезии - ощущения жжения, покалывания, ползания мурашек, стягивания, возникающие спонтанно;

Гиперпатия - появление резкого чувства неприятного при нанесении раздражения. Характеризуется повышением порога восприятия раздражителей (гипестезия), отсутствием точной локализации раздражения (неприятное ощущение захватывает целую область), длительный латентный период и длительный период последствия (восприятие отстает по времени от раздражения, неприятное ощущение сохраняется в течение длительного времени после прекращения действия раздражителя). В основе гиперпатии лежит регресс чувствительности с переходом к более примитивным ее формам с элементами извращения чувствительности.

Каузалгии, симпатальгии

Сложные виды чувствительности Топанестезия. Астереогнозия.

Болевые симптомы при нарушениях поверхностной чувствительности:

Нейропатологические, нейрохимические и психологические аспекты боли. Антиноцицептивная система. Острая и хроническая боль. Центральная боль.

Боли местные, проекционные, иррадиирующие, отраженные

Реактивные боли (симптом, прием Ласега, Вассермана)

Местные боли - локализующиеся в месте нанесения раздражения;

Проекционные боли - возникающие в зоне иннервации одной из ветвей нервного ствола и проецирующиеся в соответствующую кожную зону;

Иррадиирующие боли - возникающие в зоне иннервации одной из ветвей нерва при раздражении другой ветви того же нерва;

Отраженные боли - боли, возникающие при заболеваниях внутренних органов и локализующиеся в зонах Захарьина-Геда;

Каузалгия - приступообразные боли жгучего характера, локализующиеся в области пораженного нерва, усиливающиеся при прикосновении или волнении. Охлаждение, смачивание водой уменьшают страдание. Появляется чаще при травматических повреждениях нервных стволов;

Фантомные боли - боли, возникающие после ампутаций из-за рубцовых изменений с вовлечением культи нерва (аналог проекционных болей), "чувство несуществующей конечности".

Симптомы натяжения при нарушениях поверхностной чувствительности (болевые симптомы, возникающие при поражении задних корешков спинного мозга, нервных стволов и сплетений):

Симптом Ласега - в положении лежа на спине при попытке согнуть в тазобедренном суставе выпрямленную ногу возникает резкая болезненность в зоне иннервации седалищного нерва (1 фаза симптома Ласега), при последующем сгибании ноги в коленном суставе боль прекращается (2 фаза симптома Ласега);

Симптом Нери - в положении лежа на спине сгибание головы вперед приводит к появлению болей в пояснице;

Симптом Сикара - резкое тыльное сгибание стопы приводит к возникновению боли по ходу седалищного нерва;

Симптом Мацкевича - в положении лежа на животе при сгибании ноги в коленном суставе появляются болезненные ощущения по передней поверхности бедра (в зоне иннервации бедренного нерва);

Симптом Вассермана - в положении лежа на животе при поднятии выпрямленной ноги вверх возникают болезненные ощущения по передней поверхности бедра (в зоне иннервации бедренного нерва);

Исследование глубокой чувствительности.

Мышечно-суставное чувство - исследуется в положении лежа с закрытыми глазами, производятся пассивные движения в мелких и крупных суставах, исследуемый должен определить в каком суставе производится движение и указать направление движения.

Чувство давления - исследуемый указывает локализацию и степень давления на отдельные участки тела.

Чувство массы - исследуется при помощи помещения на ладонь предметов одинаковой величины и формы, но различной массы.

Вибрационная чувствительность - для исследования этого вида глубокой чувствительности применяют камертон с частотой колебаний в пределах 256 Герц, который прикладывают к поверхности тела исследуемого расположенной над костью (кисти, стопы, суставы и пр.).

При расстройствах глубокой чувствительности у больного развивается сенситивная атаксия - утрата проприоцептивного контроля за движениями, проявляющаяся неустойчивой походкой с нарушением координации движений, резко усиливающиеся при закрывании глаз.

Исследование сложных видов чувствительности.

Чувство локализации - точное узнавание при закрытых глазах места точечного раздражения кожи.

Дискриминационная чувствительность - способность разделять два одинаковых раздражения, наносимых одновременно на кожу.

Кинестетическая чувствительность - возможность определения направления смещения кожной складки.

Двухмерно-пространственное чувство - при закрытых глазах исследуемый должен определять фигуры, начерченные тупым предметом на его коже.

Стереогноз - способность узнавать предметы посредством ощупывания при закрытых глазах.

Нарушение сложных видов чувствительности происходит при поражении проекционных зон коры, главным образом верхней теменной области.

3. Объекты исследования, оборудование, материалы и наглядные пособия

1. Демонстрационные материалы, включенные в обучающую программу (таблицы, схемы).
2. Тесты первого уровня для определения исходного уровня знаний студентов, тесты второго уровня для оценки конечного уровня знаний.
4. Тематические больные.
5. Ситуационные задачи и эталоны ответов к ним.

4. Задание на работу (рабочее задание)

4.1. В результате самостоятельной работы (подготовка к занятию) студент должен знать:

1. Современные представления об организации чувствительности, анатомо-физиологическое обеспечение сенсорных функций на уровне центральной и периферической нервной системы.
2. Проекционные пути, их ход и характер нарушений при поражении на разных уровнях. Значение ассоциативных и комиссуральных связей в реализации сенсорных механизмов.
3. Физикальные методы исследования сенсорных функций.
4. Иметь понятие о кинестетическом анализаторе и роли сенсорных – афферентных структур в реализации моторной деятельности
5. Основные симптомы и синдромы поражения сенсорных структур нервной системы;
6. Возрастные характеристики развития сенсорных функций.
7. Иметь представление о методах параклинической диагностики: электромиография, электронейромиография (исследование скорости проведения по сенсорным волокнам периферических нервов), магнитная стимуляция с определением соматосенсорных вызванных потенциалов;

4.2. В процессе работы студент должен:

1. Приобрести умение сбора анамнеза и клинически правильной оценки динамики нарушения сенсорных функций.
2. Усвоить последовательность и методики клинического обследования;
3. Овладеть приемами выявления минимально выраженных нарушений сенсорных функций;
4. Провести анализ полученных данных и сформулировать топический диагноз.

4.3. В конце работы: отвечать на вопросы, написать тест второго уровня, решать клинические задачи.

5. Ход работы (порядок выполнения работы)

I Этап. Проверка исходного уровня знаний студентов проводится с помощью тестов 1-го уровня в форме письменного ответа на конкретные вопросы по теме.

II Этап. Разбор основных положений темы (характерные жалобы больных, механизмы их возникновения, особенности анамнеза, клинические методы исследования). Устный опрос,

III Этап. Клинический разбор больного. Выявление и детализация жалоб больного, сбор анамнеза. Общий осмотр больного и выявление характерных проявлений нарушений сенсорной сферы.

IV Этап. Работа студентов с тематическими больными (1:1), отработка практических умений. Преподаватель поочередно контролирует студентов.

V Этап. Контроль конечного уровня знаний студентов осуществляется с помощью тестов второго уровня и решения клинических задач.

В заключение занятия выставляется оценка, дается домашнее задание с установкой основной цели и указывается литература, необходимая для подготовки

6. Содержание отчета

Карта курации больного с нарушением чувствительности, ответы на вопросы, решение тестов 2 уровня и клинических задач.

Вопросы к занятию по теме 3

1. Структуры, имеющие отношение к чувствительности.
2. Виды чувствительности, их анатомо-функциональное обеспечение.
3. Поверхностная чувствительность, ее нарушения и их диагностика.
4. Глубокая чувствительность, ее нарушения и их диагностика.
5. Симптомы и синдромы снижения чувствительности.
6. Симптомы и синдромы повышения чувствительности.
7. Симптомы и синдромы извращения чувствительности.
8. Диссоциированные расстройства чувствительности.
9. Нарушения чувствительности при поражении корковых структур.
10. Нарушения чувствительности при поражении подкорковых структур.
11. Нарушения чувствительности при поражении стволовых структур.
12. Нарушения чувствительности при поражении полупоперечника спинного мозга.
13. Нарушения чувствительности при поражении поперечника спинного мозга.
14. Нарушения чувствительности при поражении нервных стволов, сплетений.
15. Полиневритический тип расстройств чувствительности.
16. Влияние вегетативных образований на чувствительность.
17. Особенности расстройств чувствительности при поражении вегетативных структур.
18. Сложные виды чувствительности и их нарушения.
19. зоны сегментарной кожной иннервации.
20. зоны отраженных болей Захарьина-Геда.
21. симптомы, характерные для периферического, полиневритического, корешкового, сегментарного, проводникового типов выпадения чувствительности.
22. исследование болевой чувствительности, выявление различных типов нарушения чувствительности.
23. исследование глубокой, тактильной, вибрационной чувствительности, двумерно-пространственного чувства и стереогноза.
24. Перечислите основные виды поверхностной чувствительности.
25. Перечислите основные виды глубокой чувствительности.
26. Перечислите виды сложной чувствительности.
27. Перечислите основные симптомы поражения зрительного бугра.
28. Как проверяется болевая чувствительность?
29. Как проверяется температурная чувствительность?
30. Как проверяется мышечно-суставное чувство?
31. Как исследуется вибрационная чувствительность?

32. Как исследуется стереогностическое чувство?
33. Как определяется двумерно-пространственное чувство?
34. Как определяется так называемая кинестезия кожной складки?

Какая чувствительность относится к:

- 1) поверхностной,
 - 2) глубокой,
 - 3) сложной.
-
- а) болевая,
 - б) мышечно-суставная,
 - в) температурная,
 - г) вибрационная,
 - д) стереогаоэзия,
 - е) тактильная,
 - ж) дискриминационная,
 - з) чувство давления,
 - и) двумерно-пространственная,
 - к) чувство веса.

Какие изменения возникают при поражении проводящих путей чувствительности:

- 1) поверхностной,
 - 2) глубокой.
-
- а) аналгезия,
 - б) выпадение вибрационной чувствительности,
 - в) гипералгезия,
 - г) гипалгезия,
 - д) сенситивная атаксия.

При поражении каких структур возникает проводниковый тип нарушений чувствительности:

- 1) задний корешок,
- 2) медиальная петля,
- 3) периферические нервы,
- 4) внутренняя капсула,
- 5) задние столбы,
- 6) боковые столбы,
- 7) передняя серая спайка.

При поражении каких структур возникает сегментарный тип нарушений чувствительности:

- 1) задний корешок,

- 2) медиальная петля,
- 3) задние рога,
- 4) боковые рога,
- 5) задние столбы,
- 6) внутренняя капсула,
- 7) передняя серая спайка.

При поражении каких структур возникает корешковый тип нарушений чувствительности:

- 1) передний корешок,
- 2) периферический нерв,
- 3) задний рог,
- 4) задний корешок,
- 5) задний столб,
- 6) передний столб.

При поражении каких структур возникает периферический тип нарушений чувствительности:

- 1) задний корешок,
- 2) задний рог,
- 3) периферический нерв,
- 4) передний корешок,
- 5) передний рог,
- 6) задний столб.

Где перекрещиваются проводники поверхностной чувствительности:

- 1) передняя серая спайка,
- 2) межolivарный слой продолговатого мозга,
- 3) мост.

Где перекрещиваются проводники глубокой чувствительности:

- 1) передняя серая спайка,
- 2) продолговатый мозг (межolivарный слой),
- 3) мост.

Какие из перечисленных симптомов характерны для поражения:

- 1) зрительного бугра
- 2) чувствительных путей по внутренней капсуле

- а) гемианестезия,
- б) гемиальгия,
- в) гиперпатия

Какие из перечисленных симптомов характерны для поражения задних корешков:

- 1) боли,

- 2) диссоциированное расстройство чувствительности,
- 3) парестезии,
- 4) нарушение глубокой чувствительности,
- 5) нарушение поверхностной чувствительности.

**При поражении каких отделов нервной системы может наблюдаться
афферентный парез:**

- 1) задние рога,
- 2) задние столбы,
- 3) боковые столбы,
- 4) задняя центральная извилина,
- 5) зрительный бугор.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Неврология и нейрохирургия: учебник. В 2 томах. Том 1. Неврология. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 624 с.: ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970426043.html?SSr=17013354302031c42a27570>
2. Неврология и нейрохирургия: учебник. В 2 томах. Том 2. Нейрохирургия. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 424 с.: ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970426050.html?SSr=17013354302031c42a27570>
3. Нейрохирургия: учебник. Можаяев С.В., Скоромец А.А., Скоромец Т.А. - 2-е изд., перераб. и доп. 2009. - 480 с.: ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970409220.html?SSr=17013354302031c42a27570>
4. А.С. Никифоров, Е.И. Гусев. Общая неврология : учебное пособие. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 720 с. : ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970405154.html?SSr=17013354302031c42a27570>
5. А. С. Никифоров, Е. И. Гусев. Общая неврология / А. С. Никифоров, Е. И. Гусев. - 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 704 с. : ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970426616.html?SSr=17013354302031c42a27570>
6. Функционально-клиническая анатомия головного мозга : учебное пособие / И. В. Гайворонский, А. И. Гайворонский, С. Е. Байбаков.- СПб. : СпецЛит, 2010. - 216 с.: ил
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785299004328.html?SSr=17013354302031c42a27570>
7. Церебральный инсульт. Нейровизуализация в диагностике и оценке эффективности различных методов лечения: атлас исследований. Новикова Л.Б., Сайфуллина Э.И., Скоромец А.А. 2012. - 152 с.: ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970421871.html?SSr=17013354302031c42a27570>
8. **Триумфов, А.В.** Топическая диагностика заболеваний нервной системы : краткое руководство / А. В. Триумфов .— 15-е изд. — М. : МЕДпресс-информ, 2007 .— 264 с. : ил. (2 шт)
9. **Баркер, Barker R.A.** Наглядная неврология / Р. Баркер, С. Барази, М.Нил;пер. пер. с англ. Левицкого Г.Н.; под ред.Скворцовой В.И. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005 .— 136с. — (Экзамен на отлично) (29 шт.)

4. Клиническое практическое занятие №4.

Синдромы поражения спинного мозга, его корешков и периферических нервов.

Введение.

Патология, возникающая при поражении структур спинного мозга, отличается тяжестью клинических проявлений, обычно приводящих к тяжелой инвалидизации больного, практически некурабельной с минимальными перспективами восстановления функций.

Нарушения в зависимости от уровня поражения проявляются либо тетрапарезом, либо нижним парапарезом в выраженных расстройствах тазовых функций, тяжелыми, плохо поддающимися лечению трофическими нарушениями, частым исходом в хронический сепсис со всеми вытекающими последствиями (дегенеративные изменения внутренних органов с развитием полиорганной недостаточности) и ранней смертью больных.

Особенно следует отметить, что это эти пациенты, как правило, очень молодого и молодого возраста, что привносит дополнительный драматизм в данную медико-социальную проблему.

Цель клинического практического занятия и его учебно-целевые задачи.

Цель: изучение симптомов и синдромов поражения спинного мозга, его корешков и периферических нервов.

Задачи:

1. Напомнить анатомию и физиологию спинного мозга и периферической нервной системы;
2. Изучить чувствительные, двигательные и вегетативно-трофические расстройства при поражении шейных, грудных, поясничных и крестцовых сегментов спинного мозга, передних и задних корешков, сплетений, периферических нервов; синдром Броун-Секара; сирингомиелитический синдром;
3. Сформировать умение сбора анамнеза и клинического изучения нарушений чувствительности;
4. Изучить алгоритм клинической оценки динамики нарушения сенсорных функций;
5. Сформировать представление о параклинических методах исследования - МРТ и КТ позвоночника, электронейромиографии (исследование скорости проведения по двигательным и чувствительным волокнам периферических нервов, исследование Н-рефлекса и F-волны, магнитной стимуляции с проведением моторных потенциалов).

2. Общие положения (теоретические сведения)

Спинной мозг

Спинной мозг анатомически представляет собой цилиндрический тяж, расположенный в позвоночном канале, длиной 42-46 см (у взрослого), имеющий на своем протяжении два утолщения (шейное и поясничное). В основе строения спинного мозга лежит сегментарный принцип.

Сегменты спинного мозга (31-32 сегмента):

- Шейные сегменты (C1-C8);
- Грудные (Th1-Th12);
- Поясничные (L1-L5);
- Крестцовые (S1-S5);
- Копчиковые (Co1-Co2);

Утолщения спинного мозга

Шейное утолщение располагается на уровне C5-Th2 сегментов спинного мозга (обеспечивает сегментарную иннервацию верхних конечностей).

Поясничное утолщение располагается на уровне L1(2)-S1(2) сегментов спинного мозга (обеспечивает сегментарную иннервацию нижних конечностей).

Каждый сегмент спинного мозга имеет по две пары передних (двигательных) и задних (чувствительных) корешков спинного мозга. Каждый задний корешок спинного мозга имеет в своем составе утолщение (скопление чувствительных нейронов), спинальный узел (ганглий). Передний и задний корешки каждой стороны сливаются, образуя спинномозговой канатик.

Строение спинного мозга (поперечный срез)

Серое вещество спинного мозга расположено в центре спинного мозга и напоминает по форме бабочку. В сером веществе различают передние (содержащие двигательные нейроны) задние (содержащие чувствительные нейроны) и боковые (содержащие нейроны симпатической и парасимпатической системы) рога. Правая и левая половины серого вещества спинного мозга соединены между собой тонким перешейком (срединное промежуточное вещество), в центре которого проходит отверстие центрального канала спинного мозга.

Задние рога спинного мозга содержат чувствительные нейроны пути поверхностной чувствительности, клетки системы мозжечковой проприорецепции (спиноцеребеллярные пути).

Боковые рога спинного мозга содержат сегментарные вегетативные эфферентные нейроны. В боковых рогах C8-L3 сегментов спинного мозга располагаются нейроны симпатической нервной системы, S2-S4 сегментов спинного мозга располагаются нейроны парасимпатической нервной системы (центр регуляции функции тазовых органов).

Передние рога спинного мозга содержат двигательные нейроны (альфа-большие мотонейроны), а так же альфа-малые мотонейроны экстрапирамидной системы и гамма-нейроны (тормозные).

Белое вещество спинного мозга расположено по периферии спинного мозга, здесь проходят миелинизированные волокна, соединяющие сегменты спинного мозга между собой и с центрами головного мозга. В белом веществе спинного мозга различают задние (расположенные кнутри от заднего рога) передние (расположенные кнутри от переднего рога) и боковые (расположенные между задними и передними рогами) канатики.

Задние канатики спинного мозга плотно прилегают друг к другу и содержат восходящие проводники глубокой чувствительности. Медиально располагаются волокна пути глубокой чувствительности от нижних конечностей (тонкий пучок Голля). Латерально располагаются волокна пути глубокой чувствительности от верхних конечностей (клиновидный пучок Бурдаха). Задние канатики содержат (частично) и проводники тактильной чувствительности.

Боковые канатики спинного мозга содержат нисходящие и восходящие пути.

Нисходящие пути (к клеткам передних рогов спинного мозга):

Пирамидный путь (латеральный корково-спинномозговой путь), расположен в задних отделах боковых канатиков;

Красноядерно-спинномозговой путь (расположен кпереди от пирамидного пути);

Ретикуло-спинномозговой путь.

Восходящие пути:

Спинно-мозжечковые пути (вдоль латерального края боковых канатиков) - пути Говерса (передний) и Флексига (задний);

Латеральный спиноталамический путь (путь поверхностной чувствительности);

Восходящий спинно-покрышечный путь (по нему проприоцептивная информация поступает к четверохолмию).

Передние канатики спинного мозга разделены передней срединной щелью и содержат нисходящие проводники от передней центральной извилины, стволовых и подкорковых образований к передним рогам спинного мозга.

Пути, проходящие в передних рогах спинного мозга:

Передний неперекрещенный пирамидный путь (пучок Тюрка);

Вестибуло-спинальный путь;

Оливо-спинномозговой путь;

Покрышечно-спинномозговой путь.

Периферическая нервная система

Периферическая нервная система включает в себя черепные и спинномозговые нервы, их корешки и чувствительные узлы, нервные сплетения. Корешки спинного мозга имеют строго сегментарное строение, задние корешки - чувствительные, передние - двигательные. По ходу заднего (чувствительного) корешка спинного мозга расположен межпозвоночный узел (афферентные клетки поверхностной и глубокой чувствительности, вегетативной системы и мозжечковой проприорецепции). За спинномозговым узлом передний и задний корешки спинного мозга, сливаясь, образуют смешанный спинномозговой нерв. Смешанный спинномозговой нерв, выходя из межпозвоночного отверстия спинномозгового канала, делится на четыре части.

Передняя ветвь - иннервирует кожу и мышцы конечностей и передней поверхности тела. Объединяясь, передние ветви образуют нервные сплетения (волокна из нескольких соседних сегментов), из которых выходят периферические смешанные нервы.

Задняя часть - иннервирует заднюю поверхность тела.

Оболочечная часть - иннервирует оболочки спинного мозга.

Соединительная часть - иннервирует симпатические нервные узлы.

Нервные сплетения:

Шейное сплетение включает в себя передние ветви четырех верхних сегментов (C1-C4). Периферические нервы сплетения обеспечивают иннервацию кожи и мышц затылочной области и шеи, а так же иннервируют диафрагму.

Плечевое сплетение включает в себя передние ветви спинномозговых нервов от C5-C8, Th1-Th2 сегментов спинного мозга. Периферические нервы сплетения обеспечивают двигательную и чувствительную иннервацию плечевого пояса и верхних конечностей, образуя три основных нерва - срединный, локтевой и лучевой.

Поясничное сплетение включает в себя передние ветви спинномозговых нервов от L1-L3 и частично коллатерали от Th12-L4 сегментов спинного мозга. Основным нервом сплетения - бедренный.

Крестцовое сплетение включает в себя передние ветви спинномозговых нервов от L5-S4 и частично коллатерали от L4 сегментов спинного мозга. Основные нервы сплетения - седалищный (образующий большеберцовый и малоберцовый нервы) и верхний и нижний ягодичные нервы.

Копчиковое сплетение включает в себя передние ветви спинномозговых нервов от S5-C1 сегментов спинного мозга. От него отходят несколько тонких заднепроходно-копчиковых нервов.

Черепные нервы не имеют строгого сегментарного распределения. Всего различают 12 пар черепных нервов (в зависимости от расположения их корешков на базальной поверхности мозга спереди назад).

Периферическая нервная система

Периферическая нервная система включает в себя черепные и спинномозговые нервы, их корешки и чувствительные узлы, нервные сплетения. В данном разделе представлены нервные стволы и основные крупные нервы, образованные ими.

Нервные сплетения

Plexus cervicalis (шейное сплетение)

Образовано волокнами корешков C1-C4 сегментов спинного мозга. Лежит под m.sternocleidomastoideus.

Основные нервы сплетения:

N. occipitalis minor.

N. auricularis magnus.

N. supraclavicularis.

N. phrenicus.

Plexus brachialis (плечевое сплетение)

Образовано волокнами корешков C5-Th(1)2 сегментов спинного мозга.

Первичные пучки располагаются в надключичной ямке.

Вторичные пучки располагаются в подключичной ямке (вокруг a.axillaris).

Основные нервы сплетения:

N. musculocutaneus.

N. medianus.

N. ulnaris.

N. axillaris.

N. radialis.

N. cutaneus brachii et antebrachii medialis et nn. thoracales (от Th1-2).

Nervi thoracales (грудные, межреберные нервы)

Образованы волокнами корешков грудных сегментов спинного мозга. Продолжение корешков Th1-Th12 сегментов спинного мозга.

Plexus lumbalis (поясничное сплетение)

Образовано волокнами корешков Th12-L4 (L1-L3) сегментов спинного мозга. Располагается кзади от m.psoas major и кпереди от поперечных отростков поясничных позвонков.

Основные нервы сплетения:

N. iliohypogastricus.

N. ilioinguinalis.

N. femoralis.

N. genitofemoralis.

N. cutaneus femoris lateralis.

N. obturatorius.

Plexus sacralis (крестцовое сплетение)

Образовано волокнами корешков L4-S3 (L5-S2) сегментов спинного мозга. Лежит на передней поверхности крестца, волокна сплетения выходят через большое седалищное отверстие.

Нервы сплетения:

N. ischiadicus.

N. peroneus.

N. tibialis.

N. cutaneus femoris posterior.

N. gluteus superior.

N. gluteus inferior.

3. Объекты исследования, оборудование, материалы и наглядные пособия

1. Демонстрационные материалы, включенные в обучающую программу (таблицы, схемы).
2. Тесты первого уровня для определения исходного уровня знаний студентов, тесты второго уровня для оценки конечного уровня знаний.
4. Тематические больные.
5. Ситуационные задачи и эталоны ответов к ним.

4. Задание на работу (рабочее задание)

4.1. Во время самоподготовки необходимо изучить следующие вопросы:

- 1) Особенности паралича при поражении верхнешейного отдела спинного мозга.
- 2) Особенности паралича при поражении нижнешейного отдела спинного мозга.
- 3) Особенности паралича при поражении грудного отдела спинного мозга.
- 4) Особенности паралича при поражении поясничного отдела спинного мозга.
- 5) Особенности паралича при поражении крестцового отдела спинного мозга.
- 6) Особенности паралича при поражении конуса спинного мозга.
- 7) Особенности паралича при поражении передних рогов спинного мозга.
- 8) Особенности паралича при поражении нервных сплетений.
- 9) Особенности паралича при поражении периферических нервов.
- 10) Нарушения чувствительности при поражении полупоперечника спинного мозга.
- 11) Нарушения чувствительности при поражении поперечника спинного мозга.
- 12) Нарушения чувствительности при поражении нервных стволов, сплетений.
- 13) Полиневритический тип расстройств чувствительности.

- 14) Влияние вегетативных образований на чувствительность.
- 15) Особенности расстройств чувствительности при поражении вегетативных структур.

4.2. Во время занятия необходимо:

- провести расспрос пациента с патологическими состояниями спинного мозга и периферической нервной системы;
- исследовать неврологический статус;
- выявить симптомы поражения спинного мозга и периферической нервной системы,
- установить неврологические синдромы, поставить топический диагноз.

4.3. В конце работы: написать тест второго уровня, решить клинические задачи.

5. Ход работы (порядок выполнения работы)

I Этап. Проверка исходного уровня знаний студентов проводится с помощью тестов 1-го уровня в форме письменного ответа на конкретные вопросы по теме.

II Этап. Разбор основных положений темы (характерные жалобы больных, механизм их возникновения, особенности анамнеза, клинические методы исследования). Устный опрос, ответы на вопросы самоконтроля.

Необходимо обсудить возможности клинически значимой дифференциальной диагностики экстра- и интрамедуллярных поражений. Подчеркнуть высокую протяженность и низкую резистентность периферической нервной системы (по сравнению с центральными отделами) и связанную с этим частоту поражения. Обратить внимание на то обстоятельство, что патология периферической нервной системы часто развивается в дебюте многих соматических заболеваний (системных поражений соединительной ткани, метаболических экзогенных и эндогенных, дисциркуляторных расстройствах, чувствительность и связанную с этим высокую поражаемость к физическим факторам (ЭМИ, вибрация, термовоздействия и др).

III Этап. Клинический разбор больного. Выявление и детализация жалоб больного, сбор анамнеза. Общий осмотр больного и выявление характерных проявлений нарушений спинного мозга и периферической нервной системы.

IV Этап. Работа студентов с тематическими больными (1:1), отработка практических умений. Преподаватель поочередно контролирует студентов.

V Этап. Контроль конечного уровня знаний студентов осуществляется с помощью тестов второго уровня и решения клинических задач.

В заключение занятия выставляется оценка, дается домашнее задание с установкой основной цели и указывается литература, необходимая для подготовки.

6. Содержание отчета

Карта курации больного с нарушением спинного мозга, решение тестов 2 уровня и клинических задач.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Неврология и нейрохирургия: учебник. В 2 томах. Том 1. Неврология. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 624 с.: ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970426043.html?SSr=17013354302031c42a27570>
2. Неврология и нейрохирургия: учебник. В 2 томах. Том 2. Нейрохирургия. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 424 с.: ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970426050.html?SSr=17013354302031c42a27570>
3. Нейрохирургия: учебник. Можаяев С.В., Скоромец А.А., Скоромец Т.А. - 2-е изд., перераб. и доп. 2009. - 480 с.: ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970409220.html?SSr=17013354302031c42a27570>
4. А.С. Никифоров, Е.И. Гусев. Общая неврология : учебное пособие. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 720 с. : ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970405154.html?SSr=17013354302031c42a27570>
5. А. С. Никифоров, Е. И. Гусев. Общая неврология / А. С. Никифоров, Е. И. Гусев. - 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 704 с. : ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970426616.html?SSr=17013354302031c42a27570>
6. Функционально-клиническая анатомия головного мозга : учебное пособие / И. В. Гайворонский, А. И. Гайворонский, С. Е. Байбаков.- СПб. : СпецЛит, 2010. - 216 с.: ил
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785299004328.html?SSr=17013354302031c42a27570>
7. Церебральный инсульт. Нейровизуализация в диагностике и оценке эффективности различных методов лечения: атлас исследований. Новикова Л.Б., Сайфуллина Э.И., Скоромец А.А. 2012. - 152 с.: ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970421871.html?SSr=17013354302031c42a27570>
8. **Триумфов, А.В.** Топическая диагностика заболеваний нервной системы : краткое руководство / А. В. Триумфов .— 15-е изд. — М. : МЕДпресс-информ, 2007 .— 264 с. : ил. (2 шт)
9. **Баркер, Barker R.A.** Наглядная неврология / Р. Баркер, С. Барази, М.Нил;пер. пер. с англ. Левицкого Г.Н.; под ред.Скворцовой В.И. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005 .— 136с. — (Экзамен на отлично) (29 шт.)

Клинические практические занятия №5-6.

Синдромы поражения ствола мозга и черепных нервов.

Введение

Ствол головного мозга является относительно автономным образованием, обеспечивающим регуляторные процессы в организме как в физиологических условиях, так и при развитии патологических состояний.

Ретикулярная формация ствола, оказывая активирующие и тормозные воздействия: восходящие на вышележащие и нисходящие на нижележащие образования нервной системы, обеспечивает интеграцию всех основных функций. Обеспечивает обработку афферентной и эфферентной информации, регулирует механизмы ноцицепции, механизмы сна и бодрствования. На ней замыкается патофизиологический механизм формирования коматозных состояний, с одной стороны, и поддержания витальных функций при этих состояниях, даже в условиях декорткации и децеребрации. В то же самое время компактное расположение образующих его структур приводит к значительным нарушениям функций при незначительных по объемам патологических процессах, а сложность диагностики, относительно малая доступность для нейрохирургических вмешательств делают изучение данного раздела актуальным для врача любой специальности. К этому следует добавить, что обширные группы фармакологических препаратов мишенью для своего воздействия имеют стволовые образования.

Среди черепно-мозговых нервов достаточно назвать зрительный, слуховой, блуждающий, чтобы актуальность изучения данного раздела была абсолютно очевидной.

Цель клинического практического занятия и его учебно-целевые задачи.

Цель: Опираясь на знание анатомии и физиологии, знания и навыки клинического обследования больного, сформировать умения, необходимые для выявления и оценки клинических симптомов нарушения функций мозгового ствола и черепно-мозговых нервов.

Задачи:

1. Изучить основные симптомы и синдромы поражения изучаемых структур нервной системы;
2. Сформировать умения применения физикальных методов исследования функций ствола головного мозга;
3. Сформировать умения применения физикальных методов исследования функций черепно-мозговых нервов;
4. Изучить алгоритм клинической диагностики ранних, минимально выраженных нарушений.

Общие положения (теоретические сведения)

Клиническое значение исследования анатомо-физиологических характеристик черепно-мозговых нервов, синдромология их поражения и ее топико-диагностическое значение

I пара – обонятельный нерв – n. olfactorius

Анатомо-физиологическая характеристика, топографо-анатомические соотношения с другими структурами и значение для топической диагностики.

Обонятельный мозг, значение лимбической системы.
Исследование функций обонятельных нервов
Клинические синдромы поражения
Нарушения обоняния – синдромы выпадения и синдромы раздражения (ирритации).
Anosmia.
Hypoosmia.
Parosmia.
Hyperosmia.
Синдром поражения гиппокампа.
Обонятельные галлюцинации.

II пара – зрительный нерв – n. opticus

Анатомо-физиологическая характеристика, топографо-анатомические соотношения с другими структурами и значение для топической диагностики.

Исследование функций зрительных нервов

Офтальмоневрологическое исследование: Visus, периметрия, цветовосприятие и цветоощущение, темновая адаптация, кампиметрия, электрофизиологическое исследование – электронейроретинография, зрительные вызванные потенциалы, критическая частота слияния мельканий.

Исследование глазного дна

Клинические синдромы поражения

Синдром поражения зрительного нерва – ретробульбарный неврит.

Ambliopia.

Amaurosis.

Скотомы физиологическая и патологическая, отрицательная и положительная.

Синдромы поражения chiasma.

Гетеронимная гемианопсия.

Синдромы поражения зрительных структур в области thalamus, capsula interna, radiatio optica (Gratiolet), fissura calcarina, cuneus, gyrus lingualis, polus lobi occipitalis.

Гомонимная гемианопсия.

Квадрантная гемианопсия.

Хроманомалии и хроматопсии.

Синдром застойных явлений на глазном дне.

Атрофия зрительных нервов первичная и вторичная, синдром Фостер-Кеннеди.

Синдромы корковых расстройств зрения – синдромы выпадения и синдромы раздражения (ирритации) - зрительные галлюцинации – простые и сложные.

Группа глазодвигательных нервов

III пара – глазодвигательный нерв – n. oculomotorius

IV пара – блоковый нерв – n. trochlearis

VI пара – отводящий нерв – n. abducens

Исследование функций глазодвигательных нервов

Клинические синдромы поражения

Diplopia.

Strabismus convergens – сходящееся косоглазие.

Strabismus divergens – расходящееся косоглазие.

Ophthalmoplegia (paresis) externa - Наружная офтальмоплегия.

Ophthalmoplegia (paresis) interna - Внутренняя офтальмоплегия.

Ophthalmoplegia (paresis) totalis - Тотальная офтальмоплегия.

Синдром верхней глазничной щели (Толосы-Ханта).

Системы иннервации взора – стволовая – система медиального продольного пучка (fasciculus longitudinalis medialis) – связи с вестибулярными, покрышечными, мозжечковыми, корковыми структурами. Синдромы поражения системы иннервации взора.

Иннервация внутренних мышц глаза – парасимпатическая и симпатическая, исследование функций – величина зрачков, миоз, мидриаз, анизокория, реакции зрачков на свет – прямая и содружественная, реакция на аккомодацию и конвергенцию. Синдромы Аргайл (Арджилл)-Робертсона прямой и обратный, синдром Эйди, пупиллотония.

V пара – тройничный нерв – n. trigeminus

Анатомо-физиологическая характеристика, топографо-анатомические соотношения с другими структурами и значение для топической диагностики.

Исследование функций тройничных нервов

Клинические синдромы поражения

– синдромы выпадения и синдромы раздражения (ирритации)

Прозопалгия.

Ганглионарный, корешковый, сегментарный типы нарушения функции тройничного нерва.

Клинические нарушения при поражении моторной порции тройничного нерва.

VII + XIII пара – лицевой и промежуточный (Врисбергов) нервы – n. facialis et n. intermedius (Wrisbergi)

Анатомо-физиологическая характеристика, топографо-анатомические соотношения с другими структурами и значение для топической диагностики.

Исследование функций лицевых и промежуточных нервов

Клинические синдромы поражения – синдромы выпадения и синдромы раздражения (ирритации).

Прозоплегия, гемипрозолегия.

Синдромология периферического поражения лицевого нерва на разных уровнях и ее клиническое значение для топической диагностики (ядерный, подъядерный – мосто-мозжечковый угол, внутренний слуховой проход, фаллопиев канал на разных уровнях, шилососцевидное отверстие, околоушная слюнная железа, ветви большой гусиной лапки).

Центральный паралич (парез) лицевого нерва и его топоико-диагностическое значение.

Промежуточный нерв – его ход, функции и клинические синдромы выпадения – агевзия.

VIII пара – слуховой и вестибулярный нервы (преддверноулитковый) – n. statoacusticus seu n. vestibulocochlearis

Анатомо-физиологическая характеристика, топографо-анатомические соотношения с другими структурами и значение для топической диагностики.

Исследование функций *pars acustica n. vestibulocochlearis* - исследование слухового анализатора

Шопотная речь, тональная аудиометрия, объективная аудиометрия.

Камертональные пробы – Ринне, Вебера, Швабаха.

Аудиометрия тональная субъективная, аудиометрия объективная – исследование слуховых вызванных потенциалов: коротколатентных – стволовых, длиннолатентных – корковых.

Клинические синдромы поражения

– синдромы выпадения и синдромы раздражения (ирритации).

Anakusia = Surditas.

Нуракusia.

Диагностика и дифференциальная диагностика нейросенсорной тугоухости.

Нарушение слуха при поражении разных структур мозга.

Исследование *pars vestibularis n. vestibulocochlearis* - исследование вестибулярного анализатора

Спонтанные патологические феномены – головокружение, нистагм, атаксия.

Пробы – вращательная, калорическая.

Клинические синдромы поражения – синдромы выпадения и синдромы раздражения (ирритации).

Головокружение системное и несистемное.

Нистагм физиологический (вращательный, калорический, транспортный) и патологический.

По направлению - горизонтальный, вертикальный, ротаторный.

По степени выраженности, по направлению быстрого компонента.

Врождённый нистагм.

Дифференциальная диагностика врожденных и приобретенных форм нистагма.

Вестибулярная атаксия.

Вестибулярные кризы (синдром Меньера).

Бульбарная группа черепно-мозговых нервов

IX пара – языкоглоточный нерв – *n. glossopharyngeus*

Анатомо-физиологическая характеристика, топографо-анатомические соотношения с другими структурами и значение для топической диагностики.

Исследование функций языкоглоточных нервов

Клинические синдромы поражения

– синдромы выпадения и синдромы раздражения (ирритации).

X пара – блуждающий нерв – n. vagus

Анатомо-физиологическая характеристика, топографо-анатомические соотношения с другими структурами и значение для топической диагностики.

Исследование функций блуждающих нервов

Клинические синдромы поражения – синдромы выпадения и синдромы раздражения (ирритации).

Исследование функций бульбарной группы нервов.

Псевдобульбарный паралич.

Бульбарный паралич.

Роль бульбарных нервов в обеспечении, регуляции и нарушении витальных функций.

Роль этой группы дополнительно рассматривается в теме 7 – вегетативная нервная система

XI пара – добавочный нерв (Виллизиев) – n. accessorius (Willisii)

Анатомо-физиологическая характеристика, топографо-анатомические соотношения с другими структурами и значение для топической диагностики.

Исследование функций добавочных нервов

Клинические синдромы поражения – синдромы выпадения и синдромы раздражения (ирритации).

XII пара – подъязычный нерв – n. hypoglossus

Анатомо-физиологическая характеристика, топографо-анатомические соотношения с другими структурами и значение для топической диагностики

Исследование функций подъязычных нервов

Клинические синдромы поражения – синдромы выпадения и синдромы раздражения (ирритации)

Центральный паралич (парез) подъязычного нерва и его топоико-диагностическое значение.

Синдромы поражения ствола мозга на различных уровнях, альтернирующие синдромы.

АЛЬТЕРНИРУЮЩИЕ СИНДРОМЫ (лат. alternus — чередующийся, меняющийся, синонимы: альтернирующий паралич, перекрестный паралич) — симптомокомплекс характеризующиеся нарушением функций черепно-мозговых нервов **на стороне очага поражения** (паралич или парез) и центральным параличом или парезом конечностей и/или проводниковыми расстройствами чувствительности **на противоположной стороне.**

К альтернирующим синдромам относится перекрестная гемиплегия — паралич одной руки и противоположной ноги и перекрестная гемианестезия — расстройство чувствительности на одной стороне лица и гемианестезия на противоположной половине туловища и конечностях, может сочетаться с сенситивной атаксией.

Различают альтернирующие синдромы:

1) по топике поражения — ножки мозга - педункулярные, мост - понтинные,

продолговатый мозг - бульбарные, экстрацеребральные – при локализации поражения в экстрацеребральной части сонных артерий;

2) по клиническим синдромам — двигательные, чувствительные, сочетанные с нарушением функции черепно-мозговых нервов, гиперкинезами и др.;

3) по этиологии заболевания — нарушения кровообращения, опухоли, травмы и др.;

4) по течению — прогрессивное, регрессирующее;

Локализация очага в стволе мозга проявляется симптомами поражения черепно-мозговых нервов (на стороне очага).

Паралич или парез конечностей на стороне, противоположной очагу поражения, развивается вследствие повреждения кортикоспинального (пирамидного) пути.

Перекрестная гемианестезия в области туловища и конечностей, противоположных патологическому очагу, возникает при повреждении чувствительных проводящих путей (медиальная петля, спиноталамический тракт). Гемиплегия (гемипарез) и гемианестезия возникают на противоположной очагу поражения стороне потому, пирамидный путь и чувствительные проводящие пути перекрещиваются в нижнем отделе ствола мозга.

Альтернирующие синдромы разделяют соответственно локализации очага поражения в мозговом стволе:

а) бульбарные — при поражении продолговатого мозга;

б) понтинные — при поражении моста;

в) педункулярные — при поражении ножки мозга

Бульбарные альтернирующие синдромы.

Синдром Джексона, или *hemiplegia alternans hypoglossica*, характеризуется ипсилатеральными симптомами периферического паралича подъязычного нерва - отклонение языка в сторону поражения, иногда фасцикулярные подергивания в языке, развивающаяся спустя некоторое время гемиатрофия языка, реакция перерождения при электромиографическом исследовании и контралатеральной гемиплегией (гемипарезом).

Синдром Авеллиса характеризуется ипсилатеральными симптомами поражения языкоглоточного и блуждающего нервов - паралич (парез) мягкого неба и голосовой связки стороне очага, дисфагия, дизартрия и дисфония и контралатеральной гемиплегией (гемипарезом).

Синдром Бабинского — Нажотта проявляется ипсилатеральными мозжечковыми симптомами в виде гемиатаксии, гемиасинергии, латеропульсии (в результате поражения нижней ножки мозжечка, оливомозжечкового пути), миозом или синдромом Бернара — Горнера и контралатеральной гемиплегией и гемианестезией.

Синдром Шмидта складывается из симптомов ипсилатерального поражения языкоглоточного, блуждающего, добавочного нервов - паралич (парез) голосовой складки, мягкого неба, трапецевидной и грудино-ключично-сосцевидной мышц на стороне очага поражения, и контралатерального гемипареза конечностей.

Синдром Валленберга—Захарченко характеризуется появлением ипсилатеральных симптомов поражения блуждающего нерва (паралич или парез мягкого неба и голосовой складки), тройничного нерва (расстройство чувствительности на лице по сегментарному и

симпатических волокон глаза (синдром Бернара — Горнера), спинальных (гемиатаксия, гипотония, асинергия), а при обширном очаге с поражением ретикулярной формации продолговатого мозга — расстройство дыхания, сердечно-сосудистой деятельности, контралатерально, вследствие поражения спиноталамического тракта в боковом канатике продолговатого мозга, выявляется гемианалгезия и гемитерманестезия от уровня C₃ или ниже; при поражении пирамидного пути — гемиплегия (редко).

Описано **5 типов синдрома Валленберга - Захарченко:**

1) альтернирующая ипсилатеральная гемианалгезия лица, паралич мягкого неба, голосовой связки, синдром Горнера и атаксия на стороне очага, контралатерально - гемианалгезия туловища.

2) альтернирующая гемианалгезия, паралич мягкого неба и голосовой связки, синдром Горнера, атаксия на стороне очага, парез VI и VII нервов (на стороне очага);

3) альтернирующая гемианалгезия, паралич мягкого неба, голосовой связки, синдром Горнера, атаксия на стороне очага, триплегия или перекрестная гемиплегия;

4) контралатеральная гемианестезия, ипсилатеральные паралич мягкого неба, голосовой связки, синдром Горнера, атаксия;

5) ипсилатерально паралич мягкого неба, голосовой связки, синдром Горнера и атаксия, расстройство чувствительности на лице с обеих сторон и контралатерально на туловище и конечностях

Синдром Таппа — проявляется симптомами ипсилатерального поражения добавочного и подъязычного нервов - паралич грудино-ключично-сосцевидной и трапециевидной мышц, периферический паралич подъязычного нерва, контралатеральная гемиплегия.

Синдром Глика характеризуется появлением ипсилатеральных симптомов поражения лицевого нерва (периферический паралич мимических мышц с их спазмом); блуждающего нерва с дисфагией, глазничной ветви тройничного нерва (боль в супраорбитальной области) и зрительного нерва (амавроз или понижение зрения) на стороне очага, а контралатерально развивается гемиплегия в результате поражения пирамидного пути.

Синдром Волештейна проявляется ипсилатеральным преходящим параличом голосовой связки, а контралатерально — гемианестезией.

Синдром Раймона развивается при очагах в нижних отделах ствола с вовлечением чувствительного ядра тройничного нерва - анестезия в области лица с контралатеральной гемигипестезией (иногда расстраивается только поверхностная чувствительность).

Синдром Бернара-Горнера не относится к альтернирующим, но может проявляться в других альтернирующих синдромах — обусловлен поражением проводников симпатической иннервации глаза и проявляется псевдоптозом, миозом, энофтальмом, ксерофтальмией, гиперемией лица с ангидрозом и повышением кожной температуры, при длительном существовании развивается депигментация радужки.

Понтинные альтернирующие синдромы.

Синдром Мийяра — Гюблера, или hemiplegia alternans facialis, проявляется ипсилатеральным периферическим параличом лицевого нерва и контралатеральной

спастической гемиплегией. Развивается при поражении нижнего отдела моста.

Синдром Бриссо — Сикара характеризуется ипсилатеральным спазмом мимических мышц (ирритация мотонейронов ядра лицевого нерва) и контралатеральным спастическим гемипарезом (гемиплегией).

Синдром Фовилля — абдуцентно-фациальная альтернирующая гемиплегия — проявляется ипсилатеральным поражением лицевого (периферический паралич мимических мышц) и отводящего (сходящееся косоглазие) нервов в сочетании с параличом взора на сторону патологического очага (мостовой паралич взора) и контралатеральной гемиплегией, а иногда и гемианестезией (поражение медиальной петли).

Синдром Реймона — Сестана проявляется параличом (парезом) взора и контралатеральными гемипарезом, гемианестезией, атаксией и хореоатетозом.

Синдром Реймона — Сестана может проявляться параличом взора и альтернирующими нарушениями чувствительности. На лице чувствительность нарушена по сегментарному типу вследствие поражения чувствительного ядра тройничного нерва на стороне очага, а на туловище и конечностях — на противоположной стороне (поражение медиальной петли и спиноталамического пути).

Синдром Гасперини - ипсилатеральным вовлечением V, VI, VII, VIII и контралатеральной геми(ан)гипестезией, иногда гемипарезом.

Педункулярные альтернирующие синдромы.

Синдром Вебера характеризуется ипсилатеральным параличом глазодвигательного нерва (птоз, расходящееся косоглазие, мидриаз) и контралатеральной гемиплегией с парезом мышц языка и лицевого по центральному типу (поражение кортико-нуклеарного пути). Синдром развивается при патологических процессах на основании ножки большого мозга.

Синдром Бенедикта включает ипсилатеральный паралич глазодвигательного нерва и контралатеральный хореоатетоз и интенционный тремор конечностей (поражение красного ядра и мозжечково-красноядерного пути).

Синдром Нотнагеля включает ипсилатеральную триаду симптомов: мозжечковую атаксию, паралич глазодвигательного нерва, расстройство слуха (односторонняя или двусторонняя глухота центрального происхождения). Иногда могут наблюдаться гиперкинезы (хореоформные или атетоидные), и контралатеральный паралич конечностей, центральный паралич лицевого и подъязычного нервов.

Синдром Клода характеризуется ипсилатеральным параличом глазодвигательного нерва и мозжечковой атаксией (дискоординация и асинергия), контралатерально мышечная гипотония на противоположной стороне. Иногда присоединяется дизартрия и дисфагия.

Синдром Фуа – верхний синдром красного ядра - складывается из ипсилатеральных мозжечковых симптомов, интенционного тремора, хореоатетоидных движений, контралатеральных расстройств чувствительности и изменения полей зрения.

Синдром Монакова - ипсилатеральное поражение III (птоз и др.), контралатерально гемипарез, геми(ан)гипестезия, экстрапирамидные нарушения - хореоатетоз.

Экстрацеребральные альтернирующие синдромы.

Оптико - гемиплегический синдром [Радовичи и Ласко (A. Radovici, F. Lasco)

проявляется нарушением функции зрительного нерва (амавроз) и контралатеральной спастической гемиплегией. Синдром патогномоничен для тромбоза внутренней сонной артерии и ее ветвей. При этом вследствие нарушения кровообращения в глазничной артерии возникает нарушение зрения, в средней мозговой артерии — гемиплегия или гемипарез.

Вертиго - гемиплегический синдром при дисциркуляции в системе подключичной артерии характеризуется головокружением и шумом в ухе в результате нарушения кровообращения во внутренней слуховой артерии (ветвь передней нижней мозжечковой артерии) на стороне очага контралатеральной гемиплегией (гемипарезом) вследствие расстройства кровообращения в ветвях сонной артерии.

Асфигмо-гемиплегический синдром возникает при закупорке общей сонной артерии или плечевого ствола. При этом на стороне поражения отсутствует пульсация этих сосудов и их ветвях, а на противоположной стороне — гемиплегия (гемипарез).

Топико-диагностическое значение альтернирующих синдромов.

Изучение признаков поражения черепно-мозговых нервов и других очаговых симптомов при развитии альтернирующих синдромов позволяет определить локализацию и границы очага, установить топический диагноз. Так, синдром Джексона возникает при тромбозе передней спинномозговой артерии или ее ветвей; синдром Авеллиса — при поражении ветвей артерии боковой ямки продолговатого мозга; синдром Бабинского — Нажотта — артерии боковой ямки нижней задней мозжечковой артерии, так же как и синдром Валленберга — Захарченко, развивающийся при поражении позвоночных артерий (при обширном очаге в дорсолатеральном отделе продолговатого мозга); синдром Фовилля — при тромбозе основной артерии; синдром перекрестной гемиплегии — при очаге в области перекреста пирамидных путей вслед тромбоза спинобульбарных артерий. Синдромы Клода и Фуа развиваются при поражении передней и задней артерий красного ядра (ветви задней мозговой артерии); синдром Клода поражении глазодвигательного нерва и заднего отдела красного ядра (нижний синдром красного ядра), а синдром Фуа — при изолированном поражении переднего отдела красного ядра (верхний синдром красного ядра) без вовлечения в процесс глазодвигательного нерва. Синдром Бенедикта возникает при локализации очага в медиально-дорсальном отделе среднего мозга (пирамидный путь остается интактным) — поражение интерпедункулярных или центральных ветвей. Синдром Нотнагеля обусловлен поражением покрышки среднего мозга — нарушение кровообращения в циркуферентных и ретроамагиллярных артериях; синдром Реймона — Сестана — при поражении покрышки моста.

Изучение динамики симптомов позволяет определить характер патологического процесса. Так, при ишемическом размягчении ствола мозга в результате тромбоза ветвей позвоночных артерий, основной или задней мозжечковой артерии альтернирующие синдромы развиваются постепенно, не сопровождаясь утратой сознания, и границы очага соответствуют зоне нарушения васкуляризации. Гемиплегия или гемипарез при этом обычно бывают спастическими, при кровоизлиянии в ствол альтернирующий синдром может быть атипичным за счет отека и вторичных реактивных изменений, при остро развивающихся pontinных процессах часто развивается рвота, нарушения дыхания и сердечной деятельности, гемиплегия с диасхизальными симптомами.

При наличии очага поражения в **мосту** головного мозга или в продолговатом мозге

альтернирующий синдром может сочетаться с расстройством дыхания, нарушением деятельности сердца и тонуса сосудов, рвотой (бульбарный паралич, псевдобульбарный паралич).

Поражение пирамидного пути в **спинном** мозге сопровождается центральным параличом или парезом, развивающимся ниже уровня поражения на стороне патологического очага. Поражение половины поперечника спинного мозга проявляется синдромом Броун-Секара.

3. Объекты исследования, оборудование, материалы и наглядные пособия

1. Демонстрационные материалы, включенные в обучающую программу (таблицы, схемы).
2. Тесты первого уровня для определения исходного уровня знаний студентов, тесты второго уровня для оценки конечного уровня знаний.
4. Тематические больные.
5. Ситуационные задачи и эталоны ответов к ним.

4. Задание на работу (рабочее задание)

4.1. Во время самостоятельной работы (подготовка к занятию) студент должен изучить следующие теоретические разделы:

- 1) Симптомокомплекс поражения ножек мозга – педункулярные синдромы.
- 2) Симптомокомплекс поражения варолиевого моста – понтинные синдромы.
- 3) Симптомокомплекс поражения бульбарного отдела – бульбарные синдромы.
- 4) Клиническая характеристика синдрома Мийар-Гублера.
- 5) Клиническая характеристика синдрома Фовилля.
- 6) Клиническая характеристика синдрома Джексона.
- 7) Клиническая характеристика синдрома Валленберга-Захарченко.
- 8) Чем объяснить возникновение синдрома Вебера?
- 9) Симптомокомплекс поражения ствольных структур экстрапирамидной системы.
- 10) Синдром черной субстанции.
- 11) Симптомокомплекс поражения мозжечковых связей.
- 12) Как исследуется обоняние?
- 13) Как проводится исследование функций зрения?
- 14) Как исследуется реакция зрачков?
- 15) Каковы клинические методы выявления диплопии?
- 16) Перечислите виды офтальмоплегии.
- 17) Где локализуется очаг поражения, если у больного определяется справа птоз, мидриаз, неподвижность зрачков, невозможность движения правого глазного яблока вниз, вверх, кнутри?
- 18) Определите очаг поражения, если больной жалуется на диплопию при взгляде влево, отсутствие движения левого глазного яблока кнаружи.
- 19) Перечислите симптомы поражения коркового отдела зрительного анализатора.

- 20) Перечислите симптомы, составляющие синдром Аргайл-Робертсона.
- 21) Какова функция системы заднего продольного пучка?
- 22) Укажите локализацию коркового центра зрения.
- 23) Укажите локализацию мостового центра зрения.
- 24) Как выявляется парез зрения?
- 25) Как исследуется чувствительность на лице в зоне ветвей тройничного нерва?
- 26) Укажите локализацию поражения нервной системы при сегментарном типе нарушений чувствительности на лице.
- 27) Как исследуется чувствительность в зонах Зельдера?
- 28) Какими способами исследуются функции мимических мышц?
- 29) Чем отличается центральный парез мимических мышц от периферического?
- 30) Чем обусловлено различие клинической картины периферического и центрального паралича лицевого нерва?
- 31) Где локализуется поражение лицевого нерва, если у больного имеется правосторонний лагофthalm, сглаженность правой носогубной складки и парез зрения вправо?
- 32) Как исследуется функция слухового анализатора?
- 33) Как исследуется функция вестибулярного анализатора?
- 34) Перечислите симптомы бульбарного паралича:
- 35) Чем отличается псевдобульбарный паралич от бульбарного?
- 36) Какими способами можно выявить бульбарный паралич?
- 37) Какими способами можно выявить псевдобульбарный паралич?
- 38) Чем характеризуется центральный паралич подъязычного нерва?
- 39) Чем характеризуется периферический паралич подъязычного нерва?
- 40) Чем отличается центральный парез языка от периферического?

4.2. Во время занятия студент должен:

Углубить и расширить знания:

- основных симптомов и синдромов поражения изучаемых структур нервной системы;
- диагностических возможностей, показаний и противопоказаний к проведению дополнительных клинических и параклинических методов исследования;
- **алгоритмов** обобщения полученной информации и постановки топического диагноза;
- составления плана обследования неврологического больного;
- определения объема основных и дополнительных методов обследования для уточнения топического и клинического диагноза;

Провести клиническое исследование пациентов для формирования практических умений:

1. Проведения расспроса и сбора анамнеза у неврологического больного при поражении ствола головного мозга, в том числе у пациента, находящегося в состоянии оглушенности, когда сбор анамнеза значительно затруднен;
2. Применения физикальных методов исследования функций ствола головного мозга;
3. Применения физикальных методов исследования функций черепно-мозговых нервов.

4.3. В конце занятия студент заполняет карту курации, отвечает на вопросы, решает тесты 2 уровня и клинические задачи.

5. Ход работы (порядок выполнения работы)

I Этап. Проверка исходного уровня знаний студентов проводится с помощью тестов 1-го уровня в форме письменного ответа на конкретные вопросы по теме.

II Этап. Разбор основных положений темы (характерные жалобы больных, механизм их возникновения, особенности анамнеза, клинические методы исследования). Устный опрос, ответы на вопросы самоконтроля.

Патология именно этого отдела нервной системы имеет тенденцию к лавинообразному развитию и нарастанию клинической симптоматики.

Подробно следует рассмотреть дислокационно-компрессионные синдромы: тенториальный и вклинение структур продолговатого мозга в большое затылочное отверстие.

III Этап. Клинический разбор больного. Выявление и детализация жалоб больного, сбор анамнеза. Общий осмотр больного и выявление характерных нарушений функций мозгового ствола и черепно-мозговых нервов.

IV Этап. Работа студентов с тематическими больными (1:1), отработка практических умений. Преподаватель поочередно контролирует студентов.

V Этап. Контроль конечного уровня знаний студентов осуществляется с помощью тестов второго уровня и решения клинических задач.

В заключение занятия выставляется оценка, дается домашнее задание с установкой основной цели и указывается литература, необходимая для подготовки.

6. Содержание отчета

Карта курации больного с нарушением функций ствола мозга и ЧМН, решение тестов 2 уровня и клинических задач.

Вопросы к занятию по теме 6

Симптомы и локализация поражения, характерные для периферического паралича лицевого нерва:

- 1) лагофthalm,
- 2) невозможность собрать кожу лба в складки,
- 3) сглаженность носогубной складки,
- 4) слезотечение,
- 5) нарушение жевания,
- 6) поражение в области внутренней капсулы,
- 7) поражение в области корешка или ствола лицевого нерва,

- 8) поражение в области шило-сосцевидного отверстия,
- 9) поражение двигательной коры.

Симптомы и локализация поражения, характерные для центрального паралича лицевого нерва:

- 1) лагофтальм,
- 2) невозможность собрать кожу лба в складки,
- 3) мидриаз,
- 4) сглаженность носогубной складки,
- 5) поражение кортико-нуклеарных путей,
- 6) поражение ядра,
- 7) поражение корешка лицевого нерва,
- 8) поражение нижней части передней центральной извилины.

Какие нервные структуры иннервируют:

- 1) передние 2/3 языка,
- 2) подъязычную и подчелюстную железы,
- 3) слезную железу.

- а) ядро одиночного пучка,
- б) верхнее слюноотделительное ядро,
- в) барабанная струна,
- г) большой каменистый нерв,
- д) ядро спинно-мозгового корешка тройничного нерва,
- е) язычный нерв

Какие структурные образования соответствуют частям слухового анализатора:

- 1) звукопроводящим,
- 2) звуковоспринимающим,
- 3) подкорковым слуховым центрам,
- 4) корковому отделу.

- а) латеральная петля (ее ядрами),
- б) заднее двухолмие,
- в) внутреннее коленчатое тело;
- г) наружное ухо,
- д) среднее ухо;
- е) улитка,
- ж) слуховой нерв,
- з) ядра слухового нерва;
- и) верхняя височная
- к) поперечная извилина Гешля

Какие анатомические образования относятся к периферическому отделу

вестибулярного анализатора:

- 1) вестибулярные ядра,
- 2) корешок VIII пары черепных нервов,
- 3) рецепторы в полукружных каналах,
- 4) кора височной доли.

Какие образования относятся к центральному отделу вестибулярного анализатора;

- 1) вестибулярные ядра,
- 2) корешок VIII пары черепных нервов,
- 3) кора височной доли,
- 4) кора затылочной доли.

Симптомы, характерные для поражения периферического отдела вестибулярного анализатора:

- 1) мелкоразмашистый клонический нистагм.
- 2) крупноразмашистый тонический нистагм,
- 3) головокружение вращательного характера в сторону быстрого компонента нистагма,
- 4) отклонение при ходьбе.
- 5) головокружение вращательного характера в сторону пораженного лабиринта
- 6) головокружение вращательного характера в сторону противоположную пораженному лабиринту

Симптомы, характерные для поражения центрального отдела вестибулярного анализатора:

- 1) мелкоразмашистый клонический нистагм,
- 2) крупноразмашистый тонический нистагм,
- 3) головокружение вращательного типа,
- 4) отклонение рук, туловища, пошатывание не связано с медленным компонентом нистагма.
- 5) отклонение рук, туловища, пошатывание связано с медленным компонентом нистагма.
- 6) системное головокружение
- 7) несистемное головокружение
- 8) атаксия статическая
- 9) атаксия динамическая

Мышцы, иннервируемые добавочным нервом:

- 1) грудинно-ключично-сосцевидная,
- 2) дельтовидная,
- 3) мышцы языка,
- 4) трапецевидная.
- 5) платизма
- 6) мышцы задней поверхности шеи

- 7) мышцы гортани
- 8) лестничные мышцы
- 9) зубчатые мышцы

Симптомы характерны для бульбарного паралича:

- 1) глоточный рефлекс повышен,
- 2) глоточный рефлекс отсутствует,
- 3) периферический парез подъязычного нерва,
- 4) центральный парез подъязычного нерва,
- 5) симптомы орального автоматизма,
- 6) ладонно-подбородочный рефлекс Маринеско-Радовичи
- 7) хватательный феномен Якобсона
- 8) дисфагия,
- 9) дизартрия,
- 10) анартрия,
- 11) дисфония.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Неврология и нейрохирургия: учебник. В 2 томах. Том 1. Неврология. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 624 с.: ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970426043.html?SSr=17013354302031c42a27570>
2. Неврология и нейрохирургия: учебник. В 2 томах. Том 2. Нейрохирургия. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 424 с.: ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970426050.html?SSr=17013354302031c42a27570>
3. Нейрохирургия: учебник. Можаяев С.В., Скоромец А.А., Скоромец Т.А. - 2-е изд., перераб. и доп. 2009. - 480 с.: ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970409220.html?SSr=17013354302031c42a27570>
4. А.С. Никифоров, Е.И. Гусев. Общая неврология : учебное пособие. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 720 с. : ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970405154.html?SSr=17013354302031c42a27570>
5. А. С. Никифоров, Е. И. Гусев. Общая неврология / А. С. Никифоров, Е. И. Гусев. - 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 704 с. : ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970426616.html?SSr=17013354302031c42a27570>
6. Функционально-клиническая анатомия головного мозга : учебное пособие / И. В. Гайворонский, А. И. Гайворонский, С. Е. Байбаков.- СПб. : СпецЛит, 2010. - 216 с.: ил
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785299004328.html?SSr=17013354302031c42a27570>
7. Церебральный инсульт. Нейровизуализация в диагностике и оценке эффективности различных методов лечения: атлас исследований. Новикова Л.Б., Сайфуллина Э.И., Скоромец А.А. 2012. - 152 с.: ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970421871.html?SSr=17013354302031c42a27570>
8. **Триумфов, А.В.** Топическая диагностика заболеваний нервной системы : краткое руководство / А. В. Триумфов .— 15-е изд. — М. : МЕДпресс-информ, 2007 .— 264 с. : ил. (2 шт)
9. **Баркер, Barker R.A.** Наглядная неврология / Р. Баркер, С. Барази, М.Нил;пер. пер. с англ. Левицкого Г.Н.; под ред.Скворцовой В.И. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005 .— 136с. — (Экзамен на отлично) (29 шт.)

Клиническое практическое занятие №7.
Вегетативная нервная система и вегетативные нарушения. Неврогенные нарушения функций тазовых органов.

Введение

Будущий врач должен в полной мере осознать, что вся его практическая деятельность, независимо от той клинической специальности, которую он изберет в дальнейшем, будет связана с изучением физиологии и патофизиологии вегетативной регуляции. Эти нарушения приводят вначале к напряжению адаптации, затем дизадаптации с проявлениями синдрома вегетативной дисфункции с преимущественными проявлениями со стороны систем либо подвергшихся чрезмерному стрессу, либо по типу «слабого звена» - locus minoris resistentiae. В основе этих изменений могут лежать как генетически детерминированные, так и фенотипически обусловленные особенности функционирования вегетативной нервной системы, ее реактивности и адаптивные резервы, определяющие физиологическую цену адаптации.

Каждый врач должен понять, что истинная и направленная профилактика может быть осуществлена на этапе изучения особенностей вегетативной регуляции индивида и начальных проявлениях дизадаптации. Именно на этом этапе медицина имеет право называться здравоохранением. В то же время, срыв ее, приводящий к развитию заболевания, чаще всего является дебютом (прологом) того, что навсегда свяжет пациента с медициной и сделает его заложником ситуации, которую правильнее назвать хроническим болезнелечением.

Цель клинического практического занятия и его учебно-целевые задачи.

Цель: Опираясь на знание анатомии и физиологии, знаний и навыков клинического обследования больного сформировать умение выявить и оценить состояние вегетативной нервной системы пациента, вегетативной регуляции, вегетативной реактивности и вегетативного обеспечения.

Задачи:

1. Вспомнить строение и функции вегетативной (автономной) нервной системы: симпатического и парасимпатического отделов системы; периферический (сегментарный) и центральный отделы вегетативной нервной системы.
2. Изучить клинические симптомы нарушения вегетативной регуляции, приемы их выявления и правильной интерпретации в диагностическом и прогностическом плане.
3. Изучить симптомы и синдромы поражения периферического отдела вегетативной нервной системы: периферическая вегетативная недостаточность, синдром Рейно;
4. Изучить современные параклинические методы исследования функций сегментарных и надсегментарных аппаратов вегетативной нервной системы;
5. Изучить неврогенные нарушения функций тазовых органов.

2. Общие положения (теоретические сведения)

Вегетативная нервная система

Функции вегетативной нервной системы

- Обеспечение витальности за счет регуляции механизмов адаптации как на гомеостатическом, трофотропном (инь) – парасимпатический отдел, так на гомеокинетическом, эрготропном (ян) - симпатический отдел.
- Интеграция и регуляция витальных функций для обеспечения оптимальных условий жизнедеятельности.
- Контроль и регуляция гуморальных, эндокринных и экзокринных систем регуляции.
- Контроль и регуляция метаболических и энергетических процессов, сопряжение эндогенных и экзогенных звеньев метаболизма

В структуре вегетативной нервной системы выделяют симпатическую и парасимпатическую части, взаимодействующие друг с другом

В вегетативной нервной системе различают сегментарный и надсегментарный отделы.

К сегментарному отделу относят ядра ряда черепных нервов и боковые рога спинного мозга, а также симпатические и парасимпатические узлы, вегетативные волокна, входящие в состав корешков, спинномозговых и черепных нервов, и вегетативные нервы.

Сегментарный аппарат **симпатической части** нервной системы представлен клеточными группами (первые нейроны), расположенными в сером веществе боковых рогов спинного мозга от VIII шейного до II—III поясничных сегментов. Аксоны этих клеток в составе передних корешков, а затем белых соединительных ветвей (rr. communicantes albi) вступают в узлы симпатического ствола (gangl. trunci sympathici) (паравертебральные узлы), которые располагаются симметрично в виде цепочек по бокам позвоночного столба, по 16—25 узлов с каждой стороны. В копчиковом отделе обе цепочки соединяются при помощи непарного узла (gangl. impar).

Некоторые волокна пронизывают узлы симметричного симпатического ствола и оканчиваются в них или интрамуральных узлах. В этих узлах расположены вторые нейроны, отростки которых идут непосредственно к тому или иному органу. Таким образом, различают предузловые (преганглионарные) и послеузловые (постганглионарные) вегетативные волокна. Волокна, идущие к узлам брюшной полости, сливаются в крупные нервные стволы — n. splanchnicus major (от V—IX грудных узлов) и n. splanchnicus minor (от X—XI грудных узлов). Наиболее крупными превертебральными узлами являются парный чревный узел (gangl. celiacus), верхний и нижний брыжеечные узлы (gangl. mesentericum superius et inferius).

К превертебральным и интрамуральным сплетениям и узлам присоединяются и парасимпатические волокна от блуждающего нерва. Симпатические волокна в мышечной оболочке желудка образуют мышечно-кишечное сплетение (Ауэрбаха) — plexus mesentericus, а от него идут волокна к подслизистой основе слизистой оболочки желудка, образуя подслизистое сплетение (Мейснера) — plexus submucosus. Эти сплетения распространяются на кишки, пищевод и глотку.

Помятие о метасимпатической нервной системе. (Ноздрачёв)

Волокна клеток боковых рогов, которые не идут к указанным узлам (паравертебральным, превертебральным и интрамуральным), подходят к соматическим

периферическим нервам и в их составе идут к мышцам, сосудам, коже и ее придаткам (потовые железы, мышцы, поднимающие волосы).

От узлов симпатического ствола идут симпатические волокна к органам и участкам тела, и поражению каждого узла соответствует определенная клиническая картина. Так, для поражения верхнего шейного узла (*gangl. cervicale superius*) характерны сужение зрачка, уменьшение глазной щели и энофтальм (синдром Бернара—Горнера); обратный синдром – Пурфюр дю Пти, при поражении шейногрудного, или звездчатого, узла (*gangl. cervicothoracicum seu stellatum*) характерны расстройства сердечной деятельности.

Грудной отдел симпатического ствола состоит из 10—12 узлов. Постганглионарные волокна от них идут к межреберным нервам, сосудам и органам грудной и брюшной полости: от I—V грудных узлов — к сердечному сплетению, от V—X узлов — большой и малый внутренностные нервы идут к чревному (солнечному) сплетению и брыжеечным узлам.

Поясничный отдел состоит из 4—5 узлов, волокна от которых идут к крестцовым корешковым нервам, чревному сплетению, брюшной части аорты.

Крестцовый отдел состоит из 4 узлов, волокна от которых идут к крестцовым корешкам и органам малого таза.

Симпатическая иннервация не имеет такого строгого сегментарного распределения, как соматическая. Симпатические волокна, идущие от VIII шейного и I, II, III грудных сегментов, иннервируют лицо и шею, от IV—VII сегментов — руку, от VIII и IX сегментов — туловище, а от X—XII грудных, I и II поясничных — ногу. Симпатические постганглионарные волокна (как правило, совместно с парасимпатическими) образуют сплетения вокруг сосудов и внутренних органов грудной и брюшной полости. Наиболее крупными сплетениями являются грудное аортальное, брюшное аортальное, верхнее брыжеечное и верхнее подчревное.

Парасимпатическая часть вегетативной нервной системы представлена краниобульбарным и сакральным отделами.

В краниобульбарном отделе различают: парасимпатическое добавочное ядро глазодвигательного нерва (на дне водопровода среднего мозга), волокна которого иннервируют сфинктер зрачка *m. sphincter pupillae* и ресничную мышцу (*m. ciliaris*) (функция аккомодации); слезное и верхнее слюноотделительное ядра (в области моста) промежуточного нерва (чувствительно-парасимпатической части лицевого нерва), иннервирующие слезные, поднижнечелюстную и подъязычную слюнные железы; нижнее слюноотделительное ядро языкоглоточного нерва в продолговатом мозге, иннервирующее околоушную слюнную железу; заднее ядро блуждающего нерва (в продолговатом мозге), от которого идут волокна к гортани, трахее, сердцу и другим органам грудной и брюшной полости, т. е. ко всем внутренним органам, за исключением органов малого таза.

К сакральному отделу парасимпатической нервной системы относятся клеточные группы в сером веществе спинного мозга на уровне II, III и IV крестцовых сегментов. Их аксоны образуют тазовые внутренностные нервы (*nn. splanchnici pelvini*), иннервирующие мышцы и слизистую оболочку органов малого таза (мочевой пузырь, прямую кишку, внутренние половые органы и др.).

Надсегментарный отдел вегетативной нервной системы включает те отделы головного мозга, роль которых заключается в интеграции психических, соматических и

вегетативных функций. К надсегментарному аппарату относятся, прежде всего, ядра гипоталамуса, а также лимбико-ретикулярный комплекс и некоторые отделы ассоциативной зоны коры большого мозга, оказывающие преимущественно угнетающее влияние на гипоталамус.

Гипоталамус — центральное звено мозговой интеграции вегетативных процессов и их взаимодействия с гуморально-эндокринными и эмоциональными факторами является сложно организованным отделом промежуточного мозга, лежащим ниже таламуса и отделенным от него гипоталамической бороздой. Его передней границей является уровень зрительного перекреста, конечная пластинка и передняя комиссура, задняя граница проходит позади сосцевидных тел.

Гипоталамические ядра распределены в четырех областях: передней, промежуточной, дорсальной и задней. Из ядер передней группы следует отметить супраоптическое и паравентрикулярные ядра, клетки которого продуцируют нейросекрет, транспортируемый по гипоталамо-гипофизарному пути в заднюю долю гипофиза (нейрогипофиз). Из ядер промежуточной области представляет интерес вентромедиальное гипоталамическое ядро, участвующее в выделении гонадотропина, регуляции пищевого поведения, проявлении реакции ярости. Серобугорные ядра имеют отношение к регуляции обмена веществ и функции ряда эндокринных желез. От заднего гипоталамического ядра берет начало гипоталамо-бульбоспинальная проекционная система

Полагают, что ядра передней гипоталамической области, тесно связанные с нейрогипофизом, имеют отношение к интеграции парасимпатической части вегетативной нервной системы, а ядра задней гипоталамической области, примыкающие к ретикулярной формации, — к интеграции симпатической части

Роль ретикулярной формации в регуляции сна и бодрствования, в вегетативной регуляции (ретикулярные центры регуляции частоты сердечных сокращений, вазомоторный и дыхательный центры и т.д.), роль структур лимбической системы (миндалевидный комплекс, парагиппокампальная извилина, медиобазальная зона височной доли и др.) в организации мотивационных, мнестических и эмоциональных процессов позволяют отнести лимбико-ретикулярный комплекс к важному интегративному аппарату мозга, обеспечивающему адаптивное целенаправленное поведение.

Пути вегетативной нервной системы

Симпатический путь

Задний отдел гипоталамуса (первый нейрон симпатического пути)

Боковые рога спинного мозга (второй нейрон симпатического пути)

Преганглионарные миелинизированные волокна из передних корешков спинного мозга

Узлы пограничного симпатического ствола (третий нейрон симпатического пути)

Постганглионарные безмиелиновые волокна к органам

Симпатическая иннервация внутренних органов

Парасимпатический путь

Передний отдел гипоталамуса (первый нейрон парасимпатического пути)

Ядра среднего, продолговатого мозга и ядра крестцового отдела позвоночника (второй нейрон парасимпатического пути)

Миелинизированные преганглионарные волокна
 Висцеральные узлы (третий нейрон парасимпатического пути)
 Постганглионарные безмиелиновые волокна к органам
 Парасимпатическая иннервация внутренних органов

Влияние вегетативной нервной системы на функции внутренних органов

Орган	Симпатическая система	Парасимпатическая система
Глаз	Расширение зрачка (мидриаз) и глазной щели, экзофтальм	Сужение зрачка (миоз) и глазной щели, энофтальм
Сердце	Тахикардия, повышение артериального давления, увеличения МОС	Брадикардия, снижение артериального давления, уменьшение МОС
Сосуды сердца	Расширение	Сужение
Прочие сосуды	Сужение	Расширение
Железы экзокринные	Уменьшение выделения густого секрета	Повышение выделения густого секрета
Бронхи	Расширение бронхов и уменьшение выделения слизи	Сужение бронхов и усиление выделения слизи
Гладкие мышцы	Снижение моторики и повышение тонуса сфинктеров	Повышение моторики, снижение тонуса сфинктеров
Почки	Снижение диуреза	Повышение диуреза
Половые органы	Эякуляция	Эрекция
Кровь	Повышение свертываемости	Снижение свертываемости
Обмен веществ	Катаболизм	Анаболизм
Гормоны	Повышение выделения	Снижение выделения
Скелетные мышцы	Повышение двигательной активности	Снижение двигательной активности

Исследование вегетативной нервной системы

Сердечно-сосудистые рефлексy

Глазо-сердечный рефлекс Даньини-Ашнера

Урежение частоты сердечных сокращений на 8-10 в минуту при надавливании в течение 20-30 секунд на переднебоковые поверхности глаз.

Солярный рефлекс Ру

Снижение артериального давления и урежение частоты сердечных сокращений на 4-12 в минуту при надавливании в течение 20-30 секунд на область солнечного сплетения.

Клиностагическая проба

Урежение частоты сердечных сокращений на 10-12 в минуту при переходе в горизонтальное положение.

Ортостатическая проба

Учащение частоты сердечных сокращений на 10-12 в минуту при переходе в вертикальное положение.

Кожные вегетативные рефлексы

Местный и рефлекторный дермографизм.

Пиломоторный (пилоарректорный) рефлекс - сокращение гладких волосковых мышц при охлаждении кожи надплечья (или любой другой области).

Симптомы поражения вегетативной нервной системы

Нарушение вегетативной иннервации глаза (синдром Бернара-Горнера)

Миоз.

Энофтальм.

Легкое опущение верхнего века (не птоз !).

Депигментация радужки.

Синдром Бернара-Горнера развивается из-за относительного преобладания парасимпатической иннервации глаза при поражении цилиоспинального вегетативного центра на уровне C8-Th1 сегментов спинного мозга.

Нарушение мочеиспускания (и дефекации)

Симпатический центр иннервации мочевого пузыря расположен на уровне L1-L3 (L2-L4) сегментов спинного мозга и обеспечивает сокращение сфинктера и расслабление детрузора, что в норме приводит к задержке мочи.

Парасимпатический центр иннервации мочевого пузыря расположен на уровне S2-S4 (S3-S5) сегментов спинного мозга и обеспечивает расслабление сфинктера и сокращение детрузора, что в норме вызывает мочеиспускание.

Задержка мочи.

Центральное нарушение мочеиспускания развивается при двустороннем нарушении связей с корковыми центрами (центральный паралич) – как правило при поражении парацентральных долек или чаще при спинальных поперечных поражениях.

За первичной временной задержкой мочи, развивающейся за счет преобладания симпатической иннервации и угнетения спинальных рефлексов, наступает периодическое недержание мочи с императивными позывами, фиксирующими начало акта мочеиспускания. Наблюдается *ischuria paradoxa* (при перерастяжении мочевого пузыря моча выделяется медленно, по каплям).

Периферическое (истинное) недержание мочи - моча выделяется постоянно, по каплям из-за слабости сфинктера и детрузора при повреждении периферического отрезка пути иннервации мочевого пузыря. При истинном недержании в мочевом пузыре может быть остаточная моча. Инструментальная и лекарственная коррекция периферических вегетативных расстройств и неврогенного мочевого пузыря.

Математический анализ variability сердечного ритма:

- оценивает состояние вегетативной регуляции по показателям variability сердечного ритма, (RR-анализ, ритмокардиография, ритмография, вариационная пульсометрия, HRV);
- проводит углубленный анализ состояния и структуры **вегетативной регуляции** (кардио-вегетативный тест), вегетативного обеспечения внешнего дыхания, сосудистой и нейрогуморальной регуляции.

Диагностика состояния основных систем организма осуществляется по результатам статистического и спектрального анализа волновой структуры кардиоинтервалограммы (ЧСС, эстрасистолия и ее типы, ИИ, Мода, АМо, RR_min, RR_max, медиана, сигма, дисперсия, коэффициент вариации, асимметрия, эксцесс, SDNN, SDANN, SDNN index, RMSSD, SDDSD, NN50, pNN50, Triangul index, TINN, Log index, HF, LF, VLF, HF norm, LF norm, LF/HF ratio).

Соответствие стандартам

Международные стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования параметров variability сердечного ритма, приняты Европейской Ассоциацией Кардиологии и Северо-Американской Ассоциацией Электрофизиологии и Кардиоритмологии (The European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology.// European Heart Journal Vol. 17, 354-381, March 1996.//Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use).

Краткое изложение теоретических основ математического анализа variability сердечного ритма:

Изменения variability сердечного ритма (BCP) - универсальная оперативная реакция организма в ответ на любое воздействие внешней среды. В основе этой реакции лежит механизм обеспечения потребностей организма, в том числе и оптимизации баланса между парасимпатическим и симпатическим отделами вегетативной нервной системы. Изменения BCP находят отражение в последовательностях RR-интервалов, которые определяют волновую структуру сердечного ритма.

При анализе волновой структуры ритма сердца принято выделять пять видов волн (Баевский Р.М. и соавт., 1984):

- Кардиоинтервалограмма - волны первого порядка представляют собой собственно колебания моментальной ЧСС; огибающая кривая дает представление об особенностях волновой структуры сердечного ритма.
 - волны второго порядка обусловлены дыхательной синусовой аритмией, и их частота соответствует частоте дыхания (HF-высокочастотные волны). Реализуются преимущественно за счет парасимпатических влияний;
 - волны третьего и четвертого порядка с периодами соответственно 10-20 сек. и 1-2 мин. (LF и VLF-низкочастотные волны) связывают с особенностями функционирования гладкомышечных сосудов. Реализуются преимущественно за счет симпатических влияний;
 - волны пятого порядка с периодом 1-8 часов (ULF-сверхмедленные волны) отражают активность гормональных систем и в частности системы гипоталамуса-надпочечники;

Преимущества использования показателей кардиоинтервалографии для оценки функционального состояния организма.

- Надежность и малая вариабельность показателей, а также наличие четкой зависимости между системами организма и параметрами кардиоинтервалограммы.
- Соответствие показателей международным стандартам оценки, физиологической интерпретации и клинического использования HRV.
- (The European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // European Heart Journal Vol. 17, 354-381, March 1996 //Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use).
- Объективность и точность статистической обработки электрических сигналов (электрокардиографический сигнал).
- Неинвазивность метода при высокой надежности и объективности получаемых результатов.
- Возможность накопления информации и ее анализа, как в реальном времени, так и в динамике.
- Доступность и возможность визуализации получаемой информации и результатов ее анализа.
- Интегральность показателей, дающая возможность объективной оценки вегетативного обеспечения важнейших систем жизнеобеспечения:
- Возможность комплексного исследования функционального состояния организма без ограничения подвижности исследуемого пациента, т.е. в более естественных условиях, чем при других методах функциональной диагностики.

Возможность коррекции на основе БОС (биологической обратной связи) отклонений и заболеваний вегетативной нервной системы для объективизации оценки функционального состояния организма в данный момент и в процессе различных воздействий:

- медикаментозных (подбор схем лечения)
- физиотерапевтических
- рефлексотерапевтических
- аутотренинговых
- влияния окружающей среды и т.п.
- спортивными врачами для создания адекватных нагрузок;
- психологами для определения степени эмоциональной реакции;
- в родильных домах и женских консультациях для контроля течения беременности и прогнозирования эффективности родовой деятельности.
- для скринингового отбора и ранней диагностики при прохождении диспансеризации
- для контроля групп специалистов, рабочая деятельность которых связана с экстремальными условиями (в том числе, операторов АЭС, пилотов, машинистов подвижного состава, водителей, диспетчеров и др.)

Проводит углубленную оценку состояния и структуры **вегетативной нервной системы**, а также определяет функциональное состояние:

- **сердца** — HRV- кардиоинтервалограмма. Огибающая кривая дает представление об особенностях волновой структуры сердечного ритма.

- **легких** — HF - дыхательные волны - ДВ (HF - high frequency, 0,4 - 0,15 гц), период которых обычно соответствует 4-5 сердечным циклам. Выраженность этих волн возрастает с улучшением функционального состояния, например, у спортсменов. У лиц с низкими функциональными резервами мощность этих волн невелика.
- **сосудов** — LF - медленные (вазомоторные) волны – MB (low frequency, LF, 0,15-0,04 гц) 1 порядка - связаны с деятельностью механизмов стабилизации АД. Период – от 10 до 40 с, выраженность волн возрастает при сосудистых дистониях.
- **нейрогуморальной системы** — VLF - медленные волны 2 порядка (VLF, 0,04-0,003 гц) с периодом от 40 сек до 2 мин. Отражают активность центральных механизмов регуляции. Мощность возрастает при утомлении (как умственном, так и физическом), а также у пациентов неврологического профиля.

2. Вариационная пульсометрия позволяет получить количественные показатели, характеризующие напряженность механизмов адаптации, с расчетом следующих показателей:

Мода (Мо) – величина наиболее часто встречающегося кардиоинтервала (в с).

Характеризует активность гуморального канала регуляции сердечного ритма;

Амплитуда моды (АМо) - число кардиоинтервалов, попавших в диапазон моды (в %).

Характеризует стабильность сердечного ритма и активность симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС);

$\Delta R-R$ – разница между самым длинным и самым коротким кардиоинтервалом (в сек.).

Характеризует изменчивость ряда кардиоинтервалов и активность парасимпатического отдела ВНС.

Индекс напряжения (stress-index) по Р.М.Баевскому:

$(ИН) = АМо\% / 2 * Мо * \Delta RR$ (норма – 40-140 ед).

3. Построение и оценка корреляционной ритмограммы (КРГ).

Заключение по результатам методики:

Оценка типа регуляции ритма сердца:

Исходный вегетативный тонус:

Нормотонический (эйтонический) тип регуляции ритма сердца - при Мо от 0,80 до 0,96 с, АМо от 20 до 40% и ΔRR от 0,15 до 0,25 с.

Симпатикотонический тип - при высоких значениях АМо - >40% и низких- Мо (тахикардия), $R-R = 0,50-0,66$ с и ΔRR (менее 0,10сек.).

Ваготонический (парасимпатикотонический) тип регуляции ритма сердца - при выраженной брадикардии (Мо 1.0 сек. и более), низких значениях АМо и высоких ΔRR .

Кроме того, функциональное состояние может характеризоваться гиперамфотонией (одновременным повышением тонуса обоих отделов ВНС) или дизрегуляцией (превалированием тонуса одного отдела на фоне повышения тонуса другого).

Оценка переходных процессов при функциональных пробах характеризующая вегетативное обеспечение (физиологическую цену адаптации).

Оценивается тип реакции на ортотест. Различают 5 основных типов реакции ВСР на ортотест.

Нормотонический тип – умеренное укорочение RR (примерно до 0,60 с, не более чем на 30% от исходного) с восстановлением примерно к 15 сердечному циклу, встречается редко, в основном у спортсменов.

Нормотонический тип с замедленным восстановлением - сдвиги те же, восстановление – к 30 циклу.

Симпатикотонический - выраженное укорочение RR, кривая в ортотесте не имеет тенденции к восстановлению, часто наблюдается повышение амплитуды зубца Р (повышение гемодинамической активности предсердий) и уплощение Т (избыточное влияние катехоламинов на миокард). Указывает на избыточную вегетативную реактивность.

Сниженный (реакция торможения) – значимое укорочения RR в ортотесте. Отсутствует. Указывает на сниженную вегетативную реактивность.

Преобладание недыхательной периодики – отражает повышенную активность гуморального канала регуляции по оси гипофиз-кора надпочечников и барорефлекторных механизмов гомеостаза. При отсутствии НМВ в положении лежа их появление является ранним признаком нарушения адаптации (уровень умственной и физической работоспособности снижается в течение 2-х недель с появлением соответствующих жалоб).

В конце занятия студентам проводится запись ЭКГ в клиностазе и ортостазе и дается домашнее задание провести математический анализ и сделать клиническое заключение о состоянии собственной вегетативной регуляции.

3. Объекты исследования, оборудование, материалы и наглядные пособия

1. Демонстрационные материалы, включенные в обучающую программу (таблицы, схемы).
2. Тесты первого уровня для определения исходного уровня знаний студентов, тесты второго уровня для оценки конечного уровня знаний.
4. Тематические больные.
5. Ситуационные задачи и эталоны ответов к ним.

4. Задание на работу (рабочее задание)

4.1. Во время самостоятельной работы (подготовка к занятию) студент должен изучить следующие теоретические разделы:

1. Понятие о гомеостазе и гомеокинезе (энантиостазе)
2. Механизмы адаптации и адаптивных реакций - трофотропных (инь) – парасимпатический отдел, эрготропных (ян) - симпатический отдел.
3. Интеграция и регуляция витальных функций.
4. Контроль и регуляция гуморальных, эндокринных и экзокринных систем.
5. Контроль и регуляция метаболических и энергетических процессов, сопряжение эндогенных и экзогенных звеньев метаболизма.
6. Парасимпатический и симпатический отделы вегетативной нервной системы, их взаимодействие.
7. Понятие о метасимпатической системе.

8. Сегментарный и надсегментарный отделы вегетативной нервной системы.
9. Симпатический ствол - паравerteбральные узлы.
10. Преве́ртебральные узлы: чре́вный узел (gangl. celiacus), верхний и нижний брыжеечные узлы (gangl. mesentericum superius et inferius).
11. Интрамуральные сплетения и узлы.
12. Симптомы поражения верхнего шейного узла (gangl. cervicale superius) - синдром Бернара—Горнера; поражения шейногрудного, или звездчатого, узла (gangl. cervicothoracicum seu stellatum).
13. Краниобульбарный и сакральный отделы.
14. Нарушение функции тазовых органов.
15. Гипоталамус, лимбико-ретикулярный комплекс, отделы коры большого мозга.
16. Влияние вегетативной нервной системы на функции внутренних органов.

4.2. Во время занятия студент должен исследовать пациентов с нарушениями вегетативной нервной системы:

1. Провести расспрос и на основании анализа жалоб больного составить представление об особенностях вегетативной регуляции и реактивности;
2. Собрать анамнез и проанализировать генотипические и фенотипические особенности вегетативной регуляции и реактивности;
3. Провести простейшие функциональные пробы для оценки вегетативного статуса и реактивности;
4. Уметь выявить симптомы поражения вегетативной нервной системы, установить неврологические синдромы, поставить топический диагноз;
5. Составить план обследования неврологического больного;
6. Определить объем основных и дополнительных методов обследования для уточнения топического и клинического диагноза.

4.3. В конце занятия студент должен представить карту курации, отвечать на вопросы по теме занятия, решать тесты 2 уровня и клинические задачи.

В результате занятия студент должен:

1. Изучить физикальные методы исследования функций сегментарных аппаратов вегетативной нервной системы;
2. Изучить физикальные методы исследования функций надсегментарных аппаратов вегетативной нервной системы;
3. Особое внимание уделить взаимосвязи вегетативных и эндокринно-гуморальных - нейроэндокринных нарушений;
4. Изучить взаимосвязь и взаимовлияние эмоциональной и вегетативной сфер;
5. Знать основные симптомы и синдромы поражения вегетативной нервной системы.

5. Ход работы (порядок выполнения работы)

I Этап. Проверка исходного уровня знаний студентов проводится с помощью тестов 1-го уровня в форме письменного ответа на конкретные вопросы по теме.

II Этап. Разбор основных положений темы (характерные жалобы больных, механизмы их возникновения, особенности анамнеза, клинические методы исследования). Устный

опрос, ответы на вопросы самоконтроля.

III Этап. Клинический разбор больного. Выявление и детализация жалоб больного, сбор анамнеза. Общий осмотр больного и выявление характерных проявлений нарушений вегетативной нервной системы.

IV Этап. Работа студентов с тематическими больными (1:1), отработка практических умений. Преподаватель поочередно контролирует студентов.

V Этап. Контроль конечного уровня знаний студентов осуществляется с помощью тестов второго уровня и решения клинических задач.

В заключение занятия выставляется оценка, дается домашнее задание с установкой основной цели и указывается литература, необходимая для подготовки.

6. Содержание отчета

Карта курации пациента, решение клинических задач и тестов 2 уровня.

Демонстрация следующих умений:

1. Правильно провести расспрос, собрать анамнез и на основании их анализа составить представление об особенностях вегетативной регуляции и реактивности;
2. Анализировать генотипические и фенотипические особенности вегетативной регуляции и реактивности;
3. Выявить симптомы поражения вегетативной нервной системы, установить неврологические синдромы, поставить топический диагноз;
4. Выявить и оценить нейроэндокринные нарушения;
5. Провести исследование сердечно-сосудистых рефлексов: глазо-сердечный рефлекс Даньини-Ашнера, солярный рефлекс, клиностагическая проба, ортостатическая проба.
6. Кожные вегетативные рефлексы: местный и рефлекторный дермографизм, пилomotorный рефлекс.
7. Оценки данных термографии.
8. Анализ лейкоцитарной формулы.
9. Математический анализ variability сердечного ритма: RR-анализ, ритмокардиография, ритмография, вариационная пульсометрия, HRV, кардио-вегетативный тест.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Неврология и нейрохирургия: учебник. В 2 томах. Том 1. Неврология. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 624 с.: ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970426043.html?SSr=17013354302031c42a27570>
2. Неврология и нейрохирургия: учебник. В 2 томах. Том 2. Нейрохирургия. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 424 с.: ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970426050.html?SSr=17013354302031c42a27570>
3. Нейрохирургия: учебник. Можаяев С.В., Скоромец А.А., Скоромец Т.А. - 2-е изд., перераб.

и доп. 2009. - 480 с.: ил.

<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970409220.html?SSr=17013354302031c42a27570>

4. А.С. Никифоров, Е.И. Гусев. Общая неврология : учебное пособие. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 720 с. : ил.

<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970405154.html?SSr=17013354302031c42a27570>

5. А. С. Никифоров, Е. И. Гусев. Общая неврология / А. С. Никифоров, Е. И. Гусев. - 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 704 с. : ил.

<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970426616.html?SSr=17013354302031c42a27570>

6. Функционально-клиническая анатомия головного мозга : учебное пособие / И. В. Гайворонский, А. И. Гайворонский, С. Е. Байбаков.- СПб. : СпецЛит, 2010. - 216 с.: ил

<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785299004328.html?SSr=17013354302031c42a27570>

7. Церебральный инсульт. Нейровизуализация в диагностике и оценке эффективности различных методов лечения: атлас исследований. Новикова Л.Б., Сайфуллина Э.И., Скоромец А.А. 2012. - 152 с.: ил.

<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970421871.html?SSr=17013354302031c42a27570>

8. Триумфов, А.В. Топическая диагностика заболеваний нервной системы : краткое руководство / А. В. Триумфов .— 15-е изд. — М. : МЕДпресс-информ, 2007 .— 264 с. : ил. (2 шт)

9. Баркер, Barker R.A. Наглядная неврология / Р. Баркер, С. Барази, М.Нил;пер. пер. с англ. Левицкого Г.Н.; под ред.Скворцовой В.И. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005 .— 136с. — (Экзамен на отлично) (29 шт.)

Клиническое практическое занятие №8.

Оболочки мозга, цереброспинальная жидкость, желудочки мозга.

Менингеальный и гипертензионный синдромы. Гидроцефалия.

Введение.

Менингеальный синдром является основным клиническим проявлением ряда urgentных состояний – травматических и нетравматических оболочечных кровоизлияний. Острые заболевания самих оболочек, первичные менингиты, проявляющиеся отеком мозга и гипертензионно-гидроцефальным синдромом, представляют угрозу не только заболевшему, но и его окружающим, как эпидемиологически опасные. С другой стороны, вторичные менингиты являются серьезным осложнением целого ряда бактериальных и вирусных заболеваний, и от их своевременной диагностики и своевременного адекватного лечения зависит выздоровление, а при туберкулезном и вторичных гнойных менингитах - и жизнь пациента.

Цель клинического практического занятия и его учебно-целевые задачи.

Цель: изучение симптомов и синдромов поражения оболочек головного мозга, особенно в клинике urgentных состояний

Задачи:

1. Изучить основные клинические проявления поражения оболочек головного мозга;
2. Овладеть приемами выявления менингеального синдрома;
3. Сформировать умение клинического обследования больного с менингеальным синдромом, дать клиническую оценку выявленных нарушений.
4. Изучить методику ликворологической диагностики.

2. Общие положения (теоретические сведения)

Мозговые оболочки

Головной и спинной мозг покрыты тремя мозговыми оболочками: (1) твердой (или пахименинкс) (*dura mater*), (2) паутинной (*arachnoidea*) и (3) мягкой (*pia mater*). Паутинная и мягкая оболочки объединяются под названием лептоменинкс.

Твердая мозговая оболочка состоит из двух слоев плотной соединительной ткани. Наружный слой является надкостницей и плотно прилегает к кости. Внутренний слой является собственно менингеальным слоем и обращен к очень узкому субдуральному пространству. Дуральные или менингеальные артерии пролегают между двумя слоями. Они относительно широки и не только кровоснабжают кости черепа со стороны твердой мозговой оболочки, но и служат стабилизаторами температуры, предохраняя мозг от перепадов температуры, которым подвергается довольно тонкий череп.

Средняя оболочечная артерия (*arteria meningea media*) является самой большой, располагается на всем протяжении боковой поверхности мозга. Она отходит от верхнечелюстной артерии, которая является ветвью наружной сонной артерии. Средняя оболочечная артерия входит в полость черепа через остистое отверстие (*foramen spinosum*).

Передняя оболочечная артерия (*arteria meningea anterior*) довольно мала и кровоснабжает медиальные части лобных отделов твердой мозговой оболочки и передние отделы серпа большого мозга. Она вступает в полость черепа впереди решетчатой пластинки

как ветвь передней этмоидальной артерии, которая в свою очередь является ветвью глазничной артерии и поэтому несет кровь из внутренней сонной артерии.

Задняя менингеальная артерия (*arteria meningea posterior*) кровоснабжает твердую мозговую оболочку задней черепной ямки и входит в ямку через яремное отверстие как ветвь восходящей глоточной артерии, начинающейся от наружной сонной артерии. Она поддерживается менингеальной ветвью вертебральной артерии. Важно помнить, что средняя мозговая артерия анастомозирует в орбите со слезной артерией — ветвью глазничной артерии, которая отходит от внутренней сонной артерии около внутреннего отверстия канала зрительного нерва. Вследствие такого анастомоза артерия сетчатки может получать кровь даже при закупорке ствола глазничной артерии.

Внутренний менингеальный слой твердой мозговой оболочки местами отстоит от ее наружного слоя, образуя дуральные синусы. Вдоль верхнего продольного и поперечного синусов он образует дубликатуру в виде серпа большого мозга (*falx cerebri*) и намета мозжечка (*tentorium cerebelli*). Он также образует серп мозжечка (*falx cerebelli*) между его полушариями, диафрагму седла (*diaphragma sellae*) и тройничную (Меккелеву) полость (*cavum trigeminale*), в которой располагается узел тройничного нерва (Гассеров узел). В области наружного края большого затылочного отверстия (*foramen magnum*) слои твердой мозговой оболочки полностью разделяются. Наружный слой продолжается в виде периоста, а менингеальный слой образует дуральный мешок спинного мозга. Пространство между двумя слоями здесь называется эпидуральным или экстрадуральным, хотя, строго говоря, это интрадуральное пространство. Оно содержит рыхлую соединительную ткань и внутреннее позвоночное венозное сплетение (*plexus venosus vertebralis interior*). В месте прохождения спинномозговых корешков через межпозвоночные отверстия оба слоя соединяются.

Дуральный мешок заканчивается на уровне второго поясничного позвонка, окружая конский хвост. Его каудальный конец продолжается в виде конечной нити (*filum terminate*), которая прикрепляется к периосту копчика в виде фиброзной копчиковой связки.

Твердая мозговая оболочка над мозжечковым наметом иннервируется ветвями тройничного нерва, тогда как под наметом она иннервируется ветвями верхних шейных спинальных нервов и блуждающего нерва. Чувствительные ветви твердой мозговой оболочки спинного мозга принадлежат задним корешкам спинальных нервов. Дуральные нервы состоят из миелиновых и безмиелиновых волокон, расположенных на всем протяжении твердой мозговой оболочки. Их концевые ветви, по-видимому, очень чувствительны к натяжению, поскольку любое растяжение твердой мозговой оболочки очень болезненно. Особенно чувствительны к боли чувствительные волокна нервов сопровождающих артерии. Считается, что головная боль имеет дуральное происхождение.

Паутинная оболочка - тонкое, но прочное образование состоит из наружной клеточной мембраны и внутреннего слоя соединительной ткани, к которой прикреплена рыхлая сеть тонких трабекул. Эта сеть подобно паутине оплетает субарахноидальное пространство. Поэтому сама оболочка названа была, паутинной (*arachnoidea*). Бессосудистая паутинная оболочка тонка и прозрачна. Она прочна и практически непроницаема для биологических веществ. Ее наружный слой представлен эндотелиоидными клетками, называемыми менинготелиальными или паутинными. Овальные ядра этих клеток плотно расположены в один, два или много слоев, обращенных к субдуральному пространству. Эти клетки являются источником возникновения эндотелиоматозного или

менинготелиоматозного типа менингиомы. Внутренний слой паутинной оболочки и ее субарахноидальные трабекулы покрыты клетками мезотелия, способными, отвечать на различные патогенные стимулы (например, образованием фагоцитов).

Паутинная оболочка не фиксирована к твердой, за исключением зон вдоль дуральных синусов, к которым она прикреплена с помощью ворсин или грануляции паутинной оболочки (Пахионовых грануляций, *granulationes arachnoideales*). Поскольку в субдуральном пространстве всегда находится небольшое количество прозрачной жидкости, паутинная оболочка может скользить относительно твердой без всякого трения. Таким образом, осцилляции полушарий мозга в полости черепа происходят без повреждения внемозговых кровеносных сосудов или самой мозговой ткани.

При выходе нервов из полости черепа или спинномозгового канала твердая и паутинная оболочки сопровождают их на небольшом расстоянии. Лучше всего это видно на примере зрительных нервов, поскольку там это расстояние является довольно протяженным. Твердая оболочка выстилает канал зрительного нерва. Когда она достигает орбиты, ее наружный слой становится надкостницей орбиты, а менингеальный слой прослеживается на всем протяжении зрительного нерва и прикрепляется к склере. Внутри этого дурального мешка находится арахноидальный мешок с соответствующими субдуральным и субарахноидальным пространствами — прямым продолжением внутричерепных пространств. Из-за таких анатомических особенностей внутричерепное субарахноидальное кровоизлияние может простирается кпереди вокруг внутриглазничного (орбитального) сегмента зрительного нерва, а в случае внутричерепной опухоли (например, менингиомы) вблизи отверстия зрительного канала последняя может свободно расти в субарахноидальное пространство вокруг орбитальной части зрительного нерва. С другой стороны, возможно метастазирование злокачественных опухолей глаза, таких как ретинобластома или меланоцитомы путем прорастания из орбитального в интракраниальное субарахноидальное пространство.

Экспериментальными исследованиями установлено, что паутинная оболочка в целом является одностороннепроницаемой мембраной (в направлении из субарахноидального пространства к внутренней поверхности твердой мозговой оболочки) для различных красителей, альбуминов, глобулинов сывороточного белка, аминокислот, фосфатов, коллоидного золота и клеток (эритроцитов). Наиболее высокой проницаемостью паутинная оболочка обладает в области выделительных каналов, расположенных в пределах лептоменингса

Мягкая мозговая оболочка состоит из тонкого эндотелиоподобного слоя мезодермальных клеток. В отличие от паутинной, мягкая оболочка выстилает все видимые и скрытые поверхности головного и спинного мозга, за исключением поверхности желудочков. Она везде фиксирована с помощью эктодермальной мембраны, образованной краевыми астроцитами. Эта пиаглиальная мембрана сопровождает все кровеносные сосуды идущие в вещество мозга или выходящие из нервной паренхимы и составляет периферическую границу периваскулярных пространств Вирхова-Робина.

Там, где субарахноидальные трабекулы прикрепляются к мягкой мозговой оболочке, они образуют плотную мембраноподобную сеть, иногда называемую эпипиальным слоем. Этот слой состоит из мелких мозговых сосудов и нервных волокон, более многочисленных по сравнению с твердой мозговой оболочкой. В отличие от дуральных нервов, они не

чувствительны к механическим, тепловым и электрическим раздражениям. Предполагают, что эти нервы реагируют на давление при натяжении или изменении тонуса стенок кровеносных сосудов.

В направлении от субарахноидального пространства к наружной пограничной пиальной мембране мягкая мозговая оболочка состоит из наружного (покровного) эндотелиального слоя и коллагеноволоконистой основы, имеет развитую собственную капиллярную сеть. На границе с астроцитами располагается базальная мембрана, в составе которой на субмикроскопическом уровне различимы осмиофильный и осмиофобный компоненты.

Субарахноидальное (лептоменингеальное) пространство заполнено циркулирующей цереброспинальной жидкостью (ликвором). Все кровеносные сосуды и нервы головного и спинного мозга омываются ликвором. Поэтому, при инфицировании лептоменингеального пространства кровеносные сосуды и нервы также вовлекаются в воспалительный процесс. Возможными причинами ишемического некроза ткани могут быть артериит и флебит.

Субарахноидальное пространство простирается от теменных отделов большого мозга вниз до конца конского хвоста в области копчика, где заканчивается спинальный дуральный мешок. Субарахноидальное пространство не сообщается с субдуральным. Поэтому лептоменингит обычно не распространяется в субдуральное пространство, если только инфекция не вызвана септическим тромбозом пересекающих его мозговых вен (мостовые вены). Последнее имеет место при менингите, вызванном *Haemophilus influenzae*. Субарахноидальное пространство является очень узким над извилинами в области крыши, орбиты и тенториума во время бодрствования при вертикальном положении головы. Те области, где субарахноидальное пространство особенно широко, называются цистернами. Непарная церебелломедулярная или большая цистерна (*cisterna magna*) расположена между миндалинами мозжечка и задней поверхностью продолговатого мозга. Практически весь желудочковый ликвор поступает туда через отверстие Мажанди. Эта цистерна достижима путем субокципитальной пункции через заднюю атлантоокципитальную мембрану. К этой процедуре прибегают иногда для выведения ликвора и введения воздуха в желудочковую систему для пневмоэнцефалографии.

Большая цистерна сообщается со спинальным субарахноидальным пространством, которое намного шире сзади спинного мозга, нежели спереди.

Вентрально большая цистерна свободно сообщается с понтомедулярными цистернами (*cisternae pontomedullares*), содержащих, помимо других структур, позвоночные артерии. Цистерны продолжаютя рострально в виде цистерны моста (*cisterna pontis*), простирающейся над всем основанием моста и содержащей основную артерию, тройничный нерв и, частично, отводящий нерв. На верхней границе моста эта цистерна переходит в базальную цистерну (*cisterna basalis*), которая ограничена по бокам верхними гиппокамповыми извилинами, включая их крючки. Сзади она ограничена межножковой ямкой, иногда называемой межножковой цистерной (*cisterna interpeduncularis*). Кпереди она достигает уровня хиазмы зрительного нерва. Эта передняя, хиазмальная часть основной цистерны включает в себя внутричерепные отрезки внутренних сонных артерий. Когда внутренние сонные артерии разветвляются на передние и средние мозговые артерии, цистернальное пространство сопровождает стволы этих артерий и образует, соответственно, межполушарную (по ходу передних мозговых артерий) (*cisterna interhemispherica*) и боковые

(по ходу средних мозговых артерий) цистерны (*cisternae fossae laterales cerebri*).

Межполушарная цистерна является непарной и простирается по наружной поверхности мозолистого тела вплоть до его валика. Там она соединяется с относительно большой цистерной вены Галена, называемой также поперечной цистерной (*cisterna transversus*). В ней находится шишковидная железа. Поперечная цистерна соединяется с большой цистерной через цистерну червя (*cisterna vermis*) и с базальными цистернами через охватывающие или обходящие цистерны (*cisternae ambiens*), которые расположены на поверхности среднего мозга и сопровождают задние мозговые артерии, базальные вены Розенталя и блоковые нервы.

Субарахноидальное пространство дифференцировано на системы цистерн, ликвороносных каналов и субарахноидальных ячеек. Ликвороносные каналы - сеть трубок диаметром от 5 до 20 мкм, являются главными путями движения ликвора. Субарахноидальные ячейки занимают все остальное пространство вне каналов. Арахноидэндотелиальные клетки, повсеместно выстилающие субарахноидальное пространство, обладают высокой фагоцитарной активностью.

В просветах цистерн и ликвороносных каналов располагаются артерии. Пульсируя, они смещаются, возвращаясь затем в исходное положение благодаря наличию стабилизирующего их аппарата, представленного особыми струнами.

Хиазмальная цистерна располагается спереди от межножковой.

Конечная цистерна (спинного мозга) расположена ниже места окончания спинного мозга в спинномозговом канале позвоночника (примерно на уровне L3 позвонка). Нужно помнить, что у новорожденного спинной мозг заканчивается на уровне L3 позвонка, тогда как у ребенка 5 лет уже на уровне L1-L2 позвонков.

Желудочки головного мозга

Парные боковые желудочки (первый и второй) расположены в полушариях мозга. В каждом из желудочков различают передний рог (в области лобной доли), задний рог (в области затылочной доли), нижний рог (в области височной доли), тело желудочка (в области теменной доли)

Третий желудочек расположен на средней линии между зрительными буграми. Соединен посредством отверстий Монро с боковыми желудочками и посредством водопровода мозга с четвертым желудочком

Четвертый желудочек сообщается через боковые отверстия Лушки с субарахноидальным пространством головного мозга, а через отверстие Мажанди с большой цистерной мозга.

Центральный спинномозговой канал является прямым продолжением четвертого желудочка.

Цереброспинальная жидкость (ликвор) и ее циркуляция

Цереброспинальная жидкость продуцируется сосудистыми сплетениями желудочков мозга, имеющими железистое строение. Всасывается вены мягкой оболочки мозга. Процессы продукции и всасывания ликвора протекают непрерывно, обеспечивая 4-5-кратный обмен цереброспинальной жидкости в течение суток. Всего в ликвороносных пространствах содержится около 150 мл ликвора. В полости черепа присутствует относительная недостаточность резорбции ликвора, а во внутрипозвоночном канале преобладает относительная недостаточность продукции ликвора.

При нарушении ликвородинамики между головным и спинным мозгом в полости черепа развивается чрезмерное накопление ликвора, а в субарахноидальном пространстве спинного мозга жидкость быстро всасывается и концентрируется.

Циркуляция ликвора зависит от пульсации сосудов мозга, дыхания, движений головы, интенсивности продукции и резорбции самого ликвора.

Схема циркуляции ликвора

Боковые желудочки мозга → Монроевы (межжелудочковые) отверстия → Третий желудочек мозга → Водопровод мозга → Четвертый желудочек мозга → Отверстия Лушки (латеральная апертюра четвертого желудочка) и Мажанди (срединная апертюра четвертого желудочка) → Большая цистерна и наружное субарахноидальное пространство головного мозга → Центральный канал и субарахноидальное пространство спинного мозга → Конечная цистерна спинного мозга

Функции цереброспинальной жидкости

- Механическая защита мозга
- Амортизация изменений осмотического давления
- Поддержание трофических и обменных процессов между кровью и мозгом

3. Объекты исследования, оборудование, материалы и наглядные пособия

1. Демонстрационные материалы, включенные в обучающую программу (таблицы, схемы).
2. Тесты первого уровня для определения исходного уровня знаний студентов, тесты второго уровня для оценки конечного уровня знаний.
4. Тематические больные.
5. Ситуационные задачи и эталоны ответов к ним.

4. Задание на работу (рабочее задание)

4.1. Во время самостоятельной работы студент должен изучить следующие теоретические разделы:

1. Оболочки головного и спинного мозга, их строение, взаимоотношения с окружающими структурами – костными, церебральными, межоболочечные пространства.

Желудочковая система головного мозга. Цереброспинальная жидкость - ликвор: функциональное значение, образование, циркуляция, реабсорбция.

Понятие о гематоэнцефалическом, гистогематическом и других барьерах.

2. Ликворологическая диагностика

Способы получения ликвора: люмбальная, субокципитальная, вентрикулярная пункция.

Показания, техника проведения, ограничения, противопоказания.

Ликворологические синдромы, состав цереброспинальной жидкости в норме и при основных патологических состояниях, белково-клеточная и клеточно-белковая диссоциации, диспротеинемии. Дифференциально-диагностические возможности ликворологической диагностики.

Ликвородинамические пробы – показания, методика проведения, ограничения и противопоказания.

3. Менингеальный и гипертензионный синдромы. Гидроцефалия.

Основные клинические проявления,

4. Хронические формы поражения мозговых оболочек – арахноидиты.

4.2. Во время занятия студент должен обследовать пациента с менингеальным синдромом для формирования умений выявления менингеального и гидроцефального синдрома.

4.3. По окончании занятия студент должен знать:

1. Клинику гидроцефалии в зависимости от этиопатогенеза, возраста.
2. Понятие о гипертензионном синдроме с этиопатогенетических позиций, клинические проявления, значение параклинических методов исследования.
3. Понятие дислокационных синдромов – тенториального вклинения и вклинения в большое затылочное отверстие.
4. Знание основных форм клинических нарушений.
5. Знание ликворологических синдромов: нормального состава ликвора и его изменений при основных патологических состояниях. Ликвородинамические пробы – показания, методика проведения, ограничения и противопоказания.
6. Лабораторные методы исследования ликвора: биохимические, микробиологические, иммунологические, кристаллографические. Протеинограмма и ее диагностическое и дифференциально-диагностическое значение.
7. Обоснование необходимости использования дополнительных методов обследования неврологических больных;
8. Эхоэнцефалографии, нейросонографии у детей;
9. Принципы и информативность рентгенологических методов диагностики: обзорной и прицельной рентгенографии, рентгеновской компьютерной томографии (КТ) головного и спинного мозга, магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного и спинного мозга, радиоизотопных методов исследования;
10. Информативность офтальмологического исследования.

5. Ход работы (порядок выполнения работы)

I Этап. Проверка исходного уровня знаний студентов проводится с помощью тестов 1-го уровня в форме письменного ответа на конкретные вопросы по теме.

II Этап. Разбор основных положений темы: знать характерные жалобы больных, особенности анамнеза, определить значение клинических менингеальных симптомов, механизм их возникновения, способов их выявления.

III Этап. Клинический разбор. Выявление и детализация жалоб, сбор анамнеза.

IV Этап. Отработка практических навыков обследования больного при менингеальном синдроме. Участие в проведении люмбальной пункции. Преподаватель поочередно контролирует студентов.

V Этап. Контроль конечного уровня знаний студентов осуществляется с помощью

тестов второго уровня и решения клинических задач.

В заключение занятия выставляется оценка, дается домашнее задание с установкой основной цели и указывается литература, необходимая для подготовки.

6. Содержание отчета

Карта курации пациента с менингеальным синдромом; ответы на тесты 2 уровня, решение клинических задач.

Вопросы к теме №8

1. Твердая мозговая оболочка.
2. Серп большого мозга (*falx cerebri*) и намет мозжечка (*tentorium cerebelli*), серп мозжечка (*falx cerebelli*), диафрагма седла (*diaphragma sellae*) и тройничная (Меккелева) полость (*cavum trigeminale*)
3. Особенности строения твердой мозговой оболочки спинного мозга.
4. Паутинная оболочка.
5. Мягкая мозговая оболочка.
6. Оболочечные пространства. Цистерны.
7. Желудочки головного мозга.
8. Ликвор, ликвропродукция, ликвороциркуляция, резорбция.
9. Функции ликвора: механическая защита мозга, амортизация изменений осмотического давления, поддержание трофических и обменных процессов между кровью и мозгом. Схема циркуляции ликвора.
10. Ликворологическая диагностика.
11. Гидроцефалия.
12. Принципы лечения гидроцефалии.
13. Гипертензионный синдром.
14. Дислокационные синдромы.
15. Оболочечный (менингеальный) синдром.
16. Диагностика и дифференциальная диагностика менингеального синдрома.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Неврология и нейрохирургия: учебник. В 2 томах. Том 1. Неврология. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 624 с.: ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970426043.html?SSr=17013354302031c42a27570>
2. Неврология и нейрохирургия: учебник. В 2 томах. Том 2. Нейрохирургия. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 424 с.: ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970426050.html?SSr=17013354302031c42a27570>
3. Нейрохирургия: учебник. Можаяев С.В., Скоромец А.А., Скоромец Т.А. - 2-е изд., перераб. и доп. 2009. - 480 с.: ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970409220.html?SSr=17013354302031c42a27570>
4. А.С. Никифоров, Е.И. Гусев. Общая неврология : учебное пособие. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 720 с. : ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970405154.html?SSr=17013354302031c42a27570>

5. А. С. Никифоров, Е. И. Гусев. Общая неврология / А. С. Никифоров, Е. И. Гусев. - 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 704 с. : ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970426616.html?SSr=17013354302031c42a27570>
6. Функционально-клиническая анатомия головного мозга : учебное пособие / И. В. Гайворонский, А. И. Гайворонский, С. Е. Байбаков.- СПб. : СпецЛит, 2010. - 216 с.: ил
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785299004328.html?SSr=17013354302031c42a27570>
7. Церебральный инсульт. Нейровизуализация в диагностике и оценке эффективности различных методов лечения: атлас исследований. Новикова Л.Б., Сайфуллина Э.И., Скоромец А.А. 2012. - 152 с.: ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970421871.html?SSr=17013354302031c42a27570>
- 8. Триумфов, А.В.** Топическая диагностика заболеваний нервной системы : краткое руководство / А. В. Триумфов .— 15-е изд. — М. : МЕДпресс-информ, 2007 .— 264 с. : ил. (2 шт)
- 9. Баркер, Barker R.A.** Наглядная неврология / Р. Баркер, С. Барази, М.Нил;пер. пер. с англ. Левицкого Г.Н.; под ред.Скворцовой В.И. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005 .— 136с. — (Экзамен на отлично) (29 шт.)

Клиническое практическое занятие №9.

Высшие мозговые функции и их расстройства: афазия, апраксия, агнозия, амнезия, деменция. Синдромы поражения отдельных долей головного мозга и полушарий

Введение

Высшие психические функции являются главнейшим человекообразующим фактором. Их становление в онтогенезе и роль в психосоциальной адаптации индивидуума является предметом современных научных исследований.

Цель клинического практического занятия и его учебно-целевые задачи.

Целью занятия является

Задачи работы:

1. Обсудить представление о системной организации психических функций, значении функциональной асимметрии полушарий мозга, ее роли в успешности самореализации человека в различных сферах деятельности. Особенности гностико-практической деятельности в зависимости от полушарного доминирования.
2. Определить роль коры больших полушарий головного мозга: основные принципы строения и функции, проблема локализации функций в мозге, история изучения вопроса.
3. Обсудить высшие мозговые (психические) функции: гнозис, праксис, формирование 2 сигнальной системы и связанных с ней импрессивной и экспрессивной речи, чтения, письма, счета – их роли в эволюции.
4. Изучить основные клинические расстройства высших корковых функций;
5. Изучить синдромы поражения лобных, теменных, височных и затылочных долей головного мозга.

Высшая нервная деятельность

Мозговой центр (состоит из "ядра" и "рассеянных элементов")

"Ядро"- морфологически однородная группа клеток с точной проекцией рецепторных полей

"Рассеянные элементы"- клетки и группы клеток, располагающиеся вне "ядра" и осуществляющие элементарный анализ и синтез

Зоны коры головного мозга

Первичные - проекционные зоны (чувствительные и двигательные), отвечающие за элементарные акты

Вторичные - проекционно-ассоциативные зоны, ответственные за операции гнозиса и праксиса

Третичные - участки перекрытия корковых представительств различных анализаторов, осуществляющие интегративную функцию

Интегративные уровни нервной системы

Первая сигнальная система - отвечает за первичные этапы праксиса и гнозиса

Вторая сигнальная система - отвечает за осмысленность действий человека и его речь

Третья сигнальная система - отвечает за прогнозирование различных актов, формирование перспектив и выбор первоочередных задач

Основные центры коры головного мозга

Лобная доля

Двигательный анализатор располагается в области передней центральной извилины и парацентральной дольки (поля 4, 6, 6А по Бродману).

Центр поворота головы и глаз в противоположную сторону располагается в области средней лобной извилины, премоторной области (поля 8, 9 по Бродману)

Лобно-мосто-мозжечковый путь начинается от задних отделов верхней лобной извилины (поле 8).

Моторный центр речи (Брока) располагается в области задней части нижней лобной извилины (поле 44 по Бродману).

Музыкальный моторный центр располагается впереди от моторного центра речи (поле 45).

Центр письменной речи располагается в области заднего отдела средней лобной извилины (поле 6 по Бродману).

Теменная доля

Центр поверхностной и глубокой чувствительности располагается в области задней центральной извилины (поля 1, 2, 3 по Бродману), верхней теменной области (поля 4, 7 по Бродману), кзади от задней центральной извилины (поля 7, 39, 40 по Бродману).

Центр праксиса располагается в области нижней теменной дольки слева и в области надкраевой извилины (поля 39, 40 по Бродману).

Анализатор интероцептивных импульсов располагается в области нижних отделов передней и задней центральных извилин.

Височная доля

Центр слухового анализатора располагается в области средней части верхней височной извилины (Гешля), поля 41, 42, 52 по Бродману.

Центр вестибулярного анализатора располагается в области нижних отделов наружных поверхностей височных долей (поля 20, 21).

Центр обонятельного анализатора располагается в области крючка и аммонова рога (поля 11А, 11Е).

Центр вкусового анализатора располагается в области крючка, аммонова рога, нижнего отдела задней центральной извилины (поле 43) и островка.

Акустико-гностический сенсорный центр речи (Вернике) располагается в области задних отделов верхней височной извилины слева (поля 22, 37, 42 по Бродману)

Центр распознавания звуков и мелодий располагается в области средней трети верхней височной извилины (поле 22).

Затылочная доля

Центр зрительного анализатора.

Поля 17, 18, 19 по Бродману.

Центр анализатора письменной речи (центр чтения) располагается на границе височной, затылочной и теменной долей (поле 39).

Исследование и нарушение корковых функций

Гнозис (узнавание)

Запас сведений об окружающем мире при постоянном сопоставлении с матрицей памяти.

Агнозия - нарушение процессов узнавания при сохранении чувствительности и сознания.

Тотальная агнозия - полная дезориентация человека.

Зрительная агнозия - нарушение узнавания предметов при зрительном восприятии.

Слуховая агнозия - нарушение узнавания предметов по производимому им шуму.

Сенситивная агнозия - нарушение узнавания предметов при контакте (астереогноз и пр.).

Вкусовая агнозия - нарушение узнавания предметов по вкусу.

Обонятельная агнозия - нарушение узнавания предметов по запаху.

Праксис

Целенаправленное действие.

Апраксия - нарушение целенаправленности и плана действий.

Моторная апраксия - больной не может выполнять действия по приказу и по подражанию, но выполняет их непреднамеренно.

Конструктивная апраксия - больной не может самостоятельно конструировать действие из последовательных двигательных актов, манипулировать предметами, но выполняет действия и по приказу, и по подражанию,

Идеаторная апраксия - не способен создавать качественно новые двигательные акты.

Апраксии возникают при поражении теменно-затылочно-височной области доминантного полушария (двусторонняя апраксия), субдоминантного полушария и мозолистого тела (у правой - левосторонняя апраксия).

Мышление

Логические операции с наглядно-образно-чувственными и словесными образами предметов.

Задержка умственного развития

Отставание в умственном развитии от своего возраста при сохранении способности к обучению на высоком уровне (при педагогической и социальной запущенности).

Олигофрения - нарушение умственного развития с ограничением способности к обучению.

Лёгкой степени (дебильность) - сохранение адекватного умственного развития на бытовом, житейском уровне.

Умеренной степени (имбицильность) - сохранение примитивных двигательных актов и навыков самообслуживания.

Тяжёлой степени (идиотия) - полное отсутствие речи и социальная дизадаптация.

Память

Различают механическую и смысловую память.

Компоненты памяти - запоминание (фиксация материала), хранение и вспоминание (воспроизведение информации). Нарушения памяти проявляются в виде амнезии,

гипомнезии, гипермнезии (усиление механической памяти) и появления ощущений "уже виденного (слышанного)" или "никогда не виденного (слышанного)".

На процессы запоминания и воспоминания влияют

1. Внимание.
2. Заинтересованность.
3. Эмоциональность.

РАССТРОЙСТВА ВОСПРИЯТИЯ

гиперестезии и гипестезии

сенестопатии

иллюзии

- зрительные
 - слуховые
 - тактильные
 - обонятельные
 - вкусовые
 - аффективные
- парейдолические

галлюцинации элементарные простые (фотопсии, акоазмы, гипнагогические, гипнопомпические)

галлюцинации истинные, псевдогаллюцинации (сложные), зрительные, слуховые, обонятельные, вкусовые, тактильные

галлюцинации аффективные

- аутометаморфопсия (нарушение «схемы тела»)
- психосенсорные и оптиковестибулярные расстройства
- метаморфопсии (микрופсия, макропсия)

деперсонализация и дереализация бредовые

аутопсихическая - чувство отчуждения психических функций, собственных эмоций, мыслей (чувство изменения внутреннего «Я», чувство обезличенности).

соматопсихическая чувство отчуждения организма в целом, отправления организма.

аллопсихическая чувство изменения восприятия окружающего мира, потеря эмоционального контакта с окружающим миром.

Парейдолические иллюзии, акоазмы, гипнагогические, гипнопомпические

иллюзии - искаженное восприятие реального объекта.

галлюцинации - восприятия, возникающие без наличия реального объекта, сопровождающиеся убежденностью в том, что данный объект в данное время действительно существует.

эйдетизм - след только что закончившегося возбуждения в каком-либо анализаторе в виде четкого и яркого образа.

сенестопатии - разнообразные неприятные ощущения в различных частях тела мигрирующего характера, трудно поддающиеся больным описанию.

дереализация - искаженное восприятие объективной реальности в целом или отдельных образов, их формы, величины, окраски и т. п.

деперсонализация - искаженное восприятие собственной личности в целом, отдельных качеств, а также частей тела.

микropsия - расстройство восприятия в виде уменьшения размеров окружающих предметов.

макрupsия - расстройство восприятия в виде увеличения размеров окружающих предметов.

дисмегалопсия (метаморфопсия) - расстройство восприятия в виде удлинения, расширения, скошенности, перекрученности вокруг оси окружающих предметов.

порropsия - расстройство восприятия в виде изменения расстояния, отделяющего предмет от больного при неизменных размерах самого объекта.

симптомы «уже виденного, слышанного» «никогда не виденного, не слышанного» - расстройства восприятия, возникающие пароксизмально, при котором незнакомая местность, помещение воспринимаются как давно знакомые и наоборот.

ИСТИННЫЕ ГАЛЛЮЦИНАЦИИ имеют реальную проекцию галлюцинаторного образа (реальная проекция — место в пространстве, которое с помощью органов чувств может быть воспринято), угрожающий или индифферентный характер галлюцинаторных образов, яркость, возможность заслониться, укрыться от галлюцинаторных образов, образность, звучность галлюцинаторных образов.

ПСЕВДОГАЛЛЮЦИНАЦИИ реальной проекции не имеют, характер галлюцинаторных образов навязанный, «сделанный», приглушенность, «размытость» галлюцинаторных образов, императивный или комментирующий характер «голосов» (для вербальных галлюцинаций)

РАССТРОЙСТВА СОЗНАНИЯ

По глубине: заторможенность, sopop, кома

По качеству: делирий, онейроид, аменция, сумеречное помрачение сознания

- амбулаторный автоматизм
- транс
- фуга
- сомнамбулизм
- синдром Ганзера

Делирий - нарушение ориентировки в месте, времени

Преобладающие расстройства восприятия яркие истинные зрительные галлюцинации и иллюзии

Преобладающие расстройства мышления бредовые идеи преследования, отношения

Преобладающие аффективные нарушения тревога, страх

Расстройства памяти амнезия отсутствует

Длительность часы

Выход из состояния постепенно с резидуальными явлениями

Онейроид Нарушение ориентировки в месте, времени, собственной личности

Преобладающие расстройства восприятия фантастические зрительные и слуховые псевдогаллюцинации

Преобладающие расстройства мышления фантастические бредовые идеи величия, воздействия

Преобладающие аффективные нарушения эйфория, «зачарованность»

Расстройства памяти гипомнезия

Длительность суток

Выход из состояния постепенный, растерянность (амнестическая спутанность сознания)

Аменция Нарушение ориентировки в месте, времени, собственной личности

Преобладающие расстройства восприятия отрывочные слуховые истинные и псевдогаллюцинации

Преобладающие расстройства мышления бессвязность, инкогеренция, отрывочные идеи преследования

Преобладающие аффективные нарушения аффект «недоумения», смена аффекта

Расстройства памяти амнезия

Длительность суток, недели

Выход из состояния постепенный

Сумеречное расстройство

Нарушение ориентировки в месте, времени

Преобладающие расстройства восприятия яркие зрительные и слуховые истинные галлюцинации

Преобладающие расстройства мышления бредовые идеи преследования

Преобладающие аффективные нарушения дисфория

Расстройства памяти амнезия

Длительность минуты, часы

Выход из состояния резкий

РАССТРОЙСТВА ЭМОЦИЙ

1. депрессия с бредом и суицидальными тенденциями

2. мания с бредом

3. паратимия (неадекватность эмоций)

4. амбивалентность

5. апатия

6. страх

7. тревога

8. «чувство потери чувств»

9. аутизм

10. эмоциональная лабильность – слабодушие, благодушие

депрессия (депрессивный синдром, меланхолия) - пониженное, мрачное настроение (тоска), сочетающееся с двигательной заторможенностью и замедлением ассоциативного процесса.

мания (маниакальный синдром) - повышенное, радостное настроение (эйфория), сочетающаяся с двигательным возбуждением и ускорением ассоциативного процесса.

эйфория - повышенное, беззаботное, неадекватно веселое настроение.

дисфория - злобно-гневливое настроение.

апатия - состояние эмоционального безразличия, равнодушия к самому себе или окружающей обстановке.

слабодушие - эмоциональная гиперестезия.

паратимия - неадекватный аффект, количественно и качественно не соответствующий вызвавшей его причине.

страх - чувство внутренней напряженности, связанное с ожиданием конкретных угрожающих событий, действий (страх проецируется вовне — страх острых предметов, животных и т. д.).

тревога - чувство внутренней напряженности, связанное с ожиданием угрожающих событий (тревога чаще не проецируется вовне — тревога за свое здоровье, за работу, за правильное выполнение действий и т. д.).

аутизм - замкнутость, отгороженность, «уход в себя».

тоска - тяжелое чувство напряжения, граничащее с болью, которое больные локализуют в области сердца (в отличие от тревоги сопровождается двигательной заторможенностью).

беспокойство - чувство напряженного ожидания надвигающегося несчастья (бесфабульное, беспредметное).

чувство потери чувств - мучительное чувство бесчувствия, переживание безвозвратной утраты возможности чувствования.

амбивалентность - одновременное сосуществование противоположных чувств.

ДВИГАТЕЛЬНО-ВОЛЕВЫЕ РАССТРОЙСТВА

1) двигательное возбуждение

- маниакальное
- кататоническое
- гебефреническое

2) ступор

- кататонический
- меланхолический (депрессивный)
- психогенный
- апатический

3) кататонический синдром

- стереотипии
- мутизм
- импульсивность
- парамимии
- каталепсия
- эхолалия
- эхопраксия
- амбигенность

стереотипии - частое, ритмичное повторение одних и тех же движений.

импульсивные действия - внезапные, бессмысленные, нелепые акты без достаточной критической оценки.

негативизм - проявление беспричинного отрицательного отношения ко всякому

воздействию извне в виде отказа, сопротивления, противодействия.

эхолалия, эхопраксия - повторение больным отдельных слов или действий, которые произносятся в его присутствии.

каталепсия (“симптом восковой гибкости”) - застывание больного в одной позе, возможность сохранять приданную позу в течение длительного времени.

4) абулия, парабулия

5) манерность

6) анорексия

7) импульсивные влечения

- клептомания

- пиромания

- дипсомания

- дромомания

8) паракинезии функциональные (гиперкинезы, астазия-абазия и др.)

сексуальные перверсии

гипобулия

парабулии (булимия, полифагия, полидипсии и др.)

гипербулия (возбуждение) нарушение поведения в виде двигательной расторможенности.

гипобулия (ступор) нарушение поведения в виде двигательной заторможенности.

РАССТРОЙСТВА ВНИМАНИЯ

1. истощаемость внимания

2. повышенная отвлекаемость внимания

3. инертность внимания

4. рассеянность внимания

РАССТРОЙСТВА ПАМЯТИ

1) гипомнезия

1) амнезии

- конградная

- ретроградная

- антероградная

- антероретроградная

- фиксационная

- кататимная

- перфорационная (палимпсесты)

2) парамнезии

- конфабуляции

- псевдореминисценции

- криптомнезии

- экмнезия

конфабуляции - обманы памяти, при которых больной приводит вымышленные, не имевшие места события.

псевдореминисценции - нарушение хронологии в памяти, при котором отдельные имевшие место в прошлом события переносятся в настоящее (в крайнем своем выражении проявляется экмнезией — «жизнью в прошлом»).

криптомнезии - расстройства памяти, при которых больной присваивает чужие мысли, действия себе.

палимпсесты - утрата способности воспроизводить отдельные детали, эпизоды, подробности, относящиеся к периоду интоксикации.

РАССТРОЙСТВА МЫШЛЕНИЯ

1) бредовые идеи

- бред отношения
- бред преследования
- бред физического воздействия
- бред величия
- бред ущерба
- бред ревности
- бред самообвинения, самоуничтожения
- ипохондрический бред
- нигилистический бред, бред отрицания
- бред изобретений и открытий
- бред реформаторства
- любовный, эротический бред
- сутяжный, кверулянтский бред
- бред высокого происхождения
- бред метаморфозы (интерметаморфозы)
- бред одержимости
- религиозный бред
- бред дисморфоманический

2) разорванность мышления

3) бессвязность мышления

4) инкогеренция

5) вербигерация

6) шперрунг

7) символизм

1) сверхценные идеи (реформаторства, изобретений, открытий, отношений, ревности, ущерба, ипохондрические, сутяжные, кверулянтские и др.)

2) контрастные навязчивости

3) резонерство

4) ускорение темпа мышления (до «скачки идей» - fuga ideorum)

5) замедление темпа мышления

6) ментизм

1) навязчивые идеи (обсессии)

2) навязчивые действия (компульсии)

3) навязчивые страхи (фобии)

- агорафобия
- клаустрофобия
- нозофобии (сифилофобия, канцерофобия и др.)
- танатофобия
- пантофобия
- фобофобия
- дисморфофобия
- ипохондрические навязчивые идеи

1) замедление темпа мышления

2) обстоятельность, ригидность, тугоподвижность мышления

3) персеверация

4) нарушение осмысления, анализа и синтеза, конкретность мышления

разорванность - расстройство мышления, при котором нарушается логическая связь в предложении при сохраненной грамматической (в речи проявляется шизофазией).

бессвязность - расстройство мышления, при котором нарушается логическая и грамматическая связи в предложениях (в речи проявляется паралогией и парафазией).

инкогеренция - расстройство мышления, при котором нарушается связь между слогами в произносимых словах.

вербигерация - расстройство мышления, при котором отмечается стереотипное повторение отдельных слов или слогов.

обстоятельность - расстройство мышления, при котором затрудняется образование новых ассоциаций вследствие преобладания предыдущих.

персеверация - расстройство мышления, при котором значительно (максимально) затрудняется образование новых ассоциаций вследствие длительного доминирования одной мысли, представления.

резонерство - «бесплодное мудрствование» (рассуждение ради рассуждения).

по темпу

ускорение мышления - увеличение количества ассоциаций в единицу времени.

«скачка идей» («fuga ideorum») - максимальное увеличение количества ассоциаций в единицу времени (в речи проявляется логореей).

ментизм «наплыв мыслей», «вихрь идей», увеличение количества ассоциаций в единицу времени, не сопровождающееся изменением речи больного, возникающее приступообразно и произвольно (разновидность ассоциативного автоматизма).

замедление мышления - уменьшение количества ассоциаций в единицу времени (в речи проявляется брадифазией).

шперрунг - «закупорка мыслей», «обрыв мыслей», внезапная остановка, перерыв ассоциативного процесса.

Ментизм и шперрунг можно одновременно рассматривать как нарушения мышления по темпу и стройности.

по продуктивности

навязчивые явления (ананказмы) - мысли, представления, воспоминания, действия, желания, страхи, возникающие помимо воли больного при полной критической оценке

чуждости и болезненности.

бредовые идеи - суждения и умозаключения, имеющие характер убежденности, возникающие на патологической основе и не поддающиеся коррекции (разубеждению) с отсутствием критического отношения к ним.

сверхценные идеи - идеи, возникающие в связи с реальной ситуацией, но в дальнейшем занимающие не соответствующее их действительному значению доминирующее положение в сознании больного, сопровождающиеся значительным эмоциональным напряжением и отсутствием критического отношения к ним.

Речь и ее нарушения

Классификация нарушений речи

Нарушение речи при органическом поражении головного мозга

Афазия - распад компонентов речи при поражении корковых речевых зон.

Алалия - системное недоразвитие речи при поражении корковых речевых зон в доречевом периоде.

Дизартрии - нарушение иннервации речевой мускулатуры.

Функциональные нарушения головного мозга

Заикание.

Мутизм.

Сурдомутизм.

Дефекты строения артикуляционного аппарата

Дислалия.

Ринолалия.

Задержка речевого развития (при соматической и педагогической запущенности)

Некоторые варианты нарушений речи

Сенсорная афазия Вернике

"Словесная глухота", нарушение понимания речи при поражении левой височной области (средних и задних отделов верхней височной извилины).

Варианты сенсорной афазии:

Акустико-гностическая сенсорная афазия При нарушении слухового гнозиса возникает искажение понимания смысла слов при отсутствии глухоты. Развивается при поражении задней части извилины Гешля левого полушария (поле 22 по Бродману) Обычно сочетается с нарушением моторной речи из-за нарушения контроля за собственной речью со стороны слухового анализатора.

Выявляются:

Большое количество ненужных слов в речи больного.

Логорея - чрезмерная говорливость.

Парафазии - неточное употребление слов

Персеверации - односложные ответы на различные по смыслу вопросы

Алексия - нарушение чтения.

Контаминации - слитное написание слов в предложении.

Акустико-мнестическая сенсорная афазия При нарушении памяти возникает трудность подбора нужных слов при сохранении грамматической структуры фраз. Развивается при поражении средней части извилины Гешля левого полушария (поля 37 и 21 по Бродману). Больной обычно понимает устную и письменную речь, но наблюдаются нарушения в письменной речи и вербальные парафазии (затруднения при назывании предметов, при которых не помогает подсказка первого слога)

Семантическая сенсорная афазия - затруднение понимания сложных логико-грамматических конструкций, при затруднении в произнесении слова подсказка первого слога помогает больному в произнесении последнего. Развивается при поражении височно-теменно-затылочной области левого полушария.

Моторная афазия Брока

Речевая апраксия, сочетание нарушения экспрессивной (устной) речи и письменной речи при сохранении ее понимания. Обычно нарушается и чтение (вслух). Проявляется наличием в речи больного однообразных предложений с преобладанием существительных и инфинитивных форм глаголов.

Выявляются

Литеральная парафазия - перестановка и пропуск отдельных звуков

Вербальная парафазия - замена одного слова другим, сходным по артикуляции, но различным по значению

Аграмматизмы - нарушения грамматического строя речи

Литеральные параграфии при письме

Вербальные параграфии

Паралексии и прочие нарушения чтения

Алалии

Развиваются у детей при поражении головного мозга в возрасте до 2,5 - 3,0 лет.

Сенсорная алалия - нарушение понимания обращенной речи при сохранении слуха (отсутствие речевого словаря), обязательно нарушается и моторная речь.

Моторная алалия - недоразвитие моторной речи при сохранении понимания обращенной речи.

Психопатологические симптомы поражения отдельных областей полушарий мозга

Механизмы возникновения психопатологических расстройств настолько сложны, что достоверно обнаружить зоны поражения полушарий головного мозга при том или иной симптоме или синдроме не представляется возможным. Несколько перефразируя известное высказывание А.Р.Лурия можно сказать, что «история изучения мозговой организации многих психических функций не имеет истории вообще».

Несомненно, что психопатологический симптом является реакцией всего мозга.

Но нейропсихологическими исследованиями выявлены и описаны клинические феномены, возникающие вследствие локальных поражений головного мозга.

По данным Н.Н. Брагиной и Т.А. Доброхотовой синдромов, объясняющихся специфическим локальными (полушарными) изменениями, гораздо больше. Приводится

разработанная этими авторами таблица синдромов, возникающих при избирательном поражении доминантного и субдоминантного полушарий мозга.

Пароксизмальные

- основным признаком является приступообразность возникновения. Эти состояния внезапно возникают и быстро обрываются

ЛЕВОПОЛУШАРНЫЕ

Галлюцинаторный

Наиболее часто возникают слуховые - словесные галлюцинации. Больные слышат голоса, окликающие их по имени или сообщающие что-либо. Галлюцинации могут быть множественными: больной слышит сразу много голосов, не может разобрать содержания того, что эти голоса говорят.

Синдромы речевых нарушений

Преходящие (моторные, сенсорные, амнестические) афазии, внезапно наступающие и быстро обрывающиеся. Такие преходящие нарушения речи в момент приступа возникают у больных еще в тот момент, когда вне пароксизмов не наблюдается никаких изменений речи.

Нарушения мышления

Чаще возникают два противоположных друг другу состояния:

«провалы мыслей» — ощущение пустоты в голове, будто бы «прекратилось образование мыслей» внешне в момент приступа больной выглядит тревожным, растерянным, на лице — выражение недоумения;

«насильственные мысли», «наплывы мыслей», «вихрь мыслей» — ощущение внезапного появления в сознании мыслей, не связанных по содержанию с текущей мыслительной деятельностью; иногда стремительно, «как молния», появляется множество мыслей «мешающих друг другу», «от этих мыслей пухнет голова»; ни одна мысль не завершается, не имеет законченного содержания; переживаются эти мысли с оттенком тягостности, насильственности, произвольности — невозможности освободиться от них до тех пор, пока не закончится приступ;

Нарушения памяти

Возможны два крайних варианта:

«провал воспоминаний» — беспомощность, несостоятельность вспомнить нужные слова, имена близких, даже свой возраст, место работы, сопровождается растерянностью, тревогой;

«насильственное воспоминание» — мучительно тягостное ощущение необходимости что-то вспомнить, но при этом остается недостижимым осознание того, что именно подлежит воспоминанию; такая недоступность осознания предмета воспоминания сочетается с тревожным ощущением, опасениями того, что с больным что-то «должно случиться»

Абсанс

Выключение больного из сознательной психической деятельности, которой он был занят до приступа. Поза, в которой застал больного приступ, сохраняется. Все признаки внимания в облике больного исчезают, взгляд становится неподвижным, лицо — «каменным». Длится мгновение и собеседник может принять вынужденную позу как естественную. Сам же больной не помнит о случившемся, на приступ абсанса, как правило, наступает полная амнезия. Долгое время приступы могут не замечаться самим больным и окружающими. Становятся очевидными по мере их усложнения за счет добавления речевых

и других феноменов

Психомоторные припадки

Длятся минуты, часы, редко — несколько дней. Впадая в приступ, больной продолжает быть активным. Совершает разнообразные действия, иногда — сложную и последовательную психомоторную деятельность. От сумеречных состояний сознания эти припадки отличаются малой целесообразностью и меньшей последовательностью действий: больные бросаются бежать куда-либо, начинают сдвигать с места чрезвычайно тяжелые предметы. Поступки и действия сопровождаются выкриками, обычно лишенными смысла. Поведение больного становится упорядоченным лишь по выходе из приступа, на который наступает амнезия

Сумеречное расстройство сознания

Внезапно наступающее и вдруг обрывающееся состояние измененного сознания, для которого характерна реализация сложной последовательной психомоторной деятельности, заканчивающейся социально значимым результатом, а также амнезия на приступ. Условно можно различать два варианта:

будучи в сумеречном состоянии сознания, больные продолжают реализовывать ту программу, которая была в сознании до наступления этого состояния;

впадая в сумеречное состояние сознания, больные совершают действия и поступки, никогда не бывшие в их намерениях, чуждые их личностным установкам; эти действия определяются психопатологическими переживаниями — галлюцинаторными, бредовыми, возникающими вместе с наступлением измененного состояния сознания. Первый вариант совпадает с состоянием, известным как амбулаторный автоматизм. При втором варианте возможны злоба, раздражение, гнев, агрессивность

Синдром эмоциональных, аффективных нарушений

Многие из перечисленных выше пароксизмальных состояний (преходящие афазии, насильственные мысли и воспоминания и т.д.), как правило, сопровождаются аффектом тревоги, растерянности. Возможны самостоятельные пароксизмы, в момент которых больные переживают аффект тревоги; на этот момент становятся суетливыми, двигательно беспокойными, нетерпеливыми. Выражают опасения: «что-то со мной должно случиться». Эти опасения всегда обращены в будущее.

ПРАВОПОЛУШАРНЫЕ

Галлюцинаторный

Ложные восприятия того, чего нет в действительности. Возможны зрительные, тактильные, слуховые, обонятельные, вкусовые галлюцинации. Слуховые выражаются в мнимых ритмических звуках — музыкальных мелодиях, природных шумах — пении птиц, шуме прибоя. Обонятельные и вкусовые галлюцинации, возникающие обычно при поражениях глубоких отделов височной доли правого полушария, имеют неприятный, тягостный характер.

Дереализационный

Восприятие окружающего мира измененным, лишенным реальности. У больных возможны разнообразные ощущения этой измененности: иной, чем есть в действительности, окраски мира; большей, чем привычно по прошлому опыту, яркости света; искажения пространственных очертаний, контуров, размеров, форм предметов (иногда разные по размерам, архитектурному решению дома и другие строения представляются сходными, не

различающимися между собой). Крайним вариантом дереализации можно считать ощущение обездвиженности, мертвости, обездвученности мира, когда все движущееся (включая окружающих людей) воспринимается больным обездвиженным.

Симптомы «уже виденного»

Мгновенное ощущение того, что сейчас развертывающаяся реальная ситуация «уже пережита», «уже видена», «уже слышана», хотя подобной ситуации в прошлых воспоминаниях не было.

«Никогда ни виденного»

Ощущение, противоположное предыдущему. Хорошо знакомая, много раз виденная, переживавшаяся ситуация воспринимается больным как «незнакомая», «никогда не виденная», чуждая.

«Остановка времени»

Мгновенное ощущение того, будто время «остановилось». Это ощущение обычно сочетается с крайним вариантом проявления дереализации. Цвета в восприятии больного становятся тусклыми; объемные, трехмерные предметы — плоскими, двухмерными. Больной при этом воспринимает себя будто утеравшим связи с внешним миром, окружающими людьми.

«Растягивание времени»

В ощущениях больного время переживается как «растягивающееся», более долгое, чем привычно ему по прошлому опыту. Это ощущение иногда сочетается с противоположными (по сравнению с предыдущим феноменом) изменениями восприятия всего мира. Плоское, двухмерное представляется объемным, трехмерным, «живым, движущимся», а серо-белое — цветным. Больной обычно становится расслабленным, благодушным или эйфоричным.

«Утеря чувства времени»

Ощущение, раскрываемое больным в других выражениях: «времени будто бы нет», «освободился от гнета времени». Этому всегда сопутствует измененное восприятие всего мира. Предметы и люди кажутся более контрастными, в эмоциональном восприятии больных — «более приятными».

«Замедление времени»

Ощущение, будто время «течет более медленно». Восприятие всего мира, движений людей и предметов изменяется. Люди представляются «кукольными неживыми», их речь — «казенной». Больные называют время «замедленным» на основании того, что движения людей воспринимаются замедленными, их лица — «угрюмыми».

«Ускорение времени»

Ощущение, противоположное предыдущему. Больному время представляется текущим более быстро, чем было ему привычно по прошлым восприятиям. В восприятии больного измененным воспринимается весь окружающий мир и собственное «Я». Мир будто «неестественен», «нереален», люди воспринимаются как «суетливые», очень быстро движущиеся. Хуже, чем в обычном состоянии, чувствуют свое тело. С ошибками определяют время суток и длительность событий.

«Обратное течение времени»

Ощущение, уточняемое больными в следующих выражениях: «время течет вниз», «время идет в обратном направлении», «я иду назад во времени». Измененным

воспринимается окружающий мир и собственное «Я» больного. Интересна грубая ошибочность воспроизведения давности уже пережитых событий; секунду — минуту назад состоявшиеся события воспринимаются как бывшие «давным-давно».

Ритмическая повторяемость переживаний

Многочисленное повторение (через равные промежутки времени) раз виденного или слышанного. Ситуация как реальность уже исчезла, но в сознании больного она как бы мелькает, переживается снова и снова, будто она еще есть в настоящем времени и пространстве.

Палинопсия

Обозначается еще как «визуальная персеверация». Этот феномен близок к предыдущему. Уже отсутствующая в реальной действительности ситуация как бы задерживается в поле зрения больного. У больных этот феномен может сочетаться с нарушением левого поля зрения, снижением или утерей топографической памяти.

Деперсонализационный

В рамках синдрома деперсонализации описаны различные варианты измененного восприятия собственного «Я». Могут восприниматься измененными соматическое или психическое «Я»; возможны сочетания того и другого.

Соматическая деперсонализация

Встречается чаще. Выражается в ином, чем привычно больному по прошлым восприятиям, переживании или ощущении собственного тела или различных его частей. Хуже чувствует все тело или только левые его части. При максимальной выраженности больным игнорируются (не воспринимаются) левые части тела, чаще рука; больной не пользуется левой рукой, если даже слабость в ней незначительна. Иногда нарушается ощущение целостности тела; оно (или отдельные его части) «увеличивается» или «уменьшается». Возможно ощущение множественности, например, больному представляется, что у него не одна (левая) рука, а несколько рук, при этом часто больной оказывается неспособным различать среди них свою собственную — ту, что есть в действительности

Психическая деперсонализация

Выражается в измененном переживании своего «Я», своей личности, взаимоотношений с окружающими, эмоционального контакта с людьми. Больные говорят, что лишаются чувств, теряют контакт со всеми окружающими людьми, употребляя при этом фразу: «ухожу в другое пространство, а все остаются в этом пространстве», «я становлюсь посторонним наблюдателем», без «всяких чувств» смотрю на то, что «происходит в этом пространстве».

Тотальная деперсонализация

Включает в себя измененность восприятия и соматического и психического «Я», которые как бы обретаются вновь, когда больной выходит из приступа. Описано одновременное возникновение ощущений «чуждости» собственного голоса, «физического расщепления тела на мельчайшие частицы», расщепление психического «Я»: «все части тела существуют в это время как бы самостоятельно и обладают своим «Я», помимо общего «Я».

Двухколейность переживаний

Состояние, когда больной продолжает воспринимать окружающую действительность; иногда воспринимается только то, что есть справа от больного. При этом возникает второй поток переживаний в виде непроизвольного оживления, как бы повторного проигрывания в

сознании какого-то конкретного отрезка времени. В своем сознании больной находится как бы одновременно в двух мирах: в реальном сейчас мире и в том мире, который был в прошедшем времени больного. Больной и себя идентифицирует в сознании, с одной стороны, с тем, какой он есть сейчас и здесь (в настоящем времени и пространстве), и с другой стороны, каким был в конкретном отрезке прошедшего времени.

«Вспышка пережитого»

Состояние, впадая в которое, больной перестает воспринимать то, что есть в действительности (в объективном настоящем времени и реальном пространстве) и в своем сознании как бы весь возвращается в какой-то отрезок прошедшего времени. В сознании больного проигрываются вновь все события, которые были в том прошлом, и переживаются они больным в их истинной последовательности. Больной воспринимает самого себя таким, каким был в том отрезке прошлого времени.

Онейроид

Имеется в виду кратковременное преходящее онейроидное состояние. Больной перестает воспринимать себя и окружающий мир такими, какими они есть в объективном времени и пространстве. В сознании больной переживает как бы иной, нереальный мир, чаще — мир фантастических событий (полеты в космос, встречи с инопланетянами). В ретроспективном (после выхода из приступа) описании больного иной мир выглядит лишенным пространственно-временных опор. В момент переживания онейроида больной часто испытывает ощущение невесомости. Оно близко к «гравитационным иллюзиям», описанным как субъективное переживание изменения массы собственного тела, что объясняется активизацией в коре головного мозга тех энграмм, в которых запечатлен приобретенный опыт субъективных ощущений при кратковременных изменениях веса тела.

Синдром эмоциональных и аффективных нарушений

Возможны три варианта нарушений: 1) приступы тоскливости, страха или ужаса (при височной локализации поражения), сочетающиеся с висцеро-вегетативными расстройствами, обонятельными и вкусовыми галлюцинациями; 2) эйфория с расслабленностью (при поражении теменно-затылочных отделов); 3) состояние безэмоциональности — преходящего перерыва аффективного тонуса (при височно-теменно-затылочном поражении), сочетающееся часто с явлениями дереализации и деперсонализации.

II. Непароксизмальные

ЛЕВОПОЛУШАРНЫЕ

Дисмнестический

В центре синдрома — ослабление словесной (вербальной) памяти. Больной забывает слова, имена, номера телефонов, действия, намерения и т.д. Забывание не доходит до степени невозможности воспроизведения нужной информации. У больного есть понимание дефекта и активное стремление к компенсации. Они заводят записные книжки, записывают все, что подлежит запоминанию.

Тревожная депрессия

Характеризуется тревогой и двигательным беспокойством, растерянностью. Больные находятся как бы в непрерывных поисках двигательного покоя: меняют положение, встают, садятся и вновь поднимаются, вздыхают, недоуменно озираются по сторонам, вглядываются в лицо собеседника. Высказывают опасения, что с ними что-то должно случиться.

Бредовый синдром

В центре синдрома — нарушение мышления с ошибками суждения, не поддающимися коррекции. Больные становятся все более подозрительными, недоверчивыми, тревожными. Подозревают окружающих в недоброжелательном к ним отношении, намерении нанести вред (отравить, изуродовать, плохо на них воздействовать). Внешне больной напряжен. Иногда отказывается от еды, лекарств.

Изменения речи

Еще до появления афазий может быть речевая аспонтанность с отсутствием побуждений к речевой деятельности или все более частыми становятся оговорки, когда больные одно слово заменяют другим и сами этого не замечают. Речь становится все менее развернутой, односложной.

Расстройства сна и сновидений

Отмечается урежение сновидений. Иногда отмечается больными исчезновение сновидений в качестве одного из признаков изменений их сна и сновидений.

Эмоциональные и личностные изменения

При поражении лобных отделов больные все менее инициативны, аспонтанны; височных — все более тревожны, напряжены, растеряны; наступает как бы повышение бдительности больных, они постоянно мобилизованы. При поражении задних отделов левого полушария обычно преобладает страдальческий оттенок в настроении больных.

ПРАВОПОЛУШАРНЫЕ

Конфабуляторная спутанность

Нарушение сознания, при котором больной дезориентирован в пространстве и во времени так, что реальную сейчас действительность воспринимает как бы через содержание прошлого времени. Это выражается в обильных конфабуляциях: как случившиеся только что (в стационаре) больной называет события, бывшие когда-то в прошлом и в каком-нибудь другом месте (на работе, дома и т.д.). Больные ничего из происходящего не запоминают. Могут быть двигательно беспокойными. Слова «здесь» и «теперь» для них лишаются смысла.

Корсаковский синдром

В состав синдрома обязательно входят дезориентировка в пространстве и во времени. Иногда больной дезориентирован и относительно собственной личности; амнезии — фиксационная, ретроантероградная; конфабуляции (в ответ на вопрос, например, о том, чем занимался больной утром, может назвать события, имевшие место много лет назад); ложные узнавания (в окружающих лицах больной «узнает» своих близких и называет их именами этих людей); эмоционально-личностные изменения (больные расслаблены, благодушны или даже эйфоричны, многоречивы, обнаруживают анозогнозию и, при очевидности полной беспомощности больных для всех окружающих, сами считают себя здоровыми); расстройства восприятия пространства и времени (так, утром больные могут сказать, что идет уже вечер; ошибаются в сторону удлинения в определении длительности событий). Корсаковский синдром часто сочетается с левосторонними гемипарезом, гемианестезией, гемианопсией, а также игнорированием левого пространства.

Левосторонняя пространственная агнозия

Характеризуется прекращением восприятия (игнорированием) событий, которые происходят слева от больного. Игнорируются больным все стимулы: зрительные, слуховые,

тактильные. Больные плохо чувствуют свое тело или вовсе его не воспринимают, чаще это относится к левым частям, особенно к левой руке. Игнорируют левую часть текста при чтении, левую часть бумаги при рисовании и т.д. Больные при этом эйфоричны, расслаблены; обнаруживается анозогнозия.

Тоскливая депрессия

Характеризуется тоской, двигательной и идеаторной заторможенностью. Такая триада симптомов возникает обычно при поражении височного отдела правого полушария. Больной малоподвижен, говорит тихо, медленно, лицо застывает в одном выражении.

Псевдологический

Больные проявляют тенденцию упоминать или даже подробно описывать как случившиеся с ними события, в действительности не имевшие места. Как правило, из таких псевдологических высказываний больные не извлекают никакой выгоды. Больные обычно многоречивы и благодушны, быстро вступают в контакт с окружающими людьми.

Эмоционально-личностные изменения

Наиболее часто и ярко выражена тенденция к преобладанию благодушного или эйфорического настроения, неадекватного состоянию больного, его тяжести. Снижается критика. Нередко неосознавание и отрицание своего заболевания, болезненности состояния — анозогнозия. Иногда эйфория в выраженной степени сочетается с двигательной активностью вплоть до расторможенности; больные веселы, многоречивы, подвижны, хотя могут обнаруживать левостороннюю гемиплегию, слепоту и другие признаки глубокой несостоятельности.

Расстройства сна и сновидений

Часты указания больных на увеличение числа сновидений: «впечатление такое, будто всю ночь вижу сны». Иногда отмечаются цветные сновидения. Больные нередко отмечают, что им бывает трудно отличить то, что было во сне от того, что происходило в действительности. У некоторых больных отмечается стереотипное повторение одного и того же сна.

Периодический психоз

Напоминает маниакально-депрессивный психоз, где периодически повторяются состояния, напоминающие гипоманиакальное и депрессивное. Отличаются они большей выраженностью не собственно эмоционального компонента, а общей активности; при «хороших» состояниях больные повышено активны, продуктивны, мало спят; при «плохих» состояниях — вялы, сонливы, утомляемы.

Основные параклинические методы диагностики

Параклинические методы диагностики патологии высшей нервной деятельности, к которым в относятся патопсихологические, психофизиологические, нейропсихологические, неврологические и некоторые другие методы, считаются дополнительными по отношению к основному — клиническому методу.

Использование параклинических методов осуществляется лишь на заключительном этапе диагностического поиска. Основной целью при этом становится формирование заключения о характере выявленных нарушений, поиск факторов, которые могли способствовать возникновению отмечаемых в клинике психопатологических феноменов, оценка этиопатогенетических механизмов выявленных расстройств и формулировка клинического диагноза.

Основной задачей параклинических методов является обнаружение изменений в определенных сферах психической деятельности, оценка их степени, оценка динамики течения процесса при различных типах психического реагирования.

Именно на выявление этих особенностей и направлено патопсихологическое исследование. Однако, определяя основную задачу параклинических методов в диагностике психических расстройств следует помнить о том, что разделение психической патологии на органическое и функциональное до определенной степени условно. Поскольку отсутствие на нынешнем этапе развития нейронаук существенных данных о специфических нарушениях деятельности головного мозга при различных заболеваниях не может рассматриваться как дифференциально-диагностический критерий данных болезней, хотя их связь с деятельностью мозга несомненна.

Параклинические методы диагностики психических заболеваний представляют собой обширный набор способов оценки деятельности головного мозга. Каждый из них представляет инструментарий какой-либо области науки. Владеть ими всеми врач не обязан, но умение подобрать необходимые при конкретной клинически выявленной патологии параклинические методы, обосновать необходимость их использования, верно трактовать полученные с их помощью результаты считается неотъемлемой составляющей деятельности врача.

Наиболее адекватной и важной вспомогательной методикой для процесса диагностики считается патопсихологическая диагностика. Ее принципы приведены ниже.

Патопсихологическая диагностика **использует батарею экспериментально-психологических методик-тестов**, в помощью которых возможна оценка функционирования как отдельных сфер психической деятельности, так и интегративных образований - типов темперамента, особенностей характера, личностных качеств, а это представляет большой интерес для врача любой специальности, в том числе и для проведения адекватной реабилитации.

Основные методы психологической диагностики при нарушении высшей нервной деятельности

Исследуемая сфера (психическая функция)	Психологическая методика
Расстройства восприятия	сенсорная возбудимость, пробы Ашафенбурга, Рейхартта, Липмана
Расстройства внимания	таблицы Шульте, корректурная проба, счет по Крепелину, методика Мюнстерберга
Расстройства памяти	тест десяти слов, пиктограмма
Расстройства эмоций	тесты Спилбергера, Люшера и др.
Расстройства мышления	тесты на классификацию, исключение, силлогизмы, аналогии, обобщение, ассоциативный эксперимент, проблема Эверье, пиктограмма
Расстройства интеллекта	тесты Равена, Векслера
Расстройства воли	
Расстройства сознания	

МЕТОДЫ НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди функций мозга только немногие могут быть объективно оценены традиционными для неврологии методами, большая часть функций коры и, что особенно важно, ее интегральная функция не могут быть оценены. Это в равной степени верно как для оценки функций целого мозга таких как память, внимание, эмоциональная сфера, мотивации и другие, так и локализованные такие, как письмо, счет, которые определяются довольно простыми и доступными любому специалисту методами, так и более сложные, такие как праксис в широком смысле.

Для исследования этих функций существуют специальные методы нейропсихологического обследования /НПО/, использование которых требует специальной подготовки и подходов существенно отличных от используемых в традиционной неврологии и психиатрии. При этом следует помнить так же и то, что только при комплексном использовании тестов различной модальности клиницист может получить АДЕКВАТНУЮ картину нарушений высших психических функций и их клиническую интерпретацию по характеру поражения головного мозга.

В настоящее время методика используется для оценки интеллектуального развития детей в процессе подготовки к школе, для экспертной оценки степени нарушения корковых функций в экспертизе трудоспособности у больных неврологического профиля с постинсультными расстройствами, при которых нередко с хорошим исходом двигательного дефекта сохраняется психоорганический синдром доминирующий в клинике и с трудом поддающийся количественной оценке без использования данного метода.

1. Исследование моторного праксиса

- выполнение задания по зрительному образцу
- выполнение задания по тактильному образцу
- перенос позы

2. Пространственного праксиса

- реализация простых поз
- использование предметов первой необходимости и реализация простых навыков
- действия с реальными предметами
- действия с воображаемыми предметами
- выполнение выразительных жестов
- подражание
- самостоятельное конструирование (конструктивный праксис)

- ориентация в собственном теле

3. Динамического праксиса

- смена положений
- графические пробы
- реципроктная координация
- оральный праксис

4. Слухо-моторные координации

- оценка ритмов
- воспроизведение по образцу

- воспроизведение по речевой инструкции
- 5. Исследование стереогноза
- 6. Исследование зрительного гнозиса
- 7. Исследование речевых функций
 - сенсорной
 - моторной (экспрессивной речи)
 - номинативной функции речи
- 8. Исследование слухо-речевой памяти
- 9. Рисование
- 10. Зрительная память
- 11. Чтение
- 12. Письмо
- 13. Счет
- 14. Интеллектуальные (интегративные) функции

РИТМОТЕСТИРОВАНИЕ

Методика предназначена для оценки ряда психических функций и в первую очередь для оценки состояния функции **АКТИВНОГО ВНИМАНИЯ - СПЕЦИФИЧЕСКОЙ И ПРИСУЩЕЙ ТОЛЬКО ЧЕЛОВЕКУ**. Данная функция обеспечивает развитие и эффективность ПРАКСИСА - целенаправленной деятельности человека, обучаемость. Установлена теснейшая связь активного внимания с функцией памяти, нарушение которого часто симулирует фиксационную амнезию или гипомнезию. Ослабление функции активного внимания является самой уязвимой из всех психических функций и при развитии любой патологии страдает в первую очередь.

Нарушение ритмической организации любой функции организма и является основой болезней регуляции.

Ритмотестирование позволяет выявить начальные, доклинические проявления дизритмии (преморбид). Оценивает зрелость нервной системы и соответствие календарному возрасту.

Стандартное исследование:

Пациенту разъясняется смысл проводимого исследования, пока он подтвердит, что понял смысл инструкций.

Предъявляется 3 серии по 20 световых стимулов со стандартным интервалом следования. В 2 сериях пациент следует за стимулом, в 3 серии воспроизводит по памяти предъявленный ритм.

Заключение по результатам методики:

Оценивается правильность выполнения, которая зависит от гностико-праксических и интеллектуально-мнестических характеристик пациента, латентный период, тренд и их среднеквадратические отклонения и их соответствие нормативным значениям, т.е. характер гностико-праксической деятельности и способности к обучению и формированию навыков.

Оценивается характер ритмической организации психической деятельности – «хода внутренних биологических часов». Наличие и степень десинхроноза.

МЕТОД ЦВЕТОВЫХ ВЫБОРОВ М.ЛЮШЕРА

Метод цветowych выборов лишен транскультуральных аспектов и не провоцирует в отличие от большинства вербальных и невербальных психологических тестов реакций защитного характера.

Методика выявляет не только осознанное, субъективное отношение испытуемого к цветowym эталонам, но также неосознанные реакции на них, что позволяет считать метод глубинным, проективным.

Определяет психоэмоциональное состояние человека и основные психологические проблемы и потребности, цель и способ ее достижения у данного пациента. Основан на анализе предпочтения тех или иных цветов 8-цветового ряда. В отличие от других психологических тестов, необременителен для обследуемого, не имеет психологической защиты характерной для вербальных психологических методик и тестов. Оценивает наличие и степень психологического напряжения, психологической дизадаптации или срыва адаптации.

Стандартное исследование:

Включает инструктаж обследуемого по правилам проведения теста и проведение тестирования по стандартной методике М. Люшера.

3. Объекты исследования, оборудование, материалы и наглядные пособия

1. Демонстрационные материалы, включенные в обучающую программу (таблицы, схемы).
2. Тесты первого уровня для определения исходного уровня знаний студентов, тесты второго уровня для оценки конечного уровня знаний.
4. Тематические больные.
5. Ситуационные задачи и эталоны ответов к ним.

4. Задание на работу (рабочее задание)

4.1. Во время самостоятельной работы (до занятия) студент должен изучить следующие теоретические разделы:

1. Психомоторное и речевое развитие ребенка, темпы развития речи, задержку развития речевых функций (алалия, дислалия, дисграфия, дислексия).
2. Изучить основные клинические расстройства:
агнозии (зрительные, слуховые, обонятельные); астереогнозис, анозогнозия, аутоагнозия;
апраксии (конструктивная, пространственная, идеомоторная);
афазии (моторная, сенсорная, амнестическая, семантическая);
память, дисамнестический синдром, корсаковский синдром;
внимание, интеллект и его расстройства; деменция, олигофрения.
3. Значение нейропсихологических исследований в неврологической клинике.

4.2. Во время занятия студент должен:

1. Усвоить последовательность и методики клинического обследования.
2. Овладеть приемами выявления нарушений психических функций.

3. Провести анализ полученных данных и сформулировать топический диагноз.
4. Изучить методики психологического тестирования и их правильную интерпретацию в оценке имеющихся нарушений.
5. Знать основные симптомы и синдромы нарушений высших психических функций.
6. Сформулировать топический диагноз.
7. Определить необходимость использования дополнительных методов обследования неврологических больных:
 - Электроэнцефалографии и методики исследования вызванных потенциалов;
 - Рентгеновской компьютерной томографии (КТ) головного и спинного мозга, магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного и спинного мозга, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии
8. Решать типовые задачи по теме.

4.3. В результате занятия студент должен:

Знать:

1. Основные психические функции и их ведущую роль в формировании личности.
2. Основные формы клинических нарушений.

Уметь:

1. Провести нейропсихологическое обследование с целью выявления у пациента изученных нарушений.
2. Дать клиническую оценку выявленных нарушений.
3. Сформулировать топико-диагностическое заключение о локальном или диффузном характере выявленных нарушений.

5. Ход работы (порядок выполнения работы)

I Этап. Проверка исходного уровня знаний студентов проводится с помощью тестов 1-го уровня в форме письменного ответа на конкретные вопросы по теме.

II Этап. Разбор основных положений темы (определить ведущую роль критики в оценке пациентами имеющихся нарушений психических функций и определить характерные жалобы больных, механизм их возникновения, особенности анамнеза, клинические нейропсихологические методы исследования). Устный опрос, ответы на вопросы самоконтроля.

III Этап. Клинический разбор. Выявление и детализация жалоб, сбор анамнеза.

IV Этап. Отработка практических умений нейропсихологического обследования. Преподаватель поочередно контролирует студентов.

V Этап. Контроль конечного уровня знаний студентов осуществляется с помощью тестов второго уровня и решения клинических задач.

В заключение занятия выставляется оценка, дается домашнее задание с установкой основной цели и указывается литература, необходимая для подготовки.

6. Содержание отчета

Протоколы нейро-психологического исследования, ответы на вопросы и тесты 2 уровня, решение клинических задач.

Вопросы к занятию по теме 9

1. Агнозия зрительная и ее формы
2. Агнозия слуховая и ее формы
3. Агнозии синтеза
4. Апраксии, их виды и диагностика
5. Суждение
6. Афазия моторная
7. Афазия сенсорная
8. Афазия амнестическая
9. Афазия семантическая
10. Алалия и дислалия
11. Дифференциальная диагностика моторной и амнестической афазии
12. Дифференциальная диагностика афазии и дизартрии
13. Восприятие и его нарушения
14. Внимание и его расстройства
15. Память и ее нарушения
16. Эмоции и их нарушения
17. Мышление и его нарушения
18. Интеллект и его нарушения

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Неврология и нейрохирургия: учебник. В 2 томах. Том 1. Неврология. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 624 с.: ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970426043.html?SSr=17013354302031c42a27570>
2. Неврология и нейрохирургия: учебник. В 2 томах. Том 2. Нейрохирургия. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 424 с.: ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970426050.html?SSr=17013354302031c42a27570>
3. Нейрохирургия: учебник. Можаяев С.В., Скоромец А.А., Скоромец Т.А. - 2-е изд., перераб. и доп. 2009. - 480 с.: ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970409220.html?SSr=17013354302031c42a27570>
4. А.С. Никифоров, Е.И. Гусев. Общая неврология : учебное пособие. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 720 с. : ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970405154.html?SSr=17013354302031c42a27570>
5. А. С. Никифоров, Е. И. Гусев. Общая неврология / А. С. Никифоров, Е. И. Гусев. - 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 704 с. : ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970426616.html?SSr=17013354302031c42a27570>
6. Функционально-клиническая анатомия головного мозга : учебное пособие / И. В. Гайворонский, А. И. Гайворонский, С. Е. Байбаков.- СПб. : СпецЛит, 2010. - 216 с.: ил
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785299004328.html?SSr=17013354302031c42a27570>
7. Церебральный инсульт. Нейровизуализация в диагностике и оценке эффективности

различных методов лечения: атлас исследований. Новикова Л.Б., Сайфуллина Э.И., Скоромец А.А. 2012. - 152 с.: ил.

<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970421871.html?SSr=17013354302031c42a27570>

8. Триумфов, А.В. Топическая диагностика заболеваний нервной системы : краткое руководство / А. В. Триумфов .— 15-е изд. — М. : МЕДпресс-информ, 2007 .— 264 с. : ил. (2 шт)

9. Баркер, Barker R.A. Наглядная неврология / Р. Баркер, С. Барази, М.Нил;пер. пер. с англ. Левицкого Г.Н.; под ред.Скворцовой В.И. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005 .— 136с. — (Экзамен на отлично) (29 шт.)

Рассмотрение этой группы вопросов призвано сформировать у студента клиническое мышление, тренировку способности к обобщению и умению пользоваться знаниями, полученными при изучении данного раздела клинической неврологии.

Особенно подчеркивается значение этого умения в любом разделе клинической медицины – топическая диагностика неврологии является эталоном врачебной логики и клинического мышления.

Вопросы к зачету

Поражение височной доли правой гемисферы головного мозга

Поражение височной доли левой гемисферы головного мозга

Поражение лобной доли правой гемисферы головного мозга

Поражение лобной доли левой гемисферы головного мозга

Поражение теменной доли правой гемисферы головного мозга

Поражение теменной доли левой гемисферы головного мозга

Поражение затылочной доли правой гемисферы головного мозга

Поражение затылочной доли левой гемисферы головного мозга

Синдромы поражения конвекситальной поверхности полушарий

Синдромы поражения медиальной поверхности полушарий

Синдромы поражения базальной поверхности полушарий

Синдром поражения супратенториальных образований

Синдром поражения субтенториальных образований

Синдромы поражения передней черепной ямки

Синдромы поражения средней черепной ямки

Синдромы поражения задней черепной ямки

Синдромы поражения экстрапирамидной системы

Синдромы поражения внутренней капсулы

Синдромы поражения ножек мозга

Синдромы поражения варолиева моста

Синдромы поражения продолговатого мозга

Синдромы поражения мозжечка

Синдромы поражения спинного мозга (поперечник, полупоперечник, структуры серого и белого вещества) на уровне C1-4

Синдромы поражения спинного мозга (поперечник, полупоперечник, структуры серого и белого вещества) на уровне C5-7

Синдромы поражения спинного мозга (поперечник, полупоперечник, структуры серого и белого вещества) на уровне C7-D1

Синдромы поражения спинного мозга (поперечник, полупоперечник, структуры серого и белого вещества) на уровне D2-5

Синдромы поражения спинного мозга (поперечник, полупоперечник, структуры серого и белого вещества) на уровне D6-8

Синдромы поражения спинного мозга (поперечник, полупоперечник, структуры

серого и белого вещества) на уровне D9-12

Синдромы поражения спинного мозга (поперечник, полупоперечник, структуры серого и белого вещества) на уровне L1-5

Синдромы поражения спинного мозга (поперечник, полупоперечник, структуры серого и белого вещества) на уровне S1-3

Синдромы поражения спинного мозга (поперечник, полупоперечник, структуры серого и белого вещества) на уровне S4-Coc1-3

Тазовые расстройства коркового уровня

Тазовые расстройства спинального уровня

Синдром тенториального вклинения

Синдром вклинения миндалин мозжечка (Синдром вклинения в большое затылочное отверстие)

Синдром мостомозжечкового угла

Синдром верхней глазничной щели (Толосы-Ханта)

Синдром поражения пирамидной кости (Градениго)

Менингеальный синдром (этиология, патогенез, клиника, дифференциальная диагностика)

Гипертензионный синдром (этиология, патогенез, клиника, дифференциальная диагностика)

Гидроцефальный синдром (этиология, патогенез, клиника, дифференциальная диагностика)

Ликвор, ликвородинамика, норма и патология

Офтальмо-неврологическое исследование

Отоневрологическое исследование

Речь и ее нарушения

Гнозис и его нарушения

Праксис и его нарушения

Память и ее нарушения

Интеллект, мышление и их расстройства

Эмоции, внимание и их нарушения

Сознание и его нарушения

Клиническое практическое занятие № 10-11.

Острые нарушения мозгового кровообращения. Дисциркуляторная энцефалопатия. Сосудистая деменция.

Введение. В настоящее время в России борьбе с инсультом и его последствиями придается большое значение. Созданы и оснащены современным диагностическим, лечебным и реабилитационным оборудованием нейрососудистые центры, которые показали свою эффективность. Знание этой патологии необходимо врачу любой специальности, т.к. первые признаки нарушений мозгового кровообращения теоретически могут появиться у любого пациента среднего и пожилого возраста.

Цель клинического практического занятия и его учебно-целевые задачи.

Цель: Сформировать современное представление об этиологии, патогенезе, клинических проявлениях, терапии и методах профилактики острых и хронических нарушений мозгового кровообращения.

Задачи:

1. Вспомнить анатомию и физиологию кровоснабжения головного мозга.
2. Изучить патофизиологию мозгового кровообращения при закупорке мозговых артерий и при артериальной гипертензии;
3. Изучить клинику преходящего нарушения мозгового кровообращения (транзиторной ишемической атаки) и ишемического инсульта;
4. Изучить этиологию, патогенез, клинику, диагностику, терапию и показания к хирургическому лечению кровоизлияния в мозг и субарахноидального нетравматического кровоизлияния.
5. Изучить диагностическую информативность параклинических методов диагностики острых нарушений мозгового кровообращения - КТ и МРТ, ультразвуковой доплерографии, ультразвукового дуплексного и триплексного сканирования, транскраниальной доплерографии, ангиографии.
6. Сформировать представление о принципах реабилитации больных, перенесших инсульт.
7. Дать представление о хирургическом лечении сосудистых поражений головного мозга, показаниях и принципах оперативных вмешательств при кровоизлиянии в мозг, аневризме головного мозга, стенозах и окклюзиях магистральных артерий головы.
8. Изучить этиологию, патогенез, клинические формы, диагностику, лечение и профилактику дисциркуляторной энцефалопатии.
9. Изучить кровоснабжение спинного мозга и нарушения спинального кровообращения.

2. Общие положения (теоретические сведения)

1. Кровоснабжение центральной нервной системы

Кровоснабжение головного и спинного мозга обеспечивается двумя взаимосвязанными системами - каротидной, из бассейна сонных артерий, и вертебральной, из бассейна подключичных артерий.

Особенности артериального кровоснабжения мозга

Крупные артериальные ветви идут только по поверхности мозга, а мелкие - отходят от них под углом 90° в ткань мозга.

Крупные артерии располагаются между париетальным и висцеральным листками паутинной оболочки мозга и неподвижно фиксированы ими.

В мозге не существует лимфатических узлов и лимфатических сосудов

Капилляры представляют собой тонкие нерастяжимые сосуды (не содержат мышечных волокон). Экссудация, транссудация и всасывание происходят в пре- и посткапиллярах.

Особенности венозного оттока от мозга

В венах, обеспечивающих венозный отток от мозговой ткани, нет клапанов, но между ними отмечается очень большое количество анастомозов.

Венозное давление в полости черепа соответствует внутричерепному давлению.

В обеспечении венозного оттока от мозга принимают участие мозговые синусы, образованные листками твердой мозговой оболочки. Выделяют восемь парных и пять непарных мозговых синусов. Синусы соединяются с наружными венами черепа при помощи диплоических вен.

Каротидная артериальная система

Слева начинается от дуги аорты, а справа от плече-головного ствола вместе с подключичной артерией отходят стволы правой и левой общих сонных артерий, разделяющихся впоследствии на внутреннюю сонную и наружную сонную артерии каждой из сторон. Правая и левая внутренние сонные артерии проникают в полость черепа через канал, располагающийся по обе стороны от турецкого седла и зрительного перекреста. В полости черепа внутренняя сонная артерия образует переднюю и среднюю мозговые артерии. A.cerebri anterior проходит по основанию мозга вперед. A.cerebri media проходит по Сильвиевой борозде. Передняя мозговая артерия анастомозирует со средней мозговой артерией своей стороны и передней мозговой артерией противоположной стороны при помощи a.communicans anterior.

Вертебральная артериальная система

От aa. subclaviae dextra et sinistra (правая и левая подключичные артерии) отходят aa. vertebrales dextra et sinistra (правая и левая позвоночные артерии), которые проходят канал поперечных отростков шейных позвонков (в норме на уровне С6), выходя из него на уровне первого шейного позвонка. Правая и левая вертебральные артерии отдают по две ветви, которые направляясь вниз и сливаясь между собой, образуют a. spinalis anterior (передняя спинномозговая артерия), обеспечивающую кровоснабжение спинного мозга. Направляясь вверх и сливаясь между собой, вертебральные артерии образуют a. basilaris, от которой впоследствии отходит задняя мозговая артерия. Правая и левая задние мозговые артерии анастомозируют друг с другом и с внутренней сонной артерией, обеспечивая связь каротидного и вертебрального артериальных бассейнов.

Система артериального кровоснабжения спинного мозга

Кровоснабжение спинного мозга осуществляется при помощи передней спинномозговой артерии, являющейся продолжением вертебральных артерий и двух задних спинномозговых артерий. Эти артерии, анастомозируя между собой, образуют систему

посегментарных артериальных колец, кровоснабжающих спинной мозг. Выделяют верхнюю (включает в себя все шейные и верхние грудные сегменты), среднюю (включает в себя грудные сегменты спинного мозга до восьмого грудного сегмента) и нижнюю (включает в себя все сегменты спинного мозга после восьмого грудного сегмента) системы артериальных колец.

Венозный отток от головного мозга

Венозный отток от головного мозга осуществляется через поверхностные (собирающие кровь от коры и белого вещества больших полушарий головного мозга) и глубокие (собирающие кровь от подкорковых ядер, внутренней капсулы и желудочков мозга) мозговые вены. Верхние поверхностные мозговые вены открываются в верхний сагиттальный синус, нижние поверхностные мозговые вены - в поперечный синус головного мозга. Глубокие мозговые вены открываются в вену Галена (*v.cerebri magna Galeni*) и далее в прямой синус головного мозга. Из синусов кровь попадает во внутренние яремные и позвоночные вены и далее, через *v. brachiocephalica*, в верхнюю полую вену.

Венозный отток от спинного мозга

Венозный отток от спинного мозга осуществляется при помощи корешковых, центральных и наружных вен через эпидуральные передние и задние позвоночные сплетения в систему позвоночных, межреберных и поясничных вен и далее в нижнюю полую вену.

2. Альтернирующие синдромы разделяют соответственно локализации очага поражения в мозговом стволе:

- а) бульбарные — при поражении продолговатого мозга;
- б) понтинные — при поражении моста;
- в) педункулярные — при поражении ножки мозга

Бульбарные альтернирующие синдромы

Синдром Джексона, или *hemiplegia alternans hypoglossica*, характеризуется ипсилатеральными симптомами периферического паралича подъязычного нерва - отклонение языка в сторону поражения, иногда фасцикулярные подергивания в языке, развивающаяся спустя некоторое время гемиатрофия языка, реакция перерождения при электромиографическом исследовании и контралатеральной гемиплегией (гемипарезом).

Синдром Авеллиса характеризуется ипсилатеральными симптомами поражения языкоглоточного и блуждающего нервов - паралич (парез) мягкого неба и голосовой связки стороне очага, дисфагия, дизартрия и дисфония и контралатеральной гемиплегией (гемипарезом).

Синдром Бабинского — Нажотта проявляется ипсилатеральными мозжечковыми симптомами в виде гемиатаксии, гемиасинергии, латеропульсии (в результате поражения нижней ножки мозжечка, оливомозжечкового пути), миозом или синдромом Бернара — Горнера и контралатеральной гемиплегией и гемианестезией.

Синдром Шмидта складывается из симптомов ипсилатерального поражения языкоглоточного, блуждающего, добавочного нервов - паралич (парез) голосовой складки, мягкого неба, трапециевидной и грудино-ключично-сосцевидной мышц на стороне очага поражения, и контралатерального гемипареза конечностей.

Синдром Валленберга—Захарченко характеризуется появлением ипсилатеральных

симптомов поражения блуждающего нерва (паралич или парез мягкого неба и голосе складки), тройничного нерва (расстройство чувствительности на лице по сегментарному и симпатических волокон глаза (синдром Бернара — Горнера), спинальных (гемиатаксия, гипотония, асинергия), а при обширном очаге с поражением ретикулярной формации продолговатого мозга — расстройство дыхания, сердечно-сосудистой деятельности, контралатерально, вследствие поражения спиноталамического тракта в боковом канатике продолговатого мозга, выявляется гемианалгезия и гемитерманестезия от уровня С₃ или ниже; при поражении пирамидного пути — гемиплегия (редко).

Описано 5 типов синдрома Валленберга - Захарченко:

- 1) альтернирующая ипсилатеральная гемианалгезия лица, паралич мягкого неба, голосовой связки, синдром Горнера и атаксия на стороне очага, контралатерально - гемианалгезия туловища.
- 2) альтернирующая гемианалгезия, паралич мягкого неба и голосовой связки, синдром Горнера, атаксия на стороне очага, парез VI и VII нервов (на стороне очага);
- 3) альтернирующая гемианалгезия, паралич мягкого неба, голосовой связки, синдром Горнера, атаксия на стороне очага, триплегия или перекрестная гемиплегия;
- 4) контралатеральная гемианестезия, ипсилатеральные паралич мягкого неба, голосовой связки, синдром Горнера, атаксия;
- 5) ипсилатерально паралич мягкого неба, голосовой связки, синдром Горнера и атаксия, расстройство чувствительности на лице с обеих сторон и контралатерально на туловище и конечностях

Синдром Тапия — проявляется симптомами ипсилатерального поражения добавочного и подъязычного нервов - паралич грудино-ключично-сосцевидной и трапециевидной мышц, периферический паралич подъязычного нерва, контралатеральная гемиплегия.

Синдром Глика характеризуется появлением ипсилатеральных симптомов поражения лицевого нерва (периферический паралич мимических мышц с их спазмом); блуждающего нерва с дисфагией, глазничной ветви тройничного нерва (боль в супраорбитальной области) и зрительного нерва (амавроз или понижение зрения) на стороне очага, а контралатерально развивается гемиплегия в результате поражения пирамидного пути.

Синдром Волештейна проявляется ипсилатеральным преходящим параличом голосовой связки, а на контралатерально — гемианестезией.

Синдром Раймона развивается при очагах в нижних отделах ствола с вовлечением чувствительного ядра тройничного нерва - анестезия в области лица и контралатеральной гемигипестезией (иногда расстраивается только поверхностная чувствительность).

Синдром Бернара-Горнера не относится к альтернирующим, но может проявляться в других альтернирующих синдромах – обусловлен поражением проводников симпатической иннервации глаза и проявляется псевдоптозом, миозом, энофтальмом, ксерофтальмией, гиперемией лица с ангидрозом и повышением кожной температуры, при длительном существовании развивается депигментация радужки.

Понтинные альтернирующие синдромы.

Синдром Мийяра — Гюблера, или hemiplegia alternans facialis, проявляется ипсилатеральным периферическим параличом лицевого нерва и контралатеральной

спастической гемиплегией. Развивается при поражении нижнего отдела моста.

Синдром Бриссо — Сикара характеризуется ипсилатеральным спазмом мимических мышц (ирритация мотонейронов ядра лицевого нерва) и контралатеральным спастическим гемипарезом (гемиплегией).

Синдром Фовилля — абдуцентно-фациальная альтернирующая гемиплегия — проявляется ипсилатеральным поражением лицевого (периферический паралич мимических мышц) и отводящего (сходящееся косоглазие) нервов в сочетании с параличом взора на сторону патологического очага (мостовой паралич взора) и контралатеральной гемиплегией, а иногда и гемианестезией (поражение медиальной петли).

Синдром Реймона — Сестана проявляется параличом (парезом) взора и контралатеральными гемипарезом, гемианестезией, атаксией и хореоатетозом.

Синдром Реймона — Сестана может проявляться параличом взора и альтернирующими нарушениями чувствительности. На лице чувствительность нарушена по сегментарному типу вследствие поражения чувствительного ядра тройничного нерва на стороне очага, а на туловище и конечностях — на противоположной стороне (поражение медиальной петли и спиноталамического пути).

Синдром Гасперини - ипсилатеральным вовлечением V, VI, VII, VIII и контралатеральной геми(ан)гипестезией, иногда гемипарезом.

Педункулярные альтернирующие синдромы.

Синдром Вебера характеризуется ипсилатеральным параличом глазодвигательного нерва (птоз, расходящееся косоглазие, мидриаз) и контралатеральной гемиплегией с парезом мышц языка и лицевого по центральному типу (поражение кортико-нуклеарного пути). Синдром развивается при патологических процессах на основании ножки большого мозга.

Синдром Бенедикта включает ипсилатеральный паралич глазодвигательного нерва и контралатеральный хореоатетоз и интенционный тремор конечностей (поражение красного ядра и мозжечково-красноядерного пути).

Синдром Нотнагеля включает ипсилатеральную триаду симптомов: мозжечковую атаксию, паралич глазодвигательного нерва, расстройство слуха (односторонняя или двусторонняя глухота центрального происхождения). Иногда могут наблюдаться гиперкинезы (хореоформные или атетоидные), и контралатеральный паралич конечностей, центральный паралич лицевого и подъязычного нервов.

Синдром Клода характеризуется ипсилатеральным параличом глазодвигательного нерва и мозжечковой атаксией (дискоординация и асинергия), контралатерально мышечная гипотония на противоположной стороне. Иногда присоединяется дизартрия и дисфагия.

Синдром Фуа – верхний синдром красного ядра - складывается из ипсилатеральных мозжечковых симптомов, интенционного тремора, хореоатетоидных движений, контралатеральных расстройств чувствительности и изменения полей зрения.

Синдром Монакова - ипсилатеральное поражение III (птоз и др.), контралатерально гемипарез, геми(ан)гипестезия, экстрапирамидные нарушения - хореоатетоз.

Экстрацеребральные альтернирующие синдромы.

Оптико - гемиплегический синдром [Радовичи и Ласко (A. Radovici, F. Lasco) проявляется нарушением функции зрительного нерва (амавроз) и контралатеральной спастической гемиплегией. Синдром патогномоничен для тромбоза внутренней сонной артерии и ее ветвей. При этом вследствие нарушения кровообращения в глазничной артерии

возникает нарушение зрения, в средней мозговой артерии — гемиплегия или гемипарез.

Вертиго - гемиплегический синдром при дисциркуляции в системе подключичной артерии характеризуется головокружением и шумом в ухе в результате нарушения кровообращения во внутренней слуховой артерии (ветвь передней нижней мозжечковой артерии) на стороне очага контралатеральной гемиплегией (гемипарезом) вследствие расстройства кровообращения в ветвях сонной артерии.

Асфигмо-гемиплегический синдром возникает при закупорке общей сонной артерии или плечевого ствола. При этом на стороне поражения отсутствует пульсация этих сосудов и их ветвях, а на противоположной стороне — гемиплегия (гемипарез).

Топико-диагностическое значение альтернирующих синдромов.

Изучение признаков поражения черепно-мозговых нервов и других очаговых симптомов при развитии альтернирующих синдромов позволяет определить локализацию и границы очага, установить топический диагноз. Так, синдром Джексона возникает при тромбозе передней спинномозговой артерии или ее ветвей; синдром Авеллиса — при поражении ветвей артерии боковой ямки продолговатого мозга; синдром Бабинского — Нажотта — артерии боковой ямки нижней задней мозжечковой артерии, так же как и синдром Валленберга — Захарченко, развивающийся при поражении позвоночных артерий (при обширном очаге в дорсолатеральном отделе продолговатого мозга); синдром Фовилля — при тромбозе основной артерии; синдром перекрестной гемиплегии — при очаге в области перекреста пирамидных путей вслед тромбоза спинобульбарных артериол. Синдромы Клода и Фуа развиваются при поражении передней и задней артериол красного ядра (ветви задней мозговой артерии); синдром Клода поражении глазодвигательного нерва и заднего отдела красного ядра (нижний синдром красного ядра), а синдром Фуа — при изолированном поражении переднего отдела красного ядра (верхний синдром красного ядра) без вовлечения в процесс глазодвигательного нерва. Синдром Бенедикта возникает при локализации очага в медиально-дорсальном отделе среднего мозга (пирамидный путь остается интактным) — поражение интерпедункулярных или центральных ветвей. Синдром Нотнагеля обусловлен поражением покрывки среднего мозга — нарушение кровообращения в циркуферентных и ретроамиллярных артериях; синдром Реймона — Сестана — при поражении покрывки моста.

Изучение динамики симптомов позволяет определить характер патологического процесса. Так, при ишемическом размягчении ствола мозга в результате тромбоза ветвей позвоночных артерий, основной или задней мозжечковой артерии альтернирующие синдромы развиваются постепенно, не сопровождаясь утратой сознания, и границы очага соответствуют зоне нарушения васкуляризации. Гемиплегия или гемипарез при этом обычно бывают спастическими, при кровоизлиянии в ствол альтернирующий синдром может быть атипичным за счет отека и вторичных реактивных изменений, при остро развивающихся понтинных процессах часто развивается рвота, нарушения дыхания и сердечной деятельности, гемиплегия с диасхизальными симптомами.

При наличии очага поражения в **мосту** головного мозга или в продолговатом мозге альтернирующий синдром может сочетаться с расстройством дыхания, нарушением деятельности сердца и тонуса сосудов, рвотой (бульбарный паралич, псевдобульбарный паралич).

Поражение пирамидного пути в **спинном** мозге сопровождается центральным

параличом или парезом, развивающимся ниже уровня поражения на стороне патологического очага. Поражение половины поперечника спинного мозга проявляется синдромом Броун-Секара.

3. ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ (Инфаркт мозга)

В настоящее время формируется представление об ишемическом инсульте как о патологическом состоянии, представляющем собой не отдельное и особое заболевание, а эпизод, развивающийся в рамках прогрессирующего общего или локального сосудистого поражения при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы. у больных с ишемическим инсультом обычно обнаруживают общее сосудистое заболевание: атеросклероз, артериальную гипертензию, заболевания сердца (ишемическую болезнь сердца, ревматический порок, нарушения ритма), сахарный диабет и другие формы патологии с поражением сосудов.

К инсультам относят острые нарушения мозгового кровообращения, характеризующиеся внезапным (в течение минут, реже часов) появлением очаговой неврологической и/или общемозговой симптоматики, сохраняющейся более 24 ч или приводящей к смерти больного в более короткий промежуток времени вследствие причины цереброваскулярного происхождения. При ишемическом инсульте причиной развития патологического состояния бывает острая фокальная ишемия мозга. Если неврологическая симптоматика регрессирует в течение первых 24 ч, патологическое состояние определяют как транзиторную ишемическую атаку и не относят к ишемическому инульту, но вместе с последним относят к группе острых нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу.

Коды по МКБ-10:

I63.0. Инфаркт мозга вследствие тромбоза прецеребральных артерий.

I63.1. Инфаркт мозга вследствие эмболии прецеребральных артерий.

I63.2. Инфаркт мозга вследствие неуточнённой закупорки или стеноза прецеребральных артерий.

I63.3. Инфаркт мозга вследствие тромбоза мозговых артерий.

I63.4. Инфаркт мозга вследствие эмболии мозговых сосудов.

I63.5. Инфаркт мозга вследствие неуточнённой закупорки или стеноза мозговых артерий.

I63.6. Инфаркт мозга вследствие тромбоза вен мозга, непиогенный.

I63.8. Другой инфаркт мозга.

I63.9. Инфаркт мозга неуточнённый.

I64. Инсульт, неуточнённый как кровоизлияние или инфаркт.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Выделяют первичные (развитие у данного больного впервые в жизни) и вторичные (развитие у больного, ранее перенёсшего ишемический инсульт) случаи инсульта. Выделяют также смертельный и несмертельный ишемический инсульт. В качестве временного промежутка для подобных оценок в настоящее время принят острый период инсульта - 28 дней с момента появления неврологической симптоматики (ранее был 21 день). Повторное ухудшение и смерть в указанный промежуток времени рассматривают как первичный случай и смертельный ишемический инсульт. Если больной пережил острый период (более 28 дней), инсульт рассматривают как несмертельный, а при новом развитии ишемического инсульта

последний определяют как повторный. Цереброваскулярные заболевания во всём мире занимают второе место среди всех причин смерти и бывают главной причиной инвалидизации взрослого населения. По данным ВОЗ, в 2002 г. в мире от инсульта умерли около 5,5 млн человек. Заболеваемость инсультом значительно варьирует в различных регионах - от 1 до 5 случаев на 1000 населения в год. Невысокую заболеваемость отмечают в странах Северной и Центральной Европы (0,38-0,47 на 1000 населения), высокую - в Восточной Европе. В Российской Федерации заболеваемость инсультом среди лиц старше 25 лет составила $3,48 \pm 0,21$, смертность от инсульта - $1,17 \pm 0,06$ на 1000 населения в год. В США частота инсульта среди жителей европеоидной расы составляет 1,38-1,67 на 1000 населения.

За последнее десятилетие во многих странах Западной Европы заболеваемость и смертность от инсульта снизились, но ожидают, что вследствие демографического старения населения и недостаточного контроля над основными факторами риска количество пациентов с инсультом будет увеличиваться. Исследования, проводимые в странах Европы, показывают чёткую связь между качеством организации и оказания медицинской помощи больным с инсультом и показателями смертности и инвалидизации. Доля острых нарушений мозгового кровообращения в структуре общей смертности в России составляет 21,4%. Смертность от инсульта среди лиц трудоспособного возраста увеличилась за последние 10 лет более чем на 30% (41 на 100 000 населения). Ранняя 30-дневная летальность после инсульта составляет 34,6%, а в течение года умирают приблизительно 50% больных, то есть каждый второй заболевший.

Инсульт - преобладающая причина инвалидизации населения (3,2 на 1000 населения). По данным Национального регистра инсульта, 31% пациентов, перенёсших инсульт, нуждаются в посторонней помощи для ухода за собой, 20% не могут самостоятельно ходить. Лишь 8% выживших больных могут вернуться к прежней работе.

Национальный регистр инсульта (2001-2005) показал, что смертность от инсульта в России достоверно коррелирует с заболеваемостью ($r=0,85$; $p<0,00001$), однако если уровень заболеваемости инсультом между регионами страны различается максимум в 5,3 раза, то различия в смертности составляют 20,5 раза. Это свидетельствует о разном качестве медицинской помощи в разных регионах, что подтверждается различиями показателей госпитальной летальности между регионами более чем в 6 раз.

ПРОФИЛАКТИКА

Основная цель системы профилактики инсульта - снижение общей заболеваемости и уменьшение частоты летальных исходов. Мероприятия, направленные на первичную профилактику инсульта, базируются на популяционной социальной стратегии профилактики цереброваскулярных заболеваний на государственном уровне (массовая стратегия) и медицинской профилактике (стратегия высокого риска). Массовая стратегия заключается в достижении позитивных изменений у каждого человека в общей популяции посредством воздействия на модифицируемые факторы риска. Стратегия высокого риска предусматривает раннее выявление больных из групп высокого риска по развитию инсульта (например, с артериальной гипертензией или гемодинамически значимым стенозом внутренней сонной артерии) с последующим проведением превентивного медикаментозного и (при необходимости) сосудистого хирургического лечения, позволяющего снизить заболеваемость инсультом на 50%. Профилактика инсульта должна быть индивидуальной и включать немедикаментозные мероприятия, целенаправленное медикаментозное или

ангиохирургическое лечение. Усилия по оздоровлению нации определяются 4 основными стратегиями: выработкой национальной политики, укреплением организационно-кадрового потенциала, распространением информации и обучением врачей первичного звена.

Массовая (популяционная) стратегия направлена на информирование населения о модифицируемых факторах риска, связанных с образом жизни, и о возможности их коррекции. Структура превентивных мероприятий включает информирование населения о факторах риска через средства массовой информации и выпуск специальных листовок и плакатов, а также диспансеризацию населения в соответствии с алгоритмом первичной профилактики. Согласно данному алгоритму по результатам осмотра и консультации узких специалистов пациентов относят к различным диспансерным группам:

- группа А - практически здоровые (повторный осмотр через 2-3 года);
- группа Б - лица с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, но без клинических проявлений неврологических нарушений, а также пациенты, у которых при аускультации сосудов шеи был выявлен каротидный шум;
- группа В - пациенты с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и клиническими проявлениями неврологических расстройств.

Таким образом, по результатам обследования выявляют контингент пациентов, наиболее подверженных развитию цереброваскулярных заболеваний, - категория высокого риска, группы Б и В.

Пациентам групп высокого риска (Б и В) при наличии факторов риска, связанных с образом жизни, следует давать рекомендации, направленные на поддержание здорового образа жизни: отказ от курения, сокращение потребления алкоголя, употребление здоровой пищи и соблюдение диеты, повышение физической активности, поддержание индекса массы тела менее $25 \text{ кг } 1\text{м}^2$ или снижение массы тела на 5-10% исходной.

Нормализация АД позволяет уменьшить риск развития инсульта на 40%, целевой уровень давления должен быть ниже 140/90 мм рт.ст., при этом особенно важен уровень диастолического давления. При сахарном диабете важно поддерживать оптимальную концентрацию глюкозы в крови.

Больным с фибрилляцией предсердий назначают антикоагулянты (обычно варфарин) или антиагреганты (ацетилсалициловая кислота). При стенозе сонных артерий более чем на 60%, в том числе и бессимптомном, рассматривают возможность проведения эндартерэктомии с учётом возраста пациентов и риска развития послеоперационных осложнений. В последние годы используют ангиопластику сосудов (стентирование).

Следует отметить важность отказа от курения или значительного уменьшения количества выкуриваемых сигарет, так как риск развития инсульта в 1-6 раз выше у курящих, чем у некурящих. В течение первого года после отказа от табакокурения риск ишемического инсульта уменьшается на 50%, а через 2-5 лет он возвращается к уровню риска у некурящих.

Защитный эффект физической нагрузки частично связан со снижением массы тела и АД а также с её ролью в снижении содержания фибриногена и повышении фибринолитической активности тканевого активатора плазминогена в плазме крови, концентрации липопротеинов высокой плотности и толерантности к глюкозе. Всем пациентам следует рекомендовать уменьшить потребление поваренной соли, увеличить потребление фруктов и овощей и не реже 2 раз в нед принимать в пищу рыбу, у людей,

употребляющих жирную морскую рыбу и лососевые 2-4 раза в нед, риск развития инсульта уменьшается на 48% по сравнению с теми, кто включает рыбу в свой рацион лишь 1 раз в нед.

В последние 5 лет в России начата реализация нескольких программ, направленных на первичную профилактику сосудистых заболеваний: программы по борьбе с артериальной гипертензией, общенациональной программы интегрированной профилактики неинфекционных заболеваний (CINDI), программы диспансеризации трудоспособного населения с выделением групп риска и профилактикой. Внедрение первичной профилактики позволяет предотвратить не менее 150 случаев инсульта на 100 000 населения за 3-5 лет.

СКРИНИНГ

Для профилактики ишемического инсульта практическое значение имеет скрининг факторов риска и патологических состояний, приводящих к развитию острой фокальной ишемии и инфаркта мозга. Если учитывать тесную связь обструктивных поражений брахиоцефальных артерий с развитием ишемического инсульта и широкое развитие хирургических методов профилактики нарушений мозгового кровообращения, перспективное направление - использование ультразвуковых методов диагностики для скрининга поражений брахиоцефальных артерий с последующим проведением комплекса профилактических мероприятий, включая хирургические методы. Обычно скрининг обструктивных поражений брахиоцефальных артерий проводят лицам старше 40 лет 1-2 раза в год. Скрининг заболеваний сердца, в частности мерцания предсердий, также признан важной задачей профилактики ишемического инсульта.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Ишемический инсульт клинический синдром острого сосудистого поражения мозга, он может быть исходом различных заболеваний сердечно-сосудистой системы. В зависимости от патогенетического механизма развития острой фокальной ишемии мозга выделяют несколько патогенетических вариантов ишемического инсульта. Наибольшее распространение получила классификация TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment), в ней выделяют следующие варианты ишемического инсульта:

- атеротромботический - вследствие атеросклероза крупных артерий, что приводит к их стенозу или окклюзии; при фрагментации атеросклеротической бляшки или тромба развивается артерио-артериальная эмболия, также включаемая в данный вариант инсульта;
- кардиоэмболический - наиболее частыми причинами эмболического инфаркта бывают аритмия (трепетание и мерцание предсердий), клапанный порок сердца (митральный), инфаркт миокарда, особенно давностью до 3 мес;
- лакунарный - вследствие окклюзии артерий малого калибра, их поражение обычно связано с наличием артериальной гипертензии или сахарного диабета;
- ишемический, связанный с другими, более редкими причинами: неатеросклеротическими васкулопатиями, гиперкоагуляцией крови, гематологическими заболеваниями, гемодинамическим механизмом развития фокальной ишемии мозга, расслоением стенки артерий;
- ишемический неизвестного происхождения. К нему относят инсульты с неустановленной причиной или с наличием двух и более возможных причин, когда невозможно поставить окончательный диагноз. По тяжести поражения в качестве особого варианта выделяют малый инсульт, имеющаяся при нём неврологическая симптоматика

регрессирует в течение первых 21 дня заболевания. В остром периоде инсульта по клиническим критериям выделяют лёгкий, средней тяжести и тяжёлый ишемический инсульт. В зависимости от динамики неврологических расстройств выделяют инсульт в развитии «инсульт в ходу» - при нарастании выраженности неврологической симптоматики) и завершённый инсульт (при стабилизации или обратном развитии неврологических расстройств).

Существуют различные подходы к периодизации ишемического инсульта. С учётом эпидемиологических показателей и современных представлений о применимости при ишемическом инсульте тромболитических препаратов можно выделить следующие периоды ишемического инсульта:

- острейший период - первые 3 сут, из них первые 3 ч определяют как терапевтическое окно (возможность использования тромболитических препаратов для системного введения); при регрессе симптоматики в первые 24 ч диагностируют транзиторную ишемическую атаку;
- острый период - до 28 сут. Ранее этот период определяли до 21 сут; соответственно, в качестве критерия диагностики малого инсульта пока сохраняется регресс симптоматики до 21 -го дня заболевания;
- ранний восстановительный период - до 6 мес;
- поздний восстановительный период - до 2 лет;
- период остаточных явлений - после 2 лет.

ЭТИОЛОГИЯ

В связи с тем, что ишемический инсульт не рассматривают как отдельное заболевание, для него невозможно определить единый этиологический фактор. Выделяют факторы риска, ассоциированные с повышенной частотой развития ишемического инсульта. Их можно разделить на немодифицируемые (возраст, пол, наследственная предрасположенность) и модифицируемые (артериальная гипертензия любого происхождения, заболевания сердца, мерцательная аритмия, инфаркт миокарда в анамнезе, дислипотеинемия, сахарный диабет, бессимптомное поражение сонных артерий). Выделяют также факторы риска, связанные с образом жизни: табакокурение, избыточную массу тела, низкий уровень физической активности, неправильное питание (в частности, недостаточное потребление фруктов и овощей, злоупотребление алкогольными напитками), длительное психоэмоциональное напряжение или острый стресс.

ПАТОГЕНЕЗ

Острая фокальная ишемия мозга вызывает определённую последовательность молекулярно-биохимических изменений в веществе мозга, способных привести к тканевым нарушениям, заканчивающимся гибелью клеток (инфарктом мозга). Характер изменений зависит от величины снижения мозгового кровотока, длительности этого снижения, а также от чувствительности вещества мозга к ишемии. В норме мозговой кровоток оставляет 50-55 мл крови на 100 г вещества мозга в минуту. Умеренное снижение кровотока сопровождается селективной экспрессией генов и снижением процессов синтеза белка. Более выраженное снижение кровотока (до 30 мл на 100 г в мин) сопровождается активацией анаэробного гликолиза и развитием лактат-ацидоза.

При снижении мозгового кровотока до 20 мл на 100 г/мин развивается глутаматная эксайтотоксичность и увеличивается содержание внутриклеточного кальция, что запускает

механизмы структурного повреждения мембран и других внутриклеточных образований. При значительной ишемии (до 10 мл на 100 г/мин) происходит аноксическая деполяризация мембран, гибель клеток обычно наступает в течение 6-8 мин. Помимо некроза клеток в очаге ишемического поражения происходит гибель клеток по типу апоптоза, для реализации которого существуют определённые клеточные механизмы, включающие несколько уровней внутриклеточной регуляции (в настоящее время их активно изучают). При умеренном снижении мозгового кровотока отмечают увеличение степени экстракции кислорода из артериальной крови, в связи с чем может сохраняться обычный уровень потребления кислорода в веществе мозга, несмотря на имеющееся снижение мозговой перфузии, выявляемое методами нейровизуализации. Следует также отметить, что снижение мозгового кровотока может иметь вторичный характер и отражать уменьшенную потребность клеток мозга в энергии при первичном снижении их активности, в частности, при некоторых фармакологических и токсических воздействиях на мозг. Степень снижения мозгового кровотока и его длительность в сочетании с факторами, влияющими на чувствительность мозга к гипоксическому повреждению, определяют степень обратимости тканевых изменений на каждом этапе патологического процесса. Зону необратимого повреждения называют ядром инфаркта, зону ишемического поражения обратимого характера обозначают термином «пенумбра» (ишемическая полутень). Важный момент - время существования пенумбры, так как с течением времени обратимые изменения переходят в необратимые, то есть соответствующие участки пенумбры переходят в ядро инфаркта. Может также существовать зона олигемии, в ней сохраняется баланс между тканевыми потребностями и процессами, обеспечивающими эти потребности, несмотря на снижение мозгового кровотока. Эту зону не относят к пенумбре, так как она может существовать неопределённо долгое время, не переходя в ядро инфаркта.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая симптоматика при ишемическом инсульте разнообразна и зависит от локализации и объёма очага поражения головного мозга. Наиболее частой локализацией очага инфаркта мозга бывает каротидный (80-85%), реже - вертебрально-базиллярный бассейн (15-20%). Инфаркты чаще развиваются в бассейне кровоснабжения средней мозговой артерии (особенность бассейна кровоснабжения средней мозговой артерии — наличие выраженной системы коллатерального кровообращения). При окклюзии проксимального отдела средней мозговой артерии (сегмент М1) может возникать субкортикальный инфаркт, в то время как корковая область кровоснабжения остаётся непоражённой при достаточном кровотоке по менингеальным анастомозам. При отсутствии данных коллатералей может развиваться обширный инфаркт в области кровоснабжения средней мозговой артерии. При инфаркте в области кровоснабжения поверхностных ветвей средней мозговой артерии может остро возникать девиация головы и глазных яблок в сторону поражённого полушария, при поражении доминантного полушария возможно развитие тотальной афазии и ипсилатеральной идеомоторной апраксии. При поражении субдоминантного полушария развиваются контралатеральное игнорирование пространства, анозогнозия, апросодия, дизартрия. Инфаркты головного мозга в области верхних ветвей средней мозговой артерии клинически проявляются контралатеральным гемипарезом (в основном верхних конечностей и лица) и контралатеральной гемиянестезией с той же преимущественной локализацией при отсутствии дефектов полей зрения. При обширных очагах поражения могут появляться

содружественное отведение глазных яблок и фиксация взора в сторону поражённого полушария. При поражениях доминантного полушария развивается моторная афазия Брока. Так же часто встречаются оральную апраксию и идеомоторную апраксию ипсилатеральной конечности. Инфаркты субдоминантного полушария приводят к развитию пространственного одностороннего игнорирования и эмоциональным нарушениям. При окклюзии нижних ветвей средней мозговой артерии могут развиваться двигательные нарушения, сенсорная аграфия и астереогноз. Часто обнаруживают дефекты полей зрения: контралатеральную гомонимную гемианопсию или (чаще) верхнюю квадрантную гемианопсию. Поражения доминантного полушария приводят к развитию афазии Вернике с нарушением понимания речи и пересказывания, парафазическими семантическими ошибками. Инфаркт в субдоминантном полушарии приводит к развитию контралатерального игнорирования с сенсорным преобладанием, анозогнозии. Для инфаркта в бассейне кровоснабжения стриатокapsулярных артерий характерны выраженный гемипарез (или гемипарез и гемигипестезия) или гемиплегия с дизартрией или без неё. В зависимости от размеров и локализации поражения парез преимущественно распространяется на лицо и верхнюю конечность или на всю контралатеральную половину тела. При обширном стриатокapsулярном инфаркте могут развиваться типичные проявления окклюзии средней мозговой артерии или её пиальных ветвей (например, афазия, игнорирование и гомонимная латеральная гемианопсия).

Для лакунарного инфаркта характерно развитие в области кровоснабжения одной из одиночных перфорантных артерий (одиночные стриатокapsулярные артерии). Возможно развитие лакунарных синдромов, в частности изолированных гемипареза, гемигипестезии, атактического гемипареза или гемипареза в сочетании с гемигипестезией. Наличие любых, даже транзиторных признаков дефицита высших корковых функций (афазия, агнозия, гемианопсия и т. д.) позволяет достоверно дифференцировать стриатокapsулярные и лакунарные инфаркты.

Инфаркты в бассейне кровоснабжения передней мозговой артерии. Инфаркты в бассейне кровоснабжения передней мозговой артерии встречаются в 20 раз реже инфарктов в области кровоснабжения средней мозговой артерии. Наиболее частым клиническим проявлением бывают двигательные нарушения, при окклюзии кортикальных ветвей в большинстве случаев развивается моторный дефицит в стопе и всей нижней конечности и менее выраженный парез верхней конечности с обширным поражением лица и языка. Сенсорные расстройства обычно слабовыражены, а иногда отсутствуют полностью. Возможно также недержание мочи.

Инфаркты в бассейне кровоснабжения задней мозговой артерии. При окклюзии задней мозговой артерии развиваются инфаркты затылочной и медиобазальных отделов височной доли. Наиболее частыми симптомами бывают дефекты полей зрения (контралатеральная гомонимная гемианопсия). Могут также присутствовать фотопсии и зрительные галлюцинации, особенно при поражении субдоминантного полушария. Окклюзия проксимального сегмента задней мозговой артерии (PI) может приводить к развитию инфарктов ствола мозга и таламуса, вследствие того, что эти области кровоснабжаются некоторыми из ветвей задней мозговой артерии (таламусоталамические, таламоколенчатые и задние хориоидальные артерии).

Инфаркты в вертебробазилярном бассейне кровоснабжения. Окклюзия единственной

перфорирующей ветви базилярной артерии приводит к развитию ограниченного инфаркта ствола мозга, особенно в мосте и среднем мозге. Инфаркты ствола мозга сопровождаются симптомами поражения ЧН на ипсилатеральной стороне и моторными или сенсорными нарушениями на противоположной стороне тела (так называемые альтернирующие синдромы поражения ствола головного мозга). Оклюзия позвоночной артерии или её основных пенетрирующих ветвей, отходящих от дистальных отделов, может приводить к развитию латерального медуллярного синдрома (синдром Валленберга). Кровоснабжение латеральной медуллярной области также вариабельно и может осуществляться мелкими ветвями задненижней мозжечковой, передней нижней мозжечковой и базилярной артерий.

ДИАГНОСТИКА

Анамнез

При сборе анамнеза заболевания необходимо выяснить, когда точно началось нарушение мозгового кровообращения, а также скорость и последовательность возникновения тех или иных симптомов. Особенное значение придают динамике общемозговых (нарушения уровня сознания, рвота, генерализованные судороги) и очаговых (двигательные, речевые, чувствительные нарушения) симптомов. Для инсульта характерно, как правило, внезапное возникновение неврологических симптомов; очаговая симптоматика бывает определяющей для диагностики острого нарушения мозгового кровообращения. При сборе анамнеза жизни необходимо выявить возможные факторы риска инсульта - артериальную гипертензию, сахарный диабет, мерцательную аритмию и другие нарушения сердечного ритма, атеросклероз, перенесённые сосудистые заболевания (например, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения), гиперхолестеринемия, курение и др. Необходимо также выяснить наследственный анамнез по части сосудистой патологии у родственников больного.

Физикальное обследование

Физикальное обследование больного с острым нарушением мозгового кровообращения проводят по общепринятым правилам по системам органов (дыхательная, сердечно-сосудистая, пищеварительная, мочевыделительная и др.). При оценке неврологического статуса отмечают наличие и выраженность общемозговой симптоматики (нарушения уровня сознания, головная боль, тошнота, рвота, генерализованные судороги), менингеальных симптомов и очаговой неврологической симптоматики. Для выявления последних необходима последовательная оценка функций ЧН, двигательной системы, чувствительной и координаторной сфер, вегетативной нервной системы и высших психических функций. Количественная оценка выраженности неврологического дефицита у больных с инсультом возможна при применении специализированных балльных шкал, таких как шкала инсульта Национального института здоровья (NIH Stroke Scale, скандинавская шкала и др. Степень функционального восстановления больных с инсультом оценивают по индексу Бартела, модифицированной шкале Рэнкина, шкале исходов Глазго.

Лабораторные исследования

Больным с инсультом необходимо выполнить клинический анализ крови (включая количество тромбоцитов), биохимический анализ (содержание глюкозы, креатинина, мочевины, билирубина, общего белка, электролитов, КФК), коагулограмму (содержание фибриногена, активированное частичное тромбопластиновое время, международное нормализованное отношение), общий анализ мочи.

Инструментальные исследования

Основу инструментальной диагностики при инсульте составляют методы нейровизуализации, в частности КТ и МРТ. Эти методы используются для дифференциальной диагностики между инсультом и другими формами внутричерепной патологии, уточнения характера инсульта (ишемический или геморрагический) и контроля за характером тканевых изменений в зоне поражения при лечении инсульта. В остром периоде инфаркта мозга доминирующим типом тканевых изменений в зоне ишемического повреждения бывает цитотоксический отёк, к нему обычно присоединяется и вазогенный отёк при поражении микроциркуляторного русла. На КТ-изображениях зона инфаркта мозга в течение первой недели заболевания выглядит как равномерно гиподенсивный участок, оказывающий обычно умеренный объёмный эффект на окружающие структуры мозга. В большинстве случаев этот участок соответствует определённому сосудистому бассейну и имеет клиновидную форму с основанием наружу. Зона инфаркта мозга начинает визуализироваться на КТ-изображениях обычно через 10-14 ч после начала заболевания. Наиболее ранним КТ-признаком ишемического повреждения в системе средней мозговой артерии бывает отсутствие визуализации чечевицеобразного ядра или коры островка в связи с развитием в зоне поражения цитотоксического отёка мозга. При больших полушарных инфарктах мозга в течение первых часов инсульта, ещё до появления гиподенсивных изменений в веществе мозга, возможно выявление локального объёмного эффекта в виде сужения корковых борозд в зоне поражения и отсутствия контраста между серым и белым веществом, в части случаев при ишемическом инсульте в качестве ранних изменений выявляют гиперденсность участков средней, реже - задней мозговой артерии на стороне поражения, что свидетельствует о наличии тромбоза или эмболии этих сосудов. При КТ также возможно выявление различных сосудистых изменений, потенциально способных вызывать ишемические повреждения мозга: кальцификатов в атеросклеротических бляшках в стенках артерий, извитости и расширения сосудов, в частности долихоэктазии сосудов вертебробазилярной системы, церебральных сосудистых мальформаций. Начиная с конца первой недели в сером веществе в зоне ишемического повреждения наблюдают повышение плотности до изоденсивного, а иногда и до слабогиперденсивного состояния, что связано с развитием неовазогенеза и восстановлением кровотока. Этот феномен даёт «эффект затуманивания», что затрудняет выявление истинных границ зоны ишемического повреждения в подостром периоде инфаркта мозга. Но в связи с развитием неовазогенеза в этот период отмечают накопление контрастного препарата в сером веществе зоны поражения (так называемый гиральный тип контрастного усиления), что позволяет точно определять границы инфаркта мозга. В течение 2-й нед инфаркта мозга обычно регрессирует положительный эффект объёмного воздействия, а позже начинает проявляться эффект утраты вещества мозга. Через 1,5-2 мес на КТ-изображениях выявляют гиподенсные изменения, соответствующие формирующейся постинфарктной кисте. При КТ хорошо выявляется геморрагическая трансформация в зоне острого ишемического повреждения по типу пропитывания кровью вещества мозга или в виде формирования гематомы. Соответственно наблюдают умеренно выраженные или выраженные гиперденсные изменения в зонах геморрагической трансформации. МРТ-изменения при инфаркте мозга возникают раньше КТ-изменений. На Т2-взвешенных изображениях повышение сигнала при инфаркте мозга наблюдают в целом на несколько часов раньше, чем гиподенсивные

изменения на КТ-изображениях, что связано с высокой чувствительностью T2-взвешенных изображений к повышению содержания воды в веществе мозга. На T1-взвешенных изображениях снижение сигнала в зоне инфаркта мозга умеренное и для диагностики малоинформативное. Но для геморрагической трансформации повышение сигнала на T1-взвешенных изображениях, связанное с появлением метгемоглобина во внеклеточном пространстве, бывает основным диагностическим критерием. Этот признак начинает выявляться через 5-7 дней после развития геморрагической трансформации и сохраняется в течение нескольких недель, когда КТ-признаки данного осложнения инфаркта мозга уже регрессируют. Наряду с изменением интенсивности сигнала на МР-изображениях при инфаркте мозга появляется и нарастает объёмный эффект, проявляющийся сглаженностью рисунка борозд и извилин мозга, сдавлением наружных и внутренних ликворных пространств. Эти изменения при МРТ выявляют более точно по сравнению с КТ в связи с возможностью получения изображений в различных проекциях. В процессе организации инфаркта мозга наблюдают 2 основных типа тканевых изменений в зоне поражения - формирование кистозных полостей, заполненных ликвороподобной жидкостью (кистозная трансформация), и пролиферацию глии (глиозная трансформация). Дифференцировка данных типов тканевых изменений затруднена как на КТ-изображениях, так и на обычных T2- и T1-взвешенных изображениях, поскольку в участках глиозной трансформации общее содержание воды также повышено, хотя и в меньшей степени, чем в постинфарктных кистах. На изображениях, полученных при использовании режима с подавлением сигнала свободной воды (Fluid Attenuated Inversion Recovery - FLAIR), участки глиозной трансформации имеют высокий сигнал, так как вода в клетках глии связанная; в отличие от этого постинфарктные кисты будут гипоинтенсивными, так как они содержат в основном свободную воду. Использование данного режима позволяет определять соотношение 2 указанных типов тканевых изменений в зоне хронического инфаркта мозга и, соответственно, изучать влияние на них различных факторов, в том числе терапевтических воздействий. Использование КТ-или МР-ангиографии позволяет выявлять окклюзии и стенозы церебральных и экстрацеребральных сосудов при ишемическом инсульте, а также оценивать варианты строения виллизиева круга и других сосудистых структур. В последние годы в клиническую практику внедряются методы оценки мозгового кровотока на основе не только КТ-, но и МР-технологий. Оба метода основаны на болюсном введении соответствующего контрастного препарата и позволяют получать КТ-перфузионные и МРТ-изображения, взвешенные по различным параметрам мозговой перфузии (относительный региональный мозговой кровоток, время транзита крови, объём крови в веществе мозга). Эти методы позволяют выявлять участки гипоперфузии мозга, что весьма важно при острых нарушениях мозгового кровообращения.

Новым и эффективным при сосудистых поражениях мозга является режим МРТ-исследования, позволяющий получать диффузионно-взвешенные изображения. Развитие цитотоксического отёка при остром ишемическом поражении мозга сопровождается переходом молекул воды из внеклеточного во внутриклеточное пространство, что приводит к уменьшению скорости их диффузии. Это проявляется на диффузионно-взвешенных МРТ-изображениях в виде повышения сигнала. Подобные гиперинтенсивные изменения обычно свидетельствуют о развитии необратимых структурных повреждений вещества мозга и проявляются в зоне инфаркта уже в первые минуты развития последнего. Использование

диффузионно-взвешенных и перфузионных МР-изображений позволяет решать диагностические задачи, которые невозможно решить при использовании других методов КТ и мрт. На перфузионных МР-изображениях выявляют участки гипоперфузии мозга. Сопоставление распространённости данных изменений с величиной гиперинтенсивных участков на диффузионно-взвешенных изображениях позволяет дифференцировать зону необратимых ишемических повреждений вещества мозга от пенумбры - зоны гипоперфузии с потенциально обратимыми тканевыми изменениями. Современный уровень развития КТ- и МРТ-методов диагностики даёт возможность успешно решать большинство диагностических задач при острых нарушениях мозгового кровообращения. Использование некоторых из них в динамике позволяет контролировать течение тканевых изменений в зоне ишемического повреждения, что открывает новые возможности для выбора наиболее адекватных методов терапевтического воздействия и контроля за эффективностью новых методов лечения острых нарушений мозгового кровообращения. МРТ служит наиболее информативным методом прижизненной диагностики инфаркта мозга, визуализация острой фокальной ишемии мозга возможна уже через несколько минут после её начала (с помощью диффузионно- и перфузионно-взвешенных последовательностей).

Ограничения МРТ заключаются в более длительном времени и более высокой стоимости исследования, невозможности исследования пациентов с металлическими телами в полости черепа и кардиостимуляторами. В настоящее время общепринятым стандартом при исследовании больных с острой сосудистой неврологической патологией считают предпочтительное использование КТ в первые сутки заболевания в целях дифференциальной диагностики между ишемическим поражением и геморрагическим инсультом, поскольку в это время выявляемость кровоизлияний при КТ выше, чем при МРТ, за исключением случаев использования специальных режимов исследования на высокопольных МР-томографах.

Дифференциальная диагностика

Ишемический инсульт необходимо дифференцировать прежде всего от внутримозговых кровоизлияний. Решающую роль играют нейровизуализирующие исследования - КТ или мрт. Также иногда возникает необходимость в дифференциальной диагностике со следующими состояниями и заболеваниями:

- ЧМТ;
- метаболической или токсической энцефалопатией (гипо- или гипергликемия,
- печёночная энцефалопатия, отравление алкоголем);
- эпилептическими припадками (паралич Тодда или бессудорожный припадок);
- острой гипертонической энцефалопатией;
- опухолью мозга;
- инфекционными поражениями мозга (энцефалит, абсцесс) ;
- рассеянным склерозом и др.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

Основные задачи проводимых лечебных мероприятий (медикаментозных, хирургических, реабилитационных) - восстановление нарушенных неврологических функций, профилактика осложнений и борьба с ними, вторичная профилактика повторных нарушений мозгового кровообращения. Показания к госпитализации всех пациентов с

подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения следует госпитализировать в специализированные отделения для лечения больных с инсультом, с давностью заболевания менее 6 ч - в блок интенсивной терапии (отделение нейрореанимации) этих отделений. Транспортировку осуществляют на носилках с приподнятым до 30° головным концом. Относительные ограничения для госпитализации:

- терминальная кома;
- деменция в анамнезе с выраженной инвалидизацией до развития инсульта;
- терминальная стадия онкологических заболеваний.

Немедикаментозное лечение

Немедикаментозное лечение больных с инсультом включает мероприятия по уходу за больными, оценку и коррекцию функции глотания, профилактику и лечение инфекционных осложнений (пролежни, пневмония, инфекции мочевыводящих путей и др.).

Медикаментозное лечение

Лечение ишемического инсульта наиболее эффективно в условиях специализированного сосудистого отделения с координированным мультидисциплинарным подходом к лечению больного. В структуре больницы, имеющей специализированное отделение для лечения больных с инсультом, необходимо наличие палаты (блока) интенсивной терапии с возможностью круглосуточного выполнения КТ, ЭКГ и рентгенографии органов грудной клетки, клинического и биохимического анализов крови, ультразвуковых сосудистых исследований. Наиболее эффективным бывает начало лечения в первые 3-6 ч после появления первых признаков инсульта (период «терапевтического окна»).

Базисная терапия инсульта направлена на коррекцию жизненно важных функций и поддержание гомеостаза. Она включает мониторинг основных физиологических показателей (АД, ЧСС, ЭКГ, частота дыхания, насыщение гемоглобина кислородом артериальной крови, температура тела, содержание глюкозы в крови) в первые как минимум 48 ч после начала развития инсульта вне зависимости от тяжести состояния больного, а также коррекцию и поддержание показателей гемодинамики, дыхания, водно-электролитного обмена и обмена глюкозы, коррекцию отёка мозга и повышенного внутричерепного давления, адекватную нутритивную поддержку, профилактику и борьбу с осложнениями. В первую неделю инсульта, а также при ухудшении состояния больного, связанном с нарастанием отёка мозга или прогрессирующим течением атеротромботического инсульта, рутинное снижение АД недопустимо. Оптимальным АД для больных, страдающих артериальной гипертензией, будет 170-190/80-90 мм рт.ст., а для больных без артериальной гипертензии в анамнезе - 150-170/80-90 мм рт.ст. Исключение составляют случаи проведения тромболитической терапии, сочетания инсульта с другими соматическими заболеваниями, требующими снижения АД, которое в этих ситуациях поддерживают на более низком уровне. При стабилизации неврологического статуса возможно постепенное и осторожное снижение АД до значений, превышающих обычные для больного значения на 15-20%. В случае необходимости снижения АД следует избегать резкого падения гемодинамики, в связи с чем недопустимо сублингвальное назначение нифедипина, а внутривенное болюсное введение гипотензивных препаратов должно быть ограничено. Предпочтение следует отдавать пролонгированным формам гипотензивных препаратов. Необходимо стремиться к поддержанию нормоволемии со сбалансированным электролитным составом плазмы крови. При наличии отёка мозга возможно поддержание отрицательного водного баланса, но только в том случае, когда это

не приводит к снижению АД. Основным инфузионным раствором при лечении больных с инсультом служит 0,9% раствор натрия хлорида. Гипоосмоляльные растворы (0,45% раствор натрия хлорида, 5% раствор глюкозы) противопоказаны из-за риска увеличения отёка мозга. Нецелесообразно также рутинное использование глюкозосодержащих растворов из-за риска развития гипергликемии. Развитие как гипогликемических, так и гипергликемических состояний у больных с инсультом крайне неблагоприятно. Абсолютным показанием к назначению инсулинов короткого действия считают содержание глюкозы крови 10 ммоль/л или более. Однако содержание глюкозы крови 6,1 ммоль/л уже считают неблагоприятным прогностическим фактором независимо от наличия или отсутствия сахарного диабета в анамнезе. Больных, страдающих сахарным диабетом, следует перевести на подкожные инъекции инсулинов короткого действия. При условии адекватного контроля гликемии исключение могут составлять пациенты в ясном сознании, без афатических нарушений и нарушений глотания, которые в состоянии продолжать приём сахароснижающих препаратов и/или инсулинов по привычным для них схемам. В течение первых 48 ч всем пациентам с инсультом необходимо постоянное или периодическое чрескожное определение насыщения гемоглобина кислородом артериальной крови. Показания к дальнейшему измерению этого и других показателей кислородного статуса определяют индивидуально, они зависят от наличия общемозговых симптомов, проходимости дыхательных путей, нарушения газообмена в лёгких, состояния газотранспортной функции крови. Рутинное использование нормо- или гипербарической оксигенотерапии больным с инсультом не показано. Однако при насыщении гемоглобина кислородом артериальной крови менее 920/0 проведение оксигенотерапии необходимо (начальная скорость подачи кислорода составляет 2-4 л/мин). Параллельно с этим необходим забор артериальной крови для определения газового состава и кислотно-основного состояния, а также поиск причин развития десатурации. При постепенном снижении насыщения гемоглобина кислородом артериальной крови целесообразнее не ждать предельно допустимых значений, а немедленно приступить к поиску причин нарастающей десатурации. Всем больным со снижением уровня сознания (8 баллов и меньше по шкале комы Глазго) показана интубация трахеи. Кроме того, интубация показана при аспирации или высоком её риске при неукротимой рвоте и выраженном бульбарном или псевдобульбарном синдроме. Решение вопроса о необходимости ИБЛ принимают исходя из основных общих реанимационных положений. Прогноз для больных с инсультом, подвергшихся интубации, не всегда неблагоприятный. Снижение температуры тела показано при развитии гипертермии выше 37,5 °C. Особенно жёстко необходимо контролировать и корректировать температуру тела у пациентов с нарушенным сознанием, так как гипертермия увеличивает размер инфаркта и отрицательно влияет на клинический исход. Возможно применение НПВС (например, парацетамол), а также физических методов снижения температуры (лёд на магистральные сосуды и область печени, оборачивание холодной простынёй, растирание спиртом, применение специальных установок и др.). Несмотря на значимое влияние гипертермии на течение и исход инсульта, профилактическое назначение антибактериальных, противогрибковых и противовирусных препаратов недопустимо. Необоснованное применение антибиотиков приводит к подавлению роста чувствительных к ним микроорганизмов и, следовательно, размножению резистентных. Возникновение в этих условиях инфекционного поражения органа приводит к закономерной неэффективности вводимых профилактически антибактериальных препаратов и диктует

выбор других, как правило, более дорогих антибиотиков. Все больные со сниженным уровнем бодрствования, наличием клинических (симптом Мондонеи, скуловой симптом Бехтерева) или нейровизуализационных признаков отёка головного мозга и/или повышенного внутричерепного давления должны находиться в постели с приподнятым до 30° головным концом (без сгибания шеи!). У этой категории больных должны быть исключены или сведены к минимуму эпилептические припадки, кашель, двигательное возбуждение и боль.

Введение гипоосмоляльных растворов противопоказано!

При появлении и/или нарастании признаков нарушения сознания вследствие развития первичного или вторичного поражения ствола головного мозга показано введение осмотических препаратов (при иных причинах нарушения сознания необходимо найти и устранить острые соматические заболевания и синдромы). Вводят маннитол в дозе 0,5- 1,0 г/кг каждые 3-6 ч или 10% глицерол по 250 мл каждые 6 ч внутривенно быстро. При назначении этих препаратов необходим контроль над осмоляльностью плазмы крови. Введение осмотических диуретиков при осмоляльности, превышающей 320 мосмоль/кг, даёт непредсказуемый эффект. В качестве противоотёчного средства возможно применение 3% раствора натрия хлорида по 100 мл 5 раз в сут. Для повышения онкотического давления можно использовать раствор альбумина (предпочтение следует отдавать 20% раствору). Введение противоотёчных препаратов не должно быть профилактическим или плановым. Назначение этих препаратов всегда подразумевает ухудшение состояния больного и требует пристального клинического, мониторингового и лабораторного наблюдения. Раннее и адекватное питание больных, так же как и восполнение водно-электролитных потерь, - обязательная и ежедневная задача базисной терапии независимо от места нахождения больного (реанимация, блок интенсивной терапии или неврологическое отделение). Развитие тех или иных нарушений глотания, а также нарушение сознания - показания к незамедлительному проведению энтерального зондового питания. Расчёт необходимых доз нутриентов проводят с учётом физиологических потерь и метаболических потребностей организма, тем более что при развитии ишемии возникает синдром гиперкатаболизма гиперметаболизма. Недостаточность вводимых энтерально сбалансированных смесей требует дополнительного назначения парентерального питания. Во всех случаях инсульта такое простое и рутинное мероприятие, как адекватное кормление больных, позволяет избежать множества осложнений и, в конечном счёте, влияет на исход заболевания.

Наиболее частые осложнения инсульта - пневмония, урологические инфекции, тромбоз глубоких вен голени и тромбоэмболия лёгочной артерии. Однако наиболее действенные мероприятия по предупреждению этих осложнений весьма просты. В настоящее время доказано, что подавляющее большинство пневмоний при инсульте возникает в результате тех или иных нарушений глотания и микроаспираций. Следовательно, тестирование и раннее выявление нарушений глотания - первоочередная задача. Недопустим пероральный приём жидкостей больными, у которых нарушено глотание, - для облегчения проглатывания необходимо вводить загустители. При любом введении пищи или лекарственных препаратов (независимо от способа введения - перорально или через зонд) пациент должен находиться в полусидячем положении в течение 30 мин после кормления. Санацию ротовой полости проводят после каждого приёма пищи. Катетеризацию мочевого пузыря выполняют строго по показаниям и с соблюдением правил

асептики, так как большинство внутрибольничных инфекций мочевых путей связано с применением постоянных катетеров. Мочу собирают в стерильный мочеприёмник. При нарушении пассажа мочи по катетеру промывание его недопустимо, так как это способствует развитию восходящей инфекции. В таком случае необходима замена катетера. Для профилактики тромбоза глубоких вен голени всем больным показано ношение компрессионных чулок до полного восстановления нарушенных двигательных функций. Для профилактики тромбоза глубоких вен голени и тромбоэмболии лёгочной артерии также используют прямые антикоагулянты. Предпочтение следует отдавать низко молекулярным гепаринам! в связи с их лучшей биодоступностью, меньшей кратностью введения, предсказуемостью эффектов и отсутствием необходимости в жёстком лабораторном контроле у подавляющего большинства больных. Специфическое лечение при ишемическом инсульте состоит в проведении реперфузионной (тромболитической, антиагрегантной, антикоагулянтной) и нейропротективной терапии. В настоящее время фибринолитические препараты 1 поколения [например, стрептокиназа, фибринолизин (человека)] для лечения ишемического инсульта не применяют, поскольку во всех исследованиях с применением этих препаратов была показана высокая частота геморрагических осложнений, приводящая к достоверно более высоким показателям летальности по сравнению с больными, получавшими плацебо. Для системной тромболитической терапии при ишемическом инсульте в настоящее время используют альтеплазу, которая показана в течение первых 3 ч после начала развития инсульта у больных в возрасте от 18 до 80 лет. Противопоказания к проведению системного тромболизиса с помощью альтеплазы следующие:

- позднее начало лечения (более 3 ч после появления первых симптомов инсульта);
- признаки внутричерепного кровоизлияния и размер гиподенсивного очага более трети бассейна средней мозговой артерии при КТ;
- малый неврологический дефицит или значительное клиническое улучшение перед началом тромболизиса, а также тяжёлый инсульт;
- систолическое АД более 185 мм рт.ст. и/или диастолическое выше 105 мм рт.ст.

При системном тромболизисе альтеплазу вводят в дозе 0,9 мг/кг (максимальная доза - 90 мг), 10% всей дозы вводят в виде болюса внутривенно струйно в течение 1 мин, оставшуюся дозу - внутривенно капельно в течение 1 ч. Внутриаартериальная тромболитическая терапия, проводимая под контролем рентгеновской ангиографии, позволяет снизить дозу тромболитика и тем самым уменьшить количество геморрагических осложнений. Другое бесспорное преимущество внутриаартериального тромболизиса - возможность его применения в пределах 6-часового «терапевтического окна». Одно из перспективных направлений реканализации - хирургическое удаление тромба (эндоваскулярная экстракция или иссечение). Если провести тромболизис после нейровизуализирующего исследования невозможно, пациентам с ишемическим инсультом как можно раньше назначают ацетилсалициловую кислоту в суточной дозе 100-300 мг. Раннее назначение препарата уменьшает частоту возникновения повторных инсультов на 30% и 14-дневную летальность - на 11%. Положительное влияние прямых антикоагулянтов у больных с инсультом в настоящее время не доказано. В связи с этим препараты гепарина не используют как стандартное средство для лечения больных со всеми патогенетическими типами инсульта. Однако выделены ситуации, при которых назначение препаратов гепарина считают оправданным: прогрессирующее течение атеротромботического инсульта или

рецидивирующие транзиторные ишемические атаки, кардиоэмболический инсульт, симптомная диссекция экстракраниальных артерий, тромбоз венозных синусов, дефицит протеинов С и S.

Фраксипарин (кальция надропарин) - профилактика тромбоэмболических осложнений: при общехирургических и ортопедических вмешательствах. у больных с высоким риском тромбообразования (при острой дыхательной и/или сердечной недостаточности в условиях отделения интенсивной терапии, нестабильной стенокардии, инфаркте миокарда без зубца Q; лечение тромбоэмболий; профилактика свёртывания крови во время гемодиализа. Форма выпуска: по 0,4, 0,6, 0,8 или 1,0 мл препарата в одноразовом стеклянном шприце с защитным корпусом, наконечником с иглой из нержавеющей стали, закрытой колпачком; по 2 или 10 шприцев в картонной пачке. Производитель - ЗАО (ГлаксоСмитКляйн Трейдинг). При применении гепаринов необходимы отмена принимаемых антиагрегантов, контроль активированного частичного тромбопластинового времени (строго обязателен при внутривенном введении гепарина) и более жёсткий контроль за гемодинамикой. Ввиду антитромбин III-зависимых эффектов нефракционированного гепарина при его назначении следует определять активность антитромбина III и вводить свежезамороженную плазму или другие донаторы антитромбина III в случае необходимости. Применение изо- или гипervолемической гемодилюции также не нашло подтверждения в рандомизированных исследованиях. Нужно учитывать, что величина гематокрита должна находиться в пределах общепринятых нормальных значений, так как превышение последних нарушает реологию крови и способствует тромбообразованию. Нейропротекция может стать одним из наиболее приоритетных направлений терапии, так как раннее их использование возможно уже на догоспитальном этапе, прежде чем будет выяснен характер нарушений мозгового кровообращения. Применение нейропротекторов может увеличить долю транзиторных ишемических атак и «малых» инсультов среди острых нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу, значительно уменьшить размеры инфаркта мозга, удлинить период «терапевтического окна» (расширяя возможности для тромболитической терапии), осуществить защиту от реперфузионного повреждения. Одним из средств первичной нейропротекции, блокирующим NMDA-зависимые каналы потенциалзависимым способом, служат ионы магния. Согласно данным международного исследования, применение магния сульфата в дозе 65 ммоль/сут позволяет достоверно увеличить долю больных с хорошим неврологическим восстановлением и уменьшить частоту неблагоприятных исходов при ишемическом инсульте. Естественным тормозным нейротрансмиттером служит аминокислота глицин, обладающая метаболической активностью, способностью связывать альдегиды и кетоны и уменьшать выраженность последствий оксидантного стресса. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование показало, что сублингвальное применение 1,0-2,0 г глицина в сутки в первые дни инсульта обеспечивает противоишемическую защиту мозга у больных с различной локализацией и тяжестью сосудистого поражения, положительно влияет на клинический исход заболевания, способствует достоверно более полному регрессу очагового неврологического дефицита, обеспечивает статистически значимое снижение показателя 3х-дневной летальности. Важное направление нейропротективной терапии - применение препаратов с нейротрофическими и нейромодуляторными свойствами. Низкомолекулярные нейропептиды свободно проникают через гематоэнцефалический барьер и оказывают

многостороннее действие на ЦНС, что сопровождается высокой эффективностью и выраженной направленностью действия при условии их очень малой концентрации в организме. Результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования семакса (синтетический аналог адренкортикотропного гормона) показали, что препарат (в дозе 12-18 мкг /кг в сут в течение 5 дней) оказывает положительные эффекты на течение заболевания, приводит к достоверному снижению показателей 3х-дневной смертности, улучшению клинического исхода и функционального восстановления больных. Одним из наиболее известных препаратов нейротрофического ряда служит церебролизин - белковый гидролизат вытяжки из головного мозга свиней. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании церебролизина при ишемическом инсульте, в которое были включены 148 больных, установлено, что при применении высоких (50 мл) доз препарата отмечают достоверно более полный регресс двигательных нарушений к 21-м суткам, через 3 мес от начала заболевания, а также улучшение когнитивных функций, что способствует достоверно более полной степени функционального восстановления. В аналогичном плацебо-контролируемом исследовании была показана достоверная эффективность отечественного полипептидного препарата кортексин - гидролизата вытяжки из коры головного мозга молодых телят и свиней. Кортексин вводят внутримышечно по 10 мг два раза в сутки в течение 10 дней. Максимальный эффект наблюдается к 11 - 15 дню лечения: отчетливо регрессируют когнитивные и двигательные нарушения, особенно связанные с ишемией корковых структур головного мозга. В качестве антигипоксанта-антиоксиданта, обладающего выраженным нейропротективным действием, может быть использован этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол). В результате рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования было выявлено опережающее восстановление нарушенных функций и лучшее функциональное восстановление больных при назначении препарата в дозе 300 мг начиная с первых 6-12 ч от начала развития первых симптомов.

Ноотропы (производные ГАМК) и производные холина (холина альфосцерат) усиливают регенераторно-репаративные процессы, способствуя восстановлению нарушенных функций. Известно, что головной и спинной мозг не обладает депонирующим свойством и прекращение кровотока, то есть доставки энергетических материалов, в течение 5-8 мин приводит к гибели нейронов, поэтому требуется введение нейропротективных препаратов уже с первых минут-часов мозгового инсульта любого патогенеза. Целесообразно не одномоментное, а последовательное введение препаратов с различными механизмами нейропротективного действия. Таким образом, внедрение современных комплексных подходов к терапии ишемического инсульта (сочетание реперфузии и нейропротекции, а также ранней реабилитации на фоне выверенной базисной терапии) позволяет достичь значительных успехов в лечении таких больных.

Хирургическое лечение

Цель хирургической декомпрессии при обширных инфарктах мозга — уменьшение внутричерепного давления, увеличение перфузионного давления и сохранение церебрального кровотока. В серии проспективных наблюдений хирургическое декомпрессионное лечение при обширном злокачественном полушарном инфаркте позволило уменьшить летальность с 80 до 30% без увеличения количества тяжело инвалидизированных выживших. При инфаркте мозжечка при развитии гидроцефалии

вентрикулостомия и декомпрессия становятся операциями выбора. Как и при обширном супратенториальном инфаркте, операцию следует выполнять до развития симптомов вклинения ствола головного мозга.

ПОКАЗАНИЯ К КОНСУЛЬТАЦИИ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

Необходим мультидисциплинарный подход к ведению больного с инсультом, с координацией усилий не только неврологов, но и специалистов другого профиля. Всех больных с инсультом должен осмотреть терапевт (кардиолог), в экстренном порядке - при подозрении на острую сердечную патологию. Также необходима консультация офтальмолога (осмотр глазного дна). При выявлении стенозов магистральных артерий головы более 60% показана консультация сосудистого хирурга, чтобы решить вопрос о выполнении каротидной эндартерэктомии или стентирования сонных артерий. При обширном полушарном инфаркте головного мозга или инфаркте мозжечка необходима консультация нейрохирурга для решения вопроса о декомпрессионной операции.

ПРИМЕРНЫЕ СРОКИ НЕТРУДОСПОСОБНОСТИ

Продолжительность стационарного лечения больного с транзиторной ишемической атакой составляет до 7 дней, с ишемическим инсультом без нарушения жизненно важных функций - 21 день, с нарушениями жизненно важных функций - 30 дней. Продолжительность листа временной нетрудоспособности — до 30 дней после начала заболевания.

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ

Для больных, перенёсших преходящее нарушение мозгового кровообращения или инсульт, должен быть разработан индивидуальный план вторичной профилактики с учётом имеющихся факторов риска, а также программа реабилитационных мероприятий. После выписки из стационара за больным должны наблюдать невролог, терапевт, при необходимости - сосудистый хирург, нейрохирург.

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА

В настоящее время установлено, что у пациентов, выживших после инсульта, вероятность развития повторного нарушения мозгового кровообращения достигает 30%, что в 9 раз превышает таковую в общей популяции. Показано, что общий риск повторного нарушения мозгового кровообращения в первые 2 года после перенесённого инсульта составляет 4-14%, причём в течение первого месяца повторный ишемический инсульт развивается у 2-3% выживших, в первый год - у 10-16%, затем - около 5% ежегодно. Частота повторного инсульта в течение первого года различна для различных клинических вариантов инфаркта мозга: при тотальном инфаркте в каротидном бассейне она составляет 6%, в лакунарном - 9%, при частичном инфаркте в каротидном бассейне - 17%, при инфаркте в вертебробазилярном бассейне - 20%. Аналогичному риску подвержены и лица, перенёсшие транзиторные ишемические атаки. В первый год после них абсолютный риск инсульта составляет около 12% при популяционных исследованиях и 7% - в больничных сериях, относительный риск в 12 раз выше по сравнению с пациентами того же возраста и пола без транзиторной ишемической атаки. Показано, что индивидуализированная вторичная профилактика инсульта уменьшает риск повторного нарушения мозгового кровообращения на 28-30%. В целом экономические затраты на профилактику инсульта значительно меньше затрат, требующихся для лечения и медико-социальной реабилитации больных, перенёсших инсульт, а также их пенсионного обеспечения по инвалидности. Приведённые данные

показывают, насколько важно разработать адекватную систему, предупреждающую повторные нарушения мозгового кровообращения. Данные многочисленных международных исследований и систематических обзоров демонстрируют, как правило, эффективность одного из направлений вторичной профилактики инсульта, в то время как наибольшего результата можно достичь при использовании комплекса профилактических мероприятий. Комплексная программа вторичной профилактики инсульта основана на принципах доказательной медицины и политерапевтическом подходе. Она включает 4 направления: гипотензивную (диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента), антитромботическую (антиагреганты, непрямые антикоагулянты), гиполипидемическую терапию (статины), а также хирургическое лечение при стенозах каротидных артерий (каротидная эндатерэктомия). Таким образом, на сегодняшний день определены следующие подходы к вторичной профилактике инсульта:

- индивидуальный выбор программы профилактических мероприятий в зависимости от факторов риска, типа и клинического варианта перенесённого инсульта, сопутствующих заболеваний;

- комбинация различных терапевтических воздействий;
- непрерывность и длительность профилактического лечения.

Цель вторичной профилактики церебрального инсульта, основанной на индивидуальном подходе терапевтических мероприятий, - уменьшить риск возникновения повторного церебрального инсульта и другой сосудистой патологии (например, инфаркт миокарда, тромбозы периферических сосудов, тромбоэмболия лёгочной артерии и др.), увеличение продолжительности жизни больных. Прямыми адекватными критериями, позволяющими оценить эффективность терапевтических мероприятий, считают снижение заболеваемости повторным инсультом и увеличение продолжительности жизни.

Критерии, определяющие выбор стратегии вторичной профилактики церебрального инсульта, следующие:

- факторы риска инсульта;
- патогенетический тип инсульта, как настоящего, так и перенесённых ранее;
- результаты инструментального и лабораторного обследования, включающего оценку состояния магистральных артерий головы и внутримозговых сосудов, сердечно-сосудистой системы, реологических свойств крови и гемостаза;
- сопутствующие заболевания и их терапия;
- безопасность, индивидуальная переносимость и противопоказания к применению того или иного лекарственного средства. Индивидуальную вторичную профилактику инсульта следует начинать в условиях стационара со 2-3-го дня заболевания. Если вторичная профилактика не была рекомендована в стационаре или больной находился на лечении дома, подбор терапии осуществляет невролог в поликлинике на основании дополнительного обследования (если таковое не было проведено ранее), включающего ЭКГ, при необходимости холтеровское мониторирование (для исключения преходящих нарушений ритма и выявления мерцательной аритмии), а также ультразвуковых методов (для определения степени стеноза магистральных артерий головы) и исследование липидного спектра крови (для определения гиперлипидемии). Наблюдение за пациентом после подбора терапии осуществляет в условиях поликлиники врач общей практики с частотой 1 раз в 3 мес в течение первого года, а в дальнейшем - каждые полгода. Во время визитов оценивают

состояние пациента и анализируют всё, что произошло со дня последнего визита (сосудистые нарушения, госпитализации, побочные явления).

Антигипертензивная терапия

Повышенное АД - важнейший фактор риска развития церебрального инсульта. Метаанализ результатов 4 рандомизированных клинических исследований, в которых изучали эффективность диуретиков и β -адреноблокатора атенолола при артериальной гипертензии у пациентов, перенёсших инсульт, независимо от уровня АД, выявил недостоверное уменьшение частоты повторных нарушений мозгового кровообращения на 19%, то есть отмечена лишь тенденция к более редкому развитию повторного инсульта на фоне снижения АД. Доказано, что на сегодняшний день наиболее эффективно из всех гипотензивных препаратов предупреждают повторные нарушения мозгового кровообращения ингибитор ангиотензинпревращающего фермента периндоприл и блокатор рецепторов ангиотезина II эпросартан. Говоря о гипотензивной терапии как о вторичной профилактике инсульта, следует помнить, что речь идёт не только о снижении АД до целевого уровня у пациентов с артериальной гипертензией, но и о терапии, препятствующей дальнейшему ремоделированию и гипертрофии сосудистой стенки, прогрессированию атеросклеротического повреждения, в том числе и у пациентов с нормальным АД.

Рекомендации:

- Препаратами выбора для вторичной профилактики повторного нарушения мозгового кровообращения следует считать гипотензивные препараты группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов ангиотензин-рениновых рецепторов (уровень доказательности I).
- Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина уменьшают частоту повторных нарушений мозгового кровообращения не только у больных-гипертоников, но и у нормотоников в связи с дополнительными ангиопротективными, антиатерогенными и органопротективными свойствами этих препаратов (уровень доказательности I).
- Несмотря на отсутствие убедительных доказательств, у пациентов, имеющих риск развития гемодинамического инсульта вследствие окклюзирующего или тяжёлого стенозирующего поражения сонных артерий или артерий вертебробазилярного бассейна, не следует чрезмерно снижать АД (уровень доказательности II).
- Немедикаментозное влияние на артериальную гипертензию должно включать отказ от курения, ограничение приёма поваренной соли, снижение избыточной массы тела, оптимизацию уровня физической активности, ограничение употребления алкоголя, уменьшение действия хронических стрессов, которые сами по себе могут вести к повышению АД (уровень доказательности II).

Антитромботическая терапия

Антитромботическая терапия включает назначение антиагрегантных и антикоагулянтных препаратов.

Антиагрегантная терапия

Важную роль в патогенезе острых нарушений мозгового кровообращения отводят атеротромбозу и изменениям реологических свойств крови, в том числе повышению агрегационной способности тромбоцитов и эритроцитов. Повышенная агрегационная активность тромбоцитов и массивное образование тромбосана Az, выявляемые при

атеротромбозе магистральных сосудов головы, можно считать адекватными маркерами гемостатической активации, характерной как для тромбообразования, так и для атерогенеза. В резидуальном периоде инсульта нарастает редукция атромбогенного резерва сосудистого эндотелия (т.е. острое нарушение мозгового кровообращения), оказывая существенное влияние на гемостатический потенциал крови и сосудистую систему головного мозга, что может усугубить процесс истощения атромбогенного потенциала сосудистой системы, способствуя тем самым прогрессированию атеротромбоза. Систематизированный обзор исследований антиагрегантов дал чёткие доказательства преимущества антитромботической терапии: длительный приём антиагрегантных средств уменьшает риск серьёзных сосудистых эпизодов (например, инфаркт миокарда, инсульт, сосудистая смерть) на 25%. Исследования, оценивающие антитромботическую терапию у больных, в анамнезе которых отмечены инсульт или транзиторная ишемическая атака, показали, что эта терапия уменьшает 3-годовой риск серьёзных сосудистых эпизодов с 22 до 18%, что эквивалентно предотвращению 40 случаев серьёзных сосудистых эпизодов на 1000 леченых больных (т.е. необходимо пролечить антиагрегантными препаратами 25 человек из группы высокого риска в течение 3 лет, чтобы избежать одного сосудистого эпизода). Преимущества антитромботической терапии доказаны в различных мультицентровых исследованиях. Метаанализ данных рандомизированных исследований, изучавших, насколько эффективно различные антиагрегантные средства и их комбинации предотвращают развитие повторных нарушений мозгового кровообращения, показал, что они обладают приблизительно одинаковым профилактическим действием. Спектр препаратов с антиагрегантным действием довольно широк, что позволяет каждому больному подобрать оптимальное лечебное средство, учитывая индивидуальные особенности центральной и церебральной гемодинамики, сосудистой реактивности, состояния сосудистой стенки. При отборе больных необходимо учитывать факторы риска развития повторного инсульта у конкретного пациента (наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, патологии сердца и др.) и результаты обследования с применением дополнительных методов. Поскольку эффекты используемых антитромботических средств значительно не различаются, в основе выбора препарата должны лежать его безопасность, отсутствие побочных действий, а также особенности гемостаза у конкретного больного. На сегодняшний день в профилактике повторных нарушений мозгового кровообращения наиболее изучена эффективность ацетилсалициловой кислоты, дипиридамола и клопидогрела.

- Ацетилсалициловая кислота - наиболее широко применяемый среди антиагрегантов препарат. Основной механизм действия ацетилсалициловой кислоты - инактивация фермента циклооксигеназы, в результате чего нарушается синтез простагландинов, простагланцинов и происходит необратимое нарушение образования тромбосана A₂ в тромбоцитах. Препарат назначают в дозе 75-100 мг/сут (1 мг/кг), выпускают со специальной кишечнорастворимой оболочкой или в виде комбинированного препарата с антацидным компонентом.

Дипиридамолом, относимый к производным пиримидина и обладающий, главным образом, антиагрегантным и сосудистым действием, - второй препарат, применяемый для вторичной профилактики инсульта. Дипиридамолом — конкурентный ингибитор аденозиндезаминазы и адениловой фосфодиэстеразы, который повышает содержание аденозина и цАМФ в тромбоцитах и гладкомышечных клетках сосудистой стенки, предотвращая инактивацию этих веществ. Дипиридамолом назначают в дозе 75-225 мг/сут.

- Клопидогрел (Плавикс) - селективный неконкурентный антагонист рецепторов тромбоцитов к АДФ, обладающий антитромботическим эффектом.

Рекомендации

- Чтобы предупредить повторное нарушение мозгового кровообращения, нужно проводить адекватную антиагрегантную терапию (уровень доказательности 1).

- Ацетилсалициловая кислота в дозе 100 мг эффективно уменьшает риск повторных церебральных инсультов (уровень доказательности 1). Частота желудочнокишечных кровотечений при терапии ацетилсалициловой кислотой дозозависима, низкие дозы препарата безопасны (уровень доказательности 1).

- Дипиридамол в дозе 75-225 мг/сут наряду с ацетилсалициловой кислотой эффективен в отношении вторичной профилактики ишемических нарушений (уровень доказательности 1). Он может быть препаратом выбора у больных с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты (уровень доказательности II).

- Комбинация ацетилсалициловой кислоты (50 мг) и дипиридамола замедленного высвобождения (150 мг) эффективнее, чем приём только ацетилсалициловой кислоты, предотвращает повторное нарушение мозгового кровообращения (уровень доказательности I). Это сочетание можно рекомендовать в качестве терапии выбора (уровень доказательности I).

- Клопидогрел (Плавикс®) в дозе 75 мг/сут достоверно более эффективен, чем ацетилсалициловая кислота, для профилактики сосудистых нарушений (уровень доказательности I). Его можно назначать как первый препарат выбора больным при непереносимости ацетилсалициловой кислоты и дипиридамола (уровень доказательности IV), а также пациентам высокого риска (при ишемической болезни сердца и/или атеротромботическом поражении периферических артерий сахарном диабете) (уровень доказательности II).

- Комбинация ацетилсалициловой кислоты (50 мг) и клопидогрела (75 мг) эффективнее, чем монотерапия этими препаратами, предотвращает повторный инсульт. Однако риск возникновения угрожающих жизни кровотечений в два раза превышает таковой при монотерапии клопидогрелем или ацетилсалициловой кислотой (уровень доказательности I).

- Пациентам, не имеющим кардиальных источников эмболии и перенёвшим повторный инсульт на фоне лечения ацетилсалициловой кислотой, приём антикоагулянтов (варфарин) пользы не приносит (уровень доказательности I).

Антикоагулянтная терапия

Причиной каждого шестого ишемического инсульта бывают тромбоэмболии из полостей сердца. Мерцательная аритмия - главная причина тромбоэмболических инсультов, риск повторного нарушения мозгового кровообращения при этом составляет 12% в год. Для долговременной вторичной профилактики после перенесённых транзиторной ишемической атаки и ишемического инсульта у больных с мерцательной аритмией используют антитромботические препараты. При этом средством выбора становится непрямой антикоагулянт варфарин, показавший свою эффективность при первичной профилактике сосудистых нарушений у пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений. Было проведено несколько крупнейших рандомизированных клинических исследований, определивших тактику антитромботической терапии у больных с мерцательной аритмией,

которые перенесли ишемический инсульт, и доказавших превосходство антикоагулянтов перед ацетилсалициловой кислотой.

Рекомендации

- Варфарин служит эффективным препаратом профилактики повторного нарушения мозгового кровообращения у пациентов с неклапанной мерцательной аритмией (уровень доказательности I).
- Целевые значения международного нормализованного отношения, обеспечивающие надёжную профилактику ишемических проявлений, соответствуют 2,0-3,0 (уровень доказательности I). Отмечены высокие показатели смертности и серьёзных кровотечений у пациентов с чрезмерной гипокоагуляцией (международное нормализованное отношение >3,0) (уровень доказательности I).
- В настоящее время нет убедительных данных об эффективности варфарина в профилактике некардиогенных ишемических инсультов (уровень доказательности I).

Гиполипидемическая терапия

Высокое содержание холестерина плазмы крови - значимый фактор риска развития атеросклероза и его ишемических осложнений. Гиполипидемические средства хорошо зарекомендовали себя в кардиологической практике в качестве препаратов первичной и вторичной профилактики инфаркта миокарда. Однако роль статинов в предупреждении развития инсультов не столь однозначна. В отличие от острых коронарных эпизодов, где основной причиной развития инфаркта миокарда бывает коронарный атеросклероз, атеросклероз крупной артерии вызывает инсульт менее чем в половине случаев. Кроме того, не обнаружено чёткой корреляции между частотой развития инсультов и содержанием холестерина в крови. В ряде рандомизированных клинических исследований по первичной и вторичной профилактике ишемической болезни сердца было показано, что терапия гиполипидемическими препаратами, а именно статинами, уменьшает частоту развития не только коронарных нарушений, но и церебрального инсульта. Анализ 4 крупнейших исследований, изучавших, насколько эффективна гиполипидемическая терапия для вторичной профилактики ишемической болезни сердца, показал, что под влиянием терапии статинами уменьшается суммарная частота инсультов. Так, в исследовании 4S в группе пациентов, получавших симвастатин в дозе 40 мг в среднем около 4-5 лет, произошло 70 инсультов, а в группе плацебо - 98. При этом содержание холестерина липопротеинов низкой плотности снизилось на 36%.

Правастатин в дозе 40 мг показал свою эффективность в рандомизированном клиническом исследовании PROSPER (The PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk). Препарат достоверно уменьшил риск коронарной смертности и частоты инфаркта миокарда, на 31% уменьшился риск развития повторных нарушений мозгового кровообращения, хотя частота смертельных инсультов не изменилась. Правастатин эффективно предупреждал цереброваскулярные нарушения у пациентов старше 60 лет без артериальной гипертензии и сахарного диабета, с фракцией выброса более 40% и у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе. Следует обратить внимание, что все данные, на которых базируется необходимость применения статинов для предупреждения церебральных инсультов, получены из исследований, главной целью которых было выявить уменьшение частоты коронарных эпизодов. При этом, как правило, анализировали, как влияет терапия статинами на снижение суммарной частоты инсульта без

учёта анамнестических данных о том, первичным или повторным был инсульт.

Рекомендации

- Пациенты после перенесённых транзиторной ишемической атаки и ишемического инсульта при наличии ишемической болезни сердца, атеротромботического поражения периферических артерий, сахарного диабета должны получать лечение, включающее изменение стиля жизни, диетическое питание и медикаментозную терапию (уровень доказательности II).

- Рекомендуется поддерживать целевое содержание холестерина липопротеинов низкой плотности при ишемической болезни сердца или атеротромботическом поражении артерий нижних конечностей ниже 100 мг/дл; у лиц очень высокого риска с множественными факторами риска - ниже 70 мг/дл (уровень доказательности I).

- Терапию статинами можно начать в течение первых 6 мес после перенесённого инсульта (уровень доказательности II).

- в настоящее время не получено убедительных данных о необходимости применения статинов в остром периоде церебрального инсульта (уровень доказательности I).

- Применение статинов у пациентов, перенёвших геморрагический инсульт, требует особой осторожности. Решение вопроса о таком лечении принимают с учётом всех факторов риска и сопутствующих заболеваний (уровень доказательности I).

Каротидная эндартерэктомия

В последние годы получены убедительные данные о преимуществах хирургического метода лечения - каротидной эндартерэктомии по сравнению с консервативным лечением у пациентов с гемодинамически значимым сужением сонных артерий (более 70% просвета сосуда). В рандомизированных клинических исследованиях показано, что риск развития церебрального инсульта при хирургических вмешательствах уменьшается с 26 до 9% ко 2-му году и с 16,8 до 2,8% - к 3-му году. Отмечено снижение показателей 10-летней смертности от сердечно-сосудистых нарушений на 19% среди пациентов, подвергшихся каротидной эндартерэктомии. Проводить эту операцию рекомендуется в стационарах, где риск периоперационных осложнений составляет менее 6%.

Рекомендации

- Каротидная эндартерэктомия показана больным со стенозом сонной артерии, сопровождающимся симптоматикой, более 70% в центрах с показателями периоперационных осложнений (все инсульты и смерть) менее 6% (уровень доказательности I).

- Каротидная эндартерэктомия может быть показана больным со стенозом сонной артерии, сопровождающимся симптоматикой, 50-69%. В этих случаях каротидная эндартерэктомия наиболее эффективна у мужчин, перенёвших полушарный инсульт (уровень доказательности III).

- Каротидная эндартерэктомия не рекомендуется пациентам со стенозом сонной артерии менее 50% (уровень доказательности I).

- До, во время и после операции каротидной эндартерэктомии пациентам следует назначать антиагрегантную терапию (уровень доказательности II).

- Пациентам с противопоказаниями к каротидной эндартерэктомии или при стенозе, локализуемом в хирургически недоступном месте, можно выполнить каротидную ангиопластику (уровень доказательности IV).

- Наличие атеротромботической бляшки с неровной (эмбологенной) поверхностью повышает риск развития ишемического инсульта в 3,1 раза.
- Больным с рестенозом после каротидной эндартерэктомии можно выполнить каротидную ангиопластику или стентирование (уровень доказательности IV).

ПРОГНОЗ

Прогноз зависит от многих факторов, прежде всего от объёма и локализации очага поражения головного мозга, тяжести сопутствующей патологии, возраста больного. Летальность при ишемическом инсульте составляет 15-20%. Наибольшую тяжесть состояния отмечают в первые 3-5 дней, что обусловлено нарастанием отёка мозга в области очага поражения. Затем следует период стабилизации или улучшения с постепенным восстановлением нарушенных функций.

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ Геморрагический инсульт - любое спонтанное (нетравматическое) кровоизлияние в полость черепа. Однако термин «геморрагический инсульт» в клинической практике используют, как правило, для обозначения внутримозгового кровоизлияния, обусловленного наиболее распространёнными сосудистыми заболеваниями головного мозга: гипертонической болезнью, атеросклерозом и амилоидной ангиопатией.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Причиной геморрагического инсульта могут быть различные заболевания и патологические состояния: артериальная гипертензия различного генеза, амилоидная ангиопатия, аневризмы и сосудистые мальформации ЦНС, болезни крови (эритремия, тромбофилии), васкулиты, системные заболевания соединительной ткани. Кровоизлияния могут возникать при лечении антикоагулянтами и фибринолитическими средствами, а также при злоупотреблении другими препаратами (например, амфетамин, кокаин). Наиболее частыми причинами геморрагического инсульта бывают гипертоническая болезнь и амилоидная ангиопатия. Патогенез кровоизлияния при этих заболеваниях связан с патологическими изменениями артерий и артериол паренхимы мозга, поэтому наиболее типичны для них внутримозговые кровоизлияния с формированием внутримозговых гематом.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Геморрагический инсульт составляет 8-15% всех инсультов. По данным Российской национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ), в России ежегодно регистрируют около 40 000 кровоизлияний в мозг. Полиэтиологичность геморрагического инсульта обуславливает возможность его развития в любом возрасте, включая детский, однако, если учитывать наиболее распространённые этиологические факторы, наиболее часто кровоизлияние в мозг переносят в возрасте 50-70 лет.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Внутричерепные кровоизлияния в зависимости от локализации излившейся крови подразделяют на внутримозговые (паренхиматозные), субарахноидальные, вентрикулярные и смешанные (паренхиматозно-вентрикулярные, субарахноидально-паренхиматозные, субарахноидально-паренхиматозно-вентрикулярные и др.). Вид кровоизлияния в значительной степени зависит от этиологического фактора.

3. Объекты исследования, оборудование, материалы и наглядные пособия

1. Демонстрационные материалы, включенные в обучающую программу (таблицы, схемы).

2. Тесты первого уровня для определения исходного уровня знаний студентов, тесты второго уровня для оценки конечного уровня знаний.

4. Тематические больные.

5. Ситуационные задачи и эталоны ответов к ним.

4. Задание на работу (рабочее задание)

4.1. Перед занятием по данной теме (во время самоподготовки) студент должен повторить разделы курсов анатомии и физиологии, касающиеся мозгового и спинального кровообращения, а также клинику и классификацию нарушений мозгового кровообращения.

4.2. В процессе занятия студент должен исследовать пациентов и овладеть практическими навыками выявления неврологических нарушений у пациентов с инсультами и инфарктами мозга.

4.3. В конце занятия:

Отвечать на вопросы, решать тесты 2 уровня и клинические ситуационные задачи.

5. Ход работы (порядок выполнения работы)

I Этап. Проверка исходного уровня знаний студентов проводится с помощью тестов 1-го уровня в форме письменного ответа на конкретные вопросы по теме.

II Этап. Разбор основных положений темы (характерные жалобы больных, механизм их возникновения, особенности анамнеза, клинические методы исследования). Устный опрос, ответы на вопросы самоконтроля.

III Этап. Клинический разбор больного. Выявление и детализация жалоб больного, сбор анамнеза. Общий осмотр больного и выявление характерных проявлений основного заболевания.

IV Этап. Работа студентов с тематическими больными (1:1), отработка практических умений. Преподаватель поочередно контролирует студентов.

V Этап. Контроль конечного уровня знаний студентов осуществляется с помощью тестов второго уровня и решения клинических задач.

В заключение занятия выставляется оценка, дается домашнее задание с установкой основной цели и указывается литература, необходимая для подготовки.

6. Содержание отчета

Карта курации пациента, тесты 2 уровня, решение клинических задач.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Неврология и нейрохирургия: учебник. В 2 томах. Том 1. Неврология. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 624 с.: ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970426043.html?SSr=17013354302031c42a27570>
2. Неврология и нейрохирургия: учебник. В 2 томах. Том 2. Нейрохирургия. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 424 с.: ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970426050.html?SSr=17013354302031c42a27570>
3. Нейрохирургия: учебник. Можаяев С.В., Скоромец А.А., Скоромец Т.А. - 2-е изд., перераб. и доп. 2009. - 480 с.: ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970409220.html?SSr=17013354302031c42a27570>
4. А.С. Никифоров, Е.И. Гусев. Общая неврология : учебное пособие. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 720 с. : ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970405154.html?SSr=17013354302031c42a27570>

5. А. С. Никифоров, Е. И. Гусев. Общая неврология / А. С. Никифоров, Е. И. Гусев. - 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 704 с. : ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970426616.html?SSr=17013354302031c42a27570>
6. Функционально-клиническая анатомия головного мозга : учебное пособие / И. В. Гайворонский, А. И. Гайворонский, С. Е. Байбаков.- СПб. : СпецЛит, 2010. - 216 с.: ил
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785299004328.html?SSr=17013354302031c42a27570>
7. Церебральный инсульт. Нейровизуализация в диагностике и оценке эффективности различных методов лечения: атлас исследований. Новикова Л.Б., Сайфуллина Э.И., Скоромец А.А. 2012. - 152 с.: ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970421871.html?SSr=17013354302031c42a27570>
- 8. Триумфов, А.В.** Топическая диагностика заболеваний нервной системы : краткое руководство / А. В. Триумфов .— 15-е изд. — М. : МЕДпресс-информ, 2007 .— 264 с. : ил. (2 шт)
- 9. Баркер, Barker R.A.** Наглядная неврология / Р. Баркер, С. Барази, М.Нил;пер. пер. с англ. Левицкого Г.Н.; под ред.Скворцовой В.И. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005 .— 136с. — (Экзамен на отлично) (29 шт.)

Клиническое практическое занятие №12.

Заболевания периферической нервной системы.

Цель: Опираясь на знание анатомии и физиологии, навыки клинического обследования больного, сформировать умения для выявления и лечения заболеваний периферической нервной системы.

Учебно-целевые задачи:

1. Изучить классификацию болезней периферической нервной системы;
2. Изучить клинику поражений периферической нервной системы;
3. Изучить принципы терапии поражений периферической нервной системы.

2. Общие положения (теоретические сведения)

РАБОЧАЯ СИСТЕМАТИЗАЦИЯ ПОРАЖЕНИЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

В общей структуре заболеваемости взрослого населения болезням периферической нервной системы принадлежит третье место после гриппа и бытового травматизма и первое среди хронических заболеваний. Патология периферической нервной системы занимает одно из первых мест как по распространенности, так и по количеству дней нетрудоспособности. Эти данные все же не отражают истинной частоты и социальной значимости болезней периферической нервной системы ввиду их недостаточного учета и несовершенства официальных классификационных схем. До недавних пор заболевания нервных корешков, стволов и их ветвей классифицировались по этиологическому принципу, и большинство из них по традиции относилось к инфекционным поражениям. Даже в последнем многотомном руководстве по неврологии они описываются в разделе инфекционных болезней нервной системы и обозначаются как радикулиты, моно- и полиневриты. Традиционное представление о радикулитах, невритах, невралгиях и полиневритах, при котором мало учитывалась возможность заболевания неинфекционного генеза, сформировалось под влиянием бурного расцвета микробиологии в середине XIX века. К настоящему времени эти представления подверглись существенному пересмотру. Получены новые данные об иных этиологических факторах и многообразных патогенетических механизмах поражений корешков и нервов. Существенными оказались достижения в области изучения системных соединительнотканых заболеваний, наследственной и эндокринной патологии, метаболических нарушений и других патогенных воздействий, преимущественно влияющих на периферическую нервную систему. Интенсивно развивается учение о туннельных синдромах. В связи с активным внедрением химии в жизнь человека значительно повысилась патогенная роль токсических нейротропных факторов и намного увеличилось количество больных радикулопатиями и невропатиями. Следовательно, к настоящему времени стало очевидным, что доля общих инфекций среди причин поражений корешков и нервов является незначительной. Тем не менее, как мы указывали во введении, разночтения в терминологии заболеваний периферической нервной системы еще остаются. Нередко, термины радикулит, неврит и полиневрит используются для обозначения не только инфекционного поражения нервов, но и других неинфекционных заболеваний (токсических, дисметаболических, травматических, ишемических), при которых нет истинного воспаления корешков или нервных стволов. Именно поэтому патологический процесс в корешках или нервах с преобладанием явлений дегенеративного характера и наличием симптомов

выпадения в мировой неврологии стали обозначать как радикулопатию, невропатию или полиневропатию.

В 1984 году И. П. Антонов предложил новую клиническую классификацию заболеваний периферической нервной системы. По его словам, в имеющихся публикациях не отражено истинное состояние заболеваемости периферической нервной системы в связи с различными формулировками и трактовками диагнозов, неоднородным анализом заболеваемости среди амбулаторных или стационарных больных, изучением часто неоднородного контингента, что часто приводит к неправильным выводам статистического анализа. Автор считает, что для достоверного изучения заболеваемости и временной нетрудоспособности при заболеваниях периферической нервной системы первостепенное значение имеет наличие унифицированной классификации, позволяющей упорядочить подход к диагностике, а также к формулировке и трактовке диагноза. Действительно, согласно старому принципу группировки заболеваний в Международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти заболевания периферической нервной системы относятся к разным классам (VI, VIII, XVI, XVII), частям, разделам, рубрикам, графам этой Международной классификации.

Классификация заболеваний периферической нервной системы по Я.П. Антонову, 1984, 1985

I. Вертеброгенные поражения

Имеются в виду неврологические проявления остеохондроза позвоночника.

1. Шейный уровень.

1.1. Рефлекторные синдромы

1.1.1. Цервикалгия

1.1.2. Цервикокраниалгия (задний шейный симпатический синдром и др.)

1.1.3. Цервикобрахиалгия с мышечно-тоническими или вегетативно-сосудистыми, или нейродистрофическими проявлениями.

1.2. Корешковые синдромы.

1.2.1. Дискогенное (вертеброгенное) поражение (радикулит)... корешков (указать, каких именно)

1.3. Корешково-сосудистые синдромы (радикулоишемия).

2. Грудной уровень.

2.1. Рефлекторные синдромы.

2.1.1. Торакалгия с мышечно-тоническими или вегетативно-висцеральными, или нейродистрофическими проявлениями.

2.2. Корешковые синдромы.

2.2.1. Дискогенное (вертеброгенное) поражение (радикулит) корешков (указать, каких именно).

3. Пояснично-крестцовый уровень.

3.1. Рефлекторные синдромы.

3.1.1. Люмбаго (прострел)

Допускается использовать как первоначальный диагноз в амбулаторной практике.

3.1.2. Люмбалгия.

3.1.3. Люмбоишиалгия с мышечно-тоническими или вегетативно-сосудистыми, или нейродистрофическими проявлениями.

3.2. Корешковые синдромы.

3.2.1. Дискогенное (вертеброгенное) поражение (радикулит)... корешков (указать, какихименно, исключая синдром конского хвоста).

3.3. Корешково-сосудистые синдромы (радикуло-ишемия).

II. Поражения нервных корешков, узлов, сплетений

1. Менингоррадикулиты, радикулиты (шейные, грудные, пояснично-крестцовые).

2. Радикулоганглиониты, ганглиониты (спинальные, симпатические), тунциты.

3. Плекситы.

4. Травмы сплетений.

4.1. Шейного.

4.2. Верхнего плечевого (паралич Эрба-Дюшенна).

4.3. Нижнего плечевого (паралич Дежерина-Клюмпке).

4.4. Плечевого (тотального).

4.5. Пояснично-крестцового (частичного или тотального)

III. Множественные поражения, корешков, нервов

1. Инфекционно-аллергическисполирадикулоневриты (Гийена-Барре и др.).

2. Инфекционные полиневриты.

3. Полиневропатии.

3.1. Токсические.

3.1.1. При хронических бытовых и производственных интоксикациях (алкогольные, свинцовые, хлорофосные и др.).

3.1.2. При токсикоинфекциях (дифтерия, ботулизм).

3.1.3. Медикаментозные.

3.2. Аллергические (вакцинальные, сывороточные, медикаментозные и др.).

3.3. Дисметаболические: при дефиците витаминов, при эндокринных заболеваниях — сахарном диабете и др., при болезнях печени, почек и др.

3.4. Дисциркуляторные — при узелковом периартериите, ревматических и других васкулитах.

3.5. Идиопатические и наследственные формы.

Как правило, инфекционно-аллергического генеза (невертеброгенные).

Чаще вирусные.

Может сочетаться с пирамидным, экстрапирамидным, мозжечковым и другими синдромами.

IV. Поражения отдельных спинномозговых нервов

1. Травматические.

1.1. На верхних конечностях: лучевого, локтевого, срединного, мышечно-кожного и других нервов.

1.2. На нижних конечностях: бедренного, седалищного; малоберцового и других нервов.

2. Компрессионно-ишемические (мононевропатии).

2.1. На верхних конечностях.

2.1.1. Синдромы запястного канала (поражение срединного нерва в области кисти).

2.1.2. Синдром канала Гийена (поражение локтевого нерва в области кисти).

2Л.3. Синдром кубитального канала (поражение локтевого нерва в локтевой области)

2.1.4. Поражение лучевого или срединного нервов в локтевой области, поражение надлопаточного, подмышечного нервов.

2.2. На нижних конечностях: синдром тарзального канала, малоберцового нерва, бокового кожного нерва бедра (ущемление под пупартовой связкой — парестетическая мералгия Рота — Бернгардта).

3. Воспалительные (мононевриты).

V. Поражения черепных нервов

1. Невралгия тройничного и других черепных нервов.

2. Невриты, невропатия лицевого нерва.

3. Невриты других черепных нервов.

4. Прозопалгии.

4.1. Ганглиониты (ганглионевриты) крылонебного, ресничного, ушного, подчелюстного и других узлов.

4.2. Сочетанные и другие формы прозопалгии.

5. Стоматалгия, глоссалгия.

Формулировка диагноза заболеваний ПНС

В условиях поликлиники не всегда удастся поставить развернутый диагноз с учетом всех разделов приведенной классификации. Для этого часто требуется стационарное обследование больного с использованием ряда дополнительных методов.

Чаще всего встречаются туннельные синдромы.

Первичные, как правило, инфекционно-аллергического генеза; вторичные — отогенного и другого генеза.

Компрессионно-ишемического генеза.

Помимо этиологии и локализации процесса, при диагностике заболеваний ПНС указываются:

1. Характер течения (острое, подострое, хроническое), а при хроническом: прогрессирующее; стабильное (затяжное); рецидивирующее — часто, редко; регрессирующее.

2. Стадия (обычно в случае рецидивирующего течения): обострения, регресса, ремиссии (полной, неполной).

3. Характер и степень нарушенных функций.

3.1. Выраженность болевого синдрома (слабо выраженный, умеренно выраженный, резко выраженный).

3.2. Локализация и степень двигательных нарушений.

3.3. Выраженность нарушений чувствительности.

3.4. Выраженность вегетативно-сосудистых или трофических расстройств.

3.5. Частота и тяжесть пароксизмов, приступов.

При возможности в конце диагноза желательно указывать состояние трудоспособности (трудоспособен, временно нетрудоспособен, ограниченно трудоспособен, нетрудоспособен, нуждается в постороннем уходе и наблюдении).

Примеры формулировки диагнозов:

1. Вертеброгенная умеренно выраженная цервико-краниалгия с частыми кохлеовестибулярными пароксизмами (задний шейный симпатический синдром),

рецидивирующее течение, обострение.

2. Вертеброгенная (C₄₋₇) левосторонняя выраженная цервикобрахиалгия со слабо выраженными мышечно-тоническими и вегетативно-сосудистыми проявлениями, затяжное течение.

3. Дискогенный (C₅₋₆) радикулит C₆ слева, рецидивирующее течение, обострение, выраженный болевой синдром.

4. Вертеброгенная правосторонняя умеренно выраженная торакалгия, рецидивирующее течение, стадия регресса.

5. Люмбаго (остеохондроз L₄₋₅), рецидивирующее течение.

6. Вертеброгенная умеренно выраженная люмбал-гия, стабильное течение.

7. Дискогенная (L₄₋₅) правосторонняя люмбои-шиалгия с умеренно выраженными мышечно-тоническими и вегетативно-сосудистыми проявлениями, рецидивирующее течение, стадия неполной ремиссии.

8. Дискогенный (L₄₋₅) радикулит L₅ справа, часто рецидивирующее течение, обострение, резко выраженный болевой синдром.

9. Дискогенная радикулоишемия L₄₋₅ с умеренным парезом разгибателей правой стопы, затяжное течение.

10. Герпетический радикулоганглионит Th₈₋₉ слева, острый период, выраженный болевой синдром.

11. Травматическое повреждение плечевого сплетения справа с умеренно выраженным проксимальным парезом руки, стабильное течение.

12. Частичное травматическое повреждение правого седалищного нерва в верхней трети бедра с умеренно выраженным дистальным парезом ноги, стадия регресса.

13. Под острый полирадикулоневрит Гийена-Барре, прогрессивное течение, выраженный вялый тетрапарез.

14. Аллергическая (поствакцинальная) полиневропатия с умеренно выраженным преимущественно дистальным парезом ног, легким парезом рук, стабильное течение.

15. Токсическая медикаментозная (метронидазольная) полиневропатия с легким нижним парезом, стадия регресса.

16. Токсическая (алкогольная) полиневропатия, умеренно выраженный тетрапарез, стабильное течение.

17. Компрессионно-ишемическая невропатия срединного нерва справа (туннельный синдром запястного канала), прогрессивное течение, слабо выраженный болевой синдром.

18. Невропатия локтевого нерва слева туннельный синдром кубитального канала), стабильное течение.

19. Компрессионно-ишемическая невропатия левого малоберцового нерва с умеренным парезом разгибателей стопы и пальцев, стадия регресса.

20. Невралгия I ветви тройничного нерва справа, рецидивирующее течение, стадия обострения (с приступами средней частоты и тяжести).

21. Герпетический ганглионеврит гассерова узла слева, стадия регресса.

22. Постгерпетическая невралгия II ветви правого тройничного нерва, затяжное течение с выраженным стойким болевым синдромом и частыми приступами.

23. Ганглионит ресничного узла слева, тяжелая форма, кератит, выраженный болевой синдром.

24. Отогенный неврит правого лицевого нерва с умеренным парезом мимических мышц, затяжное течение.

25. Невропатия левого лицевого нерва с легким парезом мимических мышц, стадия регресса.

И. П. Антонов (1985, 1987) отмечает, что представленная классификация и примерные формулировки диагнозов не полностью отвечают всем требованиям, предъявляемым к классификациям. Так, не все ее разделы построены по единому принципу. В I разделе используются не совсем удачные термины (люмбоишемия, цервикалгия, цервикокраниалгия и др.), и диагноз основывается на синдромальном принципе. Не везде отражены характер поражения, особенности и выраженность клинических проявлений. Автор понимает, что несколько вынужденно к данной классификации приобщен первый ее раздел — вертеброгенные поражения, представляющие собой своеобразную патологию периферической нервной системы, и что в любой классификации нозологический принцип является более правильным, чем синдромальный. Однако далеко не всегда можно установить настоящую причину и механизмы развития патологического процесса и тогда в ряде случаев остается возможным воспользоваться синдромальным принципом классификации.

Все остальные разделы (II—V) предлагаемой классификации построены преимущественно по этиологическому и анатомическому принципам. По мнению автора, особого внимания заслуживают вопросы диагностики мононевропатий, которые встречаются часто, а диагностируются нередко как вертеброгенные заболевания. Большие затруднения возникают при уточнении этиологии и патогенеза ряда полиневропатий, имеются спорные вопросы и в отношении патогенеза, диагностики и терминологии поражений черепных нервов.

Любая классификация в клинической медицине в связи с возрастанием уровня знаний об определенных заболеваниях через каждые 10—15 лет должна пересматриваться. В нее следует вносить некоторые коррективы, дополнения и даже значительные изменения. Особенно это относится к полифакториальным заболеваниям, где поражения периферической нервной системы занимают значительный удельный вес.

В клинической медицине нейрокомпрессионные болезни могут быть обусловлены сужением естественных мышечно-фасциальных или костномышечных каналов, в которых проходят нервы или нервно-сосудистые пучки. Такое сужение возможно при коллагенозах за счет разрастания соединительной ткани. Оно может быть и преходящим, например, при травме мягких тканей или вывихах, или же быть связанным с дисгормональной перестройкой соединительной ткани у людей пожилого возраста. К компрессии нервных стволов конечностей могут приводить трудовые процессы, связанные с длительным однообразным перенапряжением связочно-мышечного аппарата (обмотчики, резчики стекла и металла, шахтеры, каменщики, лица водительских профессий, работники сельского хозяйства, спортсмены и др.).

Очевидно, туннельные компрессионно-ишемические невропатии в связи с некоторыми отличиями патогенетических механизмов клиники и подходов к лечению целесообразно разграничить на три группы: невропатии черепных нервов, нервно-мышечные компрессионные синдромы остеохондроза позвоночника и туннельные синдромы нервных стволов конечностей.

Если первые две группы компрессионно-ишемических невропатий по-новому

освещаются в связи с пересмотром их патогенеза и лечения, то третья предстает перед врачом практически неизвестной.

Прежде чем представить классификацию туннельных невропатий, необходимо внести ясность в терминологию и дать по возможности точное определение своеобразной обширной группе неинфекционных заболеваний нервных стволов. Основным определяющим и отправным пунктом в объединении этих неодинаковых по этиологии заболеваний нервных стволов является один из главных факторов патогенеза — локальная компрессия нерва. Она возможна чаще всего в тех местах, где нервный ствол проходит внутри естественных морфологических образований в виде отверстий, каналов или туннелей. Именно в этих узких от природы вместилищах под влиянием многообразных первичных факторов может наступать кратковременная острая или длительная механическая раздрация и компрессия нерва по его окружности. Такое состояние лучше всего звучало бы как «удушение» нерва (странгуляция).

Поскольку оно чаще всего (но не всегда) происходит в каналах или туннелях (костных, мышечных, фиброзных и др.), большинство авторов для обозначения этой группы заболеваний предпочитает применять термин «туннельные синдромы». В конкретных наблюдениях указывается и название туннеля или канала, например, «синдром запястного канала», «синдром пронатора» и т. д. Иногда уточняют обозначение с указанием нерва, подвергающегося компрессии, например, «запястная туннельная компрессия срединного нерва», или «ульнарный синдром запястья». Термин «компрессионные невриты» (Брандман Л.Л. и др., 1968; Ирецкая М.В. и др., 1970) или «неврит вследствие нарушения периферического кровообращения» (Ларьков В.А., Герасименко Г.А., 1981) следует признать неудачным, поскольку речь идет не об инфекционном заболевании нервов.

Встречаются и другие обозначения: «мононейропатии, обусловленные туннельными синдромами» (Аверочкин А.И., Штульман Д.Р., 1981), «туннельные поражения периферических нервов» (Берзиньш Ю.Э., Ципарсоне Р.Т., 1981), «нетравматические механические поражения периферических нервов» (Тикк А.А., Вирро Т.Э., 1981). Эстонские авторы считают целесообразным применять последнее определение для разграничения от «острых травм нервов» и относят к таким поражениям «все туннельные и другие компрессионные синдромы». Я.Ю. Попелянский (1982) предпочитает термин «синдромы ущемления нервных стволов».

В зарубежной литературе также нет согласия в определении или обозначении этой группы заболеваний нервов. Употребляется и старый термин «неврит» с указанием на его профессиональное, или дисгормональное, или посттравматическое происхождение, и термины «туннельный синдром» и «каузалгический синдром» в случаях интенсивных болей. Можно встретить также эпонимические обозначения — синдром или метатарзалгия (невралгия) Мортонса, синдромы Сейффарта, Хофендена, Томсона-Копелля, Кека-Лема, парестетическая мералгия Рота и др.

Получил распространение термин, впервые предложенный W. Thompson и Н. Корей в 1959 году «ловушечная невропатия», «заболевание нерва от вовлечения в ловушку» («Entrapment neuropathy»). Под этим авторы понимают локальное повреждение нерва вследствие его раздражения, обусловленной «вторжением анатомических соседей» или стеснением за счет увеличения объема соседствующих тканей. К «ловушкам» для нерва они относят не только туннели, но и «ловушечные пункты», в которых нерв меняет свой курс

либо делает резкий поворот, перегибаясь через какую-либо связку или плотный фиброзный край мышцы. В последнем случае, вероятно, речь идет не о концентрическом «удушении» нерва, а его травматизации вследствие трения и прижатия к такому краю или связке. В этом варианте повреждающее воздействие происходит не в туннеле, а в месте перегиба нерва, в месте его «ангуляции». Разумеется, и механизмы невропатии здесь несколько иные.

Повреждающее действие не может быть отнесено целиком лишь за счет механической травматизации нерва окружающими тканями. Нарушения функций нерва, как показывают наши наблюдения, во многом обусловлены также ишемией нерва и венозным застоем, развивающимся отеком тканей в «ловушечном пункте». При этом фактор ишемии может следовать за первичной компрессией тканей, окружающих нерв, как это происходит при синдроме запястного канала. Возможна и другая последовательность: ишемия выступает в качестве начального звена патологического процесса, затем следует порозность сосудов с пропотеванием плазмы, развитие внутриканального отека, вторичная компрессия нерва. Этот вариант типичен для ишемической невропатии лицевого нерва. Существует и третий вариант, при котором одновременно компремируются нервный ствол и сопровождающий его артериальный сосуд. Примером могут быть компрессии нервно-сосудистого пучка в межлестничном промежутке (синдром Наффцигера) или в щели между грушевидной мышцей и крестцово-остистой связкой (синдром грушевидной мышцы).

Таким образом, наличие туннеля, канала или щели («ловушечного пункта») является только одним из факторов в комплексе воздействий, приводящих к странгуляции нерва, причем потенциальным, способствующим ущемлению его лишь в особых условиях. Второй действенный фактор — механическая компрессия, третий также действенный — ишемия нерва. Взаимодействие этих трех факторов приводит к заболеванию нерва, которое в силу отсутствия признаков инфекционного воспаления не может быть оценено как «неврит». Сказанное позволяет обозначить группу обсуждаемых заболеваний по наличию ведущих факторов патогенеза (туннель, компрессия, ишемия) в качестве туннельных компрессионно-ишемических невропатий.

Туннельная компрессионно-ишемическая невропатия есть неинфекционное заболевание нервного ствола, вызванное его локальным раздражением, компрессией и ишемией в анатомически и биомеханически неблагоприятных условиях размещения нерва. Данная дефиниция позволяет разграничить невропатии (неинфекционное заболевание) от невритов (инфекционное), компрессионно-ишемические поражения нервных стволов от компрессионно-ишемических вертеброгенных поражений корешков (радикулитов) и от других (токсических, blastomatozных, аллергических, дисметаболических и т. д.) поражений и заболеваний периферической нервной системы. Эта дефиниция может быть опорным пунктом в разработке классификационных схем, поскольку в литературе не существует еще общепринятого определения указанных заболеваний и единой классификации туннельных невропатий.

Некоторые авторы описывают очень редкие «новые варианты» поражения уже не самих нервных стволов, а мелких «ветвей срединного и лучевого нервов», «дистальных отделов переднего и заднего межкостных нервов» (Скоромец А. А. и др., 1985). В ряде сообщений туннельные невропатии классифицируются по наименованию мышц, без указания на компремированный нерв: синдром нижней косой мышцы головы, подклюичной, передней лестничной, грушевидной, малой грудной мышцы, квадратного

отверстий. Выделены синдром невропатии медиального пяточного нерва, медиальный и латеральный синдромы пупартовой связки (синонимы заболевания, известного как мералгия Рота), синдром межкостной перегородки и др., наследственная политопическая компрессионно-ишемическая невропатия (Шмидт И. Р. и др., 1985).

3. Объекты исследования, оборудование, материалы и наглядные пособия

1. Демонстрационные материалы, включенные в обучающую программу (таблицы, схемы).
2. Тесты первого уровня для определения исходного уровня знаний студентов, тесты второго уровня для оценки конечного уровня знаний.
4. Тематические больные.
5. Ситуационные задачи и эталоны ответов к ним.

4. Задание на работу (рабочее задание)

4.1. В результате самостоятельной работы (подготовка к занятию) студент должен знать классификацию и клинику поражений периферической нервной системы.

4.2. В процессе работы студент должен:

1. Приобрести умение сбора анамнеза и описания неврологического статуса пациентов с данными заболеваниями;
2. Приобрести навыки клинически правильной оценки нарушения периферической нервной системы;
3. Провести анализ полученных данных и сформулировать топический диагноз.

4.3. В конце работы: отвечать на вопросы, написать тест второго уровня, решать клинические задачи.

5. Ход работы (порядок выполнения работы)

I Этап. Проверка исходного уровня знаний студентов проводится с помощью тестов 1-го уровня в форме письменного ответа на конкретные вопросы по теме.

II Этап. Разбор основных положений темы (характерные жалобы больных, механизм их возникновения, особенности анамнеза, клинические методы исследования). Устный опрос,

III Этап. Клинический разбор больного. Выявление и детализация жалоб больного, сбор анамнеза. Общий осмотр больного и выявление характерных проявлений нарушений периферической нервной системы;

IV Этап. Работа студентов с тематическими больными (1:1), отработка практических умений. Преподаватель поочередно контролирует студентов.

V Этап. Контроль конечного уровня знаний студентов осуществляется с помощью тестов второго уровня и решения клинических задач.

В заключение занятия выставляется оценка, дается домашнее задание с установкой основной цели и указывается литература, необходимая для подготовки

6. Содержание отчета

Карта курации больного с поражением периферической нервной системы, ответы на вопросы, решение тестов 2 уровня и клинических задач.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Неврология и нейрохирургия: учебник. В 2 томах. Том 1. Неврология. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 624 с.: ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970426043.html?SSr=17013354302031c42a27570>
2. Неврология и нейрохирургия: учебник. В 2 томах. Том 2. Нейрохирургия. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 424 с.: ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970426050.html?SSr=17013354302031c42a27570>
3. Нейрохирургия: учебник. Можаяев С.В., Скоромец А.А., Скоромец Т.А. - 2-е изд., перераб. и доп. 2009. - 480 с.: ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970409220.html?SSr=17013354302031c42a27570>
4. А.С. Никифоров, Е.И. Гусев. Общая неврология : учебное пособие. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 720 с. : ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970405154.html?SSr=17013354302031c42a27570>
5. А. С. Никифоров, Е. И. Гусев. Общая неврология / А. С. Никифоров, Е. И. Гусев. - 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 704 с. : ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970426616.html?SSr=17013354302031c42a27570>
6. Функционально-клиническая анатомия головного мозга : учебное пособие / И. В. Гайворонский, А. И. Гайворонский, С. Е. Байбаков.- СПб. : СпецЛит, 2010. - 216 с.: ил
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785299004328.html?SSr=17013354302031c42a27570>
7. Церебральный инсульт. Нейровизуализация в диагностике и оценке эффективности различных методов лечения: атлас исследований. Новикова Л.Б., Сайфуллина Э.И., Скоромец А.А. 2012. - 152 с.: ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970421871.html?SSr=17013354302031c42a27570>
8. **Триумфов, А.В.** Топическая диагностика заболеваний нервной системы : краткое руководство / А. В. Триумфов .— 15-е изд. — М. : МЕДпресс-информ, 2007 .— 264 с. : ил. (2 шт)
9. **Баркер, Barker R.A.** Наглядная неврология / Р. Баркер, С. Барази, М.Нил;пер. пер. с англ. Левицкого Г.Н.; под ред.Скворцовой В.И. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005 .— 136с. — (Экзамен на отлично) (29 шт.)

Клиническое практическое занятие №13.

Вертеброгенные неврологические нарушения и другие скелетно-мышечные расстройства.

Введение. Изучаемая патология вследствие ее широкой распространенности имеет тенденцию к хронизации и инвалидизации пациента, ограничению общей и профессиональной трудоспособности.

Цель клинического практического занятия и его учебно-целевые задачи

Цель: Опираясь на знание анатомии и физиологии, знаний и навыков клинического обследования больного, полученных при изучении пропедевтики внутренних болезней, сформировать умение, выявить и оценить клинические симптомы нарушения функций позвоночника, межпозвонковых дисков, а также наиболее распространенных гиперкинезов

Учебно-целевые задачи:

1. Сформировать понятие о позвоночном двигательном сегменте (ПДС), связочном аппарате позвоночника, мышечном корсете и роли специфической травмы и нагрузок, обуславливающих повреждение ПДС;
2. Овладение приемами клинической и параклинической диагностики позвоночника и окружающих тканей, диагностики ранних, минимально выраженных нарушений, при которых реабилитационная терапия дает оптимальный результат;
3. Изучить вертеброгенные, компрессионные и ишемические синдромы;
4. Изучить виды гиперкинезов, их связь с определёнными клиническими формами заболеваний и значение наследственных факторов в развитии этой клинической группы.

2. Общие положения (теоретические сведения)

2.1. Вертеброгенные неврологические нарушения и другие скелетно-мышечные расстройства.

Биомеханика позвоночника, функция межпозвонковых дисков и фасеточных суставов. Остеохондроз позвоночника: дископатии, компрессионные и рефлекторные синдромы. Люмбоишиалгии и цервикобрахиалгии. Миофасциальный синдром. Фибромиалгия. Клиника и патогенетическое лечение. Показания к хирургическому лечению.

Дифференциальный диагноз при болях в спине и конечностях, эпидуральный абсцесс, первичные и метастатические опухоли позвоночника, дисгормональная спондилопатия, туберкулезный спондилит, отраженные боли при заболеваниях внутренних органов, анкилозирующий спондилоартрит.

Параклинические методы в диагностике болей в спине: спондилография, КТ и МРТ позвоночника.

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

1. Диагностические тесты, принятые в вертеброневрологии

Клинико-неврологическое исследование больного включает в себя два этапа: изучение жалоб, анамнеза жизни и болезни (расспрос больного) и неврологического статуса (объективное исследование).

Изучение жалоб начинают с вопроса: «Что Вас беспокоит?» Вопросы типа: «Что у Вас

болит?»), — менее удачны, так как болезнь не всегда выражается только болями.

Расспрос больного нельзя проводить поспешно. Очень важно внимательно, вдумчиво и сочувственно выслушать изложение больным своих неприятных ощущений, по возможности не перебивая его. Обращаться к больному надо по имени и отчеству, не допуская таких изживших себя словесных трафаретов, как «больной». Необходимо углубленное изучение именно ощущений больного, а не формулировки диагнозов, к которым часто прибегают больные («У меня радикулит», «Меня беспокоит остеохондроз» и т. п.).

Форма беседы и метод изучения жалоб должны избираться врачом применительно к особенностям личности больного. При расспросе следует попросить больного конкретно и не спеша перечислить все жалобы, а среди них выделить главные расстройства, наиболее беспокоящие и нарушающие работоспособность.

После того как перечислены все жалобы и из них выделены главные, необходимо детализировать каждую жалобу в отдельности. Уточнение характера, интенсивности и локализации того или иного расстройства имеет большое значение в дифференциальной диагностике.

Углубленный анализ одной жалобы (боль) позволяет предположительно провести дифференциальную диагностику, основываясь на расспросе больного. Помогает уточнение характерных особенностей боли («пульсирующая», «колющая», «распирающая», «жгучая» и т. д.), ее локализации, учета возраста, в котором впервые она появилась, ее длительности и упорства, условий, в которых возникает боль (лежа, после физической нагрузки, при изменении положения тела, перемене погоды и т. д.), а также учете тех симптомов, которыми сопровождается боль. Например, боль при компрессионных синдромах почти всегда сопровождается парестезией. При характеристике и анализе болевых ощущений выделяют 4 степени боли по ее интенсивности: 1) незначительную, исчезающую в покое; 2) умеренную боль в покое, но нарастающую при движениях; 3) постоянную боль с периодическим усилением и сенестопатическим оттенком; 4) резкую постоянную боль с вынужденным положением больного, требующую срочного применения анальгетиков.

Уточняется локализация боли (локальная, ланцинирующая по дерматому — корешковая, диффузная — в зоне склеротома), ее распространение (иррадиация) на дистальные или проксимальные отделы конечностей. По возможности устанавливается связь с поражением различных тканей — связок, суставов, мышц, корешков, нервов.

Выявляют наличие вынужденного положения больного и позы, при которой возникает или усиливается боль; при сгибании или разгибании, наклоне влево или вправо, кашле или чихании. Усиление боли в покое обычно связано с ухудшением венозного кровообращения вокруг дегенерированного диска.

Характер боли также требует уточнения. Корешковые боли описываются как колющие, простреливающие, обычно в определенной автономной зоне. Они усиливаются при наклоне туловища, физическом напряжении («натуживании»). В острых стадиях заболевания, тепловые процедуры могут усиливать боль, что связано с гиперемией и отеком корешка. Уменьшение боли при тепловых процедурах и движениях объясняют за счет улучшения кровоснабжения в корешке, нерве.

Боли с компонентом жжения обозначаются как симпаталгические. Чаще всего они обусловлены раздражением синувентрального нерва (нерв Люшки) или других

вегетативных образований (паравертебральной симпатической цепочки и вегетативных волокон сплетения или нерва).

Глубокие, ноющие боли возникают спонтанно в зоне дегенерации или нейроостеофиброза и усиливаются при перемене погоды, вибрации, механических воздействиях.

Тупая разлитая боль и ощущение быстрой утомляемости спины возникают при перенапряжении мышечно-связочного аппарата позвоночника вследствие перегрузок из-за нестабильности позвоночного двигательного сегмента.

Выяснение анамнеза (трудовой, бытовой, спортивный анамнез) преследует цель выявления факторов, способствующих заболеванию или провоцирующих его. К ним, в частности, относятся статико-динамические и дискоординаторные нагрузки, которые нередко приводят к микротравматизации фиброзных тканей позвоночника, их разрывам и позже к остеофиброзу.

Объективное исследование. В практической работе применяются несколько вариантов методик вертебро-неврологического исследования, различающихся той или иной последовательностью диагностических приемов, а также большим или меньшим объемом. Плановому и детальному исследованию обнаженного больного, как это принято в вертеброневрологии, предшествует наблюдение за поведением, ходьбой, осанкой, движениями, позами пациента, как только он появляется в кабинете врача или лежит в постели. Это наблюдение нередко позволяет увидеть типичные щадящие или анталгические позы: 1) больной прижимается всей спиной к стулу, или наоборот, садится на переднюю часть сидения, прижимаясь к стулу лишь грудным отделом торса (кифозирование); 2) лежит на здоровом боку с полусогнутой ногой; 3) лежит с подложенной под живот подушкой (синдром «подкладной подушки»); 4) находится в коленно-локтевом положении; 5) стоит с полусогнутой больной ногой; 6) сидит на краю стула на здоровой ягодице с отставленной больной ногой и выпрямленным туловищем в здоровую сторону; 7) синдром «треноги», когда больной сидит в постели с согнутой ногой и упором рук позади таза; 8) из положения сидя на полу больной поднимается, становясь на четвереньки, затем на колени, наконец, взбираясь ладонями по бедрам (прием Минора); 9) больной, развязывая шнурки, сгибает ногу или становится на колено (синдром «шнурков»); 10) поднимая предмет с пола, приседает на корточки или наклоняет туловище вперед, сгибая при этом пораженную ногу.

При ходьбе больной щадит пораженную ногу. При этом он сгибает ногу в тазобедренном, коленном и голеностопном суставах, прихрамывает, идет мелкими шагами, сгибает туловище и фиксирует его руками, наклоняет туловище вперед и в здоровую сторону, используя палку, костыли.

Плановый осмотр больного проводится при его положении с расслабленной мускулатурой туловища и конечностей. При этом оценивается симметричность участков тела здоровой и больной стороны как в покое, так и при движениях. Определяют рост, вес, общую конституцию, наличие изменений на коже, дизрафические черты, положение шеи и поясницы, форму и строение позвоночного столба, тип осанки, рельеф мышц, позу, объем движений в различных отделах позвоночника и в суставах.

Выделяют несколько типов осанки: нормальная осанка; плоская спина; круглая спина; сутулая спина.

Оценивают форму и длину шеи, симметричность стояния плечевого пояса и их

взаиморасположение.

Определяют высоту ягодичной складки и вид межягодичной линии, симметричность расположения большой ягодичной мышцы, ромб Михаэлиса (соединяется линиями верхний конец анальной складки, ямки выше задних частей гребня подвздошных костей и остистые отростки позвонков), трофику мышц.

Особое внимание обращают на симметричность треугольников, образующихся между руками, бедрами и талией. В норме в положении стоя видны симметричные боковые линии талии и их глубина.

Определение уровня поражения позвоночника проводится по ориентирам, которыми являются костные выступы. Это сосцевидный отросток, угол нижней челюсти, лопатка, седалищный бугор, крестцово-подвздошное сочленение, крылья подвздошной кости, большой вертел бедра.

Для отсчета позвонков по задней поверхности шеи и туловища ориентиром служит наиболее выступающий остистый отросток С₇. Сустав между атлантом и аксисом располагается медиальнее грудино-ключично-сосцевидной мышцы на линии, соединяющей верхушку сосцевидного отростка с остистым отростком С₂. Th₇ — соответствует уровню угла лопатки, L₄ — линии гребней подвздошных костей; S1 позвонок — на уровне задне-нижних остей подвздошных костей.

По боковой поверхности поперечный отросток С₂ позвонка находится ниже верхушки сосцевидного отростка на 1,5 см, а нижний край — на линии угла нижней челюсти; поперечный отросток С₃ позвонка — на уровне перстневидного хряща (у детей чуть выше, у стариков ниже); Th₂ позвонок соответствует уровню эпистернальной ямки; L₃ позвонок — нижней точке десятого ребра.

При исследовании больного необходимо помнить и учитывать физиологические искривления позвоночника: для шейного и поясничного отделов — физиологический лордоз, грудного и крестцового — физиологический кифоз.

Вершина физиологического шейного лордоза соответствует уровню С₅-С₆ позвонков, грудного кифоза — Т₆-Т₇, поясничного лордоза — L₄ позвонка. Крестец обычно находится под углом 30° по отношению к фронтальной оси тела. В норме поясничный лордоз равен 18 мм. Кифоз при максимальном наклоне вперед стоя равен 13 мм, лордоз при максимальном прогибании назад - 28-30 мм. Общий объем движений в поясничной области в сагиттальной плоскости в среднем составляет 42 мм. Выделяют 3 степени выраженности лордоза: I ст. - до 15°, II ст. - до 30°, III ст. - более 30° (угол лордоза измеряется линейкой).

Определение конфигурации поясничного отдела позвоночника можно проводить и на рентгенограмме в боковой проекции по Фергюсону. Опускают перпендикуляр с середины нижней замыкающей пластинки III поясничного позвонка. При нормальном лордозе эта линия проходит через верхне-передний угол крестца. При декомпенсированной миофиксации у больных с гиперлордозом она отклоняется на 10—15° оказывается впереди крестца, а при кифозировании — кзади от переднего края крестца.

Уплотнение поясничного лордоза (синдром «плоской спины», «доски», «струны») проявляется чаще сглаженностью или отсутствием лордоза, но иногда доходит до степени поясничного кифоза. Эта приспособительная реакция обеспечивает уменьшение объема заднего грыжевого выпячивания диска и ведет к уменьшению давления на корешок. Усиление же поясничного лордоза нередко указывает на наличие спондилолистеза.

Гиперлордоз поясничного отдела отмечается при срединных грыжах L5-S1.

Определение выраженности кифоза, лордоза, а также степени подвижности позвоночника вперед, назад проводят с помощью транспортира со стрелкой и при помощи курвиметроугломера. Курвиметр представлен двумя опорными ножками с расстоянием 20 см (это среднее расстояние от XII грудного до I крестцового позвонка) и подвижной линейкой с миллиметровыми делениями между ножками. Конец одной ножки курвиметра ставится на уровне I крестцового позвонка, а конец другой — ориентировочно на уровне остистого отростка XII грудного. Больной стоит по стойке «смирно». Конец масштабной линейки сдвигается вперед до соприкосновения с кожей в зоне проекции остистого отростка и определяется степень выраженности лордоза в миллиметрах. Сдвиг линейки по отношению к нулевой линии в миллиметрах в противоположном направлении позволяет фиксировать кифоз.

Физиологического сколиоза не существует.

Сколиоз — это рефлекторная реакция мышечного аппарата, обеспечивающая придание позвоночнику положения, которое способствует смещению корешка от места максимального выпячивания диска в противоположную сторону (вправо или влево) и уменьшению боли: сторона формирования сколиоза зависит от локализации грыжи диска, ее размеров, подвижности корешка и характера резервных пространств позвоночного канала. Чаще возникает гомолатеральный сколиоз, выпуклостью обращенный в больную сторону, реже гетеролатеральный (выпуклостью обращенный в здоровую сторону), еще реже — альтернирующий. При альтернирующем сколиозе изменяется и сторона напряжения длинных мышц спины. Гетеролатеральный сколиоз развивается при расположении корешка кнутри, а гомолатеральный — кнаружи от грыжи диска (рис. 1). Альтернирующие сколиозы характерны для небольших протрузий, чаще срединных, а также для синдрома нестабильности позвоночника.

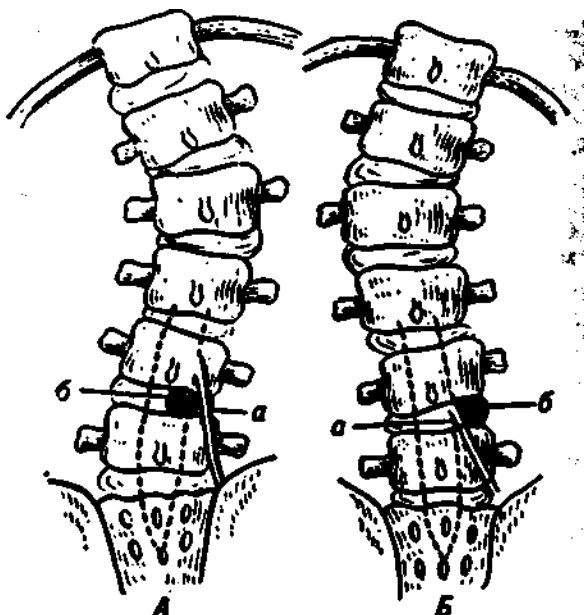


Рис. 1. Отношение спинномозгового корешка (а) к грыже диска (б) при гомолетарном (А) и гетеролатеральных (Б) S-образных сколиозах

Сколиоз сопровождается напряжением мышцы-выпрямителя спины на выпуклой стороне и многораздельной на вогнутой. Он чаще носит угловой, реже — S-образный

характер за счет присоединения компенсаторного искривления в грудном отделе к поясничному сколиозу. Я. Ю. Попелянский выделяет три степени сколиоза: I степень — сколиоз возникает только при функциональных пробах (сгибание, разгибание, боковые наклоны); 2 степень — хорошо определяется при осмотре в положении больного стоя, но непостоянен и исчезает при провисании на стульях и в положении лежа на животе; 3 степень — стойкий сколиоз, не исчезающий при провисании на стульях и в положении больного лежа на животе.

Наиболее выраженная степень сколиоза наблюдается при поражениях дисков L₄ — L₅ и L₅ — S₁. При сколиозе образуется кожная складка талии соответственно вогнутой стороне верхней части поясничного сколиоза. Определяют также положение крыльев подвздошных костей, так как на стороне боли крыло обычно опускается, а на противоположной — поднимается. Затем оценивают положение таза. Если таз с одной стороны расположен равномерно ниже, то часто у больного имеется разная длина ног. Неврологические синдромы при этом возникают из-за неодинакового распределения осевой нагрузки на обе ноги, свидетельствуя о нарушении статики больного (статика нарушается при разнице в весе в 5 кг, что определяется с помощью напольных весов). Отмечают установку и форму ступней (уплощение свода стопы бывает при плоскостопии, которое выявляют во время ходьбы босиком), наличие наружного поворота стопы, установку колена. Обращают внимание на оволосение в области крестца (косвенный признак Spina bifida); на наличие венозной сетки в области крестца и люмбо-сакрального ромба. В положении стоя можно видеть напряжение поверхностных мышц, а в положении лежа — глубоких (поверхностные мышцы выключаются).

Пальпацию остистых отростков позвоночника обычно производят большим и указательными пальцами правой руки. На уровне шеи их пальпируют в позе больного стоя или сидя с разогнутой шеей, на нижележащих уровнях — в любой позе, но лучше лежа.

Суставные отростки на шейном уровне пальпируют сзади и сбоку при наклоне большим головы чуть назад и в сторону пальпируемых суставов, по линии от точки позвоночной артерии вниз (соответствует суставу C₁ — C₂). Точка пересечения этой линии с горизонтальной на уровне угла нижней челюсти соответствует суставу C₂ — C₃. Поперечные отростки и передние отделы тел позвонков, начиная со II шейного позвонка, необходимо пальпировать сбоку-спереди. При пальпации остистого отростка C₇ больного просят нагнуться назад и, если отросток не исчезает, то это C₇, а если исчезает, следовательно, C₆. Важно также помнить, что C₇ позвонок в норме является малоподвижным по отношению к другим позвонкам цервико-торакального перехода. Болезненность латеральной части остистого отростка свидетельствует о повышении натяжения на этой стороне, особенно, если ротация в противоположную сторону ограничена.

Пальпацию межпозвонковых суставов, а также поперечных отростков лучше осуществлять методом пружинящего давления. Больной располагается в положении лежа на животе. Руки врача вытянуты, указательный и средний пальцы одной руки находятся паравертебрально на уровне межостистого промежутка одного сегмента (прием «вилка»). Основанием ладони (гипотенаром) другой выпрямленной руки, находящейся на пальцах первой, делают пружинящие движения на концевые фаланги. Последовательно обследуют весь позвоночник от торако-люмбального перехода снизу вверх. Если есть блок, то пружинящее сопротивление уменьшается.

В области шейного отдела позвоночника, плечевого пояса и рук исследуют следующие основные болевые точки:

1. Малого затылочного нерва — у сосцевидного отростка по заднему краю грудино-ключично-сосцевидной мышцы.
2. Большого затылочного нерва — на середине линии, соединяющей сосцевидный отросток с I шейным позвонком.
3. Шейных межпозвонковых дисков. Врач кладет руку на переднебоковую поверхность шеи больного, погружает II-III пальцы между передней поверхностью грудино-ключично-сосцевидной мышцы и гортанью, отодвигает гортань и глубокие мягкие ткани медиально, нащупывая переднюю поверхность позвоночника.
4. Верхняя точка Эрба (надключичная) — на 2-3 см выше ключицы у наружного края грудино-ключично-сосцевидной мышцы.
5. Надэрбовские — это уровень поперечных отростков позвонков. Они расположены выше точки Эрба. Врач стоит лицом к исследуемому, кладет большой палец кисти на передне-боковую поверхность шеи латеральнее грудино-ключично-сосцевидной мышцы выше точки Эрба. Радиальный край пальца передвигают медиально между указанной мышцей и передними бугорками поперечных отростков шейных позвонков.
6. Передней лестничной мышцы. Пальпируют над ключицей латеральнее и позади грудино-ключично-сосцевидной мышцы. Пациент наклоняет голову в больную сторону. Врач отодвигает средним или указательным пальцем ключичную порцию грудино-ключично-сосцевидной мышцы внутрь. Больной производит глубокий вдох и поворачивает голову в здоровую сторону. Средний и указательный пальцы врач углубляет вниз и медиально, охватывая мышцу. Если ножки грудино-ключично-сосцевидной мышцы расставлены широко, то нижний конец лестничной мышцы прощупывается между ними.
7. Верхнего внутреннего угла лопатки.
8. Области гребня лопатки.
9. Прикрепления дельтовидной мышцы к плечу - на границе верхней и средней трети плеча по наружной поверхности, между двуглавой и трехглавой мышцами.
10. Область четырехстороннего отверстия — место выхода подмышечного нерва (по задней поверхности плеча).
11. Область кубитального канала — место наиболее доступное для пальпации локтевого нерва (n. ulnaris).
12. Область пронатора предплечья (m. pronator teres), между двумя ножками которого проходит срединный нерв.
13. Область запястья (карпальный канал), путем пальпации и перкуссии.

Если остистые отростки пальпируют на грудном уровне в положении сидя, то необходима поза максимального сгибания. Обращают внимание на расстояние между отростками, болезненность их и подвижность при пальпации, на одинаковую высоту расположения, на отклонение с расхождением и выстоянием, на образование углублений и неровностей между двумя отростками в виде свободных промежутков, на наличие болезненности склеротомных точек и зон с напряжением мышц, что позволяет выявить заблокированный или гиперподвижный сегмент. В норме остистые отростки расположены черепицеобразно, за исключением T₁ и T₂, T₃₋₄ позвонков, которые приближаются к горизонтальному положению.

В нормальном состоянии при глубоком вдохе остистые отростки несколько отдаляются друг от друга, грудная клетка расширяется, а при выдохе они приближаются, грудная клетка спадается. При наличии боли и блокады в грудном сегменте позвоночника больной дышит поверхностно и динамика дыхательной экскурсии отсутствует.

Пальпация межостистых связок проводится в положении больного сидя в кифотической позе, остистые отростки при этом расходятся. Можно выявить многочисленные периостальные болевые точки на ребрах, лопатках и груди.

Капсулы межпозвонковых суставов в грудном отделе позвоночника пальпируют тотчас латеральнее остистых отростков, капсулы суставов головок ребер - на 2-2,5 см латеральнее остистых отростков, а бугорков ребер с поперечными отростками (латеральнее на 5-6 см в положении больного на животе или сидя).

Пальпируя ребра и межреберные промежутки, можно выявить болезненность, выстояние или западение ребра.

Чаще болезненны остистые отростки L₄, L₅, S₁. Болезненность обусловлена передачей давления на дегенерированный диск и избыточной подвижностью (нестабильностью) позвоночного сегмента.

На поясничном уровне интервертебральные суставы находятся на расстоянии 2,5 см кнаружи от одноименных межостистых промежутков; передние края тел пальпируют через переднюю брюшную стенку.

Крестцово-копчиковое сочленение и копчик исследуют в положении больного на животе. Врач, производя на копчик давление пальцами, определяет его болезненность и подвижность в сагиттальной плоскости, а также определяет болезненность расположенной в глубине мышцы, поднимающей анус. Копчик ощупывают указательным пальцем в коленно-локтевом положении или на левом боку, при этом большой палец расположен над копчиком. Определяют положение копчика, его деформацию и отклонение в сторону. Пальпируют также крестцово-копчиковое сочленение, мышцы тазового дна: поднимающую анус, выше - копчиковую, еще выше - грушевидную, мышцы.

Основные болевые точки в пояснично-крестцовом отделе позвоночника и нижних конечностях

1. Передняя точка Гара — около средней линии живота на уровне пупка (соответствует передней поверхности диска L₄ — L₅, а на 3—4 см ниже — L₆ — S₁).

2. Задние точки Гара — соответствуют межостистым связкам L₄ — L₅, L₅ — S₁ или паравертебрально на уровне L₃ — L₅, а так же по ходу седалищного нерва.

3. Точка на середине расстояния между крестцово-подвздошным сочленением и задне-верхней подвздошной остью.

4. Точки Балле: посредине между седалищным бугром и большим вертелом, под ягодичными мышцами, посредине бедра, в подколенной ямке, посредине икроножной мышцы, позади наружного мыщелка, позади головки малоберцовой кости, на подошве.

5. Сосудисто-нервного пучка бедра — по передне-внутренней поверхности бедра.

6. Гребня подвздошной кости.

7. Капсулы крестцово-подвздошного сочленения.

8. Большого вертела бедра.

9. Грушевидной мышцы. Из верхнего угла треугольника, вершины углов которого соответствуют верхнезадней ости, седалищному бугру и большому вертелу бедра, опускают

биссектрису до основания и делят ее на три части. Точка находится на границе нижней и средней 1/3 этой линии.

10. Обтураторная — между седалищным бугром и краем нижней части крестца.

11. Выхода бокового кожного нерва бедра — на 10 см ниже передней верхней ости подвздошной кости.

12. Переднего отдела капсулы тазобедренного сустава — на 2 пальца ниже передней нижней ости подвздошной кости.

13. Длинной приводящей мышцы бедра — в середине или в верхней трети мышцы.

14. Внутреннего края средней трети двуглавой мышцы бедра.

15. Наружной и внутренней головок трехглавой мышцы голени — в подколенной ямке.

16. Передней большеберцовой точки — на середине верхней 1/3 передненаружной поверхности голени.

17. Малоберцовая — позади и ниже головки малоберцовой кости.

18. Внутреннего края камбаловидной мышцы — спереди от внутренней головки икроножной мышцы, в верхней ее половине.

19. Ахиллова точка Бирбрайера — в месте перехода трехглавой мышцы голени в указанное сухожилие (часто болезненна при поражении S₁ корешка).

Оценивают тургор и трофику тканей, эластичность, болезненность, выраженность и стойкость местного дермографизма в местах пальпации, выявляют наличие триггерных зон, отека, изменений температуры кожи.

Функциональную блокаду в позвоночнике определяют по тургору кожи (складка Киблера). Складка кожи захватывается двумя руками врача в области тораколумбального перехода, отступая от линии остистых отростков на 4—5 см и производится «скольжение» кончиками больших пальцев по паравертебральным линиям в краниальном направлении, в это время кожа собирается в складку указательными пальцами. Там, где имеется блокада, тургор кожи повышен и складка выскальзывает из рук врача. Этим приемом выявляют и чувствительные расстройства в виде гипералгических зон.

Для суждения о состоянии мышечной системы используют общеклинические (пальпация, миотонометрия, динамометрия) и специальные нейроортопедические методики.

Исследование начинают с осмотра мышц вначале в положении, не требующем их значительного напряжения. Оцениваются контуры мышц, наличие гипо- и гипертрофии, рубцов, контрактур и пр. Затем оцениваются мышцы, по тем же параметрам, но уже в условиях движения в соответствующем суставе.

С помощью пальпации определяют мышечный тонус. Большинство авторов выделяют три степени повышения мышечного тонуса: I ст. — мышца мягкая, палец легко погружается в ее толщу; II ст. — мышца умеренной плотности, для погружения в нее пальца" требуется умеренное усилие; III ст. — мышца «каменистая», ее невозможно деформировать.

Отмечают также наличие контрактур. Особое внимание обращают на многораздельную мышцу спины (тяж шириной 1,5—2 см, а ниже L₅ — 5 см), расположенную по бокам от линии остистых отростков. Латеральнее ее располагаются выпрямитель спины, а еще латеральнее — квадратная мышца поясницы. В норме мышечное напряжение в них сохраняется в пределах наклона вперед на 10—15°, затем паравертебральные мышцы должны выключаться. При разгибании момент расслабления мышцы определяют не столь

четко. Напряжение мышц шеи лучше исследовать в положении больного лежа на спине.

Нередко выявляется изменение мышечной трофики. Выделяют три ее степени: I — незначительное, едва заметное глазом уменьшение объема мышцы; 2 — легкая атрофия, больше в проксимальных или дистальных отделах; 3 — тотальная атрофия мышц.

Количественно мышечный тонус оценивают в миотонах при помощи миотонметра системы Арсланова. Для сравнения показателей исследования определяют коэффициент мышечного тонуса (КМТ) — это отношение показателя мышечного тонуса в норме к показателю тонуса исследуемой мышцы (в норме равен 1,0 — относительная единица).

Степень болезненности мышц определяют пальпацией, а для количественного выражения — методом тензоальгиметрии. Различают три степени болезненности: 1 — умеренная болезненность, без двигательных реакций (субъективно); 2 — выраженная болезненность, сопровождается мимической реакцией больного; 3 — резко выраженная болезненность, общая двигательная реакция больного. Пальпация мышц позволяет определить: 1) тургор, трофику (наличие атрофии) и напряжение мышц; 2) выявить гипералгические и триггерные зоны; 3) выявить локальные мышечные уплотнения и различной консистенции узлы (мягкоэластичные, упругие, плотные, фиброзные), их величину, форму (округлая, овальная, веретенообразная), реакцию на разминание (исчезают или нет), спаянность с кожей, болезненность. Прощупывают следующие мышцы: грудинно-ключично-сосцевидную, трапециевидную, лестничные, ременную мышцу головы, ромбовидную, грудные, дельтовидную, плече-лучевую, среднюю, ягодичную, грушевидную, напрягающую широкую фасцию бедра, двуглавую и четырехглавую, полусухожильную, полуперепончатую, переднюю тиббиальную, трехглавую мышцу голени, длинную и короткую малоберцовые мышцы.

Выделяют мышечно-тоническое и дистрофическое поражение мышц. В первом случае характерна диссоциация между жалобами на болевые ощущения в мышце и отсутствием ее болезненности при пальпации. Дистрофические поражения мышцы, мест прикрепления ее сухожилий и других фиброзных тканей к костным тканям (нейроостеофиброз) проявляются алгической и триггерной стадиями процесса. При алгической стадии нейроостеофиброза в мышце появляются узелки уплотнений (Корнелиуса, Мюллера, Шаде), исчезающие после разминания, а при триггерной стадии они не исчезают, пальпация их болезненна и сопровождается отдачей в другие зоны. Мышечная сила в обеих стадиях снижена. Итак, для триггерных зон характерно возникновение при их стимуляции отраженной миосклеротомной боли, возникновение стойкого анальгезирующего эффекта при введении местного анестетика в триггерные зоны (новокаин, тримекаин, лидокаин), от точечного или термического воздействия, в отличие от воздействия на любые другие зоны.

Выраженность мышечных уплотнений определяют с учетом объема и различают три степени: I — единичные участки уплотнения занимают менее 1/3 поперечника мышцы; II — участки уплотнения занимают до 1/2 поперечника мышцы; III — участки уплотнения занимают свыше 1/2 поперечника мышцы.

Антальгическая миофиксация позвоночника возникает в результате того, что любое движение в кинематической цепи позвоночника передается на пораженный двигательный сегмент, происходит изменение внутридискового давления и раздражение рецепторов синувентрального нерва. Различают распространенную, ограниченную или локальную миофиксацию. Распространенная форма миофиксации характерна для рефлекторного

напряжения глубоких и поверхностных мышц ряда позвоночных сегментов. Локальная форма миофиксации обусловлена иммобилизацией позвоночно-двигательного сегмента за счет рефлекторно-тонического сокращения глубоких одноуставных мышц.

Симптомы, позволяющие оценивать степень выраженности и форму миофиксации: 1) уплощение поясничного лордоза и развитие кифоза; 2) ограничение сгибания, разгибания, наклонов в сторону; 3) контрактура всех или многих паравerteбральных мышц; 4) симптом ипсилатерального напряжения многораздельной мышцы; 5) симптом посадки на одну ягодицу; 6) симптом «треноги» или «распорки»; 7) симптом «подкладной подушки»; 8) симптомы Ласега, Бехтерева, Минора, Дежерина.

Силу мышц определяют противодействием ее сокращению в изометрическом положении мышцы. Количественную оценку проводят по шестибальной системе: 0 баллов — паралич, отсутствие пальпаторно определяемых мышечных сокращений при активном усилии больного; 1 балл — парез, наличие пальпаторно определяемых и видимых сокращений, не переходящих в заданное движение; 2 балла - резкое ослабление мышечной силы, мышечное сокращение, переходящее в заданное движение, амплитуда которого резко ограничена и выполнение которого возможно только в определенном исходном положении (по направлению силы тяжести) или в облегченных условиях, направленных на снижение или выключение массы конечности (движение в воде, на скользящей поверхности, при подвешивании и т. д.); 3 балла - значительное ослабление мышц, выполнение активного движения возможно при различных исходных положениях, но без дополнительного отягощения (сопротивлении заданному движению); 4 балла - незначительное ослабление мышечной силы, выполнение движений возможно при различных исходных положениях и при дополнительном отягощении; 5 баллов - нормальная мышечная сила, что выявляется при сопоставлении с силой мышцы непораженной стороны. Для оценки мышечной силы используют также динамометры разнообразных конструкций. При определении парезов различных групп мышц нужно помнить, что при патологии корешка С₅ возникает слабость дельтовидной мышцы, корешка С₆ — двуглавой мышцы, С₇ — трехглавой мышцы. Слабость длинного разгибателя большого пальца стопы чаще наблюдают при сдавлении корешка L₅, а слабость икроножной мышцы — корешка S₁. При парезе разгибателей стопы затруднена ходьба на пятках, при парезе икроножных мышц или сгибателей стопы — на носках и по ступенькам.

При исследовании наблюдают также за симметричностью движения правой и левой половины спины — «феномен убегающей одной половины спины».

Боковые наклоны (латерофлексии) должны осуществляться свободно, с образованием плавной физиологической дуги позвоночника. При блоке эта плавность во время флексии, экстензии и латерофлексии нарушается.

Ротация туловища осуществляется как по часовой, так и против часовой стрелки, при фиксированном тазе. Иногда при ротации, если движения сохранены в полном объеме, улавливается легкое сопротивление на больной стороне, нередко сопровождающееся хрустом.

При обширном объеме движении позвоночника между отдельными сегментами подвижность составляет не более 4°. Наибольший объем возможен в нижне-шейном и пояснично-крестцовом отделах. В сгибании практически участвуют только грудной отдел, а шейный и поясничный выпрямляются, в разгибании — наоборот. В грудном отделе

осуществляется преимущественно боковые (больше в ниже-грудном) и вращательные (больше в верхне-грудном) движения, а в поясничном в основном в передне-заднем направлении.

Основной вид движения в атлanto-затылочном суставе — сгибание и разгибание вокруг фронтальной оси, проходящей через основание мыщелков затылочной кости. Для атлanto-аксиального сустава характерно вращательное движение вокруг вертикальной оси в пределах более 20° и $30\text{—}40^\circ$ при латерофлексии, сгибание и разгибание с амплитудой $5\text{—}14^\circ$. При легком наклоне вперед во вращательном движении участвуют преимущественно двигательные сегменты $C_3\text{—}C_7$, при максимальном наклоне вперед — $C_1\text{—}C_3$, а назад — преимущественно двигательный сегмент $C_6\text{—}C_7$.

Общий объем движений в шейном отделе позвоночника равен при сгибании 70° , разгибании — 60° , боковых наклонах — 30° , вращении — 75° (по Я.Ю. Попелянскому сгибание и разгибание составляют $130\text{—}160^\circ$, наклон на плечо — 45° , поворот в сторону — 90°).

Объем движений грудного отдела позвоночника: при сгибании равен 50° , при разгибании — 55° , боковых наклонах — 100° , вращении — 40° .

Объем движений поясничного отдела составляет при сгибании — 40° , разгибании — 30° , боковых наклонах — 35° , вращении — 5° .

В шейном отделе позвоночника сгибание в норме должно происходить до соприкосновения подбородка с грудиной, при разгибании чешуя затылочной кости может занять горизонтальное положение, боковое сгибание — до соприкосновения уха с неприподнятым надплечьем, при вращении подбородок может совершать экскурсии от одного акромиального отростка до другого. При сгибании позвоночника тренированный человек может коснуться пола кончиками пальцев, не сгибая коленных суставов; при разгибании позвоночника достать пальцами подколенные ямки; при боковом сгибании кончики пальцев, скользя по наружной поверхности бедер, могут коснуться соответствующего коленного сустава.

Методы определения подвижности позвоночника: 1. Измеряют расстояние от пальцев опущенных рук до пола при наклоне вперед (Л. С. Минор). 2. Измеряют расстояние от пола до пальцев, скользящих вдоль туловища рук (С. М. Петелин). 3. Подушечку большого пальца устанавливают на гребень крестца, а подушечку указательного прижимают к остистому отростку L_4 или L_5 . Больной активно наклоняется в стороны и при этом определяют объем наклонов (Я. Ю. Попелянский). 4. Измеряют расстояние от остистого отростка C_7 позвонка до крестца в положении стоя. При максимальном сгибании вперед в норме расстояние увеличивается на $5\text{—}7$ см и наклоне назад в норме расстояние уменьшается на $5\text{—}6$ см. 5. Проба Отта. При максимальном сгибании расстояние между остистыми отростками Th_1 и Th_{XII} позвонков в норме увеличивается на $4\text{—}5$ см. 6. Прием Шобера. Ставят отметки на коже на уровне остистого отростка L_5 и на 10 см выше, затем измеряют расстояние между этими отметками при максимальном сгибании вперед (в норме увеличение на $4\text{—}5$ см). Больной при этом исследовании не должен сгибать ноги в суставах. 7. Курвиметрия по Ф. Ф. Огиенко. Выделяют 4 степени нарушения объема движений: 1 — уменьшение объема на $1/4$ от нормы; 2 — уменьшение объема на $1/3$; 3 — уменьшение объема на $1/2$ от нормы; 4 — полная неподвижность.

Количественную оценку подвижности позвоночника в передне-заднем направлении

производят при помощи курвиметра; ротационных движений в градусах — при помощи ротатометра и подвижности в шейном и поясничном отделах позвоночника во фронтальной плоскости — с помощью транспортира со стрелкой или угломера. Часто у больных определяют невозможность разгибания позвоночника, что связано с увеличением поясничного лордоза. Боковые же движения ограничены особенно в сторону, противоположную сколиозу, а болезненность при этом чаще выражена при наклоне в больную сторону. Нарушение ротационных движений бывает редко. Подвижность позвоночника из-за боли нарушается обычно в различных плоскостях, но чаще страдают сгибание и разгибание.

Исследования чувствительности проводятся по классическим неврологическим методикам.

Снижение кожной болевой чувствительности может сопровождаться чертами гиперпатии. При этом важно установить время адаптации к уколу и асимметрию. Наблюдают нарушение чувствительности в зоне дерматомов или в виде пятен. Наиболее четко гипалгезию определяют в дистальных частях дерматом а, т. к. длинные чувствительные волокна более подвержены компрессии, чем короткие. Если гипалгезия выявлена в области I—II—III пальцев кисти и не простирается проксимальнее запястья, то ее нельзя связать с корешковой патологией; необходимо исключить компрессию срединного нерва в запястном канале.

Исследуют симптомы натяжения корешков и «положения», в основе большинства которых лежит рефлекторная миофиксация пораженного двигательного сегмента позвоночника вследствие раздражения рецепторов его деформированных тканей.

Симптом де-Клейна. При форсированных поворотах и запрокидывании головы могут возникать ощущения головокружения, тошноты, шума в голове. Это указывает на заинтересованность позвоночной артерии.

Симптом Фенца — феномен «наклонного» вращения. Если при наклоненной вперед голове вращение ее в обе стороны вызывает боль, то это указывает на наличие трущихся спондилотических разрастаний смежных позвонков.

Симптом Нери. При активных и пассивных наклонах головы вперед боль возникает в зоне пораженного корешка.

Симптом Спурлинга — феномен «межпозвонкового отверстия». При нагрузке на голову, наклоненную на плечо или наклоненную и повернутую в больную сторону, возникают парестезии или боли, отдающие в зону иннервации корешка, подвергающегося компрессии в межпозвонковом отверстии.

Симптом Лермитта. При резком наклоне головы вперед появляется боль в виде прохождения электрического тока через все тело вдоль позвоночника.

Проба Берчи. Больной сидит на стуле, врач стоит позади больного, охватывает ладонями нижнюю челюсть, голову прижимает к груди, поднимается на носки и проводит вытяжение шейного отдела позвоночника. Если при этом меняется характер и интенсивность шума в ухе или голове, болей в области шеи, то это указывает на заинтересованность шейного отдела позвоночника в возникновении симптомов.

Симптом «вожжей». При поражении грудных позвонков длинные мышцы спины ниже уровня поражения напряжены и при наклонах больного напрягаются в виде натянутых вожжей. Обычно обнаруживается при вторичной радикулалгии (туберкулез, метастаз

опухоли, реже грыжа Шморля).

Проба Бонне — приведение и ротация внутрь бедра сопровождается болями вследствие натяжения грушевидной мышцы.

Симптом Ласега-Лазаревича. Различают три степени его выраженности.

I степень (слабо выраженный) — боль по ходу дерматомы (корешка) появляется при поднятии ноги до угла 60° . Боль интенсивная, имеется умеренное защитное сокращение мышц спины, брюшной стенки, таза; II степень (умеренно выраженный) — боль появляется при поднятии ноги до угла 45° , возникает резкое защитное сокращение отдельных мышц, умеренная вегетативная реакция; III степень (резко выраженный) — угол поднятия ноги составляет до 30° , возникает генерализованное защитное сокращение мышц, резкая вегетативная реакция.

Модификация симптома Ласега, которые можно использовать в экспертных случаях: 1) появление боли при опускании ноги с края кушетки в положении больного лежа на животе; 2) исследование симптома Ласега в положении больного стоя; 3) прием Венгерова — сокращение брюшных мышц при исследовании симптома Ласега (необходимо предварительно отвлечь внимание больного).

Симптом «посадки» — сгибание больной ноги или обеих ног при попытке больного сесть в постели с выпрямленными ногами.

Симптом Бехтерева (перекрестный симптом Ласега) — возникновение боли в «больной» ноге при исследовании симптома Ласега на здоровой стороне.

Симптом Вассермана — возникновение боли по передней поверхности бедра при подъеме вверх выпрямленной ноги у больного, лежащего на животе.

Симптом Мацкевича — появление боли по передней поверхности бедра при сгибании голени у больного, лежащего на животе.

Симптом «кашлевого толчка» (Дежерина) — появление боли в пояснице при кашле, чихании, натуживании.

Синдром Говерса-Сикара — боль по ходу седалищного нерва при сильном тыльном разгибании стопы.

Симптом Сикара — боль по ходу седалищного нерва при сильном подошвенном сгибании стопы у лежащего больного.

Симптом «звонка» — при надавливании на межостистую связку, остистый отросток или, лучше, на паравертебральные точки — боль отдает в корешковую или склеротомную зону больной ноги.

Амоса симптом — характеризуется своеобразным переходом из положения лежа в положение сидя — пытаюсь, сесть, больной помогает себе, упираясь руками в поясничную область. Симптом отмечают при вертеброгенном пояснично-крестцовом болевом синдроме.

Симптом гомолатерального напряжения многораздельной мышцы. В норме она при стоянии на одной ноге расслабляется гомолатерально и резко напрягается на гетеролатеральной стороне. При люмбо-ишиалгии расслабления мышцы на гомолатеральной стороне нет.

Маршевая проба А. Г. Панова, В. С. Лобзина, Ю. К. Чурилова. В положении стоя больного просят маршировать на месте, пальпируя одновременно поясничные паравертебральные мышцы. На гомолатеральной стороне (стороне боли) обнаруживается выраженное напряжение мышц.

Вегетативно-сосудистые расстройства проявляются зябкостью конечностей, выраженным венозным рисунком; понижением температуры обеих или одной стопы, тыла кисти, предплечья. Можно обнаружить снижение пульсации артерий одной или обеих стоп, чаще на стороне более выраженной боли (симптом Вартенберга). Отмечается асимметрия окраски кожи стоп, кистей. Так, если конечность бледная и на ощупь холодная, то страдают артериолы; цианотичная, теплая — венулы; цианотичная, холодная — артериолы и венулы. Наиболее простой для выявления вегетативно-сосудистых изменений является проба Боголепова. Больной вытягивает руки вперед. Врач определяет цвет кожи кистей и кровенаполнение. Затем больной поднимает одну руку максимально вверх, а другую опускает вниз. Через 30 секунд больной поднимает руку до исходного положения. У здоровых лиц окраска ногтей становится одинаковой через 30 секунд.

У больных с синдромом раздражения позвоночной артерии бывают ощущения тумана перед глазами, головная боль, паракузии, непереносимость шума и яркого света, головокружение, тошнота, сердцебиение, боль в области сердца (шейная мигрень). О состоянии тонуса внутримозговых сосудов судят по состоянию артерий сетчатки, по возникшим ощущениям при поворотах и наклонах головы и при вытяжении по Берчи.

Обращают также внимание на наличие симптома Бернара — Горнера (сужение зрачка, глазной щели и западение глазного яблока). Изменяется реакция на УФО (меньше на стороне боли), изменяются показатели гальванической пробы, артериального давления, пульса, реовазографии, кимографии.

Трофические изменения проявляются в виде нарушения потоотделения (ангидроза или гипергидроза), шелушения кожи, ее морщинистости, истончения, припухлости.

Пальпируя также ряд вегетативных болевых точек:

1. Точка позвоночной артерии — располагается медиальнее заднего края грудино-ключично-сосцевидной мышцы, ниже затылочных точек на линии, соединяющей вершину сосцевидного отростка и остистый отросток эпистрофея на границе наружной и средней трети.

2. Точки Маркелова — Бирбраера — сонной артерии, верхняя тригеминальная, диафрагмального нерва (над серединой ключицы), надплечья (в средней трети), срединная точка плеча, лучевой артерии, тенара, межреберная, солнечного сплетения (на середине расстояния между мечевидным отростком и пупком), Лапинского (у внутреннего края подколенной складки), артерий стоп.

3. Верхнего шейного симпатического узла — на уровне C_2 — C_7 позвонков медиальнее надэрбовских точек на передне-боковой поверхности тел.

4. Звездчатого узла — от поперечного отростка C_7 позвонка до головки первого ребра.

Исследование рефлексорной сферы

Сначала исследуют пястно-лучевой, затем локтевые сгибательные и разгибательные рефлексы. При расслабленных мышцах наносится короткий, отрывистый удар по сухожилию или надкостнице.

Локтевой сгибательный рефлекс вызывается ударом по сухожилию двуглавой мышцы, вначале одной, а затем другой руки больного. Сгибательно-локтевой и лопаточно-плечевой (Бехтерева) рефлексы изменяются при патологии корешков C_5 — C_6 .

Локтевой разгибательный рефлекс определяется ударом молоточка по сухожилию трехглавой мышцы. При этом предплечье и кисть должны свисать свободно при полном

расслаблении мышц. Локтевой разгибательный рефлекс изменяется при патологии корешков С₇— С₈.

Пястно-лучевой рефлекс вызывается ударом молоточка по лучевой кости у шиловидного отростка. При этом происходит сгибание руки в локтевом суставе, легкая пронация и сгибание пальцев. Данный рефлекс изменяется при поражении корешков С₅ — С₆.

Брюшные рефлексы вызываются при направлении штриха от периферии живота к средней линии.

Верхний брюшной рефлекс вызывается штрихом параллельно нижнему краю реберных дуг и соответствует сегментам Th₇ —Th₈, средний — штрихом по горизонтальной линии на уровне пупка и соответствует сегментам Th₉— Th₁₀ и нижний — вызывается штрихом параллельно паховым складкам и соответствует сегментам Th₁₁ — Th₁₂.

Кремастерный рефлекс вызывается штриховым раздражением кожи внутренней поверхности бедра и соответствует сегментам S₁ — S₂.

Коленный рефлекс исследуется при ударе молоточком по связке надколенника, лучше в положении лежа или сидя. Он снижается при поражении корешков L₂ — L₄.

Ахиллов рефлекс исследуется при ударе молоточком по ахиллову сухожилию. Снижается или исчезает при поражении корешка S₁.

Двигательные расстройства(паркинсонизм, мышечная дистония, хорей, тики)

2. Болезнь Паркинсона

Болезнь Паркинсона - медленно прогрессирующее дегенеративное заболевание ЦНС, проявляющееся главным образом двигательными нарушениями в виде гипокинезии, ригидности мышц, тремора покоя и постуральных расстройств, а также вегетативными, когнитивными, аффективными и другими расстройствами. МКБ-10: G20. Болезнь Паркинсона.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ Болезнь Паркинсона - одно из самых распространенных дегенеративных заболеваний у лиц пожилого возраста. На эпидемиологические показатели оказывают влияние средовые и генетические факторы, а также используемые диагностические критерии. Распространённость заболевания подвержена значительным колебаниям в разных странах и в среднем составляет 0,3%, заболеваемость - приблизительно 12 на 100 000 населения в год. Показатели распространённости обнаруживают прямую связь с возрастом, достигая 1% среди лиц старше 60 лет. Мужчины по сравнению с женщинами болеют несколько чаще. В ряде случаев болезнь Паркинсона начинается в молодом (от 21 до 40 лет) или в юношеском (до 20 лет) возрасте. Последний вариант называют ювенильной формой болезни Паркинсона.

КЛАССИФИКАЦИЯ. Болезнь Паркинсона классифицируют по возрасту начала болезни (ювенильная, с ранним началом, с поздним дебютом) и иногда по клиническим особенностям синдрома паркинсонизма (см. ниже).

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ. Несмотря на достигнутый в последние годы прогресс в понимании биохимических и молекулярных механизмов болезни Паркинсона, истинная этиология спорадических форм этого заболевания остаётся неизвестной. Важное значение имеет как генетическая предрасположенность, так и факторы внешней среды.

Взаимодействие этих факторов запускает дегенеративный процесс в пигментосодержащих, а затем и других нейронах ствола головного мозга. Раз возникнув, этот процесс становится необратимым и начинает экспансивно распространяться по мозгу. Среди белковых субстанций нервной системы наибольшей деструкции подвергается так называемый а-синуклеин (a-synuclein). Универсальный механизм этого процесса на клеточном уровне - недостаточность дыхательных функций митохондрий и окислительный стресс, который и становится непосредственной причиной апоптоза нейронов. Помимо окислительного стресса, эксайтотоксичности, апоптоза, в патогенезе болезни Паркинсона принимают участие и другие факторы, роль которых до конца ещё не раскрыта.

Наследственные формы болезни Паркинсона (на них приходится не более 10-15% всех случаев заболевания) клинически отличаются от спорадической формы.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА Двигательные симптомы болезни Паркинсона проявляются известной неврологической тетрадой симптомов (гипокинезия, ригидность, тремор и нарушения постуральной регуляции). Наиболее очевидный и легко выявляемый симптом - дрожание. Для паркинсонизма типичен тремор покоя, однако возможны и другие типы тремора. Весьма часто выявляют постуральный и даже интенционный тремор. В типичных случаях эти типы дрожания уступают по своей выраженности тремору покоя. Иногда постуральный тремор не уступает по интенсивности тремору покоя или даже является единственным типом дрожания, в таких случаях диагностика болезни Паркинсона становится крайне сложной (если другие симптомы паркинсонизма ещё не появились). Мышечная ригидность очевидна при выраженном синдроме паркинсонизма, но может быть почти незаметной в начальных стадиях, особенно при дрожательной форме заболевания. Очень важно выявить хотя бы минимальную асимметрию тонуса в конечностях (асимметрия симптомов - характерный признак всех стадий болезни Паркинсона). Гипокинезия - облигатный симптом паркинсонизма любой этиологии. Впрочем, в начальных стадиях болезни Паркинсона она может быть незаметной для врача, поэтому для её выявления применяют несложные, но очень демонстративные приёмы (например, максимально быстрое сжатие пальцев в кулак и разжимание). Раньше всех гипокинезия проявляется в некоторых элементарных действиях, связанных с самообслуживанием пациента (чистка зубов, бритьё у мужчин, застёгивание мелких пуговиц, шнуровка ботинок и т.п.). Под гипокинезией понимают не только замедленность движений (брадикинезию), но и уменьшение их количества (олигокинезию), а также скорости, амплитуды и степени разнообразия двигательных актов. Страдает индивидуальный «язык тела», экспрессивный стиль в целом, в том числе речь, мимика, пластичность моторики. Постуральные нарушения часто появляются очень рано (например, характерная асимметрия вытянутых вперёд рук), но начинают привлекать к себе внимание врача, когда достигают такой степени, что становятся дезадаптирующими (III стадия). В целом постуральные нарушения менее специфичны для болезни Паркинсона по сравнению с другими составляющими паркинсонической тетрады. Предложены различные классификации синдрома паркинсонизма (дрожательные, дрожательно-ригидные, ригидно-дрожательные, акинетико-ригидные, смешанные). Все эти классификации нельзя назвать безупречными, и общепринятого подхода в этом вопросе в настоящее время не существует. Помимо упомянутых главных проявлений паркинсонизма, при болезни Паркинсона возможно множество других симптомов, которые у отдельных больных могут выходить в клинической картине на первый план и дезадаптировать пациента

в не меньшей степени, чем основные двигательные нарушения. Речь идёт о таких симптомах, как дизартрия и/или дисфагия, слюнотечение, запор, депрессия, деменция, нарушения сна, дизурические и сексуальные расстройства, боли, синдром беспокойных ног и др. Анализируя клиническую картину болезни Паркинсона, необходимо помнить, что современная терапия способна настолько трансформировать привычные проявления заболевания, что иногда приходится прекращать лечение для того, чтобы подтвердить диагноз, оценить форму или стадию заболевания. Трансформация клинической картины обусловлена как позитивным влиянием дофаминергических препаратов, так и негативными ятрогенными (в том числе двигательными) осложнениями. Большинство пациентов в настоящее время получают современные дофаминергические противопаркинсонические препараты, и клиническая картина заболевания чаще всего представляет «мозаику» разнообразных ятрогенных и «естественных» (то есть присущих собственно болезни Паркинсона) симптомов.

Необходимо чётко различать эти варианты симптомов, так как их терапия принципиально различается. Выделяют несколько стадий болезни Паркинсона, отражающие степень тяжести заболевания на данный момент. Наиболее распространена классификация стадий, предложенная Хёном и Яром (Hoehn, Yahr, 1967). В последнее время выделяют ещё терминальную (конечную) стадию болезни. Она соответствует IV (начало терминальной стадии) и V стадиям по шкале Хёна и Яра. Для болезни Паркинсона типично прогрессивное течение, однако темпы прогрессирования у отдельных пациентов значительно варьируют. Быстрый темп прогрессирования: переход от одной стадии к следующей в течение 2 лет или менее. Умеренный темп прогрессирования: переход в следующую стадию происходит медленнее чем за 2 года, но не более чем за 5 лет. Медленный темп прогрессирования: переход в каждую следующую стадию происходит в течение более 5 лет.

СИМПТОМ Двигательные проявления отсутствуют I Односторонние проявления заболевания II Двусторонние симптомы без постуральных нарушений III Умеренная постуральная неустойчивость, но пациент не нуждается в посторонней помощи IV Значительная утрата двигательной активности, но пациент в состоянии стоять без поддержки и даже передвигаться V При отсутствии посторонней помощи больной прикован к креслу или постели

ДИАГНОСТИКА Диагноз болезни Паркинсона устанавливают клинически. Разработаны унифицированные диагностические критерии (Gibb, Lees, 1988), согласно которым постановку диагноза болезни Паркинсона проводят в три этапа: распознавание синдрома паркинсонизма; поиск симптомов, исключающих болезнь Паркинсона; выявление симптомов, подтверждающих болезнь Паркинсона. Как показывает практический опыт, предложенные критерии обладают весьма высокой специфичностью и чувствительностью. Первый этап. Первый шаг в диагностике болезни Паркинсона - распознавание синдрома паркинсонизма и разграничение его со своими неврологическими и психопатологическими синдромами, напоминающими истинный паркинсонизм по тем или иным проявлениями, иначе говоря, на первом этапе проводят синдромальную дифференциальную диагностику. Паркинсонизм считают истинным при наличии гипокинезии в сочетании как минимум с одним из следующих симптомов: мышечная ригидность; тремор покоя 4-6 Гц; постуральная неустойчивость, не связанная с первичными зрительными, вестибулярными, мозжечковыми и проприоцептивными нарушениями.

Второй этап. Второй этап диагностики болезни Паркинсона предусматривает

исключение других заболеваний, которые могут проявляться синдромом паркинсонизма (негативные критерии диагностики болезни Паркинсона). Критерии исключения болезни Паркинсона следующие.

- Анамнестические указания на повторные инсульты со ступенеобразным прогрессированием симптомов паркинсонизма, повторные ЧМТ или достоверный энцефалит.
- Окулогирные кризы.
- Лечение нейролептиками перед дебютом болезни.
- Длительная ремиссия.
- Строго односторонние проявления в течение более 3 лет.
- Надъядерный паралич взора.
- Мозжечковые симптомы.
- Раннее появление симптомов выраженной вегетативной недостаточности.
- Раннее появление выраженной деменции.
- Симптом Бабинского.
- Наличие опухоли головного мозга или открытой (сообщающейся) гидроцефалии.
- Отсутствие эффекта от больших доз леводопы (если исключена мальабсорбция).

Интоксикация метил-фенил-тетрагидропиридином (МФТП).

Третий этап. Наконец, для повышения точности диагноза на третьем этапе проводят поиск симптомов, подтверждающих болезнь Паркинсона. Чтобы поставить достоверный диагноз болезни Паркинсона, необходимо наличие не менее трёх критериев из перечисленных ниже.

- Начало болезни с односторонних проявлений.
- Наличие тремора покоя.
- Постоянная асимметрия с более выраженными симптомами на стороне тела, с которой началась болезнь.
- Хорошая реакция (70-100%) на леводопу.
- Прогрессирующее течение заболевания.
- Наличие выраженной дискинезии, индуцированной леводопой.
- Сохранение эффективности леводопы в течение 5 лет и более.
- Длительное течение заболевания (10 лет и более).

Следует помнить, что любой клинический диагноз может быть только вероятным или возможным. Для постановки достоверного диагноза необходимо патоморфологическое исследование. Наличие как минимум двух кардинальных симптомов, одним из которых является акинезия, а другим - тремор или ригидность. Прогрессирующее течение.

Отсутствие атипичных симптомов.

- выраженное улучшение при приёме леводопы;
- связанные с леводопой флюктуации двигательной симптоматики, или
- вызванные приёмом леводопы дискинезии;
- асимметрия симптомов

Критерии вероятной болезни Паркинсона: обнаружение дегенерации пигментированных нейронов чёрной субстанции при патоморфологическом исследовании; в оставшихся нейронах чёрной субстанции присутствуют тельца Леви; олигодендроглиальные включения отсутствуют.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА Дифференциальную диагностику проводят между всеми заболеваниями, сопровождающимися синдромом паркинсонизма: болезнью Паркинсона, вторичным паркинсонизмом, паркинсонизмом в рамках дегенеративных заболеваний «паркинсонизм плюс!» И псевдопаркинсонизмом. На болезнь Паркинсона приходится приблизительно 80% всех случаев синдрома паркинсонизма. Основные формы вторичного паркинсонизма - лекарственный, токсический, посттравматический, постэнцефалитический, при объёмных процессах, сосудистый, при гидроцефалии, постгипоксический. По некоторым данным, среди вторичных форм доминируют лекарственный и токсический паркинсонизм, в то время как на сосудистый паркинсонизм приходится лишь 6-8%. Как правило, меньше всего диагностических затруднений возникает при посттравматическом паркинсонизме. Постэнцефалитический паркинсонизм в настоящее время наблюдают редко в связи с практически полным исчезновением энцефалита Экономо, в то же время нарастает частота случаев паркинсонизма на фоне ВИЧ-инфекции. В отечественной неврологической практике прослеживается гипердиагностика сосудистого паркинсонизма. Это связано с тем, что критерии его диагностики длительное время отсутствовали или были ошибочными и лишь в последнее время приобретают более или менее унифицированный вид. Клиническая картина сосудистого паркинсонизма весьма характерна и существенно отличается от таковой при болезни Паркинсона; кроме того, при сосудистом паркинсонизме выявляют соответствующие изменения на МРТ. При всех случаях паркинсонизма, особенно гемипаркинсонизма (через стадию которого проходит и болезнь Паркинсона), необходима нейровизуализация, чтобы исключить опухолевую этиологию паркинсонизма. Клинические проявления нормотензивной гидроцефалии часто лишь напоминают паркинсонизм, однако в качестве её осложнения описан и истинный синдром паркинсонизма. В клинической практике чаще всего болезнь Паркинсона приходится дифференцировать от других дегенеративных заболеваний, относящихся к группе «паркинсонизм плюс» (множественная системная атрофия, прогрессирующий надъядерный паралич, кортико-базальная дегенерация, болезнь диффузных телец Леви, комплекс паркинсонизм - БАС-деменция). Реже поводом для дифференциальной диагностики служат другие заболевания: болезнь Вильсона-Коновалова, эссенциальный тремор, болезнь Альцгеймера и др. Следует подчеркнуть, что существуют определённые клинические особенности паркинсонизма, позволяющие сразу усомниться в диагнозе болезни Паркинсона. К этим особенностям можно отнести ранние падения, низкую эффективность леводопы, симметричность двигательных нарушений, отсутствие тремора, раннее появление признаков периферической вегетативной недостаточности. Таким образом, главные принципы дифференциальной диагностики при болезни Паркинсона заключаются, во-первых, в обязательном использовании вышеописанных «трёхшаговых» диагностических критериев, во-вторых, в целенаправленном поиске симптомов, характерных для других заболеваний, таких, как мозжечковые или пирамидные знаки, окулогирные кризы, парез взора вверх, синдром «чужой руки» и др.

ЛЕЧЕНИЕ Основные направления лечения болезни Паркинсона предусматривают следующие мероприятия.

- Лекарственную терапию (симптоматическую и нейропротективную).
- Немедикаментозные методы лечения.

- Медико-социальную реабилитацию.
- Нейрохирургическое лечение.

Независимо от стадии заболевания современная концепция лечения болезни Паркинсона предполагает два стратегических подхода: поиск средств, способных замедлить, задержать или остановить её прогрессирование (так называемая нейропротекция) и создание новых, более эффективных препаратов симптоматической терапии. Последний подход считают в настоящее время основным. Подходы к лечению существенно различаются на ранних и поздних этапах болезни Паркинсона, поэтому целесообразно рассмотреть их отдельно.

Лечение в ранних стадиях заболевания. Впервые поставленный диагноз болезни Паркинсона не обязательно подразумевает немедленное начало какой бы то ни было лекарственной терапии. При решении вопроса о сроках начала лекарственной терапии следует проанализировать целый ряд обстоятельств:

- тяжесть заболевания (выраженность основных симптомов);
- длительность заболевания и темп его прогрессирования;
- возраст больного;
- сопутствующие заболевания;
- «личные факторы» (характер профессиональной деятельности; семейное положение

и микросоциальное окружение больного в семье; особенности его отношения к симптомам, лечению; особенности личности, психическое состояние и др.). Совокупность перечисленных выше факторов (их можно сгруппировать в объективные и субъективные) позволяет по возможности точно ответить на главный вопрос, важный для определения сроков начала лечения: «Какова степень функциональных нарушений у данного больного?», или, иначе говоря, «Влияет ли она на его социальную адаптацию (профессиональную и повседневную активность)». Эти субъективные и объективные факторы в своей совокупности и дают врачу основание для того, чтобы предложить больному лечебную помощь и приступить к лечению, предварительно обсудив его с пациентом. Принципы лекарственной терапии болезни Паркинсона в значительной степени основаны на концепции дофаминергического дефицита, а также на современных представлениях о функционировании дофаминергического синапса и патогенезе нейродегенеративных заболеваний. В соответствии с этими принципами терапия болезни Паркинсона подразумевает использование лекарственных средств, которые увеличивают синтез дофамина в мозге; стимулируют выброс дофамина из пресинаптической терминали и блокируют его обратное поглощение пресинаптическими структурами; угнетают распад (катаболизм) дофамина; стимулируют постсинаптические дофаминовые рецепторы; препятствуют прогрессирующей гибели нейронов и замедляют прогрессирование заболевания. Цель терапии заключается в восстановлении нарушенных функций с помощью минимальных эффективных доз (под восстановлением в данном случае понимают не полное купирование всех симптомов, а их достаточный регресс, позволяющий поддерживать бытовую и профессиональную деятельность). К препаратам, традиционно применяемым в начальных стадиях болезни Паркинсона (I-II стадии по шкале Хёна и Яра), относятся амантадин, селективные ингибиторы МАО-В (селегилин и др.) и агонисты дофаминовых рецепторов (прамипексол, пирибедил и др.). Указанные препараты применяют как в виде монотерапии (чаще), так и в виде различных комбинаций (реже). Ингибиторы катехол-О-

метилтрансферазы (КОМТ) в комбинации с леводопой в ранних стадиях болезни Паркинсона пока не применяют (хотя их эффективность и подтверждена в ряде исследований). В качестве монотерапии ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы не используются. Все перечисленные лекарственные средства значительно уступают по эффективности препаратам леводопы, тем не менее, они вполне подходят для лечения на ранних этапах болезни Паркинсона. При сравнении указанных препаратов друг с другом их терапевтическая активность кардинально не различается, хотя большинство агонистов дофаминовых рецепторов несколько более эффективны, чем амантадин и ингибиторы МАО. Кроме того, агонисты дофаминовых рецепторов дольше сохраняют свою антипаркинсоническую активность и, что особенно важно, обеспечивают несколько лучший отдалённый прогноз, поэтому их обычно рассматривают в качестве препаратов выбора. Считается, что теоретически агонисты дофаминовых рецепторов в ранних стадиях болезни Паркинсона способны отсрочить назначение леводопы, а в поздних стадиях - уменьшить её дозу. Это очень важные преимущества (хотя на практике удаётся решить, и то не всегда, лишь первую задачу, очень редко - вторую). К недостаткам агонистов дофаминовых рецепторов относят большое количество побочных эффектов (психические нарушения, ортостатическая гипотензия, язва желудка, вазоконстрикторный эффект, эритромегалгия, изменения в лёгких, ретроперитонеальный фиброз и др.), способность снижать чувствительность постсинаптических дофаминовых рецепторов и высокую стоимость. Таким образом, при малой выраженности симптомов с минимальным снижением функциональных возможностей агонисты дофаминовых рецепторов можно и не назначать. В таких случаях вполне можно ограничиться назначением амантадина (или селегилина), обладающего, помимо противопаркинсонического, и нейропротективным действием. Тем не менее, при большей выраженности клинических проявлений более оправдано назначение агониста дофаминовых рецепторов. Существует множество препаратов этой группы (бромокриптин, каберголин, прамипексол, пирибедил и др.), их терапевтическая активность если и различается, то в незначительной степени. Монотерапия этими препаратами в ранних стадиях болезни Паркинсона реже приводит к моторным осложнениям (феномен «истощения дозы», дискинезии, быстрые флюктуации «on-off!») по сравнению с леводопой. При нарастании тяжести симптоматики рекомендуют увеличить дозу препарата, что обычно улучшает самочувствие больного. Тем не менее, при дальнейшем прогрессировании с присоединением постуральных расстройств (III стадия) необходимо рассмотреть вопрос о назначении препаратов леводопы. Чётких критериев, указывающих на оптимальное время начала лечения леводопой, не существует. Принято считать, что следует избегать раннего назначения леводопы, так же как и быстрого увеличения её дозы. Важно учитывать и возраст пациента. По возможности не следует начинать лечение леводопой лиц моложе 60-70 лет. Напротив, у пожилых пациентов препаратом выбора даже в начальных стадиях заболевания считают препараты леводопы: леводопа + бенсеразид (мадопар), леводопа + карбидопа (наком), которые при необходимости комбинируют с агонистами дофаминовых рецепторов, ингибиторами МАО, ингибиторами КОМТ и др. При подборе дозы леводопы ориентируются на эффект («откликаемость» пациента), улучшение показателей адаптированности в быту и в профессиональной деятельности, переносимость. В целом главный и достаточный повод для любого увеличения дозы леводопы - ухудшение адаптированности больного на работе и в быту. Препараты пролонгированного действия, содержащие леводопу, в ранних стадиях

заболевания не имеют преимуществ перед стандартными формами. Таким образом, по мере прогрессирования заболевания спектр используемых антипаркинсонических средств, как правило, расширяется, причём в большинстве случаев используют комбинацию нескольких препаратов, тем более они способны потенцировать эффект друг друга. На ранних и особенно на последующих этапах заболевания важно учитывать доминирующий в клинической картине симптом (акинезия, ригидность или тремор), причиняющий максимальные неудобства пациенту. В целом все антипаркинсонические препараты менее эффективны по отношению к тремору, чем к акинетико-ригидному синдрому. Большинство специалистов сходятся во мнении, что в ранних стадиях болезни Паркинсона более предпочтительно применение агонистов дофаминовых рецепторов, к которым в последующем добавляют препараты леводопы. Такая стратегия обеспечивает несколько лучшие перспективы для некоторых больных, особенно молодого возраста. У пожилых пациентов или при наличии когнитивных нарушений, напротив, более предпочтительно применение леводопы. На выбор препарата влияют и сопутствующие заболевания. Например, при артериальной гипотензии применение агонистов дофаминовых рецепторов может быть нецелесообразным. Холинолитики в настоящее время при болезни Паркинсона применяют редко из-за большого количества побочных эффектов (тахикардия, нарушение аккомодации, задержка мочеиспускания, запор, сухость во рту, галлюцинации, повышение внутриглазного давления и др.) и ограниченной эффективности. Не рекомендуется назначать их лицам старше 50-60 лет. Фактически холинолитики допустимо использовать только у пациентов молодого возраста на ранних этапах заболевания (с учётом их эффекта и переносимости).

Лечение в поздних стадиях заболевания. Независимо от характера течения заболевания в процессе его прогрессирования и лечения обязательно наступает этап постепенной трансформации клинической картины. Он характеризуется не только нарастанием уже присутствующих и хорошо известных больному нарушений, но и появлением новых симптомов, многие из которых трудно поддаются терапии и в то же время оказывают чрезвычайно сильное стрессорное воздействие на пациента. Указанная отрицательная динамика клинических проявлений выражается ещё и в том, что с течением времени изменяется привычный эффект леводопы, а среди нарастающих клинических проявлений всё более заметными становятся так называемые недофаминергические симптомы. Изменение реакции на леводопу проявляется двояким образом. С одной стороны, постепенно сокращается время действия каждой отдельной дозы леводопы, что и лежит в основе известного феномена флуктуации симптомов и падения эффективности терапии. С другой стороны, появляются и нарастают лекарственные дискинезии, в основе которых лежит формирование гиперчувствительности дофаминовых рецепторов. Повторное введение леводопы обуславливает периодическую («пульсирующую») стимуляцию рецепторов, что в условиях их гиперчувствительности приводит к возникновению периодических дискинезий. Усиление прежних симптомов и появление новых ятрогенных и неятрогенных проявлений прогрессирующего заболевания создают сложную картину патоморфоза болезни Паркинсона, отдельные компоненты которой имеют принципиально разное происхождение и требуют дифференцированного терапевтического подхода, что существенно усложняет тактику ведения больных.

Ятрогенные осложнения

Неятрогенные осложнения
Падение эффективности дофаминергической терапии
Аксиальные постуральные нарушения
Снижение порога появления побочных эффектов
Расстройства сфинктеров
Флюктуации немоторных симптомов
Дизартрия
Психические нарушения
Когнитивные и аффективные нарушения
Периферическая вегетативная недостаточность

Снижение эффективности терапии

Снижение эффективности терапии проявляется весьма характерным образом. Если в начале лечения больной ощущает равномерное улучшение состояния в течение дня, то с течением времени он начинает замечать, что каждая отдельная доза препарата имеет ограниченный срок действия и что время действия каждой принятой дозы постепенно укорачивается (феномен «изнашивания» - *wearingoff*). В связи с этим больному «не хватает» длительности действия препарата: перед каждым следующим приёмом он ощущает резкое ухудшение самочувствия, во время которого возвращаются симптомы паркинсонизма. И если в начале лечения эффект препаратов был вполне стабильным в течение всего дня, то в дальнейшем он становится флюктуирующим и фрагментарным. Формируется феномен «включения-выключения» - «*on-off*»). Чтобы устранить эти колебания самочувствия и поддержать эффект терапии на желаемом уровне, больной рано или поздно начинает сокращать интервалы между приёмами препарата. Такая тактика в конце концов вынуждает его повышать суточную дозу препарата, что в свою очередь запускает порочный круг, порождающий новые проблемы, многие из которых становятся трудно преодолимыми или даже «тупиковыми». Фактически возможности преодолеть эту ситуацию весьма ограничены. Если суточная доза не очень большая и отсутствуют побочные эффекты, реальная помощь заключается в назначении дополнительной дозы леводопы, что позволяет сократить интервалы между приёмами препарата и предотвратить возникновение феномена изнашивания. Альтернативой подход - добавление в схему лечения ингибитора КОМТ или перевод пациента на терапию препаратом сталево. Другие подходы (назначение пролонгированных форм леводопы, агонистов дофаминовых рецепторов или ингибиторов МАО) менее эффективны. Причины постепенного снижения эффективности дофаминергической терапии по мере прогрессирования заболевания окончательно не выяснены. Высказано несколько предположений. Формирование стриарной дофаминовой недостаточности обычно сопровождается компенсаторными изменениями. Считают, что оставшиеся сохранными пресинаптические нигростриарные нейроны образуют и высвобождают повышенное количество дофамина. Постсинаптические рецепторы становятся гиперчувствительными к дофамину. Благодаря этим изменениям поддерживается функциональная активность синапса. Постоянное введение леводопы может нарушать указанные компенсаторные механизмы и является одной из возможных причин, снижающих эффективность лечения. Показано, что у больных паркинсонизмом, не получающих леводопы, количество соответствующих дофаминовых рецепторов больше, чем у здоровых (формирование феномена денервационной гиперчувствительности). Постоянное введение

леводопы приводит к нежелательному уменьшению количества рецепторов (феномен десенситизации дофаминовых рецепторов). Ещё одна возможная причина снижения эффективности терапии заключается в уменьшении способности оставшихся нигральных нейронов к синтезу дофамина. Кроме того, имеют значение конкурентные взаимоотношения между леводопой и другими аминокислотами (лейцин, изолейцин, валин) за транспорт в кишечнике и перенос через гематоэнцефалический барьер. Таким образом, снижение клинических эффектов леводопы объясняется не только изменениями реактивности рецепторов, но и изменениями в кинетике доставляемого к рецепторам дофамина. Наконец, предполагают, что длительное введение леводопы может обуславливать образование 6-гидроксидофамина в мозге, который оказывает токсическое влияние на дофаминергические и норадренергические нейроны. Кроме 6-гидроксидофамина обсуждают возможную роль других метаболитов леводопы, которые действуют как конкуренты дофамина за связывание с рецептором.

Побочные эффекты терапии. Снижение порога чувствительности к некоторым побочным эффектам проявляется, в частности, тенденцией к появлению оральных (или других) гиперкинезов на фоне симптомов гипокинезии. При этом у больного в клинической картине парадоксальным образом сочетаются симптомы дефицита дофамина (гипокинезия) и его относительной избыточности (оральные гиперкинезы), связанные с развитием гиперчувствительности рецепторов. Фактически складывается тупиковая ситуация, поскольку для лечения гипокинезии и гиперкинезов необходимы средства противоположного (то есть взаимоисключающего) действия. В этой ситуации снижение дозы леводопы приводит только к временному устранению гиперкинеза. Спустя какое-то время оральный гиперкинез появляется вновь, несмотря на уменьшение дозы. При необходимости же повышения дозы эта локальная дискинезия может превратиться в генерализованный хореический гиперкинез, который начинает замещать типичные проявления паркинсонизма. К наиболее типичным и трудным в терапевтическом отношении сложностям длительного лечения паркинсонизма относятся ортостатическая гипотензия, психические нарушения и колебания симптомов с дискинезиями.

Ортостатическая артериальная гипотензия. Ортостатическая (постуральная) артериальная гипотензия чаще возникает на ранних этапах болезни, но может развиваться и в поздних стадиях, особенно при увеличении дозы леводопы или дополнительном назначении агонистов дофаминовых рецепторов. Гипотензия обычно проявляется более или менее острым снижением АД вскоре после приёма препарата леводопы. Липотимические состояния и обмороки возникают при переходе из горизонтального или сидячего положения в вертикальное. Поскольку среди больных паркинсонизмом преобладают лица зрелого и пожилого возраста, часто страдающие атеросклерозом, такие падения АД переносятся ими очень тяжело и могут даже представлять определённую опасность. Поскольку ортостатическую гипотензию могут вызывать как препараты леводопы, так и агонисты дофаминовых рецепторов, в первую очередь нужно выяснить, какой именно препарат обусловил развитие этого осложнения. Для этого последовательно отменяют (и повторно назначают при необходимости) каждый из препаратов. Обычно пациент без труда замечает, какой именно препарат вызывает головокружение. После выявления искомого препарата не обязательно отменять его полностью. Нередко для устранения ортостатической гипотензии достаточно уменьшить разовую дозу. При необходимости можно дополнительно назначить

а-адреномиметик (эфедрин), ингибиторы МАО и другие вазотонические препараты. Можно также посоветовать больному после каждого приёма препарата пребывать в положении лёжа в течение 1- 2 ч. Реже приходится прибегать к тугому бинтованию нижних конечностей и тазового пояса. Существуют данные об эффективности блокатора периферических дофаминовых рецепторов домперидона. Из приведённого выше примера следует, что при появлении побочных эффектов стратегически правильнее не отменять препарат, а попытаться адаптировать к нему больного. Осуществлять данный принцип на практике весьма сложно: это требует терпения и тесного сотрудничества с пациентом. Такой «принцип поиска компромисса» продиктован жизненной необходимостью, безвыходностью положения, в котором оказался больной, и применим также ко многим другим трудным ситуациям, часто возникающим в процессе длительного лечения паркинсонизма.

Психические нарушения. Психические нарушения при паркинсонизме могут проявляться выраженной тревогой, ажитацией, депрессией, апатией, галлюцинациями (чаще зрительными), спутанностью, а также бредом, разнообразными поведенческими и другими психическими (в том числе психотическими) расстройствами. Большинство грубых психических нарушений (кроме деменции) при болезни Паркинсона, как правило, индуцируются терапией, то есть являются ятрогенными. Вызывать психические нарушения способны все антипаркинсонические препараты, но особенно активны в этом отношении дофаминомиметики (в том числе агонисты дофаминовых рецепторов) и холинолитики. Дофаминомиметики усиливают дофаминергическую трансмиссию не только в нигростриарной системе, но и во всём мозге, в том числе в лимбических и некоторых корковых структурах, содержащих дофаминовые рецепторы. Избыточная стимуляция дофаминовых рецепторов (особенно при их гиперчувствительности) способна спровоцировать грубые психотические расстройства. Первым признаком такой дофаминергической гиперстимуляции часто становится тревожный аффект, который в той или иной мере наблюдают практически у всех больных, длительно принимающих дофаминомиметики. В дальнейшем у отдельных больных появляются зрительные галлюцинации, которые в типичных случаях сначала возникают по ночам (точнее, во время спонтанных ночных пробуждений). При этом зрительные галлюцинации возникают только в момент перехода от сна к бодрствованию и поэтому бывают весьма кратковременными. Эти расстройства имеют и определённое прогностическое значение. При их появлении увеличивается вероятность развития психотических эпизодов в состоянии бодрствования. Не менее типично появление ярких, запоминающихся сновидений. Все указанные нарушения усиливаются со временем. Рано или поздно к ним присоединяются психические нарушения в состоянии бодрствования, что является неблагоприятным прогностическим признаком, особенно когда они сопровождаются деменцией. Такие больные вообще плохо поддаются какому бы то ни было лечению. Выраженные и постоянные психические нарушения отражают, по-видимому, распространение атрофически дегенеративного процесса в мозге, то есть ту стадию заболевания, когда потенциальные возможности терапии становятся минимальными. Терапию указанных психических расстройств следует проводить совместно с психиатром. Следует отметить, что механизм действия классических антипсихотических препаратов (нейролептиков) связан с блокадой дофаминовых рецепторов. Их блокада в лимбических структурах мозга (с гиперчувствительностью которых связывают патогенез некоторых психозов) купирует психотические проявления, однако блокада дофаминовых

рецепторов в нигростриарной системе усугубляет проявления паркинсонизма. Поэтому, если без назначения антипсихотических препаратов обойтись не удаётся, следует использовать нейролептики с минимально выраженными экстрапирамидными побочными эффектами (хлорпротиксен), а также атипичные нейролептики (тиаприд, клозапин, оланзапин). Впрочем, не следует сразу начинать лечение с этих препаратов. Сначала следует выяснить, какой из назначенных больному препаратов спровоцировал психические нарушения. Как обычно, этот вопрос решают последовательной отменой (с повторным назначением при необходимости) всех препаратов, потенциально способных вызвать психические расстройства. После выяснения этого вопроса опять же не обязательно полностью отменять соответствующее лекарственное средство. Нередко можно ограничиться снижением его дозы. Если это мероприятие не оказывает должного эффекта, рекомендуют полностью отменить препарат на 3-7 дней (при этом следует соблюдать осторожность, так как в поздних стадиях отмена препаратов леводопы сопряжена с риском развития так называемой острой акинезии). Если же и эта мера не даёт ожидаемого эффекта, то остаётся последняя возможность - назначение перечисленных выше нейролептиков в минимальных дозах. Иногда достаточно устранить тревогу и страх, провоцирующие более грубые психические нарушения. Применяемые с этой целью транквилизаторы и антидепрессанты могут предотвратить более серьёзные психические расстройства у отдельных больных.

Лекарственные дискинезии Лекарственные дискинезии (и сопутствующие флюктуации двигательного дефекта) представляют другую типичную и довольно сложную терапевтическую проблему. Флюктуации двигательного дефицита и дискинезии часто не просто сосуществуют у одного и того же больного, но и определённым образом совпадают во времени: лекарственные дискинезии могут совпадать с началом действия препарата либо проявляться на высоте его действия или даже в конце лечебного эффекта, когда концентрация препарата в крови начинает снижаться. Насильственные движения могут быть представлены хореическими, дистоническими, баллическими, миоклоническими и смешанными гиперкинезами, а также стереотипиями. Непроизвольные движения при длительной терапии леводопой возникают у 30-80% больных. Иногда дискинезии причиняют лишь косметическое неудобство больному, но нередко они становятся настолько выраженными, что дезадаптируют больного в большей степени, чем проявления паркинсонизма. Существует несколько классификаций лекарственных дискинезий при паркинсонизме, построенных на разных принципах. С клинической точки зрения удобна классификация, предусматривающая три основных варианта: «дискинезии пика дозы», «двухфазные дискинезии» и «дискинезии периода выключения». Дискинезии пика дозы (дискинезии периода включения, дискинезии оп-периода) появляются, когда влияние отдельной дозы леводопы на симптомы паркинсонизма становится максимальным. Дискинезия пика дозы - самый типичный вариант лекарственных дискинезий при паркинсонизме. Она уменьшается в состоянии покоя и нарастает в ситуации стресса или при произвольных движениях.

Двухфазная дискинезия проявляется хореическими, дистоническими или баллическими движениями, а также смешанными гиперкинезами, возникающими в начале и в конце клинического эффекта леводопы. Они выражены минимально или отсутствуют, когда состояние моторных функций у пациента наилучшее. Дискинезия этого типа может быть крайне мучительной. К тому же она иногда сопровождается вегетативными

расстройствами, вплоть до сердечной аритмии (описаны даже случаи смертельного исхода). Дистония периода выключения (дистония off-периода) проявляется статичными дистоническими позами, формирующимися, как правило, в ногах, реже в мышцах туловища и рук. Дистония периода выключения возникает при уменьшении эффекта отдельной дозы леводопы (дистония конца дозы) или при полном прекращении её действия (что часто наблюдают ночью - дистония раннего утра). Последний феномен наблюдают при утреннем пробуждении, когда больной либо ещё в постели, либо проснулся, но не успел принять первую дозу препарата. Дистония раннего утра проявляется только в ногах, легко провоцируется ходьбой и, как правило, сопровождается болью. Дистония периода выключения обычно более выражена на той стороне тела, где симптомы паркинсонизма преобладают, и иногда может сопровождаться миоклоническими подёргиваниями, хореическими движениями или тремором. Редкий побочный эффект длительного лечения леводопой - миоклонус. Иногда этот феномен заключается в усилении физиологических миоклоний сна. При этом пациент может просыпаться от сильного вздрагивания. Эти вздрагивания в ногах нередко приближаются по своей клинической феноменологии к синдрому «беспокойных ног» в его классическом варианте, который также описан в качестве побочного эффекта леводопы. Акатизия у больных болезнью Паркинсона может предшествовать терапии леводопой, но чаще появляется в процессе такого лечения и иногда усиливается в ответ на каждую отдельную дозу препарата. Стереотипии (например, кивательные движения головой) - редкое осложнение заместительной терапии; двигательным рисунком они мало отличаются от стереотипий при психических заболеваниях или стереотипий, вызванных нейролептиками. Флюктуации двигательного дефекта в процессе длительной заместительной терапии паркинсонизма нередко приобретают, как уже говорилось, чисто гипокинетический характер. К этой группе симптомов относят акинезию раннего утра, двухфазную акинезию, акинезию пика дозы, а также нарастание гипокинезии при ослаблении лечебного эффекта отдельной дозы леводопы (феномен изнашивания). Клинические проявления гипокинетических состояний ничем не отличаются от гипокинезии, не связанной с лечением, и могут затрагивать любые двигательные функции, включая разнообразные движения в процессе самообслуживания, а также ходьбу, речь и письмо. Перечисленные выше флюктуации двигательного дефекта относят к так называемым предсказуемым побочным явлениям, так как они связаны со временем введения препарата и поэтому могут быть скорректированы путём изменения этого времени. В то же время у некоторых больных развиваются непредсказуемые колебания, не связанные со временем введения препарата, которые невозможно прогнозировать. К таким двигательным симптомам относят определённый (классический) вариант синдрома «включения-выключения» (on-off-syndrome), при котором внезапно наступают и повторяются в случайном порядке состояния акинеза, резко сменяющиеся дискинезиями, а также феномен «jo-jo-ing». В последнем случае у больного появляются эпизоды ярко выраженного генерализованного гиперкинеза, напоминающего движения «чёртика на ниточке»: они абсолютно непредсказуемы во времени и не зависят от режима введения лекарственных препаратов. В настоящее время накапливаются клинические наблюдения, в которых, кроме двигательных колебаний, описывают и другие «немоторные») флюктуации, касающиеся сенсорных (боли, парестезии, гипестезии), вегетативных (сердечно-сосудистые, дыхательные, терморегуляционные, зрачковые, мочепузырные, желудочно-кишечные и др.)

и даже эмоционально-когнитивных (галлюцинации, тревога, паника, страх, депрессия, маниакальное состояние, гиперсексуальность и др.) нарушений. Выраженность этих расстройств обычно нарастает, когда ослабевает действие отдельной дозы препарата (немоторные синдромы периода выключения), и уменьшается или исчезает после введения очередной дозы. Особо следует выделить состояние, названное острой акинезией. Клинически оно похоже на нейролептический злокачественный синдром и обычно развивается при внезапной отмене препаратов леводопы. Лечение острой акинезии включает инъекции амантадина, апоморфина, купирование коморбидных расстройств и осложнений. Большинство лекарственных дискинезий возникает на высоте действия препарата, что объясняется избыточной стимуляцией гиперчувствительных дофаминовых рецепторов. Самый надёжный подход к их устранению - уменьшение разовой дозы леводопы. Чтобы избежать при этом нарастания гипокинезии, необходимо сохранить суточную дозу на прежнем уровне. Таким образом, дробный приём малых доз леводопы является одним из простых способов предотвращения флюктуаций и дискинезий этого типа. Для купирования дискинезий на пике дозы также применяют ГАМК-ергические препараты (клоназепам, реже баклофен или вальпроевую кислоту в обычных дозах). Хороший лечебный эффект может оказать тиаприд или клозапин. Реже применяют метилдопу, а также пиридоксин. Последний препарат иногда используют для лечения оральных гиперкинезов, вызванных леводопой. Клинического улучшения удаётся достичь только при использовании очень высоких доз пиридоксина (1000 мг и больше перорально), что сопряжено с риском токсического действия (особенно на периферическую нервную систему) и требует большой осторожности. При дискинезии на пике дозы возможно также применение ботулотоксина, антагонистов глутамата; иногда прибегают и к стереотаксическому вмешательству. Больному рекомендуют не принимать леводопу натощак. Синдромы периода выключения связаны со снижением концентрации леводопы в плазме; следовательно, основной принцип их коррекции - пролонгирование лечебного эффекта препарата. Для достижения указанной цели применяют агонисты дофаминовых рецепторов (период их полужизни больше, чем у леводопы), селективные ингибиторы МАО-В (селегилин) и, наконец, пролонгированные препараты леводопы, например леводопа + бенсеразид. В качестве вспомогательных препаратов можно использовать холинолитики, бензодиазепины и другие препараты, применяемые для лечения различных форм дискинезий (в том числе и упомянутые выше атипичные нейролептики). Двухфазные дискинезии устранить полностью удаётся редко. Чаще используют пролонгированные препараты леводопы, ботулотоксин, хирургическое лечение. Дистония раннего утра, крайний вариант дистонии периода выключения, труднее поддаётся коррекции. Этот синдром, как и акинезия раннего утра, развивается на фоне минимальной концентрации леводопы (перед первым утренним приёмом препарата), поэтому для их устранения назначают дополнительную (вечернюю или ночную) дозу или перераспределяют прежнюю суточную дозу таким образом, чтобы последний приём препарата был максимально приближен к ночному времени. Также показаны холинолитики в малых или средних дозах, препараты лития, баклофен, а также препараты леводопы пролонгированного действия. Ещё одна проблема поздних стадий болезни Паркинсона - так называемая несостоятельность дозы. Этим термином обозначают случаи, когда отсутствует эффект от принятой дозы леводопы. Феномен «отсроченной дозы» - увеличение интервала до начала действия введённой дозы. Оба феномена часто связаны с плохим опорожнением

желудка и могут быть устранены введением растворимой формы леводопы. Реакцию организма на леводопу можно в какой-то мере контролировать, меняя время приёма препарата по отношению к пище. Леводопа адсорбируется только из тонкой кишки, и её всасывание зависит от скорости прохождения через желудок. Приём леводопы после приёма пищи вызывает отсроченную и более слабую реакцию (по сравнению с приёмом препарата за 20 мин до еды). В целом следует отметить, что лекарственные дискинезии легче предотвратить или отсрочить, чем устранить. Этим объясняется повышенный интерес к использованию агонистов дофаминовых рецепторов. Как уже указывалось, эти препараты обладают очень важными преимуществами: в частности, они позволяют отсрочить назначение леводопы в ранних стадиях болезни и в ряде случаев уменьшить её дозу в поздних стадиях. На практике это действительно уменьшает риск лекарственных дискинезий. Дискинезии, появившиеся на фоне флюктуаций, всегда строго определённым способом связаны с колебаниями моторного дефекта «моторного ответа»). Согласно господствующей точке зрения ключевым фактором в развитии двигательных осложнений при лечении леводопой считают пульсирующую стимуляцию дофаминовых рецепторов. Следовательно, для их предотвращения необходимы дофаминергические препараты с более длительным периодом полужизни, обеспечивающие не пульсирующую, а постоянную непрерывную (то есть максимально приближённую к физиологической) стимуляцию постсинаптических дофаминовых рецепторов. Неоднократно предпринимались попытки создания таких препаратов (ингибиторы МАО, агонисты дофаминовых рецепторов, пролонгированные формы леводопы и др.). В настоящее время применяется сталево - трёхкомпонентный препарат, содержащий энтакапон, карбидопу и леводопу. Наилучшие результаты при использовании сталево отмечены у пациентов с лёгкой и средней степенью тяжести заболевания и феноменом истощения дозы. В поздних стадиях заболевания сталево, как и все другие препараты леводопы, становится менее эффективным. Сталево следует назначать, как только становится клинически очевидной меньшая продолжительность действия отдельной дозы леводопы. Самой типичной и трудной проблемой лечения поздних стадий болезни Паркинсона является поиск компромисса между необходимостью преодоления гипокинезии и профилактикой или устранением дискинезий. Действительно, в поздних стадиях заболевания, независимо от используемых препаратов, неизбежно возникает дилемма: требующееся увеличение дозы леводопы приводит к нарастанию дискинезии, а её снижение - к увеличению гипокинезии. В этой трудной ситуации не остаётся ничего иного, кроме как достичь оптимального для каждого отдельного больного баланса между дискинезиями и периодом выключения. Следует помнить, что в большинстве случаев более выраженное дезадаптирующее действие на больного оказывает обездвиженность, а не дискинезии. Преодоление сложностей, возникающих в поздних стадиях болезни Паркинсона, осложняет то обстоятельство, что они обусловлены разными механизмами, часть которых не поддаётся терапевтической коррекции. В основе, например, гипокинезии лежит прогрессирующий дефицит дофамина в мозге. Теоретически применение дофаминомиметиков должно оказывать только положительный эффект. Тем не менее оказалось, что их длительное введение при гемипаркинсонизме снижает чувствительность рецепторов не только в поражённом, но и в интактном полушарии, что может неблагоприятно сказаться на гипокинетических проявлениях этого прогрессирующего заболевания. Такие симптомы, как феномен включения-выключения, дискинезии,

болезненные спазмы стопы, имеют совершенно другой генез, а именно относительную избыточность дофамина (гиперчувствительность дофаминовых рецепторов), препятствовать которой в этой ситуации очень трудно. Приступы застывания, пропульсии и падения нередко выходят в клинической картине болезни на первый план и почти не поддаются терапии. Эти симптомы, согласно современным представлениям, находятся не под дофаминергическим контролем (изменение доз дофаминомиметиков не влияет на их выраженность), а под контролем норадренергических механизмов мозга, адекватная лекарственная коррекция которых в настоящее время невозможна. Некоторые психические нарушения, особенно деменция, и вегетативные расстройства могут быть связаны в большей степени с продолжающимся прогрессированием заболевания и вовлечением всё новых и новых нейронных систем головного и спинного мозга. Патогенез болезни Паркинсона связан не только с дефицитом дофамина в мозге. Показано, что в реализации отдельных симптомов болезни Паркинсона могут также участвовать серотонинергические, норадренергические, ГАМК-ергические, холинергические и пептидергические биохимические системы, возможности коррекции которых пока весьма ограничены. В частности, к таким симптомам относятся постуральные нарушения (дисбазия, падения), нарушения речи, психические расстройства (деменция, депрессия), нарушения сна, периферическая вегетативная недостаточность, сенсорные феномены и др.

Нейропротективная терапия Нейропротекция особенно актуальна в ранних стадиях. Полагают, что нейропротективным действием обладают препараты, улучшающие функции митохондрий (коэнзим А; разагилин и другие ингибиторы МАО-В; антагонисты NMDA-рецепторов (амантадин); некоторые агонисты дофаминовых рецепторов и др.

Дополнительная симптоматическая терапия. Помимо основных двигательных проявлений паркинсонизма, у некоторых пациентов на первый план в клинической картине могут выходить другие симптомы, требующие дополнительной симптоматической терапии: депрессия, симптомы периферической вегетативной недостаточности, дизартрия, расстройства поведения, связанные с быстрым сном, сialорея, пароксизмы профузного гипергидроза, тремор действия, дневная сонливость, инсомния, болевой синдром, запор, постуральные нарушения и падения, синдром беспокойных ног. Для лечения указанных нарушений используют традиционную симптоматическую терапию.

- При депрессии чаще всего назначают трициклические антидепрессанты (с учётом противопоказаний) или ингибиторы обратного захвата серотонина. За рубежом с этой целью используют также электросудорожную терапию, которая обладает и антипаркинсоническим действием.

- При развитии деменции необходимо немедленно отменить антихолинергические средства. Применяют центральные антихолинэстеразные препараты, хотя их эффективность низкая.

- Уменьшения дизартрии достигают, назначая клоназепам и используя логопедические приёмы. Иногда полезна коррекция антипаркинсонической терапии.

- Избыточное слюнотечение можно устранить холинолитиками, ботулотоксином, перевязкой слюнного протока, пересечением *chorda tympani*. Описан лечебный эффект лучевой терапии на область слюнных желёз.

- При треморе действия применяют β -адреноблокаторы, примидон и клоназепам.

- При запоре рекомендуют макрогол, который не метаболизируется, безопасен и не

имеет побочных эффектов. При усилении запора возможна временная комбинация нескольких средств (например, препараты сенны, вазелиновое масло, макрогол, размягчающие свечи, обильное питьё, увеличение объёма принимаемой пищи, клизмы и т.д.).

- Болевой синдром нередко уменьшается под влиянием препаратов леводопы, НПВС и иногда миорелаксантов.

- При синдроме беспокойных ног, в зависимости от его генеза, применяют препараты леводопы, агонисты дофаминовых рецепторов или клоназепам.

- Нарушения поведения, связанные с быстрым сном, поддаются коррекции клоназепамом. Целесообразна верификация синдрома с помощью полисомнографии и видеомониторинга.

- При профузном гипергидрозе применяют β -адреноблокаторы, холинолитики или ботулотоксин.

- Для устранения нарушений сна необходимо оптимизировать антипаркинсоническую терапию, обучить пациента правилам гигиены сна, при необходимости использовать снотворные препараты.

- Для устранения симптомов периферической вегетативной недостаточности (ортостатическая гипотензия, нарушения функции мочевого пузыря, нарушения сексуальных функций и т.д.) применяют традиционные методы лечения. Так, при ортостатической гипотензии используют мидодрин, синтетические минералокортикоиды, α -адреномиметики (с осторожностью). Показаны кофеин, богатая солью диета и другие средства.

Немедикаментозные методы лечения В настоящее время разработаны и апробированы разнообразные нелекарственные подходы к лечению и реабилитации больных в ранних стадиях и на этапе прогрессирующего паркинсонизма. Некоторые из этих рекомендаций применимы и в поздних стадиях болезни Паркинсона. Используют такие методы, как модификация диеты, фототерапия, депривация сна, электросудорожная терапия, ТКМС, разнообразные программы по использованию физической активности, хирургическое лечение, в том числе глубокая стимуляция мозга, психотерапия, методы «модификации окружающей среды в целях безопасности и комфорта» и др. Важное значение имеет адекватная физическая активность. В ранних стадиях заболевания применяют физические нагрузки, уровень которых может быть весьма высоким и предполагает преодоление внешних препятствий;

- ходьбу через дверной проём;
- танцы (все формы);
- игры с мячом;
- передвижение по пересечённой местности (в том числе на лыжах);
- хорошо структурированная, «мягкая» аэробика.

На более поздних этапах физическая нагрузка должна быть строго дозированной и менее интенсивной:

- обычная ходьба;
- ходьба на месте;
- занятия на тренажёрах (например, имитация гребли);
- упражнения для стоп и подъём по ступенькам;
- плавание.

Основные двигательные симптомы, на уменьшение которых направлен тренинг, включают ригидность, гипокинезию, нарушения походки, нарушения устойчивости и позы, подвижность в постели. Превентивно применяются также дыхательные упражнения (для поздних стадий болезни типична гиповентиляция, со всеми вытекающими из неё негативными последствиями). Функциональный тренинг, включающий манипуляции с окружающими предметами, ритмическая физическая нагрузка и другие уменьшают не только гипокинезию, ригидность и походку, но и улучшают когнитивные функции и настроение.

Лечение при конечных стадиях заболевания. При переходе болезни Паркинсона в конечную стадию спектр и характер расстройств начинают смещаться в сторону более дезадаптирующих симптомов (дисфагия, приводящая к нарушению питания и снижению массы тела; нарушения речи; выраженный запор; нейрогенный мочевой пузырь; осложнения, связанные с иммобилизацией, - пневмония, уросепсис; тромбоз вен; сонные апноэ; психические нарушения: деменция, депрессия, спутанность; повреждения при падениях; боли и парестезии в спине и конечностях). Необходим комплекс реабилитационных мероприятий, направленных на то, чтобы обеспечить максимально удобные условия для повседневной бытовой деятельности больного, важное место отводят также психологической и социальной поддержке.

В терминальной стадии болезни Паркинсона основные сложности связаны с кахексией, утратой способности самостоятельно стоять и ходить, необходимостью постоянного постороннего ухода. Паллиативную помощь в терминальной стадии определяют как «систему мероприятий, направленных на улучшение качества жизни больных и их близких, столкнувшихся с жизнеугрожающим заболеванием, путём предупреждения и облегчения боли и других физических, психосоциальных и духовных проблем. В целом система мероприятий аналогична таковой при других тяжёлых заболеваниях в их конечной стадии (БАС, болезнь Альцгеймера, онкологические заболевания и др.) и предусматривает мультидисциплинарную помощь (врачи многих специальностей, логопеды, психологи, социальные работники и др.); в этом процессе принимают участие также представители общественных и религиозных организаций, хосписная служба. Как показывает зарубежный опыт, именно такой комплекс согласованных мероприятий способен обеспечить пациенту и его родственникам адекватное разрешение возникающих вопросов. Необходимо помнить, что болезнь Паркинсона в поздних стадиях становится тяжёлым бременем не только (и не столько) для самого пациента, но и для его ближайших родственников, у которых нередко появляются те или иные симптомы дезадаптации, требующие терапевтической, а иногда и специализированной помощи. Это важное обстоятельство необходимо учитывать при проведении реабилитационных мероприятий в семье больного.

Хирургическое лечение. Вопрос о хирургическом лечении болезни Паркинсона обычно становится актуальным в поздних стадиях болезни, когда фармакотерапия теряет свою эффективность. При дрожательных формах болезни Паркинсона и низкой эффективности лекарственной терапии целесообразно проведение нейрохирургического лечения в ранних стадиях (то есть в более молодом возрасте, до появления соматических противопоказаний к операции). Применяют стереотаксическую деструкцию вентролатерального ядра таламуса или субталамического ядра, а также глубокую

стимуляцию мозга. При выраженном акинетико-ригидном синдроме более показана паллидотомия, а также глубокая стимуляция бледного шара или субталамического ядра. Трансплантация эмбриональных мезэнцефальных дофаминсодержащих клеток для лечения болезни Паркинсона, как и терапия стволовыми клетками, в настоящее время остаётся экспериментальным методом.

3. Объекты исследования, оборудование, материалы и наглядные пособия

1. Демонстрационные материалы, включенные в обучающую программу (таблицы, схемы).
2. Тесты первого уровня для определения исходного уровня знаний студентов, тесты второго уровня для оценки конечного уровня знаний.
4. Тематические больные.
5. Ситуационные задачи и эталоны ответов к ним.

4. Задание на работу (рабочее задание)

4.1. В результате самостоятельной работы (подготовка к занятию) студент должен знать классификацию и клинику вертеброгенных заболеваний и гиперкинезов.

4.2. В процессе работы студент должен:

1. Приобрести умение сбора анамнеза и описания неврологического статуса пациентов с данными заболеваниями;
2. Приобрести навыки клинически правильной оценки нарушений при вертеброгенных заболеваниях и гиперкинезах;
3. Провести анализ полученных данных и сформулировать топический диагноз.

4.3. В конце работы: отвечать на вопросы, написать тест второго уровня, решать клинические задачи.

5. Ход работы (порядок выполнения работы)

I Этап. Проверка исходного уровня знаний студентов проводится с помощью тестов 1-го уровня в форме письменного ответа на конкретные вопросы по теме.

II Этап. Разбор основных положений темы (характерные жалобы больных, механизм их возникновения, особенности анамнеза, клинические методы исследования). Устный опрос.

III Этап. Клинический разбор больного. Выявление и детализация жалоб больного, сбор анамнеза. Общий осмотр больного и выявление характерных проявлений нарушений периферической нервной системы.

IV Этап. Работа студентов с тематическими больными (1:1), отработка практических умений. Преподаватель поочередно контролирует студентов.

V Этап. Контроль конечного уровня знаний студентов осуществляется с помощью тестов второго уровня и решения клинических задач.

В заключение занятия выставляется оценка, дается домашнее задание с установкой основной цели и указывается литература, необходимая для подготовки

6. Содержание отчета

Карта курации больного с вертеброгенными заболеваниями или гиперкинезами, ответы на вопросы, решение тестов 2 уровня и клинических задач.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Неврология и нейрохирургия: учебник. В 2 томах. Том 1. Неврология. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 624 с.: ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970426043.html?SSr=17013354302031c42a27570>
2. Неврология и нейрохирургия: учебник. В 2 томах. Том 2. Нейрохирургия. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 424 с.: ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970426050.html?SSr=17013354302031c42a27570>
3. Нейрохирургия: учебник. Можаяев С.В., Скоромец А.А., Скоромец Т.А. - 2-е изд., перераб. и доп. 2009. - 480 с.: ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970409220.html?SSr=17013354302031c42a27570>
4. А.С. Никифоров, Е.И. Гусев. Общая неврология : учебное пособие. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 720 с. : ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970405154.html?SSr=17013354302031c42a27570>
5. А. С. Никифоров, Е. И. Гусев. Общая неврология / А. С. Никифоров, Е. И. Гусев. - 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 704 с. : ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970426616.html?SSr=17013354302031c42a27570>
6. Функционально-клиническая анатомия головного мозга : учебное пособие / И. В. Гайворонский, А. И. Гайворонский, С. Е. Байбаков.- СПб. : СпецЛит, 2010. - 216 с.: ил
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785299004328.html?SSr=17013354302031c42a27570>
7. Церебральный инсульт. Нейровизуализация в диагностике и оценке эффективности различных методов лечения: атлас исследований. Новикова Л.Б., Сайфуллина Э.И., Скоромец А.А. 2012. - 152 с.: ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970421871.html?SSr=17013354302031c42a27570>
8. **Триумфов, А.В.** Топическая диагностика заболеваний нервной системы : краткое руководство / А. В. Триумфов .— 15-е изд. — М. : МЕДпресс-информ, 2007 .— 264 с. : ил. (2 шт)
9. **Баркер, Barker R.A.** Наглядная неврология / Р. Баркер, С. Барази, М.Нил;пер. пер. с англ. Левицкого Г.Н.; под ред.Скворцовой В.И. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005 .— 136с. — (Экзамен на отлично) (29 шт.)

Клиническое практическое занятие №14. Рассеянный склероз.

Целью работы является изучение рассеянного склероза и воспалительных заболеваний головного мозга.

Задачи работы:

1. Изучить патогенез, клинику, диагностику, типы течения рассеянного склероза;
2. Изучить классификацию, этиологию, клинику, диагностику и лечение энцефалитов;
3. Изучить классификацию, этиологию, клинику, диагностику и лечение менингитов (гнойных и серозных);
4. Сформировать представление об особенностях современного течения полиомиелита, абсцесса мозга, эпидурального абсцесса и других воспалительных заболеваний головного мозга.

2. Общие сведения (теоретические положения)

Рассеянный склероз

Рассеянный склероз - хроническое прогрессирующее заболевание, характеризующееся множественными очагами поражения в центральной и в меньшей степени периферической нервной системе. Синонимы: пятнистый островковый склероз, бляшечный склероз, рассеянный склерозирующий периаксиальный энцефаломиелит, диссеминированный склероз, множественный склероз. МКБ-10: G35. Рассеянный склероз.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ В большинстве случаев рассеянный склероз дебютирует в возрасте от 20 до 40 лет, но может возникать как у детей, так и у лиц более позднего возраста. Женщины болеют чаще. Заболевание чаще регистрируют в странах с холодным климатом. Принято выделять 3 зоны, различающиеся по распространённости рассеянного склероза. Самая высокая распространённость (более 50 случаев на 100 000 населения) регистрируется в северной и центральной части Европы, северных районах США, на юге Канады и Австралии, в Новой Зеландии; средняя (10-50 случаев на 100 000 населения) - в южной Европе, на юге США и севере Австралии; низкая (менее 10 случаев на 100 000 населения) - в Южной Америке, Азии, Африке и Океании. В России рассеянный склероз распространён в средней полосе, чаще - в западных и центральных областях, несколько реже в Сибири и на Дальнем Востоке.

ЭТИОЛОГИЯ Рассеянный склероз относится к мультифакториальным болезням, его развитие обусловлено взаимодействием факторов внешней среды (вирусов и/или других микроорганизмов, экологических и географических факторов) и наследственной предрасположенности, реализуемой полигенной системой, определяющей особенности иммунного ответа и метаболизма. Эпидемиологические исследования, проведённые в разных странах, показали, что особенности окружающей среды оказывают влияние на возникновение заболевания. Изучение миграционных процессов выявило, что лица, переехавшие из зоны высокого в зону низкого риска до 15-летнего возраста, болеют рассеянным склерозом значительно реже, чем это имеет место на их родине. Напротив, для лиц, мигрировавших старше 15 лет, риск заболевания такой же, как и в местности их предыдущего проживания. Подтверждением роли вирусов в этиологии рассеянного склероза являются описанные случаи эпидемического повышения распространённости болезни, связь дебюта или обострения с перенесённой инфекцией, создание различных

вирусиндуцированных моделей экспериментального аллергического энцефаломиелимита, идентификация вирусов и противовирусных антител у больных. Пока не выявлен какой-либо один вирус как первопричина рассеянного склероза, наибольшее внимание сейчас привлекают ретровирусы. При этом вирусная инфекция рассматривается в качестве триггерного фактора. Установлено, что на риск развития рассеянного склероза оказывает влияние и принадлежность к определённой расе и этнической группе. Так, в США распространённость заболевания среди чернокожего населения ниже, чем среди белого, но выше, чем у коренного населения Африки, причём риск развития рассеянного склероза снижается в южных областях страны для всех расовых групп по сравнению с северными. Обсуждают возможную роль сочетанного влияния генетических и климатических, токсических, социальных и культурных факторов. Результаты эпидемиологических исследований, указывающие на различную частоту рассеянного склероза в разных этнических группах, подтверждают наличие генетической предрасположенности к этому заболеванию. Установлено, что рассеянный склероз чаще развивается у членов семьи больного, чем в популяции в целом. На семейный рассеянный склероз приходится 2-10% всех случаев в зависимости от популяции (в России - не более 3%), причём наибольший риск заболевания имеют родственники первой линии родства, прежде всего братья и сёстры. В близнецовых исследованиях конкордантность по этому заболеванию у монозиготных близнецов была почти в 7 раз выше, чем у гетерозиготных (причём у последних она не отличалась от таковой других братьев и сестёр). В настоящее время считается, что риск развития рассеянного склероза для популяций стран Европы и Северной Америки ассоциируется с определёнными антигенами HLA: A3 и B7, DR2-гаплотип, включающий DQ6, и в меньшей степени DR4. Проведённый полный геномный скрининг подтвердил полигенный характер наследования рассеянного склероза во всех обследованных популяциях. На современном этапе генетические исследования направлены на изучение функциональной генетики, в частности связи рассеянного склероза и его клинических вариантов с генами различных цитокинов, ростовых факторов и молекул адгезии, а также фармакогенетики.

ПАТОГЕНЕЗ

Ведущую роль в патогенезе рассеянного склероза играют иммунопатологические реакции. Считают, что одним из первых событий в патогенезе этого заболевания является активация анергичных аутореактивных по отношению к антигенам миелина CD4⁺ Т-клеток на периферии (вне ЦНС). В этом процессе происходит взаимодействие рецептора Т-клетки и антигена, связанного с молекулами II класса главного комплекса гистосовместимости на антиген-презентирующих клетках, в качестве которых выступают дендритные клетки. При этом антигеном может быть персистирующий инфекционный агент. В результате Т-клетки пролиферируют и дифференцируются преимущественно в Т-хелперы типа 1, которые продуцируют провоспалительные цитокины, что способствует активации других иммунных клеток. На следующем этапе Т-хелперы мигрируют через гематоэнцефалический барьер. В ЦНС происходит реактивация Т-клеток антиген-презентирующими клетками (макрофаги и микроглия, в меньшей степени эндотелий сосудов мозга). Продукция провоспалительных цитокинов (интерферон- γ , фактор некроза опухоли- α и др.) возрастает. Развивается воспалительная реакция. Проницаемость гематоэнцефалического барьера усиливается. Нарушается В-клеточная толерантность с нарастанием титров аутоантител к различным

структурам миелина и олигодендроглии. Усиливается продукция провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода, эйкозаноидов активированными Т-клетками, макрофагами и микроглией, а также активность системы комплемента. Результатом этих событий являются развитие демиелинизации с повреждением нервного волокна уже на ранних стадиях патологического процесса, гибель олигодендроглиоцитов и формирование бляшки. При обсуждении механизмов развития ремиссии придают значение как снижению активности воспаления и уменьшению локального отёка, так и ремиелинизации, которая обусловлена местными репаративными процессами, развивающимися в условиях угнетения иммунопатологических реакций и снижения проницаемости гематоэнцефалического барьера, с одной стороны, и возрастания продукции противовоспалительных цитокинов и нейротрофических факторов - с другой. Уже на ранних стадиях выявляют признаки нейродегенеративных изменений в нервных волокнах, которые нарастают по мере прогрессирования заболевания.

Патологическая анатомия

Патологическая картина рассеянного склероза характеризуется наличием множественных очаговых повреждений различных отделов ЦНС, в основе которых лежат процессы демиелинизации в сочетании с гибелью олигодендроглиоцитов и вовлечением в процесс осевых цилиндров нервных волокон. Сочетание демиелинизации с реактивными изменениями других глиальных элементов (пролиферацией волокнистых астроцитов и микроглии) приводит к образованию своеобразных очагов, которые называют бляшками рассеянного склероза. Реже в процесс вовлекается периферическая нервная система. В последнее время установлено, что аксональные повреждения при рассеянном склерозе возникают на различных этапах патологического процесса как в острых и хронических очагах, так и в неизменённом белом веществе. При этом на ранних этапах заболевания наблюдается так называемое аксональное расщепление, на поздних - дегенерация Тюрка-Уоллера. Острое повреждение аксонов в активных очагах рассеянного склероза приводит к постепенному уменьшению их плотности (до 50-70% в хронических бляшках). Постепенное развитие аксональной дегенерации и снижение компенсаторных возможностей мозга создаёт предпосылки для перехода ремиттирующего течения во вторично-прогрессирующее.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина рассеянного склероза отличается чрезвычайным полиморфизмом, нет ни одного признака, характерного для этого заболевания. Особенно сложна постановка диагноза в дебюте рассеянного склероза. Начало заболевания примерно одинаково часто бывает поли- и моносимптомным. Часто заболевание начинается со слабости в ногах. Вторые по частоте симптомы дебюта - чувствительные и зрительные нарушения. Расстройства чувствительности проявляются парестезиями, чувством онемения в различных частях тела, реже - радикулярными болями, ощущением прохождения тока по позвоночнику (симптом Лермитта). Зрительные расстройства обычно проявляются оптическим (чаще ретробульбарным) невритом с выраженным снижением зрения и, как правило, с хорошим его восстановлением в последующем; редко заболевание дебютирует двусторонним невритом. Иногда рассеянный склероз начинается с шаткой походки и сопровождается головокружением, рвотой, нистагмом. В ряде случаев процесс начинается с поражения глазодвигательных и отводящих нервов, что проявляется диплопией, реже в процесс вовлекаются лицевой и тройничный нервы, очень редко у больных могут быть

бульбарные расстройства. Иногда в начале заболевания может быть нарушена функция тазовых органов в виде задержек или частых позывов на мочеиспускание. Характерная особенность ранних этапов рассеянного склероза - дробность появления отдельных симптомов. В развёрнутой стадии болезни в клинической картине чаще всего выявляют разной степени выраженности симптомы поражения пирамидных, мозжечковых и чувствительных путей, отдельных ЧН и нарушение функций тазовых органов. Обращает на себя внимание нестойкость отдельных симптомов, выраженность которых может варьировать не только в течение нескольких дней, но даже часов. Типичными клиническими проявлениями рассеянного склероза являются следующие.

- Парезы занимают ведущее место среди проявлений заболевания. Особенно часто наблюдают нижний спастический парапарез, реже - тетрапарез, причём слабость больше выражена в проксимальных отделах конечностей. Обращает на себя внимание зависимость выраженности спастичности от позы больного. Так, в положении лёжа мышечная гипертония менее интенсивна, чем в вертикальной позе, особенно это заметно в процессе ходьбы.

- Типичные признаки рассеянного склероза, обусловленные поражением мозжечка и его связей, - статическая и динамическая атаксия, дисметрия, гиперметрия, асинергия, интенционное дрожание, миоподпадание при выполнении координаторных проб, скандированная речь и мегалография, снижение мышечного тонуса. В случае поражения зубчато-красноядерных путей интенционный тремор может принимать характер гиперкинеза, который отличается крупноразмашистым характером, резко усиливающимся при целенаправленном движении, в тяжёлых случаях распространяется на голову и туловище.

- В большинстве случаев отмечают повышение сухожильных и надкостничных рефлексов с расширением рефлексогенных зон, появление перекрёстных рефлексов, особенно на ногах.

- Одним из характерных симптомов болезни считают отсутствие или снижение кожных брюшных рефлексов, часто асимметричное, в то же время отмечают повышение глубоких рефлексов, в частности костоабдоминальных и глубоких рефлексов передней брюшной стенки. Реже возможны снижение и выпадение кремастер-рефлекса.

- У большинства больных рассеянным склерозом вызываются стопные патологические рефлексы сгибательного и разгибательного типов. Нередки кистевые патологические рефлексы. Часто наблюдается клонус стоп, реже - надколенников, иногда - защитные рефлексы.

- Рефлексы орального автоматизма выявляются примерно в 30% наблюдений, у некоторых больных возможны насильственный смех и плач.

- У многих больных выявляются нарушения чувствительности, как субъективные (парестезии и боли различной локализации), так и объективные, главным образом снижение вибрационной и суставно-мышечной чувствительности, преобладающие в ногах, причём последние могут обуславливать или усугублять нарушения статики и координации. Поверхностная чувствительность изменяется реже, в основном по радикулоневритическому типу.

- Одним из типичных симптомов является нистагм в самых различных его вариантах (в связи с особенностями локализации очагов демиелинизации). Так, горизонтальный

нистагм, нередко с ротаторным компонентом, связывают с поражением ствола мозга, монокулярный - с вовлечением в процесс мозжечка, а вертикальный - с поражением оральных отделов ствола мозга.

- Часто отмечают патологию ЧН: зрительного, в виде оптического неврита, глазодвигательного, отводящего, лицевого и тройничного нервов, реже - преддверно-улиткового. Весьма характерен для рассеянного склероза синдром межъядерной офтальмоплегии, связанный с очагами демиелинизации в системе заднего продольного пучка.

- Отличительная особенность рассеянного склероза - синдром «клинического расщепления», или «диссоциацию», отражающий несоответствие между симптомами поражения одной или нескольких функциональных систем. Например, значительное снижение зрения при неизменённой картине глазного дна в случае оптического неврита и, наоборот, выраженные изменения на глазном дне, изменения полей зрения и наличие скотомы при нормальной остроте зрения.

- Нередко отмечают своеобразную реакцию больных на воздействие тепла. Так, в отдельных случаях во время приёма горячей ванны и даже горячей пищи наблюдают ухудшение состояния пациента: углубляются парезы, снижается зрение, координаторные нарушения становятся более выраженными. Эти состояния продолжаются не более 30 мин и затем ситуация возвращается к исходной. Некоторые авторы придают этому феномену при рассеянном склерозе диагностическую значимость и обозначают его как симптом «горячей ванны» (феномен Утхоффа).

- Иногда наблюдают хореические гиперкинезы. Тремор покоя регистрируют редко.

- В части случаев, особенно на поздних стадиях заболевания, выявляют признаки вовлечения в процесс периферической нервной системы в виде радикулопатии и полиневропатии.

- При рассеянном склерозе возможны пароксизмальные симптомы: тонические судороги и спазмы; преходящие дизартрия и атаксия, акинезия, нистагм, хореоатетоз; нарколепсия; невралгия тройничного нерва. Реже на поздних стадиях заболевания могут развиваться типичные эпилептические приступы.

- Расстройства функции тазовых органов проявляются в виде императивных позывов и/или задержек мочеиспускания, запора, редко - недержания кала. Типичны половая слабость у мужчин и нарушение менструального цикла у женщин.

- Нередко больные предъявляют жалобы на боль, которая может быть как острой, так и хронической (различные невралгии, мышечные спазмы, головная боль, боли корешкового характера и в периорбитальной области при оптическом неврите, а также в паховой и надлонной области при нарушении опорожнения мочевого пузыря и при артритах, обусловленных контрактурами, и др.).

- У большинства больных выявляют различные нейропсихологические нарушения. В соответствии с преобладающим типом расстройств выявляются неврозоподобные проявления (астенический синдром, истерические и истероформные реакции, obsessive нарушения), аффективные нарушения (депрессивный синдром, эйфория) и своеобразное органическое слабоумие. Когнитивные нарушения могут быть выявлены при нейропсихологическом обследовании уже на самых ранних стадиях развития заболевания, по мере увеличения длительности рассеянного склероза они прогрессируют, отражая

активность нейродегенеративного процесса. Изредка у больных наблюдают острые шизофреноподобные психозы.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Рассеянный склероз в настоящее время классифицируют по типу течения патологического процесса. Выделяют основные и редкие варианты развития болезни. К первым относятся ремиттирующее течение, вторично-прогрессирующее (с обострениями и без таковых) и первично-прогрессирующее.

- Наиболее типично ремиттирующее течение, которое наблюдают у 85-90% пациентов. При этом выделяют период появления новых симптомов или существенного усиления существующих длительностью не менее 24 ч (обострение, эксацербация) и период их регресса (ремиссия), причём продолжительность последней может составлять от 1 мес до нескольких лет и даже десятилетий. Выраженность симптомов заболевания в это время может значительно уменьшаться, они могут даже исчезнуть полностью. Первая ремиссия чаще бывает более длительная, чем последующие. Этот период обозначают как этап стабилизации.

- В большинстве случаев после определённого периода времени, индивидуального для каждого пациента, ремиттирующее течение болезни сменяется на вторично-прогрессирующее, когда при наличии чётких обострений и ремиссий в анамнезе наступает стадия хронического прогрессирования с периодами обострения и стабилизации, всякий раз с постепенно нарастающей остаточной симптоматикой. Подобная трансформация в течение 10 лет наступает почти у 50% пациентов, в течение 25 лет - у 80%. Причиной формирования стойкого, неуклонно нарастающего неврологического дефицита являются прогрессирующая дегенерация аксонов и снижение компенсаторных возможностей мозга.

- При первично-прогрессирующем течении рассеянного склероза, которое наблюдают у 10-15% больных, отмечают неуклонное нарастание признаков поражения нервной системы без обострений и ремиссий на протяжении всей болезни, что обусловлено преимущественно нейродегенеративным характером развития патологического процесса. Ремиттирующий рассеянный склероз более характерен для лиц молодого возраста, прогрессивные варианты течения чаще отмечаются в более старшей возрастной группе. Описаны и более редкие варианты течения рассеянного склероза, например доброкачественный и злокачественный. В первом случае наблюдают многолетние ремиссии с почти полным регрессом неврологической симптоматики, во втором - быструю инвалидизацию больных (гиперкинетический вариант при поражении зубчато-красноядерных путей) или летальный исход (болезнь Марбурга). Следует отметить, что в последние годы появились сообщения о возможности ремиссии при болезни Марбурга на фоне активной иммуносупрессии. Выделяют псевдотуморозный вариант развития рассеянного склероза. При этом картину подостро развивающегося объёмного процесса, как правило, церебральной локализации, отмечают у пациентов с достоверным рассеянным склерозом; иногда такое течение возможно и в дебюте демиелинизирующего процесса. В отдельных случаях псевдотуморозный синдром может рецидивировать. В качестве редких вариантов рассеянного склероза описаны его спинальная форма, начало болезни в возрасте до 16 и после 50 лет, а также рецидивирующий оптический неврит в сочетании с субклиническим многоочаговым поражением головного мозга по данным МРТ.

ДИАГНОСТИКА Диагноз рассеянного склероза ставят на основании признаков

многоочагового поражения ЦНС, преимущественно белого вещества головного и спинного мозга, постепенного появления различных симптомов болезни, нестойкости отдельных из них, ремиттирующего (не менее 2 обострений) или прогрессирующего (не менее 1 года) течений заболевания и данных дополнительных исследований. Обязательным является выполнение критерия «диссеминации в пространстве и времени», то есть наличие не менее 2 очагов, появление которых разделено по времени интервалом не менее чем в 1 мес.

Диссеминация в месте и времени может быть подтверждена клинически или с помощью дополнительных методов. В настоящее время используют диагностические критерии Мак Дональда. Инструментальные и лабораторные методы диагностики используют, во-первых, для выявления субклинических очагов поражения, а во-вторых, для оценки активности патологического процесса.

- В настоящее время ведущим методом, подтверждающим диагноз рассеянного склероза, является МРТ. Этот метод позволяет оценить не только наличие и характерное топографическое распределение предполагаемых и «немых» очагов демиелинизации, но и судить об этапах их эволюции. Путём исследования ЗВП, ССВП и слуховых вызванных потенциалов выявляют вовлечение в процесс на субклиническом уровне соответствующих афферентных систем; с этой же целью, но только по отношению к пирамидному тракту, используют ТКМС; для регистрации клинически невыраженных нарушений статики, а также слуха и нистагма применяют соответственно стабิโลграфию и аудиометрию, компьютерную электронистагмографию. В ряде случаев, особенно при прогрессирующих типах течения рассеянного склероза с поражением спинного мозга, дополнительное диагностическое значение имеет выявление олигоклональных групп IgG в ликворе.

- Вторая группа методов используется в меньшей степени. Нередко при рассеянном склерозе коллоидная реакция Ланге имеет паралитический характер. Часто выявляемые иммунологические изменения ликвора (наличие олигоклональных групп, повышение индекса IgG) также неспецифичны и не исключают других заболеваний. МРТ-исследование с контрастированием с большей уверенностью позволяет судить об активности демиелинизирующего процесса, поскольку при этом выявляют признаки повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера, о чём свидетельствует накопление очагами парамагнитного контраста (препараты на основе гадолиния). Впрочем, эти изменения также неспецифичны для рассеянного склероза в дебюте болезни. Только повторное не ранее, чем через месяц, МРТ с контрастированием позволяет подтвердить диссеминацию процесса во времени, не дожидаясь следующего клинического обострения болезни. При рассеянном склерозе, особенно на ранних стадиях болезни, обязательно проводят офтальмологическое исследование. Задачей окулиста при этом является идентификация нарушений, характерных для оптического неврита.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальную диагностику проводят в первую очередь с заболеваниями, протекающими с многоочаговым поражением ЦНС, - коллагенозами и системными васкулитами (системная красная волчанка, синдрома Шегрена и Бехчета, узелковый периартериит, гигантоклеточный артериит, гранулематоз Вегенера и др.); сосудистыми энцефалопатиями (болезнь Бинсвангера, микроангиопатическая подкорковая энцефалопатия); антифосфолипидным синдромом, инфекционными болезнями с первичным мультисистемным поражением (Лайм-боррелиоз, ВИЧ-инфекция, сифилис, бруцеллёз,

миелопатия при HTLV-1 инфекции и др.). Следует отметить, что при всех указанных заболеваниях признаки поражения нервной системы сочетаются с патологией других органов и систем. При дифференциальной диагностике с дегенеративными заболеваниями нервной системы: семейным спастическим параличом, болезнью Вильсона-Коновалова, различными типами атаксий, митохондриальной энцефалопатией и другими - помимо тщательного анализа клинических проявлений учитывают семейный анамнез и особенности течения. В отличие от рассеянного склероза для них характерны либо очень относительно медленное прогрессирование, либо длительная стабилизация патологического процесса. В отдельных случаях следует учитывать возможность заболеваний, обусловленных дисметаболическими процессами (адренолейкодистрофия, метахроматическая лейкодистрофия, суданотрофная лейкодистрофия Мерцбахера-Пелицеуса, болезнь Александра, центральный понтинный миелолиз, фуникулярный миелоз) и патологией позвоночника (мальформация Арнольда-Киари). Сходная с рассеянным склерозом картина возможна при токсических (после химиотерапии) и радиационных лейкоэнцефалопатиях. Иногда дифференциальную диагностику приходится проводить с другими демиелинизирующими заболеваниями - энцефалитом Шильдера, оптикомиелитом Девика, подострым склерозирующим панэнцефалитом Ван-Богарта, концентрическим склерозом Бало. В этих случаях ориентируются на клиническую картину, течение и данные МРТ. Диагностические сложности могут возникнуть при псевдотуморозном варианте течения рассеянного склероза, причём признаки объёмного процесса могут развиваться на любом этапе заболевания за счёт формирования крупного очага острой демиелинизации. Наибольшие сложности могут возникнуть в дебюте болезни. Как правило, эти больные поступают в нейрохирургические стационары с типичной картиной опухоли мозга, причём при нейровизуализации картина также может напоминать объёмный процесс. В подобной ситуации производят стандартную диагностическую манипуляцию - стереотаксическую биопсию. В случае рассеянного склероза при гистологическом исследовании выявляют острый демиелинизирующий процесс. Очень сложной может быть дифференциальная диагностика дебюта рассеянного склероза и острого рассеянного энцефаломиелита, который обычно развивается после инфекции или реже после вакцинации. Как правило, решающее значение имеет динамическое наблюдение. На МРТ при остром рассеянном энцефаломиелите очаги демиелинизации, как правило, более крупные, а в клинической картине могут быть нарушения сознания, эпилептические припадки, психоорганический синдром, которые для рассеянного склероза нетипичны.

ЛЕЧЕНИЕ Основные цели лечения при рассеянном склерозе - купирование, профилактика обострений, замедление прогрессирования патологического процесса. Важное значение имеет и симптоматическая терапия.

Патогенетическое лечение

Для купирования обострений рассеянного склероза наиболее целесообразной считают пульс-терапию метилпреднизолоном (по 500-1000 мг в/в в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида в/в капельно в утренние часы ежедневно в течение 3-7 дней). Иногда при недостаточном эффекте после завершения пульс-терапии назначают метилпреднизолон (преднизолон) перорально по 1 мг/кг в сутки через день с постепенным снижением дозы в течение месяца. Перед началом лечения необходимо исключить противопоказания к использованию глюкокортикоидов (в частности, язвенную болезнь желудка и

двенадцатиперстной кишки, сахарный диабет). Необходима сопроводительная терапия (гастропротекторы, препараты калия). Возможно применение дексаметазона. Лечение следует проводить в стационаре (при нетяжёлых обострениях - в дневном стационаре). При тяжёлом обострении и неэффективности пульс-терапии возможно проведение плазмафереза (3-5 сеансов) с заменой 1 - 1,5 л крови с введением после каждой манипуляции 500-1000 мг метилпреднизолона. Важнейшие направления патогенетической терапии - модулирование (изменение) течения рассеянного склероза, направленное на предотвращение обострений, стабилизация состояния, предотвращение трансформации в прогрессирующее течение при ремиттирующем варианте болезни, а также снижение частоты обострений и замедление темпа нарастания инвалидизации при вторично-прогрессирующем течении. С этой целью используют 2 группы препаратов: собственно иммуномодуляторы и иммуносупрессоры. Эти лекарственные средства получили единое название «препараты, изменяющие течение рассеянного склероза» (ПИТРС). Препаратами выбора являются иммуномодуляторы, включающие интерфероны бета (интерферон бета-1 β - бетаферон, интерферон бета-1а для подкожного введения - Ребиф-44· и Ребиф-22·, интерферон бета-1а для внутримышечного введения - Авонекс) и глатирамера ацетат (копаксон).

Интерферон бета-1а (Interferon beta-1a)

Русское название

Интерферон бета-1а

Латинское название вещества Интерферон бета-1а

Interferonum beta-1a (род. Interferoni beta-1a)

Фармакологическая группа вещества Интерферон бета-1а

Противовирусные (за исключением ВИЧ) средства

Интерфероны

Нозологическая классификация (МКБ-10)

G35 Рассеянный склероз

Характеристика вещества Интерферон бета-1а

Рекомбинантный человеческий интерферон бета-1а, вырабатываемый клетками млекопитающих (культура клеток яичника китайского хомячка). Специфическая противовирусная активность — более 200 млн МЕ/мг (1 мл раствора содержит 30 мкг интерферона бета-1а, обладающих 6 млн МЕ антивирусной активности). Существует в гликозилированном виде, содержит 166 аминокислотных остатков и комплексный углеводный фрагмент, связанный с атомом азота. По аминокислотной последовательности идентичен натуральному (естественному) человеческому интерферону бета.

Фармакология

Фармакологическое действие - противовирусное, иммуномодулирующее, антипролиферативное.

Связывается со специфическими рецепторами на поверхности клеток организма человека и запускает сложный каскад межклеточных взаимодействий, приводящий к интерферон-обусловленной экспрессии многочисленных генных продуктов и маркеров, в т.ч. комплекса гистосовместимости I класса, белка М_х, 2',5'-олигоаденилатсинтазы, бета₂-микроглобулина и неоптерина.

Маркеры биологической активности (неоптерин, бета₂-микроглобулин и др.) определяются у здоровых доноров и пациентов после парентерального введения доз 15–75 мкг.

Концентрация этих маркеров нарастает в течение 12 ч после введения и сохраняется повышенной на протяжении 4–7 дней. Пик биологической активности в типичных случаях отмечается через 48 ч после введения. Точные соотношения между плазменными уровнями интерферона бета-1а и концентрацией белков-маркеров, синтез которых он индуцирует, пока неизвестны.

Стимулирует активность супрессорных клеток, усиливает продукцию интерлейкина-10 и трансформирующего ростового фактора бета, оказывающих при рассеянном склерозе противовоспалительное и иммуносупрессорное действие. Интерферон бета-1а достоверно уменьшает частоту обострений и скорость прогрессирования необратимых неврологических нарушений при ремиттирующем типе течения рассеянного склероза (замедляется прирост числа и площади очагового поражения мозга по данным МРТ). Лечение может сопровождаться появлением антител к интерферону бета-1а. Они понижают его активность *in vitro* (нейтрализующие антитела) и биологические эффекты (клиническую эффективность) *in vivo*. При продолжительности лечения 2 года антитела обнаруживаются у 8% больных. По другим данным, спустя 12 мес лечения антитела появляются в сыворотке у 15% пациентов. Мутагенного действия не обнаружено. Данные по изучению канцерогенности у животных и человека отсутствуют. При исследовании репродуктивной функции у макак-резус, получавших интерферон бета-1а в дозах, в 100 раз превышающих МРДЧ, у некоторых животных наблюдалось прекращение овуляции и понижение уровня прогестерона в сыворотке (эффекты имели обратимый характер). У обезьян, получавших дозы, в 2 раза превышающие недельные рекомендованные, этих изменений выявлено не было. Введение беременным обезьянам доз, в 100 раз превышающих МРДЧ, не сопровождалось проявлениями тератогенного действия и негативным влиянием на развитие плода. Однако дозы, в 3–5 раз превышающие недельную рекомендованную, вызывали выкидыш (при 2-кратном превышении недельной дозы выкидыша не было). Информация о влиянии на репродуктивную функцию у человека отсутствует.

Фармакокинетические исследования интерферона бета-1а у больных рассеянным склерозом не проводились.

У здоровых добровольцев фармакокинетические параметры зависели от пути введения: при в/м введении в дозе 60 мкг C_{\max} составляла 45 МЕ/мл и достигалась через 3–15 ч, $T_{1/2}$ — 10 ч; при п/к введении C_{\max} — 30 МЕ/мл, время ее достижения — 3–18 ч, $T_{1/2}$ — 8,6 ч.

Биодоступность при в/м введении составляла 40%, при п/к — в 3 раза ниже. Данные, свидетельствующие о возможном проникновении в грудное молоко, отсутствуют.

Применение вещества Интерферон бета-1а

Рецидивирующий рассеянный склероз (при наличии не менее 2 рецидивов неврологической дисфункции в течение 3 лет и отсутствии признаков непрерывного прогрессирования заболевания между рецидивами).

Противопоказания

Гиперчувствительность (в т.ч. к природному или рекомбинантному бета-интерферону, сывороточному альбумину человека), выраженная депрессия и/или наличие суицидальных мыслей, эпилепсия (при недостаточной эффективности противоэпилептических средств), беременность, кормление грудью.

Ограничения к применению

Возраст до 16 лет (безопасность и эффективность применения не определены).

Применение при беременности и кормлении грудью

Категория действия на плод по FDA — C.

Побочные действия вещества Интерферон бета-1а

По данным плацебо-контролируемого исследования при в/м введении в дозе 30 мкг 1 раз в неделю, если наблюдалось в 2% случаев и более (в скобках указан % встречаемости в группе плацебо).

Гриппоподобный синдром — 61%(40%), как правило в начале лечения, в т.ч. головная боль 67%(57%), миалгия 34%(15%), лихорадка 23%(13%), озноб 21%(7%), астения 21%(13%).

Со стороны нервной системы и органов чувств: бессонница 19%(16%), головокружение 15%(13%), недомогание 4%(3%), обморок (обычно однократный в начале лечения) 4%(2%), суицидальные тенденции 4%(1%), судороги 3%(0%), нарушение речи 3%(0%), понижение слуха 3%(0%), атаксия 2%(0%).

Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз): анемия 8%(3%), эозинофилия 5%(4%), вазодилатация 4%(1%), уменьшение гематокрита 3%(1%), аритмия.

Со стороны респираторной системы: развитие инфекций верхних дыхательных путей 31%(28%), синусит 18%(17%), одышка 6%(5%), отит 6%(3%).

Со стороны органов ЖКТ: тошнота 33%(23%), диарея 16%(10%), диспепсия 11%(7%), анорексия 7%(6%).

Аллергические реакции: крапивница 5%(2%), реакции гиперчувствительности 3%(0%).

Прочие: болевой синдром 24%(20%), в т.ч. артралгия 9%(5%), боль в животе 9%(6%), боль в груди 6%(4%); развитие инфекций 11%(6%) в т.ч. Herpes zoster 3%(2%), Herpes simplex 2%(1%); спазм мышц 7%(6%); местные реакции в области введения 4%(1%), в т.ч. воспаление 3%(0%), экхимоз 2%(1%); алопеция 4%(1%); вагинит 4%(2%), повышение уровня АСТ 3%(1%), киста яичника 3%(0%), невус 3%(0%).

Взаимодействие

Совместим с кортикостероидами и АКТГ. Не рекомендуется одновременное применение с миелосупрессивными препаратами, в т.ч. цитостатиками (возможен аддитивный эффект). С осторожностью сочетать со средствами, клиренс которых в значительной степени зависит от системы цитохрома Р450 (противоэпилептические препараты, некоторые антидепрессанты и др.).

Способ применения и дозы

В/м, по 30 мкг 1 раз в неделю под контролем врача (по возможности в одно и то же время суток и один и тот же день недели, меняя место инъекции еженедельно). Продолжительность курса лечения определяется врачом.

Меры предосторожности вещества Интерферон бета-1a

С осторожностью назначают больным с нетяжелым депрессивным состоянием, судорожным синдромом, выраженной почечной и печеночной недостаточностью, тяжелой миелосупрессией. Необходимо тщательное наблюдение за состоянием больных с заболеваниями сердца, в т.ч. стенокардией, застойной сердечной недостаточностью, аритмией. В ходе лечения рекомендуется контролировать клеточный состав крови, в т.ч. число тромбоцитов и лейкоцитарную формулу, а также проводить биохимический анализ крови (включая определение ферментов печени). При наличии признаков угнетения костного мозга необходим более тщательный контроль показателей крови.

Женщин детородного возраста следует информировать о способности интерферона бета-1 вызывать выкидыш и необходимости использовать адекватные меры контрацепции. С осторожностью применять во время работы водителям транспортных средств и людям, профессия которых связана с повышенной концентрацией внимания. Для уменьшения выраженности гриппоподобного синдрома до инъекции и в течение 24 ч после нее возможно использование анальгетиков-антипиретиков.

В случае развития прогрессирующей формы рассеянного склероза лечение следует прекратить.

Особые указания

Продолжительность лечения не определена (опыт более, чем 2-месячного применения отсутствует). Раствор готовят с использованием прилагаемого шприца с растворителем.

Авонекс®	0,0884
Генфаксон	0,0457
Ребиф®	0,0882
СинноВекс	

Интерферон бета-1b

Действующее вещество (международное непатентованное название)

Русское название: Интерферон бета-1b

Латинское название: Interferon beta-1b

Характеристика.

Рекомбинантный человеческий интерферон бета-1b, получаемый при бактериальной ферментации в культуре *E.coli*, содержащей генетически сконструированную плазмиду, включающую ген человеческого интерферона бета_{сер17}. Негликозилированный белок, состоящий из 165 аминокислотных остатков (в позиции 17 — серин вместо цистеина). Молекулярная масса — 18500 Д. Специфическая активность — более 30 млн ЕД/мл. Белый или беловатый лиофилизированный порошок.

Фармакология.

Связывается со специфическими рецепторами на поверхности клеток человека и индуцирует интерферон-обусловленную экспрессию ряда генных продуктов (в т.ч. 2',5'-олигоаденилатсинтетазы, протеинкиназы, индоламин 2,3-диоксигеназы), которые являются медиаторами биологических эффектов интерферона бета-1b. При п/к введении дозы 0,25 мг через день здоровым добровольцам уровни маркеров биологического ответа (неоптерин, бета₂-микроглобулин и иммуносупрессивный цитокин IL-10) значительно повышались через 6–12 ч после введения первой дозы, достигали максимума через 40–124 ч и оставались повышенными на протяжении 7-дневного (168 ч) периода исследования. Интерферон бета-1b ингибирует репликацию вирусов, ослабляет действие гамма-интерферона и активирует Т-супрессоры. Таким образом, нивелируется действие антител против основных компонентов миелина, предупреждается развитие воспалительных и деструктивных процессов в миелине.

Достоверно уменьшает частоту обострений и скорость прогрессирования необратимых неврологических нарушений при ремиттирующем и вторичнопрогрессирующем типе течения рассеянного склероза (замедляется прирост числа и площади очаговых поражений мозга по данным МРТ).

Антитела к интерферону бета-1b выявляются у 41% больных рассеянным склерозом с ремиттирующим течением и у 28% пациентов с рассеянным склерозом вторично-прогрессирующего течения. *In vitro* показано, что нейтрализующие антитела против рекомбинантного интерферона бета-1b взаимодействуют также с природным интерфероном бета-1b, но в меньшей степени.

Оценка потенциальной канцерогенности на клетках млекопитающих (линии BALB_c-3T3) не выявила значимого повышения частоты морфологических трансформаций под действием интерферона бета-1b. Данные по исследованию канцерогенного действия интерферона бета-1b у животных и человека отсутствуют.

Мутагенного действия не обнаружено.

В исследованиях репродуктивной функции у макак-резус, при введении доз, в 32 раза превышающих МРДЧ, не оказывал влияния на менструальный цикл и гормональный профиль (в течение 3 последовательных циклов). Не оказывал тератогенного действия при введении обезьянам с 20-го по 70-й день беременности. Данные о влиянии на репродуктивную функцию и развитие плода у человека отсутствуют.

Сведения о фармакокинетике интерферона бета-1b у больных рассеянным склерозом отсутствуют. После п/к введения здоровым добровольцам дозы 0,5 мг C_{max} (40 МЕ/мл) достигается через 1–8 ч. Биодоступность при п/к введении составляет 50%.

При в/в введении средний клиренс — 30 мл/мин/кг, $T_{1/2}$ — 5 ч. Фармакокинетические параметры при в/в одно- или многократном курсовом введении существенно не отличаются. Не кумулирует.

Показания.

Рассеянный склероз ремиттирующего и вторично-прогрессирующего течения.

Противопоказания.

Гиперчувствительность (в т.ч. к природному или рекомбинантному бета-интерферону, сывороточному альбумину человека, тяжелая депрессия и/или наличие суицидальных мыслей в анамнезе, заболевания печени в стадии декомпенсации, эпилепсия (адекватно не контролируемая), беременность).

Ограничения к применению.

Кормление грудью, возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не

определены).

Побочные действия.

По данным плацебо-контролируемого исследования при п/к введении по 8 млн ЕД через день в течение 3 лет, если наблюдалось в 2% случаев и более (в скобках указан % встречаемости в группе плацебо).

Гриппоподобный синдром — 76%(56%), как правило в начале лечения, в т.ч. головная боль 84%(77%), лихорадка 59%(41%), озноб 46%(19%), астения 49%(35%), миалгия 44%(28%), потливость 23%(11%), недомогание 15%(3%).

Со стороны нервной системы и органов чувств: головокружение 35%(28%), тревога 15%(3%), мигрень 12%(7%), конъюнктивит 12%(10%), нервозность 8%(5%), нарушение зрения 7%(4%), сонливость 6%(3%), спутанность сознания 4%(2%), амнезия 2%(0%), гиперкинезия 2%(0%), нарушение речи 2%(0%), суицидальные попытки 2%(0%).

Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз): сильное сердцебиение 8%(2%), гипертензия 7%(2%), тахикардия 6%(3%), расстройства периферического кровообращения 5%(2%), геморрагии 3%(1%), лимфопения 82%(67%), нейтропения 18%(6%), лейкопения 16%(5%).

Со стороны органов ЖКТ: диарея 35%(29%), запор 24%(18%), рвота 21%(19%), желудочно-кишечные расстройства 6%(3%).

Прочие: болевой синдром 52%(48%), в т.ч. боль в животе 32%(24%) и в области таза 6%(3%); синусит 36%(26%), гипертонус мышц 26%(24%), понижение уровня глюкозы 15%(13%), миастения 13%(10%), отек 8%(6%), ларингит 6%(2%), повышение общего билирубина крови 6%(2%), белок в моче 5%(3%), увеличение 4%(0%) или понижение массы тела 4%(2%), гипотиреоз 2%(0%), повышение активности АЛТ 19%(6%), АСТ 4%(0%), дисменорея 18%(11%), менструальные нарушения 17%(8%), метроррагия 15%(8%), лимфаденопатия 14%(11%), одышка 8%(2%), меноррагия 6%(3%), цистит 8%(4%), алопеция 4%(2%); реакции в месте инъекции 85%(37%), в т.ч. — болезненность, покраснение, отечность, воспаление, истончение подкожной клетчатки, развитие некроза 5%(0%).

Взаимодействие.

Совместим с кортикостероидами и АКТГ. Необходима осторожность при одновременном назначении средств, клиренс которых в значительной степени зависит от системы цитохрома Р450 (противоэпилептические и др.), или влияющих на кроветворную систему.

Способ применения и дозы.

П/к, через день по 8 млн ЕД. Лечение — длительное, в течение многих лет.

Применение при беременности и кормлении грудью.

Противопоказано при беременности. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание (неизвестно, проникает ли интерферон бета-1b в грудное молоко).

Меры предосторожности.

Во время лечения обязательны врачебные осмотры несколько раз в год. С осторожностью назначают больным с депрессивным состоянием, судорожным синдромом (в анамнезе), заболеваниями сердца, в т.ч. сердечной недостаточностью III-IV ст. по NYNA, кардиомиопатией, нарушением функций костного мозга, анемией, тромбоцитопенией.

До и на фоне лечения следует регулярно контролировать картину периферической крови (в т.ч. лейкоцитарную формулу), уровень кальция и активность АСТ, АЛТ, гамма-глутамилтрансферазы в плазме крови (при значительном повышении активности печеночных трансаминаз или появлении симптомов гепатита интерферон бета-1 b следует отменить).

Не допускается повторное частое введение в один и тот же участок кожи (возможно развитие некроза). Следует прекратить лечение при развитии реакций гиперчувствительности, кардиомиопатии или появлении множественных очагов некроза (до полного их заживления, иногда в течение 6 мес).

Выраженная эмоциональная неустойчивость, депрессивные состояния требуют консультации специалиста.

Женщинам детородного возраста следует использовать адекватные меры контрацепции. Для уменьшения выраженности гриппоподобного синдрома рекомендуется прием анальгетиков-антипиретиков.

Эти препараты изменяют иммунный баланс в направлении противовоспалительного ответа. Иммуносупрессоры относят к препаратам второй линии, они включают митоксантрон и натализумабр, причём первый блокирует многие иммунные реакции и поэтому имеет ряд побочных эффектов, а второй препятствует проникновению лимфоцитов через гематоэнцефалический барьер. Все иммуномодуляторы при длительном применении (годами) демонстрируют стабильно хороший эффект при ремиттирующем рассеянном склерозе, особенно на ранних этапах болезни. Они снижают частоту обострений, образование новых очагов на МРТ и общий объём очагового поражения мозга, замедляют скорость прогрессирования. Интерферон бета -1b [по некоторым данным, также интерферон бета-1a (Ребиф-22· и Ребиф-44·) и глатирамера ацетат] эффективны и при вторично-прогрессирующем рассеянном склерозе с обострениями за счёт снижения частоты эксацербаций и уменьшения выраженности воспалительных реакций по результатам МРТ. Иммуномодуляторы обычно хорошо переносятся и редко вызывают выраженные побочные эффекты. У ряда больных в начале лечения интерферонами бета могут развиваться реакции местного и общего характера (чаще гриппоподобный синдром), а также изменения со стороны печёночных проб. Для профилактики этих реакций важное значение имеет титрование дозы препарата (медленное её повышение, иногда в течение 2-3 мес) и симптоматическая терапия (НПВС). Впрочем, при стойком сохранении патологических показателей ЛСТ и ЛЛТ, превышающих границы нормы более чем в 5 раз, лечение следует прекратить. При терапии интерферонами бета могут появиться нейтрализующие антитела, однако окончательно их биологическая роль не изучена. На фоне применения глатирамера ацетата иногда могут развиваться состояния типа панических атак (необходима симптоматическая терапия), а также анафилактоидные реакции (лечение прекращают). Для купирования обострений рассеянного склероза в период проведения иммуномодулирующей терапии используют стандартные методы (глюкокортикоиды и плазмаферез). При применении иммуномодуляторов клиническую эффективность терапии оценивают не реже 1 раза в 3 мес. Желательно ежегодное проведение МРТ. При использовании интерферонов бета необходим контроль анализов крови (лейкоциты, тромбоциты) и функциональных проб печени (билирубин, ЛЛТ, ЛСТ) (в течение первых 6 мес терапии - 1 раз в месяц, затем 1 раз в 3 мес). При непереносимости интерферонов бета и глатирамера ацетата, а также у беременных и детей допустимо использовать иммуноглобулин человеческий нормальный для внутривенного введения, который снижает частоту обострений и замедляет прогрессирование инвалидизации. Проводить терапию можно только в стационарных условиях в специализированном неврологическом или реанимационном отделении. Режим дозирования зависит от тяжести заболевания, возраста, индивидуальной переносимости; разовая доза составляет в среднем 0,2-0,4 г. Препарат вводят внутривенно 1 раз в месяц на протяжении длительного времени (более 2 лет). При неэффективности иммуномодуляторов используются иммуносупрессоры, главным образом митоксантрон. Препарат применяют из расчёта 5-12 мг/м² поверхности тела 1 раз в 3 мес, но не дольше 2 лет (допустимая кумулятивная доза - 140 мг/м²). При этом замедляется прогрессирование вторичнопрогредиентного рассеянного склероза как с обострениями, так и без таковых, препарат также показан при злокачественном течении при ремиттирующей форме. Функция

сердца исследуется через каждые 6 мес. При снижении сердечного выброса менее 50% митоксантрон отменяют; клинические и биохимические анализы крови проводятся 1 раз в 3 мес. В 2006 г. в США и странах Западной Европы был зарегистрирован препарат из группы селективных иммуносупрессоров - натализумабр (тизабри) (моноклональные антитела к одной из молекул адгезии). В контролируемых исследованиях препарата доказана его высокая эффективность в отношении снижения частоты и тяжести обострений и образования новых очагов на МРТ при благоприятном для больных режиме введения (1 раз в месяц). В связи с описанными случаями прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии на фоне лечения препарат рекомендован FDA в качестве монотерапии ремиттирующего рассеянного склероза лишь в случае неэффективности или непереносимости другой терапии и только в рамках специальной программы после подписания пациентом информированного согласия. В России препарат пока не разрешён к использованию. Из иммунодепрессантов, помимо митоксантрона и натализумаба Р, иногда также при меняют азатиоприн, циклофосфамид, циклоспорин, однако их эффективность при рассеянном склерозе окончательно не доказана. При рассеянном склерозе также используют препараты, эффективность которых специально не исследовалась, но вероятна по аналогии с другими патологическими процессами (антиоксиданты, вазоактивные средства, витамины группы С и В, ноотропы и др.).

Симптоматическая терапия

Симптоматическая терапия направлена на купирование или ослабление основных появлений рассеянного склероза, таких, как хроническая усталость, спастичность, тремор, психопатологические симптомы, тазовые нарушения, пароксизмальные состояния, головокружения, боли.

- Хроническую усталость отмечают приблизительно у 80% больных. Для её купирования используют амантадин, некоторые антидепрессанты (флуоксетин), а также другие средства, оказывающие стимулирующее действие на ЦНС [церебролизин, полипептиды коры головного мозга скота (кортексин), пирацетам, фениллоксопирролидинацетамид (фенотропил)].

- Для уменьшения спастичности используют диазепам, баклофен, тизанидин, толперизон, габапентин. Спастичность нередко является локальной проблемой, в то время как миорелаксанты оказывают системный эффект. В этой ситуации паретичные мышцы могут чрезмерно расслабиться и общий эффект может усилить двигательный неврологический дефицит. Указанная картина нередко наблюдается у больных рассеянным склерозом. Для профилактики этого состояния используют титрование дозы. В случае спастичности, выраженной преимущественно в одной или нескольких группах мышц, в условиях стационара используют местные инъекции ботулинического токсина. При резистентности к указанным выше способам возможно интратекальное введение баклофена. Также показаны гимнастика, массаж, нервно-мышечная электростимуляция, тренинг с помощью биологической обратной связи. При резком повышении тонуса в определённых группах мышц используют препараты ботулотоксина в индивидуально подобранной дозировке.

- При рассеянном склерозе отмечают главным образом постуральный и интенционный тремор. В первом случае используются неселективные β -адреноблокаторы (пропранолол), а также барбитураты (примидон, фенобарбитал), во-втором - клоназепам,

карбамазепин и иногда изониазид. В случае тремора покоя применяют препараты леводопы. При отсутствии эффекта от лекарственных препаратов, особенно при треморе, обусловленном поражением зубчато-красноядерных путей, предпринимались попытки стереотаксической таламотомии вентролатерального ядра с положительным результатом.

- Для купирования пароксизмальных симптомов препаратом выбора считают карбамазепин, возможно назначение других антиконвульсантов (фенитоина) или барбитуратов. У больных с головокружениями хороший эффект отмечают при использовании бетагистина.

- Наиболее частый психопатологический синдром при рассеянном склерозе - депрессия, которая хорошо купируется трициклическими антидепрессантами (амитриптилином). Впрочем, следует иметь в виду, что при наличии даже лёгкой задержки мочеиспускания этот препарат может её значительно усилить. В этом плане имеют некоторое преимущество препараты, селективно тормозящие обратный захват серотонина (сертралин, флуоксетин и др.). В ряде случаев эффективна психотерапия. При остром психозе лечение необходимо проводить в психиатрическом стационаре. При насильственном смехе и плаче эффективен амитриптилин, в отдельных случаях - леводопа.

- Тазовые нарушения при рассеянном склерозе в основном обусловлены изменением характера мочеиспускания. Лечение проводят совместно с урологом. Терапия зависит от типа расстройств (нарушения удержания мочи или опорожнения мочевого пузыря либо их комбинация). В первом случае используют антихолинергические препараты (оксибутинин, толтеродин), антагонисты кальциевых каналов (нифедипин), некоторые трициклические антидепрессанты (имипрамин), десмопрессин, во втором - миорелаксанты (баклофен, тизанидин, диазепам), холинергические средства (карбахол), стимуляторы сократительной активности детрузора мочевого пузыря (неостигмина метилсульфат), симпатолитические препараты, а также интермиттирующую катетеризацию или в крайнем случае цистостомию. При комбинированном нарушении функции мочевого пузыря используют препараты, воздействующие на различные механизмы их регуляции. При сексуальной дисфункции рекомендуют препараты типа силденафила, в случае запоров - максимально возможную двигательную активность, коррекцию диеты, слабительные, периодические очистительные клизмы.

- Для снятия или облегчения боли назначают НПВС (парацетамол, ибупрофен), трициклические антидепрессанты (амитриптилин), карбамазепин, миорелаксанты.

ПРОФИЛАКТИКА

Методов первичной профилактики рассеянного склероза не существует. Вторичная профилактика подразумевает предупреждение обострений и замедление темпов прогрессирования патологического процесса. Эту задачу в известной степени выполняет длительная иммуномодулирующая терапия. Определённый профилактический потенциал имеют и мероприятия по предупреждению у больных инфекций, интоксикаций и переутомления, а также повторные курсы (весной и осенью) витаминов группы В и биостимуляторов. Бальнеотерапия и грязелечение противопоказаны. Санаторно-курортное лечение общеукрепляющего типа может быть рекомендовано на начальных стадиях заболевания в климатической зоне их проживания.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПАЦИЕНТУ

Важным разделом в проблеме рассеянного склероза на всех этапах болезни, особенно

в период дебюта, является постоянная работа с больным и его родственниками. Важно информировать пациента о необходимости постоянного наблюдения врача, особенно в случае проведения длительной иммуномодулирующей терапии, а также о недопустимости самолечения. Пациенту важно осознать необходимость сосуществования с болезнью, то есть установить для себя новые приоритеты в жизни, что помогает ему сохранить или найти своё место в обществе. При этом больной должен стремиться к сохранению максимальной активности во всех областях жизнедеятельности в соответствии со своими возможностями. Следует избегать инсоляций и перегреваний, в частности посещений бани, а также контактов с больными ОРВИ и переохлаждений. По эпидемиологическим показаниям следует проводить соответствующие прививки. Пищевой рацион больных должен включать достаточное количество овощей и фруктов, желательно ограничить высококалорийную и жирную пищу; последнее особенно важно в период лечения глюкокортикоидами, когда также необходимо повысить потребление калия и снизить количество натрия. Важным представляется вопрос о возможности беременности при рассеянном склерозе. В случае обращения по этому вопросу беременной при её желании иметь ребёнка этот вопрос следует решать положительно, поскольку риск развития обострения болезни примерно одинаков после нормальных родов или вслед за медицинским абортом. При планируемой беременности невролог должен учитывать не только характер течения болезни, но и возможность помощи со стороны родственников по уходу за ребёнком, обеспеченность жильём и др.

ПРОГНОЗ

Прогноз в отношении жизни при рассеянном склерозе, как правило, благоприятный. При острых бульбарных нарушениях иногда возможен летальный исход, но при адекватном лечении основного заболевания и своевременных реанимационных мероприятиях, включая ИВЛ, этот риск можно свести к минимуму. Инвалидность большинства больных при естественном течении рассеянного склероза наступает в течение первых 5-10 лет от начала болезни, хотя нередко пациенты могут довольно долго сохранять трудоспособность, особенно на фоне использования новых иммуномодулирующих препаратов.

14. 2. Инфекционные заболевания нервной системы.

Цель: Опираясь на знание анатомии и физиологии, знаний и навыков клинического обследования больного, полученных при изучении пропедевтики внутренних болезней, микробиологии сформировать умение, выявить и оценить клинические симптомы инфекционных поражений нервной системы, обратить внимание на нейротропную группу возбудителей разных групп (вирусы, риккетсии, токсоплазмы, бактерии, микобактерии, спириллы). Обсудить эпидемиологические особенности различных заболеваний и связанные с этим пути профилактики и диагностические критерии, возможности неспецифической и специфической профилактики, этиологического и патогенетического лечения.

МЕНИНГИТЫ Менингит - воспаление оболочек головного и спинного мозга. Воспаление твёрдой мозговой оболочки обозначают термином «пахименингит», а воспаление мягкой и паутинной мозговых оболочек - «лептоменингит». Наиболее часто встречаются воспаление мягких мозговых оболочек, при этом используют термин «менингит». Его возбудителями могут быть различные патогенные микроорганизмы: вирусы, бактерии,

простейшие.

КЛАССИФИКАЦИЯ По этиологии различают бактериальные (менингококковый, пневмококковый, стафилококковый, туберкулёзный и др.), вирусные (острый лимфоцитарный хориоменингит, вызванный энтеровирусами Коксаки и ЕСНО, эпидемического паротита и др.), грибковые (кандидозный, криптококковый и др.), протозойные (при токсоплазмозе, малярии) и другие менингиты. По характеру воспалительного процесса в оболочках и изменений в ликворе различают серозный и гнойный менингит. При серозном менингите в ликворе преобладают лимфоциты, при гнойном - нейтрофилы. По патогенезу менингиты разделяют на первичные и вторичные. Первичный менингит развивается без предшествующей общей инфекции или инфекционного заболевания какого-либо органа, а вторичный бывает осложнением инфекционного заболевания (общего или локального). По распространённости процесса в оболочках мозга выделяют генерализованные и ограниченные менингиты (например, на основании головного мозга - базальные менингиты, на выпуклой поверхности больших полушарий головного мозга - конвекситальные менингиты). В зависимости от темпа начала и течения заболевания выделяют молниеносные, острые, подострые (вялотекущие) и хронические менингиты. По степени тяжести клинической картины выделяют лёгкую, средней тяжести, тяжёлую и крайне тяжёлую формы.

Гнойные менингиты

ЭПИДЕМИЧЕСКИЙ ЦЕРЕБРОСПИНАЛЬНЫЙ МЕНИНГИТ (МЕНИНГОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ)

В мире регистрируются 3-10 случаев менингококкового менингита на 100 000 населения.

Этиология и патогенез

Заболевание вызывается грамотрицательным диплококком – *Neisseria meningitidis* (Нейссерия менингитидис, менингококк Вексельбаума). Заболевание передаётся воздушно-капельным путём. Входными воротами становятся слизистая оболочка зева и носоглотки. Менингококки проникают в нервную систему гематогенным путём. Источником инфекции бывают не только больные, но и здоровые носители. Наиболее часто заболевают менингитом зимой и весной. Спорадические заболевания отмечают в любое время года.

Клиническая картина

Инкубационный период составляет в среднем 1-5 дней. Заболевание развивается остро: сильный озноб, температура тела повышается до 39-40°C. Появляется и быстро нарастает интенсивная головная боль с тошнотой или многократной рвотой. Возможны бред, психомоторное возбуждение, судороги, нарушения сознания. В первые часы выявляют оболочечные симптомы (ригидность мышц затылка, симптом Кернига), нарастающие ко 2-3-му дню болезни. Глубокие рефлексы оживлены, брюшные снижены. При тяжёлом течении возможны поражения ЧН, особенно III и VI (птоз, анизокория, косоглазие, диплопия), реже VII и VIII. На 2-5-й день болезни нередко появляются герпетические высыпания на губах. При появлении различных кожных высыпаний (чаще у детей) геморрагического характера регистрируют менингококкемию. Ликвор мутный, гнойный, вытекает под повышенным давлением. Обнаруживают нейтрофильный плеоцитоз (до нескольких десятков тысяч клеток в 1 мкл), повышенное содержание белка (до 1-3 г/л), пониженное содержание глюкозы и хлоридов. В толстой капле крови под обычным микроскопом видны менингококки в виде

диплококков «кофейные зёрна»). Менингококк можно также выделить из слизи, взятой из носоглотки. В крови - лейкоцитоз (до $30 \times 10^9/\text{л}$), выраженный сдвиг лейкоцитарной формулы влево до миелоцитов и увеличение СОЭ. По выраженности клинических симптомов выделяют лёгкую, средней тяжести и тяжёлую формы течения. Наряду с поражением оболочек мозга в процесс вовлекается и мозговое вещество, что клинически проявляется уже с первых дней болезни нарушением сознания, судорогами, парезами при слабой выраженности менингеального синдрома. Возможны зрительные и слуховые галлюцинации, а в дальнейшем - расстройства памяти и поведения. Возникают гиперкинезы, повышение мышечного тонуса, расстройства сна, атаксия, нистагм и другие симптомы поражения мозгового ствола. В таких случаях диагностируют менингоэнцефалит, отличающийся тяжёлым течением и плохим прогнозом, особенно при появлении признаков развития эпендиматита (вентрикулита). Для эпендиматита характерна своеобразная поза, при которой развиваются разгибательные контрактуры ног и сгибательные - рук, судороги по типу горметонии, отёк дисков зрительных нервов, нарастание количества белка в ликворе и ксантохромное его окрашивание. Менингококковый менингит может быть как самостоятельной клинической формой, так и составной частью генерализованной формы менингококковой инфекции, включающей также менингококкемию. К ранним осложнениям менингококкового менингита относятся отёк мозга со вторичным стволовым синдромом и острую надпочечниковую недостаточность (синдром Уотерхауса-Фридериксена). Острый отёк головного мозга может возникнуть при молниеносном течении либо на 2-3-й день болезни. Основные признаки - нарушение сознания, рвота, двигательное беспокойство, судороги, дыхательные и сердечно-сосудистые расстройства, повышение артериального и ликворного давления. При менингококковом менингите, протекающем с менингококкемией, возможна острая надпочечниковая недостаточность, проявляющаяся развитием септического шока.

Отмечают определённую фазность в развитии происходящих процессов, соответствующую различным степеням шока.

- Септический шок I степени (фаза тёплой нормотонии) - состояние больного тяжёлое, лицо розовое, но кожные покровы бледные, конечности холодные. У части больных - обильное потоотделение, в других случаях кожа сухая, тёплая. Озноб, центральная гипертермия $38,5-40,5^\circ\text{C}$. Умеренная тахикардия, тахипноэ, гиперпноэ, АД нормальное или повышенное, центральное венозное давление нормальное или снижено. Выделение мочи удовлетворительное или несколько уменьшено. Возбуждение, беспокойство при сохранном сознании, общая гиперрефлексия, у детей грудного возраста нередко судорожная готовность. Компенсированный метаболический ацидоз за счёт респираторного алкалоза, ДВС-синдром I степени (гиперкоагуляция).

- Септический шок II степени (фаза тёплой гипотонии) - состояние больного очень тяжёлое, лицо и кожные покровы бледные, с сероватым оттенком; акроцианоз, кожа чаще холодная, влажная, температура тела нормальная или субнормальная. Выражены тахикардия, тахипноэ, пульс слабый, тоны сердца глухие. Артериальное (до 70-60 мм рт.ст.) и центральное венозное давление снижены. Снижается сердечный выброс. Олигурия. Больной заторможен, вял, сознание помрачено. Метаболический ацидоз. Синдром ДВС II степени.

- Септический шок III степени (фаза холодной гипотонии) - состояние крайне тяжёлое, сознание в большинстве случаев отсутствует. Периферическая вазоконстрикция.

Кожа синюшно-серого цвета, тотальный цианоз с множественными геморрагическими-некротическими элементами, венозные стазы по типу трупных пятен. Конечности холодные, влажные. Пульс нитевидный или не определяется, резкая одышка, тахикардия, АД очень низкое или нулевое, не реагирует на увеличение объёма циркулирующей крови. Гипертония мышц, гиперрефлексия, стопные патологические рефлексы, зрачки сужены, реакция на свет ослаблена, возможны косоглазие, судороги. Анурия. Метаболический ацидоз. ДВС-синдром III степени с преобладанием фибринолиза. Возможно развитие отёка лёгких, токсического отёка мозга, метаболического миокардита и эндокардита.

- Септический шок IV степени (терминальное, или агональное, состояние). Сознание отсутствует, мышечная атония, сухожильная арефлексия, зрачки расширены, не реагируют на свет, тонические судороги. Выражено нарушение дыхания и сердечно-сосудистой деятельности, прогрессирующий отёк лёгких и мозга. Полная несвертываемость крови с диффузными кровотечениями (носовыми, желудочными, маточными и др.).

Отёк-набухание головного мозга развивается чрезвычайно остро, характеризуется крайне тяжёлым течением. На первый план выступают головная боль и рвота, а затем - расстройство сознания, появляется психомоторное возбуждение или общие тонико-клонические судороги. Гипертермия. Лицо гиперемировано, затем цианотично, зрачки сужены, с вялой реакцией на свет. Пульс становится редким, в дальнейшем брадикардия может сменяться тахикардией. Появляются одышка, аритмия дыхания, возможен отёк лёгких. Смерть наступает в результате остановки дыхания; сердечная деятельность может продолжаться ещё в течение 10-15 мин.

Течение

Различают молниеносный, острый, абортный и рецидивирующий варианты течения менингококкового менингита. Острое и молниеносное течение наиболее характерно для детей и молодых людей. Рецидивирующее течение встречаются редко.

Диагностика

Диагностика основана на клинических данных и результатах исследования ликвора. Дифференциальную диагностику проводят с менингитами другой этиологии, менингизмом при общих инфекциях и субарахноидальным кровоизлиянием.

Прогноз

Прогноз во многих случаях благоприятный при условии своевременного лечения. В резидуальном периоде болезни отмечают астенический синдром, головную боль из-за ликвородинамических нарушений, у детей возможны задержка психического развития, лёгкие очаговые неврологические расстройства, пароксизмальные нарушения сознания. Тяжёлые последствия в виде гидроцефалии, деменции, амавроза стали редкостью.

Профилактика

Изолируют заболевшего, проветривают помещение, в котором он находился, в течение 30 мин. Контактировавших с ним обследуют на носительство, устанавливают за ними медицинское наблюдение в течение 10 дней с ежедневной термометрией и одновременным осмотром носоглотки ЛОР-врачом. Необходимые профилактические мероприятия включают специфическую профилактику менингококковой инфекции. Менингококковые полисахаридные группоспецифические вакцины (А+С, А+С+V+W135) применяют в очагах менингококковой инфекции как в период эпидемического подъёма, так и в межэпидемический период (экстренная профилактика), чтобы предотвратить вторичные

заболевания. Порядок проведения профилактических прививок против менингококковой инфекции, определение групп населения и сроков проведения профилактических прививок определяют органы, осуществляющие государственный санитарно-эпидемиологический надзор. Для экстренной профилактики менингококковой инфекции проводят химиопрофилактические мероприятия с использованием одного из антибактериальных препаратов, перечисленных в действующих санитарных правилах (2006):

- рифампицин перорально (взрослым - по 600 мг через каждые 12 ч в течение 2 дней; детям - по 10 мг/кг массы тела через каждые 12 ч в течение 2 дней);
- азитромицин перорально (взрослым - по 500 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней; детям - по 5 мг/кг массы тела 1 раз в сутки в течение 3 дней);
- аамоксциллин перорально (взрослым - по 250 мг через каждые 8 ч в течение 3 дней; детям - детские суспензии в соответствии с инструкцией по применению);
- спирамицин перорально (взрослым - по 3 млн МЕ 2 приёма по 1,5 млн МЕ в течение 12 ч); ципрофлоксацин перорально (взрослым - по 500 мг 1 раз); цефтриаксона внутримышечно (взрослым - по 250 мг 1 раз).

ВТОРИЧНЫЕ ГНОЙНЫЕ МЕНИНГИТЫ

Этиология

Основные возбудители у новорождённых и детей - стрептококки группы В или D, *Escherichia coli*, *Listeria monocitogenes*, *Haemophilus influenzae*, у взрослых - пневмококки, стафилококки и др.

Факторы риска включают иммунодефицитные состояния, ЧМТ, оперативные вмешательства на голове и шее.

Клиническая картина

Инкубационный период составляет от 2 до 12 сут. Затем в течение 1-3 дней развивается острый назофарингит с высокой температурой тела (до 39-40,5°C), ознобом, интенсивной головной болью, постепенно усиливающейся и сопровождающейся тошнотой и рвотой. Патогномоничные признаки менингита появляются через 12-24 ч. Выражены боль и ригидность мышц шеи. Появляются симптомы Кернига и Брудзинского, фотофобия и общая гиперестезия. Иногда отмечают страбизм, птоз, неравномерность зрачков, изменение психики. В части случаев больной возбуждён, беспокоен, отказывается от еды и питья; сон нарушен. Иногда психические расстройства бывают более грубыми (спутанность сознания, галлюцинации и резкая гиперактивность) или развиваются сопор, кома. При септицемии и вовлечении в процесс не только оболочек мозга, но корешков и вещества ЦНС, появляются расстройства функций ЧН, гидроцефалия, парезы конечностей, афазии, зрительная агнозия и др. Такие симптомы могут развиваться в любой стадии заболевания, даже после видимого выздоровления.

Лечение

Лечение при гнойных менингитах должно быть своевременным и адресным. Больного госпитализируют. Назначают специфическую и симптоматическую терапию. Уход за больным такой же, как и при других острых инфекциях. Антибиотики начинают немедленно после люмбальной пункции и забора материала для бактериологического исследования и определения чувствительности микрофлоры. Используемые для эмпирической терапии антибиотики зависят от возраста больного и возбудителя. После идентификации возбудителя используют антибиотики первого или второго ряда. Антибиотики, используемые при

эмпирической терапии больных менингитом в зависимости от возраста и возбудителя (Saez-Liorens X., McCracken G., 1999)/

Эмпирические антибиотики МПК (минимальная подавляющая концентрация) = Ампициллин + цефотаксим. Ванкомицин + цефтазидим Ампициллин + цефтазидим Цефотаксим или цефтриаксон + Рифампицин, меропенем ванкомицин Ампициллин + гентамицин Ванкомицин + гентамицин Бензилпенициллин + гентамицин Ампициллин + гентамицин/пенициллиночувствительный Бензилпенициллин Цефотаксим или цефтриаксон Бензилпенициллин Цефотаксим, цефтриаксон или ванкомицин Ванкомицин Ампициллин Цефотаксим, цефтриаксон, хлорамфеникол Цефотаксим, цефтриаксон Хлорамфеникол Цефотаксим или цефтриаксон цефепим, меропенем Цефтазидим + аминогликозид Цефепим, меропенем Хлорамфеникол, гентамицин Ампициллин Флуконазол Флуконазол + амфотерицин В

Стартовой терапией гнойного менингита неустановленной этиологии служит внутримышечное введение антибиотиков группы аминогликозидов (канамицин, гентамицин) в дозе от 2 до 4 мг/кг в сут или ампициллина в сочетании с канамицином. Показано применение бензилпенициллина вместе с антибиотиками-синергистами бактерицидного действия (гентамицин и канамицин). Для уменьшения внутричерепного давления проводят дегидратационную терапию. Приподнимают головной конец кровати под углом 30°, голове больного придают срединное положение - этим достигают снижения внутричерепного давления на 5-10 мм рт.ст. Снижения внутричерепного давления в первые дни болезни можно достичь ограничением объёма вводимой жидкости до 75% физиологической потребности, пока не будет исключён синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (может возникать в течение 48-72 ч от начала заболевания). Ограничения постепенно отменяют по мере улучшения состояния и снижения внутричерепного давления. Предпочтение отдают изотоническому раствору натрия хлорида, на нём также вводят все лекарственные препараты. Можно применить форсированный диурез дегидратационного типа. Стартовым раствором служит маннитол (20% раствор) из расчёта 0,25-1,0 г/кг, вводят его внутривенно в течение 10-30 мин, затем через 60-90 мин рекомендуется введение фуросемида в дозе 1-2 мг/кг массы тела. Существуют разные схемы дегидратации при подъёме внутричерепного давления. Стартовая патогенетическая терапия при любых бактериальных гнойных менингитах включает введение дексаметазона. При II и III стадиях внутричерепной гипертензии глюкокортикоиды вводят в первоначальной дозе до 1-2 мг /кг массы тела, а со 2-го дня - по 0,5-0,6 мг/кг в сут на 4 приёма в течение 2-3 сут в зависимости от скорости, с которой регрессирует отёк мозга. При выборе антибиотика, применяемого для лечения гнойного менингита, учитывают степень проникновения препарата через гематоэнцефалический барьер. Парентеральное введение антибиотиков при необходимости сочетают с эндолимфатическим и интратекальным их введением. Если больной беспокоен или страдает бессонницей, следует назначить транквилизаторы. При головной боли применяют анальгетики. Диазепам используют для предупреждения судорог. Применение дексаметазона показано при тяжёлых формах менингита в дозе 0,5-1 мг/кг. Важно следить за адекватным: водным балансом, функциями кишечника и мочевого пузыря, предотвращать образование пролежней. Гипонатриемия может предрасполагать как к судорогам, так и к ослабленной реакции на лечение. При гиповолемии необходимо капельное внутривенное введение изотонических растворов [натрия хлорида, натрия хлорида раствор сложный (калия

хлорид + кальция хлорид + натрия хлорид)]. Для коррекции кислотно-основного состояния в целях борьбы с ацидозом внутривенно вводят 4-5% раствор натрия гидрокарбоната (до 800 мл). В целях дезинтоксикации внутривенно капельно вводят плазмозамещающие растворы, которые связывают токсины, циркулирующие в крови. Для купирования судорог и психомоторного возбуждения применяют внутривенное введение диазепама (4-6 мл 0,5% раствора), внутримышечное введение литических смесей (2 мл 2,5% раствора хлорпромазина, 1 мл 1 % раствора тримеперидина, 1 мл 1% раствора дифенгидрамина) до 3-4 раз в сут, вальпроевую кислоту внутривенно по 20-60 мг/кг в сут. При инфекционно-токсическом шоке с явлениями острой надпочечниковой недостаточности также проводят внутривенное вливание жидкостей. В первую порцию жидкости (500-1000 мл) добавляют 125-500 мг гидрокортизона или 30-50 мг преднизолона, а также 500-1000 мг аскорбиновой кислоты. После того как минует острая фаза менингита, показаны поливитамины, ноотропные, нейропротективные препараты, включая пирацетам, полипептиды коры головного мозга скота, холина альфосцерат и др. Такое лечение назначают и при астеническом синдроме.

Прогноз

Смертность от менингита в последние десятилетия значительно снизилась, она составляет около 14%. Многие больные остаются нетрудоспособными, поскольку диагностика и лечение запаздывают. Летальный исход чаще наступает при пневмококковой инфекции, поэтому необходимы своевременная диагностика со срочной люмбальной пункцией и интенсивная терапия. В определении прогноза важны следующие факторы: этиология, возраст, сроки госпитализации, тяжесть заболевания, время года, наличие предрасполагающих и сопутствующих заболеваний.

Серозные менингиты

Серозные менингиты характеризуются серозными воспалительными изменениями в мозговых оболочках. По этиологии различают вирусные, бактериальные (туберкулёзный, сифилитический и др.) и грибковые менингиты.

ВИРУСНЫЕ МЕНИНГИТЫ Острый серозный менингит вызывают различные вирусы. Наиболее часто (70-80% всех случаев) возбудителями серозных менингитов становятся энтеровирусы ЕСНО и эпидемического паротита. Известны также острый лимфоцитарный хориоменингит, гриппозные, парагриппозные, аденовирусные, герпес-вирусные менингиты, вызванные вирусом клещевого энцефалита и др. В клинической картине заболевания в большей или меньшей степени выражены менингеальные симптомы и лихорадка, что нередко сочетается с генерализованным поражением других органов. При вирусных менингитах возможно двухфазное течение заболевания. В неврологическом статусе наряду с менингеальными явлениями возможны признаки поражения центральной и периферической нервной системы. В ликворе обнаруживают лимфоциты, часто этому предшествует смешанный плеоцитоз с преобладанием нейтрофилов. При серозных менингитах вирусной этиологии в ликворе часто определяют повышенное содержание белка. Возбудитель серозного менингита выявляют при вирусологическом и серологическом исследовании (полимеразная цепная реакция, иммуноферментный анализ).

ОСТРЫЙ ЛИМФОЦИТАРНЫЙ ХОРИОМЕНИНГИТ

Этиология

Возбудитель - фильтрующийся вирус, выделенный Армстронгом и Лилли в 1934 г.

Основной резервуар вируса - серые домовые мыши, выделяющие возбудитель с носовой слизью, мочой и калом. Заражение человека происходит вследствие употребления пищевых продуктов, инфицированных мышами, а также воздушно-капельным путём при вдыхании пыли. Заболевание чаще бывает спорадическим, но возможны и эпидемические вспышки.

Клиническая картина

Инкубационный период составляет от 6 до 13 дней. Возможен продромальный период (разбитость, слабость, катаральное воспаление верхних дыхательных путей), после которого температура тела внезапно повышается до 39-40°C и в течение нескольких часов развивается выраженный оболочечный синдром с сильной головной болью, повторной рвотой и (нередко) помрачением сознания. Характерна висцеральная или гриппоподобная фаза инфекции, предшествующая развитию менингита. Температурная кривая двухволновая, начало второй волны совпадает с появлением менингеальных симптомов. Иногда обнаруживают застойные изменения на глазном дне. В первые дни болезни возможны переходящие парезы глазных и мимических мышц. Ликвор прозрачный, давление значительно повышено, плеоцитоз - в пределах нескольких сотен клеток в 1 мкл, обычно смешанный (преобладают лимфоциты), в дальнейшем лимфоцитарный. Содержание белка, глюкозы и хлоридов в ликворе в пределах нормы.

Диагностика

Этиологическую диагностику осуществляют путём выделения вируса, а также с помощью реакции нейтрализации и реакции связывания комплемента. Дифференциальную диагностику проводят с туберкулёзным менингитом, а также с другими острыми менингитами, вызванными вирусами гриппа, паротита, клещевого энцефалита, полиомиелита, Коксаки, ЕСНО, герпеса.

Лечение

Специфическая терапия вирусных серозных менингитов направлена непосредственно на вирион, находящийся в стадии активного размножения и лишённый защитной оболочки. Принципы терапии серозных менингитов, направленные на предупреждение или ограничение формирования необратимых церебральных расстройств, следующие: охранительный режим, применение этиотропных препаратов, уменьшение внутричерепного давления, улучшение кровоснабжения мозга, нормализация метаболизма мозга. Больные менингитом должны находиться на постельном режиме до окончательного выздоровления (до полной нормализации ликвора), несмотря на нормальную температуру тела и исчезновение патологических симптомов. В качестве средств этиотропной терапии применяют тилорон (препарат, оказывающий прямое противовирусное действие на ДНК и РНК-вирусы, по 0,06-0,125 г 1 раз в день 5 дней, затем через день до 14 дней), рекомбинантные интерфероны. В тяжёлых случаях, при угрозе витальным функциям, назначают иммуноглобулины внутривенно. Применять антибиотики при серозных вирусных менингитах целесообразно лишь при развитии бактериальных осложнений. В комплексе лечения вирусных менингитов обязателен охранительный режим на 3-5 нед. При необходимости назначают дезинтоксикационную и симптоматическую терапию. При внутричерепной гипертензии (повышении ликворного давления >15 мм рт.ст.) применяют дегидратацию (фуросемид, глицерол, ацетазоламид). Проводят разгрузочную люмбальную пункцию с медленным выведением 5-8 мл ликвора. В тяжёлых случаях (при осложнении менингита или энцефалита отёком головного мозга) используют маннитол.

Высокоэффективно применение полидигидроксифенилентиосульфата натрия (по 0,25 г 3 раза в день до 2-4 нед) - антиоксиданта и антигипоксанта III поколения. За счёт того что полидигидроксифенилентиосульфат натрия также стимулирует противовирусную активность моноцитов и угнетает процесс первичной фиксации вируса на мембране клетки, его раннее и сочетанное применение с противовирусными препаратами (тилорон) способствует не только быстрому купированию воспалительных изменений в ликворе, но и предотвращает формирование резидуальных проявлений. Обязательно при серозных менингитах использование препаратов, улучшающих нейрометаболизм: ноотропов [пиритинол, гамма-оксимасляная кислота (кальциевая соль), холина альфосцерат, гопантеновая кислота и др.] в сочетании с витаминами. В острый период возможно внутривенное введение этилметилгидроксипиридина сукцината 0,2 мл/кг в сут детям и 4-6 мл/сут - взрослым. При наличии очаговых симптомов среди нейрометаболических средств предпочтение следует отдавать центральному холиномиметику холина альфосцерату (назначают в дозе 1 мл/5 кг массы тела внутривенно капельно, 5-7 вливаний, затем внутрь в дозе 50 мг/кг в сут до 1 мес). После острого периода серозных менингитов или при наличии резидуальных проявлений проводят курс лечения полипептидами коры головного мозга скота в дозе 10 мг внутримышечно, 10-20 инъекций 2 раза в год, и др.

Профилактика

Противоэпидемические мероприятия проводят в соответствии с особенностями этиологии и эпидемиологии менингита. При возникновении острого лимфоцитарного хориоменингита основное внимание уделяют борьбе с грызунами в жилых и служебных помещениях, при менингитах другой этиологии - повышению неспецифической резистентности организма, а также специфической профилактике.

ТУБЕРКУЛЁЗНЫЙ МЕНИНГИТ

Туберкулёзный менингит встречаются чаще у детей и подростков, чем у взрослых. Он, как правило, бывает вторичным, развивается как осложнение туберкулёза другого органа (лёгких, бронхиальных или мезентериальных лимфатических узлов) с последующей гематогенной диссеминацией и поражением мозговых оболочек.

Клиническая картина

Начало заболевания подострое, часто присутствует продромальный период с повышенной утомляемостью, слабостью, головной болью, анорексией, потливостью, инверсией сна, изменением характера, особенно у детей - в виде чрезмерной обидчивости, плаксивости, снижения психической активности, сонливости. Температура тела субфебрильная. На фоне головной боли нередко возникает рвота. Продромальный период продолжается 2-3 нед. Затем постепенно появляются слабовыраженные оболочечные симптомы (ригидность затылочных мышц, симптом Кернига и др.). Иногда больные предъявляют жалобы на нечёткость зрения или его ослабление. Рано появляются признаки поражения III и VI пар ЧН (незначительное двоение, небольшой птоз верхних век, косоглазие). В поздние сроки, если заболевание не распознано и не начато специфическое лечение, могут при соединяться парезы конечностей, афазия и другие симптомы очагового поражения головного мозга. Наиболее типично подострое течение заболевания. При этом переход от продромальных явлений к периоду появления оболочечных симптомов происходит постепенно, в среднем в течение 4-6 нед. Острое начало встречаются реже (обычно у детей раннего возраста и подростков). Хроническое течение возможно у больных, ранее

лечившихся специфическими препаратами по поводу туберкулёза внутренних органов.

Диагностика

Диагноз устанавливают на основании эпидемиологического анамнеза (контакт с больными туберкулёзом), данных о наличии туберкулёза внутренних органов и развитии неврологических симптомов. Реакция Манту малоинформативна. Решающим бывает исследование ликвора. Давление ликвора повышено. Жидкость прозрачная или слегка опалесцирующая. Выявляют лимфоцитарный плеоцитоз до $600-800 \times 10^6/\text{л}$, содержание белка повышено до 2-5 г/л. Характерно снижение содержания глюкозы до 0,15-0,3 г/л и хлоридов до 5 г/л. При сохранении в пробирке извлечённого ликвора в течение 12-24 ч в нём формируется нежная фибриновая паутинообразная сеточка (плёнка), которая начинается от уровня жидкости и напоминает опрокинутую ёлку. В этой плёнке при бактериоскопии часто обнаруживают микобактерии туберкулёза. В крови определяют увеличение СОЭ и лейкоцитоз.

Дифференциальной диагностике способствуют посев и детальное цитологическое исследование ликвора. Если туберкулёзный менингит заподозрен клинически, а лабораторные данные не подтверждают этого, по жизненным показаниям назначают противотуберкулёзную терапию *ex juvantibus*.

Лечение

Используют различные сочетания противотуберкулёзных средств. В течение первых 2 мес и до выявления чувствительности к антибиотикам назначают 4 препарата (первый этап лечения): изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбутол или стрептомицин. Схему корректируют после определения чувствительности к препаратам. Через 2-3 мес лечения (второй этап лечения) часто переходят на 2 препарата (как правило, изониазид и рифампицин). Минимальная продолжительность лечения обычно составляет 6-12 мес. Используют несколько вариантов сочетания препаратов.

- Изониазид по 5-10 мг/кг, стрептомицин по 0,75-1 г в первые 2 мес. При постоянном контроле за токсическим действием на VIII пару ЧН - этамбутол по 15-30 мг/кг в сут. При использовании этой триады выраженность интоксикации относительно невысока, но бактерицидное действие не всегда достаточное.

- Для усиления бактерицидного действия изониазида вместе со стрептомицином и этамбутолом добавляют рифампицин по 600 мг 1 раз в день.

- В целях максимального усиления бактерицидного эффекта применяют пиразинамид в суточной дозе 20-35 мг/кг в сочетании с изониазидом и рифампицином. Однако при сочетании этих препаратов значительно возрастает риск гепатотоксического действия. Используют также следующую комбинацию препаратов: парааминосалициловую кислоту до 12 г/сут (0,2 г на 1 кг массы тела дробными дозами через 20-30 мин после еды, запивая щелочными водами), стрептомицин и фтивазид в суточной дозе 40-50 мг/кг (по 0,5 г 3-4 раза в день). В лечении решающее значение имеют первые 60 дней заболевания. В ранних стадиях заболевания (в течение 1-2 мес) целесообразно применять внутрь глюкокортикоиды для предотвращения слипчивого пахименингита и связанных с ним осложнений. Лечение в стационаре должно быть длительным (около 6 мес), сочетаться с общеукрепляющими мероприятиями, усиленным питанием и последующим пребыванием в специализированном санатории. Затем в течение нескольких месяцев больной продолжает принимать изониазид. Общая длительность лечения составляет 12-18 мес. Для профилактики невропатий

применяют пиридоксин (25-50 мг/сут), тиоктовую кислоту, поливитамины. Необходимо наблюдение за больными, чтобы предотвратить лекарственную интоксикацию в форме поражения печени, периферических невропатий, включая поражение зрительных нервов, а также предупредить осложнения в виде рубцово-спаечного процесса и открытой гидроцефалии.

Прогноз

До применения противотуберкулёзных средств менингит заканчивался смертью на 20-25-й день заболевания. В настоящее время при своевременном и длительном лечении благоприятный исход наступает у 90-95% заболевших. При запоздалой диагностике (после 18-20-го дня болезни) прогноз плохой. Иногда возникают рецидивы и осложнения в виде эпилептических припадков, гидроцефалии, нейроэндокринных расстройств.

ЭНЦЕФАЛИТЫ

Энцефалит - воспаление вещества головного мозга. В настоящее время энцефалитом называют не только инфекционное, но и инфекционно-аллергическое, аллергическое и токсическое поражение головного мозга.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Классификация энцефалитов отражает этиологические факторы, связанные с ними клинические проявления и особенности течения.

По срокам возникновения

- Первичные - самостоятельные заболевания, вызываемые преимущественно нейротропными вирусами: вирусные:

- вирусные (полисезонные): герпетический, энтеровирусный, гриппозный, цитомегаловирусный, при бешенстве и др.;

- арбовирусные (трансмиссивные): клещевой, комариный (японский), австралийский долины Муррея, американский Сент-Луис;

- вызванные неизвестным вирусом: эпидемический (Экономо); микробные и риккетсиозные:

- при сифилисе;
- боррелиозе;
- сыпном тифе и др.

- Вторичные - заболевания, возникающие на фоне основного заболевания:

постэкзантемные:

- коревые;
- краснушные;
- ветряночные;

поствакцинальные:

- после АКДС;
- после коревой, краснушной, паротитной вакцинации;

бактериальные и паразитарные:

- стафилококковый;
- стрептококковый;
- туберкулёзный;
- токсоплазменный;

- хламидийный;
 - малярийный и др.;
- демиелинизирующие:
- энцефаломиелит острый;
 - рассеянный склероз.

По темпу развития и течению:

- сверхострое;
- острое;
- подострое;
- хроническое;
- рецидивирующее.

По локализации:

- корковый;
- подкорковый;
- стволовый;
- поражение мозжечка.

По распространённости:

- лейкоэнцефалит (поражение белого вещества);
- полиоэнцефалиты (поражение серого вещества);
- панэнцефалит.

По морфологии:

- некротический;
- геморрагический.

По тяжести:

- средней тяжести;
- тяжёлый;
- крайне тяжёлый.

Осложнения:

- отёк-набухание головного мозга;
- дислокация;
- мозговая кома;
- эпилептический синдром;
- кистоз.

Исходы:

- выздоровление;
- вегетативное состояние;
- грубые очаговые симптомы.

Энцефалитам, вызванным нейротропными вирусами, свойственны эпидемичность, контагиозность, сезонность и климато-географические особенности распространения. В зависимости от преимущественной локализации энцефалиты делятся на стволовые, мозжечковые, мезэнцефальные, диэнцефальные. Часто наряду с веществом головного мозга страдают и некоторые отделы спинного мозга; в таких случаях говорят об энцефаломиелите. Энцефалиты могут быть диффузными и очаговыми, по характеру экссудата - гнойными и серозными.

Первичные энцефалиты

Клещевой энцефалит (весенне-летний)

Заболевание вызывает фильтрующийся нейротропный вирус клещевого энцефалита, клиническая картина впервые описана А.Г. Пановым. Передатчиками вируса и резервуаром его в природе бывают иксодовые клещи (*Ixodes persulcatus*). Сезонность заболевания обусловлена биологией клещей, появляющихся в весенне-летний период в больших количествах. Заболевание встречается во многих регионах: на Дальнем Востоке, в Сибири, на Урале, в Казахстане, Белоруссии, Прибалтике, Закарпатской, Ленинградской и Московской областях. Вирус клещевого энцефалита относят к семейству *Flaviviridae*, роду *Flavivirus*, к экологической группе арбовирусов, то есть вирусов, переносимых членистоногими: клещами, комарами и другими насекомыми. Вирус попадает в организм человека 2 путями: через укус клеща и алиментарно. Алиментарное заражение происходит при употреблении сырого молока, а также молочных продуктов, приготовленных из молока заражённых коров и коз. При укусе клеща вирус сразу попадает в кровь. Однако при обоих способах заражения вирус проникает в нервную систему гематогенно и по периневральным пространствам. Инкубационный период при укусе клеща длится от 1 до 30, а в редких случаях - до 60 дней, при алиментарном способе заражения - 4-7 дней. Длительность инкубационного периода и тяжесть течения заболевания зависят от количества и вирулентности вируса, а также от иммунореактивности организма человека. Многочисленные укусы клещей опаснее единичных.

Патоморфология

При микроскопии мозга и оболочек обнаруживают их гиперемию и отёк, инфильтраты из моно- и полинуклеарных клеток, мезодермальную и глиозную реакции. Воспалительно-дегенеративные изменения нейронов локализуются преимущественно в передних рогах шейных сегментов спинного мозга, ядрах продолговатого мозга, моста мозга, коре большого мозга. Характерны деструктивные васкулиты с некротическими очажками и точечными геморрагиями. Для хронической стадии клещевого энцефалита типичны фиброзные изменения оболочек головного мозга с образованием спаек и арахноидальных кист, выраженная пролиферация глии. Самые тяжёлые, необратимые поражения возникают в клетках передних рогов шейных сегментов спинного мозга.

Клиническая картина

В классификации клещевого энцефалита в зависимости от превалирования общеинфекционных, оболочечных или очаговых симптомов поражения нервной системы выделяют различные клинические формы: неочаговые и очаговые.

К неочаговым относят лихорадочную, менингеальную и стёртую, к очаговым - полиомиелитическую (спинальную), полиоэнцефалитическую (стволовую), полиоэнцефаломиелитическую (стволово-спинальную), энцефалитическую и менингоэнцефалитическую формы.

Частота клинических форм варьирует в различных регионах с тенденцией уменьшения очаговых форм с Дальнего Востока к западным регионам. При всех клинических формах заболевание начинается остро, с подъёма температуры тела до 39-40°C и выше, озноба, сильной головной боли, повторной рвоты. Характерны ломящие боли в пояснице, икрах, мышечные и корешковые боли. Редко удаётся выявить продромальный период, во время которого больные жалуются на недомогание, общую слабость, умеренную

головную боль. В первые дни заболевания обычно отмечают гиперемию кожных покровов, инъекцию склер, возможны желудочно-кишечные расстройства (жидкий стул, боли в животе), реже - боль в горле. Самая высокая температура тела бывает на 2-е сут заболевания, она может оставаться высокой ещё в течение 5-8 дней. Однако в большинстве случаев температурная кривая носит «двугорбый» характер: с интервалом 2-5 сут между первым и вторым подъёмом с последующим быстрым снижением и длительным субфебрилитетом. Второй подъём температуры соответствует проникновению вирусов в нервную систему и развитию неврологических симптомов. С первых дней болезни обычно бывают выражены общемозговые симптомы (головная боль, рвота, эпилептические припадки), расстройства сознания различной глубины вплоть до комы, менингеальные симптомы (общая гиперестезия, ригидность шейных мышц, симптомы Кернига и Брудзинского). У многих больных отмечают выраженные психические расстройства: бред, зрительные и слуховые галлюцинации, возбуждение или депрессию. Неврологические симптомы клещевого энцефалита многообразны. В соответствии с их преобладанием и выраженностью выделяют следующие клинические формы: полиоэнцефаломиелитическую, полиомиелитическую, менингеальную, менингоэнцефалитическую, энцефалитическую, лихорадочную, полирадикулоневритическую. Наиболее типична полиоэнцефаломиелитическая (полиомиелитическая) форма клещевого энцефалита. У таких больных на 3-4-й день болезни развиваются вялые парезы или параличи мышц шеи, плечевого пояса, проксимальных отделов верхних конечностей. Развивается типичная картина «свисающей головы». Часто вялым параличам сопутствуют бульбарные нарушения. Иногда возникает восходящий паралич Ландри с распространением слабости с нижних на верхние конечности, мышцы туловища, дыхательную мускулатуру, мышцы гортани и дыхательный центр. Менингеальная форма клещевого энцефалита проявляется в виде острого серозного менингита с выраженными общемозговыми и менингеальными симптомами. В ликворе выявляют характерное повышение давления (до 500 мм вод.ст.), смешанный лимфоцитарно-нейтрофильный плеоцитоз (до 300 клеток в 1 мкл), протеинорахию до 1 г/л. Энцефалитическая форма характеризуется сочетанием общемозговых и очаговых симптомов. В зависимости от преимущественной локализации патологического процесса возникают бульбарные, понтинные, мезэнцефалические, подкорковые, капсулярные, полушарные синдромы. Возможны нарушения сознания, часты эпилептические припадки. Лихорадочная (стёртая) форма характеризуется развитием общих инфекционных симптомов без признаков органического поражения нервной системы, у части таких больных возможно появление менингеальных симптомов, однако ликвор обычно не изменён. Лихорадочная форма клещевого энцефалита имитирует лёгкое интеркуррентное заболевание с катаральными явлениями и общим недомоганием, в настоящее время большинство авторов полагают, что выделение стёртой формы клещевого энцефалита нецелесообразно в связи с трудностями клинической диагностики, поскольку эта форма занимает промежуточное положение между лихорадочной и менингеальной. Полирадикулоневритическая форма протекает с признаками поражения корешков и нервов.

Двухволновой вирусный менингоэнцефалит в середине прошлого века был выделен как самостоятельное заболевание А.Г. Пановым, А.А. Смородинцевым и С.Н. Давиденковым. В настоящее время его рассматривают как двухволновое течение клещевого энцефалита. Болезнь начинается остро, без продромального периода. Резко повышается

температура тела до 38- 39°C, появляются озноб, головная боль, головокружение, рвота, боли в мышцах и суставах, расстройства сна. С первых дней возникают менингеальные симптомы. Через 5-7 дней температура тела падает до нормальных или субнормальных цифр, однако после температурной ремиссии в течение 6-10 дней происходит второй подъём температуры тела (вторая температурная волна), длящийся 10 дней. Очаговые симптомы могут отсутствовать или проявляться в виде умеренного центрального гемипареза, мозжечковых расстройств, вегетативных нарушений с гипергидрозом, гипогликемией, анорексией. Иногда развиваются моновневриты, невриты и радикулиты. В ликворе обнаруживают лимфоцитарный плеоцитоз, увеличение содержания белка, в крови - лейкоцитоз. Для клещевого энцефалита характерно наличие хронических, протекающих прогрессивно форм заболевания. Среди таких вариантов энцефалита в 4-18% случаев встречаются кожевниковскую эпилепсию. Клиническая картина характеризуется постоянными миоклоническими подёргиваниями в определённых группах мышц. На этом фоне периодически возникают развёрнутые эпилептические припадки с клонико-тоническими судорогами и потерей сознания. Кожевниковская эпилепсия может сочетаться с другими очаговыми симптомами клещевого энцефалита (например, вялые парезы мышц верхних конечностей и шеи). Течение может быть прогрессирующим (с распространением миоклоний на другие мышцы и учащением больших эпилептических припадков), ремитирующим (с ремиссиями различной длительности) и стабильным (без выраженной прогрессивности). При кожевниковской эпилепсии основные патоморфологические изменения деструктивного характера обнаруживают в III-IV слоях двигательной зоны коры большого мозга. Прогрессирующее течение может быть присуще полиомиелитической форме клещевого энцефалита с нарастанием вялого пареза и атрофии мышц или появлением новых парезов в разные сроки после перенесённой острой фазы заболевания. Клиническая картина этого варианта напоминает БАС.

Течение и прогноз

Симптомы болезни нарастают в течение 7-10 дней. Затем очаговые симптомы начинают ослабевать, постепенно исчезают общемозговые и менингеальные симптомы. При менингеальной форме выздоровление наступает через 2-3 нед без последствий. Может в течение нескольких месяцев оставаться астенический синдром. При полиомиелитической форме полного выздоровления, без неврологических расстройств, не бывает, сохраняются атрофические парезы и параличи, преимущественно шейных миотомов. При энцефалитической форме нарушенные функции восстанавливаются медленно. Период восстановления может протекать от нескольких месяцев до 2-3 лет. Наиболее тяжёлое течение отмечено при менингоэнцефалитической форме с бурным началом, быстро наступающим коматозным состоянием и летальным исходом. Высокая летальность (до 25%) бывает при энцефалитической и полиомиелитической формах с бульбарными нарушениями.

В последние десятилетия в связи с широкими профилактическими мероприятиями течение клещевого энцефалита изменилось. Тяжёлые формы стали возникать значительно реже. Преобладают менингеальные и лихорадочные формы с благоприятным исходом.

Диагностика

В диагностике клещевого энцефалита большое значение имеют анамнестические данные: пребывание в эндемичном очаге, профессия больного, весеннее-летний период, укус клеща, употребление козьего молока или сыра. Однако не всякое заболевание, возникшее

после такого укуса, бывает энцефалитом. Известно, что только 0,5-5,0% всех клещей - носители вирусов. Точная диагностика заболевания возможна с помощью реакций связывания комплемента, нейтрализации и торможения гемагглютинации. Определённое диагностическое значение имеет выделение вируса из крови и ликвора. В крови отмечаются лейкоцитоз, увеличение СОЭ, в ликворе - увеличение белка до 1 г/л, лимфоцитарный плеоцитоз. Дифференцировать клещевой энцефалит следует от различных форм серозного менингита, сыпного тифа, японского комариного энцефалита (на Дальнем Востоке), острого полиомиелита. Иммуитет после перенесённого клещевого энцефалита стойкий.

Профилактика

Проводят мероприятия по борьбе с клещами, иммунизацию населения, уничтожение грызунов в эндемичных очагах, используют специальную одежду для предупреждения клещевых укусов. Профилактика клещевого энцефалита включает специфические и неспецифические мероприятия защиты. Самый эффективный способ профилактики клещевого энцефалита - вакцинопрофилактика.

Нейроборрелиоз (Лайм-боррелиоз)

Лайм-боррелиоз - зоонозное природно-очаговое заболевание с преимущественным поражением кожи, нервной системы, сердечно-сосудистой системы и опорно-двигательного аппарата, склонное к хроническому течению.

Частота в России заболеваемость составляет 1,7-3,5 на 100 000 населения в год повсеместно. Чаще болеют дети до 15 лет и взрослые в возрасте 25-44 года.

Этиология

Возбудители - 3 вида боррелий: *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia garinii* и *Borrelia ajzelii*.

Эпидемиология

Источник инфекции и резервуар - многие виды диких и домашних животных (грызуны, белохвостые олени, лоси и др.). В природных очагах возбудители циркулируют между клещами и дикими животными. Переносчики - *Ixodes ricinus*, *Ixodes persulcatus*. Путь передачи - через укусы клеща с его слюной (трансмиссивный), с фекалиями (при их втирании в месте укуса при расчёсах), реже алиментарный (при употреблении сырого козьего молока). Характерна сезонность (с мая по сентябрь).

Клиническая картина

Инкубационный период продолжается от 1 до 50 дней, в среднем 10-12 сут. У половины инфицированных 1 стадия (локальная инфекция) держится в течение первого месяца после укуса клеща. Характерно острое или подострое начало, гриппоподобное течение с лихорадкой, головной болью, недомоганием, болями в мышцах и суставах, общей слабостью, иногда с выраженным ознобом. Повышенная температура тела (от 37 до 39-40°C) продолжается до 10-12 сут. Иногда бывают тошнота, рвота. Возможны лимфаденопатия, увеличение печени и селезёнки, менингизм (без изменений ликвора). Патогномоничный признак - мигрирующая кольцевидная эритема, могущая быть единственным проявлением первой стадии болезни (20% больных). Сначала в месте укуса клеща возникает пятно или папула (участок гомогенной гиперемии), постепенно поражение равномерно увеличивается до десятков сантиметров в диаметре. Края пятна чёткие, ярко-красные, приподняты над уровнем кожи. У части больных в центре пятна эритема постепенно бледнеет и превращается в кольцевидную, при обретае цианотичный оттенок. В зоне пятна возникают зуд и умеренная болезненность. При лечении эта эритема держится несколько дней, а без лечения -

до 2 мес и более. После её исчезновения остаются слабая пигментация, шелушение и атрофические изменения кожи в виде «папиросной бумаги».

Вторая стадия (диссеминация боррелий) развивается через несколько недель у 10-15% инфицированных. Присоединяются серозный менингит (головная боль, тошнота, рвота, светобоязнь в сочетании с невропатией лицевого нерва или других ЧН; в ликворе - умеренный лимфоцитарный плеоцитоз, увеличение содержания белка, лёгкое снижение концентрации глюкозы) и/или другие признаки поражения нервной системы (периферической и центральной) в виде вялотекущего энцефалита, миелита, радикулоневрита или мононеврита, менингоградикулита с характерными симптомами нарушения функций этих структур нервной системы (интенсивные корешковые боли, нарушения чувствительности, периферические и центральные парезы, менингеальные знаки и т.п.). Возможно сочетание с признаками поражения сердца и сосудистой системы (кардиалгия, сердцебиение, артериальная гипертензия, миокардит, нарушения проводимости вплоть до атриовентрикулярной блокады), печени (безжелтушный нетяжёлый гепатит) и редко конъюнктивиты, ангины, бронхиты, нефриты.

Третья стадия (персистенция) формируется через 1-3 мес (иногда через 6-12 мес) после окончания первых 2 фаз. Болезнь приобретает длительное рецидивирующее течение. Клиническая картина проявляется головной болью, нарушениями сна, повышенной утомляемостью, слабостью, лёгкой возбудимостью, раздражительностью или депрессией (астеновегетативный синдром), миалгиями, мигрирующими артралгиями. У 10% больных развиваются признаки хронического энцефаломиелита с парезами конечностей (центрального или смешанного типа), проводниковыми нарушениями чувствительности, множественными мононевритами, расстройствами памяти и других когнитивных функций. Возможны кератиты, передние увеиты, невриты зрительных нервов, ретинальные васкулиты и др. Изменения вещества головного и спинного мозга обнаруживают при МРТ.

Диагностика

Кроме типичной клинической картины и выявления фазности её течения помогают диагностике реакция непрямой иммунофлюоресценции для выявления антител к боррелиям, а также полимеразная цепная реакция для выявления ДНК боррелий в сыворотке, ликворе, синовиальной жидкости, тканях. Дифференциальную диагностику проводят с клещевым энцефалитом, рассеянным склерозом, другими вирусными нейроинфекциями.

Лечение

Этиотропная терапия заключается в раннем назначении антибактериальных средств широкого спектра действия, предпочтительно из группы цефалоспоринов III поколения с последующим использованием пролонгированных пенициллинов (бензатина бензилпенициллин, бензатина бензилпенициллин + бензилпенициллин прокаина) 1 раз в 7-14 дней в течение 1-6 мес в зависимости от тяжести заболевания и характера течения. Лечение хронического иксодового клещевого боррелиоза проводят цефалоспоринами III поколения в течение 14 дней с последующим введением бензатина бензилпенициллина на протяжении 6 мес.

Течение и прогноз

Раннее начало антибактериальной терапии позволяет сократить длительность клинического течения и предупредить развитие поздних стадий боррелиоза с неврологическими проявлениями. Если имеются признаки поражения нервной системы,

прогноз малоблагоприятный.

Профилактика

Неспецифические меры профилактики направлены на то, чтобы предотвратить нападение клещей. Профилактическая антибактериальная терапия после укуса клеща целесообразна при раннем обследовании клеща (методом иммуноферментного анализа или полимеразной цепной реакции) и при обнаружении боррелий. У взрослых использование доксицилина по 0,1 мг 1 раз в сут в течение 5 дней, а также цефтриаксона по 1 г 1 раз в сут 3 дня - довольно эффективная мера предотвращения иксодового клещевого боррелиоза.

Японский комариный энцефалит

Японский комариный энцефалит (синонимы - энцефалит В, энцефалит Приморского края) распространён в Приморском крае, Японии, Маньчжурии.

Этиология и эпидемиология

Заболевание бывает вызвано фильтрующимся нейротропным вирусом. Резервуаром в природе бывают комары, способные к трансвариальной передаче вируса. Характерна сезонность, совпадающая с усилением выплода комаров. Болезнь протекает в виде эпидемических вспышек: в Японии - в летние месяцы, в Приморье - только осенью. Заболевание передаётся исключительно через укус комара. Инкубационный период продолжается от 5 до 14 дней. В организме вирус распространяется гематогенным путём.

Клиническая картина

Заболевание начинается внезапно, с острого подъёма температуры тела до 40°C, резкой головной боли, рвоты. Изредка бывает короткий (1-2 дня) продромальный период с недомоганием и общей слабостью. Отмечают значительную выраженность общих инфекционных симптомов: брадикардию, тахикардию, гиперемию лица и конъюнктив, сухость языка, герпетические высыпания, геморрагическую сыпь. С первых дней болезни присоединяются резко выраженные менингеальные явления, расстройства сознания (сопор и кома). В некоторых случаях возникают бред, галлюцинации, психомоторное возбуждение. Характерны пластическая гипертония мышц, тонические и клонические судороги, геми- или монопарезы с патологическими рефлексам и клонусами. В зависимости от преобладания того или иного синдрома выделяют менингеальную, судорожную, бульбарную, гемипаретическую, гиперкинетическую и летаргическую формы. Нередко заболевание протекает как инфекционно-токсический синдром с быстрым развитием коматозного состояния и летальным исходом. В ликворе обнаруживают повышение содержания белка (от 0,5 до 2 г/л), лимфоцитарный плеоцитоз (от 50 до 600 клеток в 1 мкл). В крови с первых дней заболевания отмечают выраженный лейкоцитоз ($12-18 \times 10^9/\text{л}$) с нейтрофильным сдвигом лейкоцитарной формулы, лимфопению, увеличение СОЭ.

Течение и прогноз

Течение тяжёлое. Нарастание симптомов происходит в течение 3-5 сут. Высокая температура тела держится от 3 до 14 дней, падает литически. Летальный исход регистрируют в 40-70% случаев, обычно в первую неделю болезни. Однако смерть может наступить и в более поздние сроки в результате присоединившихся осложнений (например, отёка лёгких). В благоприятных случаях возможно полное выздоровление с длительным периодом астении.

Диагностика

Диагностическое значение имеют эпидемиологические данные, сезонность

заболевания. Характерны острое начало, тяжёлое течение болезни с выраженной интоксикацией, повышением сосудистой проницаемости, отёком мозга. Верификацию диагноза проводят с помощью реакций связывания комплемента и нейтрализации, антитела появляются на 2-й нед болезни. Иммунитет обычно стойкий.

Профилактика

Профилактические мероприятия заключаются в борьбе с комарами (осушение болот, в индивидуальных и коллективных методах предупреждения укусов комаров).

Энцефалит Сент-Луис (американский)

Распространён в различных районах США. Возбудитель заболевания - арбовирус (фильтрующийся нейротропный вирус), передаваемый кровососущими комарами. Болезнь возникает в конце лета в виде небольших эпидемий.

Клиническая картина

Начало заболевания острое, с подъёмом температуры тела до 38-39°C, герпетическими высыпаниями на коже и слизистых оболочках. Отмечают головную боль, нарушения сознания различной выраженности. Выявляют менингеальный синдром. Возможно развитие очаговых неврологических симптомов в виде геми- или монопарезов, мозжечковых нарушений. В ликворе обычно обнаруживают лимфоцитарный плеоцитоз (от 50 до 500 клеток в 1 мкл), некоторое увеличение содержания белка. В крови - умеренный полиморфно-клеточный лейкоцитоз. Течение благоприятное. Клинические формы разнообразны. Часто заболевание протекает абортивно, проходит быстро и бесследно. Диагноз подтверждают данными реакций нейтрализации и связывания комплемента.

Первичные полисезонные энцефалиты

В эту группу входят энцефалиты различной этиологии, в том числе вызываемые энтеровирусами Коксаки (A9, B3, B6), ЕСНО (2, 11, 24) и многими неизвестными вирусами.

Клиническая картина

В клинической картине энтеровирусных энцефалитов выделяют несколько синдромов: стволотый, мозжечковый, полушарный. Очаговые неврологические симптомы развиваются на фоне умеренно выраженных общих инфекционных и общемозговых симптомов на 2-5-й день заболевания. Этиологический фактор идентифицируют при вирусологических и серологических исследованиях. В ликворе обычно выявляют лимфоцитоз. Течение благоприятное, с полным регрессом неврологических симптомов. Редко сохраняются лёгкие поражения III, VI, VII пар ЧН, геми- и монопарезы, афатические нарушения. Наиболее благоприятна мозжечковая форма, выздоровление при ней всегда полное.

Энцефалит, вызванный вирусом простого герпеса

Вирус простого герпеса относят к пантропным вирусам, способным поражать различные органы и системы (кожу, слизистые оболочки, нервную систему, печень). Вирус проникает в ЦНС гематогенным и периневральным путём. Характерны длительная персистенция в организме и способность периодически активизироваться под действием неспецифических факторов.

Клиническая картина

Заболевание начинается остро с подъёма температуры тела. Быстро появляются менингеальные симптомы, часто возникают общие эпилептические припадки. Очаговые симптомы проявляются центральными моно- и гемипарезами, гиперкинезами. В ликворе

обнаруживают плеоцитоз с преобладанием лимфоцитов (до нескольких сотен клеток в 1 мкл), увеличение содержания белка (до 2-3 г/л), лёгкую ксантохромия или небольшую примесь эритроцитов. Диагноз подтверждают различными серологическими реакциями и методом иммунофлюоресцирующих антител. При КТ уже в ранние сроки выявляют зоны патологически пониженной плотности в веществе головного мозга. Течение обычно тяжёлое. Смертность значительно выше, чем при других вирусных заболеваниях нервной системы. В редких случаях возможно полное выздоровление без последствий. Преимущественно у перенёсших герпетический энцефалит сохраняются очаговые симптомы, на ЭЭГ - «гигантские» медленные волны.

Эпидемический летаргический энцефалит Экономо (энцефалит А)

Впервые был зарегистрирован в 1915 г. в войсках под Верденом и описан в 1917 г. венским неврологом Экономо. Болезнь в те годы протекала в виде эпидемий, охвативших многие страны мира. В последующие годы все случаи заболевания оставались спорадическими. В настоящее время заболевание в типичной форме почти не встречаются. Возбудитель эпидемического энцефалита до настоящего времени не обнаружен. Заболевание малоконтагиозно.

Клинически и патоморфологически эпидемический энцефалит можно разделить на 2 стадии - острую и хроническую. Острой стадии свойственны симптомы воспалительного характера. Хроническая стадия имеет прогрессивно-дегенеративный характер. Острая и хроническая стадии эпидемического энцефалита разделяются промежутком времени от нескольких месяцев до 5-10 лет.

Клиническая картина

Классическая форма эпидемического энцефалита в острой стадии начинается с подъёма температуры тела до 38-39°C. Появляются умеренная головная боль, рвота, мышечные боли, чувство общей разбитости и другие симптомы, сопровождающие острые инфекционные заболевания. Возможно катаральное воспаление верхних дыхательных путей. Лихорадочный период длится в среднем около 2 нед. В этот период появляются неврологические симптомы. На первом плане стоят патогномичные для этого заболевания нарушения сна, выражающиеся в патологической сонливости. Больного можно разбудить, но он тут же снова засыпает, причём в любой позе и в не подходящей для сна ситуации. Избыточный, непреодолимый сон может продолжаться в течение 2-3 нед, а иногда и больше. Несколько реже возникает патологическая бессонница, когда больной не может уснуть ни днём, ни ночью. Возможно извращение нормальной смены сна и бодрствования. Бессонница часто сменяет период патологической сонливости или предшествует ему. Вторым характерным признаком острой стадии - поражение крупно- и мелкоклеточных ядер глазодвигательных, реже - отводящих нервов. Глазодвигательный нерв никогда весь не вовлекается в процесс: нарушаются функции отдельных мышц, иннервируемых этим нервом. Возможны птоз (одно- или двусторонний), диплопия, анизокория, паралич взора (чаще вертикальный), отсутствие реакции зрачков на конвергенцию и аккомодацию при живой реакции на свет (обратный синдром Аргайла Робертсона). Часты жалобы на затуманивание зрения, обусловленное парезом аккомодации или диплопией. Нарушения сна и глазодвигательные расстройства составляют классическую форму эпидемического энцефалита (гиперсомническая офтальмоплегия), описанную Экономо. Однако в острой стадии возможны и другие неврологические проявления. Несколько реже, чем

глазодвигательные нарушения, возникают вестибулярные расстройства в виде головокружения, сопровождающегося тошнотой и рвотой. В неврологическом статусе выявляют горизонтальный и ротаторный нистагм. Вестибулярные нарушения появляются вследствие поражения ядер вестибулярного нерва. Часто отмечают вегетативные симптомы. Экстрапирамидные симптомы, характерные для хронической стадии эпидемического энцефалита, нередко отмечают и в острой стадии. Они могут проявляться гиперкинезами (хореоатетоз, миоклонии, атетоз, блефароспазм, судорога взора), несколько реже - акинетико-ригидным синдромом (акинез, амимия, ригидность мышц, склонность к кататонии). Описано возникновение таламического, мозжечкового и гидроцефального синдромов, а также гипоталамических нарушений. Острая стадия может сопровождаться выраженными психосенсорными расстройствами (изменение восприятия формы и окраски окружающих предметов, зрительные, обонятельные, слуховые галлюцинации). В тяжёлых случаях эпидемического энцефалита возникают расстройства частоты и ритма дыхания, сердечно-сосудистой деятельности, миоклонии дыхательных мышц, гипертермия, нарушения сознания (кома). Возможен летальный исход вследствие сердечной и дыхательной недостаточности. В современных условиях эпидемический энцефалит протекает атипично, в основном abortивно, симулируя острую респираторную инфекцию. На её фоне могут возникать кратковременные расстройства сна (сонливость или бессонница), эпизоды диплопии, вегетативная дисфункция, гиперкинезы (тики в мышцах лица и шеи), нерезко выраженные преходящие глазодвигательные нарушения. Выделяют как самостоятельные вестибулярную, нарколептическую, эпилептиформную формы, эпидемическую икоту (эпизодически возникающая в течение нескольких дней миоклоническая судорога мышц диафрагмы). В ликворе в острой стадии у большинства больных отмечают плеоцитоз (в основном лимфоцитарный, 40 клеток в 1 мкл), небольшое увеличение содержания белка и глюкозы. В крови обнаруживают лейкоцитоз с увеличением доли лимфоцитов и эозинофилов, увеличение СОЭ. На ЭЭГ выявляют генерализованные изменения; выражена медленная активность.

Течение

Острая стадия эпидемического энцефалита может длиться от 2-4 дней до 4 мес. Иногда она заканчивается полным выздоровлением. Летальный исход регистрируют в 30% случаев. У 35-50% больных острая стадия переходит в хроническую. Нередко симптомы, свойственные хронической стадии, возникают без предшествующей чётко выраженной острой стадии. К остаточным симптомам и синдромам после перенесённой острой стадии эпидемического энцефалита относят головные боли, упорную бессонницу, извращение ритма сна, астеноневротический синдром, депрессию, недостаточность конвергенции, лёгкий птоз. У детей часто остаются гипоталамические нарушения (эндокринно-обменные расстройства), изменения психики и характера, снижение интеллекта. Основное клиническое проявление хронической стадии - синдром паркинсонизма. Характерны бедность и замедленность движений, амимия, монотонная невнятная маловыразительная речь, про-, латеро- и ретропульсия, склонность к сохранению приданной позы, выпадение содружественных, индивидуализирующих моторику движений (ахейрокинез), парадоксальные кинезии. Отмечают потерю интереса к окружающему, замедленность психических процессов, назойливость. В двигательных расстройствах значительную роль играют нарушения тонуса, обычно диффузно повышенного по пластическому типу

(экстрапирамидная ригидность) как в сгибателях, так и в разгибателях, отмечают феномен «зубчатого колеса». Олиго- и брадикинезия сочетаются с характерным ритмическим гиперкинезом в виде мелкоразмахистого тремора в руках (по типу «счёта монет»). Гиперкинезы в хронической стадии эпидемического энцефалита могут проявляться также блефароспазмом, судорогой взора (окулогирные кризы). Типичны для паркинсонизма секреторные и вазомоторные нарушения (гиперсаливация, сальность кожи, гипергидроз). Наряду с синдромом паркинсонизма могут развиваться эндокринные расстройства в виде адипозогенитальной дистрофии, инфантилизма, нарушения менструального цикла, ожирения или кахексии, гипертиреозидизма, несахарного диабета. Обычно появляются и нарастают изменения характера, эмоционально-волевой сферы. Особенно выражены изменения психики у детей (повышенный эротизм, агрессивность, антисоциальное поведение, болезненная педантичность, вечерние приступы психомоторного возбуждения). Редко в хронической стадии встречаются эпилептиформный синдром, приступы патологического сна (нарколепсию) и катаплексии.

Прогноз

Течение длительное, прогрессирующее. Симптомы паркинсонизма постепенно нарастают, хотя на какое-то время они могут стабилизироваться. Прогноз в отношении выздоровления плохой. Смерть обычно наступает от интеркуррентных заболеваний или истощения.

Диагностика

Диагностика эпидемического энцефалита в острой стадии довольно трудна. Основание для постановки диагноза - различные формы нарушения сна в сочетании с психосенсорными расстройствами и симптомами поражения ядер глазодвигательных нервов. Особенно важно появление этих симптомов на фоне повышения температуры тела и «неясного» инфекционного заболевания. Следует дифференцировать острую стадию эпидемического энцефалита от серозного менингита. В последние годы с помощью МРТ головного мозга удаётся подтвердить диагноз эпидемического энцефалита с патологическими изменениями в базальных ганглиях. Однако специфический вирус пока не идентифицирован. Диагностика хронической стадии эпидемического энцефалита менее затруднительна. Диагноз основан на характерном синдроме паркинсонизма, эндокринных расстройствах центрального генеза, изменениях психики. Важен прогрессирующий характер этих нарушений, особенно в сочетании с некоторыми остаточными явлениями острой стадии (птоз, недостаточность конвергенции и аккомодации).

Вторичные энцефалиты

Вторичные энцефалиты возникают при общих инфекциях.

Гриппозный энцефалит

Заболевание вызывают вирусы гриппа А1, А2, А3, В. Возникает как осложнение гриппа. Патогенетическими механизмами при гриппозной инфекции становятся нейротоксикоз и дисциркуляторные явления в головном мозге.

Клиническая картина

Поражение нервной системы развивается во всех случаях гриппа и проявляется головной болью, болезненностью при движениях глазных яблок, болью в мышцах, адинамией, сонливостью или бессонницей. Все эти симптомы относят к общеинфекционным и общемозговым при обычном гриппе. Однако в некоторых случаях возникают поражения

нервной системы в виде гриппозного энцефалита, развивающегося чаще в конце заболевания, даже через 1-2 нед после него. При этом самочувствие больного снова ухудшается, повышается температура тела, возникают общемозговые симптомы (головная боль, рвота, головокружение), лёгкие менингеальные симптомы. На этом фоне появляются нерезко выраженные признаки очагового поражения мозга. Возможно поражение периферической нервной системы в виде невралгии тройничного и большого затылочного нервов, пояснично-крестцового и шейного радикулита, поражения симпатических узлов. В ликворе обнаруживают небольшой плеоцитоз и умеренное увеличение содержания белка; ликворное давление повышено. В крови определяют лейкоцитоз или лейкопению. Течение благоприятное. Заболевание продолжается от нескольких дней до месяца и заканчивается полным выздоровлением. В остром периоде заболевания гриппом возможно развитие тяжёлого поражения нервной системы в виде геморрагического гриппозного энцефалита. Заболевание начинается апоплектиформно: с высокого подъёма температуры тела, озноба, нарушения сознания вплоть до комы. Часто возникают эпилептиформные припадки. Очаговые симптомы отличаются значительным полиморфизмом. В ликворе обнаруживают следы крови. Течение этой формы гриппозного энцефалита тяжёлое. Часто наступает летальный исход. После выздоровления обычно остаются выраженные неврологические расстройства.

Коревой энцефалит

Коревой энцефалит - одно из наиболее тяжёлых осложнений кори. По своей природе относится к инфекционно-аллергическим энцефалитам.

Клиническая картина

Коревой энцефалит развивается остро, чаще на 3-5-й день после появления сыпи. Температура тела к началу энцефалита может уже нормализоваться, и нередко отмечают новый подъём её до высокого уровня. Сознание спутанное. В тяжёлых случаях возникают выраженные расстройства сознания, психомоторное возбуждение, галлюцинации, коматозное состояние, иногда генерализованные судороги. Выявляют менингеальные симптомы, поражение II, III и VII пар ЧН, парезы конечностей, координаторные нарушения, гиперкинезы, проводниковые расстройства чувствительности, нарушение функций тазовых органов. В ликворе нередко увеличено содержание белка, плеоцитоз, давление его повышено. Течение тяжёлое. Летальность достигает 25%. Тяжесть энцефалита не зависит от течения кори.

Энцефалит при ветряной оспе

Энцефалит при ветряной оспе - тяжёлое инфекционно-аллергическое заболевание.

Клиническая картина

Энцефалит при ветряной оспе развивается на 3-7-й день после появления высыпаний. Редко энцефалит возникает в более поздние сроки или в доэкзантемный период. Возникают гипертермия, коматозное состояние, судороги, менингеальные симптомы, пирамидные и экстрапирамидные нарушения. Рано появляются признаки отёка мозга. В ликворе определяют повышение содержания белка и плеоцитоз, количество клеток обычно не превышает 100-200 в 1 мкл (преимущественно лимфоциты), в редких случаях возникает высокий нейтрофильный цитоз. Давление ликвора повышено.

Течение обычно благоприятное, однако в некоторых случаях очень тяжёлое и с летальным исходом. После выздоровления могут длительно сохраняться парезы,

гиперкинезы, судорожные припадки.

Энцефалит при краснухе

Краснуха - острое вирусное заболевание, протекающее с кратковременной лихорадкой, пятнистой или пятнисто-папулёзной сыпью и увеличением шейных лимфатических узлов.

Этиология

Возбудитель - РНК -содержащий вирус семейства *Togaviridae*.

Клиническая картина

В первый день болезни появляется розеолёзная или розеолёзно-папулёзная сыпь на неизменённом фоне кожи, преимущественно на разгибательных поверхностях конечностей вокруг суставов. Через 2-3 дня сыпь исчезает бесследно. Характерны умеренное повышение температуры тела, лёгкие катаральные явления, пятнистая гиперемия мягкого нёба, увеличенные и умеренно болезненные шейные, околоушные и затылочные лимфатические узлы. На 4-7-й день болезни может развиваться осложнение в виде серозного менингита или энцефалита со сравнительно благоприятным течением. Иногда краснушный панэнцефалит прогрессирует с нарастанием неврологических симптомов в виде атаксии, судорожных припадков, угнетения сознания.

Диагностика

Используют выделение вируса классическим вирусологическим методом - посев слизи носа на эмбриональные ткани. Выявляют противокраснушные антитела и прирост их титра в реакциях связывания комплемента и нейтрализации в 4 раза и более.

Лечение

Специфической терапии не существует, патогенетическое и симптоматическое лечение проводят аналогично другим вирусным энцефалитам.

Прогноз

При относительно лёгких случаях краснушного энцефалита и быстрой адекватной интенсивной терапии тяжёлых форм прогноз благоприятный, с полным выздоровлением. Летальность составляет до 10-20%. Остаточные явления возникают в трети случаев. При подостром склерозирующем панэнцефалите исход всегда смертельный.

Поствакцинальные энцефалиты

Могут развиваться после введения вакцин АКДС и АДС, при антирабических прививках, наиболее часто - после коревой вакцины. В основе поствакцинальных энцефалитов лежат аутоиммунные механизмы.

Клиническая картина

Первые симптомы заболевания обычно появляются на 7-12-й день после вакцинации, иногда в более ранние сроки. Поствакцинальный энцефалит чаще возникает у первично вакцинированных детей (особенно при поздней вакцинации), реже - при ревакцинациях. Заболевание развивается остро, с повышения температуры тела до 39-40°C. Возникают головная боль, рвота, нередко потеря сознания, генерализованные судороги. Иногда выявляют менингеальные симптомы. Развиваются центральные параличи (моно-, геми- или параплегии), периферические парезы возникают реже. Поражение экстрапирамидной системы сопровождается появлением гиперкинезов, нарушений координации движений. В ликворе определяют повышение давления, небольшой лимфоцитарный цитоз. В настоящее

время с внедрением новых вакцин такой вариант осложнений практически не встречается (или нормальное содержание клеточных элементов), незначительное повышение содержания белка и глюкозы. Течение обычно благоприятное, в большинстве случаев наступает полное выздоровление. Выделяют монофазный, мультифазный, возвратный варианты течения. Иногда некоторое время могут сохраняться парезы, однако они постепенно регрессируют. Особенность течения энцефалита при антирабических прививках - возможность манифестации в виде острого энцефаломieloполирадикулоневрита, иногда очень быстро прогрессирующего (по типу восходящего паралича Ландри) и способного привести к летальному исходу вследствие возникновения бульбарных расстройств.

Лечение

Лечение включает применение неспецифических противовирусных препаратов, интерферонов, патогенетических средств, таких как сосудистые, нейрометаболиты, дегидратационные препараты, и симптоматических средств, направленных на купирование лихорадки и судорожного синдрома.

Подострые склерозирующие лейкоэнцефалиты (демиелинизирующие лейко- и панэнцефалиты)

В эту группу входят своеобразные формы хронических и подострых энцефалитов с прогрессирующим тяжёлым течением (энцефалит с включениями Даусона, подострый склерозирующий лейкоэнцефалит Ван-Богарта, узелковый панэнцефалит Петте-Деринга). Поскольку различия в их клинической картине и морфологии относительно и несущественны, в настоящее время их трактуют как одно заболевание, чаще всего под названием «Подострый склерозирующий панэнцефалит». Эта группа заболеваний включает и периаксиальный энцефалит Шильдера (диффузный периаксиальный склероз), имеющий некоторые довольно ясно очерченные клинические и патоморфологические особенности.

Этиология

В этиологии подострых склерозирующих энцефалитов большую роль играют персистирующая вирусная инфекция, по-видимому, коревая, энтеровирусная, вирус клещевого энцефалита. У больных подострым склерозирующим панэнцефалитом обнаруживают в крови и ликворе очень высокие титры коревых антител (не отмечаемые даже у больных с острой коревой инфекцией). В патогенезе заболевания играют роль аутоиммунные механизмы, а также приобретённый или врождённый дефект иммунной системы.

Патоморфология

Микроскопически обнаруживают выраженную диффузную демиелинизацию и глиоз белого вещества полушарий большого мозга. В части случаев выявляют множество глиозных узелков. В других случаях обнаруживают оксифильные включения в ядрах нейронов коры, подкорки, ствола мозга на фоне их дистрофических изменений. Осевые цилиндры сначала остаются относительно интактными, затем гибнут. Отмечают умеренно выраженную периваскулярную инфильтрацию лимфоидными и плазматическими клетками. Для лейкоэнцефалита Шильдера характерно разрастание глиии с очагами склероза.

Клиническая картина

Заболеванию подвержены в основном дети и подростки в возрасте от 2 до 15 лет, однако иногда болезнь возникает и в зрелом возрасте. Начало заболевания подострое. Появляются симптомы, расцениваемые как неврастенические: рассеянность,

раздражительность, утомляемость, плаксивость. Затем обнаруживают признаки изменения личности, отклонения в поведении. Больные становятся равнодушными, теряют чувство дистанции, дружбы, долга, правильности взаимоотношений, дисциплины. Начинают доминировать примитивные влечения: жадность, эгоистичность, жестокость. Одновременно появляются и медленно нарастают нарушения высших мозговых функций (аграфия, афазия, алексия, апраксия), пространственной ориентировки, расстройства схемы тела. Через 2-3 мес после начала заболевания в неврологическом статусе выявляют гиперкинезы в виде миоклоний, торсионного спазма, гемибаллизма. В это же время возникают судорожные эпилептические припадки, малые эпилептические, постоянные парциальные судорожные припадки типа кожевниковской эпилепсии. В дальнейшем по мере прогрессирования заболевания гиперкинезы ослабевают, однако начинают нарастать явления паркинсонизма и дистонические нарушения вплоть до децеребрационной ригидности. Экстрапирамидные расстройства обычно сочетаются с выраженными вегетативными нарушениями: сухостью лица, слюнотечением, гипергидрозом, вазомоторной лабильностью, тахикардией, тахипноэ. Часто возникают непроизвольные смех и плач, внезапные вскрикивания «крик чайки»). Нередким симптомом бывает статическая и локомоторная атаксия лобного происхождения (больной не удерживает тело в вертикальном положении). В поздней стадии болезни возникают моно-, геми- и тетрапарезы спастического характера, накладывающиеся на экстрапирамидные и лобно-мозжечковые двигательные нарушения. Выявляют сенсорную и моторную афазию, слуховую и зрительную агнозию. Прогрессирует кахексия.

Течение и прогноз

В течении подострых склерозирующих энцефалитов выделяют 3 стадии.

В I стадии преобладающими симптомами бывают изменения личности, отклонения в поведении, нарастающие дефекты высших мозговых функций, разнообразные гиперкинезы, судорожные и несудорожные припадки.

Во II стадии нарастают экстрапирамидные нарушения тонуса и расстройства вегетативной центральной регуляции.

III стадия характеризуется кахексией и полной декортикацией.

Течение склерозирующих энцефалитов неуклонно прогрессирующее и всегда заканчивается летально. Длительность заболевания обычно от 6 мес до 2-3 лет. Встречают формы, протекающие хронически с периодическими ремиссиями. Смерть наступает в состоянии полной обездвиженности, кахексии, маразма, чаще всего в эпилептическом статусе или вследствие пневмонии.

Диагностика

Встречают некоторые трудности в ранней стадии, когда часто ошибочно диагностируют неврастению, истерию, шизофрению. В дальнейшем дифференциальную диагностику проводят с опухолью мозга. В диагностике следует опираться на диффузность (а не на одноочаговость) поражения, отсутствие внутричерепной гипертензии, смещения срединных структур мозга при ЭхоЭС, МРТ, на патогномоничную картину результатов ЭЭГ. Диагноз подтверждают результатами молекулярногенетических, иммунологических исследований и нейровизуализационными методами.

Клиническая картина лейкоэнцефалита Шильдера (в настоящее время эту форму называют диффузный склероз Шильдера) имеет некоторые особенности: больше выражены пирамидные симптомы, доминирующие над экстрапирамидными, чаще отмечают большие

эпилептические припадки. В начальных стадиях преобладают психические нарушения. Возможно течение в виде псевдотуморозной формы с признаками нарастания одноочаговых полушарных симптомов, сопровождающихся внутричерепной гипертензией. Характерно поражение ЧН, особенно II и VIII пар. Возможна амблиопия вплоть до амавроза. На глазном дне обнаруживают атрофию дисков зрительных нервов. В некоторых случаях при амаврозе остаются сохранными зрачковые реакции на свет, что обусловлено центральным характером (за счёт поражения затылочной доли) амавроза. В ликворе обнаруживают умеренный плеоцитоз, повышение содержания белка и γ -глобулина. Коллоидная реакция Ланге даёт паралитическую кривую при подострых склерозирующих энцефалитах, воспалительную и смешанную - при лейкоэнцефалите Шильдера. Патологические изменения реакции Ланге и гипергаммаглобулиноракия - ранние признаки лейко- и панэнцефалита. При ЭЭГ регистрируют периодические стереотипные регулярные билатерально-синхронные высокоамплитудные разряды электрической активности (комплексы Радемекаера). При ЭхоЭС, проводимой в случаях с псевдотуморозным течением лейкоэнцефалита, смещения срединных структур не обнаруживают. Наиболее информативна аксиальная КТ.

Лечение энцефалитов

Лечение энцефалитов включает патогенетическую, этиотропную, симптоматическую терапию, а также восстановительные мероприятия.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ Основные направления патогенетической терапии таковы:

- дегидратация и борьба с отёком и набуханием мозга (10-20% раствор маннитола по 1-1,5 г/кг внутривенно, фуросемид 20-40 мг внутривенно или внутримышечно, 30% глицерол 1 - 1,5 г/кг внутрь, ацетазоламид);
- десенсибилизация (клемастин, хлоропирамин, мебгидролин, дифенгидрамин);
- гормональная терапия (преднизолон в дозе до 10 мг/кг в сутки по методу пульс-терапии 3-5 дней, дексаметазон - 16 мг/сут по 4 мг через 6 ч внутривенно или внутримышечно), оказывающая противовоспалительное, десенсибилизирующее, дегидратирующее действие, а также защищающая кору надпочечников от функционального истощения;
- улучшение микроциркуляции (внутривенное капельное введение изотонического раствора декстрана [мол. масса 30000-40000]);
- антигипоксанты (этилметилгидроксипиридина сукцинат и др.);
- поддержание гомеостаза и водно-электролитного баланса (парентеральное и энтеральное питание, калия хлорид, декстроза, декстран [ср. мол. масса 50 000- 70 000], декстран [мол. масса 30 000-40 000], натрия гидрокарбонат);
- ангиопротекторы: гексобендин + этамиван + этофиллин, винпоцетин, пентоксифиллин и др.;
- устранение сердечно-сосудистых расстройств (камфора, сульфокамфорная кислота + прокаин, сердечные гликозиды, поляризующая смесь, вазопрессорные препараты, глюкокортикоиды);
- нормализация дыхания (поддержание проходимости дыхательных путей, оксигенотерапия, гипербарическая оксигенация, при бульбарных нарушениях - интубация или трахеостомия, ИВЛ);
- восстановление метаболизма мозга (витамины, полипептиды коры головного мозга

скота, гамма-аминомасляная кислота, пирацетам и др.);

- противовоспалительная терапия (салицилаты, ибупрофен и др.).

ЭТИОТРОПНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Специфических методов лечения вирусных энцефалитов пока не существует.

Применяют противовирусные препараты - нуклеазы, задерживающие размножение вируса. В качестве противовирусной терапии назначают интерферон альфа-2, в тяжёлых случаях в сочетании с рибавирином (10 мг/кг в сут в течение 14 дней). При РНК и ДНК-вирусных энцефалитах эффективно применение тилорона. Используют глюкокортикоиды (метилпреднизолон) по методу пульс-терапии внутривенно до 10 мг/кг в течение 3 сут. Альтернативно при выраженном отёке головного мозга можно первые 3 сут применять дексаметазон (0,5-1 мг/кг в сут на 3-4 приёма внутривенно). При нарушениях сознания и судорогах - маннитол, противосудорожные средства, обязателен перевод на ИВЛ, при судорожном статусе назначают барбитураты, натрия оксибат, диазепам. В тяжёлых случаях можно использовать трансфузии внутривенных иммуноглобулинов. Необходима интенсивная поддерживающая терапия, поскольку у большинства больных происходит полное или почти полное восстановление.

СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Симптоматическая терапия включает следующие составляющие.

- Антиконвульсантная терапия. Для купирования эпилептического статуса применяют диазепам в дозе 5-10 мг внутривенно на растворе декстрозы, 1 -2% раствор гексобарбитала внутривенно, 1% раствор тиопентала натрия внутривенно, ингаляционный наркоз, фенobarбитал, примидон.
- Антипиретическая терапия. Для снижения температуры используют литические смеси, 2 мл 50% раствора метамизола натрия, дроперидол, местную гипотермию, ибупрофен.
- Терапия делириозного синдрома. Применяют литические смеси, хлорпромазин, дроперидол. Целесообразно назначать магния сульфат, ацетазоламид. Для нормализации сознания применяют биостимуляторы, метаболические препараты (холина альфосцерат), для нормализации психики - транквилизаторы, антидепрессанты.
- Нормализация сна. Применяют бензодиазепины (нитразепам) и другие снотворные средства.

ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Восстановительное лечение включает несколько компонентов.

- Лечение паркинсонизма. Применяют холинолитики, препараты леводопы (леводопа + бенсеразид), миорелаксанты (толперизон, тизанидин), препараты, воздействующие на метаболизм мозга. Стереотаксические операции показаны при нарастании ригидности и безуспешности лекарственной терапии.
- Лечение гиперкинезов. Назначают метаболические препараты, α-адреноблокаторы, нейролептики (галоперидол, хлорпромазин), транквилизаторы. Стереотаксические операции показаны при тяжёлых гиперкинезах, не поддающихся медикаментозной терапии.
- Лечение кожевниковской эпилепсии. Применяют препараты, улучшающие метаболизм мозга, антиконвульсанты (вальпроевая кислота, карбамазепин), транквилизаторы (хлордиазепоксид, мепробамат, тетраметилтетраазобициклооктандион), нейролептики (хлорпромазин). При прогрессирующих формах возможно оперативное лечение.

- Лечение парезов. Назначают препараты, улучшающие метаболизм в мозге и мышечной ткани (трифосаденин, полипептиды коры головного мозга скота, глутаминовая кислота, витамины группы В, витамин Е), энергокорректоры (карнитин и его аналоги, идебенон), препараты, улучшающие нервно-мышечную проводимость (бендазол, галантамин, неостигмина метилсульфат, амбенония хлорид, ипидакрин). Большое значение в восстановлении двигательных функций имеют лечебная физкультура и массаж, физиотерапия.

- Лечение нейроэндокринных расстройств. Применяют метаболические препараты, десенсибилизирующие средства, транквилизаторы, нейролептики.

АБСЦЕССЫ ГОЛОВНОГО И СПИННОГО МОЗГА

Абсцесс головного или спинного мозга - ограниченное скопление гноя в полости черепа или позвоночного канала. В зависимости от локализации абсцессы могут быть внутримозговыми (скопление гноя в веществе мозга), субдуральными (расположенными под твёрдой мозговой оболочкой) либо эпидуральными (локализованными над твёрдой мозговой оболочкой). Абсцессы мозга встречаются с частотой около 0,7 на 100 000 населения в год.

ПАТОГЕНЕЗ

Основные пути проникновения инфекции в полость черепа и позвоночного канала следующие:

- гематогенный;
- открытая проникающая ЧМТ или спинальная травма;
- гнойно-воспалительные процессы в придаточных пазухах носа;
- инфицирование раны после нейрохирургических вмешательств.

Условия формирования абсцесса при проникновении инфекции - характер возбудителя (вирулентность патогена) и снижение иммунитета больного. В развитых странах наиболее типичны гематогенные абсцессы. В развивающихся странах абсцессы мозга чаще всего формируются на фоне хронических воспалительных процессов в прилежащих тканях, что связано с неадекватным лечением последних. Приблизительно в 25% случаев установить источник, приведший к формированию абсцесса мозга, не представляется возможным. При гематогенных абсцессах источником бактериальных эмболов наиболее часто бывают воспалительные процессы в лёгких (абсцесс лёгкого, бронхоэктатическая болезнь, эмпиема плевры, хроническая пневмония). Бактериальный эмбол представляет собой фрагмент инфицированного тромба из сосуда на периферии воспалительного очага. Тромб попадает в большой круг кровообращения и током крови заносится в сосуды мозга, где фиксируется в сосудах небольшого диаметра (артериоле, прекапилляре или капилляре). Меньшее значение в патогенезе абсцессов имеют острый бактериальный эндокардит, хронический бактериальный эндокардит, сепсис и инфекции ЖКТ. Причиной абсцесса мозга у детей часто становятся «синие» пороки сердца, в первую очередь тетрада Фалло, а также лёгочные артерио-венозные шунты (50% из них ассоциировано с синдромом Рандю-Ослера - множественными наследственными телеангиэктазиями). Риск развития абсцесса мозга у таких больных составляет около 6%. При гнойно-воспалительных процессах в придаточных пазухах носа, среднем и внутреннем ухе распространение инфекции может происходить либо ретроградно по синусам твёрдой мозговой оболочки и мозговым венам, либо при непосредственном проникновении инфекции через твёрдую мозговую оболочку (при этом сначала формируется ограниченный очаг воспаления в мозговых оболочках и затем - в

прилежащем отделе мозга). Реже встречаются одонтогенные абсцессы. При проникающей и открытой черепно-мозговой травме абсцессы мозга могут развиваться вследствие прямого попадания инфекции в полость черепа. В мирное время доля таких абсцессов не превышает 15%. В условиях боевых действий она значительно возрастает (огнестрельные и минно-взрывные ранения). Абсцессы мозга могут формироваться также на фоне интракраниальных инфекционных осложнений после нейрохирургических вмешательств (менингиты, вентрикулиты). Как правило, они возникают у тяжёлых, ослабленных больных.

ЭТИОЛОГИЯ

Выделить возбудитель инфекции из содержимого абсцесса мозга удаётся далеко не всегда. Приблизительно в 25% случаев посевы содержимого абсцесса оказываются стерильными. Среди выделенных возбудителей гематогенных абсцессов преобладают стрептококки (аэробные и анаэробные), часто в ассоциации с бактероидами (*Bacteroides* spp.) При гематогенных абсцессах вследствие абсцесса лёгкого часто встречаются *Enterobacteriaceae* (в частности, *Proteus vulgaris*). Эти же возбудители характерны для отогенных абсцессов. При проникающей ЧМТ в патогенезе абсцессов мозга преобладают стафилококки (в первую очередь, *St. aureus*). Обнаруживают также возбудители рода *Enterobacteriaceae*. У больных с различными иммунодефицитными состояниями (приём иммуносупрессоров после трансплантации органов, ВИЧ-инфекция) среди патогенов преобладают *Aspergillus fumigatus*.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Формирование абсцесса мозга проходит несколько этапов.

Первоначально развивается ограниченное воспаление мозговой ткани - энцефалит «ранний церебрит», по современной англоязычной терминологии). Длительность этой стадии составляет до 3 сут. На этом этапе воспалительный процесс обратим и может разрешиться либо спонтанно, либо на фоне антибактериальной терапии. При недостаточности защитных механизмов и в случае неадекватного лечения воспалительный процесс прогрессирует, и к 4-9-м сут в его центре возникает полость, заполненная гноем, способная увеличиваться. К 10-13-м сут вокруг гнойного очага начинает формироваться защитная соединительнотканная капсула, препятствующая дальнейшему распространению гнойного процесса. К началу 3-й нед капсула становится более плотной, вокруг неё формируется зона глиоза. Дальнейшее течение абсцесса мозга обусловлено вирулентностью флоры, реактивностью организма и адекватностью лечебно-диагностических мероприятий. Иногда абсцесс подвергается обратному развитию, но чаще происходит либо увеличение его внутреннего объёма, либо формирование новых воспалительных очагов по периферии капсулы. Абсцессы мозга могут быть одиночными и множественными. Абсцессы в субдуральном или эпидуральном пространстве формируются реже, чем внутримозговые. Такие абсцессы обычно бывают вызваны местным распространением инфекции из прилежащих гнойных очагов в околоносовых придаточных пазухах, а также возникают при открытой ЧМТ, остеомиелите костей черепа. Как и при внутримозговых абсцессах, при субдуральных и эпидуральных абсцессах может формироваться плотная соединительнотканная капсула. Если этого не происходит, развивается разлитое гнойное воспаление в соответствующем пространстве. Такой процесс, как и в общей хирургии, называют субдуральной или эпидуральной эмпиемой.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина при абсцессах головного и спинного мозга соответствует клинической картине объёмного образования. Патогномоничных симптомов абсцесса мозга не существует. Как и при других объёмных образованиях, клинические симптомы могут варьировать в широких пределах - от головной боли до развития тяжёлых общемозговых симптомов с угнетением сознания и выраженных очаговых симптомов поражения мозга. Первым проявлением болезни может стать эпилептиформный припадок. При субдуральных абсцессах и эмпиеме чаще присутствуют менингеальные симптомы. Эпидуральные абсцессы практически всегда ассоциируются с остеомиелитом костей черепа. Типично прогрессирующее нарастание симптоматики. В части случаев оно может быть очень быстрым.

ДИАГНОСТИКА

При постановке диагноза большое значение имеет тщательный сбор анамнеза. Появление и нарастание неврологических симптомов у больного с диагностированным воспалительным процессом - повод для проведения нейровизуализационного обследования.

Компьютерная томография.

Точность диагноза абсцесса мозга при КТ зависит от стадии развития процесса. При инкапсулированных абсцессах точность диагноза приближается к 100%. Абсцесс имеет вид округлого объёмного образования с чёткими, ровными, тонкими контурами повышенной плотности (фиброзная капсула) и зоной пониженной плотности в центре - гной. В части случаев в полости абсцесса определяют чёткий уровень жидкости. По периферии капсулы видна зона отёка. При введении контрастного вещества оно накапливается в виде тонкого кольца, соответствующего фиброзной капсуле с небольшой прилежащей зоной глиоза. При повторении КТ через 30-40 мин накопление контрастного вещества не определяют. Диагностика в более ранних стадиях менее надёжна. В стадии раннего энцефалита (1-е-3-е сут) при КТ выявляют зону сниженной плотности, часто неправильной формы. При введении контрастного вещества его накопление происходит неравномерно, преимущественно в периферических отделах очага, но иногда и в его центре - затрудняет дифференциальную диагностику с опухолью. В стадии позднего энцефалита (4-9-е сут) контуры очага становятся более ровными и округлыми, а накопление контрастного вещества по периферии очага - более интенсивным и равномерным. Рентгеновская плотность центральной зоны очага непосредственно после введения контрастного вещества не изменяется, но при повторной КТ через 30-40 мин можно обнаружить диффузию контраста в центр очага, а также сохранение его в периферической зоне, что не характерно для опухолей. При анализе компьютерной томограммы следует иметь в виду, что глюкокортикоиды, часто используемые в лечении, значительно уменьшают накопление контрастного вещества в энцефалитическом очаге.

Магнитно-резонансная томография.

МРТ служит более точным методом диагностики абсцессов, чем КТ.

Энцефалитический очаг выглядит гипоинтенсивным на T1 - и гиперинтенсивным - на T2-взвешенных изображениях. Инкапсулированный абсцесс на T1-взвешенных изображениях выглядит как зона пониженного сигнала в центре и на периферии, в зоне отёка, с кольцевидной зоной умеренно гиперинтенсивного сигнала между ними, соответствующей капсуле абсцесса. На T2-взвешенных изображениях центральная зона абсцесса бывает изо- или гипоинтенсивной, периферическая зона отёка - гиперинтенсивной, между этими зонами прослеживается чётко очерченная капсула.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику абсцесса следует проводить с первичными глиальными и метастатическими опухолями мозга. При сомнении в диагнозе и необходимости дифференцировки абсцесса исключительную роль играет МР-спектроскопия (дифференциальная диагностика основана на различном содержании лактата и аминокислот в абсцессах и опухолях). При подозрении на абсцесс мозга необходимо тщательно обследовать больного, чтобы выявить все возможные очаги воспаления, способные стать источником внутричерепного инфицирования. Другие способы диагностики и дифференциальной диагностики абсцесса мозга малоинформативны. Лихорадка, увеличение СОЭ, лейкоцитоз, повышение содержания С-реактивного белка в крови бывают при любых воспалительных процессах, в том числе при внечерепных. Посевы крови при абсцессах мозга обычно бывают стерильными. Люмбальную пункцию в диагностике внутричерепных абсцессов сегодня не применяют в связи с низкой информативностью (в большинстве случаев воспалительный процесс в мозге бывает отграниченным и не сопровождается менингитом) и опасностью дислокации мозга.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение абсцессов мозга может быть консервативным и хирургическим. Способ лечения зависит в первую очередь от стадии развития абсцесса, его размера и локализации. В стадии формирования энцефалитического очага (длительность анамнеза - до 2 нед), а также при небольших <3 см в диаметре) абсцессах показано консервативное лечение. Обычной тактикой становится эмпирическая антибактериальная терапия. Некоторые хирурги предпочитают проведение стереотаксической биопсии для окончательной верификации диагноза и выделения возбудителя. Абсолютными показаниями к хирургическому вмешательству считают абсцессы, вызывающие повышение внутричерепного давления и дислокацию мозга, а также расположенные около желудочковой системы (прорыв гноя в желудочковую систему часто становится фатальным). При травматических абсцессах, расположенных около инородного тела, хирургическое вмешательство также становится методом выбора, поскольку такой воспалительный процесс невозможно вылечить консервативно. Показанием к операции считают также грибковые абсцессы, хотя прогноз в этой ситуации бывает крайне неблагоприятным независимо от метода лечения. При абсцессах, расположенных в жизненно важных и глубинных структурах (стволе мозга, зрительном бугре, подкорковых ядрах), прямое хирургическое вмешательство противопоказано. В таких случаях методом выбора может быть стереотаксический метод - пункция абсцесса и его опорожнение с однократным или повторным (через установленный на несколько суток катетер) промыванием полости и введением антибактериальных препаратов. Тяжёлые соматические заболевания не считаются абсолютным противопоказанием к хирургическому вмешательству, так как стереотаксическую операцию можно выполнить под местной анестезией. Больным в крайне тяжёлом состоянии (терминальной коме) любое хирургическое вмешательство противопоказано.

Принципы медикаментозного лечения

Эмпирическая (до получения результата посева или при невозможности идентификации возбудителя) антибактериальная терапия должна покрывать максимально возможный спектр возбудителей. Поэтому используют следующий алгоритм.

- Больным без ЧМТ или нейрохирургического вмешательства в анамнезе назначают одновременно следующие препараты: ванкомицин (взрослым - 1 г 2 раза в сут в/в; детям - 15

мг/кг 3 раза в сут); цефалоспорины III поколения (например, цефотаксим); метронидазол (взрослым - 30 мг/кг в сут на 2-4 введения; детям - 10 мг/кг 3 раза в сут).

- Больным с посттравматическими абсцессами метронидазол заменяют рифампицином в дозе 9 мг на 1 кг массы тела 1 раз в сут внутрь.

- у больных с иммунодефицитом (кроме ВИЧ) наиболее вероятным возбудителем абсцесса мозга бывает *Cryptococcus neoformans*, реже *Aspergillus spp.* или *Candida spp.* В связи с этим им назначают амфотерицин Б в дозе 0,5-1,0 мг/кг в сут внутривенно или липосомальный амфотерицин Б - 3 мг /кг в сут внутривенно с постепенным повышением дозы до 15 мг /кг в сут. В случае исчезновения абсцесса по данным нейровизуализационных методов назначают флуконазол по 400 мг/сут внутрь до 10 нед, а затем пациентов переводят на постоянную поддерживающую дозу 200 мг/сут.

- у больных с ВИЧ наиболее вероятным возбудителем абсцесса мозга является *Toxoplasma gondii*, поэтому в эмпирическом лечении таких больных применяют сульфадiazин с пириметамином.

Если получена культура возбудителя, лечение изменяют с учётом антибиотикограммы. При стерильном посеве продолжают эмпирическую антибактериальную терапию. Продолжительность интенсивной антибактериальной терапии - не менее 6 нед, после чего целесообразно назначить пероральные антибактериальные препараты ещё на 6 нед.

Применение глюкокортикоидов приводит к уменьшению выраженности и более быстрому обратному развитию фиброзной капсулы абсцесса, что хорошо при адекватной антибактериальной терапии, но в противном случае может вызвать распространение воспалительного процесса за пределы первичного очага. Поэтому назначение глюкокортикоидов оправдано лишь при нарастающем отёке и дислокации мозга, в остальных случаях вопрос требует обсуждения.

Хирургическое лечение

Основным методом лечения большинства внутримозговых абсцессов мозга в настоящее время служит простое или приточно-отточное дренирование. Суть метода заключается в установке в полость абсцесса катетера, через который осуществляют эвакуацию гноя и введение антибактериальных препаратов. При возможности в полость на несколько суток устанавливают второй катетер меньшего диаметра, через него проводят инфузию раствора для промывания (обычно используют 0,9% раствор натрия хлорида, эффективность добавления к нему антибактериальных препаратов не доказана). Дренирование абсцесса подразумевает обязательную антибактериальную терапию (сначала эмпирическую, затем - с учётом чувствительности выделенного патогена к антибиотикам). Альтернативным методом служит стереотаксическая аспирация содержимого абсцесса без установки дренажа. Достоинство метода - меньший риск вторичного инфицирования и более снисходительные требования к квалификации медицинского персонала (контроль за функционированием приточно-отточной системы требует специальных знаний и пристального внимания). Однако при использовании этого метода приблизительно в 70% случаев возникает необходимость в повторных аспирациях. При множественных абсцессах в первую очередь дренируют очаг, наиболее значимый в клинической картине или наиболее опасный в отношении осложнений (дислокации мозга, прорыва гноя в желудочковую систему и т.д.). При субдуральных абсцессах или эмпиеме применяют дренирование,

приточно-отточную систему не используют. Операции тотального удаления абсцесса вместе с капсулой, без вскрытия последней, в настоящее время не применяют в связи с высокой травматичностью. Исключения составляют грибковые и нокардиозные (вызванные *Nocardia asteroides*, реже *Nocardia brasiliensis*) абсцессы, развивающиеся у иммунодефицитных больных. Радикальное удаление абсцессов в таких ситуациях несколько улучшает выживаемость. Хирургическое лечение эпидуральных абсцессов такое же, как при остеомиелите.

ПРОГНОЗ

Прогноз при абсцессах мозга зависит от многих факторов. Большое значение имеет возможность определять возбудитель и его чувствительность к антибактериальным препаратам, что позволяет проводить направленную патогенетическую терапию. Важную роль в исходе заболевания играют реактивность организма, количество абсцессов, своевременность и адекватность лечебных мероприятий. Летальность при абсцессах мозга составляет около 10%, инвалидизация - около 50%. Почти у трети выживших больных развивается эпилептический синдром. Субдуральные эмпиемы прогностически менее благоприятны, чем абсцессы мозга, поскольку отсутствие границ гнойного очага свидетельствует либо о высокой вирулентности возбудителя, либо о крайне низкой сопротивляемости больного. Летальность при субдуральных эмпиемах составляет около 50%. При грибковых эмпиемах у иммунодефицитных больных она приближается к 100%. Эпидуральные абсцессы и эмпиемы обычно имеют благоприятный прогноз. Инфекция практически никогда не проникает через неповреждённую твёрдую мозговую оболочку, и санация остеомиелитического очага позволяет ликвидировать эпидуральную эмпиему.

3. Объекты исследования, оборудование, материалы и наглядные пособия

1. Демонстрационные материалы, включенные в обучающую программу (таблицы, схемы).
2. Тесты первого уровня для определения исходного уровня знаний студентов, тесты второго уровня для оценки конечного уровня знаний.
4. Тематические больные.
5. Ситуационные задачи и эталоны ответов к ним.

4. Задание на работу (рабочее задание)

4.1. В результате самостоятельной работы (подготовка к занятию) студент должен знать:

1. Острый рассеянный энцефаломиелит: клиника, диагностика, лечение.
2. Рассеянный склероз: Параклинические методы исследования в диагностике рассеянного склероза: МРТ головного и спинного мозга, исследование вызванных потенциалов головного мозга, ликворологические исследования.
3. Энцефалиты: Герпетический энцефалит. Клещевой энцефалит. Параинфекционные энцефалиты при кори, ветряной оспе, краснухе. Ревматические поражения нервной системы, малая хорья.
4. Менингиты: Первичные и вторичные гнойные менингиты: менигококковый, пневмококковый, вызванный гемофильной палочкой. Серозные менингиты: туберкулезный и вирусный менингиты.
5. Полиомиелит, особенности современного течения полиомиелита, полиомиелитоподобные заболевания.

6. Абсцесс мозга, спинальный эпидуральный абсцесс.
7. Опоясывающий лишай (герпес). Дифтерийная полиневропатия. Ботулизм. Нейросифилис. Поражение нервной системы при СПИДе.
8. Параклинические методы в диагностике инфекционных заболеваний нервной системы: ликворологические и серологические исследования, КТ и МРТ головы.

4.2. В процессе работы студент должен:

1. Приобрести умение сбора анамнеза и описания неврологического статуса пациентов с данными заболеваниями;
2. Приобрести навыки клинически правильной оценки неврологических нарушений при рассеянном склерозе;
3. Провести анализ полученных данных и сформулировать топический диагноз.

4.3. В конце работы: отвечать на вопросы, написать тест второго уровня, решать клинические задачи.

5. Ход работы (порядок выполнения работы)

I Этап. Проверка исходного уровня знаний студентов проводится с помощью тестов 1-го уровня в форме письменного ответа на конкретные вопросы по теме.

II Этап. Разбор основных положений темы (характерные жалобы больных, механизм их возникновения, особенности анамнеза, клинические методы исследования). Устный опрос.

III Этап. Клинический разбор больного. Выявление и детализация жалоб больного, сбор анамнеза. Общий осмотр больного и выявление характерных проявлений при рассеянном склерозе.

IV Этап. Работа студентов с тематическими больными (1:1), отработка практических умений. Преподаватель поочередно контролирует студентов.

V Этап. Контроль конечного уровня знаний студентов осуществляется с помощью тестов второго уровня и решения клинических задач.

В заключение занятия выставляется оценка, дается домашнее задание с установкой основной цели и указывается литература, необходимая для подготовки

6. Содержание отчета

Карта курации больного с рассеянным склерозом или инфекционными заболеваниями нервной системы, ответы на вопросы, решение тестов 2 уровня и клинических задач.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Неврология и нейрохирургия: учебник. В 2 томах. Том 1. Неврология. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 624 с.: ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970426043.html?SSr=17013354302031c42a27570>
2. Неврология и нейрохирургия: учебник. В 2 томах. Том 2. Нейрохирургия. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 424 с.: ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970426050.html?SSr=17013354302031c42a27570>
3. Нейрохирургия: учебник. Можжевель С.В., Скоромец А.А., Скоромец Т.А. - 2-е изд., перераб. и доп. 2009. - 480 с.: ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970409220.html?SSr=17013354302031c42a27570>
4. А.С. Никифоров, Е.И. Гусев. Общая неврология : учебное пособие. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 720 с. : ил.

<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970405154.html?SSr=17013354302031c42a27570>

5. А. С. Никифоров, Е. И. Гусев. Общая неврология / А. С. Никифоров, Е. И. Гусев. - 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 704 с. : ил.

<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970426616.html?SSr=17013354302031c42a27570>

6. Функционально-клиническая анатомия головного мозга : учебное пособие / И. В. Гайворонский, А. И. Гайворонский, С. Е. Байбаков.- СПб. : СпецЛит, 2010. - 216 с.: ил

<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785299004328.html?SSr=17013354302031c42a27570>

7. Церебральный инсульт. Нейровизуализация в диагностике и оценке эффективности различных методов лечения: атлас исследований. Новикова Л.Б., Сайфуллина Э.И., Скоромец А.А. 2012. - 152 с.: ил.

<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970421871.html?SSr=17013354302031c42a27570>

8. Триумфов, А.В. Топическая диагностика заболеваний нервной системы : краткое руководство / А. В. Триумфов .— 15-е изд. — М. : МЕДпресс-информ, 2007 .— 264 с. : ил. (2 шт)

9. Баркер, Р.А., Barker R.A. Наглядная неврология / Р. Баркер, С. Барази, М.Нил;пер. пер. с англ. Левицкого Г.Н.; под ред.Скворцовой В.И. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005 .— 136с. — (Экзамен на отлично) (29 шт.)

Клиническое практическое занятие №15. Опухоли нервной системы.

Цель клинического практического занятия и его учебно-целевые задачи.

Цель: Опираясь на знание анатомии и физиологии, знаний и навыков клинического обследования больного, полученных при изучении пропедевтики внутренних болезней, общей хирургии сформировать умение, выявить и оценить клинические симптомы нарушения функций нервной системы при развитии очагового поражения, связанного с развитием нейроонкологического поражения.

Задачи работы:

1. Разобрать первичные и вторичные опухоли (метастатические процессы). Освоить алгоритм онкопоиска.
2. Изучить особенности клинических проявлений опухолевых поражений в зависимости от локализации и гистологического характера онкопроцесса.
3. Изучить основные принципы нейрохорургической тактики при различных видах опухолевых и опухолеподобных поражений нервной системы.
4. Обсудить дифференциально-диагностический алгоритм при опухолевых и опухолеподобных поражениях нервной системы.
5. Рассмотреть дислокационно-компрессионные синдромы: тенториальный и вклинение структур продолговатого мозга в большое затылочное отверстие.
6. Изучить возможности параклинических, в первую очередь нейровизуализационных методов, в диагностике этой нозологической группы

2. Общие сведения (теоретические положения)

ПЕРВИЧНЫЕ ОПУХОЛИ.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. Заболеваемость первичными опухолями ЦНС составляет 12-14 человек на 100 000 населения в год. Различия в структуре заболеваемости в разных странах и регионах незначительны. За последние десятилетия рост заболеваемости зарегистрирован только для первичной лимфомы ЦНС.

ПРОФИЛАКТИКА Профилактики первичных опухолей ЦНС не существует. Для ранней диагностики опухолей при диспансеризации населения имеют значение выявление неврологической симптоматики и застойных явлений на глазном дне, использование методов нейровизуализации (КТ, МРТ и др.).

КЛАССИФИКАЦИЯ МКБ-10: C70, C11, C72, C75.1-4, D18.0, D32, D33, D35.2-4, D35.6, D35.8, D42, D43, D44.3-5. Несовершенство МКБ-10 не допускает её применения в нейроонкологической практике, эту классификацию можно использовать только как медикостатистическую.

Опухоли ЦНС делят на внутримозговые (90%) и спинальные (10%). По отношению к мозгу опухоли головного мозга делят на внутримозговые (происходящие из клеток мозга) и немозговые, развивающиеся из оболочек мозга, ЧН, костей черепа и т.д. Спинальные опухоли соответственно подразделяют на интрамедуллярные и экстрамедуллярные. Последние в зависимости от расположения по отношению к твёрдой мозговой оболочке делят на интрадуральные и экстрадуральные. По локализации внутримозговые опухоли классифицируют в соответствии с поражённой структурой мозга, а немозговые - по месту исходного роста в

мозговых оболочках или нервах. Первичные опухоли ЦНС могут быть множественными.

Гистологическая классификация опухолей ЦНС (ВОЗ, 2007)

Опухоли из нейроэпителиальной ткани

- Астроцитарные опухоли.

Пилоидная астроцитома Grade I.

Пиломиксоидная астроцитома Grade II.

Субэпендимарная гигантоклеточная астроцитома Grade I.

Плеоморфная ксантоастроцитома Grade II.

Диффузная астроцитома Grade II.

Фибриллярная астроцитома Grade II.

Гемистоцитарная астроцитома Grade II.

Протоплазматическая астроцитома Grade II.

Анапластическая астроцитома Grade III.

Глиобластома Grade IV.

Гигантоклеточная глиобластома Grade IV.

Глиосаркома Grade IV.

Глиоматоз мозга Grade III.

- Олигодендроглиальные опухоли.

Олигодендроглиома Grade II.

Анапластическая олигодендроглиома Grade III.

- Олигоастроцитарные опухоли.

Олигоастроцитома Grade II.

Анапластическая олигоастроцитома Grade III.

- Эпендимарные опухоли.

Субэпендимомы Grade I.

Миксопапиллярная эпендимомы Grade I.

Эпендимомы Grade II: - клеточная; - папиллярная; - светлоклеточная; - таницитарная.

Анапластическая эпендимомы Grade III.

- Опухоли хориоидного сплетения.

Хориоидпапиллома Grade I.

Атипическая хориоидпапиллома Grade II.

Хориоидкарциномы Grade III.

- Другие нейроэпителиальные опухоли.

Астробластома.

Хордоидная глиома III желудочка Grade II.

Ангиоцентрическая глиома Grade I.

- Нейрональные и смешанные нейронально-глиальные опухоли.

Диспластическая ганглиоцитома мозжечка (опухоль Лермитта-Дюкло) Grade I.

Десмопластическая инфантильная астроцитома/ганглиоглиома Grade I.

Дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль Grade I.

Ганглиоцитома Grade I.

Ганглиоглиома Grade I.

Анапластическая ганглиоглиома Grade III.

Центральная нейроцитома Grade II.

Экстравентрикулярная нейроцитома Grade II.

Церебеллярная липонейроцитома Grade II.

Папиллярная глионейрональная опухоль Grade I.

Розеткоформирующая глионейрональная опухоль IV желудочка Grade I.

Парагангиома Grade I.

- Опухоли pineальной области.

Пинеоцитома Grade I.

Опухоль pineальной паренхимы промежуточной дифференцировки (пинеоцитома/пинеобластома) Grade II,

Пинеобластома Grade IV.

Папиллярная опухоль пинеальной области Grade II, III.

- Эмбриональные опухоли.

Медуллобластома Grade IV.

Десмопластическая/нодулярная медуллобластома.

Медуллобластома с распространённой нодулярностью.

Анапластическая медуллобластома.

Крупноклеточная медуллобластома.

Примитивная нейроэктодермальная опухоль ЦНС Grade IV.

Нейробластома ЦНС.

Ганглионейробластома цнс.

Медуллоэпителиома.

Эпендимобластома.

Атипическая тератоидно-рабдоидная опухоль Grade IV.

Опухоли черепных и спинальных нервов

- Шваннома (невринома, неврилемома) Grade I:

клеточная;

лексиформная;

меланотическая.

- Нейрофиброма Grade I:

плексиформная.

- Периневрома Grade I.

- Злокачественная периневрома Grade III.

- Злокачественная опухоль оболочек периферического нерва Grade III, IV.

- Эпителиоидная злокачественная опухоль оболочек периферического нерва.

- Злокачественная опухоль оболочек периферического нерва с мезенхимальной дифференцировкой.

- Меланотическая злокачественная опухоль оболочек периферического нерва.

- Злокачественная опухоль оболочек периферического нерва с железистой

дифференцировкой.

Опухоли мозговых оболочек

- Опухоли из менинготелиальных клеток (менингиомы)

Менинготелиоматозная Grade I

Фибробластическая (фиброзная) Grade I.

Переходная (смешанная) Grade I.

Псаммоматозная Grade I.

Ангиоматозная Grade I.

Микрокистозная Grade I.

Секреторная Grade I.

Лимфоплазмочитарная Grade I.

Метапластическая Grade I.

Хордоидная Grade II.

Светлоклеточная Grade II.

Атипическая Grade II.

Папиллярная Grade III.

Рабдоидная Grade III.

Анапластическая (злокачественная) Grade III.

- Мезенхимальные опухоли.

Липома.

Ангиолипома.

Гипернома.

Липосаркома.

Солитарная фиброзная опухоль.

Фибросаркома.

ОПУХОЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Злокачественная фиброзная гистиоцитома.
 Лейомиома.
 Лейомиосаркома.
 Рабдомиома.
 Рабдомиосаркома.
 Хондрома.
 Хондросаркома.
 Остеома.
 Остеосаркома.
 Остеохондрома.
 Гемангиома.
 Эпителиоидная гемангиоэндотелиома.
 Гемангиоперицитома.
 Анапластическая гемангиоперицитома.
 Ангиосаркома.
 Саркома Капоши.
 Саркома Юинга (PNET).
 • Первичные меланотические поражения.
 Диффузный меланоцитоз.
 Меланоцитома.
 Злокачественная меланома.
 Менингеальный меланоматоз.
 • Другие новообразования, относящиеся к оболочкам мозга.
 Гемангиобластома Grade I.
 Ли.м.фомы и зематопозти'l-ес"ие опухоли
 • Злокачественная лимфома.
 • Плазмоцитома.
 • Гранулоцитарная саркома.
 • Герминома.
 • Эмбриональная карцинома.
 • Опухоль желточного мешка.
 • Хориокарцинома.
 • Тератома:
 зрелая;
 незрелая.
 • Тератома со злокачественной трансформацией.
 • Смешанная герминативно-клеточная опухоль.
 Опухоли sellarной области
 • Краниофарингиома Grade I:
 адамантиномоподобная;
 папиллярная.
 • Гранулярно-клеточная опухоль Grade I.
 • Питуциты Grade I.
 • Веретенчатая онкоцитома аденогипофиза Grade I.

Представленная классификация морфологическая, она не отражает молекулярно-биологической характеристики опухоли. Поэтому в клинической практике, помимо гистологической характеристики, используют понятие «биологическое поведение» опухоли. Термин первоначально был предложен для доброкачественных опухолей (менингиом) в связи с отсутствием чётких корреляций между выраженностью гистологических признаков атипии опухоли и прогнозом. Под биологическим поведением понимают скорость роста опухоли, её способность инфильтрировать и разрушать окружающие ткани, вызывать перитуморозный

отёк. К биологическому поведению относят также способность опухоли рецидивировать после лечения и метастазировать. Возможно, в будущем станет реальным составление индивидуального молекулярно-биологического профиля опухоли для каждого больного

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология опухолей ЦНС, как и других новообразований, не установлена. Большинство первичных опухолей ЦНС бывает спорадическим, предрасположенность к ним не наследуется. Реже опухоли ЦНС развиваются в рамках наследственного заболевания. В результате генной мутации происходит нарушение синтеза соответствующего белка - супрессора пролиферации (например, нейрофибромина, мерлина и т.д.). Скорость пролиферации обусловлена значимостью дефектного гена (и кодируемого им белка-супрессора) в регулировании клеточного роста. «Повторные генетические события» (повреждение аллельного первого и/или других генов-супрессоров) обычно приводят к ускорению роста опухоли. Патогенез симптомов при опухолях головного мозга обусловлен сдавлением и/или разрушением прилежащих мозговых структур и повышением внутричерепного давления. Развитие внутричерепной гипертензии в нейроонкологии может быть обусловлено разными патофизиологическими механизмами: наличием в полости черепа дополнительного объёма опухоли, развитием перитуморозного отёка, нарушением оттока ликвора из желудочков мозга. Повышение внутричерепного давления приводит к затруднению венозного оттока, что вызывает ишемию соответствующих участков мозга и формирование ишемического отёка в дополнение к перитуморозному. Это, в свою очередь, усугубляет внутричерепную гипертензию и формирует «порочный круг». Таким образом, внутричерепная опухоль, даже доброкачественная, при отсутствии лечения становится основной причиной смерти больного. При спинальных опухолях патогенез симптомов обусловлен локальным сдавлением или разрушением структур спинного мозга и корешков, внутричерепная гипертензия развивается редко.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Неврологические симптомы при опухолях ЦНС делят на местные (локальные), симптомы «на отдалении» и общемозговые. Местные симптомы могут проявляться как в виде симптомов раздражения (эпилептические припадки, галлюцинации, локальные боли), так и в виде симптомов выпадения. И те и другие обусловлены сдавлением или разрушением прилежащего к опухоли вещества мозга или ЧН и зависят от локализации опухоли. Симптомы «на отдалении» (вторичные, дислокационные) чаще всего представлены стволовыми симптомами, обусловленными смещением мозга и сдавлением стволовых отделов в отверстии мозжечкового намёта или большом затылочном отверстии. Обычно они возникают на поздних стадиях заболевания. Для тенториального вклинения типично поражение глазодвигательного нерва с последующим присоединением проводниковых двигательных расстройств. При вклинении в большое затылочное отверстие развиваются ригидность мышц затылка и синдром Брунса (тошнота, рвота, брадикардия, артериальная гипертензия, угнетение сознания). Общемозговые симптомы при опухолях чаще всего бывают следствием внутричерепной гипертензии и проявляются головной болью с характерным усилением к утру, тошнотой, рвотой, угнетением сознания. Одно из самых характерных проявлений внутричерепной гипертензии - застойные диски зрительных нервов. Сочетание тех или иных клинических симптомов в каждом конкретном случае зависит от локализации, размеров опухоли, гистологической характеристики и биологического поведения. Ниже подробно описаны наиболее типичные симптомы, а также клиническая картина при опухолях различной локализации.

Головная боль в большинстве случаев обусловлена повышением внутричерепного давления. Становится первым симптомом в 35% случаев и появляется у 70-80% больных при дальнейшем развитии заболевания. Отёк дисков зрительных нервов выявляют приблизительно у 50% больных. В последнее время с развитием ранней диагностики частота этого симптома снижается.

Эпилептические припадки - первый симптом у 1/3 больных. Бывают парциальными или общими. Чаще возникают у больных с медленно растущими глиомами низкой степени злокачественности (70% случаев) и особенно с олигодендроглиомами (90%). Психические и личностные изменения в качестве первого симптома отмечают у 15-20%, по мере роста опухоли выявляют у большинства больных, особенно с внутримозговыми опухолями. Представлены нарушениями памяти и внимания, абстрактного мышления, эмоциональными расстройствами. Опухоли лобной доли при расположении в передних отделах могут достаточно долго не вызывать каких-либо неврологических расстройств. По мере роста эти новообразования приводят к изменению личности и поведения, эйфории. В связи со снижением критики к своему состоянию больные часто игнорируют появляющиеся дефекты, обращение к врачу происходит по настоянию родственников. При поражении задних отделов нижней лобной извилины (зоны Брока) доминантного полушария развивается моторная афазия. При локализации опухоли в области центральных извилин развиваются контралатеральные пирамидные двигательные расстройства. Опухоли височной доли чаще проявляются пароксизмальной симптоматикой. Припадки могут быть как простыми парциальными (в виде обонятельных и вкусовых галлюцинаций, состояний типа *deja vu*, приступов ярости или удовольствия), так и сложными и развёрнутыми (в виде изменения сознания и повторных психомоторных состояний с поведенческими автоматизмами). Для глубоких опухолей типично нарушение памяти, развитие гемианопсии. При конвекситальных опухолях доминантного полушария развивается сенсорная и/или амнестическая афазия, а при поражении в области стыка височной и теменной долей - сложные расстройства речи, письма, счёта. Опухоли теменной доли вызывают контралатеральное нарушение болевой, суставно-мышечной чувствительности и стереогноза. Могут встречаться такие сложные симптомы, как аутоагнозия, нарушение пространственной ориентировки, праксиса, игнорирование противоположной стороны тела (при правополушарном процессе), нарушение трофики в противоположных конечностях. Опухоли затылочной доли приводят к развитию гомонимной гемианопсии или фотопсий. Опухоли этой локализации могут также вызывать зрительную агнозию. Опухоли желудочков мозга. Первыми симптомами, как правило, становятся признаки внутричерепной гипертензии. Они обычно появляются при достижении опухолью достаточно больших размеров, когда она вызывает окклюзию ликворных путей. При прорастании опухоли в окружающие ткани появляются соответствующие очаговые симптомы (например, ствольные - при опухолях IV, диэнцефальные - III желудочка).

Опухоли задней черепной ямки, опухоли мозжечка проявляются нарушениями координации, статики и походки. Позже присоединяются признаки внутричерепной гипертензии, обусловленной сдавлением IV желудочка и развитием внутренней гидроцефалии. Опухоли ствола мозга встречаются чаще в детском возрасте. Они характеризуются альтернирующей неврологической симптоматикой и на поздних стадиях - внутричерепной гипертензией. Внемозговые опухоли задней черепной ямки проявляются нарушением функций вовлечённых в процесс ЧН, а также признаками сдавления мозжечка, ствола мозга и внутричерепной гипертензии.

Опухоли области «турецкого седла» могут проявляться гормональными (акромегалия, синдром Иценко-Кушинга) и/или зрительными нарушениями, на поздних стадиях присоединяются признаки внутричерепной гипертензии.

Опухоли спинного мозга проявляются по-разному - в зависимости от их отношения к спинному мозгу. При экстрамедуллярных опухолях первыми возникают симптомы раздражения нервных корешков (стреляющие боли в зоне иннервации корешка, провоцируемые чиханием, кашлем, натуживанием), затем присоединяются признаки нарушения функций корешков и на поздних стадиях - проводниковые симптомы, обусловленные сдавлением спинного мозга. При интрамедуллярных опухолях первыми возникают симптомы сегментарного поражения спинного мозга, прежде всего нарушения чувствительности, затем присоединяются проводниковые расстройства ниже уровня поражения. Для стандартизации оценки тяжести состояния больных в нейроонкологии используют шкалу Карновского. Существуют также классификации, специально разработанные для отдельных видов опухолей (например, медуллобластом).

ДИАГНОСТИКА

Появление и прогрессивное нарастание тех или иных неврологических симптомов - безусловное основание для постановки предположительного диагноза «опухоль ЦНС» и направления больного на консультацию к нейрохирургу. Стандарт инструментальной диагностики опухолей ЦНС - МРТ с внутривенным введением контраста. Специальные методики МРТ позволяют изучить взаимоотношения опухоли с функционально значимыми зонами мозга (речевыми, двигательными, чувствительными центрами, проводящими путями), с высокой степенью вероятности высказаться о гистологическом диагнозе и степени злокачественности опухоли, её кровоснабжении, отношении к магистральным сосудам и т.д. КТ может дополнять МРТ, поскольку обеспечивает лучшую визуализацию костных структур. Трёхмерная спиральная КТ позволяет уточнить топографические соотношения опухоли с магистральными сосудами, мозгом и структурами черепа. Если КТ применяют в качестве первичного метода диагностики внутричерепной опухоли (например, при невозможности проведения МРТ у больного с кардиостимулятором), то исследование необходимо проводить после внутривенного введения водорастворимого рентгеноконтрастного вещества (это позволяет более чётко выявить опухоль, поскольку многие из них хорошо накапливают контраст). При необходимости в диагностический комплекс можно включить селективную церебральную ангиографию, краниографию, электрофизиологические исследования (ЭЭГ, электрокортикографию, исследование вызванных потенциалов различных модальностей), определение опухолевых маркёров (α -фетопротеина и хорионического гонадотропина при опухолях области шишковидной железы), гормонов и некоторые другие методы.

Дифференциальная диагностика.

Опухоли головного мозга необходимо дифференцировать с другими объёмными образованиями (например, внутримозговые и субдуральные гематомы, абсцессы, паразиты, лейкоэнцефалопатия, рассеянный склероз, сосудистые мальформации, инфаркты головного мозга, метастазы опухолей другой локализации и др.), а также между собой. При невозможности установить точный диагноз с помощью неинвазивных методов в части случаев необходимо прибегать к стереотаксической или открытой биопсии.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение больного с опухолью ЦНС в большинстве случаев бывает комплексным. Хирургическое вмешательство - важный, но не единственный компонент лечебного процесса.

Основная цель хирургического вмешательства при любой опухоли мозга - максимально возможное её удаление, не приводящее к дополнительной стойкой инвалидизации больного. Радикальность удаления любой опухоли, как доброкачественной, так и злокачественной, зависит от многих факторов: отношения опухоли к магистральным сосудам, ЧН, функционально значимым зонам мозга. В случаях диффузного роста опухолей (большинство глиом) либо при опухолях, расположенных в функционально и жизненно важных структурах, целью хирургического лечения обычно становится циторедукция - удаление основной массы опухоли и создание тем самым благоприятных условий для проведения адъювантной терапии. В ситуациях, когда даже частичное удаление опухоли неизбежно влечёт стойкую инвалидизацию больного, применяют нехирургические методы лечения с предварительным уточнением гистологической структуры опухоли с помощью биопсии. При неоперабельных опухолях, вызывающих внутричерепную гипертензию, иногда применяют паллиативные вмешательства (шунтирующие операции на ликворной системе, декомпрессию). Госпитализацию больных с опухолями мозга в нейрохирургический стационар осуществляют только для хирургического лечения или инвазивных методов обследования (например, прямая ангиография, биопсия). Весь комплекс неинвазивных обследований проводят на догоспитальном этапе. Помимо основного заболевания, многим больным, особенно людям пожилого возраста, необходимы дополнительные обследования, направленные на уменьшение общего риска операции.

Медикаментозное лечение до операции

Многие опухоли мозга сопровождаются перитуморозным отёком, ухудшающим общее состояние больного и повышающим травматичность операции. В целях уменьшения отёка в предоперационном периоде назначают глюкокортикоиды (обычно дексаметазон в дозе 4-8 мг 2-3 раза в сутки парентерально). Одновременно назначают H₂-блокаторы или омепразол для снижения риска желудочного кровотечения на фоне глюкокортикоидной терапии. Улучшение состояния больного наступает, как правило, уже на 2-3 сут лечения. Следует избегать применения салуретиков и ограничения в приёме жидкости, так как это может привести к нарушению водно-электролитного баланса. При наличии эпилептических припадков назначают противосудорожные препараты. Если операцию нужно выполнить в ускоренном порядке, обычно назначают фенитоин или барбитураты, в остальных случаях в предоперационном периоде предпочтительно подобрать индивидуальную схему противосудорожной терапии. Профилактическое (при отсутствии эпилептических припадков) назначение противосудорожных препаратов после операции оправдано только в случаях выявления судорожной активности при ЭЭГ. Больным с низким уровнем риска инфекционных осложнений проводят периоперационную антибиотикопрофилактику: первое введение антибиотика в начале наркоза, до разреза кожи, и поддержание эффективной концентрации препарата в течение 12 ч после закрытия раны. Обычно показан цефалоспорин II-III поколения, амоксициллин + клавулановая кислота или тикарциллин + клавулановая кислота. При высоком риске инфекционных осложнений (хронические бронхолёгочные инфекции, инфекции мочевых путей, ослабленное состояние) используют более длительные схемы. После установления гистологического диагноза можно назначить лучевое лечение и химиотерапию.

Хирургическое лечение

При планировании нейрохирургического вмешательства важно учитывать локализацию опухоли, её структуру, кровоснабжение и характер роста. Необходимо оценить как непосредственный риск операции, так и долгосрочный прогноз. Риск операции особенно велик

у пожилых больных с глубинно или двусторонне расположенными опухолями и низким (менее 70) индексом Карновского.

Подготовка к операции.

В подавляющем большинстве случаев операции в нейроонкологии бывают плановыми, с предоперационной подготовкой, соответствующей общим хирургическим стандартам. Анестезия. Большинство нейрохирургических операций выполняют в условиях общей комбинированной анестезии с интубацией трахеи и ИВЛ, обеспечивающей полную неподвижность больного и релаксацию. В случае локализации опухоли около речевых зон можно использовать неинтубационный наркоз с пробуждением больного после трепанации для проведения электрофизиологических и нейропсихологических тестов, позволяющих определить допустимые границы резекции новообразования (обезболивание на этом этапе обеспечивают местной и регионарной анестезией). Местную комбинированную анестезию можно применять при стереотаксической биопсии. При вмешательствах на спинном мозге и патологии периферической нервной системы можно использовать различные виды спинального обезболивания (чаще комбинированную перидуральную анестезию). Хирургический доступ должен обеспечивать возможность удаления новообразования с минимальной травматизацией структур ЦНС или вообще без таковой. Широкие, экстенсивные доступы в настоящее время применяют редко: только в случае вовлечения соответствующих структур черепа и мягких тканей в опухолевый процесс («блок-резекция» злокачественных опухолей), а также при врастающих в кость менингиомах выпуклой поверхности и наружных отделов основания черепа. В этих случаях трепанацию стараются провести так, чтобы её границы на 5-10 мм превышали размеры опухоли во всех направлениях. В большинстве случаев с использованием современных технологий любую опухоль удаётся удалить из минимального доступа, обеспечивающего обнажение лишь части её поверхности.

Особенности хирургической техники.

Основная особенность при удалении опухолей в нейрохирургии - невозможность в подавляющем большинстве случаев применять в ходе операции принципы онкологической абластики, что обусловлено необходимостью сохранения прилежащих к опухоли структур. Поэтому удаление опухоли проводят путём фрагментирования различными инструментами (пинцетами, кусачками, вакуумным или ультразвуковым аспиратором и т.д.). Злокачественные опухоли изначально характеризуются инфильтративным ростом, при этом опухолевые клетки могут быть обнаружены и во внешне неизменённом веществе мозга на расстоянии до 5 см от основного опухолевого узла. В связи с этими факторами понятие радикальности удаления опухоли в нейрохирургии достаточно условно. Хирургическая техника удаления глиом зависит от отношения опухоли к функционально значимым зонам мозга и характера её роста. При отграниченных глиомах целью операции становится радикальное удаление опухоли. Желательно, чтобы доступ к опухоли осуществлялся в стороне от функционально значимых областей. При диффузно растущих опухолях стремление к радикализму за счёт удаления перитуморозной зоны мозга не оправдано, особенно при близости опухоли к функционально значимым зонам мозга. Для предупреждения травматизации мозга используют как предоперационную (с помощью функциональной МРТ), так и интраоперационную идентификацию моторно-сенсорной, зрительной коры, речевых центров и т.д. Для ориентации хирурга в пределах опухоли и прилежащих структурах мозга используют методы нейронавигации. При немозговых опухолях ЦНС (например, менингиомы, невриномы и др.) обычно сначала удаляют центральные отделы опухоли и лишь после уменьшения её объёма

постепенно мобилизуют и иссекают периферические, прилежащие к мозгу, отделы опухоли. При таких опухолях при возможности выполняют радикальное удаление новообразования. Для этой цели при локализации опухоли в области основания черепа используют достаточно сложные хирургические доступы, позволяющие исключить или минимизировать травму мозга. Характерная черта многих (но не всех) немозговых опухолей - наличие арахноидальной капсулы, расположенной между опухолью и мозгом. Наличие капсулы, особенно двухслойной (когда один из листков арахноидальной оболочки покрывает опухоль, а другой - мозг), значительно облегчает радикальное удаление новообразования. Однако при инфильтративных опухолях, включающих в свою структуру сосудистые и нервные образования, операцию ограничивают частичным удалением. При опухолях области «турецкого седла» чаще всего применяют трансназальный трансфеноидальный доступ, при котором со стороны полости носа последовательно вскрывают нижнюю, затем верхнюю стенку основной пазухи, служащей дном «турецкого седла». Опухоль обычно удаляют с использованием эндоскопа с различными насадками, позволяющими осмотреть полость «турецкого седла» под различным углом и манипулировать в ней различными инструментами. В редких случаях опухолей, поражающих скат (хордомы, хондросаркомы и др.), можно использовать трансоральный доступ. Для доступа к опухолям спинного мозга применяют либо резекционные доступы (ламинэктомия - удаление остистого отростка и задних отделов дужки позвонка, гемиламинэктомия - удаление одной половины дужки со стороны опухоли), либо костно-пластические - различные варианты ламинотомии с последующим восстановлением костных структур позвоночника. Опухоли спинного мозга, даже расположенные в его центральных отделах, иногда можно удалить. При диффузных инфильтративных спинальных новообразованиях проводят частичное удаление опухоли и декомпрессию поражённого отдела спинного мозга (в том числе с использованием методики декомпрессивной ламинотомии, когда задние дужки позвонков с остистыми отростками выдвигают и фиксируют на 0,5-1 см кзади, создавая дополнительное пространство для спинного мозга). После разреза кожи гемостаз обычно осуществляют с помощью специальных зажимов. В последние годы кость перед трепанацией скелетируют, костный лоскут выпиливают полностью, без сохранения питающей ножки. Этот этап операции выполняют с помощью пневматического (или электрического) трепана, иногда используют и традиционную технологию - соединение фрезевых отверстий с помощью проволочных пил Джигли. При костно-пластической ламинотомии дужки вместе с остистыми отростками позвонков выпиливают, сохраняя соединяющие их связки. Удаление опухоли выполняют под операционным микроскопом с использованием набора микрохирургических инструментов. Отличительная черта большинства инструментов - небольшой размер рабочей части и байонетная ручка, не затрудняющая обзор в узкой и глубокой ране. Значительно облегчает и ускоряет операцию применение ультразвукового аспиратора. В случае значительной кровоточивости ткани опухоли может потребоваться применение технологий, сберегающих кровь, в том числе аппаратной реинфузии эритроцитов. После удаления опухоли и осуществления гемостаза рану закрывают с обязательным герметичным зашиванием твёрдой мозговой оболочки и укладыванием на место костного лоскута. Если твёрдая мозговая оболочка была поражена опухолью, например менингиомой, её иссекают и герметично замещают дефект либо собственными тканями больного (свободным лоскутом надкостницы, фасции височной мышцы, широкой фасции бедра и др.), либо синтетическим протезом, обычно тефлоновым. Поражённую кость либо удаляют с одномоментным закрытием костного дефекта искусственным трансплантатом (полиметилметакрилатом, титаном и т.д.), либо костный лоскут

девитализируют (термически или радиационно), удаляют избыточные разрастания кости (гиперостоз) и укладывают на место. В редких случаях сохраняющегося после удаления опухоли отёка мозга костный лоскут удаляют и при небольших его размерах дополнительно проводят обширную декомпрессивную трепанацию, рассекают твёрдую мозговую оболочку, герметично закрывают получившийся дефект оболочки лоскутом надкостницы, широкой фасции бедра, синтетическим протезом или другим материалом. Мягкие ткани зашивают атрауматически. Под кожей обычно на сутки оставляют выведенный через контрапертуру активный дренаж. Если была вынужденно проведена декомпрессивная трепанация, после улучшения состояния больного выполняют пластическое закрытие костного дефекта.

Стереотаксическая биопсия.

В ситуациях, когда удаление опухоли не улучшает прогноз (например, при инфильтрации ствола мозга, подкорковых структур, при гермиоме, лимфоме и некоторых других новообразованиях), или при локализации новообразования в функционально значимых зонах мозга, когда удаление опухоли неизбежно влечёт инвалидизацию больного, для верификации гистологического диагноза и определения тактики комплексного лечения проводят биопсию ткани опухоли с использованием специальной стереотаксической технологии. Суть метода - введение тонкой биопсийной канюли с наружным диаметром 2-3 мм в заданную точку внутричерепного пространства по оптимальной, самой безопасной траектории. При так называемой рамной технологии на голове больного жёстко фиксируют специальную конструкцию - раму стереотаксического аппарата. После этого выполняют КТ или МРТ и рассчитывают траекторию инструмента в привязке к элементам рамы. Современная безрамная технология позволяет проводить стереотаксическую биопсию с использованием так называемой нейронавигации: траекторию введения биопсийной канюли в мозг определяют по реперным точкам на голове больного. Биопсийная канюля (канюля Насоляда) имеет тупой конец и узкое боковое окно с острыми краями. При создании разрежения в окно втягивается ткань опухоли, при повороте канюли ткань отсекается и извлекается. Риск осложнений не превышает 1%. Аспирационная биопсия острой иглой чревата большим риском осложнений и менее информативна, в нейрохирургии её не используют.

Послеоперационное ведение

После операции, помимо коррекции возможных нарушений гомеостаза и антибиотикопрофилактики, обычно продолжают назначение глюкокортикоидов (в течение 5-6 сут). Больным с дополнительными факторами риска тромбоэмболических осложнений проводят пневматическую компрессию или электростимуляцию мышц ног, с третьих суток после операции назначают препарат низкомолекулярного гепарина. Если операция сопровождалась существенной кровопотерей, назначают препараты железа (до нормализации содержания гемоглобина и железа сыворотки крови). У больных с эпилептическими припадками продолжают противосудорожную терапию. Активизацию больного после операции нужно проводить как можно раньше. При отсутствии грубых парезов и других противопоказаний на первые сутки после операции больным разрешают вставать с постели, ходить в туалет и по отделению. Снимают швы и выписывают больных из стационара обычно на восьмые сутки после операции.

Радиохирургия и радиотерапия

Различные методы лучевой терапии играют всё большую роль в лечении нейрохирургической патологии, становясь сегодня стандартом лечения различных заболеваний. Эти методы дополняют, а в части случаев заменяют нейрохирургические вмешательства.

Международная группа по изучению применения радиационной терапии в онкологии (RTOG) определила радиохирургический метод как прецизионное облучение небольших мишеней, локализуемых с помощью изображений высокого разрешения. Облучение, как правило, проводят однократно, при жёсткой фиксации в стереотаксической раме или фиксирующем устройстве другого типа в сочетании с системой навигации по изображениям, в качестве источников излучения используют линейные электронные или протонные ускорители и источники гамма-излучения ^{60}Co . Для обеспечения качественной медицинской помощи привлекают multidисциплинарную команду, состоящую из нейрохирурга, радиационного онколога и медицинского физика.

Биологические особенности стереотаксического облучения.

Биологическая эффективность однократного облучения обусловлена высоким градиентом биологически эквивалентной дозы излучения на границе патологического очага (гораздо более высоким, чем градиент физической дозы), а также относительно большей (по сравнению с фракционированным облучением) эффективностью воздействия на радиорезистентные опухолевые клетки, особенно находящиеся в условиях гипоксии. Однако по мере нарастания объёма облучения в силу физической природы формирования дозовых распределений объём нормальных тканей, получающих дозу, превосходящую толерантный уровень, также возрастает, что ограничивает область применения радиохирургического лечения. Принято считать, что однократное облучение нельзя применять при объёме мишени более 20 см^3 или диаметре более 3,5 см. В то же время однократное облучение не имеет важного достоинства фракционированной лучевой терапии, использующей различие во времени репарации нормальных и опухолевых клеток. Окончательный выбор метода лучевого лечения зависит от множества факторов в каждом конкретном случае. Важнейшее обстоятельство, вынуждающее применять фракционированное облучение, - близость к патологическому очагу критических структур. Нервные ткани относят к разряду последовательно реагирующих. Это значит, что в них слабо выражена зависимость толерантной дозы от объёма облучения. Однако при малых объёмах облучения такая зависимость существует. Например, для ствола головного мозга характерным объёмом считают 1 см^3 . В меньшем объёме критического органа доза может существенно превышать толерантный уровень.

Технические средства.

Радиохирургическое лечение предполагает наличие специальных средств точного определения мишени облучения и реализации плана облучения. Наличие МРТ-сканера необходимо для определения патологического очага. Современные системы планирования лучевой терапии осуществляют автоматическое совмещение медицинских изображений различных модальностей, что позволяет отображать контуры областей интереса, определённых по результатам МРТ или ПЭТ, поверх КТ-изображений, непосредственно используемых при дозиметрическом планировании. Стереотаксическую навигацию полей облучения можно осуществлять с помощью специальной рамы аналогичной стереотаксической либо безрамным методом, когда точное позиционирование полей облучения в процессе лечения осуществляют посредством автоматического совмещения использовавшихся для планирования данных с изображениями, получаемыми при лечении. Это могут быть ортогональные пары рентгеновских снимков. КТ-изображения на самом радиотерапевтическом аппарате или ультразвуковые изображения. При формировании дозовых распределений сложной формы используют несколько техник облучения. Исторически первым способом было облучение

круглыми полями при множестве направлений и изоцентров. Эту технологию применяют при использовании аппаратов типа «гамма-нож» и ускорителей с круглыми коллиматорами. Существенный прогресс в конформности облучения достигнут с внедрением динамических многолепестковых коллиматоров. Применяют 3 стандартные техники облучения.

- При многопольном статическом облучении конформности достигают за счёт большого количества полей. Эта техника проста, надёжна и даёт оптимальный результат при выпуклой форме мишени и близости к ней критических структур.

- Подвижное облучение с одновременным изменением формы поля «динамические арки» обеспечивает наибольшую конформность дозового распределения для выпуклых мишеней, но менее пригодно для обеспечения наивысшего градиента дозы в избранных направлениях.

- В случае сложных по форме мишеней с вогнутыми поверхностями и включёнными внутрь критическими структурами применяют облучение пучками модулированной интенсивности.

Широкое распространение в последние годы получили новые аппараты: «Кибернож» и «Томотерапия». Помимо электронных ускорителей, используют протонные и углеродные медицинские ускорители. При выборе разовой и суммарной очаговой дозы необходимо учитывать гистологические особенности новообразования, его расположение и объём. Повышенный риск развития острых и отсроченных лучевых реакций связан с наличием сопутствующих заболеваний соединительной ткани и других системных болезней (например, артериальной гипертензии, сахарного диабета, рассеянного склероза и пр.). В большинстве случаев при облучении интракраниальной патологии необходима верификация диагноза как минимум с помощью стереотаксической биопсии. Лишь в некоторых типичных случаях, при совпадении клинических данных и рентгенологической картины, возможно проведение облучения без предварительной верификации диагноза, например при диффузно растущих глиомах ствола головного мозга, некоторых вне мозговых опухолях основания черепа (в том числе менингиомах кавернозного синуса, невриномах слухового нерва), множественном метастатическом поражении головного мозга на фоне существующего рака, типичной картины первичной лимфомы ЦНС у больных с ВИЧ-инфекцией.

Стандартное фракционированное лечение первичных опухолей ЦНС проводят в режиме 1 раз в день, 5 раз в неделю с разовой дозой 1,8-2,0 Гр в день в течение 5-6 нед до суммарной очаговой дозы 50-60 Гр. Иногда применяют гипофракционирование по 5-7 Гр за фракцию до суммарной очаговой дозы 25-35 Гр или гиперфракционирование по 1,0-1,6 Гр 2-3 раза в день до суммарной очаговой дозы более 60 Гр.

При некоторых злокачественных опухолях применяют облучение всей головы (наиболее распространённые схемы - 10 раз по 3 Гр или 20 раз по 2 Гр), а при примитивных нейроэктодермальных опухолях - и всего спинного мозга с очаговой дозой 1,8-2-3,0 Гр в день до суммарной очаговой дозы соответственно 40-36-30 Гр. При радиохирургическом лечении используют однократное подведение дозы выше 12 Гр. Необходимое условие проведения радиохирургического лечения - относительно небольшие размеры объёмного образования, не превышающие 3,5 см в диаметре (до 20 мл в объёме), так как при облучении мишеней большего размера значительно возрастает риск развития ранних и отсроченных лучевых осложнений в виде лучевого некроза с выраженной реакцией окружающего мозгового вещества. Расположение патологического объёмного образования в непосредственной близости от функционально значимых структур может также ограничивать возможность однократного

применения высокой дозы ионизирующего излучения, что может обусловить выбор терапии в пользу фракционированного лечения, то есть лучевой терапии. Особенно чувствительны к ионизирующему излучению зрительные пути, разовая лучевая нагрузка на них, согласно международным рекомендациям, не должна превышать 8 Гр.

Противопоказание к проведению радиохирургии наличие быстро прогрессирующего неврологического дефицита, признаков внутричерепной гипертензии и симптомов выраженной дислокации срединных структур мозга.

Реакции и осложнения. Применение конформной стереотаксической радиотерапии и радиохирургии привело к значительному снижению риска возникновения различных реакций на облучение. Применение ионизирующего излучения, тем не менее, сопряжено с возникновением осложнений в 5-10% случаев.

Осложнения подразделяют на острые, подострые (возникающие через 4-6 нед после окончания курса) и отсроченные (отдалённые, через 2-3 года после облучения). Острые реакции связаны, как правило, с возникновением или усилением перитуморозного отёка, они регрессируют на фоне назначения глюкокортикоидов. Неэффективность консервативного лечения может быть связана с продолженным ростом опухоли, поэтому по показаниям следует выполнять контрольные исследования, не дожидаясь окончания курса облучения. Иногда, особенно при облучении значительных объёмов ткани, возникают общая слабость, изменения картины крови, тошнота и рвота. Последние особенно характерны при локализации патологического процесса в области задней черепной ямки. При значительных дозах могут возникать алоpecia, радиационный дерматит, отит, воспаление слизистых оболочек. Через 4-6 нед после облучения возможно ухудшение состояния, нарастание неврологической симптоматики, связанное с преходящей демиелинизацией вследствие поражения олигодендроцитов. Подобные нарушения купируются глюкокортикоидами, однако их необходимо дифференцировать с развитием рецидива основного заболевания. У части пациентов, особенно у детей и при больших объёмах облучения головного мозга, отсроченная реакция на облучение может проявляться в виде снижения памяти, ухудшения интеллектуальных способностей, а после облучения всей головы - в виде деменции. Выраженность таких эффектов лучевого лечения снижается с возрастом, детей в возрасте до 3 лет включительно не облучают. Иногда после облучения, чаще проведённого на фоне химиотерапии, развивается радиационный некроз мозга, клинически и по рентгенологическим характеристикам имитирующий рецидив основного заболевания. Дифференцировать продолженный рост опухоли от постлучевого некроза возможно, используя методики ПЭТ, МР-спектроскопии, КТ-перфузии и с помощью стереотаксической биопсии. Лечение лучевого некроза заключается в проведении глюкокортикоидной терапии. При её неэффективности, нарастании симптоматики и объёма патологических изменений показано удаление очага некроза хирургическим путём.

Этапы лучевой терапии

Лучевое лечение в настоящее время делят на несколько этапов.

- Фиксация на голове пациента стереотаксической рамы (при проведении радиохирургического лечения) или изготовление индивидуальной маски из специальных термопластических материалов (при проведении фракционированного лечения). Стереотаксическую раму жёстко фиксируют на голове больного, как правило, под местной анестезией, что позволяет исключить малейшую возможность изменения положения головы в процессе лечения и задаёт систему координат, в которой определяют положение

патологического очага в пространстве. При лечении детей или больных с неадекватным поведением местную анестезию дополняют внутривенной седацией.

- МРТ или КТ проводят после закрепления стереотаксической рамы на голове больного с использованием специальных локализаторов, прикрепляемых к раме. При радиотерапевтическом лечении МРТ проводят заранее. Локализаторы содержат метки, которые считывает система планирования, что обеспечивает привязку томографических координат к координатам рамы, а через раму и систему позиционирования - к изоцентру аппарата. Сканирование проводят в режимах, позволяющих получать тонкие, до 1 мм, срезы высокого качества.

- Планирование облучения осуществляют совместно с медицинскими физиками на рабочих станциях. Специализированные системы планирования имеют возможность накладывать контуры структур, полученных по данным МРТ, КТ и/или ангиографии, одна на другую и на их основании строить трёхмерные изображения мишени, моделировать дозовые распределения при различной технике облучения, позволяют отображать любые изодозовые кривые поверх томографических снимков как в двух-, так и в трёхмерном виде. Гистограммы «доза-объём» как для мишени, так и для критических структур (ствол головного мозга, зрительные пути, включая хиазму и зрительные нервы, гипофиз и т.п.), заданных и о контуренных врачом, используют для количественной оценки качества планов облучения и их оптимизации.

- После укладывания больного и контроля положения стереотаксически определённой мишени проводят непосредственно само облучение, занимающее от 15 мин до нескольких часов.

- В случае радиохирургии по окончании облучения фиксирующую раму снимают, раны обрабатывают, больного, как правило, отправляют домой. Химиотерапия - компонент комплексного лечения больных со злокачественными глиомами.

Наиболее распространённый режим химиотерапии анапластических астроцитарных и олигодендроглиальных глиом - так называемая комбинация РСУ [прокарбазин, ломустин (CCNU), винкристин]. Циклы химиотерапии повторяют каждые 6 нед, считая от первого дня каждого курса. Оценку эффективности комплексного лечения проводят после каждых 2-3 курсов химиотерапии по данным КТ и/или МРТ с контрастированием. Общая продолжительность комплексного лечения составляет около 1 года с момента операции (при отсутствии данных за прогрессирование опухоли в течение этого срока). Обычно проводят от 6 до 8 курсов химиотерапии. Применяют также модификации комбинации РСУ и некоторые другие режимы химиотерапии. Хорошо зарекомендовал себя в лечении анапластических глиом фотемустин. Монохимиотерапия фотемустинем заключается в проведении индукционного курса лечения с введением препарата еженедельно в течение первых 3 нед, а затем - поддерживающего лечения с введением препарата каждые 4-6 нед (в зависимости от гематологической токсичности) ещё 3-5 инфузий. Фотемустин особенно эффективен в отношении анапластической астроцитомы, анапластической олигодендроглиомы и анапластической олигоастроцитомы.

В середине 1990-х годов появился новый препарат - темозоломид, разработанный специально для лечения злокачественных глиом. Это пероральный препарат, наиболее часто применяемый в режиме монотерапии (по 150-200 мг/м², дни 1-5-й, циклы повторяются каждые 28 дней). Этот режим используют как один из основных при лечении рецидивов анапластической астроцитомы, анапластической олигодендроглиомы и олигоастроцитомы. При глиобластоме использование этого режима в качестве адъювантного после лучевой терапии НР

увеличивает выживаемость больных, но одновременное проведение лучевой и химиотерапии темозоломидом обеспечивает увеличение общей и 2-летней безрецидивной выживаемости. При глиобластоме, учитывая относительно невысокую эффективность химиотерапевтического лечения, чёткие стандарты терапии отсутствуют. Возможно применение химиотерапии на более поздних этапах лечения - при возникновении рецидива опухоли (после повторной операции или вместо неё). Можно использовать следующие режимы: комбинация карбоплатин + этопозид + нимустин (или кармустин, или ломустин, или фотемустин), карбоплатин + этопозид + нимустин. Такие курсы лечения проводят каждые 4-6 нед в зависимости от выраженности гематологической токсичности. Перспективными представляются комбинации с использованием темозоломида: темозоломид (по 150 мг/м², дни 1-5-й) + цисплатин (по 80 мг/м², первый день), темозоломид (по 100 мг/м², дни 1-5-й) + фотемустин (по 100 мг/м², первый день), темозоломид (по 150 мг/м², дни 1-5-й) + кармустин (по 100 мг/м², первый день). Помимо составляющей комплексного лечения, химиотерапию при глиомах можно использовать как единственный адъювантный метод лечения после удаления опухоли, а в случаях неоперабельных внутримозговых опухолей - в комбинации с лучевой терапией или в качестве единственного метода лечения.

В случаях первично-множественных опухолей, а также при большой распространённости опухоли с выраженными симптомами внутричерепной гипертензии химиотерапию можно использовать в качестве единственного, самостоятельного метода лечения.

Кроме того, в последние годы в научной литературе обсуждают вопрос о целесообразности проведения химиотерапии без лучевого лечения у больных с анапластическими олигодендроглиомами, относимыми к наиболее химиочувствительным глиомам (объективный ответ на лечение при неудаждённых опухолях составляет более 80%). Медуллобластома, пинеобластома и анапластическая пинеоцитома. Эти опухоли, встречающиеся значительно чаще в детском возрасте, - показание к обязательному включению в протокол лечения химиотерапии. После удаления медуллобластомы (и пинеобластомы) следует проводить лучевую терапию с облучением всего головного и спинного мозга (суммарная очаговая доза составляет 30-35 Гр и дополнительно на ложе опухоли - до 55 Гр), а затем, после восстановления показателей крови, проводить химиотерапию. Режим химиотерапии при медуллобластоме: цисплатин по 25 мг /м² - дни 1-4-й, этопозид по 80 мг /м² - дни 1-4-й, циклофосфамид по 600 мг/м² - день 4-й. Всего проводят 6 курсов лечения каждые 6 нед.

Первичные герминогенные опухоли ЦНС

Эффективность химиотерапии на основе производных платины у больных с первичными герминогенными опухолями ЦНС очень высока. Одним из вариантов рационального лечения больных с «чистыми» герминомами (после гистологической верификации диагноза и при условии нормальных титров α -фетопротеина и хорионического гонадотропина в сыворотке крови) в настоящее время служит комбинированное лечение - химиотерапия + лучевая терапия. Режим химиотерапии: цисплатин по 25 мг/м² - дни 1-4-й, этопозид по 80 мг/м² - дни 1-4-й. Такие курсы повторяют каждые 3-4 нед. После 2-3 курсов химиотерапии проводят контрольную КТ или МРТ (обычно выявляют полную регрессию опухоли). Затем проводят лучевую терапию с облучением всего головного мозга в суммарной очаговой дозе 24 Гр (фракциями по 2 Гр) и ещё 2-3 курса химиотерапии в том же режиме. При таком методе лечения снижается лучевая нагрузка (в сравнении с традиционным дозовым режимом лучевой

терапии первичной герминомы ЦНС), прежде всего на структуры хиазмально-селлярной области, где часто локализуется герминома, а также на структуры среднего мозга. Это позволяет снизить риск необратимых эндокринных, а также зрительных нарушений у данной группы больных. При первичных негерминогенных герминативно-клеточных опухолях ЦНС (с повышенными титрами α -фетопротеина и/или хорионического гонадотропина в сыворотке крови) наибольшее распространение получил протокол SIOP: химиотерапия в режиме цисплатин по 20 мг/м² - дни 1-5-й, этопозид по 80 мг/м² - дни 1-5-й, и фосфамид по 1000 мг/м² - дни 1-5-й. Такие курсы повторяют каждые 3-4 нед (всего 4-6 курсов), затем следует проведение лучевой терапии (обычно с облучением всего головного и спинного мозга в суммарной очаговой дозе 30-35 Гр и на ложе опухоли - до 55 Гр).

Первичная лимфома головного мозга

Раньше считали, что при этой патологии следует ограничиться проведением лучевой терапии. В последние 2 десятилетия показаны эффективность и влияние на выживаемость химиотерапии. Можно рекомендовать, например, следующий режим: кармустин (BCNU) по 100 мг/м² - первый день, тиотепа по 50 мг/м² - первый день, этопозид по 80 мг/м² - дни 1-5-й, метотрексат в высоких дозах (с кальция фолином) по 3-8 г/м² - день 14-й. Такие курсы повторяют каждые 3-4 нед. Режим лечения очень жёсткий, поэтому целесообразно его использование в условиях гематологического отделения. Важно, что использование химиотерапии до лучевой терапии в данной группе больных значительно улучшает прогноз. При пролактиномах, особенно небольших размеров (опухоли гипофиза менее 1 см в максимальном измерении называют микроаденомами), назначают агонисты дофамина (бромокриптин, каберголин и др.). Дозу подбирают индивидуально, она должна обеспечивать нормализацию содержания пролактина, при этом обычно достигают стабилизации или уменьшения размеров опухоли. Бромокриптин обычно назначают внутрь с 1,25 мг на ночь и увеличивают дозу на 1,25 мг каждые 3-4 дня до нормализации содержания пролактина, обычно эффективной дозой бывает 5-7,5 мг препарата в сутки. При необходимости назначения высоких доз препарата 50% следует принимать на ночь, остальные 50% - в 2-3 приёма в течение дня. Каберголин назначают внутрь с 0,25 мг 2 раза в нед, через 4 нед лечения контролируют содержание пролактина и при необходимости увеличивают дозу до 0,5 мг 2 раза в неделю и через 4 нед вновь контролируют концентрацию пролактина. Обычно эффективной дозой каберголина бывает 0,5-1 мг 2 раза в нед, при необходимости дозу постепенно можно увеличить до 1,5 мг 2 раза в неделю. При соматотропиномах можно использовать аналог соматостатина - октреотид (существуют различные формы для парентерального введения: от назначаемых в виде 3 инъекций в сутки до пролонгированных, вводимых от 1 раза в неделю до 1 раза в месяц). На фоне лечения препаратом содержание соматотропного гормона снижается более чем у 90% больных, причём у 2/3 - до нормальных значений, у 30% пациентов отмечают уменьшение размеров соматотропиномы. Однако высокая стоимость препарата пока ограничивает его применение. При адренкортикотропиномах медикаментозное лечение в целях снижения содержания кортизола назначают на время подготовки к операции, на период развития биохимической ремиссии после радиохирургии (при неэффективности других способов лечения) и в качестве самостоятельного метода. При медикаментозном лечении следует иметь в виду риск развития острой надпочечниковой недостаточности, поэтому необходимо медленное увеличение дозы препарата под биохимическим контролем функций надпочечников. Препарат выбора - кетоконазол, противогрибковое средство. Блокирует синтез стероидов в надпочечниках. Назначают с 200 мг внутрь 1 раз в сутки, дозу можно увеличивать

в зависимости от концентрации кортизола и 17-гидроксикортикостероидов в моче. Обычно эффективной дозой (разделённой на несколько приёмов) бывает 400-1200 мг кетоконазола в сутки. Назначение свыше 1 600 мг в сутки нецелесообразно. Эффективность (нормализация концентрации кортизола и 17-гидроксикортикостероидов в моче) - свыше 75%, со временем может уменьшаться. Аминоглутетимид ингибирует начальные этапы синтеза стероидов из холестерина. Назначают с 125-250 мг внутрь 1 раз в сутки, дозу корректируют в зависимости от концентрации кортизола и 17-гидроксикортикостероидов в моче, нецелесообразно назначать более 1000 мг в сутки. Эффективность - 50%, со временем уменьшается. В резистентных случаях можно использовать цитостатик митотан, ингибирующий синтез кортизола, но одновременно токсичный для клеток кортикального слоя надпочечников. Наконец, в резистентных ко всем видам лечения случаях выполняют двустороннюю адреналэктомию, после чего необходима постоянная замещающая терапия, и приблизительно у 20% больных развивается синдром Нельсона (выраженная гиперпигментация кожи).

ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ВЫПИСКИ

Больной подлежит наблюдению невролога и офтальмолога в поликлинике по месту жительства и в нейрохирургическом учреждении, где проводили операцию. Тактика диспансеризации зависит от гистологической природы и радикальности удаления опухоли. При опухолях высокой степени злокачественности осуществляют МРТ- или КТ-контроль каждые 3 мес (иногда чаще). При выявлении продолженного роста опухоли меняют схему химиотерапии и рассматривают вопрос о возможности повторного хирургического вмешательства. Лучевую терапию можно повторять не ранее 1 года после завершения первого курса. При опухолях низкой степени злокачественности МРТ- или КТ-контроль проводят обычно через 3, 6, 12 мес после операции, затем 1 раз в год до 5 лет, затем 1 раз в 2 года. В случае появления или усугубления тех или иных неврологических симптомов проводят внеплановое обследование, включая МРТ с контрастным усилением. Дексаметазон отменяют постепенно, обычно через 5-10 дней после операции или через 2 нед после завершения курса лучевой терапии. При быстро прогрессирующих злокачественных опухолях дексаметазон назначают пожизненно в дозе, обычно постепенно увеличивающейся, в зависимости от клинического эффекта. Эффективной суточной дозой дексаметазона чаще бывает 12, 16, 24 мг, при ухудшении состояния больного возможно увеличение дозы.

Противосудорожную терапию продолжают в зависимости от длительности существовавшего эпилептического синдрома. Если эта длительность не превышает 1 года, противосудорожное лечение продолжают в течение 1 года или более после последнего припадка, если превышает 1 год, то противосудорожную терапию продолжают в течение 3 лет и более после последнего припадка. Постепенную отмену препарата производят только после консультации нейрохирурга, МРТ - и ЭЭГ-контроля. По показаниям можно назначать седативные средства, антидепрессанты, препараты железа и т.д. Ноотропные, нейрометаболические, сосудистые препараты, биостимуляторы и церебролизин нейрохирургическим больным не назначают.

ТРУДОСПОСОБНОСТЬ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ И КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ

Факт нейроонкологического заболевания и выполненной по поводу него операции не считают самостоятельным основанием для установления группы нетрудоспособности, решение принимают в зависимости от выраженности неврологических дефектов. В большинстве случаев у нейроонкологических больных формируется ограничение трудоспособности той или иной

степени. При доброкачественных опухолях больные обычно возвращаются к работе по профессии через 1,5-2 мес после операции. При злокачественных опухолях той же локализации восстановление трудоспособности обычно происходит через 2-3 мес после операции, после завершения курса лучевой терапии.

ПРОГНОЗ

Прогноз при первичных опухолях головного и спинного мозга зависит от локализации и распространенности опухоли, своевременной диагностики, адекватности лечебных мероприятий и других факторов, но в первую очередь - от гистологической природы новообразования. Даже среди больных со злокачественными глиомами существует группа (сотни наблюдений) лиц, живущих в течение 15 лет и более с момента операции.

Астроцитома анапластическая. Медиана продолжительности жизни при условии комплексного лечения - около 3 лет для лиц моложе 40 лет, 2 года - для лиц от 40 до 60 лет, менее 1 года - для лиц старшего возраста. Средняя продолжительность жизни после операции составляет около 2,5 лет. Дальнейшая малигнизация опухоли (до глиобластомы) происходит в 45% случаев.

Астроцитома диффузная. Медиана продолжительности жизни больных около 8 лет. При макроскопически полном удалении вероятность рецидива в течение 10 лет не превышает 20%. При невозможности полного удаления в 70% случаев со временем происходит малигнизация опухоли (обычно возникает анапластическая астроцитома).

Астроцитома пилоцитарная. Полное удаление даёт практически 100% гарантию отсутствия рецидива, при этом нет необходимости в адъювантной терапии. В целом 5-летняя выживаемость достигает 95-100%, 10-летняя - 85%, 20-летняя - 70%.

Астроцитома субэпендимарная гигантоклеточная обычно ассоциирована с туберозным склерозом. После радикального удаления обычно не рецидивирует и на продолжительность жизни больного существенно не влияет.

Ганглиоглиома - бифракционная опухоль, состоящая из элементов ганглиоцитомы и пилоидной астроцитомы. Даже при неполном удалении лучевое лечение и химиотерапию не применяют, проводят динамическое наблюдение. Малигнизация происходит очень редко. Прогноз благоприятный, существенного влияния на продолжительность жизни опухоль не оказывает. Ганглиоцитома, по всей видимости, не опухоль, а своеобразный порок развития, нейрональная гетеротопия. Динамическое рентгенологическое наблюдение за неоперированными больными на протяжении нескольких лет зачастую не выявляет признаков роста новообразования.

Герминома. Удаление опухоли не улучшает прогноз. Лечение после верификации гистологического диагноза - лучевая, химиотерапия или их сочетание. Ремиссии достигают практически в 100% случаев, излечения - в большинстве.

Глиобластома. Медиана продолжительности жизни для больных моложе 40 лет составляет около 16 мес, для остальных - менее 1 года. Двухлетняя выживаемость составляет менее 10%, а 5-летняя - около 2%. Прогноз для больных старше 65 лет очень плохой.

Глиоматоз мозга характеризуется диффузной инфильтрацией мозга опухолевыми клетками глиального происхождения. Прогноз плохой, более половины больных погибают в течение 1 года. Специфического лечения не существует, после верификации диагноза, как правило, проводят дистанционную телегамматерапию, несколько увеличивающую среднюю продолжительность жизни.

Лимфома. Медиана продолжительности жизни больного без лечения составляет около 7

нед. Диагноз верифицируют посредством стереотаксической биопсии. Удаление опухоли не улучшает прогноз. Лучевая терапия приводит к временному уменьшению размера опухоли и клиническому улучшению практически в 100% случаев, но медиана продолжительности жизни составляет около 1 года. Полихимиотерапия обеспечивает медиану выживаемости свыше 3 лет.

Медуллобластома. После удаления опухоли с последующей лучевой химиотерапией 10-летняя выживаемость составляет около 50%. Менингиома. Пятилетняя выживаемость оперируемых в настоящее время больных составляет около 92%. Вероятность рецидива доброкачественной менингиомы в течение 15 лет после операции колеблется от 4% после полного до 80% после неполного удаления опухоли, в среднем составляет около 20%. Послеоперационная летальность (от 0 до 5%) зависит от локализации менингиомы.

Олигоастроцитомы. Медиана продолжительности жизни больных около 7 лет.

Олигоастроцитомы анапластические. Медиана продолжительности жизни больных около 5 лет. Прогноз более благоприятен у лиц молодого возраста и при полном удалении опухоли.

Олигодендроглиомы. Медиана продолжительности жизни больных около 6 лет.

Олигодендроглиомы анапластические. Медиана продолжительности жизни больных около 2,5 лет.

Ольфакторная нейробластома (эстезионейробластома). После радикального удаления опухоли, лучевой и химиотерапии 5-летняя выживаемость составляет около 50%.

Плеоморфная ксантоастроцитомы. 5-летняя выживаемость при тотальном удалении составляет 80%, 10-летняя - 70%.

Субэпендимомы прогностически благоприятны. Опухоли боковых желудочков в большинстве случаев можно удалить тотально. Полное удаление опухолей, исходящих из дна IV желудочка, часто бывает невозможным, однако темп роста этих опухолей крайне низок, в связи с чем безрецидивный период может быть достаточно продолжительным.

Хориоидпапилломы. В большинстве случаев доброкачественная, медленно растущая опухоль. При радикальном удалении или радиохирургическом лечении прогноз вполне благоприятный. Около 80% хориоидпапиллом встречаются в первые 5 лет жизни.

Хориоидкарциномы - злокачественная опухоль сосудистых сплетений, локализующаяся преимущественно в боковых желудочках и инфильтрирующая прилежащие структуры мозга. Прогностически неблагоприятна. Сроки жизни больных с хориоидкарциномами в среднем не превышают 1,5 лет.

Шваннома (невринома, неврилеммома). Вероятность рецидива после полного удаления составляет от 1 до 5% в зависимости от исходного размера опухоли.

Эпендимомы и анапластические эпендимомы. Прогноз зависит в первую очередь от радикальности операции, даже гистологическая злокачественность опухоли имеет меньшее значение. 5-летняя выживаемость больных с эпендимомами превышает 50% для детей старше 3 лет, 70% - для взрослых. Риск рецидива опухоли существенно снижается после 2 лет, прошедших с момента операции.

ВТОРИЧНЫЕ (МЕТАСТАТИЧЕСКИЕ) ОПУХОЛИ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболеваемость составляет 14-16 случаев на 100 000 населения в год. Структура заболеваемости в разных странах и регионах варьирует и зависит от общей онкологической заболеваемости. В развивающихся странах заболеваемость ниже, поскольку не получающие адекватного лечения по поводу первичного очага больные реже доживают до метастазов в ЦНС.

ПРОФИЛАКТИКА Профилактика вторичных опухолей ЦНС состоит в своевременном выявлении и адекватном лечении по поводу первичной опухоли. При мелкоклеточном раке

лёгкого часто проводят профилактическое облучение головы (что уменьшает количество метастазов в ЦНС, но не влияет на показатель выживаемости).

СКРИНИНГ Специальный скрининг вторичных опухолей ЦНС обычно не проводят, если алгоритм диагностики первичного онкологического процесса не включает гаммасцинтиграфию или ПЭТ. При диспансеризации онкологических больных основанием для направления на МРТ, КТ с контрастным усилением и консультацию нейрохирурга бывает выявление неврологической симптоматики и застойных явлений на глазном дне.

КЛАССИФИКАЦИЯ Большинство метастатических опухолей ЦНС бывают внутримозговыми, их классифицируют по поражённым долям мозга. В более редких случаях метастатического поражения костей черепа, позвоночника и оболочек мозга классификацию осуществляют по поражённой анатомической области (кости, позвонку, желудочкам мозга, мозговым оболочкам, цистернам и т.д.).

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ у взрослых чаще всего (примерно в 40% случаев) встречаются метастазы рака лёгкого (чаще мелкоклеточного), затем рака молочной железы (10%), почечноклеточного рака (7%), рака ЖКТ (6%) и меланомы (от 3 до 15% в разных странах, в Европе - около 5%). Доля метастазов в ЦНС всех остальных опухолей не превышает 15%. Среди источников метастазов в позвоночник, помимо вышеуказанных, относительно часто встречаются опухоли простаты (9%), щитовидной железы (6%) и системной лимфомы (6%). У детей чаще всего обнаруживают метастазы нейробластомы, рабдомиосаркомы и опухоли Вильмса (нефробластомы). В 10-15% случаев источник метастазирования в ЦНС выявить не удаётся. Путь метастазирования - преимущественно гематогенный. Из узла в пределах ЦНС могут возникать вторичные метастазы по ликворным, периваскулярным пространствам и мозговым оболочкам. Патогенез симптомов тот же, что и при первичных опухолях ЦНС.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина, как и при первичных опухолях ЦНС, складывается из местных (локальных) симптомов, симптомов «на отдалении» и общемозговых. Конкретное сочетание симптомов обусловлено в первую очередь локализацией, размерами опухоли и выраженностью перитуморозного отёка. Интракраниальные метастазы могут локализоваться в различных анатомических образованиях мозга: в паренхиме, твёрдой или мягкой мозговой оболочке, субарахноидальном пространстве и желудочках мозга. Карциномы и саркомы чаще метастазируют в паренхиму мозга, метастазы при лейкозах преимущественно поражают мягкие мозговые оболочки, карциномы молочной железы имеют тенденцию к метастазированию в твёрдую мозговую оболочку с распространением в ткань мозга. Карциномы простаты чаще всего метастазируют в кости черепа и позвоночник, но могут давать метастазы как в головной, так и в спинной мозг. Метастаз рака простаты в кости черепа может имитировать менингиому с гиперостозом. Большинство метастазов поражает белое вещество больших полушарий. Метастазы в ствол мозга и спинной мозг редки. Спинальные экстрадуральные метастазы развиваются примерно у 10% онкологических больных. Могут локализоваться в любом отделе позвоночника, приблизительно в 50% случаев страдает самый протяжённый грудной отдел. В клинической картине при метастазах в позвоночник доминирует болевой синдром (бывает первым симптомом в 95% случаев, в дальнейшем появляется у всех больных). Характерно неуклонное нарастание выраженности болей с последующим присоединением слабости в ногах, нарушения чувствительности и тазовых функций. Изредка заболевание манифестирует резкой болью, вызванной патологическим переломом поражённого позвонка, в этом случае одновременно с болью обычно развиваются и неврологические нарушения.

ДИАГНОСТИКА

Как и при первичных опухолях ЦНС, основанием для проведения диагностики становится появление тех или иных неврологических симптомов. Первый этап - неврологическое исследование, обязательно включающее оценку распространённости онкологического процесса и общей тяжести состояния больного по шкале Карновского. Основным диагностическим методом служит МРТ с контрастированием. Для оценки костных изменений обычно проводят спондилографию и КТ. Для принятия решения об оптимальной тактике лечения необходима верификация степени распространения онкологического процесса, включающая радиоизотопное сканирование костей скелета, рентгеновское (включая КТ) и/или ультразвуковое исследование щитовидной железы, органов грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза.

Дифференциальная диагностика

Вторичные опухоли головного мозга необходимо дифференцировать с первичными, а также с абсцессами, гематомами, паразитами, лейкоэнцефалопатией, рассеянным склерозом и другими процессами. С учётом того, что на момент появления неврологической симптоматики у 85% больных есть онкологический анамнез, диагностика, как правило, не вызывает сомнений. В сложных случаях проводят стереотаксическую или открытую биопсию.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение больных с метастатическим поражением ЦНС должно быть комплексным. Выявление множественного метастатического поражения внутренних органов не считают однозначным противопоказанием для хирургического или другого лечения опухоли ЦНС. Хирургическое вмешательство бывает эффективным методом при многих видах метастазов и методом выбора лечения радиорезистентных опухолей. Современные технические возможности позволяют проводить раннюю диагностику и лечение мелких метастазов. Для принятия решения о показаниях к операции необходимо оценить общее состояние больного (чем ниже индекс Карновского, тем больше риск и меньше эффективность операции), техническую возможность удаления метастаза (или метастазов) без дополнительной инвалидизации больного, а также возможность и перспективы комплексного лечения при наличии метастатического поражения других органов и систем. Удаление метастатических опухолей выполняют обычно по тем же принципам, что и остальных опухолей ЦНС. Увеличить абластичность операции можно за счёт облучения ложа опухоли расфокусированным лучом лазера мощностью 40-80 Вт. Ведут экспериментальные работы по интраоперационной фотодинамической терапии. Эффективность всех указанных методик не доказана.

Лучевая терапия

При метастатических опухолях в большинстве случаев необходимо облучение всего мозга в сочетании с облучением зоны удалённой опухоли. В последнее время при наличии глубоко расположенных и/или множественных метастазов небольших размеров применяют радиохирургическое лечение либо в сочетании с облучением всего мозга, либо без такового.

Химиотерапия

Выбор схемы химиотерапии зависит от характера первичного источника метастазирования. Необходим учёт проникновения препаратов через гематоэнцефалический барьер.

Симптоматическое лечение

Симптоматическое лечение при метастазах в мозг проводят по тем же принципам, что и лечение первичных опухолей: применяют противоотёчную терапию глюкокортикоидами,

возможно назначение осмотических диуретиков. При эпилептических припадках, возникающих у 20% больных, назначают антиконвульсанты.

Алгоритм лечения метастатических опухолей

При выявлении солитарного метастаза в головной или спинной мозг показано его удаление с последующим лучевым лечением и (по показаниям) химиотерапией. Наличие метастазов в другие органы не считают абсолютным противопоказанием к операции, в принятии решения учитывают тяжесть состояния больного и возможность дальнейшего комплексного лечения. Альтернативой прямой операции служит радиохирургия. При выявлении 2 или 3 метастазов, расположенных в поверхностных отделах полушарий мозга, также возможно хирургическое вмешательство (одномоментное или многоэтапное). При множественных метастазах или метастазах, расположенных в области жизненно важных структур, оптимальным методом лечения служит радиохирургия, часто в комбинации с облучением всего мозга.

Применяемые сегодня способы лечения спинальных метастазов существенно не увеличивают продолжительность жизни больных. Радикальное абластичное удаление метастаза или первично-злокачественной опухоли позвонка, через отверстие которого проходят спинной мозг и нервные корешки, практически никогда не бывает возможным. Целью лечения становится улучшение качества жизни за счёт уменьшения болей и (при возможности) неврологического дефицита, но чем грубее выражена неврологическая симптоматика, тем меньше шансов на её регресс в результате операции. Для уменьшения субъективизма в определении показаний к тем или иным видам лечения спинальных метастазов используют показатель ожидаемой продолжительности жизни и прогностические шкалы для больных с метастазами в позвоночник, наибольшее распространение получила шкала Tokuhashi.

Шкала Tokuhashi

Общее состояние (по шкале Карновского)

- ☐ плохое состояние (10% - 40%)
- ☐ удовлетворительное состояние (50% - 70%)
- ☐ хорошее состояние (80% - 100%)

Количество экстрапозвоночных метастазов

- ☐ ≥ 3
- ☐ 2
- ☐ 1

Количество поражённых тел позвонков

- ☐ ≥ 3
- ☐ 2
- ☐ 1

Метастазы во внутренние органы

- ☐ невозможно удалить
- ☐ возможно удалить
- ☐ нет

Первичный очаг

- ☐ лёгкие, остеосаркома, желудок, мочевого пузыря, пищевод, поджелудочная железа

- ☐ печень, желчный пузырь, не верифицированный
- ☐ другие
- ☐ почки, мочеточники
- ☐ прямая кишка
- ☐ щитовидная железа, молочная железа, простата, саркома мягких тканей

Паралич

- ☐ параплегия с полным нарушением чувствительности (клиника полного поперечного поражения спинного мозга)
- ☐ параплегия с частичными чувствительными нарушениями
- ☐ парапарез с выраженным нарушением двигательных функций
- ☐ парапарез с незначительным ограничением двигательных функций
- ☐ отсутствие неврологических

Примечание. Сумма баллов равная 12-15 позволяет предсказать длительность выживания свыше 1 года; 9-11 - свыше 6 мес; 0-8 - менее 6 мес.

При сумме баллов 9 и выше показана попытка максимально радикального удаления опухоли с замещением удалённого позвонка или позвонков специальной конструкцией, включающей межтеловой имплант (прочную сетчатую пустотелую конструкцию, чаще титановую, заполняемую костной крошкой из гребня подвздошной кости или ребра) и фиксирующую систему, чаще транспедикулярную, исключающую подвижность в данном сегменте позвоночника до формирования прочного костного блока. При сумме баллов от 8 до 5 показано паллиативное вмешательство - стабилизация поражённого позвонка или позвонков, при необходимости дополняемая декомпрессивной операцией (ламинэктомией и/или частичным удалением опухоли).

Особенно перспективна в таких ситуациях чрескожная вертебропластика - введение быстро твердеющего полимера в разрушенный метастазом позвонок, что обеспечивает стабильность позвоночника и приводит к уменьшению или исчезновению болевого синдрома. Вертебропластика - минимально инвазивное вмешательство, проводимое в условиях местной анестезии; обычно через несколько часов больного можно выписать домой. Частота осложнений минимальна, но в 1-2% случаев происходит вытекание полимера через разрушенную кость в позвоночный канал, что может привести к дополнительному сдавлению спинного мозга и потребовать срочной операции - удаления излишка полимера. Поэтому вертебропластику можно выполнять только в тех учреждениях, где есть возможность при необходимости провести экстренное прямое хирургическое вмешательство. При сумме баллов 4 и ниже хирургические методы лечения не показаны, таким больным рекомендована симптоматическая терапия.

Дальнейшее ведение

Больной находится под наблюдением онколога, невролога и офтальмолога в лечебном учреждении (онкологическом диспансере или поликлинике) по месту жительства и в нейрохирургическом учреждении, где проводили операцию. При солитарном удалённом метастазе дексаметазон отменяют постепенно, обычно через 5-10 дней после операции или через 2 нед после завершения курса лучевой терапии. При множественном инкурабельном метастатическом поражении ЦНС дексаметазон назначают пожизненно.

Противосудорожную терапию продолжают в зависимости от длительности

существовавшего эпилептического синдрома. Если эта длительность не превышает 1 года, противосудорожное лечение продолжают в течение 1 года или более после последнего припадка, если превышает 1 год, то противосудорожную терапию продолжают в течение 3 лет или более после последнего припадка. Постепенную отмену препарата проводят только после консультации нейрохирурга, МРТ- и ЭЭГ-контроля. По показаниям можно назначать седативные средства, антидепрессанты, препараты железа и т.д. Примерные сроки нетрудоспособности определить невозможно. При солитарном метастазе и удалённом первичном очаге больные обычно могут вернуться к работе по профессии через 2-3 мес после операции, после завершения курса лучевой терапии. При множественных метастатических опухолях, приведших к инвалидизации ещё до операции, прогноз в плане восстановления трудоспособности плохой.

ПРОГНОЗ

Прогноз зависит от локализации, количества метастазов, адекватности лечебных мероприятий и других факторов, но в первую очередь - от гистологической природы первичного очага. В целом медиана продолжительности жизни у больных с диагностированными метастазами в ЦНС без лечения составляет менее 3 мес, при лучевой терапии без операции - около 4 мес, по радиохирургии статистически достоверных данных нет, при условии комплексного (включая операцию) лечения превышает 2 года.

Шкала Карновского

Оценка, %	Функциональная активность
100	Нормальная; жалоб и симптомов заболевания нет
90	Способен к нормальной деятельности; незначительные симптомы заболевания
80	Нормальная деятельность с усилием; присутствуют те или иные симптомы заболевания
70	Способен к самообслуживанию; способность к нормальной деятельности утрачена
60	Самообслуживание возможно, иногда требуется посторонняя помощь
50	Способность к самообслуживанию утрачена, требуется медицинская помощь
40	Инвалид; нуждается в специализированной помощи и уходе
30	Тяжелая инвалидность; нуждается в госпитализации
20	Состояние крайне тяжелое; нуждается в госпитализации и интенсивной терапии
10	Терминальное состояние
0	Смерть

3. Объекты исследования, оборудование, материалы и наглядные пособия

1. Демонстрационные материалы, включенные в обучающую программу (таблицы, схемы).
2. Тесты первого уровня для определения исходного уровня знаний студентов, тесты второго уровня для оценки конечного уровня знаний.
4. Тематические больные.
5. Ситуационные задачи и эталоны ответов к ним.

4. Задание на работу (рабочее задание)

4.1. Перед занятием по данной теме студент должен прочитать соответствующие разделы по тематике занятия, чтобы написать тесты 1 уровня:

1. Опухоли головного мозга: классификация, клиника, диагностика; суб- и супратенториальные опухоли, особенности течения.
2. Опухоли спинного мозга: клиника, диагностика; экстра- и интрамедуллярные опухоли спинного мозга.
3. Параклинические методы.
4. Показания и принципы оперативных вмешательств при опухолях головного и спинного мозга.

4.2. В процессе занятия студент должен исследовать пациентов и овладеть практическими навыками выявления неврологических нарушений у пациентов с опухолями головного и спинного мозга.

4.3. В конце занятия:

Отвечать на вопросы, решать тесты 2 уровня и клинические ситуационные задачи.

5. Ход работы (порядок выполнения работы)

I Этап. Проверка исходного уровня знаний студентов проводится с помощью тестов 1-го уровня в форме письменного ответа на конкретные вопросы по теме.

II Этап. Разбор основных положений темы (характерные жалобы больных, механизм их возникновения, особенности анамнеза, клинические методы исследования). Устный опрос, ответы на вопросы самоконтроля.

III Этап. Клинический разбор больного. Выявление и детализация жалоб больного, сбор анамнеза. Общий осмотр больного и выявление характерных проявлений основного заболевания.

IV Этап. Работа студентов с тематическими больными (1:1), отработка практических умений. Преподаватель поочередно контролирует студентов.

V Этап. Контроль конечного уровня знаний студентов осуществляется с помощью тестов второго уровня и решения клинических задач.

В заключение занятия выставляется оценка, дается домашнее задание с установкой основной цели и указывается литература, необходимая для подготовки.

6. Содержание отчета

Карта курации пациента, тесты 2 уровня, решение клинических задач.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Неврология и нейрохирургия: учебник. В 2 томах. Том 1. Неврология. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 624 с.: ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970426043.html?SSr=17013354302031c42a27570>
2. Неврология и нейрохирургия: учебник. В 2 томах. Том 2. Нейрохирургия. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 424 с.: ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970426050.html?SSr=17013354302031c42a27570>
3. Нейрохирургия: учебник. Можаяев С.В., Скоромец А.А., Скоромец Т.А. - 2-е изд., перераб. и доп. 2009. - 480 с.: ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970409220.html?SSr=17013354302031c42a27570>
4. А.С. Никифоров, Е.И. Гусев. Общая неврология : учебное пособие. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 720 с. : ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970405154.html?SSr=17013354302031c42a27570>
5. А. С. Никифоров, Е. И. Гусев. Общая неврология / А. С. Никифоров, Е. И. Гусев. - 2-е изд.,

испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 704 с. : ил.

<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970426616.html?SSr=17013354302031c42a27570>

6. Функционально-клиническая анатомия головного мозга : учебное пособие / И. В. Гайворонский, А. И. Гайворонский, С. Е. Байбаков.- СПб. : СпецЛит, 2010. - 216 с.: ил

<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785299004328.html?SSr=17013354302031c42a27570>

7. Церебральный инсульт. Нейровизуализация в диагностике и оценке эффективности различных методов лечения: атлас исследований. Новикова Л.Б., Сайфуллина Э.И., Скоромец А.А. 2012. - 152 с.: ил.

<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970421871.html?SSr=17013354302031c42a27570>

8. Триумфов, А.В. Топическая диагностика заболеваний нервной системы : краткое руководство / А. В. Триумфов .— 15-е изд. — М. : МЕДпресс-информ, 2007 .— 264 с. : ил. (2 шт)

9. Баркер, Barker R.A. Наглядная неврология / Р. Баркер, С. Барази, М.Нил;пер. пер. с англ. Левицкого Г.Н.; под ред.Скворцовой В.И. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005 .— 136с. — (Экзамен на отлично) (29 шт.).

Клиническое практическое занятие №16.

Черепная и спинальная травмы.

Цель клинического практического занятия и его учебно-целевые задачи.

Цель: Опираясь на знание анатомии и физиологии, знаний и навыков клинического обследования больного, полученных при изучении пропедевтики внутренних болезней, сформировать умение выявить и оценить клинические симптомы нарушения функций нервной системы и окружающих тканей при травматическом поражении, правильно выбрать тактику оказания первой помощи и стратегию дальнейшего ведения больных.

Задачи:

1. Овладение приемами клинической диагностики ранних, минимально выраженных нарушений, так как ургентная патология имеет тенденцию к лавинообразному развитию и нарастанию клинической симптоматики при наиболее тяжелых формах – компрессии.
2. Изучение дислокационно-компрессионных синдромов: тенториального и вклинения структур продолговатого мозга в большое затылочное отверстие.
- 3.

2. Общие положения (теоретические сведения)

Травматизм, прежде всего черепно-мозговой, в конце XX в. стал актуальной проблемой не только здравоохранения, но и любой общественной системы в целом. Повреждение мозга - одна из главных причин смертности и инвалидизации населения, а у лиц молодого возраста им принадлежит трагическое 1-е место. Частота ЧМТ в среднем составляет 3-4 на 1000 населения. Причины черепно-мозгового травматизма значительно различаются в зависимости от социальных, географических, погодных, демографических и иных факторов. Ежегодно в России ЧМТ получают около 600 000 человек. Из них 50 000 погибают, а ещё 50 000 становятся официальными инвалидами. Количество инвалидов вследствие повреждений мозга к концу XX в. достигло в России 2 млн человек.

Принципы классификации черепно-мозговой травмы

Классификация ЧМТ должна быть многогранной и отражать современные реалии этой сложной проблемы. Классификацию ЧМТ основывают на её биомеханике, виде, типе, характере, форме, тяжести повреждений, клинической фазе, периоде течения, а также исходе травмы.

По биомеханике различают следующие виды ЧМТ:

- ударно-противоударную (ударная волна, распространяющаяся от места приложения травмирующего агента к голове через мозг к противоположному полюсу с быстрыми перепадами давлений в местах удара и противоудара);
- ускорения-замедления (перемещение и ротация массивных больших полушарий относительно более фиксированного ствола мозга);
- сочетанную (когда одновременно воздействуют оба механизма). По виду повреждения:
 - очаговые, обусловленные преимущественно ударно-противоударной травмой (характеризуются локальными макроструктурными повреждениями мозгового вещества различной степени тяжести, включая участки разрушения с образованием детрита, геморрагического пропитывания мозговой ткани, точечные, мелко- и крупноочаговые кровоизлияния в месте удара, противоудара, по ходу ударной волны);
 - диффузные, обусловленные преимущественно травмой ускорения-замедления (характеризующиеся натяжением и распространёнными первичными и вторичными разрывами

аксонов в семиовальном центре, подкорковых образованиях, мозолистом теле, стволе мозга, а также точечными и мелкоочаговыми кровоизлияниями в этих же структурах);

- сочетанные, когда одновременно выявляют очаговые и диффузные повреждения головного мозга.

По генезу поражения:

- первичные поражения: очаговые ушибы и размозжения мозга, диффузные аксональные повреждения, первичные внутричерепные гематомы, разрывы ствола, множественные внутримозговые геморрагии;

- вторичные поражения: <7 за счёт вторичных внутричерепных факторов: отсроченных гематом (эпидуральных, субдуральных, внутримозговых), нарушения гемо- и ликвороциркуляции. В результате субарахноидального или внутрижелудочкового кровоизлияния, увеличения объёма мозга или его набухания вследствие отёка, гиперемии или венозного полнокровия, внутричерепной инфекции и др.; <7 за счёт вторичных внечерепных факторов : артериальной гипотензии, гипо- ксемии, гиперкапнии, анемии и др.

По типу ЧМТ:

- изолированная (если отсутствуют какие-либо внечерепные повреждения);
- сочетанная (если механическая энергия одновременно вызывает внечерепные повреждения);
- комбинированная (если одновременно воздействуют различные виды энергии: механическая и термическая или лучевая или химическая).

По характеру с учётом опасности инфицирования внутричерепного содержимого:

- закрытая - повреждения без нарушения целостности покровов головы либо с поверхностными ранами мягких тканей без повреждения апоневроза; переломы костей свода черепа, не сопровождающиеся ранением прилежащих мягких тканей и апоневроза;
- открытая - при наличии ран мягких покровов головы. С повреждением апоневроза, либо перелом костей свода черепа с повреждением прилежащих мягких тканей, либо перелом основания черепа, сопровождающийся кровотечением или ликвореей (из носа или уха); при целостности твёрдой мозговой оболочки открытую ЧМТ относят к непроникающей, а при нарушении её целостности - к проникающей.

По тяжести ЧМТ делят на 3 степени: лёгкую, средней тяжести и тяжёлую.

При соотношении этой рубрикации со шкалой комы Глазго лёгкую ЧМТ оценивают в 13-15, среднетяжёлую - в 9-12, тяжёлую - в 8 баллов и менее.

К лёгкой ЧМТ относят сотрясение и ушиб мозга лёгкой степени, к среднетяжёлой - ушиб мозга средней степени, подострое и хроническое сдавление мозга, к тяжёлой - ушиб мозга тяжёлой степени, диффузное аксональное повреждение и острое сдавление мозга.

По механизму возникновения ЧМТ:

- первичная (когда воздействие травмирующей механической энергии на мозг не обусловлено какой-либо предшествующей церебральной или внецеребральной катастрофой);
- вторичная (когда воздействие травмирующей механической энергии на мозг происходит вследствие предшествующей церебральной катастрофы, обусловившей падение, например, при инсульте или эпилептическом припадке; либо внецеребральной катастрофы, например падение вследствие обширного инфаркта миокарда, острой гипоксии, коллапса).

ЧМТ у одного и того же субъекта может происходить впервые и повторно (дважды, трижды).

Выделяют следующие клинические формы ЧМТ:

- сотрясение мозга;

- ушиб мозга лёгкой степени;
- ушиб мозга средней степени;
- ушиб мозга тяжёлой степени;
- диффузное аксональное повреждение;
- сдавление мозга.

В течении ЧМТ выделяют 3 базисных периода: острый, промежуточный и отдалённый. Временная протяжённость периодов течения ЧМТ варьирует главным образом в зависимости от клинической формы ЧМТ: острого - от 2 до 10 нед, промежуточного - от 2 до 6 мес, отдалённого при клиническом выздоровлении - до 2 лет

Сотрясение головного мозга

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ Сотрясение головного мозга по частоте занимает 1 -е место в структуре черепно-мозгового травматизма - 70-80% пострадавших с ЧМТ. В абсолютных значениях количество пострадавших с сотрясением мозга ежегодно достигает в России 350 000-400 000 человек.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА Сотрясение головного мозга характеризуется кратковременным угнетением сознания - от нескольких секунд до нескольких минут, чаще в пределах оглушения (сопора). Иногда нарушения сознания трудноуловимы или даже отсутствуют. Ретроградную, конградную и антероградную амнезию выявляют только на очень узкий период событий. Сразу после ЧМТ возможны однократная рвота, некоторое учащение дыхания, учащение или замедление пульса, но эти показатели вскоре нормализуются. Артериальное давление быстро возвращается в пределы физиологической нормы, однако в части случаев может более стойко повышаться, особенно при отягощённости анамнеза гипертоническими реакциями или гипертонической болезнью. Это обусловлено не только самой травмой, но и сопровождающими её стрессовыми факторами. Температура тела при сотрясении мозга остаётся нормальной. Характерна «игра вазомоторов» (побледнение лица сменяется его гиперемией). По восстановлении сознания типичны жалобы на головную боль, головокружение, слабость, шум в ушах, приливы крови к лицу, потливость и другие вегетативные явления, чувство дискомфорта и нарушение сна. Отмечают боли при движении глаз, расхождение глазных яблок при попытке чтения, вестибулярную гиперестезию. В первые часы после травмы возможно быстро проходящее лёгкое расширение или сужение обоих зрачков при сохранении живых реакций на свет. В неврологическом статусе нередко выявляют лабильную, мягкую, пёструю асимметрию сухожильных и кожных рефлексов, мелкий горизонтальный нистагм в крайних отведениях глаз, лёгкие оболочечные симптомы, исчезающие в течение первых 3, реже 7 сут. При сотрясении головного мозга общее состояние пострадавших обычно быстро улучшается в течение 1-й, реже 3-й нед после ЧМТ. Остаются преимущественно астенические явления. Следует, однако, учитывать, что головные боли и другая субъективная симптоматика при сотрясении головного мозга могут держаться и значительно дольше по разным причинам.

Клиническая картина сотрясения головного мозга во многом зависит от возрастных факторов.

- у детей грудного и раннего возраста сотрясение мозга часто протекает без нарушения сознания и клинически характеризуется появлением вегетативно-сосудистых и соматических симптомов. В момент травмы - резкая бледность кожных покровов (прежде всего лица), тахикардия, затем вялость, сонливость. Возникают срыгивания при кормлении, рвота, отмечают беспокойство, расстройства сна, диспептические явления. Все симптомы проходят через 2-3

сут.

- У детей младшего (дошкольного) возраста сотрясение мозга может протекать без утраты сознания. Выявляют спонтанный горизонтальный нистагм, снижение корнеальных рефлексов, изменение мышечного тонуса (чаще гипотонию), повышение или понижение сухожильных рефлексов, лабильность пульса, иногда субфебрильную температуру тела. Оболочечные симптомы (в основном симптом Кернига) определяются редко и обычно выражены незначительно. Общее состояние улучшается в течение 2-3 сут.

- У пожилых и людей старческого возраста первичная утрата сознания при сотрясении головного мозга происходит значительно реже, чем в молодом и среднем возрасте. Вместе с тем нередко проявляется выраженная дезориентировка в месте и времени, особенно у пострадавших с сопутствующим атеросклерозом мозговых сосудов и гипертонической болезнью. Ретроградную и конградную амнезию у пожилых и стариков обнаруживают чаще, чем у молодых. Головные боли нередко носят пульсирующий характер, локализуясь в затылочной области. Боли длятся от 3 до 7 сут, отличаясь значительной интенсивностью у лиц, страдающих гипертонической болезнью. Часты головокружения, обычно системные, обусловленные изменениями вестибулярного аппарата и предшествующей сосудистой недостаточностью в вертебробазилярном бассейне. У ряда пострадавших пожилого и старческого возраста с сотрясением мозга выявляют достаточно чёткие очаговые симптомы, возникающие в результате ранее перенесённых заболеваний или их обострений после травмы (например, динамические нарушения мозгового кровообращения, микроинсульты и т.д.), что затрудняет диагностику, заставляя предполагать более тяжёлое повреждение мозга. Сотрясение головного мозга у людей пожилого и старческого возраста часто приводит к обострению предшествующей цереброваскулярной и кардиоваскулярной патологии, переходу компенсированной формы диабета в декомпенсированную, нарастанию выраженности соматической патологии, что удлиняет сроки пребывания больных в лечебных учреждениях. Регресс симптоматики у пострадавших старших возрастных групп идёт в более медленном темпе, чем у лиц молодого и среднего возраста.

ДИАГНОСТИКА

Распознавание сотрясения головного мозга часто представляет непростую задачу, ибо в отличие от более тяжёлых форм ЧМТ основано преимущественно на субъективной симптоматике при отсутствии объективных данных. В диагностике сотрясения мозга особенно важно учитывать обстоятельства травмы и информацию свидетелей происшедшего. Наиболее информативно отоневрологическое исследование (желательно с использованием аудиометрии, электронистагмографии и др.), при котором выявляют симптомы раздражения вестибулярного анализатора при отсутствии признаков выпадения. Поскольку семиотика сотрясения головного мозга очень мягкая и подобная картина может возникать вследствие самой различной дотравматической патологии, исключительное значение для диагностики приобретает динамика клинических симптомов. Их исчезновение через 3-7 сут достаточно убедительно для обоснования диагноза. Тщательный учёт и сопоставление всех моментов ЧМТ, неврологический осмотр больного, по возможности уточнение общего анамнеза, исследование крови на алкоголь и другие анализы, как и наблюдение в динамике, всё же обычно позволяют с достаточной убедительностью поставить клинический диагноз «сотрясение головного мозга». Существуют определённые критерии разграничения сотрясения мозга с ушибом и другими формами острой травматической патологии. При сотрясении переломы костей черепа отсутствуют. Давление и состав ликвора без отклонений. М-эхо не смещено. При КТ у больных

с сотрясением не обнаруживают травматических отклонений в состоянии вещества мозга и ликворосодержащих внутричерепных пространств. По данным МРТ при сотрясении мозга также не выявляют какой-либо паренхиматозной очаговой патологии.

ЛЕЧЕНИЕ

Первая помощь пострадавшему с ЧМТ, если он быстро пришёл в сознание (что обычно и происходит), заключается в придании ему удобного горизонтального положения с чуть приподнятой головой. Если получивший ЧМТ продолжает находиться в бессознательном состоянии, предпочтительнее так называемое спасительное положение (recovery position) - на правом боку, голова запрокинута, лицо повернуто к земле, левая рука и нога согнуты под прямым углом в локтевом и коленном суставах (предварительно следует исключить переломы конечностей и позвоночника). Эта позиция, обеспечивая свободное прохождение воздуха в лёгкие и беспрепятственное вытекание жидкости из рта наружу, предотвращает нарушение дыхания вследствие западения языка, затекания в дыхательные пути слюны, крови, рвотных масс. Если на голове есть кровоточащие раны, накладывают асептическую повязку. Все пострадавшие с ЧМТ, даже если она с самого начала представляется лёгкой, подлежат транспортировке в дежурный стационар, где уточняют первичный диагноз. Пострадавшим с сотрясением мозга устанавливают постельный режим на 1-3 сут, затем, с учётом особенностей клинического течения, режим постепенно расширяют на протяжении 2-5 сут, а далее, при отсутствии осложнений, возможна выписка из стационара на амбулаторное лечение (длительностью до 2 нед). Отметим, что пострадавшие с сотрясением головного мозга не должны занимать нейрохирургические койки, их вполне можно госпитализировать в травматологические или неврологические отделения, как это принято в большинстве стран. Приемлема и оправдывает себя экономически и по клиническим результатам следующая схема лечения пострадавших с сотрясением мозга. Если при неврологическом осмотре и на КТ или МРТ не выявлено каких-либо признаков очагового повреждения мозга, а состояние больного не требует активной медикаментозной терапии, то через 24 ч наблюдения в стационаре допустимо продолжить лечение в домашних условиях. При этом необходимо обеспечить возможность периодического врачебного контроля и повторной госпитализации при возникновении непредвиденных обстоятельств. Медикаментозное лечение при сотрясении мозга не должно быть чрезмерно активным. Оно направлено главным образом на нормализацию функционального состояния головного мозга, снятие головной боли, головокружения, беспокойства, бессонницы и других жалоб, обычно спектр назначаемых при поступлении препаратов включает анальгетики, седативные и снотворные средства преимущественно в виде таблетированных форм, а при необходимости и в инъекциях. Для предупреждения возможных отклонений в процессе выздоровления и реабилитации показано диспансерное наблюдение на протяжении 1 года у невролога по месту жительства.

ПРОГНОЗ

Сотрясение головного мозга - преимущественно обратимая клиническая форма ЧМТ. Поэтому 80-97% наблюдений сотрясения мозга при адекватном соблюдении режима в остром периоде и отсутствииотягощающих травму обстоятельств завершается выздоровлением пострадавших с полным восстановлением трудоспособности. У части больных по прошествии острого периода сотрясения мозга отмечают те или иные проявления посткоммоционного синдрома: нарушения когнитивных функций (ослабление концентрации внимания, памяти), настроения (депрессия, раздражительность, тревожность), физического благополучия (головокружение, головные боли, бессонница, быстрая утомляемость, повышенная

чувствительность к звукам и свету) и поведения. Через 3-12 мес после ЧМТ эти симптомы исчезают или существенно сглаживаются. Однако приблизительно в 3% наблюдений после сотрясения мозга возникает умеренная инвалидизация пострадавших. Прежние данные о гораздо большей частоте (60-70%) остаточных явлений и инвалидизации пострадавших после сотрясения мозга обоснованно подвергают сомнению. Дело в том, что исследования базировались на ныне отвергнутой трёхступенной классификации сотрясения мозга (лёгкое, среднее, тяжёлое), когда в выборку заведомо попадало много больных с ушибами мозга.

Ушиб головного мозга лёгкой степени

Ушиб головного мозга лёгкой степени выявляют у 10-15% пострадавших с ЧМТ.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина характеризуется утратой сознания после травмы от нескольких десятков минут до нескольких часов. После восстановления сознания типичны жалобы на головную боль, головокружение, тошноту и др. Отмечают ретроградную, конградную, антероградную амнезию. Возникает рвота, иногда повторная. Жизненно важные функции обычно без выраженных нарушений. Возможна умеренная брадикардия или тахикардия, иногда артериальная гипертензия. Неврологическая симптоматика обычно мягкая (клонический нистагм, лёгкая анизокория, признаки пирамидной недостаточности, менингеальные симптомы), регрессирует в течение 2-3 нед.

ДИАГНОСТИКА

Метод выбора - КТ головного мозга. При ушибе мозга лёгкой степени возможны переломы костей свода черепа и субарахноидальное кровоизлияние. При ушибе мозга лёгкой степени при КТ в половине наблюдений выявляют в мозговом веществе ограниченную зону пониженной плотности, близкую по томоденситометрическим показателям к отёку головного мозга (от 18 до 28 Н). Отёк мозга при ушибе лёгкой степени может быть не только локальным, но и более распространённым. Он проявляется умеренным объёмным эффектом в виде сужения ликворных пространств. Ушиб головного мозга средней степени тяжести. Ушиб головного мозга средней степени тяжести возникает у 8-10% пострадавших с ЧМТ.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Характеризуется выключением сознания после травмы от нескольких десятков минут до нескольких часов. Выражена ретроградная, конградная и антероградная амнезия. Головная боль нередко сильная. Возможна многократная рвота. Встречают нарушения психики. Нередко отмечают переходящие расстройства жизненно важных функций: брадикардия или тахикардия, повышение АД, тахипноэ без нарушения ритма дыхания и проходимости трахеобронхиального дерева, субфебрильная температура тела. Часто выражены оболочечные признаки. Улавливают стволовые симптомы: нистагм, диссоциацию менингеальных симптомов по оси тела, двусторонние пирамидные знаки и др. Отчётливо проявляется очаговая симптоматика (зависящая от локализации ушиба мозга): зрачковые и глазодвигательные нарушения, парезы конечностей, расстройства чувствительности, речи и т.д. Эти очаговые знаки постепенно (в течение 3-5 нед) сглаживаются, но могут держаться и длительно. При ушибе головного мозга средней степени нередко диагностируют переломы костей свода и основания черепа, а также значительное субарахноидальное кровоизлияние.

ДИАГНОСТИКА

При ушибе мозга средней степени при КТ в большинстве наблюдений выявляют очаговые изменения в виде некомпактно расположенных зон пониженной плотности с участками высокоплотных включений либо умеренного гомогенного повышения плотности на

небольшой площади головного мозга при ушибе мозга средней степени. Аксиальная проекция. Очаг пониженной плотности с небольшим гиперденсивным участком в левой височной области. Перелом чешуи левой височной кости. Ушиб головного мозга тяжёлой степени Ушиб головного мозга тяжёлой степени диагностируют у 5-7% пострадавших с ЧМТ.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Характеризуется выключением сознания после травмы продолжительностью от нескольких часов до нескольких недель. Часто выражено двигательное возбуждение. Возникают тяжёлые угрожающие нарушения жизненно важных функций: брадикардия или тахикардия, артериальная гипертензия, нарушения частоты и ритма дыхания (могут сопровождаться нарушениями проходимости верхних дыхательных путей). Выражена гипертермия. Часто доминирует первично-стволовая неврологическая симптоматика (плавающие движения глазных яблок, парезы взора, тонический множественный нистагм, нарушения глотания, двусторонний мидриаз или миоз, дивергенция глаз по горизонтальной или вертикальной оси, меняющийся мышечный тонус, децеребрационная ригидность, угнетение или ирритация сухожильных рефлексов, рефлексов со слизистых и кожных покровов, двусторонние патологические стопные рефлексы и др.), которая в первые часы и дни после травмы затухает, выявляя очаговые полушарные симптомы. Возможны парезы конечностей (вплоть до параличей), подкорковые нарушения мышечного тонуса, рефлексы орального автоматизма и т.д. Иногда возникают генерализованные или фокальные судорожные припадки. Общемозговые и (особенно) очаговые симптомы регрессируют медленно, часты грубые остаточные явления, прежде всего со стороны двигательной и психической сфер. Ушиб головного мозга тяжёлой степени обычно сопровождается переломами свода и основания черепа, а также массивным субарахноидальным кровоизлиянием.

ДИАГНОСТИКА

При ушибах мозга тяжёлой степени при КТ часто выявляют очаговые изменения мозга в виде зоны неоднородного повышения плотности. При локальной томоденситометрии в них определяют чередование участков, имеющих повышенную (от 64 до 76 Н - плотность свежих сгустков крови) и пониженную (от 18 до 28 Н - плотность отёчной и/или размозжённой ткани мозга) плотности. Для очагов размозжения характерна выраженность перифокального отёка с формированием гиподенсивной дорожки к ближайшему отделу бокового желудочка, через которую осуществляется сброс жидкости с продуктами распада мозговой ткани и крови.

Диффузное аксональное повреждение головного мозга

Диффузное аксональное повреждение головного мозга характеризуется длительным коматозным состоянием с момента травмы. Обычно выражены стволовые симптомы (парез рефлекторного взора вверх, разностояние глаз по вертикальной или горизонтальной оси, двустороннее угнетение или выпадение фотореакций зрачков, нарушение формулы или отсутствие окулоцефалического рефлекса и др.). Типичны познотонические реакции: кома сопровождается симметричной либо асимметричной децеребрацией или декортикацией как спонтанными, так и легко провоцируемыми болевыми (ноцицептивными) и другими раздражениями. При этом чрезвычайно вариабельны изменения мышечного тонуса преимущественно в виде горметонии или диффузной гипотонии. Обнаруживают пирамидно-экстрапирамидные парезы конечностей, включая асимметричные тетрапарезы. Часто выявляют грубые нарушения частоты и ритма дыхания. Ярко выступают вегетативные расстройства: артериальная гипертензия, гипертермия, гипергидроз, гиперсаливация и др. Характерная особенность клинического течения диффузного аксонального повреждения мозга - переход из

длительной комы в стойкое или транзиторное вегетативное состояние, о наступлении которого свидетельствует открывание глаз спонтанно либо в ответ на различные раздражения (при этом нет признаков слежения, фиксации взора или выполнения хотя бы элементарных инструкций). Предложено разделять диффузное аксональное повреждение мозга на 3 степени: • лёгкую - кома от 6 до 24 ч; • умеренную - кома более 24 ч, но без грубых стволовых симптомов; • тяжёлую - длительная кома с грубыми персистирующими стволовыми симптомами, декортикацией, децеребрацией и т.п. КТ-картина диффузного аксонального повреждения мозга характеризуется тем или иным увеличением объёма мозга (вследствие его отёка, набухания, гиперемии) со сдавлением боковых и III желудочков, субарахноидальных конвекситальных пространств, а также цистерн основания мозга. На этом фоне нередко можно выявить мелкоочаговые геморрагии в белом веществе полушарий мозга, мозолистом теле, а также в подкорковых и стволовых структурах.

Сдавление головного мозга

Сдавление головного мозга отмечают у 3-5% пострадавших с ЧМТ. Характеризуется жизненно опасным нарастанием через тот или иной промежуток времени после травмы либо непосредственно после неё общемозговых (появление или углубление нарушений сознания, усиление головной боли, повторная рвота, психомоторное возбуждение и т.д.), очаговых (появление или углубление гемипареза, одностороннего мидриаза, фокальных эпилептических припадков и др.) и стволовых (появление или углубление брадикардии, повышение АД, ограничение взора вверх, тонический спонтанный нистагм, двусторонние патологические знаки и др.) симптомов. В зависимости от фона (сотрясение, ушиб мозга различной степени), на котором развивается травматическое сдавление мозга, «светлый промежуток» может быть развёрнутым, стёртым или отсутствует. Среди причин сдавления на 1-м месте стоят внутричерепные гематомы (эпидуральные, субдуральные, внутримозговые). Далее следуют вдавленные переломы костей черепа, очаги разможжения мозга с перифокальным отёком, субдуральные гигромы, пневмоцефалия. Острая эпидуральная гематома при КТ-исследовании характеризуется двояковыпуклой, реже плоско-выпуклой зоной повышенной плотности, примыкающей к своду черепа. Она имеет ограниченный характер и, как правило, локализуется в пределах одной или двух долей. При наличии нескольких источников кровотечения может распространяться на значительном протяжении и иметь серповидную форму. Субдуральная гематома при КТ чаще характеризуется серповидной зоной изменённой плотности, но может иметь плоско-выпуклую, двояковыпуклую или неправильную форму. Нередко субдуральные гематомы распространяются на всё полушарие или большую его часть. Внутримозговые гематомы на КТ выявляют в виде округлых зон или неправильной формы зоны гомогенного интенсивного повышения плотности с чётко очерченными краями, особенно когда она формируется вследствие прямого повреждения сосуда.

Принципы лечения

Ввиду многообразия повреждений мозга, костных структур и мягких тканей головы при ЧМТ лечение пострадавших требует строго дифференцированного подхода с учётом всех характеристик травмы, важнейшие из которых - клиническая форма повреждения мозга и тяжесть этого повреждения. Существует определённое соответствие между клинической формой травмы и степенью её тяжести. В то же время необходимо указать, что полного совпадения между этими характеристиками нет. Лечебная практика и многочисленные исследования, в том числе основанные на принципах доказательной медицины, показали, что наиболее важным критерием при проведении лечения служит степень тяжести ЧМТ. В связи с

этим современные принципы ведения пострадавшего, выбор методов консервативного и хирургического лечения зависят главным образом от тяжести перенесённой травмы при учёте всех остальных её характеристик. Ниже приведены основные положения по ведению, консервативному и хирургическому лечению больных в соответствии с тяжестью ЧМТ.

Интенсивная терапия при тяжёлой черепно-мозговой травме

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ

При поступлении в отделение реанимации необходимо провести следующие мероприятия.

- Осмотр всего тела обнажённого больного с обращением внимания на запах изо рта, наличие ссадин, кровоподтёков, деформаций суставов, изменений формы грудной клетки и живота, истечения крови и ликвора из ушей и носа, кровотечения из уретры и прямой кишки.
- Рентгеновское исследование черепа в 2 проекциях, шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника, грудной клетки, костей таза и при необходимости костей верхних и нижних конечностей.
- Ультразвуковое исследование брюшной полости, забрюшинного пространства и грудной клетки (при необходимости лапароцентез).
- Исследование концентрации гемоглобина, количества эритроцитов и лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, гематокрита, содержания глюкозы, мочевины, креатинина, билирубина крови, кислотно-основного состояния, натрия и калия крови. Общее клиническое исследование мочи.
- ЭКГ в 3 стандартных, aVR, aVL, aVF и 6 грудных отведениях.
- Анализы крови и мочи на содержание алкоголя. При необходимости, после консультации токсиколога, исследуют содержание в биологических средах барбитуратов, фенотиазинов, бензодиазепинов, высших спиртов и опиатов.
- Осмотр нейрохирургом, хирургом, травматологом.
- В дальнейшем не реже 1 раза в сутки (по показаниям чаще) делают клинический и биохимический анализы крови, исследуют кислотно-основное состояние, концентрацию натрия и калия плазмы крови. Один раз в 2 сут исследуют общий анализ мочи, при наличии анамнестических и клинических показаний - чаще. Компьютерная томография КТ - обязательный метод обследования пострадавших с ЧМТ. Относительные противопоказания к экстренному проведению исследования - нестабильная гемодинамика (систолическое АД ниже 90 мм рт.ст., необходимость постоянной инфузии вазопрессоров), некупированный геморрагический или травматический шок.

С помощью КТ необходимо уточнить следующие аспекты.

- Наличие патологического очага (очагов), его топическое расположение.
- Наличие в паренхиме мозга гиперденсивных и гиподенсивных зон, их количество, объём каждого вида очага (гипер- и гиподенсивной части) и их общего объёма в кубических сантиметрах.
- Положение срединных структур мозга и степень (в миллиметрах) их смещения (если оно есть).
- Состояние ликворосодержащей системы мозга - величина и положение желудочков с указанием церебровентрикулярных индексов, форма желудочков, их деформации и др.
- Состояние цистерн мозга.
- Состояние борозд и щелей мозга.
- Просвет субдуральных и эпидуральных пространств (в норме не определяются).

- Состояние костных структур свода и основания черепа (наличие трещин, переломов).
- Состояние и содержимое придаточных пазух носа.
- Состояние мягких покровов черепа. При отсутствии положительной динамики через 12-24 ч проводят повторную КТ головного мозга. При нарастании и появлении новой неврологической симптоматики проводят экстренную КТ. Первое КТ-исследование необходимо проводить в 2 режимах: костном и мягкотканом. При краниобазальном повреждении, а также подозрении на ликворею необходимо проведение КТ головы во фронтальной проекции. При подозрении на краниофациальную травму показано проведение КТ в костном режиме с трёхмерной реконструкцией.

Исследование ликвора

Для контроля воспалительных изменений в ликворе (подозрении на менингит) проводят динамическое исследование состава ликвора. Поясничную пункцию выполняют только при отсутствии дислокационной симптоматики и при сохранённой проходимости ликворопроводящих путей во избежание развития и нарастания процессов вклинения и дислокации головного мозга.

Неврологический осмотр

Степень нарушения сознания у пострадавших определяют по состоянию речи, реакции на боль и открыванию глаз. Каждый из этих показателей оценивают в баллах по шкале комы Глазго независимо от двух других. Сумма баллов определяет глубину расстройств сознания - от 3 (терминальная кома) до 15 (ясное сознание) баллов. Оценивают очаговые, глазодвигательные, зрачковые и бульбарные расстройства. Необходимо повторять осмотр через каждые 4 ч.

Больных, находящихся в состоянии алкогольного опьянения, нужно осматривать каждые 2 ч.

Шкала комы Глазго (ШКГ, Глазго-шкала тяжести комы, The Glasgow Coma Scale, GCS) — шкала для оценки степени нарушения сознания и комы детей старше 4-х лет и взрослых. Шкала была опубликована в 1974 году в журнале Ланцет Грэхэмом Тиздейлом и Б. Дж. Дженнетт, профессорами нейрохирургии Института Неврологических наук Университета Глазго (Teasdale G.M., Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness: A practical scale. Lancet, 1974).

Шкала состоит из трёх тестов, оценивающих реакцию открывания глаз (**E**), а также речевые (**V**) и двигательные (**M**) реакции. За каждый тест начисляется определённое количество баллов. В тесте открывания глаз от 1 до 4, в тесте речевых реакций от 1 до 5, а в тесте на двигательные реакции от 1 до 6 баллов. Таким образом, минимальное количество баллов — 3 (глубокая кома), максимальное — 15 (ясное сознание).

Начисление баллов

Открывание глаз (**E, Eye response**)

Произвольное — 4 балла

Как реакция на вербальный стимул — 3 балла

Как реакция на болевое раздражение — 2 балла

Отсутствует — 1 балл

Речевая реакция (**V, Verbal response**)

Больной ориентирован, быстрый и правильный ответ на заданный вопрос — 5 баллов

Больной дезориентирован, спутанная речь — 4 балла

Словесная окрошка, ответ по смыслу не соответствует вопросу — 3 балла

Нечленораздельные звуки в ответ на заданный вопрос — 2 балла

Отсутствие речи — 1 балл

Двигательная реакция (M, Motor response)

Выполнение движений по команде — 6 баллов

Целенаправленное движение в ответ на болевое раздражение (отталкивание) — 5 баллов

Отдёргивание конечности в ответ на болевое раздражение — 4 балла

Патологическое сгибание в ответ на болевое раздражение — 3 балла

Патологическое разгибание в ответ на болевое раздражение — 2 балла

Отсутствие движений — 1 балл

Интерпретация полученных результатов

15 баллов — сознание ясное.

14-13 баллов — умеренное оглушение.

12—11 баллов — глубокое оглушение.

10—8 баллов — сопор.

7-6 баллов — умеренная кома.

5-4 баллов — глубокая кома.

3 балла — запредельная кома, смерть мозга

Модифицированные шкалы

Существует несколько вариантов шкалы Глазго:

Детская шкала комы

для детей младше 4-х лет подобна шкале для взрослых за исключением оценки вербального ответа.

Открытие глаз (E, Eye response)

Произвольное — 4 балла

Как реакция на голос — 3 балла

Как реакция на боль — 2 балла

Отсутствует — 1 балл

Речевая реакция (V, Verbal response)

Ребёнок улыбается, ориентируется на звук, следит за объектами, интерактивен — 5 баллов

Ребёнка при плаче можно успокоить, интерактивность неполноценная — 4 балла

При плаче успокаивается, но ненадолго, стонет — 3 балла

Не успокаивается при плаче, беспокоен — 2 балла

Плач и интерактивность отсутствуют — 1 балл

Двигательная реакция (M, Motor response)

Выполнение движений по команде — 6 баллов

Целенаправленное движение в ответ на болевое раздражение (отталкивание) — 5 баллов

Отдёргивание конечности в ответ на болевое раздражение — 4 балла

Патологическое сгибание в ответ на болевое раздражение (декортикация) — 3 балла

Патологическое разгибание в ответ на болевое раздражение (децеребрация) — 2 балла

Отсутствие движений — 1 балл

ПЕРВИЧНАЯ ПОМОЩЬ

В оказании первой помощи пострадавшим приоритетное значение имеют мероприятия, направленные на восстановление и поддержание жизненно важных функций: дыхания (восстановление проходимости дыхательных путей, устранение гиповентиляционных нарушений - гипоксемии, гиперкапнии) и кровообращения (устранение гиповолемии, артериальной гипотензии и анемии). Пострадавшему с нарушениями сознания по шкале комы Глазго 8 баллов и менее (кома) показана интубация трахеи в целях обеспечения нормальной оксигенации и ликвидации гиперкапнии. Любые сомнения в необходимости интубации трахеи тракуются как показания к этой манипуляции. Интубацию необходимо выполнять без

разгибания шейного отдела позвоночника: или назотрахеальным способом, или оротрахеальным с сохранением оси позвоночника для предупреждения усугубления возможной травмы шейного отдела позвоночника. При угнетении сознания до сопора и комы проводят вспомогательную или контролируемую ИВЛ кислородно-воздушной смесью с содержанием кислорода не менее 40-50%. При проведении ИВЛ следует предупреждать эпизоды несинхронности пациента с респиратором, вызывающие резкое повышение внутричерепного давления, подбором режимов вентиляции или введением короткодействующих миорелаксантов и седативных средств. Основные задачи ИВЛ при ЧМТ - поддержание нормокапнии ($p\text{CO}_2$ артериальной крови - 36-40 мм рт.ст.) и достаточной церебральной оксигенации (насыщение кислородом гемоглобина в оттекающей от мозга крови не менее 60%). Для профилактики ишемии и гипоксии мозга все манипуляции, связанные с размыканием контура аппарата ИВЛ, должны сопровождаться пре- и постоксигенацией 100% кислородом. После интубации становится возможна санация трахеобронхиального дерева. Лечение гиповолемии и артериальной гипотензии следует начинать с инфузии коллоидов и кристаллоидов. Инфузия 7,5% раствора натрия хлорида быстро восстанавливает объём циркулирующей крови, не повышая внутричерепного давления. Рекомендуемые дозы составляют 4-6 мл/кг внутривенно в течение 5 мин. Следует отметить, что у пострадавших с проникающими ранениями это может привести к усилению внутреннего кровотечения. Появление симптомов тенториального вклинения и нарастания неврологического дефицита, не связанных с экстракраниальной патологией, нужно рассматривать как повышение внутричерепного давления, что приводит к необходимости соответствующей коррекции. Пострадавшего следует перевести на ИВЛ в режим гипервентиляции. Желательно применение маннитола с адекватным возмещением дефицита объёма циркулирующей крови. На всех этапах оказания помощи (на месте происшествия, во время транспортировки и в условиях стационара) следует немедленно и тщательно предупреждать или устранять артериальную гипотензию (систолическое АД ниже 90 мм рт.ст.) или гипоксию (апноэ, цианоз, $p\text{O}_2$ ниже 60 мм рт.ст.). Среднее АД нужно поддерживать выше 90 мм рт.ст. на протяжении всего курса интенсивной терапии в целях поддержания церебрального перфузионного давления выше 70 мм рт.ст. При сохраняющейся гипоксии показаны интубация и ИВЛ. Для коррекции нарушений церебральной перфузии важно поддержание церебрального перфузионного давления не менее 70 мм рт.ст. На всех этапах оказания помощи (на месте происшествия, во время транспортировки и в условиях стационара) следует немедленно и тщательно предупреждать или устранять артериальную гипотензию (систолическое АД ниже 90 мм рт.ст.). Среднее АД необходимо поддерживать на уровне выше 90 мм рт.ст. на протяжении всего периода интенсивной терапии. Необходимо контролировать осмолярность и концентрацию натрия в плазме крови. Низкие значения осмолярности и натрия нужно корректировать в сторону повышения. Гипоосмолярные растворы (например, 5% раствор декстрозы и 20% раствор альбумина) в терапии пациентов с ЧМТ не используют. При недостаточной эффективности инфузионной терапии для повышения церебрального перфузионного давления применяют симпатомиметики (допамин, эпинефрин, норэпинефрин, фенилэфрин). Средние дозы допамина, при которых удаётся получить необходимый гипертензивный эффект, составляют 12-2,5, эпинефрина - 0,15-0,05, норэпинефрина - 0,3-0,1 мкг/(кгхмин). Фенилэфрин, как правило, применяют вместе с допамином и используют в дозах 0,2-0,5 мкг/(кгхмин). Все симпатомиметики могут индуцировать полиурию (при условии купирования гиповолемии). Темп диуреза может увеличиваться в 2-5 раз и достигать 200-400 мл/ч, в этом случае необходимо соответствующее

увеличение скорости инфузионной терапии [количество вводимых кристаллоидных растворов у отдельных больных может достигать 12-15 мл/(кгхсут)].

МОНИТОРИНГ И КОРРЕКЦИЯ ВНУТРИЧЕРЕПНОГО ДАВЛЕНИЯ

Мониторинг внутричерепного давления показан больным с тяжёлой ЧМТ (3-8 баллов по шкале комы Глазго) и патологией, выявленной при КТ (гематома, очаг ушиба, отёк, компрессия базальных цистерн). Мониторинг внутричерепного давления целесообразен у больных с тяжёлой ЧМТ при отсутствии патологии на компьютерной томограмме при наличии хотя бы 2 из следующих признаков: возраст старше 40 лет, наличие децеребрации, систолическое АД ниже 90 мм рт.ст. Мониторинг внутричерепного давления, как правило, не показан больным с ЧМТ лёгкой и средней степени тяжести. Коррекцию внутричерепного давления следует начинать при превышении порога 20-25 мм рт.ст. Интерпретацию колебаний внутричерепного давления и его коррекцию проводят с обязательным учётом клинической картины и величины церебрального перфузионного давления. В настоящее время измерение вентрикулярного давления с помощью вентрикулярного дренажа с внешним манометром служит наиболее точным, дешёвым и надёжным способом мониторинга внутричерепного давления. Эта методика позволяет также дренировать ликвор в лечебных целях. Для снижения внутричерепного давления применяют гипервентиляцию, маннитол и в ряде случаев барбитураты. Использование глюкокортикоидов не рекомендовано. Гипервентиляция при отсутствии признаков внутричерепной гипертензии у больных с тяжёлой ЧМТ следует избегать длительной гипервентиляции (PaCO_2 ниже 25 мм рт.ст. - в течение первых 5 дней). Следует избегать также профилактической гипервентиляции (PaCO_2 ниже 35 мм рт.ст.), поскольку это может ухудшить церебральную перфузию в тот период, когда снижен объёмный мозговой кровоток. Кратковременно гипервентиляцию можно использовать в случае резкого ухудшения неврологического статуса или в течение более длительного времени, если внутричерепная гипертензия сохраняется, несмотря на применение седатации, релаксации, дренирования вентрикулярного ликвора и применения осмотических диуретиков. В случае проведения гипервентиляции с показателями PaCO_2 ниже 30 мм рт.ст. следует использовать измерение насыщения крови кислородом в яремной вене, измерение артериовенозной разницы по кислороду, а также мониторинг объёмного мозгового кровотока для диагностики ишемии мозга.

Маннитол эффективен для снижения повышенного внутричерепного давления. Дозировка варьирует в пределах 0,25-1,0 г/кг. Целесообразно применять маннитол до начала проведения мониторинга внутричерепного давления, если выявлены признаки тенториального вклинения или ухудшения неврологического статуса, не связанные с воздействием экстракраниальных факторов. Во избежание почечной недостаточности следует поддерживать осмолярность плазмы крови ниже 320 мосм/л. Нормоволемию поддерживают адекватным возмещением теряемой жидкости, при этом целесообразно катетеризировать мочевого пузырь.

Периодическое болюсное введение маннитола может быть эффективнее, чем постоянная инфузия.

Барбитураты. Лечебный наркоз высокими дозами барбитуратов может быть применён у пострадавших с тяжёлой ЧМТ при стабильной гемодинамике и наличии внутричерепной гипертензии, устойчивой к применению максимально активного консервативного и хирургического лечения. При проведении лечебного барбитурового наркоза целесообразно контролировать артериовенозную разницу по кислороду, поскольку существует опасность развития олигемической церебральной гипоксии. Начальная доза составляет 10 мг/(кгхч), далее

следует вводить 3 дозы по 5 мкг/(кг·ч). С последующим поддержанием достигнутой концентрации введением с помощью автоматического инфузора в дозе 1 мкг/(кг·ч).

АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ВНУТРИЧЕРЕПНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Общие компоненты интенсивной терапии, направленные на предупреждение и купирование внутричерепной гипертензии, включают следующие мероприятия:

- приподнятое положение головы;
- устранение причин, нарушающих венозный отток из полости черепа;
- борьба с гипертермией;
- устранение двигательного возбуждения и судорог с помощью седативных препаратов и/или миорелаксантов;
- поддержание адекватной оксигенации;
- устранение гиперкапнии;
- поддержание церебрального перфузионного давления не ниже 70 мм рт.ст.

Наиболее простым методом снижения внутричерепного давления во время его измерения с помощью вентрикулярного катетера будет выведение вентрикулярного ликвора. Если при этом не удаётся нормализовать внутричерепное давление, показана повторная КТ. Если при КТ не выявлено показаний для хирургического вмешательства и сохраняется внутричерепная гипертензия, показано применение умеренной гипервентиляции ($pCO_2 = 30-35$ мм рт.ст.), а при её неэффективности - болюсное повторное введение маннитола в дозе 0,25-1,0 г/кг, если осмолярность не превышает 320 мосм/л. Если проведённые мероприятия не привели к нормализации внутричерепного давления, следует повторить КТ или МРТ. При исключении хирургической ситуации и сохраняющейся внутричерепной гипертензии используют более активные методы - лечебный барбитуровый наркоз, глубокую гипервентиляцию, умеренную гипотермию под контролем насыщения кислородом в яремной вене и артериовенозной разницы по кислороду.

ПРОФИЛАКТИКА СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Для профилактики лёгочных нарушений принципиально важно обеспечение проходимости трахеобронхиального дерева за счёт интубации. При продолжении ИВЛ более 5 сут показана трахеостомия. Эффективным средством профилактики пневмоний служит использование специальных трахеостомических трубок с возможностью надманжеточной санации. Основа терапии пневмоний - рациональная антибактериальная терапия с обязательной ротацией антибиотиков с учётом типичной внутрибольничной флоры (по результатам микробиологического мониторинга конкретного отделения реанимации). Недопустимо бесконтрольное использование антибиотиков широкого спектра действия. Тактику эскалационной и дезэскалационной антибактериальной терапии выбирают на основании исходной выраженности гнойно-септических осложнений.

Возможно повторение КТ. Умеренная гипотермия и др. Установка датчика ВЧД. Поддержание церебрального перфузионного давления >70 мм рт.ст. Наружная вентрикулостомия (если возможно). Терапия барбитуратами в высоких дозах. Постепенное уменьшение агрессивности терапии. Возможны повторные инфузии при осмолярности <320 мосм/л и эволемии. Гипервентиляционная до $pCO_2 <30$ мм рт.ст. С мониторингом SP2 AVD02 и/или мозгового кровотока.

Лечение посттравматических менингитов основано на интратекальном введении современных противомикробных средств, разрешённых для эндолюмбального введения (например, ванкомицин).

ПИТАНИЕ БОЛЬНЫХ

Питание больных следует начинать не позднее 72 ч после травмы, постепенно наращивая его объём и к концу первой недели обеспечивая 100% калорической потребности (исходя из оценки основного обмена) у пациентов, находящихся под действием миорелаксантов, и 140% - у остальных. Питание можно осуществлять как энтерально, так и парентерально, при этом питательная смесь должна содержать не менее 15% белков в пересчёте на калории. Устанавливают тонкокишечный зонд для предупреждения застоя в желудке и простоты ухода. Преимущества энтерального питания перед парентеральным - меньший риск гипергликемии, меньший риск развития инфекции и меньшая стоимость.

ПРОТИВОСУДОРОЖНАЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Различают ранние (первые 7 сут) и поздние (свыше 1 нед) эпилептические приступы после травмы. В остром периоде ЧМТ рекомендуют назначать противосудорожные препараты пострадавшим с высоким риском развития ранних судорожных припадков.

К факторам риска относят следующие:

- корковые контузионные очаги, вдавленные переломы черепа, внутричерепные гематомы;
- проникающую ЧМТ;
- развитие судорожного припадка в первые 24 ч после травмы.

Вопрос о длительности приёма и выборе препаратов является предметом исследований. Как правило, при отсутствии приступов не следует назначать препараты более 1 мес с момента травмы. Целесообразно назначать препараты, не требующие длительного титрования дозы (вальпроаты, леветирацетам). Вместе с тем доказано, что профилактическое использование фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала или вальпроевой кислоты не эффективно для предупреждения поздней посттравматической эпилепсии.

Миорелаксанты не относят к противосудорожным препаратам. Они купируют только мышечный компонент судорог. Их применяют временно при необходимости синхронизации дыхания больного с аппаратом ИВЛ. Судороги обязательно необходимо купировать, и чем раньше - тем лучше. Поэтому при неэффективности монотерапии используют комбинацию антиконвульсантов. Купирование судорог начинают с препаратов для внутривенного введения. При отсутствии внутривенной формы препарата его вводят через желудочный зонд. Используют следующие препараты.

- Лоразепам - наиболее оптимальный противосудорожный препарат. В России доступна только пероральная форма, её используют в дозе 0,07 мг/кг 2 раза в сутки, обычно эффект длится около 12 ч.
- Диазепам - препарат второй очереди выбора (у нас в стране - первой очереди для внутривенного введения). Его вводят по 0,15-0,4 мг/кг внутривенно со скоростью 2,5 мг/мин. При необходимости через 10-20 мин препарат можно ввести повторно. Возможно также капельное введение диазепама - по 0,1-0,2 мг/(кгхч). Мидазолам заменяет диазепам, так как обладает практически теми же свойствами, его вводят в тех же дозах (0,15-0,4 мг/кг).
- Вальпроевая кислота - препарат третьей очереди выбора для перорального применения и второй очереди - для внутривенного введения. Внутривенно вводят за 3-5 мин в дозе 6-7 мг/кг с последующей постоянной инфузией из расчёта 1 мг/(кгхч). Пероральная доза эквивалентна внутривенной.
- Тиопентал натрий - средство третьей очереди выбора для внутривенного введения у нас в стране после бензодиазепинов и вальпроевой кислоты, 250- 350 мг препарата вводят внутривенно в течение 20 с, далее - со скоростью 5-8 мг/(кгхч).

- Фенитоин - средство четвёртой очереди выбора. Фенитоин вводят через назогастральный зонд в дозе до 20 мг/кг.

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

- Доказано, что с уменьшением общего количества баллов по шкале комы Глазго увеличивается вероятность неблагоприятных исходов. При использовании этой шкалы необходимо стандартизировать условия её применения. Оценку следует проводить после восстановления жизненно важных функций, а также не на фоне медикаментозной седации и релаксации.
- При анализе прогностической значимости возрастного фактора было показано, что он существенно влияет как на летальность, так и на инвалидизацию при ЧМТ. Несмотря на некоторые противоречия в литературе, установлено, что исходы у детей лучше, чем у взрослых. Более старший возраст - сильный независимый фактор прогноза неблагоприятных исходов у пострадавших старше 60 лет.
- Асимметрией зрачков следует считать различие в диаметре более 1 мм. Изменение диаметра зрачка менее чем на 1 мм в ответ на яркий свет расценивают как отсутствие фотореакции. Диаметр зрачка более 4 мм следует рассматривать как мидриаз. При оценке зрачков принимают во внимание наличие прямой травмы орбиты, асимметрию зрачков в покое и в ответ на свет, отсутствие фотореакции или мидриаза. Оценку следует производить после восстановления адекватной вентиляции и гемодинамики. Её должен осуществлять опытный персонал. Высокодостоверный, прогностически значимый параметр - двустороннее отсутствие фотореакции.
- Доказано, что артериальная гипотензия (АД ниже 90 мм рт.ст.), особенно в сочетании с гипоксией, - неблагоприятный фактор прогноза.
- К прогностическим КТ-факторам относят следующие:
 - наличие травматических изменений головного мозга на первичных томограммах, выполненных в течение первых 12 ч;
 - сдавление базальных цистерн на уровне среднего мозга;
 - травматические субарахноидальные кровоизлияния;
 - смещение срединных структур.

Хирургическое лечение.

ОСТРЫЕ ЭПИДУРАЛЬНЫЕ ГЕМАТОМЫ

Эпидуральная гематома объёмом более 30 см³ - показание к оперативному вмешательству независимо от степени угнетения сознания по шкале комы Глазго. Эпидуральная гематома объёмом менее 30 см³, толщиной менее 15 мм, при смещении срединных структур менее 5 мм у больных с 8 баллами и выше по шкале комы Глазго и отсутствием очаговой неврологической симптоматики может подлежать консервативному лечению (при тщательном неврологическом контроле в нейрохирургическом стационаре). В некоторых случаях при объёме гематомы более 30 см³ возможно консервативное лечение, но при условии компенсированного состояния больного и отсутствия выраженной очаговой и общемозговой неврологической симптоматики. Больным в коме (менее 9 баллов по шкале комы Глазго) с острой эпидуральной гематомой при наличии анизокории показано экстренное оперативное вмешательство. В отношении методов хирургического вмешательства нет единого мнения, однако считают, что краниотомия обеспечивает более полную эвакуацию гематомы.

ОСТРЫЕ СУБДУРАЛЬНЫЕ ГЕМАТОМЫ

При острой субдуральной гематоме толщиной более 10 мм или смещении срединных структур более 5 мм необходимо хирургическое удаление гематомы независимо от состояния больного по шкале комы Глазго. Всем больным в коме с острой субдуральной гематомой следует контролировать внутричерепное давление. Хирургическое вмешательство показано также больным в коме с субдуральной гематомой толщиной меньше 10 мм и смещением срединных структур менее 5 мм, если отмечены:

- нарастание угнетения сознания (уменьшение количества баллов по шкале комы Глазго на 2 и более с момента получения травмы до поступления в клинику);
- асимметрия зрачков или отсутствие фотореакции и мидриаз;
- повышение внутричерепного давления более 20 мм рт.ст.

Больным с острой субдуральной гематомой при наличии показаний к операции хирургическое вмешательство выполняют в экстренном порядке. Больным в коме удаление острой субдуральной гематомы осуществляют путём краниотомии с сохранением или удалением костного лоскута и пластикой твёрдой мозговой оболочки.

УШИБЫ МОЗГА

При ушибах мозга, вызывающих прогрессивное ухудшение неврологического статуса, стойкую внутричерепную гипертензию, рефрактерную к консервативному лечению, или с признаками масс-эффекта на томограмме показано оперативное лечение. Хирургическое лечение также показано больным в коме с очагами ушибов в лобных и височных долях объёмом более 20 см³, если смещение срединных структур составляет 5 мм и более и/или выявлены признаки сдавления цистерн на томограмме, а также если объём очага ушиба превышает 50 см³

• Краниотомия по поводу удаления очагов размозжения, вызывающих угрожающий масс-эффект, имеет такие же экстренные показания, как и удаление внутричерепных гематом. Декомпрессивные операции, включающие подвисочную декомпрессию, височную лобэктомию, гемикраниоэктомию, могут быть показаны при стойкой внутричерепной гипертензии и диффузных паренхиматозных повреждениях у больных с клиническими и томографическими признаками тенториального вклинения.

ОПЕРАЦИИ НА ЗАДНЕЙ ЧЕРЕПНОЙ ЯМКЕ

Абсолютными показаниями к хирургическому лечению при повреждениях структур задней черепной ямки считают эпидуральные гематомы объёмом свыше 25 см³, повреждения мозжечка латеральной локализации объёмом более 20 см³, окклюзионную гидроцефалию, латеральную дислокацию IV желудочка. Консервативное лечение у больных с повреждениями структур задней черепной ямки можно проводить при эпидуральных гематомах объёмом менее 10 см³, латеральных повреждениях мозжечка менее 10 см³, отсутствии смещения IV желудочка и стволовой симптоматики. Выжидательная тактика у больных с повреждениями структур задней черепной ямки возможна при эпидуральных гематомах объёмом 10-20 см³, повреждениях мозжечка объёмом 10-20 см³, расположенных латерально в полушариях. В определении тактики лечения необходимо учитывать уровень сознания, состояние глазного дна, данные акустических стволовых вызванных потенциалов. Таким больным необходимы динамические КТ-исследования, учитывая риск возникновения отсроченных гематом, быстрого развития окклюзии ликворных путей и декомпенсации больного.

ДИАГНОСТИКА

Ведение пациентов с огнестрельными черепно-мозговыми ранениями

Рекомендовано всем больным с проникающей ЧМТ проводить КТ в стандартных

аксиальных проекциях в костном и мягкотканом режимах. Больным с повреждением базальных структур или области верхней части свода черепа целесообразно выполнять КТ в коронарной проекции. Обычная краниография может быть полезна в определении траектории ранящего снаряда, наличия больших инородных тел и воздуха в полости черепа. Ангиографию рекомендуют в тех ситуациях, когда предполагают повреждение магистральных сосудов. Факторами риска считают прохождение раневого канала около сигмовидной щели, супраклиноидной части сонной артерии, кавернозного синуса или крупных венозных коллекторов. МРТ не рекомендуют для рутинного применения в остром периоде огнестрельных ранений черепа и головного мозга, но это исследование может иметь существенное значение в оценке повреждений, вызванных деревянными или другими предметами, не подверженными намагничиванию.

МОНИТОРИНГ ВНУТРИЧЕРЕПНОГО ДАВЛЕНИЯ

Ранний мониторинг внутричерепного давления рекомендован в тех ситуациях, когда трудно точно осуществить оценку неврологического статуса, а показания для удаления внутричерепного объёма неясны или данные нейровизуализации (например, КТ) свидетельствуют о повышенном внутричерепном давлении. Поскольку отсутствуют данные о подходах к лечению внутричерепной гипертензии при проникающей ЧМТ, целесообразно руководствоваться рекомендациями, сформулированными для непроникающей ЧМТ.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Небольшие входные пулевые раны при отсутствии нежизнеспособных мягких тканей и значительной внутричерепной патологии рекомендуют подвергать обычной обработке и ушиванию. При более значительных ранах с наличием нежизнеспособных тканей скальпа, кости или твёрдой мозговой оболочки рекомендуют выполнять первичную хирургическую обработку с последующим тщательным ушиванием или пластикой оболочки для достижения герметичности. У больных с многооскольчатыми переломами черепа осуществляют хирургическую обработку, используя краниотомию или краниоэктомию. При значительном масс-эффекте рекомендуют удалять внутричерепные гематомы, некротизированное вещество мозга и легкодоступные костные фрагменты. При отсутствии значительного масс-эффекта хирургическая обработка мозговой раны не показана, поскольку исходы при такой тактике не хуже, чем у пострадавших, по отношению к которым применяли более агрессивную хирургическую тактику. Рутинное хирургическое удаление инородных тел, локализующихся на отдалении от входного отверстия, а также повторные операции в целях удаления костных фрагментов или частей ранящих снарядов не рекомендованы. При краниобазальных ранениях с вовлечением воздухоносных синусов их хирургическую обработку сочетают с герметичным закрытием дефектов твёрдой мозговой оболочки. Время хирургического вмешательства, а также метод герметизации твёрдой мозговой оболочки зависят от конкретной клинической ситуации. Следует отметить, что термин «значительный» применительно к масс-эффекту до конца чётко не определён. Вместе с тем это понятие может предполагать, например, смещение срединных структур более 5 мм или компрессию базальных цистерн вследствие отёка или гематомы.

СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

КТ-ангиографию или обычную ангиографию следует использовать для диагностики травматических аневризм или артериовенозных фистул у пострадавших с проникающими ранениями в краниоорбитальной или птериональной областях, особенно при наличии внутримозговых гематом. При травматических артериальных аневризмах и артериовенозных

фистулах можно использовать как прямые, так и эндоваскулярные методы лечения.

ЛИКВОРЕЯ. Известно, что в половине случаев огнестрельных ранений ликворея может происходить как в области раневого канала, так и на отдалении вследствие переломов черепа и повреждений твёрдой мозговой оболочки в результате гидродинамического удара. Ликворея значительно повышает риск интракраниальной инфекции и летального исхода. Эти обстоятельства свидетельствуют о необходимости хирургического закрытия ликворных фистул, если ликворея не прекращается самостоятельно или под влиянием консервативных методов. Во время первичной хирургической обработки черепно-мозговых ран необходимо приложить все усилия для герметичного закрытия твёрдой мозговой оболочки и предупреждения ликвореи.

АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКА Факторы риска интракраниальной инфекции при проникающих ранениях - ликворея, краниобазальное ранение с повреждением воздухоносных синусов, а также трансвентрикулярный характер ранения. О роли интракраниальных костных фрагментов в развитии инфекции существуют противоречивые сведения. При наличии интракраниальных костных фрагментов более значимым фактором риска возникновения инфекции бывает ликворея. При проникающей ЧМТ рекомендуют использовать с профилактической целью антибиотики широкого спектра действия, однако остаётся неясным, каковы должны быть длительность и оптимальный режим их применения в зависимости от характера и условий ранения.

ПРОФИЛАКТИКА ЭПИЛЕПСИИ Известно, что эпилепсия развивается у 30-50% пострадавших с проникающими ранениями черепа и головного мозга. У 4-10% из них эпилепсия может возникнуть в течение 1-й нед после ранения (ранняя эпилепсия). Поздняя эпилепсия у 80% развивается в течение первых 2 лет после ранения, а у остальных 20% - в последующие годы. Для профилактики ранней эпилепсии в течение 1-й нед после ранения рекомендуют назначать такие противосудорожные препараты, как фенитоин, карбамазепин, вальпроаты или фенobarбитал. Профилактическое назначение антиконвульсантов в более поздние сроки не рекомендовано, поскольку их эффективность не доказана.

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ Проведённый анализ прогностического значения таких показателей, как возраст, причина и характер ранения, калибр оружия, нарушение гемодинамики и дыхания, снижение АД, нарушение свёртываемости, коагулопатия, неврологические признаки, данные КТ, позволил сделать следующие заключения.

- При проникающих ранениях существует прямая корреляция между возрастом и уровнем летальности.
- Ранения вследствие суицидальных попыток характеризуются наиболее высокой летальностью по сравнению с другими причинами.
- Исходы при сквозных черепно-мозговых ранениях хуже, чем при слепых или касательных ранениях мозга.
- В опубликованных данных недостаточно сведений о зависимости исходов от калибра оружия и кинетической энергии пули.
- Нарушения дыхания, артериальная гипотензия и коагулопатия при огнестрельных ранениях сопровождаются более высокой летальностью.
- При огнестрельных ранениях мирного времени значительный процент пострадавших поступают в глубокой коме (от 3 до 5 баллов по шкале комы Глазго). В серии исследований огнестрельных ранений военного времени подавляющее большинство больных поступают с меньшей степенью угнетения сознания. Вместе с тем и в тех и в других сериях показано, что степень угнетения сознания, оценённая по шкале комы Глазго, показатель исхода и

летальности, надёжный прогностический критерий.

- Анизокория и/или отсутствие фотореакции - прогностически неблагоприятные признаки.

- Единичные исследования внутричерепного давления при проникающей травме показали, что внутричерепная гипертензия - неблагоприятный прогностический признак. Данные КТ о характере раневого канала имеют ценное прогностическое значение. Более высокая летальность зарегистрирована при ранении обоих больших полушарий, повреждении 2 и более долей в пределах одного полушария и трансвентрикулярном ранении. Установлено, что сдавление околостволовых цистерн при тяжёлых проникающих ранениях коррелирует с более высокой летальностью. Вместе с тем такой зависимости для смещения срединных структур не установлено. Наличие больших очагов ушиба, внутрижелудочковых и субарахноидальных кровоизлияний коррелирует с более высокой летальностью. Для выяснения прогностического значения других показателей необходима их стандартизированная оценка.

Особенности лечения пациентов детского возраста с тяжёлой черепно-мозговой травмой

Интенсивная терапия тяжёлой ЧМТ рекомендована с учётом тех же принципов, что и интенсивная терапия тяжёлой ЧМТ у взрослых, описанная выше. Особенность лечения больных детского возраста с тяжёлой ЧМТ - более сложная оценка внутричерепных объёмных взаимоотношений для принятия решения о необходимости хирургического лечения. Показания для хирургического удаления внутричерепных гематом у детей старшего (13-15 лет) возраста - объём гематомы более 30 мл, смещение срединных структур мозга более 4 мм, сдавление базальных цистерн. Важные дополнительные клинические факторы, указывающие на необходимость срочного хирургического вмешательства, - нарастающее угнетение сознания, развитие дислокационной симптоматики и анизокории. Показанием для удаления травматических оболочечных гематом у детей 8-12 лет считают объём гематом более 25 мл, у детей 4-7 лет - 20 мл, а у детей 2-4 лет - 15 мл (при аналогичной динамике неврологического состояния). Решение о выполнении костно-пластической трепанации или широкой декомпрессивной трепанации черепа принимают индивидуально во время операции в зависимости от степени пролабирования мозга в костный дефект вследствие отёка и набухания мозга. У детей в ясном сознании или умеренном оглушении (13-15 баллов по шкале комы Глазго), при объёме гематом более 30 мл решение о хирургическом лечении принимают в зависимости от динамики неврологической симптоматики и данных повторного КТ-исследования. Наиболее оптимальные сроки операции при внутричерепной гипертензии, сопровождающейся угнетением сознания и наличием дислокационной симптоматики и анизокории, - первые 6 ч после травмы. При операциях по удалению внутричерепной гипертензии в более поздние сроки, при условии нарастания дислокационных симптомов качество жизни детей достоверно ниже.

Лечение лёгкой черепно-мозговой травмы

Лёгкая ЧМТ доминирует в структуре черепно-мозгового травматизма - на её долю приходится до 95% всех повреждений головного мозга. Лёгкая травма головного мозга бывает следствием тупого удара с внезапным ускорением, торможением или ротацией головы, обуславливающим кратковременную потерю сознания и амнезию, а к моменту поступления в стационар уровень сознания соответствует 13-15 баллам по шкале комы Глазго. Если потеря сознания продолжается максимально 30 мин, а посттравматическая амнезия длится менее 60 мин, исход, как правило, бывает хорошим, особенно при отсутствии факторов риска. Выделяют следующие категории пострадавших, получивших травму головы и поступивших в стационар с

13-15 баллами по шкале комы Глазго.

- Категория 0 - 15 баллов по шкале комы Глазго, не было потери сознания, нет посттравматической амнезии, нет факторов риска.
- Категория 1 - 15 баллов, выключение сознания менее 30 мин, посттравматическая амнезия менее 1 ч, нет факторов риска.
- Категория 2 - 15 баллов, факторы риска присутствуют.
- Категория 3 - 13-14 баллов, выключение сознания менее 30 мин, посттравматическая амнезия менее 1 ч с присутствием или отсутствием факторов риска.

Категорию 0 относят к травме головы без повреждения головного мозга.

Категории 1, 2, 3 относят к лёгкой травме головного мозга. Лёгкая травма может вызвать различные внутричерепные нарушения, способные стать показанием к нейрохирургическому вмешательству. КТ служит «золотым стандартом» в диагностике ЧМТ, а также безопасным методом для пострадавших. По данным КТ, лёгкая травма головного мозга может иногда сопровождаться оболочечными гематомами, субарахноидальным кровоизлиянием, повреждениями вещества мозга, а также переломами свода и основания черепа. Их частота варьирует от 3-13% у пострадавших с 15 баллами по шкале комы Глазго до 25-37,5% у пострадавших с 13 баллами.

Нейрохирургические вмешательства

Частота экстрацеребральных гематом при лёгкой травме головного мозга низкая: от 0,006% (при 15 баллах по шкале комы Глазго и отсутствии признаков нарушения сознания в анамнезе) до 12,7% (у пострадавших, поступающих в стационар с 13 баллами). Прогноз после удаления оболочечных гематом при лёгкой травме головного мозга (если операция была выполнена своевременно) обычно хороший.

Факторы риска

Выделены следующие факторы риска развития интракраниальной патологии после лёгкой травмы головного мозга:

- неясный анамнез случившегося;
- продолжительная посттравматическая амнезия;
- ретроградная амнезия длительностью более 30 мин;
- травма головы и шеи, клинические признаки перелома черепа (перелом основания или вдавленный перелом свода);
- сильная головная боль;
- рвота;
- фокальный неврологический дефицит;
- судороги;
- возраст менее 2 лет;
- возраст больше 60 лет;
- нарушения коагуляции;
- высокая энергия повреждающего фактора;
- интоксикация алкоголем, наркотиками, лекарствами.

Исследования

Краниография недостаточно информативна в диагностике лёгкой травмы головного мозга. Пострадавшим, у которых при КТ не обнаружено отклонений, рекомендуют выполнить МРТ, особенно в тех случаях, когда долго сохраняется какая-либо симптоматика.

Биохимические маркёры при лёгкой травме головного мозга в настоящее время представляют

больше исследовательский, чем практический интерес.

Первичная помощь

Каждый пострадавший с травматическим поражением головного мозга нуждается в тщательном неврологическом и хирургическом осмотре. Выяснение обстоятельств травмы, особенно от свидетелей происшествия или персонала, оказавшего первую помощь вне больницы, важно для установления длительности потери сознания и амнезии. у пострадавших категории 0 нет необходимости проведения КТ. Пострадавшим категории 1 с лёгкой травмой головного мозга рекомендована КТ, а при лёгкой травме категорий 2 и 3 КТ обязательна. Если при КТ не выявляют патологии, пострадавших категории 1 можно не госпитализировать. Повторные КТ-исследования выполняют, если во время первоначальной КТ выявлены отклонения или у пострадавшего присутствуют те или иные факторы риска.

Клиническое наблюдение

Пострадавших с лёгкой травмой головы категорий 2 и 3 необходимо госпитализировать. Внимание необходимо уделять диагностике интракраниальных повреждений, уточнению длительности посттравматической амнезии (последнее важнее для исхода, чем баллы по шкале комы Глазго при поступлении). Частота повторных неврологических исследований зависит от клинического состояния пострадавшего и наличия изменений, выявляемых при КТ. В течение первых 24 ч после травмы рекомендуют повторять неврологическое обследование каждые 15-30 мин до стабилизации состояния, а при стабильном состоянии - каждые 1-2 ч. При наличии неврологической симптоматики, которая может быть обусловлена интракраниальными причинами, КТ целесообразно повторить.

Судорожные приступы

Риск развития судорожных приступов при лёгкой травме головного мозга невелик, поэтому обычно противоэпилептические препараты профилактически не назначают. Переломы основания черепа Наличие перелома основания черепа повышает риск развития менингита, однако мнения о профилактическом назначении антибиотиков противоречивы. Поэтому целесообразность введения антибиотиков в целях предупреждения менингита у пострадавших с клиническими признаками перелома основания черепа и ликвореей подлежит дальнейшему изучению.

ПОЗВОНОЧНО-СПИННОМОЗГОВАЯ ТРАВМА

Различают позвоночную травму, или неосложнённую травму позвоночника (без повреждения нервно-сосудистых образований позвоночного канала); спинномозговую травму (без повреждения позвоночника); позвоночно-спинномозговую травму (сочетание повреждений структур позвоночного столба, спинного мозга и/или других нервно-сосудистых образований позвоночного канала). Нейрохирургам и неврологам чаще приходится лечить больных с позвоночно-спинномозговой и спинномозговой травмой, травматологам - с позвоночной травмой. МКБ-10: T09.3; T08 (более детально - по отделам позвоночника и спинного мозга).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ТРАВМАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Доля травмы позвоночника составляет 3-5% в структуре закрытой травмы и 5,5- 17,8% - среди повреждений опорно-двигательного аппарата. В половине случаев травма позвоночника осложняется повреждением нервно-сосудистых образований, расположенных в позвоночном канале. Спинномозговую травму (без повреждения позвоночника) встречаются редко - приблизительно в 1% случаев. Пациенты с острой позвоночно-спинномозговой травмой

составляют 2-3% всех больных, госпитализируемых в нейрохирургические отделения. У 50% пациентов позвоночно-спинномозговая травма сочетается с повреждениями других органов и тканей. Каждый год получают позвоночно-спинномозговую травму 600-640 человек на 10 млн населения, что превышает показатели 1975 г. в 6,4 раза (Кондаков Е.Н., 2002). На повреждения шейного отдела позвоночника приходится около 40%, грудного - 30%, поясничного - 25%, многоуровневые поражения составляют около 5%.

ЭТИОЛОГИЯ

Причинами повреждений позвоночника и спинного мозга могут быть как прямые травматические воздействия на позвоночник, так и опосредованная его травма при падении с высоты, при дорожно-транспортных происшествиях, насильственном сгибании при завалах и т. д.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Позвоночно-спинномозговые травмы разделяют на изолированные, сочетанные (при сочетании с механическим повреждением других органов и тканей) и комбинированные (при комбинации механических повреждений с термическими, радиационными, токсическими и другими факторами).

По характеру повреждения позвоночно-спинномозговые травмы подразделяют следующим образом.

- Закрытые (без повреждения паравертебральных мягких тканей).
- Открытые, не проникающие в позвоночный канал.
- Открытые, проникающие в позвоночный канал:
 - сквозные (когда ранящий снаряд проходит через позвоночный канал насквозь);
 - слепые (ранящий снаряд остаётся в позвоночном канале);
 - касательные.

Открытые травмы позвоночника могут быть огнестрельными (пулевые, осколочные) или неогнестрельными (колотые, резаные, рубленые и др.).

Повреждения позвоночника подразделяют на следующие нозологические формы.

- Ушиб позвоночника.
- Частичный или полный разрыв капсульно-связочного аппарата позвоночного

двигательного сегмента.

- Самовправившийся вывих позвонка.
- Разрыв межпозвонкового диска.
- Полные и частичные вывихи позвонков.
- Переломы позвонков.
- Переломовывихи (сочетание смещения позвонков с переломом их структур).

Повреждения двух и более смежных позвонков и/или межпозвонковых дисков следует называть множественными повреждениями позвоночного столба; повреждения двух и более не смежных позвонков и/или межпозвонковых дисков - многоуровневыми повреждениями позвоночного столба. Множественные переломы позвонков на нескольких уровнях называют множественными многоуровневыми повреждениями позвоночного столба.

Френсис Дэнис (1983) предложил классификацию, основанную на понятии о трёх колоннах (столбах) позвоночного столба.

- Передняя колонна включает переднюю продольную связку, переднюю половину тел позвонков и межпозвонковых дисков.
- Среднюю колонну составляют задние отделы тел позвонков и межпозвонковых дисков,

задняя продольная связка.

- Задняя колонна состоит из костно-связочных структур позвоночного столба, расположенных кзади от тел позвонков и межпозвонковых дисков (ножки и пластины дуг, суставные отростки и др.). При повреждении средней колонны или двух-трёх колонн позвоночника повреждение считают нестабильным (нужна стабилизация).

К нестабильным рекомендуют относить также повреждения позвоночника, при которых смещение позвонка в горизонтальной плоскости превышает 3-5 мм, степень угловой деформации более 11° в шейном отделе, 40° - в грудном, 25° - в поясничном отделе. Важно учитывать, что нестабильные повреждения могут возникать даже без переломов позвонков: при разрыве капсульно-связочного аппарата позвоночного двигательного сегмента и межпозвонкового диска, при самовправившихся вывихах позвонков. В настоящее время широкое применение получила классификация повреждений грудного и поясничного отделов позвоночника, основанная на патоморфологических критериях и механизме травмы (Magerl F. et al., 1994). Эту классификацию в известной степени можно использовать и при повреждениях шейного отдела позвоночника.

Выделяют три типа повреждений: А, В и С. Каждый тип включает три подтипа в зависимости от особенностей повреждения позвонков. Степень тяжести повреждений позвоночника возрастает как от типа А к типу С, так и внутри каждого типа (подгруппы).

Типы повреждений зависят от того, какой из трёх основных механизмов травм воздействует на позвоночник: компрессия, дистракция (разрыв передних или задних отделов сегмента позвоночника при рычаговом упоре на противоположную часть позвонков) или осевое скручивание.

Повреждения типа А происходят при компрессионном механизме травмы, когда возникают стабильные компрессионные клиновидные переломы тел позвонков (А1), стабильные и нестабильные оскольчатые переломы (А2) и нестабильные взрывные (А3) переломы тел позвонков.

Повреждения типа В формируются при сочетании компрессии с насильственной дистракцией (разрывом) передних или задних отделов позвоночного сегмента. Возникают сгибательные или разгибательные переломовывихи, они могут сопровождаться сдавлением спинного мозга.

Повреждения типа С возникают при сочетании всех трёх механизмов повреждения: насильственного скручивания (ротации) с компрессией и дистракцией. Эти самые тяжёлые повреждения позвоночника сопровождаются разрушением всех трёх колонн позвоночного столба и разной степенью (от С₁ до С₃) деформации позвоночного канала.

Пол Мейер и соавт. (1996) дополнили указанную классификацию повреждений позвоночника, что может иметь определённое значение для хирургической тактики.

Переломы типа А1 и А2 чаще лечат консервативно. При переломе типа В необходима стабилизация и в части случаев декомпрессия спинного мозга. При переломе типа С нужна декомпрессия спинного мозга и жёсткая стабилизация позвоночника. Вместе с тем необходимость декомпрессии спинного мозга оценивают исходя не столько из характера повреждения позвонков, сколько из наличия признаков сдавления мозга, которое может возникать без переломов позвонков вследствие воздействия рентгенонегативных компрессирующих субстратов (травматической грыжи диска, разорванной жёлтой связки, гематомы и др.).

Для определения лечебной тактики большое значение имеет не столько оценка

функционального состояния спинного мозга, сколько нозологический диагноз. Одни виды травм спинного мозга (сотрясение и ушиб) лечат консервативно, другие (сдавление мозга, его магистральных сосудов и корешков, гематомия) - оперативно. Различают следующие виды повреждений.

- Сотрясение спинного мозга.
- Ушиб спинного мозга (степень можно определить лишь ретроспективно в связи с наличием в остром периоде спинального шока, обычно приводящего к синдрому полного нарушения рефлекторной деятельности спинного мозга в среднем в течение 3 нед).
 - Сдавление спинного мозга (острое, раннее, позднее).
 - Анатомический перерыв («полное повреждение» - по номенклатуре зарубежных авторов) спинного мозга.
 - Гематомия (кровоизлияние в спинной мозг или внутримозговая гематома).
 - Кровоизлияние в межбололочные пространства.
 - Повреждение магистрального сосуда спинного мозга (травматический инфаркт спинного мозга).
- Повреждения корешков спинномозговых нервов (их делят так же: сотрясение, ушиб, сдавление, разрыв, нарушение кровоснабжения и кровоизлияния в корешок).

Важно не путать частичный или полный анатомический перерыв спинного мозга (клинико-анатомическое понятие или самостоятельная нозологическая форма) и синдром частичного или полного нарушения рефлекторной деятельности (функций) спинного мозга (клинико-функциональное представление о состоянии спинного мозга в момент обследования).

Синдром полного нарушения рефлекторной деятельности спинного мозга может возникать при различных нозологических формах (ушиб, сдавление, острое нарушение спинального кровообращения и др.) в связи с наличием спинального шока, но вскоре этот синдром может перейти в синдром частичного нарушения функций спинного мозга, когда появляются клинические признаки движений или чувствительности ниже уровня травмы. Поэтому не следует пользоваться распространённым за рубежом термином «полное повреждение мозга», так как он может вносить неясность в представление об этих двух принципиально разных понятиях. Острое сдавление спинного мозга возникает в момент травмы внедрившимися в позвоночный канал костными фрагментами, травматической грыжей диска, повреждённой жёлтой связкой, структурами смещённых позвонков при вывихах и переломовывихах. Раннее сдавление, наступающее в ближайшие 10 дней после травмы, может быть обусловлено эпидуральной или внутримозговой гематомой, прогрессирующим неуправляемым отёком мозга, вторичным смещением или усугублением смещения позвонков, костных или хрящевых фрагментов, субдуральной гидромой. Позднее сдавление мозга формируется через несколько недель, месяцев или даже лет после травмы вследствие присоединения костно-хрящевых разрастаний или рубцово-спаечного процесса в позвоночном канале, формирования напряжённой кисты (гигрома, гидромилия).

Выделяют четыре периода травматической болезни спинного мозга.

- Острый период (первые 3 сут).
- Ранний период (от 3 сут до 3-4 нед).
- Промежуточный период (1-3 мес).
- Поздний период (более 3 мес).

На основании результатов инструментальных методов исследования и сопоставления их с клиническими данными диагностируют характер повреждения позвонков и спинного мозга.

Как можно раньше активно исключают или подтверждают сдавление спинного мозга, его магистральных сосудов и корешков спинномозговых нервов, при которых показано срочное хирургическое лечение.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА

Любого больного, поступающего с травмой в отделение реанимации, следует расценивать и лечить как пострадавшего с повреждением позвоночника, до тех пор пока не будет доказано отсутствие этого повреждения (стандарт). Диагностический алгоритм при позвоночно-спинномозговой травме включает следующие этапы.

- Опрос пострадавшего, врача или свидетеля происшествия, доставивших больного в стационар, с уточнением жалоб и их динамики.
- Осмотр и пальпацию.
- Неврологическое обследование.
- Инструментальные методы исследования (например, спондилография, люмбальная пункция с ликвородинамическими пробами, КТ и/или МРТ, миелография, КТ-миелография, вертебральная ангиография).

Сбор анамнеза

При сборе анамнеза необходимо выяснить механизм и время травмы, локализацию боли, двигательных и чувствительных расстройств; расспросить, какие положения или движения в позвоночнике облегчают или усиливают боль; поинтересоваться, двигал ли пострадавший ногами и руками сразу после травмы. Развитие неврологических расстройств сразу после травмы свидетельствует об ушибе спинного мозга. Он может быть изолированным или сочетаться с компрессией мозга. При появлении и нарастании во времени неврологических расстройств (что можно выявить только в отсутствие спинального шока, характерного для ушиба мозга) следует предполагать раннюю или позднюю компрессию спинного мозга и его корешков гематомой или вторично сместившимися в позвоночный канал повреждёнными костно-хрящевыми структурами. При расспросе больного необходимо выяснить все жалобы, чтобы исключить повреждения других органов и систем. Если пациент не помнит обстоятельств происшествия, необходимо исключить ЧМТ. При нарушениях чувствительности может отсутствовать боль ниже повреждения мозга, поэтому все отделы позвоночника подлежат обязательному пальпаторному и рентгенологическому обследованию.

Осмотр и пальпация

Осмотр позволяет выявить локализацию следов травмы, видимых деформаций, определить уровень обязательного рентгенологического обследования и алгоритм целенаправленного исследования других органов и тканей. Так, при наличии кровоподтёков и деформации в области грудной клетки необходимо исключить перелом рёбер, разрыв лёгкого, гемоторакс или пневмоторакс. Деформация позвоночника в грудо-поясничном отделе может сопровождаться не только травмой позвонков на этом уровне, но и повреждением почек, селезёнки, печени и других внутренних органов. При осмотре выявляют отсутствие или слабость движений в конечностях, тип дыхания, участие межрёберных мышц в дыхательных движениях, напряжение мышц брюшной стенки. Так, диафрагмальный тип дыхания (без сокращения межрёберных мышц) в сочетании с тетраплегией свидетельствуют о травме шейного отдела спинного мозга ниже IV сегмента. Пальпацию позвоночника следует проводить очень осторожно, чтобы не вызвать смещения структур повреждённых позвонков и не нанести дополнительную травму мозгу. Пальпаторное исследование позвоночника позволяет выявить локализацию боли, крепитацию отломков, деформацию линии остистых отростков во

фронтальной и сагиттальной плоскостях, выступание остистых отростков или увеличение расстояния между ними. Определять пальпаторно патологическую подвижность позвонков нельзя, так как это может привести к дополнительным повреждениям не только нервной ткани, но также сосудов и других тканей и органов. Врач должен обследовать не только «профильные органы», но и всего больного, что позволит свести к минимуму диагностические ошибки. Выявив повреждения других органов и систем, следует как можно быстрее привлечь смежных специалистов и с ними обсудить место и способы обследования, а в дальнейшем и лечебную тактику. При тяжёлой сочетанной травме и повреждениях шейного отдела спинного мозга обследование больных необходимо проводить одновременно с лечением в реанимационном отделении.

Особенности неврологического обследования

При оценке неврологического статуса у спинальных больных целесообразно использовать шкалу ASIA/ISCS – American Spine Injury Association\ International Standards for Neurological and Functional - Международный стандарт неврологической и функциональной классификации повреждений спинного мозга. Эта унифицированная шкала позволяет количественно оценить функциональное состояние спинного мозга и степень неврологических нарушений, что имеет большое значение для объективизации результатов лечения. В качестве критериев состояния спинного мозга используют оценку мышечной силы, тактильной и болевой чувствительности, рефлекторной активности в аногенитальной зоне. Двигательные функции оценивают, проверяя силу 10 контрольных групп мышц, соотнесённых с сегментами спинного мозга. Выбрано пять сегментов для верхних (C5-T1) и пять сегментов для нижних (L2-S1) конечностей. Мышечную силу оценивают следующим образом: 0 - парез; 1 - пальпируемые или видимые сокращения отдельных мышечных групп; 2 - активные движения в облегчённом положении; 3 - активные движения в обычном положении (преодоление гравитационной тяги); 4 - активные движения с преодолением некоторого сопротивления; 5 - активные движения против полного сопротивления. Силу мышц оценивают с двух сторон, и баллы, набранные в каждом сегменте, суммируют. Результаты вносят в карту осмотра. Максимальная сумма баллов для 10 сегментов каждой стороны равна 50. В карте осмотра отмечают наличие или отсутствие произвольного сокращения наружного анального сфинктера, которое проверяют пальцевым исследованием прямой кишки. Даже при отсутствии активных движений в конечностях, но при наличии произвольного сокращения сфинктера поражение спинного мозга считают неполным. Это во многом определяет прогноз и тактику лечения. Чувствительность проверяют в 28 сегментах (в контрольных точках) с двух сторон. Чувствительность оценивают по следующей шкале: 0 - отсутствие чувствительности; 1 - нарушенная чувствительность; 2 - нормальная чувствительность. Результаты исследования также вносят в карту. При проверке чувствительности в 28 сегментах с двух сторон максимальное количество баллов составляет 56.

По степени повреждения спинного мозга всех больных разделяют на пять групп.

- А - полное повреждение: ни двигательные, ни чувствительные функции не выявлены; в сегментах S4-S5 отсутствуют признаки анальной чувствительности.
- В - неполное (почти полное) повреждение: двигательные и чувствительные функции отсутствуют ниже уровня повреждения, но сохранены элементы чувствительности в аногенитальной зоне (в сегментах S4-S5).
- С - неполное повреждение: двигательные функции сохранены ниже уровня повреждения и в большинстве контрольных групп сила менее 3 баллов;

- D - неполное (негрубое) повреждение: двигательные функции сохранены ниже уровня повреждения и в большинстве контрольных групп мышц сила равна 3 баллам и более;
- E - норма: двигательные и чувствительные функции не нарушены.

Такая классификация функционального состояния спинного мозга позволяет снизить субъективность оценки неврологического статуса и делает результаты осмотра более достоверными. Контрольные группы мышц и точки проверки чувствительности выбраны так, что осмотр можно проводить в положении больного на спине.

Инструментальные методы

Главная задача врача - максимально быстро отличить сдавление спинного мозга, его магистральных сосудов и корешков от других видов повреждений, подлежащих консервативному лечению. Наличие спинального шока (арефлексия и атония парализованных мышц) в остром периоде травмы, а также невозможность самостоятельного опорожнения тазовых органов - показания к активному использованию инструментальных методов исследования для дифференциальной диагностики. Раннее их использование позволяет не только распознать сдавление спинного мозга, но также определить локализацию, характер, причину компрессии и особенности повреждения позвоночника. Только некоторые виды ранней (не острой) компрессии мозга могут не сопровождаться спинальным шоком: постепенное сдавление гематомой или вторично сместившимися повреждёнными костно-хрящевыми структурами. В этих редких случаях появление и/или нарастание спинальной симптоматики возникает после «светлого промежутка» в клиническом течении заболевания. Поэтому у каждого больного с позвоночно-спинномозговой травмой нужно подозревать сдавление мозга до тех пор, пока оно не будет исключено энергичными целенаправленными диагностическими мероприятиями (стандарт). До операции необходимо получить максимально точную информацию не только об уровне и характере повреждения спинного мозга, но и о виде повреждения позвонков. Диагностический алгоритм инструментальных исследований в остром периоде позвоночно-спинномозговой травмы следующий.

- Спондилография в переднезадней и боковой проекциях.
- Спондилография в косой проекции (для исследования дугоотростчатых суставов и межпозвонковых отверстий) и через открытый рот (для диагностики атлантоаксиальных сегментов).
- КТ.
- Люмбальная пункция с ликвородинамическими пробами.
- Миелография восходящая или нисходящая.
- КТ-миелография.
- МРТ.
- ССВП.
- Вертебральная ангиография. Решение диагностических задач в части случаев не требует всего перечисленного комплекса методов диагностики. На основании результатов инструментальных методов исследования и сопоставления их с клиническими признаками диагностируют сдавление спинного мозга, его магистральных сосудов и корешков спинномозговых нервов, при которых показано хирургическое лечение.

ЛЕЧЕНИЕ

Необходима иммобилизация позвоночника, осторожная и быстрая транспортировка пациента с позвоночно-спинномозговой травмой в ближайший многопрофильный стационар, имеющий специалистов и возможности для лечения спинальных больных, либо

(предпочтительнее) в специализированное нейрохирургическое отделение. Пациенту в бессознательном состоянии на месте, где он обнаружен после дорожно-транспортного происшествия, падения с высоты, избиения, ныряния на мелководье, необходимо произвести иммобилизацию позвоночника. Такого пациента следует расценивать как больного с повреждением позвоночника, пока не будет доказано обратное.

Показания и противопоказания к хирургическому лечению

Основные задачи хирургического лечения больных с позвоночно-спинномозговой травмой таковы:

- ранняя полноценная декомпрессия спинного мозга и других нервно-сосудистых образований позвоночного канала;
- восстановление оси позвоночника в трёх плоскостях;
- фиксация и стабилизация позвоночного столба с целью провести раннюю двигательную реабилитацию, ускорить образование костного блока, предупредить развитие поздней деформации, предотвратить нарастание неврологической симптоматики и развитие болевого синдрома.

Показания к экстренному хирургическому лечению следующие.

- Появление и/или нарастание неврологической спинальной симптоматики (наличие «светлого промежутка»), что характерно для тех видов раннего сдавления, которые не сопровождаются спинальным шоком.
- Блокада ликворных путей.
- Деформация позвоночного канала рентгенонегативными (гематома, травматическая грыжа диска, повреждённая жёлтая связка) или рентгенопозитивными (костные отломки, структуры вывихнутых позвонков или вследствие выраженной угловой деформации: свыше 11° - в шейном, 40° - в грудном, 25° - в поясничном отделах позвоночника) компрессирующими субстратами при наличии соответствующей спинальной симптоматики.
- Изолированная гематомия, особенно в сочетании с блоком ликворных путей.
- Клинико-ангиографические признаки сдавления магистрального сосуда спинного мозга (операция показана максимально срочно).
- Гипералгические и паралитические формы компрессии корешков спинномозговых нервов.
- Нестабильные повреждения позвоночных двигательных сегментов, представляющие угрозу для вторичного или прерывистого сдавления спинного мозга.

Противопоказания к хирургическому лечению острой позвоночно-спинномозговой травмы таковы.

- Травматический или геморрагический шок с нестабильностью гемодинамики.
- Сопутствующие повреждения внутренних органов (при внутреннем кровотечении, опасности развития перитонита, ушибе сердца с признаками сердечной недостаточности, множественных повреждениях рёбер с гемопневмотораксом и явлениями дыхательной недостаточности).
- Тяжёлая ЧМТ с нарушением уровня сознания по шкале Глазго менее 9 баллов, при подозрении на внутричерепную гематому.
- Тяжёлые сопутствующие заболевания, сопровождающиеся анемией (содержание гемоглобина менее 80-90 г/л), сердечно-сосудистой, почечной (анурия, олигурия, содержание мочевины более 15 ммоль/л, креатинина - более 180 ммоль/л) и/или печёночной недостаточностью (содержание общего белка менее 45 г/л, повышение активности ферментов

более чем в три раза).

- Жировая эмболия, тромбоэмболия лёгочной артерии, пневмония, нефиксированные переломы конечностей (при операциях задним доступом).

Подготовка к операции и консервативное лечение

Хирургическое лечение сдавления спинного мозга при отсутствии противопоказаний к операции необходимо проводить в возможно ранние сроки, так как на первые 6-8 ч приходится 70% всех необратимых ишемических изменений, возникающих вследствие сдавления мозга и его сосудов. Поэтому имеющиеся противопоказания к оперативному лечению нужно устранять активно в максимально короткие сроки в палате интенсивной терапии или реанимационном отделении.

Базовая терапия включает следующие мероприятия:

- регуляцию функций дыхания и сердечно-сосудистой деятельности;
- коррекцию биохимических показателей гомеостаза;
- борьбу с отёком мозга;
- профилактику инфекционных осложнений, пролежней, гиповолемии,

гипопротеинемии;

- регуляцию функций тазовых органов путём установки приливно-отливной системы

Монро или катетеризации мочевого пузыря не реже четырёх раз в сутки;

- коррекцию нарушений микроциркуляции;
- нормализацию реологических параметров крови;
- введение антигипоксантов, ангиопротекторов, цитопротекторов и др.

Относительная гиповолемия, характерная для спинальных больных, может быть причиной постуральных коллапсов и рефлекторной остановки сердца при перемене положения тела. Поэтому таким больным показано восполнение объёма циркулирующей крови под контролем центрального венозного давления и осмолярности плазмы (в пределах 280-310 мосм/л), особенно при гипергликемии, почечной недостаточности, неконтролируемом введении осмотических диуретиков и салуретиков, алкогольной интоксикации.

Методы лечения больных с повреждениями верхнешейного отдела позвоночника

При атлантоокципитальной дислокации пациентам показана ранняя репозиция методом краниоцервикальной тракции или одномоментное закрытое вправление рычаговым способом Рише-Гютера. Вытяжение у пациентов с атлантоокципитальной дислокацией связано с 10% риском возникновения неврологических осложнений. После устранения атлантоокципитальной дислокации используют иммобилизацию торакокраниальной гипсовой повязкой, головодержателем, галоаппаратом или выполняют окципитоспондилодез.

3. Объекты исследования, оборудование, материалы и наглядные пособия

1. Демонстрационные материалы, включенные в обучающую программу (таблицы, схемы).
2. Тесты первого уровня для определения исходного уровня знаний студентов, тесты второго уровня для оценки конечного уровня знаний.
4. Тематические больные.
5. Ситуационные задачи и эталоны ответов к ним.

4. Задание на работу (рабочее задание)

4.1. **Перед занятием** по данной теме студент должен прочитать соответствующие разделы по тематике занятия, чтобы написать тесты 1 уровня.

4.2. В процессе занятия студент должен исследовать пациентов и овладеть практическими навыками выявления неврологических нарушений у пациентов с черепно-мозговой или спинальной травмой

НЕОБХОДИМЫЕ ПРАКТИЧЕСКИЕ УМЕНИЯ ДЛЯ УСВОЕНИЯ

1. Провести расспрос и собрать анамнез у неврологического больного при поражении позвоночника и спинного мозга, помня, что пациент может находиться в состоянии оглушенности, связанной с сопутствующей ЧМТ, когда сбор анамнеза значительно затруднен;
2. Физикальные методы исследования функций спинного мозга;
3. Физикальные методы исследования функций спинальных нервов;
4. Основные симптомы и синдромы поражения изучаемых структур нервной системы;
5. Обобщить полученную информацию и поставить топический диагноз;
6. Составить план обследования неврологического больного;
7. Определить объем основных и дополнительных методов обследования для уточнения топического и клинического диагноза;
8. Знать диагностические возможности, показания и противопоказания к проведению дополнительных клинических и параклинических методов исследования;
9. Дать адекватную оценку результатам основных и дополнительных методов обследования.

4.3. В конце занятия:

Отвечать на вопросы, решать тесты 2 уровня и клинические ситуационные задачи.

5. Ход занятия

I Этап. Проверка исходного уровня знаний студентов проводится с помощью тестов 1-го уровня в форме письменного ответа на конкретные вопросы по теме.

II Этап. Разбор основных положений темы (характерные жалобы больных, механизм их возникновения, особенности анамнеза, клинические методы исследования). Устный опрос, ответы на вопросы самоконтроля.

III Этап. Клинический разбор больного. Выявление и детализация жалоб больного, сбор анамнеза. Общий осмотр больного и выявление характерных проявлений черепно-мозговой травмы.

IV Этап. Работа студентов с тематическими больными (1:1), отработка практических умений. Преподаватель поочередно контролирует студентов.

V Этап. Контроль конечного уровня знаний студентов осуществляется с помощью тестов второго уровня и решения клинических задач.

В заключение занятия выставляется оценка, дается домашнее задание с установкой основной цели и указывается литература, необходимая для подготовки.

6. Содержание отчета

Карта курации пациента, тесты 2 уровня, решение клинических задач.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Неврология и нейрохирургия: учебник. В 2 томах. Том 1. Неврология. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 624 с.: ил.

- <http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970426043.html?SSr=17013354302031c42a27570>
2. Неврология и нейрохирургия: учебник. В 2 томах. Том 2. Нейрохирургия. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 424 с.: ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970426050.html?SSr=17013354302031c42a27570>
3. Нейрохирургия: учебник. Можаяев С.В., Скоромец А.А., Скоромец Т.А. - 2-е изд., перераб. и доп. 2009. - 480 с.: ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970409220.html?SSr=17013354302031c42a27570>
4. А.С. Никифоров, Е.И. Гусев. Общая неврология : учебное пособие. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 720 с. : ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970405154.html?SSr=17013354302031c42a27570>
5. А. С. Никифоров, Е. И. Гусев. Общая неврология / А. С. Никифоров, Е. И. Гусев. - 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 704 с. : ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970426616.html?SSr=17013354302031c42a27570>
6. Функционально-клиническая анатомия головного мозга : учебное пособие / И. В. Гайворонский, А. И. Гайворонский, С. Е. Байбаков.- СПб. : СпецЛит, 2010. - 216 с.: ил
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785299004328.html?SSr=17013354302031c42a27570>
7. Церебральный инсульт. Нейровизуализация в диагностике и оценке эффективности различных методов лечения: атлас исследований. Новикова Л.Б., Сайфуллина Э.И., Скоромец А.А. 2012. - 152 с.: ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970421871.html?SSr=17013354302031c42a27570>
- 8. Триумфов, А.В.** Топическая диагностика заболеваний нервной системы : краткое руководство / А. В. Триумфов .— 15-е изд. — М. : МЕДпресс-информ, 2007 .— 264 с. : ил. (2 шт)
- 9. Баркер, Barker R.A.** Наглядная неврология / Р. Баркер, С. Барази, М.Нил;пер. пер. с англ. Левицкого Г.Н.; под ред. Скворцовой В.И. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005 .— 136с. — (Экзамен на отлично) (29 шт.).

Клиническое практическое занятие №17.

Пароксизмальные расстройства сознания-эпилепсия и обмороки

Цель клинического практического занятия и его учебно-целевые задачи.

Цель занятия – формирование представления о пароксизмальных нарушениях сознания, выработка алгоритмов врачебной тактики при обследовании этих пациентов; формирование умений выявления и оценки клинических симптомов нарушения сегментарных и надсегментарных уровней вегетативной нервной системы, а также головных болей.

Задачи занятия:

1. Сформировать умения выявления и оценки клинических симптомов различных форм нарушения сознания, оценить сопровождающие их неврологические и иные симптомы;
2. Обучить студентов алгоритмам оценки роли провоцирующих факторов, состояния пациента после восстановления сознания, в том числе функций мозгового ствола и черепно-мозговых нервов;
3. Сформировать умение оказания первой помощи, дальнейшей тактики и стратегии ведения пациентов.
4. Изучить клинические симптомы нарушения функций надсегментарных и сегментарных уровней вегетативной нервной системы, в том числе приемы клинической диагностики ранних, минимально выраженных нарушений;
5. Сформировать представление о дифференциальной диагностике первичной и вторичной головной боли, головной боли напряжения, мигрени, абוזусной головной боли, невралгических краниалгий, вторичных соматогенных головных болей

2. Общие сведения (теоретические положения)

Пароксизмальные нарушения сознания.

Эпилепсия - состояние, характеризующееся повторными (2 или более) эпилептическими приступами, не спровоцированными какими-либо немедленно определяемыми причинами. Эпилептический приступ - клиническое проявление аномального и избыточного разряда нейронов мозга.

Клиническая картина представлена внезапными и транзиторными патологическими феноменами (изменения сознания, двигательные, чувствительные, вегетативные, психические симптомы, отмеченные больным или наблюдателем). Важно подчеркнуть, что несколько «провоцированных» или обусловленных какими-либо отчетливыми причинами эпилептических приступов (например, в острый период ЧМТ или у больных с опухолью головного мозга) не позволяют поставить больному диагноз эпилепсии.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Эпилепсия - одно из наиболее распространенных заболеваний нервной системы. Заболеваемость составляет 50-70 на 100 000 населения в год, распространенность - 5-10 на 1000 населения. Заболеваемость наиболее высока у детей и лиц пожилого возраста. Один приступ или более в течение жизни переносят приблизительно 5% населения. В настоящее время в г. Москве распространенность эпилепсии составляет 2,34%, она несколько выше среди мужчин (3%), чем среди женщин (1,64%). Средняя заболеваемость составляет 11,78 человек на 100 000 населения в год (у мужчин - 13,66 на 100 000, у женщин - 8,47). Средняя длительность заболевания у выявленных больных составляет 13,78-10,98 года, при этом 53,07% больных страдали эпилепсией более 10 лет. Согласно результатам популяционных исследований,

проведённых в индустриально развитых странах, заболеваемость эпилепсией в разных возрастных группах составляет от 28,1 до 53,1 на 100 000 населения. В развивающихся странах распространённость эпилепсии варьирует от 3,6 на 1000 человек в Бомбее, до 40 на 1000 в сельских районах Нигерии. В разных странах мира отмечают существенные отличия в качестве оказания медицинской помощи больным эпилепсией. Именно поэтому Комиссия по европейским делам Международной противоэпилептической лиги (ILAE) сформулировала единые требования к уровню оказания медицинской помощи для всех европейских стран. По данным ВОЗ, отсутствие должной эпидемиологической информации во многих странах обуславливает существенные недостатки организации медицинской помощи. Так, более 75% из 40 млн больных эпилепсией в мире не получают адекватного лечения.

ПРОФИЛАКТИКА

- Сведение к минимуму риска перинатальной патологии путём грамотного ведения беременных, квалифицированного ведения родов и послеродового периода.
- Адекватное и своевременное выявление и лечение нейроинфекций, нейротравм и их осложнений.
- Адекватное и своевременное выявление и лечение опухолей головного мозга.

КЛАССИФИКАЦИЯ.

В 1981 г. Комиссия по терминологии и классификации Международной противоэпилептической лиги приняла международную классификацию эпилептических приступов, согласно которой выделяют парциальные (фокальные, локальные) и генерализованные приступы.

I. Парциальные приступы подразделяют на простые, сложные (происходящие с нарушением сознания) и вторично-генерализованные.

Простые (не сопровождающиеся потерей сознания) парциальные приступы:

- с моторными признаками;
- с соматосенсорными (ощущение онемения, прохождения «тока в контралатеральных очагу конечностях или половине лица) или специфическими сенсорными симптомами (простые галлюцинации, например звуки, вспышки света или молнии);
- с вегетативными симптомами или признаками и (своеобразные ощущения в эпигастрии, бледность, потение, покраснение кожи, пилоэреция, мидриаз);
- с психическими симптомами.

Сложные парциальные приступы сопровождаются изменением сознания: начало может быть с простого парциального приступа с последующим нарушением сознания или с нарушением сознания в приступе (височные псевдоабсансы и автоматизмы).

II. При первично-генерализованных приступах в патологический процесс изначально вовлекаются оба полушария головного мозга. Выделяют следующие типы генерализованных приступов:

- абсансы и атипичные абсансы;
- миоклонические;
- клонические;
- тонические;
- тонико-клонические;
- атонические.

III. Не классифицированные эпилептические приступы (приступы, которые нельзя включить ни в одну из вышеописанных групп из-за отсутствия необходимой информации, а

также некоторые неонатальные приступы, например, ритмические движения глаз, жевательные, плевательные движения).

IV. Повторные эпилептические приступы (случайные, циклические, провоцируемые).

V. Длительные приступы (эпилептический статус).

Международная классификация эпилепсий, эпилептических синдромов, принятая в 1989 г. Международной противоэпилептической лигой, основана на 2 принципах.

Первый состоит в определении, является ли эпилепсия фокальной или генерализованной.

Согласно второму принципу выделяют идиопатическую, симптоматическую или криптогенную эпилепсию.

Локализационно обусловленные (фокальные, локальные, парциальные) эпилепсии: идиопатические;

симптоматические (эпилепсия лобной, височной, теменной, затылочной доли); криптогенные.

2. Генерализованные эпилепсии:

идиопатические (в том числе детская и ювенильная абсансная эпилепсия);

симптоматические;

криптогенные.

3. Недетерминированные эпилепсии.

4. Особые синдромы (например, фебрильные судороги, судороги при острых метаболических нарушениях и др.).

В 2001 г. Международная комиссия по классификации и терминологии выпустила новую классификацию эпилептических приступов и эпилептических синдромов. Она пока не получила окончательного утверждения, но рекомендована в настоящее время для использования в клинической практике. Классификация основана на классических представлениях о фокальных и генерализованных формах эпилепсии. Диагностируют фокальные приступы и фокальные эпилептические синдромы в том случае, если характер пароксизмов, данные ЭЭГ и методы нейровизуализации подтверждают локальную природу эпилептических приступов. При фокальных пароксизмах создана концепция коркового «эпилептогенного очага», играющего роль «водителя ритма». Гиперсинхронный разряд из эпилептогенного очага вовлекает большое количество нейронов серого вещества и распространяется на определённые участки головного мозга.

При генерализованных формах эпилепсии приступы должны быть генерализованы с самого начала, что подтверждается и данными ЭЭГ. Патогенез генерализованных форм эпилепсии до настоящего времени недостаточно ясен. Выдвинута кортико-таламокортикальная гипотеза возникновения первичной генерализации. При эпилептических энцефалопатиях прогрессирующее нарушение когнитивных функций обусловлено постоянной продолженной диффузной эпилептиформной активностью, нарушающей нейрональные связи развивающегося мозга. Согласно классификации, пароксизмальные эпизоды диагностируются как эпилептические, если доказано их корковое происхождение вследствие возникновения гиперсинхронных нейрональных разрядов. Диагноз эпилепсии устанавливают лишь в том случае, если эпилептические приступы повторяются и заболевание удовлетворяет определению, приведённому выше. В последней классификации введены существенные новшества, прежде всего терминологического плана. Термин, «парциальные приступы и парциальные эпилепсии» заменён на «фокальные приступы и фокальные эпилепсии». Произведена замена дефиниции «криптогенные формы» на «вероятно симптоматические формы». В определении синдромов

рекомендована замена слова «судороги» на «приступы». Понятие «приступы» значительно шире «судорог», и далеко не все приступы проявляются именно судорогами. Упразднено подразделение фокальных приступов на простые и сложные в зависимости от уровня нарушения сознания. Это связано с тем, что в большинстве случаев врачу не удаётся детально протестировать сознание пациента во время приступа, в связи с чем оценка уровня сознания всегда ориентировочна.

В докладе комиссии по классификации и терминологии Международной противоэpileптической лиги (2001) предложена следующая классификация эpileптических приступов.

I. Самокупирующиеся приступы:

тонико-клонические (включая варианты начала с клонической или миоклонической фазы);

клонические (с лёгким тоническим компонентом или без него);

типичные абсансы;

атипичные абсансы;

миоклонические абсансы;

тонические;

эpileптические спазмы;

эpileптический миоклонус;

миоклонус век (с абсансами или без них);

миоклонически-астатические (миотонические);

негативный миоклонус;

атонические;

рефлекторные генерализованные.

II. Фокальные:

фокальные сенсорные (с простыми симптомами, связанными с раздражением затылочной или теменной доли, или со сложными симптомами, связанными с раздражением височно-теменно-затылочной коры);

фокальные моторные: клонические, асимметричные тонические (связанные с раздражением дополнительной моторной зоны), с типичными автоматизмами, с гиперкинетическими автоматизмами, с фокальным негативным миоклонусом, ингибиторные;

геластические;

гемиклонические;

вторично-генерализованные;

рефлекторные фокальные.

III. Продолжающиеся приступы:

генерализованный эpileптический статус:

- статус генерализованных тонико-клонических приступов,

- статус клонических приступов,

- статус тонических приступов,

- статус миоклонических приступов;

фокальный эpileптический статус:

- кожевниковская эpileпсия,

- продолженная аура,

- статус лимбических приступов (психомоторный статус),

- гемиконвульсивный статус с гемипарезом.

IV. Провоцирующие факторы при рефлекторных приступах:

зрительные стимулы: мелькающий свет (желательно указать цвет);

мыслительный процесс;

музыка;

еда;

выполнение движений;

соматосенсорные стимулы;

проприоцептивные стимулы;

чтение;

горячая вода;

резкий звук (стартл-приступы).

Классификация эпилептических синдромов

1. Идиопатические фокальные эпилепсии младенчества и детства:

доброкачественные младенческие приступы (несемейные);

доброкачественная эпилепсия детства с центрально-височными спайками

(роландическая);

доброкачественная затылочная эпилепсия детства с ранним дебютом (тип

Панайотопулоса);

доброкачественная затылочная эпилепсия детства с поздним дебютом (тип Гасто).

Семейные (аутосомно-доминантные) фокальные эпилепсии:

доброкачественные семейные приступы новорождённых;

доброкачественные семейные приступы младенчества;

аутосомно-доминантная ночная лобная эпилепсия;

семейная височная эпилепсия;

семейная фокальная эпилепсия с переменным фокусом.

III. Симптоматические (или вероятно симптоматические) фокальные эпилепсии:

лимбические эпилепсии (синонимы: палеокортикальная, амигдалогиппокампальная):

- мезиальная височная эпилепсия с гиппокампальным склерозом,

- мезиальная височная эпилепсия, обусловленная специфической этиологией,

- другие формы определённой локализации и этиологии;

неокортикальные эпилепсии (синоним - латеральная):

- синдром Расмуссена,

- гемиконвульсивно-гемиплегический синдром,

- мигрирующие парциальные приступы раннего младенчества,

- другие формы определённой локализации и этиологии.

IV. Идиопатические генерализованные эпилепсии:

доброкачественная миоклоническая эпилепсия младенчества;

эпилепсия с миоклоническо-астатическими приступами;

детская абсанс-эпилепсия;

эпилепсия с миоклоническими абсансами;

идиопатические генерализованные эпилепсии с переменным фенотипом:

- юношеская абсанс-эпилепсия,

- юношеская миоклоническая эпилепсия,

- эпилепсия с изолированными генерализованными тонико-клоническими приступами;

генерализованная эпилепсия с фебрильными приступами плюс.

V. Рефлекторные эпилепсии:

идиопатическая фотосенситивная затылочная эпилепсия;

другие формы эпилепсии с приступами, возникающими вследствие зрительной стимуляции;

первичная эпилепсия чтения;

стартл-эпилепсия.

VI. Эпилептические энцефалопатии (при которых эпилептиформная активность на ЭЭГ может приводить к прогрессированию неврологических нарушений):

ранняя миоклоническая энцефалопатия;

синдром Отахара;

синдром Веста;

синдром Драве;

миоклонический статус при непрогрессирующих энцефалопатиях;

синдром Леннокса-Гасто;

синдром Ландау-Клеффнера;

эпилепсия с продолженной пик-волновой активностью во время медленного сна.

VII. Прогрессирующие миоклонус-эпилепсии:

специфические заболевания (типа болезней Лафоры, Унферрихта Лундборга, нейронального цероидного липофусциноза и др.).

- Приступы, для обозначения которых дефиниция «эпилепсия» не обязательна:

доброкачественные новорождённых;

фебрильные;

Синдромы, находящиеся в процессе изучения.

рефлекторные;

связанные с отменой алкоголя;

вызванные лекарственными препаратами или другими химическими агентами;

возникающие сразу после черепно-мозговой травмы или в раннем её периоде;

единичные или серии;

редко повторяющиеся (олигоэпилепсия).

ДИАГНОСТИКА

Диагностику эпилепсии и эпилептического синдрома в соответствии с классификацией следует проводить на основании анамнеза и физикального обследования, данных ЭЭГ, включая видео-ЭЭГ мониторинг при необходимости, с учётом данных нейровизуализации (КТ, МРТ). При обследовании пациента с подозрением на эпилептический характер приступов необходимо следующее.

- Определить наличие или отсутствие эпилептических приступов по данным анамнеза, клинического осмотра и результатам лабораторных и инструментальных методов исследования. Дифференцировать эпилептические и другие (например, психогенные) приступы.

- Уточнить, есть ли у больного эпилепсия (не менее 2 непровоцированных приступов), и если да, то какова её этиология.

- Определить, какой тип эпилептических приступов и форма эпилепсии у больного.

- Дать рекомендации по режиму, оценить необходимость медикаментозной терапии, уточнить её характер, оценить прогноз течения заболевания и вероятность хирургического

лечения. Диагноз эпилепсии - прежде всего клинический, который устанавливает невролог или другой специалист, занимающийся эпилепсией.

При отсутствии клинических признаков эпилепсии этот диагноз нельзя ставить даже при выявлении эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме.

Клиническая характеристика

Эпилептические приступы

В клинической картине эпилепсии выделяют период приступа (иктальный), постприступный (постиктальный) и межприступный (интериктальный) период. В межприступном периоде неврологическая симптоматика может отсутствовать или она определяется обуславливающим эпилепсию заболеванием (последствия ЧМТ, инсульта и т.д.). При клиническом обследовании больных особое внимание должно быть обращено на тщательный сбор анамнеза с описанием деталей приступа, проведенной терапии, её эффективности и побочных явлений, выявление неврологических и психических нарушений, а также повреждений, обусловленных приступами. Следует обратить внимание на повторяемость приступов, наличие различных их типов, хронобиологические особенности (приуроченность к определённому времени суток, фазе менструального цикла и т.д.), наличие ауры, первые объективные признаки развития приступа, последовательность и вариабельность симптомов, изменение сознания во время приступа, состояние пациента после приступа. Сложные парциальные приступы часто начинаются с ауры.

В зависимости от раздражения области мозга, с которой начинается эпилептический разряд, выделяют несколько основных видов ауры - вегетативную, моторную, психическую, речевую и сенсорную. Наиболее частые симптомы: тошнота и/или дискомфорт в области желудка, слабость и/или головокружение, головная боль, преходящие нарушения речи (афазия), чувство онемения губ, языка, рук, ощущение сдавления в области горла, боли в груди или нарушения дыхания по типу нехватки воздуха, неприятные ощущения во рту, состояние сонливости, необычное восприятие всего окружающего, чувства, которые трудно описать, ощущение «никогда не виденного» и «уже виденного», слуховые пароксизмы (звон, шум в ушах), обонятельные пароксизмы, ощущение «жара», «комка» в горле и др. Наличие у больного ауры часто позволяет уточнить расположение эпилептогенного очага. Сложные парциальные приступы часто сопровождаются автоматизированными движениями, которые кажутся недостаточно целенаправленными и неадекватными, контакт с больным при этом невозможен или затруднён. В ряде случаев при парциальных приступах, простых или сложных, патологическая биоэлектрическая активность, изначально фокальная, распространяется по всему мозгу, при этом развивается вторично-генерализованный приступ.

Вторично-генерализованный приступ может начинаться внезапно. В то же время у многих больных приступ начинается с появлением ауры, которая у одного и того же больного часто имеет стереотипный характер. По прошествии ауры, которая длится несколько секунд, больной теряет сознание и падает. Падение сопровождается своеобразным громким криком, обусловленным спазмом голосовой щели и судорожным сокращением мышц грудной клетки. Сразу же появляются судороги, вначале тонические - туловище и конечности вытягиваются в состоянии напряжения, голова запрокидывается и иногда поворачивается в сторону, контралатеральную очагу, дыхание задерживается, вены на шее набухают, лицо становится мертвенно-бледным с постепенно нарастающим цианозом, челюсти судорожно сжаты. Тоническая фаза приступа продолжается 15-20 с. Затем появляются клонические судороги в виде сокращений мышц конечностей, шеи, туловища. Во время клонической фазы приступа

длительностью до 2-3 мин дыхание нередко бывает хриплым, шумным. Из рта выделяется пена, часто окрашенная кровью вследствие прикусывания языка или щеки. Частота клонических судорог постепенно уменьшается, и по окончании их наступает общее мышечное расслабление. В этот период больной не реагирует даже на самые сильные раздражители, зрачки расширены, реакция их на свет отсутствует, сухожильные и защитные рефлексы не вызываются, нередко происходит непроизвольное мочеиспускание. При первично-генерализованных приступах в патологический процесс изначально вовлекаются оба полушария большого мозга. Наиболее частые типы генерализованных приступов - тонико-клонические и абсансы. Последние наблюдают преимущественно у детей и характеризуются внезапным и очень кратковременным прекращением деятельности (игры, разговора), замиранием, отсутствием реакции на оклик. Ребёнок не падает и через несколько секунд (не более 10) продолжает прерванную деятельность. Больной не осознаёт и не помнит о припадке. Частота абсансов порой достигает нескольких десятков в день. Клинические проявления при эпилепсиях крайне разнообразны. У взрослых отмечается высокая частота парциальных эпилепсий, характер приступов зависит от локализации эпилептического очага (височная, теменная, затылочная доли и др.).

Эпилептические приступы при поражении височной доли

Наиболее частые причины возникновения приступов - склероз аммонова рога, доброкачественные врождённые опухоли височной доли, фокальные кортикальные дисплазии, последствия перинатальных энцефалопатий. Эпилептические синдромы, связанные с поражением височной доли, проявляются простым и сложными парциальными, а также вторично-генерализованными приступами или их комбинацией (50% больных). В 75% случаев при височной эпилепсии приступы начинаются с ауры. Для височной эпилепсии характерно замедленное развёртывание судорог, преобладание тонической фазы с большим участием верхней половины тела, в частности лицевой мускулатуры, часто с преобладанием с одной стороны. Обычны после приступов изменения сознания и амнезия с постепенным восстановлением сознания и памяти. Учитывая анатомическое расположение эпилептогенного очага, выделяют 2 клинические формы приступов у больных височной эпилепсией.

- Амигдало-гиппокампальные (медиобазальные лимбические или ринэнцефалические) приступы. Наиболее характерные проявления амигдало-гиппокампальных приступов - нечёткие, «странные» ощущения поднимающегося вверх из эпигастральной области чувства дискомфорта или тошноты, вегетативные реакции и другие симптомы, включая урчание, отрыжку, бледность, приливы, покраснение лица, задержку дыхания, расширение зрачков, психические симптомы, такие, как страхи, паника, *deja vu*, *jamais vu*, обонятельные и вкусовые галлюцинации и иллюзии. Для латерализации процесса имеют значение речевые нарушения. В 30-60% заболеванию предшествуют сложные фебрильные приступы. Для амигдало-гиппокампальной височной эпилепсии характерны сложные парциальные приступы с изолированным нарушением сознания: выключение сознания с застыванием и внезапным прерыванием двигательной и психической активности.

- Латеральные (неокортикальные) височные приступы наблюдают гораздо реже амигдало-гиппокампальных. Приступы могут проявляться звуковыми галлюцинациями или иллюзиями, зрительными обманами, сложными яркими панорамными образами, часто с элементами воспоминания прошедших событий (экзистенциальные галлюцинации), слуховыми галлюцинациями, пароксизмальным возникновением ощущения шума, музыки, голосов, приступами несистемного головокружения, часто в сочетании с вегетативными проявлениями в

виде бледности кожи, гипергидроза, тахикардии, а также расстройствами речи (пароксизмальная сенсорная афазия) в случае эпилептогенного фокуса в доминантном по речи полушарии и/или начинаться с них.

«Височные синкопы» - приступы с выключением сознания, обмяканием и медленным падением без судорог. Вкусовые галлюцинации могут свидетельствовать о распространении возбуждения на париетальную и/или роландическую зону, обонятельные галлюцинации - о включении в приступ орбитальной фронтальной коры.

У многих пациентов клиническое разграничение амигдало-гиппокампальной и неокортикальной эпилепсии затруднено из-за широкой иррадиации возбуждения и сложности выявления эпилептогенного очага. Некоторые авторы считают, что эпигастральная аура характерна и для палео-, и для неокортикальной височной эпилепсии. Учитывая то, что многие больные височной эпилепсией являются резистентными к терапии и может возникнуть вопрос о возможности хирургического лечения, высокую значимость приобретают признаки, которые могут свидетельствовать о латерализации очага. Так, в приступах с началом в височной доле имеется раннее ипсилатеральное отклонение головы и глаз, сопровождаемое последующим контралатеральным - в начале вторичной генерализации. Возможно, что ранний ипсилатеральный поворот головы является «негативным» компонентом. Отмечается ассоциация ипсилатеральных автоматизмов с контралатеральной постуральной дистонией. Другим важным инструментом, помогающим в латерализации очага, является речь. Например, 90% больных с речевыми автоматизмами имеют эпилептогенный фокус в недоминантной височной доле. Однако здесь тоже существуют некоторые трудности, даже когда установлено доминантное полушарие. Отсутствие речи может быть результатом и нарушения сознания, и наличия у пациента галлюцинаций, и проблем с памятью.

Эпилептические приступы при поражении лобной доли

При локализации очага в лобной доле существует ряд клинических особенностей приступов: они нередко возникают во время сна, имеют тенденцию к серийности. Для них характерны быстрая вторичная генерализация (более частая, чем при височной эпилепсии), выраженные двигательные проявления, которые являются тоническими или постуральными, сложные автоматизмы с жестикуляцией, которые обычно бывают в начале развития приступа, частое падение больного. Иногда парциальные приступы, характерные для лобной эпилепсии, диагностируются как психогенные.

Выделяют следующие клинические варианты приступов при эпилепсии лобной доли.

- Приступы дополнительной моторной зоны могут быть простыми и сложными парциальными, могут включать постуральные феномены (феномен Магнуса Клейна), центральные тонические моторные признаки, вокализацию или внезапную остановку речи при расположении очага в доминантном полушарии, часто возникает вторичная генерализация.
- Приступы цингулярные - сложные парциальные приступы, проявляющиеся различными автоматизмами мимики и жестов, эмоционально-аффективные по типу панических атак, вегетативно-висцеральные с выраженным вегетативным компонентом, может возникать вторичная генерализация.
- Приступы полюса лобной доли - простые и сложные парциальные приступы, проявляются адверсией глаз и головы в контралатеральную сторону, короткими автоматизмами без ауры с очень быстрой вторичной генерализацией.
- Приступы орбито-фронтальные - сложные парциальные приступы, проявляющиеся автоматизмами мимики и жестов (часто непроизвольный смех), обонятельными

галлюцинациями и иллюзиями, вегетативно-висцеральным компонентом, часто бывает вторичная генерализация.

- Приступы дорсолатеральные - простые и сложные парциальные приступы, проявляющиеся адверсией головы и глаз с преимущественно тоническим компонентом, афатические (в случае расположения очага в доминантном полушарии).

- Приступы моторной коры - простые моторные парциальные приступы, часто возникает вторичная генерализация.

- Кожевниковский синдром - простые парциальные приступы, миоклонии.

Эпилептические приступы при поражении теменной доли

При локализации очага в теменной доле чаще развиваются простые парциальные приступы, состоящие из положительных и отрицательных соматосенсорных признаков и симптомов. Для перироландической области характерны ощущения «опускания внутри живота» или тошноты, изредка это ощущается как боль (или как поверхностное жжение - дизестезия, или неопределённое, но сильное, эпизодически возникающее болезненное ощущение). Отрицательные соматосенсорные признаки включают гипестезию, ощущение, «как будто часть тела отсутствует», потерю восприятия части или половины тела (асоматогнозия, особенно частая при вовлечении недоминантного полушария). Могут присоединяться головокружение, дезориентация в месте (поражение нижней части теменной доли), и/или рецептивные или кондуктивные речевые нарушения (предположительно причастность доминирующей теменной доли), и/или вращательные или постуральные движения; и/или визуальные признаки, характерные уже для височно-теменно-затылочного перехода.

Эпилептические приступы при поражении затылочной доли

Приступы, характерные для поражения затылочной доли, обычно (но не всегда) простые парциальные, включающие визуальные проявления. Визуальные проявления состоят из мимолетных визуальных феноменов, которые могут быть или отрицательными (скотома, гемианопсия, амавроз), или положительными (искры или вспышки, фотопсии) - визуальное поле контралатерально к поражённой затылочной коре. Могут быть визуальные иллюзии или галлюцинации, более характерные для изменений в области височно-теменно-затылочного перехода. Моторные признаки включают клонические и/или тонические контралатеральные (иногда ипсилатеральные) повороты глаз и головы, или только глаз (окулоклонические отклонения), или принудительное закрытие век. Невизуальные сенсорные признаки включают ощущения «колебания глаз» или головную боль, включая мигрень.

- Приступы, исходящие из перироландической области, могут исходить или из прецентральной (лобной), или из постцентральной (теменной) извилины. Эти простые парциальные приступы с моторными и/или сенсорными признаками вовлекают части тела пропорционально их проекции на прецентральной и постцентральной извилине. Таким образом, вовлечение лица, языка, руки и ноги происходит наиболее часто. Признаки и симптомы, которые иногда распространяются по типу «джексоновского марша», включают тонические или клонические движения, покалывание, чувство прохождения электрического тока, желание переместить часть тела, ощущение перемещаемой части тела и/или потери мышечного тонуса. Вовлечение расположенной ниже области может быть связано с задержкой речи, вокализацией или дисфазией, движениями лица на контралатеральной стороне, глотанием, ощущением «ползания по языку». Движения и сенсорные проявления в контралатеральных верхних конечностях происходят при вовлечении середины и верхней части перироландической области.

Паралич Тодда (послеприпадочный парез) и вторичная генерализация происходят часто при приступах перироландического происхождения.

- Приступы, начинающиеся в оперкулярной области, могут исходить из лобного, париетального или височного отделов оперкулярной области. Для локализации эпилептогенной зоны в данной области характерны жевательные движения, слюнотечение, глотание, эпигастральные ощущения со страхом и/или вегетативными проявлениями. Довольно часто бывают простые парциальные приступы, особенно с клоническими движениями в лице.

- Приступы, являющиеся результатом раздражения области височно-теменно-затылочного перехода, обычно происходят при возбуждении коры более чем одной доли. Простые парциальные приступы часто состоят из визуальных иллюзий или сформированных галлюцинаций. Визуальные иллюзии включают ощущения изменения размеров (макро- или микросия), расстояния до предметов, искажение объектов или ощущение внезапного изменения формы предметов (метаморфопсия более обычна при вовлечении недоминантного полушария). Сформированные визуальные галлюцинации могут включать сложные визуальные ощущения, например красочные сцены (в некоторых случаях сцена искажена или видится меньшей, или в редких случаях больной видит собственное изображение - аутокопия). Если в процесс вовлекаются несколько областей мозга, то галлюцинации могут включать слуховые и иногда обонятельные или вкусовые признаки. Головокружение также может возникать при локализации эпилептогенной зоны в этой области. Речевые нарушения предполагают вовлечение доминантного полушария. Часто развиваются сложные парциальные приступы, возможно из-за распространения возбуждения к медиальным отделам височной доли.

Эпилептический статус

Эпилептический статус определяют как «любой приступ, длящийся не менее 30 минут, или интермиттирующая приступная активность такой же или большей продолжительности, во время которой не восстанавливается сознание».

Эпилептический статус развивается как при симптоматических (чаще), так и при идиопатических формах эпилепсии. Эпилептический статус может быть следствием несоблюдения пациентом режима, резкого снижения дозы противосудорожного препарата (особенно бензодиазепинов и барбитуратов), перехода с оригинальных на воспроизведённые препараты (дженерики), неадекватной терапии, инфекционных заболеваний с лихорадкой. Кроме того, эпилептический статус может развиваться при органическом поражении ЦНС, как острым, так и хроническом. Это тяжёлое состояние возникает при гематомах головного мозга, инсульте, острых и хронических (энцефалит Расмуссена) нейроинфекциях, экзогенных интоксикациях (токсические энцефалопатии), прогрессирующих наследственно-дегенеративных заболеваниях. В среднем частота развития эпилептического статуса составляет 28 случаев на 100 000 населения и максимальна у детей и пациентов с деменцией. Около 5% взрослых больных и 20% детей, страдающих эпилепсией, имели в анамнезе эпилептический статус. Смертность при эпилептическом статусе в отсутствие специализированной помощи составляет до 50%, а при адекватном лечении 5-12%.

Классификация эпилептического статуса

1. Генерализованный эпилептический статус:

- судорожный: тонико-клонический, тонический, клонический, миоклонический;
- бессудорожный: статус абсансов (пик-волновой ступор).

2. Парциальный эпилептический статус:

- статус простых парциальных приступов: соматомоторный (джексоновский),

соматосенсорный, при эпилепсии Кожевникова;

- афатический;
- статус сложных парциальных приступов (психомоторный).

3. Статус псевдоэпилептических приступов.

В настоящее время также применяется классификация эпилептического статуса [Шорвон, 2001], основанная на возрастных особенностях, которые присущи течению различных форм эпилепсии.

- Эпилептический статус у детей раннего возраста:
 - неонатальный эпилептический статус;
 - эпилептический статус при специфических эпилептических приступах новорождённых;
 - эпилептические спазмы.
- Эпилептический статус в детском возрасте:
 - эпилептический статус при фебрильных судорогах;
 - эпилептический статус при фокальных формах эпилепсии детского возраста;
 - эпилептический статус при миоклонически-астатической эпилепсии;
 - электрический эпилептический статус медленного сна и синдром Ландау Клеффнера.
- Эпилептический статус, встречающийся в детском и взрослом возрасте:
 - эпилептический статус тонико-клонических приступов;
 - эпилептический статус абсансов;
 - эпилептический статус при эпилепсии Кожевникова;
 - эпилептический статус при коме;
 - специфические формы эпилептического статуса у больных с умственной отсталостью;
 - формы эпилепсии с миоклоническим эпилептическим статусом; - эпилептический

статус простых парциальных приступов; - эпилептический статус сложных парциальных приступов.

- Эпилептический статус, встречающийся только у взрослых:
 - эпилептический статус абсансов с поздним дебютом («поздний статус абсансов»).

Наиболее частым и тяжёлым считают тонико-клонический эпилептический статус.

Эпилептический статус - неотложное состояние, при котором необходимо быстрое и интенсивное лечение, которое может предотвратить значительное повреждение мозга и смертность. Прогноз эпилептического статуса во многом зависит от его этиологии, а также от своевременности и адекватности проводимых терапевтических мероприятий.

Продолжительный эпилептический статус генерализованных тонико-клонических приступов может привести к необратимым структурным изменениям в коре головного мозга. Следует подчеркнуть, что адекватное лечение эпилепсии является наиболее действенной профилактикой эпилептического статуса.

Инструментальные и лабораторные исследования

Нейрофизиологические методы исследования

Основной метод исследования у больных эпилепсией - ЭЭГ.

ЭЭГ-критерии входят в классификацию эпилепсий и эпилептических синдромов и существенно облегчают диагностику заболевания.

• ЭЭГ проводят всем больным для выявления эпилептической активности; противопоказаний к её проведению нет. Наиболее частые варианты эпилептической активности - острые волны, пики (спайки), комплексы «пик-медленная волна», «острая волна-медленная волна». Часто фокус эпилептической активности соответствует клиническим особенностям

парциальных приступов; применение современных методов компьютерного анализа ЭЭГ, как правило, позволяет уточнить локализацию источника патологической биоэлектрической активности. Отчётливая взаимосвязь между паттерном ЭЭГ и типом приступа не прослеживается, в то же время генерализованные высокоамплитудные комплексы «пик-волна» частотой 3 Гц часто регистрируют при абсансах.

- При регистрации ЭЭГ во время приступа эпилептическую активность обнаруживают почти у всех больных. Приблизительно у 50% больных эпилепсией в межприступном периоде ЭЭГ нормальная.

При первичной регистрации ЭЭГ эпилептические феномены выявляются у 29-38% взрослых пациентов с эпилепсией, при повторной регистрации - у 69-77%. При использовании функциональных проб (гипервентиляции, фотостимуляции, депривации сна) изменения на ЭЭГ выявляют у большинства больных.

- Отсутствие эпилептической активности на ЭЭГ не исключает диагноза эпилепсии. При отсутствии изменений на ЭЭГ после функциональных проб следует провести повторное обследование или видео-ЭЭГ мониторинг, который особенно необходим при дифференциальном диагнозе между эпилептическим и неэпилептическим характером припадков, при фармакорезистентной эпилепсии для уточнения локализации эпилептического очага при рассмотрении вопроса о хирургическом лечении. В последние годы в качестве дополнительного метода, позволяющего изучить состояние путей зрительной афферентации, у пациентов с эпилепсией начали применять регистрацию вызванных зрительных потенциалов на реверсию «шахматного» паттерна. Выявлены специфические изменения формы зрительного потенциала и сенсорного послеразряда в виде преобразования их в феномен, сходный по форме с комплексом «пик-волна».

Методы нейровизуализации

Наиболее диагностически ценна МРТ. МРТ показана всем больным с парциальным (локальным) началом эпилептического припадка. Основная цель МРТ - выявление заболеваний, обуславливающих спровоцированный характер приступов (опухоль, аневризма) или этиологических факторов эпилепсии (например, мезиальный темпоральный склероз). Больным с фармакорезистентной эпилепсией проведение МРТ показано для уточнения локализации поражения ЦНС в связи с возможным направлением больного на хирургическое лечение.

Рентгеновская КТ головного мозга показана больным с синдромом Стерджа-Вебера, подозрением на опухоль головного мозга.

В рамках обследования больных перед оперативным лечением эпилепсии используют МР-спектроскопию (кортикальные дисплазии и др.).

ПЭТ, однофотонная эмиссионная компьютерная томография (от англ. Single Photon Emission Computed Tomography - SPECT).

К дополнительным методам исследования больных эпилепсией относят: осмотр глазного дна, биохимическое исследование крови, кардиологические исследования (эхокардиография, ЭКГ), особенно у лиц пожилого возраста. При применении фенитоина, карбамазепина, вальпроевой кислоты, фенobarбитала, этосуксимида, примидона необходим мониторинг их концентрации в крови (одно из основных требований Международных стандартов ведения больных эпилепсией).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Эпилептические приступы необходимо дифференцировать с другими пароксизмальными состояниями неэпилептической природы - психогенными приступами, обмороками,

вегетативными кризами, состояниями изменённого сознания при психических заболеваниях и т. д.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТАЦИИ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

- В случае выявления опухоли мозга, артериовенозной мальформации или наличия фармакорезистентной эпилепсии необходима консультация нейрохирурга.
- Для проведения дифференциальной диагностики с заболеваниями сердца показана консультация кардиолога.

Цели лечения

- Прекращение эпилептических приступов при минимальных побочных эффектах.
- Улучшение прогноза.
- Улучшение качества жизни.
- У пациентов в состоянии ремиссии - прекращение приёма лекарственных средств без возобновления приступов. Важно подчеркнуть, что у 70% больных правильно подобранная терапия обеспечивает прекращение приступов. Лечение эпилепсии - процесс длительный (многолетний). До назначения противоэпилептических препаратов врач должен провести детальное клиническое обследование больного и ЭЭГ, которые дополняют анализом ЭКГ, функций почек и печени, крови, мочи, данными МРТ. Больной и его семья должны получить разъяснения о приёме препарата и быть информированы как о реально достижимых результатах лечения, так и о возможных побочных эффектах.

Общая тактика лечения больных эпилепсией

- Исключение факторов, способствующих возникновению приступов (недосыпание, физическое и умственное перенапряжение, гипертермия).
- Правильная диагностика типа эпилептических приступов и формы эпилепсии.
- Назначение адекватной лекарственной терапии.
- Внимание к образованию, трудоустройству, отдыху больных, социальным проблемам больного эпилепсией.
- Выявление тех причин приступов, которые поддаются лечению (эпилептогенные зоны в мозге, например в области гиппокампа). Лечение начинают после установления диагноза эпилепсии (при наличии не менее 2 непровоцированных приступов). Только в отдельных случаях (при высокой вероятности повторного приступа и опасности его для больного вследствие, например, соматической патологии) противоэпилептическую терапию назначают после одного эпилептического приступа.

Показания к госпитализации

- Впервые в жизни развившийся эпилептический приступ.
- Эпилептический статус.
- Хирургическое лечение эпилепсии.

Лекарственная терапия

Основные принципы лекарственной терапии эпилепсии следующие.

1. Назначение адекватной для данных типов приступов и синдромов эпилепсии терапии одним из препаратов (монотерапия!); лечение начинают с небольшой дозы и постепенно увеличивают её до прекращения приступов или появления признаков передозировки. При недостаточном эффекте уточняют диагноз, проверяют регулярность приёма препарата, а также выявляют, достигнута ли максимально переносимая доза. При применении большинства основных противоэпилептических препаратов необходимо мониторирование их концентрации в крови.

2. Начало с клинически эффективной или близкой к ней дозы возможно при назначении леветирацетама, прегабалина, вальпроевой кислоты. При назначении топирамата, ламотриджина, карбамазепина необходимо медленное титрование дозы. У больного с впервые диагностированной эпилепсией лечение может быть начато как с традиционных (как правило, вальпроевая кислота или карбамазепин), так и с новых противоэпилептических препаратов, зарегистрированных для применения в режиме монотерапии (леветирацетам, тапирамат, ламотриджин, окскарбазепин). В целом при выборе между новыми и традиционными препаратами нужно принимать во внимание индивидуальные особенности больного (пол, возраст, сопутствующие заболевания, социальные факторы), учитывая также, что новые противоэпилептические препараты, как правило, лучше переносятся, в то время как традиционные дешевле.

3. При парциальной эпилепсии (с парциальными приступами без вторичной генерализации и или вторично-генерализованной) в качестве исходной монотерапии и следует применять вальпроевую кислоту, карбамазепин, тапирамат, леветирацетам, ламотриджин, окскарбазепин. При парциальных приступах фенитоин и фенобарбитал также вполне эффективны, однако, как правило, они не являются препаратами выбора вследствие побочных эффектов. Прегабалин показан в качестве дополнительной терапии. Из перечисленных препаратов наиболее сильное противоэпилептическое действие (критерий эффективности - доля больных с уменьшением частоты припадков на 50%) в режиме дополнительной терапии при парциальной эпилепсии оказывают леветирацетам и тапирамат. Лучшая переносимость отмечена при лечении леветирацетамом, ламотриджином, окскарбазепином.

4. При генерализованных приступах - первично-генерализованных тонико-клонических, абсансах (особенно в сочетании с генерализованными приступами в рамках синдромов идиопатической генерализованной эпилепсии), миоклонических - препаратом выбора считают вальпроевую кислоту; эффективен ламотриджин. Карбамазепины, окскарбазепин и фенитоин при абсансах и миоклонических приступах противопоказаны. При простых абсансах препаратами выбора считают вальпроевую кислоту или этосуксимид.

5. При недифференцированных приступах следует применять вальпроевую кислоту.

6. Частота приёма препаратов зависит от периода их полувыведения. Следует стремиться к минимально возможной при лечении конкретным препаратом частоте приёма (не более 2 раз в день). Целесообразно применение пролонгированных форм. Существуют данные о лучшей переносимости и более высокой эффективности препаратов пролонгированного действия за счёт стабильной концентрации в плазме. У детей метаболизм препаратов происходит быстрее, поэтому целесообразны более частый приём препаратов и применение более высоких (в расчёте на 1 кг массы тела) доз. У пожилых пациентов метаболизм ряда противоэпилептических препаратов снижен. Аналогичные дозы лекарств создают более высокую концентрацию в крови у пожилых (по сравнению с пациентами молодого возраста), что обуславливает необходимость начала лечения с малых доз и их тщательного титрования.

7. Только при неэффективности правильно подобранной монотерапии возможна политерапия. Как правило, политерапия целесообразна после не менее чем 2 последовательных попыток применения препаратов в режиме монотерапии.

8. Необходимо принимать во внимание возможно неблагоприятное взаимодействие препаратов (как нескольких противоэпилептических при политерапии и, так и противоэпилептических и других, параллельно принимаемых больным).

Ламиктал· (ламотриджин) - монотерапия у взрослых и дополнительная терапия у

взрослых и детей: парциальные припадки, генерализованные припадки, в том числе тонико-клонические судороги и припадки при синдроме Леннокса-Гасто. Монотерапия детей при типичных абсансах. Форма выпуска: таблетки по 25, 50, 100 мг. Производитель - ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг». Отмену препарата необходимо проводить постепенно, с обязательным учётом формы эпилепсии и её прогноза, возможности возобновления приступов, индивидуальных особенностей пациента (следует принимать во внимание как медицинские, так и социальные факторы). Отмену противоэпилептической терапии проводят, как правило, не менее чем через 2-3 года (рекомендуют также срок до 5 лет) после полного прекращения приступов. 12. Приём противоэпилептических препаратов при беременности и кормлении грудью. Эпилепсия, за исключением редких случаев, не является противопоказанием для беременности и родов. Беременные должны находиться под совместным наблюдением лечащего эпилептолога и акушера-гинеколога. С одной стороны, прекращение приёма препаратов может вызвать нарастание тяжести и частоты приступов, что крайне неблагоприятно для плода и беременной; с другой стороны, женщины должны быть информированы о возможности тератогенного действия противоэпилептических препаратов. Желательна подготовка к беременности, оптимизация противоэпилептической терапии до её наступления. Одним из противоэпилептических препаратов, наиболее показанных в лечении женщин детородного возраста и обладающих наименьшим тератогенным действием, является ламотриджин. При беременности [с первых её дней (лучше до наступления) на протяжении 1 триместра] на фоне приёма противоэпилептических препаратов рекомендуют приём фолиевой кислоты (5 мг в день), а также дополнительное обследование (определение α -фетопротеина и ультразвуковое исследование плода). Грудное вскармливание возможно при приёме большинства противоэпилептических препаратов в терапевтических дозах. Необходимо наблюдение у педиатра и эпилептолога.

9. Следует с осторожностью относиться к назначению воспроизведённых препаратов (дженерики) у больных эпилепсией и избегать перевода с оригинальных препаратов на дженерики, с одних дженериков на другие, так как даже при небольших фармакокинетических различиях возможно возобновление приступов.

10. Необходим учёт интересов больного (баланс эффективности, побочных эффектов и стоимости лекарств).

11. Фармакорезистентность - продолжение приступов, несмотря на адекватное противоэпилептическое лечение, включая комбинированную терапию минимум 2 противоэпилептическими препаратами, содержание которых в плазме соответствует или превышает необходимый терапевтический уровень, - требует дополнительного обследования больного и решения вопроса о хирургическом лечении эпилепсии.

Фармакорезистентные эпилепсии

Доля больных с фармакорезистентными формами эпилепсий, приводимая различными авторами, составляет от 20 до 30%. Возможно, такой разброс объясняется увеличением количества новых противоэпилептических препаратов, разработанных в последние годы: топирамат, леветирацетам, ламотриджин и др. Теоретически «неуправляемость» или резистентность приступов определяют как персистирование приступов, несмотря на лечение максимально толерантными дозами всех имеющихся в распоряжении противоэпилептических препаратов в монотерапии и во всех возможных комбинациях. Данное определение весьма сложно использовать на практике. Существует довольно большое количество противоэпилептических препаратов и ещё большее число их возможных комбинаций. Даже при

возможно кратких сроках применения каждого из препаратов и каждой комбинации лекарств необходим десяток лет, чтобы удовлетворить вышеописанное определение. В настоящее время наиболее часто используют следующее определение: фармакорезистентность - невозможность достичь полного или почти полного контроля над приступами с помощью адекватно подобранных противоэпилептических средств. Фармакорезистентность считают установленной в случае отсутствия достаточного эффекта при применении препаратов первого ряда (карбамазепина, вальпроевой кислоты, фенитоина/«новых» противоэпилептических средств) в монотерапии и в комбинации в максимально переносимых дозах и с приемлемыми для пациента побочными эффектами. Многие аспекты проблемы фармакорезистентной эпилепсии до настоящего времени не уточнены, в частности, остаётся неясным, предопределено ли развитие резистентности уже во время первого приступа или она развивается через какое-то время. При идиопатических эпилепсиях (абсансной, ювенильной миоклонической) приступы обычно прекращаются на фоне адекватной терапии. Полностью излечиваются некоторые парциальные эпилепсии (например, роландическая), либо выздоровление наступает даже при отсутствии лечения по достижении больным определённого возраста. С другой стороны, существуют эпилептические синдромы, которые имеют тенденцию к прогрессированию и, соответственно, повышенному риску развития резистентности (например, медиобазальная височная эпилепсия). У большинства пациентов с медиобазальной височной эпилепсией при гистопатологическом исследовании и МРТ выявляют признаки повреждения мозга. Из анатомических особенностей, способствующих формированию фармакорезистентной эпилепсии, следует отметить склероз гиппокампа (или медиальный височный склероз) и дисплазию коры. В части случаев резистентность может быть связана с индивидуальной нечувствительностью пациента к противоэпилептическому препарату. Помимо истинной фармакорезистентности, неудачи в лечении могут быть связаны с диагностическими и терапевтическими ошибками. К наиболее частым диагностическим ошибкам следует отнести неправильное определение типа приступа и формы эпилепсии, что приводит к назначению неэффективного противосудорожного препарата. Патогенез первично-генерализованной и парциальной эпилепсии различается, что обуславливает необходимость дифференцированного терапевтического подхода.

Наиболее частые терапевтические ошибки следующие.

- Несоблюдение больным режима терапии (пропуск приёма препарата из-за проблем с памятью или зрением, постиктальной спутанности; отказ от предписанного лечения из-за отрицания эпилепсии и потребности в лечении, беспокойства относительно побочных эффектов, финансовой неспособности позволить себе необходимое лечение и др.).
- Нарушение схемы применения противоэпилептических препаратов. Оптимальная тактика заключается в систематическом увеличении дозировки под контролем концентрации препарата в плазме крови, пока приступы не прекратятся или неблагоприятные эффекты не станут невыносимыми. Терапию следует начинать с одного препарата первого ряда, при неэффективности назначают альтернативный препарат и только при неэффективности последнего возможен переход на лечение 2 препаратами. Следует помнить, что отсутствие эффекта может быть связано с диагностическими ошибками или сохранением провоцирующих приступы факторов. При комбинации противоэпилептических препаратов надо учитывать фармакокинетическое взаимодействие. Желательно использование препаратов с различными механизмами действия, различными возможными побочными эффектами, как непосредственными, так и отсроченными.

- Следует учитывать, что при применении ряда препаратов возможно увеличение частоты или тяжести некоторых типов приступов.

Оперативное лечение.

Оперативное лечение эпилепсии - любое нейрохирургическое вмешательство, первичной целью которого является уменьшение выраженности эпилепсии. Наиболее часто хирургическое лечение эпилепсии у взрослых проводят при одном из вариантов височной эпилепсии - мезиальном темпоральном склерозе. В целом при планировании хирургического лечения эпилепсии необходимо тщательное предоперационное обследование:

- видео-ЭЭГ регистрация приступов;
- клинические и ЭЭГ-признаки наличия фокальной/региональной области эпилептогенеза (для резекционной хирургии) или генерализованной эпилептической активности на ЭЭГ во время приступа (для каллозотомии);
- достоверные данные о локализации эпилептогенной зоны, включая анатомические особенности и характер распространения (МРТ - тип, локализация, степень поражения);
- определение (возможного) функционального дефекта в результате операции с использованием нейропсихологического тестирования и/или функционального картирования, фармакологических тестов. Характер оперативного вмешательства определяется данными предоперационного обследования конкретного больного. Применяют следующие типы оперативных вмешательств.
- Хирургическое удаление эпилептогенной ткани мозга: кортикальная топэктомия, лобэктомия, мультилобэктомия, гемисферэктомия; селективные операции - амигдалогиппокампэктомия.
- Каллозотомия и функциональное стереотаксическое вмешательство.
- Вагус-стимуляция (введение особого прибора, обеспечивающего специальные режимы стимуляции блуждающего нерва).

Существуют строгие показания к каждому виду вмешательств. Хирургические вмешательства проводят только в специализированных нейрохирургических клиниках. Необходима команда высококвалифицированных специалистов, включающая нейрохирургов, неврологов-эпилептологов, нейрорадиологов, нейропсихологов, нейрореаниматологов, нейрофизиологов, врачей других специальностей.

Лечение эпилептического статуса.

Эпилептический статус генерализованных тонико-клонических приступов - угрожающее жизни состояние, при котором необходима неотложная терапия.

Основные цели лечения: поддержание жизненно важных функций организма, обеспечение дыхания и адекватного кровоснабжения; выявление и устранение причин эпилептического статуса или провоцирующих факторов; прекращение эпилептической активности.

На ранних стадиях эпилептического статуса можно внутривенно вводить бензодиазепины, показана эффективность диазепама. К препаратам, применяемым в лечении эпилептического статуса, также относятся фенobarбитал, фенитоин, вальпроевая кислота (все препараты вводят парентерально). Стандартные дозы при лечении эпилептического статуса у взрослых: диазепам 0,15-0,25, фенитоин 15-20, фенobarбитал 10-20 мг/кг. При рефрактерном статусе проводят интубацию трахеи с переводом больного на ИВЛ в условиях отделения реанимации. Барбитуровый наркоз: введение тиопентала натрия (в 1 мл 2,5% раствора 25 мг) внутривенно медленно в средней дозировке 100-250 мг. Поддерживающая доза 3-5 мг/кг

внутривенно каждый час. Продолжительность барбитурового наркоза не должна превышать 12-24 ч.

ОСНОВНЫЕ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Вальпроевая кислота

Вальпроевая кислота (также применяют её натриевую соль) - один из наиболее эффективных противосудорожных препаратов. Препарат эффективен при всех типах эпилепсии и эпилептических приступах. Вальпроевая кислота ингибирует вольтаж-зависимые натриевые каналы, а также воздействует на ГАМК-ергическую систему. Полагают, что вальпроевая кислота ингибирует ГАМК-трансаминазу (фермент, расщепляющий ГАМК) и повышает активность декарбоксилазы глутаминовой кислоты (фермент, участвующий в синтезе ГАМК). Вальпроевая кислота увеличивает вызванное ГАМК постсинаптическое ингибирование.

Фармакокинетика. Вальпроаты при пероральном приёме хорошо всасываются. Всасывание несколько замедляется при приёме после еды. Связывание с белками плазмы крови - приблизительно 90%. Метаболизм происходит преимущественно в печени (гидроксилирование и связывание с глюкуронидом). Выводятся с мочой в виде глюкуронида. Вальпроевая кислота ингибирует микросомальные ферменты (цитохромы) печени, поэтому её применение вызывает увеличение концентрации в крови других противозепилептических препаратов (фенобарбитала, ламотриджина, активного метаболита карбамазепина). При регулярном приёме равновесная концентрация вальпроевой кислоты достигается на 3-4-й день лечения. $T_{1/2}$ вальпроевой кислоты составляет 15-17 ч. Клиренс свободной вальпроевой кислоты у пожилых снижается.

Показания. Вальпроевая кислота эффективна как при генерализованных, так и при парциальных приступах, а также при труднодифференцируемых приступах. Препарат выбора при лечении генерализованных эпилепсий, особенно при сочетании абсансов и генерализованных тонико-клонических приступов. Подтверждена во многих исследованиях высокая эффективность вальпроатов в лечении парциальных эпилепсий.

Дозы и применение при эпилепсии у взрослых - перорально начиная с 300-500 мг/сут (500 мг в 2 приёма) с постепенным увеличением на 250-300 мг/нед до достижения поддерживающей дозы 1000-3000 мг. Терапевтическая концентрация в плазме крови - 50-150 мкг/мл. Частота приёма - 3 раза в сутки. Целесообразно применение ретардных форм - 1-2 раза в сутки. У детей лечение начинают с 15-20 мг/кг, поддерживающая доза - 30-50 (иногда до 80) мг/кг в день (пролонгированные формы назначают детям с массой тела более 17 кг). При эпилептическом статусе, а также при временной невозможности перорального приёма показано внутривенное введение (при этом доза эквивалентна пероральной).

Габапентин Новый противозепилептический препарат; практически не метаболизируется, выделяется почками.

Показания. Эпилепсия: парциальные приступы со вторичной генерализацией и без неё у взрослых и детей старше 12 лет (монотерапия); парциальные приступы с вторичной генерализацией и без неё у взрослых (как дополнительный противозепилептический препарат); резистентная форма эпилепсии у детей старше 3 лет (дополнительный противозепилептический препарат).

Противопоказания. Гиперчувствительность к препарату.

Побочные эффекты. Симптомы вазодилатации, увеличение массы тела, сонливость, головокружение, атаксия, нистагм (дозозависимый), повышенная утомляемость, тремор, дизартрия; редко - тошнота, рвота, боль в животе, повышение аппетита, головная боль, амнезия,

депрессия, миалгия, артралгия.

Предостережения. С осторожностью следует применять у больных с почечной недостаточностью.

Дозы и применение. При эпилепсии у взрослых и детей старше 12 лет: внутрь по 300 мг три раза в сутки в 1-е сутки, эффективная доза 900-3600 мг/сут. Дети в возрасте 3-12 лет: 25-35 мг/сут в сутки (три равные дозы).

Карбамазепин

Карбамазепин - один из основных противосудорожных препаратов. Оказывает противосудорожное, анальгезирующее, антидепрессивное и нормотимическое действие. Влияет на вольтаж-зависимые натриевые каналы. В настоящее время известно, что карбамазепин, как и фенитоин, вызывает различные варианты блокады натриевых каналов. Эти средства оказывают тормозное действие на постоянные высокочастотные разряды нейронов, которые играют значительную роль в процессах нейрональной возбудимости. Подобное действие усиливается при деполяризации мембран и уменьшается при гиперполяризации. Вероятно, торможение постоянных высокочастотных разрядов нейронов достигается преимущественным при соединении этих препаратов к вольтаж-зависимым натриевым каналам, находящимся в инактивированном состоянии. Основным метаболитом карбамазепина - 10,11-эпоксикарбамазепин - оказывает дополнительное противосудорожное действие посредством тех же механизмов.

Фармакокинетика. При пероральном приёме медленно всасывается приблизительно 75-85% препарата. После однократного приёма 200 мг карбамазепина C_{max} в плазме достигается через 12 ч, после приёма ретардированной формы - через 24 ч. При приёме таблеток ретард 2 раза в сутки суточные колебания концентрации активного вещества весьма небольшие. Приём пищи существенно не влияет на скорость и степень всасывания карбамазепина. Связывание карбамазепина с белками плазмы крови составляет 70-80%. Метаболизируется в печени с образованием более 32 метаболитов, некоторые из которых обладают противосудорожной активностью. Основным ферментом, обеспечивающий биотрансформацию, - цитохром P450. $T_{1/2}$ составляет в среднем 16-24 ч. У пациентов, принимающих одновременно другие препараты, индуцирующие ту же ферментную систему печени (фенитоин, фенобарбитал), $T_{1/2}$ составляет 9-10 ч. 72% принятой дозы карбамазепина выводится с мочой, 28% - с калом. У детей вследствие более высокой элиминации карбамазепина может потребоваться более высокая доза препарата из расчёта на 1 кг массы тела по сравнению со взрослыми.

Показания. Эффективен при парциальных приступах с вторичной генерализацией или без таковой. Первично-генерализованные тонико-клонические приступы (но не другие генерализованные приступы). Дозы и применение при эпилепсии у взрослых - перорально начиная с 200 мг/сут в 2 приёма с постепенным увеличением на 200 мг/нед до достижения поддерживающей дозы 600 - 1200 мг. Максимальная доза - 1600 мг / сут. Терапевтическая концентрация в плазме крови - 4-12 мкг /мл. Частота приёма - 3 раза в сутки. Целесообразно применение ретардных форм 1-2 раза в сут. У детей лечение начинают с 10-15 мг/кг, поддерживающая доза - 10-30 мг/(кгхсут).

Клоназепам

Клоназепам оказывает противосудорожное, анксиолитическое, миорелаксирующее и снотворное действие. Противосудорожное действие связано в основном с воздействием на рецепторы ГАМК, а также влиянием на вольтаж-зависимые натриевые каналы.

Фармакокинетика. При пероральном приёме хорошо всасывается. Связывание с белками

плазмы крови - 47%. Метаболизируется в печени с формированием 5 метаболитов, выводится почками.

Показания. Применяют при абсансах (однако клоназепам не относится к препаратам выбора вследствие побочных явлений и возможного привыкания). Также показан в качестве исходной или дополнительной терапии при атипичных абсансах, атонических, миоклонических приступах. Дозы и применение при эпилепсии у взрослых - перорально начиная с 1 мг (0,5 мг пожилым) обычно на ночь в течение 4 дней, затем постепенно увеличить до поддерживающей дозы 2-6 мг в течение 2-4 нед. Максимальная доза - 20 мг/сут. Терапевтическая концентрация в плазме крови - по 0,02-0,08 мкг/мл. Частота приёма - 3 раза в сутки. У детей до 10 лет - 0,01-0,03 мг/кг; в возрасте до 1 года начинать с 0,25 мг и увеличивать до 0,5- 1 мг; 1-5 лет - до 1-3 мг; У детей 5-12 лет лечение начинают с 0,5 мг и увеличивают до 3-6 мг.

Ламотриджин

Ламотриджин - один из противоэпилептических препаратов нового поколения, принадлежит к числу препаратов широкого спектра действия. Эффективен при синдроме Леннокса-Гасто. Противоэпилептическое действие обусловлено тем, что ламотриджин является антагонистом рецепторов глутамата, а также связано с влиянием на вольтажзависимые натриевые каналы.

Фармакокинетика. При пероральном приёме быстро и полностью всасывается. Связывание с белками - 55%. Метаболизируется в печени с образованием 2-п-глюкуронида. T_{1/2} составляет около 30 ч. В то же время при назначении вместе с карбамазепином, фенитоином, фенобарбиталом T_{1/2} уменьшается до 15 ч, а при параллельном приёме вальпроатов - увеличивается до 60 ч.

Показания. Эффективен в лечении различных типов приступов, включая простые и сложные парциальные, вторично-, первично-генерализованные приступы и абсансы. Оказывает благоприятное воздействие препарата на когнитивные функции, настроение и поведение больных. Как у детей, так и у взрослых пациентов ламотриджин достаточно эффективен при лечении широкого спектра различных типов приступов, в том числе синдрома Леннокса-Гасто. В то же время следует помнить о возможности усугубления различных приступов при тяжёлой младенческой миоклонической эпилепсии. Улучшение когнитивных функций, настроения и поведения отмечено в ряде исследований при лечении ламотриджином детей с эпилепсией без или в сочетании с психическими нарушениями. Ламотриджин используют в качестве монотерапии и дополнительной терапии парциальных и генерализованных приступов (в том числе простых и сложных парциальных, вторично-, первично-генерализованных и абсансах).

Дозы и применение. При монотерапии у взрослых начинают с 25 мг с последующим повышением на 25 мг, затем на 50 мг до достижения поддерживающей дозы 100-200 мг/сут в 2 приёма. Дозу следует повышать очень медленно, не более 1 раза в 2-3 нед. У взрослых, принимающих лекарственные средства, индуцирующие ферменты печени, лечение начинают с 50 мг с последующим повышением на 50 мг до достижения поддерживающей дозы 300-400 мг в 2 приёма. У детей от 2 до 12 лет начинают с 2 мг/кг/сут в 2 приёма до достижения поддерживающей дозы 5-15 мг/кг в 2 приёма. У взрослых, принимающих ингибиторы ферментов печени (вальпроевую кислоту), следует начинать с 25 мг, медленно увеличивать дозу на 25 мг до достижения поддерживающей дозы 100-200 мг. У детей начинают с 0,15 мг/кг и медленно повышают до 1-5 мг/кг.

Леветирацетам

Леветирацетам противоэпилептический препарат нового поколения, отличается высокой

эффективностью (в том числе при фармакорезистентной эпилепсии), хорошей переносимостью, широким спектром действия и благоприятным фармакокинетическим профилем. Оказывает позитивное влияние на когнитивные функции. Леветирацетам - антагонист белков SV2, которые структурно гомологичны транспортным белкам.

Фармакокинетика. Фармакокинетические свойства близки к оптимальным. При пероральном приёме практически полностью всасывается; связывается с белками менее чем на 10%, проходит через гематоэнцефалический барьер. Не метаболизируется в печени, выделяется с мочой в неизменённом виде (70% препарата) или в виде неактивных метаболитов. T_{1/2} - 6-8 ч, у пожилых - 10-11 ч.

Показания. В качестве монотерапии при лечении парциальных припадков со вторичной генерализацией или без неё у взрослых и подростков старше 16 лет. Дополнительная терапия парциальных припадков со вторичной генерализацией или без неё у взрослых и детей старше 4 лет, миоклонических приступов у взрослых и подростков старше 12 лет, страдающих ювенильной миоклонической эпилепсией, первично-генерализованных судорожных (тонико-клонические) припадков у взрослых и подростков старше 12 лет, страдающих идиопатической генерализованной эпилепсией. Дозы и применение. У взрослых - перорально по 1-3 г в день в 2 приёма. Начальная доза 500 мг 2 раза в сутки (начало лечения с клинически эффективной дозы) с увеличением на 500 мг/сут каждые 2-4 нед. У пожилых T_{1/2} увеличивается, поэтому следует применять более низкие дозы.

Оскарбазепин Противозепилептический препарат нового поколения.

Фармакокинетика. Всасывается полностью при пероральном приёме, быстро метаболизируется в печени с образованием активного метаболита, около 40% связывается с белками плазмы, выводится в виде метаболитов преимущественно почками.

Побочные эффекты. Часто - сонливость, головная боль, головокружение, диплопия, тошнота, рвота, чувство усталости (более чем у 10%), атаксия, раздражительность, рвота, летаргия, нистагм, тремор, ухудшение аппетита, гиперурикемия, гипонатриемия; редко - ангионевротический отёк, сыпь; очень редко - аритмия и АВ-блокада. Гипонатриемия отмечается чаще, чем при использовании карбамазепина.

Показания. При парциальных приступах с или без вторичной генерализации, первично-генерализованных тонико-клонических приступах.

Дозы и применение. В виде монотерапии, в комбинации с другими препаратами. Начальная доза - 600 мг/сут в 2 приёма. Средняя доза - 900-2400 мг/сут. Дозу можно увеличивать не более чем на 600 мг/сут с интервалами 1 нед. У детей начальная доза 8-10 мг/кг в сутки в 2 приёма, средняя - 30 мг/сут в сутки.

Прегабалин - новый противозепилептический препарат. Практически не подвергается метаболизму, не взаимодействует с другими лекарственными средствами, в том числе с оральными контрацептивами; как правило, хорошо переносится. Положительно влияет на эмоциональное состояние больных. При приёме практически полностью всасывается, не связывается с белками плазмы. Выделяется с мочой в неизменённом виде.

Показания. Дополнительная терапия при лечении больных с парциальными припадками со вторичной генерализацией или без неё. Нейропатическая боль.

Противопоказания. Гиперчувствительность к препарату или его компонентам, возраст до 18 лет.

Побочные эффекты. Сонливость, головокружение, атаксия, нарушение внимания, ухудшение памяти, тремор, повышение аппетита, диплопия и др.

Дозы и применение. Взрослым внутрь 150-600 мг/сут в 2-3 приёма. Начальная доза 150 мг/сут с увеличением на 150 мг/сут каждые 3-7 сут. Пожилым рекомендуют более низкие дозы. При хронической почечной недостаточности - индивидуальный подбор дозы в зависимости от клиренса креатинина.

Топирамат

Топирамат - противоэпилептический препарат нового поколения, обладает нейропротективными свойствами. В основе противоэпилептического действия топирамата лежит модуляция активности вольтаж-зависимых натриевых каналов, потенцирование вызванного ГАМК-потока ионов хлора, ингибирование кальциевых каналов, блокада каинатных рецепторов глутамата, ингибирование изоферментов карбоангидразы. Экспериментальные исследования продемонстрировали нейропротективный эффект топирамата с возможным влиянием на прогрессирование заболевания.

Фармакокинетика. При пероральном приёме всасывается быстро и почти полностью (81%). Приём пищи не оказывает клинически значимого действия на биодоступность топирамата. Незначительно связывается с белками плазмы крови (13-17%). Фармакокинетика носит линейный характер. Метаболизируется в печени, выводится преимущественно с мочой. Хорошо проходит через гематоэнцефалический, плацентарный барьер, проникает в грудное молоко. Взаимодействие топирамата с другими противоэпилептическими препаратами незначительно.

Показания. Применяют при парциальных или генерализованных тонико-клонических приступах как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами. Применяют в качестве средства дополнительной терапии при лечении приступов, связанных с синдромом Леннокса-Гасто.

Дозы и применение. У взрослых суточная доза составляет 200-600 мг в 2 приёма. Максимальная доза - 1600 мг/сут. Начинают с 25 мг на ночь в течение первой недели, затем дозу постепенно увеличивают на 25-50 мг в 2 приёма; как правило, увеличение дозы производится медленно, с интервалом 1-2 нед. Медленный темп титрования позволяет значительно уменьшить частоту нежелательных явлений. Детям старше 2 лет в первую неделю лечения назначают по 0,5-1 мг перед сном, затем дозу постепенно повышают на 0,5-1 мг в сутки в 2 приёма.

Фенитоин - относительно эффективен, но не относится к препаратам выбора вследствие достаточно выраженных побочных эффектов и нелинейной фармакокинетики. Противоэпилептическое действие фенитоина связано в основном с влиянием на вольтаж-зависимые натриевые каналы.

Фармакокинетика. При пероральном приёме медленно всасывается приблизительно 85% препарата. Связывание с белками - 69-96%. Фармакокинетика фенитоина отличается нелинейным характером. Фенитоин метаболизируется с помощью печёночных ферментов, возможности которых ограничены и их насыщение наступает при концентрациях в пределах терапевтического коридора. Время полувыведения фенитоина увеличивается с повышением концентрации в плазме, и изменять дозу препарата надо очень осторожно, так как даже небольшое изменение в дозировке вызывает значительные изменения в концентрации в плазме с высокой вероятностью побочных явлений. Аналогично при снижении дозы возможно резкое уменьшение концентрации препарата в крови с возобновлением приступов. У пожилых людей отмечено снижение метаболизма фенитоина, вследствие чего насыщение ферментов, метаболизирующих препарат, наступает при его более низкой концентрации, чем у молодых

пациентов. Время до достижения стабильного состояния после изменения дозы может варьировать от 5 до 28 дней. Концентрация препарата в плазме при приёме одной дозы не позволяет прогнозировать её значения при иной дозировке.

Показания. Эффективен при всех формах приступов, за исключением абсансов. Дозы и применение при эпилепсии у взрослых - перорально во время или после еды, сначала 150-300 мг/сут в 3 приёма, затем с постепенным медленным увеличением на 100 мг/сут до достижения поддерживающей дозы 300- 500 мг/сут. Терапевтическая концентрация в плазме крови - 10-40 мкг/сут. У детей лечение начинают с 5 мг/сут в сутки в 2 приёма, поддерживающая доза - 4-8 мг/кг в сутки, максимальная доза - 300 мг/сут.

Фенобарбитал - достаточно эффективен, но не относится к препаратам выбора вследствие выраженных побочных эффектов. Оказывает противоэпилептическое, седативное, снотворное и миорелаксирующее действие. Противоэпилептическое действие связано в основном с влиянием на вольтаж-зависимые натриевые каналы и на рецепторы ГАМК. На клеточном уровне показано, что фенобарбитал вызывает удлинение ингибиторного потенциала вследствие увеличения среднего времени открытия хлорных каналов.

Фармакокинетика. При пероральном приёме медленно всасывается 75-85% препарата. Связывание с белками - 50% у взрослых и 30-40% - у маленьких детей. Хорошо проходит через плаценту. Метаболизируется в печени. Выводится почками. Клиренс фенобарбитала у пожилых изучен недостаточно, существуют данные, что он снижается. У пожилых отмечено умеренное повышение периода полувыведения фенобарбитала. Поэтому у этой категории пациентов следует применять более низкие поддерживающие дозы.

Показания. Эффективен при всех типах приступов, за исключением абсансов. Дозы и применение при эпилепсии у взрослых - перорально начиная с 90 мг в вечернее время или 2 раза в день. Суточная доза у взрослых - 90-250 мг. Терапевтическая концентрация в плазме - 10-40 мкг/мл. Детям назначают по 3-5 мг/кг в сутки. Дозы медленно повышают и медленно снижают.

Примидон

Примидон в печени частично превращается в фенобарбитал и фенилэтилмалонамид, обладающие противоэпилептической активностью. Дозы и применение у взрослых - перорально после еды, начинают с 100-125 мг в вечернее время, затем каждые 3 дня суточную дозу увеличивают на 250 мг до поддерживающей дозы 750-1000 мг. Терапевтическая концентрация в плазме - 5-12 мг. Детям назначают по 12-25 мг в сутки (поддерживающая доза).

Этосуксимид - эффективный препарат для лечения абсансов. Противоэпилептическое действие связано в основном с влиянием на вольтаж-зависимые кальциевые каналы (Т-каналы).

Фармакокинетика. При пероральном приёме всасывается быстро и почти полностью. Незначительно связывается с белками плазмы крови. Метаболизируется в печени. Выводится преимущественно с мочой. Хорошо проходит через гематоэнцефалический, плацентарный барьеры, проникает в грудное молоко.

Показания. Эффективен при абсансных приступах. Показан для монотерапии при абсансных эпилепсиях без генерализованных судорожных приступах. При синдромах идиопатической генерализованной эпилепсии с наличием абсансных и генерализованных тонико-клонических приступов можно применять в составе комбинированной терапии. Дозы и применение у взрослых - перорально начиная с 250-500 мг/сут с постепенным увеличением на 250 мг/нед до достижения поддерживающей дозы 1000-1500 мг/сут в 2 или 3 приёма. Терапевтическая концентрация в плазме крови - 40-120 мкг/мл. У детей до 6 лет лечение

начинают с 10 мг в сутки (не более 250 мг/сут), старше 6 лет - с 250 мг/сут. Поддерживающая доза - 15-30 мг/сут в сутки.

ПРОГНОЗ

Социальные аспекты. Эпилепсия является значимой медико-социальной проблемой: заболевание оказывает влияние на все стороны жизни больного. Одной из основных социальных проблем является недостаточное знание об эпилепсии в обществе и связанная с этим стигматизация больных. Суждения о частоте и выраженности психических изменений у больных эпилепсией, как правило, не обоснованы. Значительное большинство больных при правильном лечении не имеют приступов и могут вести обычный образ жизни. Проблемы качества жизни больных и стигматизации находятся в центре внимания глобальной кампании «Эпилепсия - из тени», осуществляемой ВОЗ, Всемирной противоэпилептической лигой и Международным бюро против эпилепсии. Трудоспособность зависит от частоты и времени приступов. У больного в ремиссии и при редких приступах, возникающих ночью, трудоспособность сохраняется (однако запрещают командировки и работу в ночное время). Приступы с потерей сознания в дневное время ограничивают трудоспособность. Запрещают работу на высоте, у огня, в горячих цехах, на воде, у движущихся механизмов, на всех видах транспорта, в контакте с промышленными ядами, с быстрым ритмом, нервно-психическим напряжением и частым переключением внимания.

17. 2. Неврозы. Поражения вегетативной нервной системы.

Заболевания вегетативной нервной системы.

Вегетативная (автономная) нервная система регулирует основные физиологические процессы организма, такие, как АД, частота дыхания и др. Эта система работает автоматически (автономно), без персонального осознанного контроля. Расстройства вегетативной нервной системы могут приводить к нарушению любого физиологического процесса организма. Вегетативные расстройства бывают результатом многочисленных заболеваний, поражающих вегетативные волокна (например, диабет), и возникать в результате самостоятельного патологического процесса в структурах вегетативной нервной системы. Вегетативные расстройства могут быть обратимыми или прогрессирующими.

Классификация вегетативных расстройств

Вегетативные нарушения бывают результатом поражения вегетативной нервной системы на различных уровнях, различными патологическими процессами. Классификация вегетативных расстройств до сих пор находится в стадии активной разработки и пока не может претендовать на полноту и завершённость. Академик А.М. Вейн и сотр. (1991) разработали дихотомическую классификацию вегетативных нарушений (разделение на сегментарные и надсегментарные расстройства, а также на первичные и вторичные расстройства в зависимости от этиологии). Эта классификация стала важным этапом изучения патологии вегетативной нервной системы в России. Международным признанием в настоящее время пользуется классификация, разработанная Американским обществом по изучению автономной нервной системы. Согласно этой классификации выделяют такие виды расстройств:

- катехоламиновые расстройства;
- центральные вегетативные расстройства: мультисистемная атрофия - синдром Шая-Дрейджера; изолированная (чистая) вегетативная недостаточность; болезнь Паркинсона;
- расстройства ортостатической толерантности: ортостатическая гипотензия; синдром

постуральной тахикардии; нейрогенно обусловленные синкопе (вегетативные синкопе);

- периферические вегетативные расстройства (вегетативные невропатии): СГБ; диабетические вегетативные нарушения; семейная дисавтономия;
- другие состояния.

Катехоламиновые расстройства

Катехоламины - группа биогенных аминов (дофамин, норадреналин, адреналин), выполняющих роль нейрональных трансмисмиттеров. Нарушение баланса катехоламинов может быть причиной вегетативной дисфункции, проявляющейся в основном в сфере регуляции системного АД. Большинство катехоламиновых расстройств относят к группе гормонально-активных опухолей и генетических нарушений синтеза катехоламинов. К этой группе заболеваний относят следующие:

- барорефлекторную несостоятельность;
- дефицит дофамин-Р-гидроксилазы;
- феохромоцитому;
- нейробластому;
- хемодектому и синдром семейной параганглиомы;
- дефицит тетрагидробиоптерина;
- дефицит ароматической L-аминоацид-декарбоксилазы;
- заболевание Менкеса;
- нарушения метаболизма дофамина и др.

Ниже описаны наиболее частые синдромы.

БАРОРЕФЛЕКТОРНАЯ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТЬ

Барорефлекс играет приоритетную роль в регуляции АД. Билатеральное повреждение структур афферентной дуги барорефлекса приводит к барорефлекторной несостоятельности. У большинства больных с этим заболеванием повреждение афферентной дуги барорефлекса ассоциируется с повреждением эфферентных нейронов блуждающего нерва, в результате может возникать частичная или полная парасимпатическая денервация сердца (неселективная барорефлекторная недостаточность). У некоторых больных эфферентные парасимпатические нейроны остаются интактными (селективная барорефлекторная недостаточность).

Этиология. Барорефлекторная несостоятельность возникает у людей, страдающих эссенциальной гипертензией, неконтролируемой тяжёлой гипертензией и (реже) при поражении языкоглоточного и блуждающего нервов. Этиологические факторы могут включать оперативное вмешательство, облучение по поводу рака горла, повторные травмы шеи. Барорефлекторная несостоятельность описана у больных с семейной параганглиомой. Билатеральное повреждение ядер солитарного тракта (важнейшего реле переключения афферентной вегетативной импульсации) при дегенеративных заболеваниях нервной системы - редкая причина барорефлекторной несостоятельности. Но у большинства больных, страдающих этим заболеванием, этиология остаётся неизвестной.

Клиническая картина Основным симптом барорефлекторной несостоятельности - тяжёлая артериальная гипертензия постоянного или эпизодического течения. Но даже при постоянной гипертензии АД характеризуется высокой степенью вариабельности. Оно может достигать 170-280/110-135 мм рт.ст. Гипертензивные эпизоды обычно сопровождаются тахикардией. Больные могут испытывать ощущение жара, пульсации, потливость, головную боль. Триггерными факторами подъёмов давления бывают психологический стресс, физическое напряжение, боль. У меньшей части пациентов возникают эпизоды артериальной гипотензии и

брадикардии. Спонтанная артериальная гипотензия и брадикардия - признак селективной барорефлекторной недостаточности. При глубокой артериальной гипотензии пациенты могут испытывать пресинкопальные симптомы. Ортостатическая гипотензия не характерна для барорефлекторной несостоятельности. Гипотензия у этой категории больных может возникать после приёма стандартной дозы антигипертензивных препаратов (вазодилаторы, диуретики, симпатолитики). Заболевание развивается внезапно или (чаще) градуированно. Внезапное начало характерно для барорефлекторной несостоятельности, связанной с патологией шеи (операция, травма). А более градуированное начало барорефлекторной несостоятельности отмечают у больных, структуры шеи которых подвергаются радиационной терапии. Значительная выраженность симптомов, сопутствующих артериальной гипертензии, приводит к необходимости исключения феохромоцитомы. Кроме того, дифференциальную диагностику проводят с паническими атаками, генерализованным тревожным расстройством, гипертиреозом, алкогольной или наркотической зависимостью. Диагностика базируется на отсутствии брадикардии в ответ на прессорные агенты или тахикардии в ответ на приём вазодилатора. У здоровых наблюдают повышение ЧСС на 7-21 в ответ на введение фенилэфрина, вызывающее повышение систолического АД на 20 мм рт.ст., и снижение частоты на 9-28 сердечных сокращений в ответ на дозу нитропруссид натрия, вызывающую снижение АД на 20 мм рт.ст. Напротив, у людей, страдающих барорефлекторной недостаточностью, ЧСС меняется не более чем на 4 сокращения в ответ на любую манипуляцию. Барорефлекторное тестирование начинают с низких доз фенилэфрина (12,5 мкг) и нитропруссид натрия (0,1 мкг). Затем дозу увеличивают, пока систолическое АД не изменится как минимум на 20-25 мм рт.ст. Биохимические исследования демонстрируют всплеск симпатической активности, ассоциирующейся с гипертензивными эпизодами. Содержание норадреналина плазмы чрезвычайно повышается (2660 пг/мл), сохраняя нормальные показатели в нормотензивные периоды. Клонидин быстро редуцирует АД и снижает концентрацию норадреналина плазмы у больных с барорефлекторной несостоятельностью. Реакцию на клонидин можно использовать в дифференциальной диагностике барорефлекторной несостоятельности и феохромоцитомы.

Лечение. Лечение больных с барорефлекторной несостоятельностью чрезвычайно сложная задача. В первую очередь следует информировать пациента и его родственников, что многие безопасные препараты, слабо оказывающие влияние на АД, могут вызвать у него непредсказуемые драматические реакции. Необходимо с осторожностью использовать медикаменты, изменяющие симпатическую активность или сосудистый тонус. Основная цель лечения - предупредить чрезмерные проявления артериальной гипертензии. Чаще всего с этой целью используют клонидин. Альтернативные препараты и методы таковы:

- редукция давления: \diamond клонидин; \diamond гуанетидин; \diamond диазепам;
- повышение давления: \diamond увеличение количества поваренной соли в пище, \diamond флудрокортизон;
- профилактика брадикардии/асистолии: \diamond кардиальный пейсмейкер.

Поскольку гипертензивные эпизоды у больных с барорефлекторной несостоятельностью часто вызваны субкортикальным влиянием, некоторый терапевтический эффект могут оказать бензодиазепины. Больные должны стабильно получать все антигипертензивные препараты, даже если давление относительно низкое. Эффективный контроль артериальной гипертензии может смягчить гипотензивные проявления. Некоторым больным может потребоваться дополнительное фармакологическое лечение.

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ДОФАМИН-В-ГИДРОКСИЛАЗЫ

Дофамин-в-гидроксилаза - фермент, необходимый для превращения дофамина в норадреналин. Недостаточность дофамин-в-гидроксилазы характеризуется симпатической норадренергической денервацией и адреномедуллярной недостаточностью при интактности вагальной и симпатической холинергической функций. Основное клиническое проявление заболевания - ортостатическая гипотензия, симптомы которой начинают проявляться в позднем подростковом и молодом взрослом возрасте. Но уже в детстве некоторых пациентов беспокоят липотимии, синкопе, чувство усталости после незначительной нагрузки. Симптомы ортостатической гипотензии наиболее выражены в утренние часы, в жару, после употребления алкоголя, в то же время приём пищи не провоцирует болезненные симптомы. При переходе пациента из положения лёжа в положение стоя систолическое давление всегда падает ниже 80 мм рт.ст. Но в противоположность другим формам периферической вегетативной недостаточности компенсаторное повышение ЧСС сохраняется. Функция потоотделения остаётся сохранной, зрачки иногда могут быть сужены, но реакция на свет и аккомодация остаются сохранными. Редко причиной врождённой ненаследственной формы тяжёлой ортостатической гипотензии бывает полное отсутствие дофамин-в-гидроксилазы.

ФЕОХРОМОЦИТОМА

Феохромоцитома - обычно доброкачественная, хорошо инкапсулированная васкулярная опухоль с массой в среднем около 70 г. Опухоль содержит хромоаффинную ткань мозгового вещества надпочечников или симпатических параганглиев. Большинство симптомов феохромоцитомы обусловлено повышением секреции адреналина и норадреналина. Основным симптом - артериальная гипертензия, которая может быть персистирующей или интермиттирующей. Гипертензивные кризы возникают ежемесячно и даже реже, при тяжёлом течении - несколько раз в день. Эмоциональные или физические стрессоры способны провоцировать кризы. В частности, к наиболее известным провокаторам относят глубокую абдоминальную пальпацию, постуральные изменения, боль, физические усилия, применение некоторых лекарств (β -блокаторов, трициклических антидепрессантов и др.). Во время тяжёлых кризов у больных могут появляться пульсация во всём теле, головная боль, потливость, тремор, побледнение или покраснение лица, диспноэ, тошнота и рвота, боли в груди и животе, парестезии в конечностях, ортостатическая гипотензия, тревога, страх смерти. Редко у больных с преимущественной секрецией опухолью адреналина артериальная гипертензия может чередоваться с гипотензией. Секреция опухолью вазоактивных интестинальных пептидов, серотонина или кальцитонина бывает причиной диареи. Феохромоцитому необходимо исключать у всех пациентов с необъяснимой пароксизмальной или постоянной артериальной гипертензией, ассоциирующейся с симптомами симпатической активации, а также при рефрактерности подъёмов АД к гипотензивной терапии или при провоцировании гипертонических кризов β -блокаторами.

НЕЙРОБЛАСТОМА

Нейробластома представляет собой саркому, содержащую малигнизированные нейробласты, характерные для вегетативной нервной системы или мозгового вещества надпочечников. Эта нейроэпителиальная опухоль чаще всего возникает у детей не старше 10 лет, в 85% всех случаев - до 6 лет. Опухоль происходит из незрелых, недифференцированных нейробластов. Две трети всех нейробластом происходит из надпочечников, треть может локализоваться в любом месте, где есть симпатическая нервная система (шея, грудная клетка, брюшная полость, таз). Клиническая картина включает лихорадку, снижение массы тела,

общую слабость, абдоминальный дискомфорт, анорексию, анемию, боли в костях, бледность кожных покровов, периорбитальный экхимоз, склонность к образованию кровоподтёков, неврологические знаки (опистоклонус), возможна артериальная гипертензия.

ДЕФИЦИТ ТЕТРАГИДРОБИОПТЕРИНА

Тетрагидробиоптерин необходим для синтеза катехоламинов, поэтому его дефицит приводит к дефициту нейротрансмиттеров. Заболевание начинается между 2-м и 8-м месяцами жизни. Клиническая картина включает нестабильную температуру тела, гиперсаливацию, нарушение глотания, точечные зрачки, полуптоз, уменьшение двигательной активности, сонливость, раздражительность.

ХЕМОДЕКТОМА И СИНДРОМ СЕМЕЙНОЙ ПАРААНГЛИОМЫ

Хемодектома - любая доброкачественная хромоаффиннегативная опухоль хеморецепторной системы. Эта опухоль известна также под названием нехромоаффинная параангиома. Локализуется в каротидных артериях и яремных венах (гломусная опухоль).

Семейная параангиома - очень редкая опухоль: с 1980 г. в литературе описано не более 1000 случаев. Клинически шейная параангиома проявляется диспноэ, аспирацией, дисфагией, нарушением слуха, звоном в ушах, болью, хроническим кашлем и слабостью проксимальных отделов верхних конечностей (если опухоль прорастает соматические нервы).

Центральные вегетативные расстройства

Вегетативные нарушения - характерная клиническая характеристика двух типов нейродегенеративных расстройств:

- синуклеинопатии (мультисистемная атрофия и синдром телец Леви, включающий болезнь Паркинсона, чистую вегетативную недостаточность и деменцию с тельцами Леви);
- таупатии (болезнь Альцгеймера, прогрессирующий супрануклеарный паралич, фронтотемпоральная деменция, спорадическая и наследственная атаксии и прионовые болезни).

Таупатии значительно реже, чем первая группа заболеваний, вызывают клинически значимые вегетативные расстройства.

Клинические проявления центральных вегетативных расстройств включают следующие симптомы:

- ортостатическую гипотензию;
- фиксированный пульс (тахикардия в покое и неучащающийся при вставании пульс);
- артериальную гипертензию в положении лёжа;
- гипогидроз;
- гастропарез;
- импотенцию;
- недержание мочи;
- запор;
- диарею;
- ухудшение зрения в сумерках;
- апноэ во сне.

МУЛЬТИСИСТЕМНАЯ АТРОФИЯ И СИНДРОМ ШАЯ-ДРЕЙДЖЕРА В 1960 г. два исследователя, Milton Shy и Glen Drager, описали комплекс неврологических нарушений, ассоциирующихся с вегетативными расстройствами, в настоящее время известный как мультисистемная атрофия. Это спорадическое прогрессирующее заболевание с поздним началом, характеризующееся вегетативной дисфункцией, синдромом паркинсонизма и атаксией в различных комбинациях. Вегетативная дисфункция, проявляющаяся ортостатической

гипотензией, импотенцией, нарушением мочеиспускания, обычно развивается в течение 2 лет после появления моторных симптомов. Синдром паркинсонизма и мозжечковые знаки обычно возникают в комбинации, но могут доминировать отдельные проявления. Когда в клинической картине мультисистемной атрофии устойчиво доминирует какое-либо клиническое проявление, терминологически используют синдромальные названия. Важно отметить, что манифестация симптомов может возникать в различных комбинациях и по-разному эволюционировать. Мозжечковые нарушения развиваются первыми у 20% больных, приблизительно в 80% случаев дебют начинается с экстрапирамидных нарушений. При комбинации мозжечковых и экстрапирамидных симптомов часто бывает трудно оценить мозжечковый дефицит из-за яркости паркинсонических знаков.

17. 3. Головные боли.

Головная боль — одна из самых частых жалоб в амбулаторной практике терапевта и невропатолога. В то же время большинство людей не обращают внимания на эпизодическую головную боль; к врачу обычно обращаются лишь при особо сильной или упорной боли либо тогда, когда меняется характер боли, приступы становятся сильнее и чаще. Реже приходят с жалобами на остро возникшую и не стихающую боль или на ее неуклонное прогрессирование. Если боль хроническая или рецидивирующая, то в большинстве случаев выявляют либо мигрень, либо хортоновскую или психогенную головную боль. Напротив, впервые возникшая интенсивная головная боль может указывать на более опасное заболевание.

I. Общие принципы диагностики

А. Тщательно собранный анамнез — основа точного диагноза и успешного лечения. Важно определить характер головной боли, ее периодичность, длительность и локализацию, наличие сопутствующих симптомов. Имеют значение психосоциальные аспекты жизни больного и семейный анамнез.

Б. При жалобах на головную боль необходимо тщательное неврологическое и общее обследование. Иногда оно позволяет установить этиологию головной боли, хотя чаще лишь позволяет убедиться (как врачу, так и больному) в отсутствии опасного заболевания.

В. Дополнительные методы исследования показаны в следующих ситуациях:

1. Имеется неврологическая симптоматика

2. Неврологической симптоматики нет, но:

а. В анамнезе имеются указания на возможное неврологическое заболевание (например, эпилепсию или опухоль мозга).

б. Изменился характер боли, она стала более тяжелой или устойчивой к лечению.

в. Имеются атипичные проявления (например, невралгия тройничного нерва у больного моложе 30 лет).

II. Мигрень

А. Общие сведения. Мигрень — рецидивирующая головная боль пульсирующего характера. Обычно она бывает односторонней, однако от приступа к приступу сторона боли может меняться. У детей головная боль чаще двусторонняя и локализуется в лобной области. В большинстве случаев мигрень впервые возникает в возрасте от 10 до 30 лет. Больные нередко сообщают, что в детстве (иногда уже в грудном возрасте) у них часто возникали приступы схваткообразных болей в животе; примерно у 25% в детстве отмечались также приступы рвоты и склонность к укачиванию. Около 60—75% больных составляют женщины, приступы мигрени у них часто возникают перед менструацией.

1. При классической мигрени за 10—20 мин до начала пульсирующей головной боли возникает зрительная аура в виде мерцательной скотомы, искажения предметов или затуманивания зрения. Вслед за продромальным периодом следует односторонняя пульсирующая головная боль, нарастающая в течение 1—6 ч. Затем боль ослабевает и полностью исчезает в течение 6—24 ч, однако иногда она длится дольше. Часто наблюдаются тошнота, рвота, свето- и звукобоязнь, раздражительность и недомогание.

2. Другие формы мигрени

а. При простой мигрени характерная пульсирующая головная боль возникает без продромальных зрительных расстройств, а приступ продолжается несколько дольше, чем при классической.

б. При ассоциированной мигрени головная боль сочетается с преходящими неврологическими нарушениями. К этой форме относят офтальмоплегическую и гемиплегическую мигрень, а также мигрень с афазией. Неврологические нарушения обычно предшествуют головной боли, но могут возникнуть вслед за ней и даже в ее отсутствие (диссоциированная мигрень).

в. Изредка неврологические нарушения сохраняются длительно, что обычно бывает связано с развитием инфаркта мозга (осложненная мигрень). В этом случае сосудосуживающие средства (в частности, эрготамин) могут привести к увеличению размеров инфаркта, поэтому их следует применять крайне осторожно, а лучше вообще отказаться от них.

г. Лицевая мигрень проявляется односторонней болью в нижней половине лица (нос, небо, щека и ухо), часто сопровождающейся тошнотой и рвотой. Боль может уменьшаться под действием эрготамина, бета-адреноблокаторов, трициклических антидепрессантов.

д. Иногда приступы мигрени могут следовать один за другим без перерыва в течение нескольких дней. Интенсивная боль часто сочетается с непрекращающейся тошнотой и рвотой, которая может привести к дегидратации. В этом случае ставится диагноз мигренозного статуса. Лечение: суматриптан или дигидроэрготамин, по показаниям — инфузионная терапия. Иногда для купирования мигренозного статуса требуются кортикостероиды (в/в или внутрь).

е. У некоторых больных с мигренью головные боли становятся практически постоянными (хроническая ежедневная головная боль). Боль более тупая и диффузная, чем при обычных приступах мигрени, и редко сопровождается тошнотой и рвотой. Это состояние может быть обусловлено как естественным течением заболевания, так и злоупотреблением транквилизаторами, наркотическими анальгетиками, барбитуратами и алкалоидами спорыньи. В последнем случае эти препараты постепенно отменяют под наблюдением врача.

ж. У больных с мигренью возможны приступы внезапной и сразу же достигающей максимальной интенсивности («громоподобной») головной боли. Приступ может возникать в определенных ситуациях (например, при оргазме или физической нагрузке) или без видимых причин. Чтобы исключить субарахноидальное кровоизлияние, проводят КТ, МРТ или люмбальную пункцию. У больных с мигренью иногда отмечается кратковременная «раскалывающая» головная боль.

Б. Лечение

1. Общие мероприятия

а. В первую очередь выявляют провоцирующие факторы, которые можно устранить: курение, употребление алкоголя, недосыпание, стресс, переутомление, употребление в пищу некоторых продуктов, особенно шоколада и сыров, содержащих тирамин. Иногда приступ

провоцируется сосудорасширяющими средствами (например, нитроглицерином или дипиридамолом).

б. При тревожных состояниях и депрессии показаны психотерапия и медикаментозная терапия.

в. Примерно у трети женщин, страдающих мигренью, пероральные контрацептивы увеличивают частоту приступов, поэтому целесообразна пробная отмена этих средств. С другой стороны, иногда их прием способствует улучшению состояния.

г. Церебральная ангиография во время приступа мигрени противопоказана из-за опасности спазма мозговых сосудов и инфаркта мозга. У больных с мешковидными аневризмами и артериовенозной мальформацией головного мозга мигрень встречается не чаще, чем среди населения в целом, и потому сама по себе не является показанием к ангиографии. В то же время КТ, МРТ, а иногда и ангиография целесообразны при наличии стойкого неврологического дефекта, эпилептических припадков, при подозрении на субарахноидальное кровоизлияние, а также в тех случаях, когда каждый приступ мигрени сопровождается неврологическими нарушениями.

2. Лечение приступа мигрени начинают как можно раньше: при классической мигрени — при появлении продромальных симптомов, при простой мигрени — с начала головной боли. Иногда приступ ограничивается продромальными явлениями, и поэтому некоторые рекомендуют всегда начинать лечение лишь при появлении головной боли.

В контролируемых испытаниях показана эффективность эрготамина и изометептена. В то же время примерно в одной трети случаев прием плацебо сам по себе приносит облегчение.

а. Эрготамин назначают в качестве монотерапии или в сочетании с анальгетиками, противорвотными средствами и транквилизаторами. Многие препараты содержат также кофеин, который дополнительно сужает мозговые сосуды и усиливает действие эрготамина. Если из-за тошноты или рвоты больной не может принимать эрготамин внутрь, его назначают ректально, под язык или в виде ингаляции. Он противопоказан при ИБС и заболеваниях периферических артерий, болезнях печени и почек, артериальной гипертензии, беременности. Побочные эффекты — тошнота, рвота, мышечные спазмы. Известны случаи, когда даже обычные дозы эрготамина вызывали эрготизм с психическими нарушениями и гангреной. Начальная доза обычно составляет 1 мг, при необходимости повторяют каждые 30 мин, при этом общая доза не должна превышать 5 мг за один приступ или 10 мг/нед.

б. Изометептен выпускается как отдельно, так и в комбинации с другими средствами. Он несколько менее эффективен, чем эрготамин, но у него меньше противопоказаний и побочных эффектов. Обычно начальная доза — 2 капсулы, при необходимости каждый час можно добавлять еще по одной капсуле вплоть до уменьшения головной боли, но не более 5 капсул за один приступ.

в. Дигидроэрготамин применяют парентерально (п/к, в/м или в/в). Для купирования приступа мигрени вводят 1 мг в/в в течение 2—3 мин (предварительно для уменьшения тошноты назначают 5 мг прохлорперазина). Если головная боль не прекращается в течение 30 мин, то вводят еще 0,5 мг в/в. Побочные эффекты — понос, мышечные спазмы в ногах, неприятные ощущения в животе. Описаны редкие случаи спазма коронарных и периферических артерий. Возможна идиосинкразия. Дигидроэрготамин должны назначать врачи, имеющие опыт его применения.

г. Суматриптан — эффективный препарат для купирования приступов мигрени как в ранней, так и в развернутой их стадии. Вводится п/к с помощью аутоинъектора. Суматриптан

уменьшает не только головную боль, но и тошноту. Обычная доза — 6 мг п/к, при необходимости ее вводят повторно через 1 ч (общая доза не должна превышать 12 мг/сут). Побочные эффекты обычно выражены слабо и включают местные кожные реакции, приливы, ощущение жара, покалывания, боль в шее. В 3—5% случаев возникает дискомфорт в грудной клетке неясного генеза. Суматриптан противопоказан при ИБС, артериальной гипертонии, а также совместно с эрготамином или другими сосудосуживающими средствами.

3. Профилактическое лечение показано только при частых или тяжелых приступах, не прекращающихся с применением перечисленных средств. Его не назначают при беременности или планируемой беременности. Применяют бета-адреноблокаторы, трициклические антидепрессанты, антисеротонинергические средства и НПВС. Сведений о профилактической эффективности противосудорожных средств, алкалоидов спорыньи и антагонистов кальция недостаточно. Лечение, как правило, начинают с бета-адреноблокаторов или трициклических антидепрессантов.

а. Бета-адреноблокаторы

1) Наибольший опыт накоплен в отношении пропранолола (эффективная доза 80—160 мг/сут в 4 приема), однако и другие бета-адреноблокаторы, в частности надолол (40—240 мг/сут) и атенолол (50—200 мг/сут), вероятно, не менее эффективны. Механизм действия бета-адреноблокаторов при мигрени не известен. Пролонгированные препараты пропранолола можно принимать один раз в сутки. Пропранолол противопоказан при бронхиальной астме и сердечной недостаточности.

2) Если больной одновременно страдает артериальной гипертонией, то целесообразно одно из принимаемых им гипотензивных средств заменить бета-адреноблокатором. Иногда бета-адреноблокаторы вызывают сонливость и депрессию, в этих случаях показаны селективные препараты (например, надолол или атенолол).

б. Трициклические антидепрессанты

1) Иногда эффективны amitriptilin или имипрамин (50—75 мг/сут в несколько приемов или перед сном).

2) Другие трициклические антидепрессанты, вероятно, не менее эффективны, причем некоторые из них дают меньше побочных эффектов. По-видимому, их противомигренозная активность не связана с антидепрессивным действием. Возможны раздражительность, тремор и антихолинергические побочные эффекты.

в. НПВС. Иногда хороший эффект дает ежедневный прием аспирина, в других случаях эффективны индометацин (по 25 мг 3 раза в сутки) или ибупрофен (по 400 мг 3 раза в сутки). Таким же действием, вероятно, обладают и другие НПВС.

г. Алкалоиды спорыньи при длительном применении часто оказывают выраженные побочные эффекты. Приступы мигрени может предупреждать эрготамин (по 1 мг 2 раза в сутки, но не более 10 мг/нед). При его длительном приеме возможны ишемические осложнения. Иногда эффективен беллергал (комбинация 0,3 мг эрготамина, 0,1 мг белладонны и 20 мг фенотарбита) по 2—4 таблетки в сутки.

д. Антисеротонинергические средства давно используются для профилактики мигрени.

1) **Метисергид** (4—8 мг/сут в несколько приемов) эффективен почти в 75% случаев. Сообщалось, что метисергид может вызвать фиброз забрюшинного пространства, клапанов сердца, легких, однако это осложнение редкое и в большинстве случаев обратимо после отмены препарата. Метисергид назначают крайне осторожно. Он противопоказан при беременности,

пороках сердца, коллагенозах, ИБС, заболеваниях периферических артерий, легких, фиброзных процессах. Длительность курса лечения не должна превышать 6 мес, а между курсами должны быть месячные перерывы, что обычно позволяет избежать опасных осложнений. Во время лечения следят за возможным появлением одышки, шумов в сердце, азотемии.

2) Ципрогептадин — H_1 -блокатор, обладающий одновременно антисеротонинергическим действием. Его назначают в дозе 8—16 мг/сут в 4 приема. Фиброзных осложнений не отмечено, однако его эффективность ниже, чем у метисергида. Иногда возникает сонливость, особенно при применении высоких доз.

е. Противосудорожные средства

1) Иногда эффективен фенитоин (200—400 мг/сут). Возможно, в некоторых случаях головная боль представляет собой эквивалент эпилептического припадка (дизритмическая мигрень), однако существование такой формы мигрени как отдельной нозологической единицы спорно, и поэтому фенитоин нельзя считать стандартным противомигренозным средством. В то же время фенитоин (5 мг/кг/сут) нередко помогает при мигрени у детей.

2) Вальпроевая кислота (по 250—500 мг 2 раза в сутки) иногда уменьшает частоту мигренозных приступов. Механизм действия неизвестен.

ж. Антагонисты кальция иногда используют для профилактики мигрени в качестве препаратов второго ряда — при неэффективности бета-адреноблокаторов и трициклических антидепрессантов. Иногда эффективен верапамил (по 80 мг 3—4 раза в сутки). Противопоказания: синдром слабости синусового узла, АВ-блокада 2—3 степени, сердечная недостаточность. Побочные эффекты: отеки, артериальная гипотония, утомляемость, головокружение, головная боль, запоры, АВ-блокада.

4. Симптоматическая терапия

а. Многим больным с редкими приступами мигрени помогает аспирин или парацетамол. Их эффект можно усилить небольшими дозами барбитуратов (выпускают комбинированные препараты). При плохой переносимости аспирин заменяют декстропропоксифеном.

б. При тяжелых приступах головной боли каждые 3—4 ч принимают кодеин (по 30—60 мг) или морфин (по 4—8 мг).

в. Тошнота и рвота могут вызываться как самой мигренью, так и эрготамином или наркотическими анальгетиками. При рвоте назначают прометазин (25—50 мг) или прохлорперазин (5—10 мг).

г. Поскольку приступ мигрени обычно прекращается при засыпании, назначают снотворные средства, например флуразепам (15—60 мг).

д. Следует избегать частого применения препаратов, содержащих барбитураты, кофеин, опиоиды, поскольку их отмена сама по себе приводит к головной боли.

III. Хортоновская головная боль

А. Общие сведения. Хортоновская головная боль (гистаминовая цефалгия) проявляется периодическими кратковременными (от 15 мин до 2 ч) пароксизмами чрезвычайно сильной односторонней головной боли, которая возникает без продромальных явлений и локализуется чаще всего в области глазницы. Приступы возникают ежедневно на протяжении от 3 нед до 3 мес, затем следуют многомесячные или многолетние ремиссии. Боль имеет жгучий, пронизывающий, сверлящий характер и не сопровождается ни тошнотой, ни рвотой. Как правило, приступы возникают поздно ночью или рано утром. Хортоновская головная боль принадлежит к числу тех немногих видов головной боли, от которых больной просыпается. На стороне головной боли могут отмечаться гиперемия лица, синдром Горнера, заложенность носа

и слезотечение. Мужчины болеют в 5 раз чаще; первый приступ обычно возникает в 20—40 лет. Обострение часто возникает после употребления алкоголя. Патогенез хортоновской головной боли неизвестен, но предполагается, что в основе лежат сосудистые механизмы.

Б. Лечение

1. Алкалоиды спорыньи. Отсутствие ауры и кратковременность боли усложняют борьбу с приступом. Иногда его удается оборвать немедленным приемом препаратов эрготамина. В некоторых случаях помогает профилактический прием эрготамина (по 1 мг 2 раза в сутки или 2 мг на ночь) в период обострения.

2. Метисергид (4—8 мг/сут в несколько приемов) вызывает значительное улучшение у 50—80% больных. Препарат небезопасен, однако, поскольку обострения хортоновской головной боли рано или поздно завершаются спонтанной ремиссией, его обычно не принимают дольше 3 мес, что значительно уменьшает вероятность осложнений.

3. Ципрогептадин (8—16 мг/сут в несколько приемов) иногда назначают при противопоказаниях к метисергиду, его плохой переносимости или неэффективности.

4. По данным неконтролируемых исследований, иногда эффективен пропранолол (40—160 мг/сут в несколько приемов).

5. При неэффективности иных методов лечения некоторые рекомендуют короткий курс преднизона (20—40 мг/сут с последующей постепенной отменой).

6. Лития карбонат (по 300 мг 3—4 раза в сутки) назначают при неэффективности или плохой переносимости метисергида. Во избежание токсического эффекта концентрацию лития в сыворотке необходимо поддерживать на уровне ниже 1,2 мг%.

7. Есть данные, что ингаляция кислорода в течение 10 мин со скоростью 7 л/мин устраняет головную боль примерно в 80% случаев.

8. Иногда эффективен индометацин (по 25—50 мг 3 раза в сутки).

9. Десенсибилизация гистамином используется редко, представляя в основном исторический интерес.

10. Иногда для облегчения боли могут потребоваться наркотические анальгетики (например, кодеин, по 30—60 мг каждые 3—4 ч).

11. Иногда эффективны антагонисты кальция, например верапамил (по 80 мг внутрь 3 раза в сутки).

12. Иногда приступ купируется дигидроэрготамином в/в.

13. Иногда приступ купируется закапыванием в нос 1 мл 4% лидокаина.

IV. Психогенная головная боль

A. Общие сведения

1. Психогенной головной болью называют группу синдромов, в том числе головную боль психического напряжения, головную боль физического напряжения и головную боль при тревожных состояниях и депрессии. К врачу редко обращаются с эпизодической головной болью, которую легко можно снять аспирином или парацетамолом, либо по поводу периодического напряжения мышц шеи и волосистой части головы, устраняемого массажем. Психогенная головная боль в большинстве случаев заставляет прибегнуть к врачебной помощи лишь тогда, когда она возникает ежедневно, длится месяцами или даже годами и не поддается лечению даже наркотическими анальгетиками (в отличие от головной боли при внутричерепных объемных образованиях).

2. По нашим наблюдениям, у многих таких больных имеется депрессия (чувство безнадежности, слезливость, бессонница, отсутствие аппетита, постоянное подавленное

настроение).

3. Больные с трудом описывают свои ощущения, жалуются на ноющую или давящую головную боль, обычно диффузную или локализованную в затылочной, височной или лобной области и почти всегда двустороннюю. Характерная для мигрени односторонняя пульсирующая боль встречается редко.

Б. Лечение

1. Общие мероприятия

а. Важнейшее условие успеха — доверие больного. Иногда для существенного уменьшения головной боли достаточно лишь убедить его в отсутствии опасной болезни, развеяв его страхи о возможной опухоли или ином поражении мозга.

б. Необходимо определить, имеется ли у больного тревожность или депрессия. Некоторые нормально воспринимают диагноз депрессии и соглашаются на лечение. Для других такой диагноз и соответствующая терапия кажутся неприемлемыми. В таких случаях лучше сделать основной упор на лечении головной боли. Иногда депрессия и тревожность уменьшаются, если удастся выявить и устранить психотравмирующие факторы. При тяжелой депрессии, устойчивой к лечению либо сопровождающейся суицидальными намерениями, необходима консультация психиатра.

2. Трициклические антидепрессанты. Иногда при психогенной головной боли помогают аспирин или парацетамол, однако при выраженной депрессии анальгетики неэффективны, а транквилизаторы могут усугубить депрессию. По данным контролируемых исследований, при психогенной головной боли трициклические антидепрессанты более эффективны, чем анальгетики и транквилизаторы. Применяют различные антидепрессанты, различающиеся по седативному и антихолинергическому действию. Однократный прием на ночь средств с седативным действием часто способствует нормализации сна.

3. Бензодиазепины. В более редких случаях, когда преобладают тревожность и мышечное напряжение, эффективно сочетание диазепама (5—30 мг/сут), хлордиазепоксида (10—75 мг/сут) или оксазепама (30—90 мг/сут) с аспирином или парацетамолом. Алпразолам обладает как анксиолитическим, так и антидепрессивным действием; его назначают по 0,25—0,5 мг 3 раза в сутки.

4. Эффективность гипноза, биологической обратной связи, медитации и других методов релаксации не изучена.

V. Невралгия тройничного нерва

А. Общие сведения. Невралгия тройничного нерва характеризуется кратковременными (несколько секунд или минут) пароксизмами стреляющей боли в области иннервации данного нерва. Глазной нерв (первая ветвь тройничного нерва) поражается реже, чем верхнечелюстной и нижнечелюстной (вторая и третья ветви). На лице часто обнаруживаются триггерные точки. Боль возникает спонтанно или провоцируется чисткой зубов, бритьем, жеванием, зеванием и глотанием.

Более чем в 90% случаев заболевание начинается после 40 лет; женщины болеют несколько чаще. Этиологию в большинстве случаев установить не удастся. Так называемую симптоматическую или атипичную форму невралгии тройничного нерва следует заподозрить при выявлении гипестезии в области иннервации тройничного нерва, поражении других черепных нервов, возникновении заболевания до 40 лет. В этом случае обследование нередко выявляет рассеянный склероз, опухоль тройничного нерва или задней черепной ямки.

Б. Лечение

1. Часто эффективна монотерапия фенитоином (200—400 мг/сут).

2. Карбамазепин (400—1200 мг/сут) при первом применении вызывает улучшение примерно у 80% больных. Этот эффект может служить критерием, позволяющим отличить невралгию тройничного нерва от атипичной лицевой боли. Карбамазепин и фенитоин могут вызывать атаксию (особенно при сочетанном применении). К редким побочным эффектам карбамазепина относятся лейкопения, тромбоцитопения, нарушение функции печени, поэтому во время лечения необходимо регулярно определять количество лейкоцитов и тромбоцитов в крови, а также исследовать биохимические показатели функции печени. При использовании как карбамазепина, так и фенитоина вслед за начальным улучшением у многих больных возникают рецидивы боли, несмотря на поддержание терапевтической концентрации препаратов в крови.

3. Иногда эффективен баклофен. Его применяют отдельно или с фенитоином или карбамазепином. Обычная начальная доза — 15—30 мг/сут в 3 приема, в последующем ее постепенно увеличивают до 80 мг/сут в 4 приема.

4. Сообщают об эффективности клоназепама (по 0,5—1 мг внутрь 3 раза в сутки).

5. **Хирургическое лечение.** Применяют три вида хирургических вмешательств.

а. Радиочастотная селективная терморизотомия тройничного ганглия или корешков тройничного нерва проводится чрескожно под местной анестезией с одновременным применением барбитуратов короткого действия. Избирательная деструкция болевых волокон, оставляющая тактильные волокна относительно сохраненными, уменьшает вероятность анестезии роговицы с последующим кератитом, а также болезненной анестезии лица. Однако после этой процедуры иногда возникает неприятное ощущение онемения, а при ризотомии глазного нерва все же часто возникает кератит. Деструкцию болевых волокон тройничного нерва проводят также методами криохирургии и баллонной дилатации тройничной полости.

б. Чрескожное введение глицерина в тройничную полость уменьшает боль при минимальном нарушении чувствительности на лице.

в. У многих больных, особенно молодых, хороший результат дает **субокципитальная краниоэктомия** с микрохирургической репозицией кровеносного сосуда, сдавливающего корешок тройничного нерва в месте его вхождения в головной мозг. Операция не приводит к нарушению чувствительности и сравнительно безопасна.

VI. Атипичная лицевая боль

А. Общие сведения. Атипичную лицевую боль дифференцируют с невралгией тройничного нерва и лицевой мигренью. Атипичная лицевая боль обычно появляется в молодом или среднем возрасте, часто бывает односторонней, сверлящей или ноющей, не локализована строго в зоне иннервации тройничного нерва и не имеет пароксизмального характера. Этиология неизвестна.

Б. Лечение. Фенитоин и карбамазепин неэффективны. Хирургические манипуляции на тройничном нерве не показаны, поскольку не уменьшают боль, но могут вызвать болезненную анестезию. Обнадёживают результаты применения трициклических антидепрессантов. Если боль имеет черты сенестопатии, показаны нейролептики. Многие случаи устойчивы к лечению.

VII. Височный (гигантоклеточный) артериит

А. Общие сведения. Височный артериит — системное заболевание, возникающее в пожилом возрасте и характеризующееся воспалительными инфильтратами из лимфоцитов и гигантских клеток в стенках артерий головы. Клинические проявления вариабельны, возможны головная боль в височной области, ухудшение зрения вплоть до слепоты, недомогание. При

ухудшении зрения необходима неотложная помощь. Головная боль и болезненность височных артерий имеются лишь у половины больных, тогда как общие проявления (субфебрильная температура, снижение веса, потеря аппетита, общая слабость) наблюдаются практически во всех случаях. СОЭ всегда увеличена (обычно до 60—120 мм/ч). Заболевание редко начинается до 50 лет. Ишемическая боль жевательных мышц по типу «перемежающейся хромоты» — важнейший диагностический признак височного артериита. Ухудшение зрения вплоть до слепоты остается у 10—40% нелеченных больных. Остается неясным, как соотносятся височный артериит и ревматическая полимиалгия. Симптомы этих заболеваний во многом перекрываются, и у некоторых больных с ревматической полимиалгией при биопсии височной артерии выявляются признаки височного артериита.

Б. Диагностика

1. Диагноз должен быть подтвержден биопсией височной артерии. Эта простая манипуляция, проводимая под местной анестезией, может быть выполнена даже у тяжелых больных. Однако бывают случаи, когда при активном артериите биопсия дает отрицательные результаты, что обусловлено неравномерным поражением височной артерии.

2. В сомнительных случаях диагноз можно подтвердить с помощью ангиографии.

В. Лечение

1. Для предупреждения потери зрения немедленно назначают большие дозы кортикостероидов. При подозрении на височный артериит лечение нельзя откладывать до результатов биопсии. Преднизон (60 мг/сут) в большинстве случаев устраняет системные проявления и нормализует СОЭ в течение 4 нед, после чего дозу в течение нескольких месяцев постепенно уменьшают до 5—10 мг/сут.

2. Увеличение СОЭ или обострение общих проявлений часто требует временного увеличения дозы кортикостероидов.

3. Височный артериит обычно завершается выздоровлением, поэтому через 6—24 мес лечения кортикостероиды обычно отменяют.

4. При лечении высокими дозами кортикостероидов возможны осложнения, в том числе психоз, остеопороз, компрессионные переломы позвонков, желудочно-кишечные кровотечения.

VIII. Посткоммоционный синдром

А. Общие сведения. После сотрясения головного мозга нередко сохраняются снижение внимания, головная боль неопределенного характера, головокружение, утомляемость, светобоязнь. Выраженность жалоб не коррелирует ни с тяжестью сотрясения мозга, ни с неврологическим статусом. Исключение составляет головокружение, которое иногда сопровождается нистагмом. Посткоммоционный синдром обычно проходит самопроизвольно, однако иногда затягивается на несколько лет (особенно если травма послужила предметом длительного судебного разбирательства). В развитии этого синдрома большую роль играют психогенные факторы — например опасения, что произошло серьезное повреждение мозга. В то же время у небольшой части больных с посткоммоционным синдромом при КТ неожиданно выявляют очаговые изменения.

Б. Лечение

1. При тревожно-мнительном настроении важно убедить больного, что у него нет серьезных повреждений головного мозга. При необходимости можно назначить бензодиазепины.

2. При депрессии требуется короткий курс психотерапии или антидепрессантов.

3. Иногда после сотрясения мозга возникает головная боль мигренозного характера,

поддающаяся лечению противомигренозными средствами. Если после черепно-мозговой травмы возникает пульсирующая головная боль, то часто хороший эффект дает пропранолол (по 20—40 мг 4 раза в сутки). При продолжающемся судебном разбирательстве любое лечение обычно безрезультатно.

IX. Идиопатическая внутричерепная гипертензия

А. Общие сведения. Идиопатическая (доброкачественная) внутричерепная гипертензия характеризуется повышением ВЧД в отсутствие признаков объемного образования или гидроцефалии. Типичные симптомы — головная боль и отек дисков зрительных нервов. Изредка глазное дно не изменено. Около 90% больных составляют женщины с ожирением. Заболевание редко возникает после 45 лет. В большинстве случаев этиология остается неизвестной, хотя иногда отмечается связь с передозировкой витамина А, приемом тетрациклинов, назначением или отменой кортикостероидов, тромбозом мозговых синусов. Примерно у 5% больных на фоне отека диска зрительных нервов происходит снижение остроты зрения, которое при длительно сохраняющейся внутричерепной гипертензии может стать необратимым. Очаговые неврологические симптомы отсутствуют, за исключением редких случаев одно- или двустороннего поражения отводящего нерва, проявляющегося двоением в глазах.

Б. Диагностика

1. Сочетание головной боли и отека дисков зрительных нервов требует тщательного обследования для исключения объемного образования и гидроцефалии.
2. КТ позволяет выявить большинство супратенториальных и часть инфратенториальных поражений, способных вызвать отек дисков зрительных нервов. Особенно важно оценить состояние мозговых синусов. Размеры желудочков мозга уменьшены или нормальны. Увеличение желудочков указывает на гидроцефалию и тем самым исключает диагноз идиопатической внутричерепной гипертензии.
3. МРТ особенно полезна в диагностике обструкции венозных синусов, с которой можно спутать идиопатическую внутричерепную гипертензию.
4. Если перечисленные методы не выявили патологии и отсутствуют очаговые неврологические симптомы, то, несмотря на отек дисков зрительных нервов, люмбальная пункция безопасна. Диагноз идиопатической внутричерепной гипертензии подтверждается, если давление СМЖ повышено (обычно до 25—50 см вод. ст.), но ее состав нормален. Любые изменения в СМЖ (клеточный состав, содержание белка или глюкозы) служат показанием для дополнительного обследования.
5. Если КТ или МРТ выявляют изменения, при проведении люмбальной пункции необходима крайняя осторожность.

В. Лечение

1. Примерно у трети больных уже первая люмбальная пункция приводит к спонтанной ремиссии. У остальных эффекта можно добиться с помощью повторных люмбальных пункций, которые вначале проводят ежедневно, затем — через два дня на третий, далее еженедельно и (при необходимости) ежемесячно. При каждой люмбальной пункции рекомендуют удалять такой объем СМЖ, чтобы давление становилось ниже 18 см вод. ст. (обычно до 30 мл).
2. При неэффективности повторных люмбальных пункций назначают преднизон (40—60 мг/сут) или дексаметазон (6—12 мг/сут). Эффект кортикостероидов обычно проявляется на первой неделе. При необходимости проводят повторные люмбальные пункции, назначают ацетазолamid (по 250—500 мг 3 раза в сутки) или фуросемид (40—80 мг/сут).

3. Необходимо внимательно следить за полями и остротой зрения. Если, несмотря на медикаментозную терапию, снижение зрения прогрессирует, показано хирургическое лечение (обычно — декомпрессия зрительного нерва).

4. Хотя в большинстве случаев идиопатическая внутричерепная гипертензия протекает доброкачественно и проходит через 6—12 мес, иногда на протяжении нескольких лет приходится проводить повторные курсы лечения.

Х. Другие типы головной боли

А. Головная боль в сочетании с лихорадкой и ригидностью затылочных мышц (при сохранном сознании или его нарушении) может быть проявлением энцефалита или менингита.

Б. Внезапное начало головной боли (часто — с потерей сознания) с последующей ригидностью затылочных мышц — признак субарахноидального кровоизлияния. Головную боль в этом случае часто описывают чрезвычайно эмоционально: «это самая страшная головная боль, которую я когда-либо испытывал», «у меня в голове как будто что-то разорвалось». Возможны светобоязнь и недомогание. При офтальмоскопии выявляются преретинальные кровоизлияния. При разрыве мешковидной аневризмы головная боль обычно сильнее, чем при разрыве артериовенозной мальформации. Тупая постоянная головная боль, сохраняющаяся в течение нескольких суток после субарахноидального кровоизлияния, может быть обусловлена повышением ВЧД в связи с развитием сообщающейся гидроцефалии. Люмбальная пункция в таких случаях приносит облегчение. При выраженной гидроцефалии показано шунтирование.

В. Головная боль бывает при внутричерепных объемных образованиях, таких, как субдуральная гематома, опухоли мозга или абсцесс мозга. При опухолях мозга головная боль вначале обычно носит эпизодический характер и чаще возникает рано утром, при пробуждении. В дальнейшем она становится постоянной и нередко сопровождается тошнотой. Сторона, с которой начинается боль, может соответствовать локализации опухоли, однако этот признак не вполне надежен. Головная боль — первый симптом примерно в 80% случаев опухолей задней черепной ямки и в 30% случаев супратенториальных опухолей.

Г. Головная боль при повышенном ВЧД может усиливаться при кашле, чихании, наклонах головы. Кроме того, головная боль при кашле существует и как отдельное доброкачественное состояние, при котором никакой внутричерепной патологии нет.

Д. Боль в затылке, сочетающаяся с болью в шее и возникающая при ее движениях, бывает следствием шейного спондилоартрита. Диагноз подтверждают с помощью рентгенографии шейного отдела позвоночника. Иногда эффективно сочетание диазепама (5—30 мг/сут) с аспирином. Положительное действие оказывают ношение шейного воротника и вытяжение шейного отдела позвоночника. Могут помочь НПВС (например, ибупрофен, по 400 мг 3 раза в сутки) и эпидуральное введение кортикостероидов. При радикулите (симптомы: корешковые боли в конечностях, парезы, гипорефлексия) или миелопатии (симптомы: гиперрефлексия, рефлекс Бабинского, спастические парезы) проводят КТ или МРТ, которые позволяют выявить сдавление спинного мозга или спинномозгового корешка грыжей межпозвоночного диска или остеофитом. ЭМГ подтверждает диагноз радикулита. При радикулите и миелопатии нередко показано хирургическое лечение.

Е. Головная боль, появляющаяся после люмбальной пункции, усиливается в положении стоя и ослабевает в положении лежа. По-видимому, она обусловлена непрерывной ликвореей. Это осложнение можно предупредить, используя тонкие пункционные иглы (20 или 22 G). Обычно достаточно постельного режима, анальгетиков и гидратации. При неэффективности консервативного лечения для закрытия пункционного отверстия прибегают к эпидуральному

введению собственной крови больного.

Ж. При опухолях в области большого затылочного отверстия возникает боль в затылке, которая усиливается в положении лежа и ослабевает в положении стоя.

З. Заложенность носа или выделения из него в сочетании с болью (или болезненностью при перкуссии) в области придаточных пазух характерны для острого синусита.

И. При сочетании головной боли с гиперемией и болезненностью глаза необходимо исключить острую закрытоугольную глаукому. Более распространенная открытоугольная глаукома не сопровождается головной болью.

К. Четкой связи между умеренным повышением АД и головной болью нет. У отдельных больных с артериальной гипертонией утренние головные боли ослабевают при нормализации АД. Однако рассматривать артериальную гипертонию как частую причину головной боли не следует.

Л. Боль при синдроме височно-нижнечелюстного сустава возникает при жевании и других движениях нижней челюсти и сопровождается щелканьем, крепитацией и ограничением движений в суставе.

3. Объекты исследования, оборудование, материалы и наглядные пособия

1. Демонстрационные материалы, включенные в обучающую программу (таблицы, схемы).
2. Тесты первого уровня для определения исходного уровня знаний студентов, тесты второго уровня для оценки конечного уровня знаний.
4. Тематические больные.
5. Ситуационные задачи и эталоны ответов к ним.

4. Задание на работу (рабочее задание)

4.1. Перед занятием по данной теме студент должен изучить соответствующие разделы по тематике занятия, чтобы написать тесты 1 уровня:

- основные симптомы и синдромы, вызывающие и сопровождающие пароксизмальные состояния;
 - основные симптомы и синдромы поражения вегетативной нервной системы.
 - основные синдромы, при которых могут наблюдаться головные боли; Классификация головных болей. Патогенез головной боли. Обследование пациентов с головной болью.
- Мигрень: классификация, патогенез, клинические формы, течение, диагноз. Лечение приступа мигрени. Профилактика приступов мигрени.
- Пучковая головная болезнь: клиника, диагностика, лечение.
- Головная боль напряжения: патогенез, диагностика, лечение.
- Невралгия тройничного нерва: клиника, лечение. Лицевые симпаталгии. Лицевые миофасциальные синдромы. Синдром дисфункции височно-нижнечелюстного сустава.

4.2. В процессе занятия студент должен исследовать пациентов и овладеть практическими навыками определения неврологического статуса у пациентов с пароксизмальными нарушениями сознания, с нарушениями ВНС, с головными болями.

НЕОБХОДИМЫЕ ПРАКТИЧЕСКИЕ УМЕНИЯ ДЛЯ УСВОЕНИЯ

1. Провести расспрос и собрать анамнез у неврологического больного;
2. Освоить физикальные методы исследования при возникновении пароксизмальных состояний, в том числе степени нарушения сознания, оценить состояние функций ствола головного мозга;
3. Выявить симптомы поражения нервной системы в межприступном периоде,

установить неврологические синдромы, поставить топический диагноз;

5. Провести расспрос и собрать анамнез у неврологического больного с головной болью помня, что при некоторых клинических ситуациях пациент может находиться в состоянии оглушенности, когда сбор анамнеза значительно затруднен;

6. Освоить физикальные методы исследования пациента с головной болью, методы выявления провоцирующих факторов, болевых точек, характерных для определенных видов головных болей, курковых зон;

8. Научиться обобщению полученной информации и постановке предположительного патогенетического диагноза;

9. Освоить физикальные методы исследования функций надсегментарных и сегментарных уровней вегетативной нервной системы;

10. Выявить симптомы поражения вегетативной нервной системы, установить неврологические синдромы, поставить топический диагноз;

11. Определить объем основных и дополнительных методов обследования для уточнения топического и клинического диагноза.

4.3. В конце занятия:

Отвечать на вопросы, решать тесты 2 уровня и клинические ситуационные задачи.

5. Ход работы (порядок выполнения работы)

I Этап. Проверка исходного уровня знаний студентов проводится с помощью тестов 1-го уровня в форме письменного ответа на конкретные вопросы по теме.

II Этап. Разбор основных положений темы (характерные жалобы больных, механизм их возникновения, особенности анамнеза, клинические методы исследования). Устный опрос, ответы на вопросы самоконтроля.

III Этап. Клинический разбор больного. Выявление и детализация жалоб больного, сбор анамнеза. Общий осмотр больного и выявление характерных проявлений эпилепсии, вегетативной дисфункции.

IV Этап. Работа студентов с тематическими больными (1:1), отработка практических умений. Преподаватель поочередно контролирует студентов.

V Этап. Контроль конечного уровня знаний студентов осуществляется с помощью тестов второго уровня и решения клинических задач.

В заключение занятия выставляется оценка, дается домашнее задание с установкой основной цели и указывается литература, необходимая для подготовки.

6. Содержание отчета

Карта курации пациента, тесты 2 уровня, решение клинических задач.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Неврология и нейрохирургия: учебник. В 2 томах. Том 1. Неврология. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 624 с.: ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970426043.html?SSr=17013354302031c42a27570>
2. Неврология и нейрохирургия: учебник. В 2 томах. Том 2. Нейрохирургия. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 424 с.: ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970426050.html?SSr=17013354302031c42a27570>
3. Нейрохирургия: учебник. Можаяев С.В., Скоромец А.А., Скоромец Т.А. - 2-е изд., перераб. и доп. 2009. - 480 с.: ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970409220.html?SSr=17013354302031c42a27570>
4. А.С. Никифоров, Е.И. Гусев. Общая неврология : учебное пособие. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 720 с. : ил.

<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970405154.html?SSr=17013354302031c42a27570>

5. А. С. Никифоров, Е. И. Гусев. Общая неврология / А. С. Никифоров, Е. И. Гусев. - 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 704 с. : ил.

<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970426616.html?SSr=17013354302031c42a27570>

6. Функционально-клиническая анатомия головного мозга : учебное пособие / И. В. Гайворонский, А. И. Гайворонский, С. Е. Байбаков.- СПб. : СпецЛит, 2010. - 216 с.: ил

<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785299004328.html?SSr=17013354302031c42a27570>

7. Церебральный инсульт. Нейровизуализация в диагностике и оценке эффективности различных методов лечения: атлас исследований. Новикова Л.Б., Сайфуллина Э.И., Скоромец А.А. 2012. - 152 с.: ил.

<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970421871.html?SSr=17013354302031c42a27570>

8. Триумфов, А.В. Топическая диагностика заболеваний нервной системы : краткое руководство / А. В. Триумфов .— 15-е изд. — М. : МЕДпресс-информ, 2007 .— 264 с. : ил. (2 шт)

9. Баркер, Barker R.A. Наглядная неврология / Р. Баркер, С. Барази, М.Нил;пер. пер. с англ. Левицкого Г.Н.; под ред.Скворцовой В.И. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005 .— 136с. — (Экзамен на отлично) (29 шт.).

Клиническое практическое занятие №18.

Нервно-мышечные заболевания

Цель клинического практического занятия и его учебно-целевые задачи.

Целью занятия является изучение клиники и диагностики нервно-мышечных и дегенеративных заболеваний нервной системы.

Задачи:

1. Сформировать умение выявить и оценить клинические симптомы нарушения функций мышц; оценить состояние нервно-мышечной передачи,
2. Изучить невральные и спинальные механизмы развития нервно-мышечных заболеваний; основные нозологические формы, роль генетических факторов в их патогенезе.
3. Изучить тактику и стратегию ведения этой группы больных, с учетом высокой инвалидизации и социальной дизадаптации при этих заболеваниях.
4. Изучить клинику и диагностику основных дегенеративных заболеваний нервной системы.

2. Общие положения (теоретические сведения)

Нервно-мышечные заболевания

Для многих заболеваний мышц, нервно-мышечных синапсов, периферических нервов и мотонейронов разработано этиологическое и патогенетическое лечение. В остальных случаях терапия направлена на то, чтобы облегчить симптомы, замедлить прогрессирование заболевания, продлить ремиссию и повысить качество жизни больного. Лечение нервно-мышечных заболеваний требует совместных усилий невропатологов, специалистов по ЛФК, работников социального обеспечения и многих других. Тактика лечения зависит от тяжести и скорости прогрессирования заболевания.

І. Электрофизиологическое исследование позволяет подтвердить диагноз и следить за динамикой заболевания. Оно включает четыре основные методики.

А. С помощью ЭМГ исследуют электрофизиологические характеристики мышц. При нейрогенной мышечной патологии можно выявить признаки денервации: потенциалы фибрилляции, положительные острые волны, снижение амплитуды интерференционного потенциала, полифазные потенциалы. При первичной мышечной патологии электромиографическая картина неспецифична и вариабельна; наиболее характерный признак — снижение амплитуды потенциалов.

Б. Скорость распространения возбуждения по двигательным волокнам рассчитывают исходя из времени от момента нанесения на нерв стандартного раздражения до возникновения колебания потенциала на ЭМГ и длины нервного волокна от точки раздражения до мышцы. С помощью этого метода исследуют нервы конечностей и лицевой нерв. Скорость распространения возбуждения может оставаться нормальной в первые 7 сут после перерыва нерва, а денервационные изменения — появляться только на 10—21-е сутки. При аксонопатиях (обусловленных, например, нарушениями питания) скорость распространения возбуждения в большинстве случаев падает незначительно, нередко — лишь до нижней границы нормы. В то же время при нейропатиях, обусловленных демиелинизацией (миелинопатиях), скорость распространения возбуждения значительно уменьшается. Выраженным снижением скорости распространения возбуждения сопровождаются синдром Гийена—Барре, дифтерийная полинейропатия, болезнь Шарко—Мари—Туса, метахроматическая лейкодистрофия,

туннельные нейропатии. При полной дегенерации нерва определить скорость распространения возбуждения невозможно.

В. Скорость распространения возбуждения по чувствительным волокнам

рассчитывают по времени прохождения вызванного потенциала по участку нерва между раздражающим и регистрирующим электродами. На руке обычно исследуют срединный, локтевой и лучевой нервы, на ноге — икроножный, подкожный, глубокий малоберцовый нервы и латеральный кожный нерв бедра. Можно исследовать скорость распространения возбуждения и по смешанным нервам. По изменению скорости распространения возбуждения и амплитуды потенциалов действия (по чувствительным или смешанным нервам) можно диагностировать туннельные нейропатии, а также дифференцировать аксонопатии и миелинопатии.

Г. Поздние ответы

1. Рефлекс Гофмана (Н-рефлекс) — это электрофизиологический эквивалент сухожильного рефлекса, позволяющий оценить состояние как двигательных, так и чувствительных волокон. У взрослых можно вызвать Н-рефлекс только икроножной мышцы. Для этого на большеберцовый нерв наносят субмаксимальное раздражение, которое по двигательным волокнам проводится к икроножной мышце, а по чувствительным волокнам группы IА достигает спинного мозга и передается через синапс на мотонейрон. При этом возникает как быстрая прямая реакция, так и поздний Н-рефлекс. Удлинение латентного периода Н-рефлекса или его отсутствие может быть единственным электрофизиологическим проявлением нейропатии. Удлинение латентного периода Н-рефлекса характерно также для радикулита S1 и может отмечаться при синдроме Гийена—Барре.

2. F-ответ исследуют на руках и ногах. Его получают с помощью супрамаксимальной стимуляции периферического нерва, вызывающей антидромное распространение возбуждения по двигательным волокнам вплоть до мотонейронов передних рогов спинного мозга (без синаптических переключений). Часть этих мотонейронов возбуждается, импульсы от них ортодромно распространяются к мышцам, и возникает колебание потенциала на ЭМГ (F-ответ). Величина латентного периода Н-рефлекса и F-ответа зависят от роста больного. Увеличение латентного периода поздних ответов может наблюдаться при нейропатиях и радикулите даже в том случае, когда другие электрофизиологические показатели остаются нормальными. Однако только на основании F-ответа делать вывод о наличии радикулита нельзя.

Д. При определении скорости распространения возбуждения можно использовать не электрическую, а магнитную стимуляцию. Современная техника не позволяет точно нанести раздражение, поэтому метод применяется редко, главным образом для диагностики радикулита.

II. Биопсия мышцы — безопасный и информативный метод диагностики.

А. Показания

1. Прогрессирующая атрофия мышц.
2. Локальный или диффузный миозит.
3. Подозрение на коллагеноз или васкулит.
4. Необходимость оценки состояния мышц после травмы периферических нервов или сосудов.
5. Подозрение на врожденную или метаболическую миопатию.

Б. Целесообразно, чтобы гистолог присутствовал при биопсии и следил за тем, чтобы она была произведена в нужном месте и с соблюдением всех правил. Объем исследований планируется заранее. Непосредственно в операционной биоптат фиксируют для световой и электронной микроскопии и при необходимости гистохимического окрашивания

замороженных срезов. Из участков, в которые вставлялись игольчатые электромиографические электроды, биоптат не берут, поскольку из-за травмы он может быть непригодным для исследования.

III. Биопсию нерва иногда проводят для уточнения этиологии заболевания, но, поскольку после этого исследования (в частности, биопсии икроножного нерва) может оставаться болезненная дизестезия, лучше обойтись другими диагностическими методами.

А. Данные биопсии нерва бывают патогномоничными при саркоидозе, метахроматической лейкодистрофии, амилоидозе, узелковом периартериите, проказе, токсических и наследственных нейропатиях.

Б. При остальных нервно-мышечных заболеваниях (то есть в большинстве случаев) изменения при биопсии нерва неспецифичны, и ее диагностическая ценность ограничена. Исключение составляет дифференциальный диагноз между аксональной дегенерацией и сегментарной демиелинизацией с помощью электронной микроскопии.

IV. Принципы длительной кортикостероидной терапии. Решение о кортикостероидной терапии должно быть взвешенным, а во время курса лечения необходимо тщательное наблюдение. Осложнения зависят от дозы и длительности лечения. Поэтому если кортикостероидная терапия не дает эффекта, ее надо прекратить. Обычно кортикостероиды назначают лишь при неэффективности других средств, однако при нервно-мышечных заболеваниях иного выбора часто нет. Уменьшить дозу гормонов иногда можно добавлением других, менее опасных средств.

А. Основные осложнения кортикостероидной терапии — синдром Кушинга, сахарный диабет, остеопороз, активизация туберкулеза, артериальная гипертензия, психоз, снижение сопротивляемости инфекциям. У части больных длительный прием высоких доз кортикостероидов повышает риск язвы желудка и желудочного кровотечения.

Б. При отмене кортикостероидов возможны 3 вида осложнений.

1. Осложнения, связанные с угнетением функции надпочечников (гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы). Это угнетение почти всегда развивается при дробном приеме преднизона в дозе, превышающей 20—30 мг/сут (или эквивалентной дозы другого кортикостероида) в течение более одной недели. Полное восстановление занимает до одного года. При дозах, более близких к физиологическим, функция надпочечников обычно остается сохранной, если длительность лечения не превышает 1 мес. После обычных доз кортикостероидов заместительной терапии, как правило, не требуется, за исключением периодов острых заболеваний или иных стрессовых ситуаций.

2. Общие симптомы отмены (анорексия, тошнота, рвота, сонливость, головная боль, лихорадка, миалгия и артралгия, потеря веса) более вероятны после длительной терапии. Лечение: симптоматические меры и малые дозы кортизона (10 мг/сут) в течение нескольких недель.

3. Обострение основного заболевания — одно из наиболее опасных осложнений отмены кортикостероидов. Его риск уменьшается при постепенном снижении дозы.

В. Выбор препарата

1. Кортикостероиды предпочтительнее кортикотропина, поскольку их можно принимать внутрь, более точно дозировать, а побочных эффектов меньше. Кроме того, при лечении кортикостероидами их концентрация в крови не зависит от функции надпочечников. Преимущество кортикотропина в том, что он не подавляет функцию надпочечников, однако того же можно добиться, назначая кортикостероиды короткого действия через день.

2. Преднизон — препарат короткого действия для приема внутрь, чаще всего применяемый при нервно-мышечных заболеваниях. Преднизон (как и кортизон) активируется в печени, поэтому при печеночной недостаточности предпочтительнее использовать активированные парентеральные формы (преднизолон или кортизон).

Г. Схемы лечения

1. Препарат можно назначать ежедневно (в несколько приемов или однократно утром) или через день (однократно утром). При коротком курсе (менее месяца) схема приема не имеет существенного значения. При длительном лечении дробный ежедневный прием способствует развитию синдрома Кушинга, угнетению функции надпочечников и снижает сопротивляемость инфекциям.

2. **Ежедневный прием.** При длительном курсе однократный утренний прием суточной дозы препарата короткого действия реже вызывает угнетение надпочечников (хотя и не предотвращает синдром Кушинга); эффект же такой схемы при большинстве заболеваний тот же, что и дробного приема в течение суток. Поэтому для длительного курса схема с однократным приемом лучше.

3. При приеме через день удвоенной суточной дозы реже развиваются угнетение надпочечников, синдром Кушинга и снижение сопротивляемости инфекциям. Эта схема эффективна при большинстве нервно-мышечных заболеваний. Кортикостероиды длительного действия (например, дексаметазон) назначать по схемам ежедневного утреннего приема или приема через день нецелесообразно, так как отсутствует необходимый для предупреждения побочных эффектов период низкой сывороточной концентрации кортикостероидов.

4. Для перехода с ежедневной схемы на прием через день утреннюю дозу в один день постепенно уменьшают, а во второй соответственно увеличивают. Если же препарат назначен дробными дозами, то постепенно снижают кратность приема, одновременно увеличивая утреннюю дозу — пока вся суточная доза не будет перенесена на утро.

V. Миопатии

A. Общие сведения

1. **Миопатии** — группа наследственных заболеваний, проявляющихся мышечной слабостью и атрофией мышц. Прогрессирующие миопатии называют также миодистрофиями. Гистологически выявляются снижение числа мышечных волокон и вариабельность размеров оставшихся. При амиотрофиях (атрофиях мышц при поражениях двигательных нервов или мотонейронов) патологоанатомическая картина иная. Существует несколько типов миопатий.

2. **Тяжесть и скорость прогрессирования заболевания** зависит от типа миопатии и индивидуальных особенностей. Наиболее тяжело протекает миопатия Дюшенна, при которой большинство больных не доживают до 20 лет. При других миопатиях больные достигают зрелого возраста. Существуют легкие формы миопатий, поражающие лишь определенные группы мышц и практически не ограничивающие жизнедеятельность.

3. **Патогенез** большинства миопатий остается неизвестным. Недавно показано, что в основе этих заболеваний может лежать дефект мембраны мышечных клеток. Миопатии Дюшенна и Беккера связаны с делецией в локусе Хр21 (на коротком плече Х-хромосомы). При миопатии Дюшенна в мембране мышечных клеток отсутствует продукт данного гена — дистрофин, а при более доброкачественной миопатии Беккера наблюдается снижение содержания дистрофина либо выявляется дистрофин с аномальным молекулярным весом. Патогенез других миопатий менее изучен.

Б. Диагностика

1. Выявление в анамнезе и при осмотре у детей и подростков прогрессирующей слабости и похудания мышц позволяет заподозрить миопатию. Однако по клиническим данным невозможно полностью отличить миопатию от амиотрофии. Различные типы миопатий отличаются друг от друга преимущественным поражением тех или иных мышечных групп, скоростью прогрессирования и другими клиническими проявлениями.

2. Биопсия мышц подтверждает диагноз миопатии и позволяет отличить тяжелые прогрессирующие миопатии от доброкачественных непрогрессирующих (например, от болезни центрального стержня или немалиновой миопатии). Биоптат берут из пораженной, но не наиболее ослабленной мышцы. Чаще всего при миопатиях исследуют дельтовидную и икроножную мышцы, хотя целесообразней проводить биопсию прямой мышцы живота — это не нарушает двигательную активность больного и не приводит к дальнейшему нарастанию слабости вследствие бездействия.

3. Исследование ДНК лейкоцитов с помощью ПЦР выявляет дефект у 70% больных с миопатией Дюшенна и Беккера. Данным методом можно также исследовать культуру ткани плода. Исследование дистрофина в мышечном биоптате позволяет отличить миопатии Дюшенна и Беккера друг от друга и от других миопатий, при которых содержание и структура дистрофина не меняются. Хотя сочетание этих двух методов значительно повышает точность диагноза, в большинстве случаев биопсию не проводят, если при исследовании ДНК лейкоцитов обнаружена характерная делеция.

В. Лечение

1. В легких случаях лечение, особенно на ранней стадии, не требуется; достаточно повторных (каждые 6—12 мес) исследований двигательной функции.

2. В тяжелых случаях, особенно при миопатии Дюшенна, необходимо разъяснить родственникам суть и прогноз заболевания и заручиться их поддержкой.

а. Скрупулезное выполнение назначений врача способно продлить период относительной независимости больного, и семья должна это хорошо понимать. По мере прогрессирования заболевания часто наступает разочарование, однако и в этой ситуации важно поддерживать надежду на стабилизацию процесса и настаивать на продолжении физических упражнений.

б. Поскольку большую часть больных с миопатиями составляют дети, необходимо предусмотреть возможность получения образования и общения со сверстниками. Пока ребенок может без особого труда подниматься по лестнице, он должен посещать обычную школу. В то же время при миопатии Дюшенна интеллект часто снижается (IQ у многих больных составляет менее 90). В таких случаях детей лучше сразу направлять в специальную школу.

в. Цель лечения состоит не только в том, чтобы сохранить способность к самостоятельному передвижению. Болезнь не должна заполнять все существование больного — следует стремиться к тому, чтобы он как можно дольше вел нормальный образ жизни.

3. Преднизон (0,75 мг/кг/сут) способствует увеличению мышечной силы при миопатии Дюшенна. Однако его польза не перевешивает риск побочных эффектов, и поэтому его обычно не назначают. Исключение составляют случаи, когда в результате пневмонии или ателектаза развиваются острые дыхательные расстройства. Чтобы избежать прибавки в весе, во время лечения назначают диету с низким содержанием жиров и соли. При возможном контакте с вирусом varicella-zoster больным, принимающим кортикостероиды, назначают иммуноглобулин против вируса varicella-zoster.

4. ЛФК

а. Тренировки начинают как можно раньше. Больного и его родных следует обучить комплексам упражнений. ЛФК более эффективна, если ее начинают до появления контрактур и деформаций.

б. Цель ЛФК — обеспечить функционирование опорных суставов и предотвратить контрактуры. Так как сгибатели поражаются в несколько меньшей степени, чем разгибатели, контрактуры (в тазобедренных, локтевых и коленных суставах) обычно носят сгибательный характер.

в. Для профилактики контрактур, затрудняющих передвижение и усложняющих уход за больным, необходимы упражнения на объем движений, коррекция положения тела в кровати и кресле, частая смена позы, раннее применение шин.

г. Хотя нет доказательств, что ЛФК замедляет прогрессирование болезни, она тем не менее позволяет отсрочить на несколько лет обездвиженность.

5. Лечение дыхательных расстройств

а. В тяжелых случаях генерализованной миопатии и при поражении мышц гортани и глотки возникают нарушения глотания и дыхания. Дыхательная недостаточность обычно нарастает постепенно и становится явной лишь на поздней стадии.

б. При исследовании функции внешнего дыхания часто выявляются нарушения даже в отсутствие явных дыхательных расстройств. Целесообразно тренировать диафрагмальное дыхание (надувать игрушки или играть на духовых инструментах). Необходимы и специальные дыхательные упражнения под контролем инструктора.

в. На поздней стадии приходится прибегать к ИВЛ и постуральному дренажу.

г. Гиперкапния в отсутствие пневмонии — плохой прогностический признак, поскольку 80% больных с тяжелой миопатией погибает от дыхательной недостаточности. К интубации трахеи при миопатиях прибегают редко.

6. Поддержание подвижности

а. Уменьшение избыточного веса улучшает двигательные возможности и предотвращает гиповентиляцию.

б. Целесообразны ежедневные пешие прогулки продолжительностью не менее 3 ч. Если больной не может ходить, то ему рекомендуют стоять в общей сложности 3 ч в сутки (по 30 мин каждые 3—4 ч).

в. По мере прогрессирования заболевания при ходьбе можно использовать костыли и другие ортопедические приспособления. К передвижению в кресле-каталке переходят как можно позже.

г. При острых сопутствующих заболеваниях слабость может усиливаться, однако постельный режим обычно противопоказан, так как он приводит к еще большему нарастанию мышечной слабости и некоторые больные больше уже никогда не встают.

7. Профилактика и медико-генетическое консультирование. Если тип наследования заболевания известен, можно предсказать вероятность его развития у ребенка. Больным с миопатиями следует обязательно сообщать степень риска для их будущего потомства.

а. Сцепленные с полом рецессивные заболевания (миопатии Дюшенна и Беккера)

1) Наследование. Вероятность рождения у носителя патологического гена больного сына или дочери-носительницы составляет 50%. Однако примерно у трети больных заболевание в семейном анамнезе отсутствует.

2) Выявление носителей. Примерно у половины носителей в сыворотке увеличена

активность КФК. Поскольку активность КФК может колебаться, исследование нужно проводить по меньшей мере 3 раза с интервалом в 10 сут. Накануне взятия крови ограничивают нагрузки, так как они приводят к повышению КФК. Нормальные результаты не исключают возможность носительства. В 60—65% семей с миопатиями Дюшенна или Беккера выявляются характерные мутации в виде инtragenных делеций гена дистрофина. Носительниц в семье больного мальчика можно выявить путем обнаружения делеции в одном из двух аллелей, кодирующих дистрофин. В других случаях используют метод, основанный на анализе полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. Точность выявления носительства у девочек достигает 85—90%.

3) Профилактика. Носители могут предотвратить рождение больного ребенка с помощью нескольких способов.

а) Добровольная стерилизация или контрацепция.

б) Пренатальное определение пола и диагностика позволяют произвести аборт по медицинским показаниям.

4) Спонтанная мутация лежит в основе трети случаев миопатии Дюшенна. Чем больше здоровых детей родилось в семье до появления больного ребенка, тем меньше вероятность, что мать является носителем. В этом случае вероятность рождения у нее еще одного больного ребенка невелика.

б. Аутосомно-доминантные заболевания (плече-лопаточно-лицевая миопатия, поздняя дистальная миопатия)

1) Наследование. В типичном случае плече-лопаточно-лицевая дистрофия передается по аутосомно-доминантному типу, однако существуют другие формы с аналогичной клинической картиной, которые наследуются по аутосомно-рецессивному или сцепленному с полом рецессивному механизму. Тяжесть заболевания варьирует. При аутосомно-доминантном типе наследования вероятность передачи заболевания потомству составляет 50%.

2) Носительства не бывает.

3) Профилактика возможна с помощью контрацепции. Если болен мужчина, то для появления здорового потомства можно прибегнуть к искусственному оплодотворению.

в. Аутосомно-рецессивные заболевания (тазо-плечевая миопатия)

1) Наследование. Если оба родителя являются носителями, то один из четырех детей будет болен, два из четырех будут носителями и только один будет полностью здоров.

2) Профилактика: контрацепция и воздержание от близкородственных браков.

VI. Миотонии

А. Общие сведения

1. При атрофической миотонии из-за поражения мимических и шейных мышц лицо невыразительно, особенно заметно ограничение подвижности рта. Развиваются птоз и атрофия мышц кистей и предплечий.

2. Характерно замедленное и неполное расслабление мышц после сокращения. При постукивании по возвышению большого пальца или языку выявляется перкуSSIONная миотония. При атрофической миотонии мышечные спазмы обычно выражены слабо, при врожденной миотонии (болезни Томсена) — резко.

3. Миотония наблюдается также при семейном гиперкалиемическом периодическом параличе.

4. На ЭМГ при постоянной стимуляции амплитуда мышечных потенциалов неуклонно (без фазы плато) снижается, а после произвольного сокращения мышцы регистрируются

характерные нерегулярные миотонические разряды.

5. При атрофической миотонии часто встречаются гипогонадизм, катаракта, умственная отсталость, дисфункция пищевода и другие расстройства.

6. Атрофическая миотония обычно передается по аутосомно-доминантному типу и может проявляться как в раннем детском возрасте, так и у взрослых.

Б. Лечение

1. Для лечения спазмов при атрофической и врожденной миотонии применяют одни и те же лекарственные средства, действующие на мембраны мышечных клеток.

а. Препарат выбора — фенитоин (5 мг/кг/сут внутрь), так как он достаточно эффективен и в наименьшей степени влияет на сердце.

б. Прокаинамид, до 50 мг/кг/сут внутрь в 3—4 приема.

в. Хинин, 5—10 мг/кг/сут внутрь в 6 приемов.

г. Кортикостероиды показаны в тяжелых случаях.

д. Диазепам неэффективен.

2. **Лечение дыхательных нарушений.** При миотонии межреберных мышц могут развиваться дыхательные расстройства, при этом миотония в конечностях иногда выражена слабо. При атрофической миотонии в патологический процесс часто вовлекаются мышцы рта и глотки, что может приводить к аспирационной пневмонии.

3. Лечение атрофической миотонии зависит от ее тяжести. Обычно слабость беспокоит гораздо больше, чем миотония, и назначать противомиотонические препараты часто нет необходимости.

VII. Полимиозит

А. Общие сведения

1. **Полимиозит** — воспалительное аутоиммунное заболевание мышц, проявляющееся слабостью и утомляемостью. Течение вариабельно, наблюдаются обострения и ремиссии, которые могут возникать под влиянием терапии или спонтанно. К неблагоприятным прогностическим признакам относятся наличие онкологического заболевания, вовлечение сердечной мышцы, пожилой возраст, позднее начало лечения. При полимиозите страдают и внутренние органы. Часто возникает интерстициальное поражение легких.

2. Клиническая картина вариабельна, однако наиболее характерна слабость проксимальных мышц. При наблюдающемся иногда остром течении за несколько недель может развиваться полная обездвиженность. В части случаев отмечается подострое течение, при котором слабость нарастает в течение нескольких месяцев. Лицевые мышцы обычно не страдают, а мышечные атрофии развиваются лишь на поздней стадии. При поражении глоточной мускулатуры появляется дисфагия, но речь обычно остается нормальной. Часто вовлекаются задние шейные мышцы. Иногда появляются эритематозные высыпания на тыле кистей, проксимальных фалангах пальцев, в области коленных и локтевых суставов, а также характерный периорбитальный отек с эритемой. У некоторых развивается склеродактилия. Полимиозит с кожными проявлениями называют дерматомиозитом (лечение такое же, как при полимиозите). Сердце поражается в 30% случаев. При остром начале может возникать миоглобинурия.

Б. Диагностика

1. Активность мышечных ферментов (КФК, аминотрансфераз, фруктозодифосфаталядозы) обычно повышена, хотя иногда бывает нормальной.

2. СОЭ не коррелирует с активностью заболевания.

3. На ЭМГ выявляются неспецифические изменения, характерные для первичного поражения мышц (короткие низкоамплитудные полифазные потенциалы действия двигательных единиц). Однако нередко регистрируются также положительные острые волны, потенциалы фибрилляций и повторные высокочастотные разряды.

4. При биопсии мышц в 85—90% случаев обнаруживают воспалительные инфильтраты и некроз мышечных волокон. Часто для того, чтобы подтвердить диагноз, приходится проводить повторную биопсию.

5. Дифференциальный диагноз обычно несложен, но требует применения вышеуказанных методов (включая биопсию). Полимиозит дифференцируют с пароксизмальной миоглобинурией, трихинеллезом, ревматической полимиалгией, врожденными миопатиями, тиреотоксической или другими эндокринными миопатиями, диабетической амиотрофией.

6. Связь со злокачественными новообразованиями. Полимиозит традиционно считался спутником скрыто протекающих онкологических заболеваний, однако последние исследования показывают, что это далеко не всегда так. Тем не менее частота злокачественных новообразований у больных с истинным полимиозитом (который следует отличать от мышечных атрофий при раковой кахексии) достигает 20%; она выше при дерматомиозите и при денервационных изменениях на ЭМГ.

В. Лечение

1. Кортикостероиды

а. Кортикостероиды, несомненно, оказывают благоприятное действие при полимиозите, хотя контролируемые испытания не проводились. Кортикостероиды не уменьшают смертность, но способствуют более быстрому наступлению ремиссии и уменьшают выраженность осложнений. Часто их сочетают с метотрексатом или азатиоприном.

б. Особенно хороший эффект кортикостероиды оказывают в ранней стадии острого полимиозита; напротив, при хроническом полимиозите и мышечных атрофиях эффект может отсутствовать. Если при хроническом полимиозите лечение не приводит к улучшению в течение двух месяцев, переходят на иные средства.

в. Дозы

1) Начальная доза преднизона обычно составляет 60—100 мг (ежедневно однократно утром). После улучшения дозу снижают до 40 мг и лечение проводят еще несколько месяцев.

2) Чтобы избежать рецидива, дозу снижают медленно — на 5—10 мг каждые 3—7 сут. По мере того как суточная доза уменьшается, эти 5—10 мг становятся все больше в процентном отношении, и поэтому интервалы между снижениями дозы должны увеличиваться. После того как доза станет равной двум третям от первоначальной, дальнейшее снижение прекращают на несколько месяцев. Через 6—12 мес большинство больных переводят на поддерживающую дозу (15—20 мг преднизона однократно утром). При стабильной ремиссии можно перейти на прием через день (по 30—40 мг). При обострении приходится возвращаться к высоким дозам. Об эффективности лечения и о развитии рецидива можно судить по активности мышечных ферментов.

3) Попытку отменить кортикостероиды следует предпринять через 24 мес лечения, поскольку к этому времени активность заболевания часто снижается. В большинстве случаев достигается устойчивая 8-летняя ремиссия.

4) При активном полимиозите низкие дозы кортикостероидов не позволяют добиться ремиссии.

г. Стероидная миопатия, возникающая у больных с хроническим полимиозитом,

осложняет лечение. Ее следует заподозрить при нарастании мышечной слабости, если нет увеличения активности мышечных ферментов и ухудшения на ЭМГ. Морфологическим признаком стероидной миопатии является преимущественная атрофия волокон 2 типа. Однако для подтверждения диагноза биопсии обычно не требуется — достаточно клинического улучшения при снижении дозы кортикостероидов. Дозу обычно снижают до поддерживающей под контролем активности мышечных ферментов. Если она повышается, а слабость нарастает, вновь переходят к высоким дозам. Стероидная миопатия чаще развивается у женщин, поэтому им по возможности назначают более низкие дозы.

д. Наблюдение. Активность мышечных ферментов (АсАТ, КФК, фруктозодифосфатаальдозазы и др.) обычно достаточно хорошо отражает активность патологического процесса, однако иногда активность всех или почти всех ферментов остается нормальной даже при обострении. С другой стороны, активность ферментов может снижаться за несколько недель до клинического улучшения и повышаться перед обострением.

2. Иммуносупрессивная терапия

а. Показания: хронический прогрессирующий полимиозит, неэффективность или непереносимость кортикостероидов.

б. Иммунодепрессанты применяют в сочетании с кортикостероидами (для уменьшения дозы последних) или самостоятельно.

1) Метотрексат

а) Дозы. При неэффективности кортикостероидов добавление метотрексата приводит к улучшению в 75% случаев. Препарат вводят в/в в течение 20—60 мин. При нормальной функции печени и почек начинают с 0,4 мг/кг, затем в течение 2—3 нед дозу увеличивают до 0,8 мг/кг.

б) Частота введения. Вначале препарат вводят еженедельно. При положительном эффекте переходят на введение через две, а затем через три недели. После достижения максимального улучшения препарат вводят один раз в месяц в течение 10—24 мес. По мере стихания активности дозу кортикостероидов снижают.

в) Побочные эффекты метотрексата проявляются стоматитом и другими расстройствами ЖКТ, которые обычно проходят при уменьшении дозы. Возможны поражение печени и лейкопения; в тяжелых случаях препарат приходится отменять.

2) Азатиоприн применяют внутрь в дозе 1,5—2 мг/кг самостоятельно или в сочетании с преднизолоном. При добавлении азатиоприна к преднизону эффект может долго не наступать. Препарат назначают также на длительный срок при неэффективности или непереносимости преднизона. Дозу постепенно увеличивают, пока в крови не снизится количество лейкоцитов, после чего лечение продолжают в этой же дозе вплоть до достижения ремиссии. Основные побочные эффекты: угнетение кроветворения, анорексия, тошнота, рвота, желтуха.

3. Другие лечебные мероприятия

а. В острой стадии необходим постельный режим.

б. Добившись улучшения, сразу же начинают ЛФК, прежде всего упражнения на объем движений.

в. При длительной слабости используют корсеты и другие ортопедические приспособления.

VIII. Трихинеллез

A. Общие сведения

1. Распространенность. Ежегодно регистрируют 300 новых случаев трихинеллеза.

Возбудитель заболевания — *Trichinella spiralis*, относящаяся к классу круглых червей и поражающая скелетные мышцы.

2. Эпидемиология. Чаще всего заражение происходит при употреблении в пищу недостаточно обработанной свинины (в настоящее время поросят реже откармливают сырыми отбросами, поэтому распространенность трихинеллеза среди них уменьшилась). Источником заражения бывает также мясо медведей и моржей.

3. Клиническая картина отражает миграцию трихинелл из ЖКТ по лимфатическим сосудам в кровоток, а затем к скелетным мышцам, где образуются инкапсулированные личинки. Вначале на фоне небольшой лихорадки остро появляются тошнота, рвота и понос. Типичны отечность лица и век, утомляемость. Позже присоединяются миалгии и болезненность мышц при пальпации. Иногда поражение отдельных мышц проявляется очаговыми симптомами (например, диплопией), но чаще развивается умеренная генерализованная мышечная слабость. Уже на ранней стадии появляется эозинофилия, а при биопсии мышц часто удается обнаружить личинки.

4. Течение. Первые симптомы возникают через 2—3 сут после инвазии. Улучшение обычно начинается спустя 4 нед. По прошествии 2 мес все симптомы обычно проходят. Летальные исходы редки. Тяжесть заболевания зависит от количества попавших в организм паразитов.

Б. Лечение

1. Кортикостероиды уменьшают выраженность симптомов. В первые 1—2 сут назначают преднизон по 60 мг/сут, затем дозу уменьшают до 20 мг/сут и продолжают лечение в течение 7—10 сут или вплоть до улучшения.

2. Тиабендазол назначают внутрь по 25 мг/кг 2 раза в сутки в течение 10 сут. Он разрушает капсулы личинок трихинелл и уменьшает выраженность симптомов в острой стадии. Примерно у половины больных препарат оказывает побочные эффекты (анорексия, тошнота, рвота, головокружение, головная боль, сонливость, повышение активности печеночных ферментов).

IX. Рабдомиолиз

А. Общие сведения. Любой процесс, разрушающий мышечные клетки, приводит к высвобождению в кровь миоглобина и других мышечных белков. Причинами разрушения мышц могут быть травма, интенсивные физические нагрузки, тепловой удар, полимиозит, алкогольная интоксикация, отравление лакрицей, болезнь Мак-Ардля, диабетический ацидоз, гиперкалиемия. Описаны также семейные случаи (болезнь Майера—Бетца), при которых миоглобинурия развивается после физических нагрузок или на фоне инфекционного заболевания. Наиболее опасны три осложнения рабдомиолиза.

1. Дыхательная недостаточность вследствие слабости дыхательных мышц (развивается редко).

2. Гиперкалиемия, обусловленная некрозом мышц, может быть причиной угрожающих жизни нарушений ритма сердца.

3. ОПН возникает при высокой концентрации миоглобина в крови.

Б. Лечение: строгий постельный режим, осмотический диурез для предотвращения почечной недостаточности, поддержание электролитного баланса.

X. Гликогенозы

А. Болезнь Мак-Ардля (гликогеноз типа V, недостаточность мышечной фосфоорилазы)

1. Общие сведения. Характерный признак недостаточности мышечной фосфоорилазы —

боли и напряжение в мышцах, возникающие у молодых лиц при физической нагрузке. После нагрузки содержание лактата в крови не повышается. Слабость и атрофия мышц отмечаются редко. При выраженном мышечном напряжении может происходить укорочение мышц. При ЭМГ в этих случаях выявляют контрактуру мышц на фоне «электрического молчания». При биопсии определяется увеличение содержания в мышцах гликогена.

2. Лечение

а. Больные обычно непроизвольно ограничивают физические нагрузки, что облегчает их состояние на ранней стадии заболевания.

б. Прием глюкозы или фруктозы (20—45 г 3 раза в сутки) повышает переносимость физической нагрузки, но приводит к ожирению.

в. Лекарственные средства, повышающие концентрацию свободных жирных кислот:

1) фенфлурамин (по 20 мг 2 раза в сутки),

2) изопреналин (10—20 мг/сут).

г. Глюкагон вызывает гипергликемию и поэтому может применяться у части больных для увеличения переносимости физической нагрузки.

Б. Болезнь Помпе (гликогеноз типа II, недостаточность лизосомной альфа-D-глюкозидазы)

1. Общие сведения. Заболевание проявляется в первые месяцы жизни. Характерны дилатационная кардиомиопатия с увеличением размеров сердца и снижение мышечного тонуса. Смерть наступает в течение 12 мес. Диагноз ставится на основании биопсии мышц. Существует и взрослая форма заболевания.

2. Эффективного лечения нет, хотя сообщалось о некотором улучшении на фоне диеты с высоким содержанием белков и жиров. Предпринимаются попытки трансплантации костного мозга.

В. Недостаточность фосфофруктокиназы (гликогеноз типа VII)

1. Общие сведения. По клинической картине заболевание очень напоминает болезнь Мак-Ардля, однако напряжение мышц не сопровождается столь интенсивными болями. Исследованы всего несколько случаев недостаточности фосфофруктокиназы. По-видимому, тип наследования аутосомно-рецессивный, так как у обоих родителей в мышцах выявляли низкий уровень фосфофруктокиназы.

2. Лечение нет.

XI. Дефицит карнитина

А. Существуют две формы врожденного дефицита карнитина, передающиеся по аутосомно-рецессивному типу.

1. Генерализованная форма проявляется в раннем детстве обострениями, напоминающими синдром Рейе (острая энцефалопатия, гипогликемия, гипоаммониемия, увеличение активности печеночных ферментов, удлинение ПВ). Обострения провоцируются голоданием и могут возникать на фоне острых инфекций, протекающих с лихорадкой. Пониженная концентрация карнитина определяется в печени, мышцах, а также (хотя и не всегда) в сыворотке.

2. Миопатическая форма проявляется прогрессирующей миопатией различной тяжести. Эпизоды энцефалопатии и поражение печени не характерны. Уровень карнитина в печени и сыворотке в пределах нормы, в мышцах — снижен.

Б. Лечение: левокарнитин, 2 г/сут внутрь (не всегда эффективен).

XII. Пароксизмальные миоплегии

А. Семейный гипокалиемический периодический паралич

1. Общие сведения

а. Аутосомно-доминантное заболевание, проявляющееся в 10—20 лет. Мужчины страдают в 3 раза чаще.

б. Заболевание обычно начинается с внезапной слабости во всех конечностях. Дыхательная и глотательная мускулатура, как правило, не страдает. Поражение мышц может быть асимметричным.

в. Приступы часто возникают по утрам и продолжаются (в отсутствие лечения) от 1 до 36 ч. Отмечаются слабость и снижение тонуса мышц. Сухожильные рефлексy могут отсутствовать. Приступы могут развиваться после употребления большого количества углеводов, во время отдыха после интенсивной физической нагрузки, в холодную погоду.

г. Концентрация калия в плазме снижается до 2—3 мэкв/л. Другие биохимические показатели не меняются.

д. На ЭМГ выявляется снижение возбудимости мышц. При исследовании биоптата, полученного во время приступа, в пораженных мышечных волокнах обнаруживаются крупные вакуоли.

е. При гиперальдостеронизме и тиреотоксикозе также могут наблюдаться приступы мышечной слабости и гипокалиемия. Сочетание пароксизмальной миоплегии с тиреотоксикозом особенно часто наблюдается у азиатов.

2. Лечение

а. Во время приступа. Высокие дозы хлорида калия внутрь (10—15 г в виде раствора) или в/в (40—60 мэкв калия в 500 мл 5% глюкозы в течение нескольких часов) позволяют оборвать приступ.

б. В межприступный период

1) Диета с высоким содержанием калия и ограничением углеводов и натрия.

2) Спиронолактон, по 100 мг внутрь 1—2 раза в сутки.

3) Тиамин, 50—100 мг/сут.

4) Лечение тиреотоксикоза.

5) Диклофенамид (25—50 мг 3 раза в сутки внутрь) или ацетазоламид (250—500 мг 4—6 раз в сутки) с целью вызвать легкий метаболический ацидоз.

Б. Семейный гиперкалиемический периодический паралич

1. Общие сведения

а. Заболевание одинаково часто встречается у лиц обоего пола. Наследуется по аутосомно-доминантному типу. Проявляется обычно в детском возрасте.

б. Приступы протекают легче и короче (30—90 мин), чем при гипокалиемическом параличе. Слабость возникает преимущественно в мышцах туловища и проксимальных отделов конечностей, дыхательная мускулатура не страдает. В мышцах языка, кистей и век может выявляться легкая миотония.

в. На ЭМГ в межприступный период выявляется повышенная возбудимость мышц, а во время приступа — миотонические разряды. Концентрация калия в сыворотке повышена или находится на верхней границе нормы.

2. Лечение

а. Во время приступа

1) В большинстве случаев приступы быстро проходят и не требуют лечения.

2) Оборвать приступ можно с помощью в/в введения 10—20 мл 10% глюконата кальция.

6. В межприступный период

1) Ацетазоламид, 250 мг 4 раза в сутки внутрь, или диклофенамид, 25—50 мг 3 раза в сутки внутрь.

2) Хлортиазид, 50—100 мг/сут внутрь.

XIII. Миастения

А. Общие сведения. Генерализованная миастения характеризуется мышечной слабостью и прогрессирующим снижением переносимости физической нагрузки. Единственным проявлением глазной формы миастении может быть диплопия без зрачковых нарушений. Иногда при длительном течении развивается умеренная атрофия мышц. Течение вариабельное, с обострениями и ремиссиями, что затрудняет оценку эффективности терапии. В большинстве случаев симптомы достигают максимальной выраженности уже на первом году заболевания, но возможно и многолетнее прогрессирование. Для того чтобы прогнозировать течение заболевания и выбирать терапию, выделяют несколько основных форм миастении.

1. Глазная миастения (14% случаев).

2. Легкая генерализованная миастения с глазными симптомами.

3. Умеренная генерализованная миастения с легкими бульбарными и глазными симптомами.

4. Острая тяжелая миастения с бульбарными и дыхательными нарушениями (показана трахеостомия).

5. Поздняя тяжелая миастения (конечная стадия других форм миастении, развивается в течение двух лет от начала болезни).

Б. Диагностика

1. Проба с эдрофонией

а. Предварительный диагноз. В пользу миастении говорит преходящее уменьшение дефекта после введения эдрофония: сила мышц кисти, шеи, подвижность глаз и ЖЕЛ увеличиваются, а птоз, диплопия, дисфагия, нарушения на ЭМГ уменьшаются. При дыхательной недостаточности проба противопоказана.

1) Для более точной диагностики пробу проводят двойным слепым методом с плацебо — никотиновой кислотой (100 мг на 10 мл физиологического раствора), вызывающей общую реакцию, или физиологическим раствором. Часто добавляют атропин (0,4 мг) — как для дополнительного контроля, так и для подавления мускариновых побочных эффектов: потоотделения, слюноотделения, слезотечения, поноса, схваткообразных болей в животе, тошноты, непроизвольного мочеиспускания и дефекации, брадикардии, артериальной гипотонии, сужения зрачков (< 2 мм).

2) Взрослым вводят 10 мг эдрофония в/в (детям — 0,2 мг/кг). Вначале вводят 2 мг и наблюдают. Если выраженные мускариновые побочные эффекты не появляются, то в течение 30 с вводят оставшуюся дозу.

3) Наблюдают за улучшением. Продолжительность действия препарата 2—20 мин, однако у больных, принимающих преднизон, она удлиняется до 2 ч. Клиническое улучшение должно по времени совпасть с периодом действия препарата.

6. Эдрофоний в небольших дозах (1 мг) применяют для различения холинергического и миастенического криза: при миастеническом кризе эдрофоний вызывает улучшение, а при холинергическом — наоборот. Если улучшение не наступает, то препарат вводят повторно по 1 мг до общей дозы в 5 мг. Улучшение оценивается клинически. Перед проведением пробы тщательно оценивают дыхательную функцию и подготавливают все необходимое для

интубации трахеи, поскольку эдрофоний может вызвать апноэ.

в. Подбор дозы ингибиторов АХЭ. Пробу проводят через час после очередного приема ингибитора АХЭ. В/в вводят 2 мг эдрофония и наблюдают за эффектом. Если введение эдрофония приводит к улучшению без усиления побочных эффектов, то дозу ингибитора АХЭ для длительной терапии можно увеличить на 25—50%. Если эдрофоний не приводит к увеличению мышечной силы, но оказывает легкие побочные эффекты, дозу оставляют прежней. Если же побочные эффекты достаточно выражены, а мышечная сила снижается, то дозу уменьшают на 25—50%.

2. Проба с неостигмином. Если из-за короткой продолжительности действия эдрофония оценить эффект не удастся, проводят пробу с неостигмином (0,04 мг/кг в/м). Эффект достигает максимума через 1—2 ч после инъекции и длится еще 2 ч. Предварительное введение атропина предотвращает мускариновые побочные эффекты.

3. ЭМГ. Для миастении характерно временное снижение амплитуды мышечного ответа при постоянной стимуляции нерва с частотой 3—10 Гц. Если во время исследования больной достаточно расслаблен и несколько мышц (одна из которых обязательно должна быть проксимальной) находятся в состоянии покоя, то в 95% случаев на ЭМГ обнаруживают патогномичные изменения. При миастении снижение амплитуды потенциалов сменяется фазой плато или повышением амплитуды, а при других заболеваниях (миотонии, полиомиелите, боковом амиотрофическом склерозе, нейропатиях, болезни Мак-Ардля) происходит неуклонное снижение амплитуды ответа. При регистрации активности отдельных мышечных волокон часто выявляются характерные признаки поражения нервно-мышечных синапсов.

4. Антитела к холинорецепторам выявляются у 50% больных с глазной формой миастении и у 80—90% больных с генерализованной формой. В отсутствие лечения уровень антител соответствует тяжести заболевания.

5. Исследование тимуса

а. Примерно у 75% больных с миастенией выявляют заболевания тимуса. Чаще всего обнаруживают гиперплазию, реже (в 15% случаев) — тимому.

б. КТ средостения — наиболее точный метод при тимомах, но менее надежный — при гиперплазии.

В. Лечение

1. Общие мероприятия

а. При генерализованной форме больного госпитализируют и ограничивают физическую нагрузку до подбора антихолинэстеразной терапии.

б. Противопоказаны средства, блокирующие нервно-мышечную передачу, а также оказывающие угнетающее действие на ЦНС, и особенно — на дыхательный центр. К ним относятся хинин, хинидин, прокаинамид, пропранолол, лидокаин, аминогликозиды, полимиксин, колистин, морфин, барбитураты, транквилизаторы.

в. Задачи лечения зависят от тяжести заболевания. В наиболее тяжелых случаях они сводятся к тому, чтобы уменьшить мышечную слабость и увеличить время, которое больной может проводить вне больницы. Однако при кортикостероидной терапии возможна полная ремиссия.

г. С миастенией часто сочетаются заболевания щитовидной железы, и у некоторых больных одновременно выявляют как анти тиреоидные антитела, так и антитела к мышечной ткани. Однако корреляция между дисфункцией щитовидной железы и уровнем этих антител не

выявлена. При тиреотоксикозе мышечная слабость чаще обусловлена тиреотоксической миопатией, а не миастенией. Если все же имеется сочетание миастении и тиреотоксикоза, то, пока не нормализована функция щитовидной железы, лечение миастении неэффективно.

д. Эфедрин (по 25 мг 3 раза в сутки) и другие средства с общестимулирующим действием иногда способствуют уменьшению мышечной слабости.

2. Лечение дыхательных расстройств

а. Острая генерализованная миастения — неотложное состояние, даже при нормальной функции дыхания, поскольку декомпенсация может развиваться в любую минуту. Больного необходимо поместить в реанимационное отделение и держать под постоянным контролем, пока лечение не даст эффект.

б. Измерение максимальной вентиляции легких позволяет наиболее точно оценить состояние дыхательных мышц при миастении. В течение 15 с больной дышит с максимальной частотой и глубиной, и измеряют объем выдыхаемого воздуха. Измерение ЖЕЛ также является надежным способом оценки дыхательной функции.

в. Глазная миастения — это доброкачественное заболевание, протекающее без дыхательных расстройств.

3. Ингибиторы АХЭ — основа лечения всех форм миастении. Часто их назначают вместе с кортикостероидами.

а. Фармакология

1) Ингибиторы АХЭ тормозят разрушение ацетилхолина и способствуют его накоплению в синаптической щели. Таким образом, они действуют только на холинергические синапсы. Основная точка приложения — нервно-мышечный синапс. Побочные эффекты обусловлены одновременным влиянием на вегетативные холинергические синапсы; преобладают парасимпатические эффекты, на передачу в парасимпатических постганглионарных синапсах ингибиторы АХЭ действуют сильнее, чем на передачу в межнейронных синапсах вегетативных ганглиев. Эти эффекты зависят как от дозы препаратов, так и от парасимпатического тонуса. Ингибиторы АХЭ не проникают через гематоэнцефалический барьер и не оказывают существенного воздействия на ЦНС.

2) Побочные эффекты можно уменьшить, если избегать ситуаций, в которых повышается парасимпатический тонус (например, укачивания). Иногда для уменьшения побочных эффектов применяют атропин (0,4—0,8 мг внутрь), однако регулярный его прием невозможен из-за побочных эффектов. Тем не менее больным следует всегда иметь атропин при себе.

3) Побочные эффекты можно также уменьшить, если принимать ингибиторы АХЭ чаще, но в меньших дозах. С этой же целью можно принимать препарат во время еды, что замедляет его всасывание. Со временем больные часто начинают лучше переносить побочные эффекты.

б. Применение

1) Прием внутрь. Доза и частота приема ингибиторов АХЭ определяется тяжестью симптомов и индивидуальной чувствительностью к препарату. Лечение приходится подбирать методом проб и ошибок. Вначале обычно назначают пиридостигмин по 60 мг каждые 4 ч или эквивалентную дозу другого препарата. Использование жидких лекарственных форм облегчает подбор лечения.

а) Если один из ингибиторов АХЭ оказался неэффективным, то скорее всего и другие средства не дадут желаемого результата. Выраженность побочных эффектов у различных препаратов бывает неодинаковой, однако предсказать заранее, какой из препаратов больной будет переносить лучше, невозможно.

б) Больной должен тщательно наблюдать за изменениями в своем состоянии; подбор схемы лечения возможен только при активном сотрудничестве больного с врачом.

2) Парентеральное введение показано при внезапном ухудшении состояния, после операций, при дисфагии. В последнем случае рекомендуют дополнительное п/к введение ингибитора АХЭ за 1 ч до еды. Доза неостигмина или пиридостигмина для парентерального применения составляет одну тридцатую дозы для приема внутрь.

4. Кризы (внезапное усиление мышечной слабости у больных миастенией).

а. Миастенический криз. Нарастание слабости может быть обусловлено нарушением всасывания препарата или прогрессированием заболевания. Дозу ингибиторов АХЭ необходимо увеличить.

б. Холинергический криз

1) Ингибиторы АХЭ могут соединяться с холинорецепторами, поэтому при их передозировке происходит блокада нервно-мышечной передачи. Это курареподобное действие ингибиторов АХЭ придает кривой доза—эффект колоколообразную форму и представляет собой серьезную опасность при лечении миастений.

2) Даже незначительное угнетение нервно-мышечной передачи у больных с миастенией вызывает выраженную мышечную слабость. По клинике холинергический криз во многом напоминает миастенический. Перед развитием криза часто отмечают выраженные холинергические побочные эффекты, указывающие на передозировку препарата.

3) При одновременном приеме атропина нарастания холинергических побочных эффектов при передозировке не происходит, и резкое усиление мышечной слабости может стать первым проявлением токсического действия ингибитора АХЭ.

4) При длительной антихолинэстеразной терапии происходит повреждение синапса, и в ряде случаев развивается устойчивость к препаратам. После временной отмены (при которой часто развивается дыхательная недостаточность) чувствительность к ним обычно восстанавливается.

в. Лечение кризов

1) Криз — это экстренное состояние, требующее интенсивной терапии. При появлении первых признаков дыхательной недостаточности или дисфагии проводят интубацию трахеи, не дожидаясь, когда возникнет непосредственная угроза для жизни. Лишь обеспечив проходимость дыхательных путей, можно продолжить выяснение природы криза.

2) Пробу с эдрофонией проводят, если нет апноэ. Если отмечено явное улучшение, то увеличивают дозу ингибиторов АХЭ и продолжают тщательное наблюдение. В тяжелых случаях, когда контакт с больным затруднен, оценить результаты пробы бывает трудно.

3) При сомнительных результатах пробы с эдрофонией антихолинэстеразную терапию прекращают на 72 ч. В последующем пробу повторяют еще несколько раз, пока не будет существенного улучшения, и с этого момента назначают ингибиторы АХЭ длительного действия.

4) Нередко после криза чувствительность к антихолинэстеразной терапии возрастает и требуется более низкая доза препарата.

г. Обучение больных. Необходимо предостеречь больных от самостоятельного увеличения дозы ингибиторов АХЭ при нарастании слабости. Следует объяснить, что по возможности надо придерживаться минимальных доз, в то время как стремление добиться максимального эффекта часто оборачивается передозировкой.

5. Обоснование методов лечения, направленных на иммунные механизмы

а. Миастения — это аутоиммунное заболевание, при котором образуются антитела (IgG) к холинорецепторам нервно-мышечных синапсов. Иммунизация животных белком, входящим в состав холинорецептора, приводит к миастении, аналогичной болезни человека.

б. Заболеваемость миастенией характеризуется двумя возрастными пиками. Первый приходится на 30 лет, большинство в этой группе составляют женщины. Вторым приходится на 70 лет, заболеваемость мужчин и женщин в этой группе одинакова. У большинства больных первой группы в тимусе выявляют герминативные центры, выше эффективность антихолинэстеразной терапии и тимэктомии, в то время как эффект кортикостероидов непостоянен. Напротив, у больных второй группы чаще находят атрофию тимуса или тимому, эффект кортикостероидной терапии хороший, а ингибиторы АХЭ и тимэктомия помогают реже.

6. Кортикостероидная терапия

а. Показания

1) Невозможность добиться удовлетворительного состояния без выраженных побочных эффектов с помощью ингибиторов АХЭ. Кортикостероиды назначают большинству больных с генерализованной миастенией (если нет серьезных противопоказаний).

2) Необходимость улучшить состояние больного перед тимэктомией.

3) Отсутствие ремиссии после тимэктомии.

4) Редко — при глазной форме в случае резкой диплопии.

б. Лечение высокими дозами кортикостероидов

1) Преднизон в дозе 60—100 мг/сут часто вызывает усиление мышечной слабости в первые пять суток лечения. В этих случаях добавляют или увеличивают дозу ингибиторов АХЭ, а при выраженном ухудшении проводят плазмаферез. Улучшение обычно наступает через 12 сут лечения кортикостероидами. Высокие дозы кортикостероидов столь же эффективны, как и кортикотропин, а при длительном применении вызывают более продолжительную ремиссию.

2) Высокие дозы кортикостероидов используют, пока не наступит стабильное улучшение, обычно в течение 2 нед. После первых двух недель лечения обострения возникают редко, поэтому ингибиторы АХЭ можно постепенно (в течение 1 мес) отменить. Примерно у 75% больных кортикостероидная терапия приводит к существенному улучшению.

3) После стабильного улучшения дозу кортикостероидов медленно (в течение нескольких месяцев) снижают до поддерживающей (5—15 мг ежедневно или 10—30 мг через день), которую затем принимают в течение длительного времени. У некоторых больных удается полностью отменить кортикостероиды, избежав при этом рецидива.

4) В начале терапии возможны дыхательные нарушения или аспирация желудочного содержимого. Эти осложнения при использовании кортикостероидов встречаются реже, чем при лечении кортикотропином.

5) Дексаметазон (20 мг/сут в течение 10 сут с последующим повторным 10-дневным курсом) весьма эффективен и в большинстве случаев вызывает улучшение или ремиссию, продолжающиеся не менее 3 мес после отмены. Как правило, чем выше доза дексаметазона, тем больше вероятность ремиссии. Однако дексаметазон редко используют в начале лечения, он показан главным образом в тех случаях, когда не удается добиться эффекта с помощью низких доз преднизона.

в. Лечение низкими дозами кортикостероидов

1) Чтобы избежать первоначального ухудшения, лечение можно начинать с низких доз (25 мг преднизона через день) с постепенным увеличением дозы на 12,5 мг в каждый третий

прием, пока суточная доза не достигнет 100 мг или не будет получен хороший эффект.

2) Улучшение может возникать лишь спустя 6—7 нед лечения. Дозу в этих случаях начинают снижать не раньше чем через 3 мес после первого приема.

3) При возникновении рецидива на фоне снижения дозы или отмены следует вернуться к максимальной дозе.

7. Другие виды лечения, направленного на иммунные механизмы

а. Плазмаферез

1) Плазмаферез проводят с целью удалить антитела, вызывающие миастению. С помощью плазмафереза можно добиться временного улучшения при тяжелой, устойчивой к лечению генерализованной миастении. Иногда улучшение может продолжаться несколько месяцев, однако для стойкого улучшения плазмаферез приходится повторять. Наилучшие результаты получают при сочетании кортикостероидов, иммунодепрессантов и плазмафереза.

2) Плазмаферез проводят с использованием сепаратора компонентов крови. В разных центрах применяют различные методики. Обычно сначала замещают 10—20 л плазмы за несколько недель. Если наступает улучшение, то в течение еще нескольких недель замещают по 2 л плазмы в неделю. Далее — плазмаферез до тех пор, пока он дает ощутимое улучшение.

3) Жидкость, извлекаемую при плазмаферезе, замещают физиологическим раствором либо (при замещении большого объема плазмы) — раствором альбумина или свежзамороженной плазмой (после удаления криопреципитата).

4) Обычно необходимо восполнять потери железа. Преходящая гипокальциемия, как правило, не отражается на состоянии больного.

5) Плазмаферез должен проводиться только в центрах, имеющих достаточный опыт применения этого метода.

б. Азатиоприн (2,5 мг/кг внутрь) назначают вслед за плазмаферезом, чтобы добиться устойчивой ремиссии. Эффект наступает в течение нескольких месяцев. Взрослым препарат обычно назначают по 50 мг внутрь 3 раза в сутки. Иногда азатиоприн эффективен при устойчивости к кортикостероидам. Во время лечения регулярно проводят общий анализ крови и определяют биохимические показатели функции печени.

8. Хирургическое лечение

а. Миастения без тимомы

1) Тимус играет важную роль в патогенезе миастении. В 1939 г. впервые был описан случай, когда проявления миастении уменьшились после удаления кисты тимуса. К настоящему времени установлено, что тимэктомия у молодых больных с генерализованной миастенией без тимомы часто приводит к длительной ремиссии. Примерно в 90% случаев длительность устойчивого улучшения или ремиссии после тимэктомии у таких больных превышает 5 лет. У многих удается уменьшить дозу ингибиторов АХЭ, а иногда и полностью отменить их.

2) Учитывая, что частота осложнений и летальность при тимэктомии постоянно снижаются, многие рекомендуют ее раннее проведение всем больным молодого возраста, особенно если с помощью ингибиторов АХЭ не удастся добиться удовлетворительного эффекта при минимальных побочных эффектах. Быстрее всего улучшение после операции наступает у молодых людей, у которых миастения развилась недавно, при этом в тимусе у них находят лишь единичные герминативные центры. При глазной форме тимэктомию не проводят.

б. Миастения в сочетании с тимомой

При сочетании миастении с тимомой смертность гораздо выше, чем при миастении без тимомы. Удаление опухоли может не привести к уменьшению симптомов миастении. Если

тимому не удастся удалить полностью, показана лучевая терапия. Примерно 30% больных с тимомой страдают миастенией, и у 10% больных миастенией выявляют тимому.

в. При тимэктомии применяют два оперативных доступа.

1) Медиальная стернотомия — традиционный доступ, в опытных руках он вполне безопасен.

2) Трансцервикальный доступ

а) При трансцервикальном доступе операционное поле более узкое, чем при стернотомии, операционных осложнений больше, но послеоперационных меньше.

б) К операционным осложнениям относятся кровотечение, пневмоторакс, фрагментация железы и ее неполное удаление. В этих случаях приходится выполнять стернотомию.

3) Лучший доступ — это тот, который наиболее удобен хирургу.

г. Послеоперационный период

1) Показаниями к трахеостомии обычно служат:

а) Слабость мышц рта и глотки.

б) Миастенический криз в анамнезе.

в) Дыхательная недостаточность в анамнезе.

г) ЖЕЛ менее 2000 мл.

2) Если трахеостомия не проводится, то эндотрахеальную трубку оставляют после операции на 48 ч.

3) Выраженное улучшение может наступить в первые 12—24 ч после тимэктомии.

а) Сразу после операции ингибиторы АХЭ не вводят, а затем назначают в более низкой дозе, чем до операции, чтобы избежать избыточной бронхиальной секреции.

б) Как можно раньше переходят с парентерального введения препарата на его прием внутрь. Дозу увеличивают до оптимальной в течение 36—48 ч.

в) После тимэктомии возрастает риск передозировки ингибиторов АХЭ, поскольку чувствительность к ним нередко увеличивается и прежняя доза может оказаться избыточной.

4) Если больной не интубирован, то необходима особая осторожность при введении препаратов, угнетающих ЦНС или блокирующих нервно-мышечную передачу.

9. Миастения и беременность

а. Во время беременности симптомы миастении могут усиливаться, уменьшаться или оставаться без изменения. Состояние обычно изменяется в первом триместре или после родов.

б. Прерывание беременности не рекомендуется, так как оно может привести к обострению. Часто в первом триместре происходит самопроизвольный аборт.

в. Роды у больных с миастенией проходят быстрее, чем в норме. Во время родов ингибиторы АХЭ вводят в/м.

г. Местная или регионарная анестезия предпочтительнее общей; транквилизаторы и снотворные следует применять с осторожностью.

д. Кесарево сечение производят по акушерским показаниям.

е. Контрацепция. Невропатолог и гинеколог должны помочь в планировании семьи. В тяжелых случаях следует рекомендовать добровольную стерилизацию или контрацепцию.

10. Неонатальная миастения

а. Общие сведения. Врожденная миастения встречается крайне редко, в то время как неонатальная миастения отмечается у 20% детей, рожденных от больных матерей. Симптомы (маскообразное лицо, слабое сосание, дисфагия, регургитация, дыхательные расстройства) обычно появляются в первые 3 сут жизни, иногда позже, вплоть до 10 сут. Обычно

неонатальная миастения проходит за 24—36 ч, однако иногда сохраняется несколько недель.

б. Лечение симптоматическое. Наиболее важные задачи — профилактика аспирации желудочного содержимого, питание, поддержание дыхания. На короткое время могут потребоваться ингибиторы АХЭ. Новорожденным обычно назначают неостигмин (1—2 мг внутрь или одна тридцатая этой дозы парентерально каждые 4 ч) или пиридостигмин (4—10 мг внутрь).

XIV. Синдром Итона—Ламберта

А. Общие сведения. Синдром Итона—Ламберта, проявляющийся генерализованной мышечной слабостью, обычно развивается при злокачественных новообразованиях (чаще всего при овсяноклеточном раке легких). Он отличается от миастении уменьшением слабости при физической нагрузке, частыми вегетативными нарушениями (например, сухость во рту) и признаками нейропатии (например, отсутствие сухожильных рефлексов) и электромиографической картиной. Показано, что синдром Итона—Ламберта может возникать и без онкологического заболевания. В его основе лежит выработка аутоантител против пресинаптических окончаний мотонейронов. Эти аутоантитела можно выявить с помощью специальной методики.

Б. Лечение

1. При удалении опухоли синдром может регрессировать.

2. При неоперабельной опухоли или в тех случаях, когда после ее удаления симптоматика сохраняется, назначают гуанидин (35—40 мг/кг/сут в 3—4 приема). Препарат часто вызывает диспептические явления, из-за которых приходится снижать его дозу или отменять. Возможно угнетение кроветворения.

3. 3,4-диаминопиридин, 18—25 мг 4 раза в сутки внутрь, улучшает нервно-мышечную передачу.

4. Плазмаферез в сочетании с преднизолоном и азатиоприном вызывает симптоматическое улучшение.

XV. Ботулизм

А. Общие сведения. Ботулизм — это пищевая интоксикация, вызываемая экзотоксином анаэробной грамположительной спорообразующей палочки *Clostridium botulinum*.

1. Как и при столбняке, заболевание обусловлено не самим микроорганизмом, а его токсином. Ботулотоксин — сильный яд, блокирующий высвобождение ацетилхолина из пресинаптических окончаний. Существует 6 типов токсина (А, В, С, D, Е, F), различающихся по антигенным свойствам. Заболевание вызывается токсинами А, В и Е.

2. Клиническая картина. Характерна прогрессирующая мышечная слабость, часто начинающаяся с глазодвигательных и глоточных мышц с последующей генерализацией. Чувствительность не страдает. Обычно отмечают расширение зрачков и отсутствие зрачковых реакций, но сознание не нарушается. Нередки желудочно-кишечные нарушения, сухость и гиперемия слизистых.

3. Диагноз подтверждается, если при введении лабораторной мыши сыворотки больного или зараженной пищи у нее возникают признаки заболевания.

4. Течение обычно быстрое. Симптомы появляются в течение 18 ч после употребления пищи, содержащей токсин. Чем раньше появляются симптомы, тем тяжелее протекает заболевание.

5. Прогноз. Выживают 80% леченных больных. Хороший прогностический признак — отсутствие генерализации. Летальность несколько выше при отравлении токсином типа А и у

больных старше 20 лет.

6. Подострое или хроническое отравление ботулотоксином может возникать у грудных детей в результате колонизации кишечника клостридиями и последующего всасывания токсина.

Б. Лечение

1. Как можно быстрее следует ввести антитоксин.

а. Лечение обычно начинают с трехвалентного (А, В, Е) антитоксина, в дальнейшем его можно скорректировать исходя из результатов определения типа токсина, вызвавшего заболевание.

б. Поскольку антитоксин готовят из лошадиной сыворотки, предварительно проводят кожные пробы и принимают меры предосторожности против аллергических реакций. Вводят 10 000 МЕ в/в одномоментно.

в. Легкие аллергические реакции, устраняемые с помощью H₁-блокаторов или кортикостероидов, возникают у 15—20% больных. Однако возможен и анафилактический шок, поэтому перед введением антитоксина необходимо подготовиться к интубации трахеи.

2. Для удаления невсосавшегося токсина с осторожностью используют рвотные, слабительные и клизмы.

3. Холиностимулятор гуанидин применяют внутрь каждые 4 ч в дозе 35—40 мг/кг/сут. Основным побочный эффект — желудочно-кишечные нарушения, при длительном применении возможно угнетение кроветворения.

4. Лечение дыхательных расстройств. В тяжелых случаях основной задачей является поддержание дыхания.

а. Даже у больных с легкой симптоматикой (диплопия, легкая слабость) может быстро развиваться дыхательная недостаточность, поэтому до тех пор, пока не появятся признаки улучшения, регулярно исследуют функцию внешнего дыхания.

б. При снижении ЖЕЛ до 1000 мл показана интубация трахеи. При выраженной дисфагии ввиду угрозы аспирации желудочного содержимого вводят назогастральный зонд или проводят интубацию трахеи.

XVI. Столбняк

А. Общие сведения. Заболевание возникает в результате действия экзотоксина, вырабатываемого *Clostridium tetani* — грамположительным кокком, проникающим через раневую поверхность. Механизм действия токсина заключается в повышении нервно-мышечной возбудимости.

1. Клиническая картина. Основное начальное проявление генерализованной формы столбняка — напряжение мышц, сопровождающееся неприятными ощущениями в жевательных мышцах, шее и пояснице. Симптоматика нарастает в течение нескольких часов или дней. Развернутая стадия характеризуется генерализованной повышенной нервно-мышечной возбудимостью и судорогами, которые могут вовлекать дыхательную и глоточную мускулатуру. Часто наблюдаются общие судороги.

2. Иногда столбняк ограничивается областью, прилегающей к ране. Как при генерализованной, так и при локальной форме часто вовлекаются жевательные мышцы и появляется тризм.

3. Прогноз при локальной форме благоприятен. При генерализованном столбняке, даже на фоне лечения, летальность достигает 50%.

Б. Лечение

1. Лечение, направленное против токсина. Основная задача — нейтрализовать токсин. У больных столбняком не всегда удается выделить возбудитель из раны, а у 20% к моменту заболевания не удается обнаружить и саму рану.

а. В качестве антитоксина предпочтительнее человеческий гипериммунный глобулин, обычно 3000—10 000 МЕ в/м или в/в, хотя эффект может быть получен и в более низких дозах. Достаточно однократного введения. С помощью антитоксина удается нейтрализовать токсин в крови, но не проникший в нервную ткань.

б. Применяют также лошадиный антитоксин, но только после кожных проб. Обычно его вводят в дозе 50 000 МЕ в/м, а затем в той же дозе путем медленной в/в инфузии. Если хирургическая обработка раны невозможна, небольшую дозу антитоксина можно ввести непосредственно в поврежденные ткани.

2. Лечение, направленное против бактерий

а. Проводят хирургическую обработку и дренаж раны.

б. Проводят посев содержимого раны, однако рост возбудителя удается получить не всегда.

в. Антибиотик выбора — прокаинбензилпенициллин (1,2 млн МЕ в/м или в/в каждые 6 ч в течение 10 сут).

г. Если пенициллины противопоказаны, назначают тетрациклин (500 мг внутрь или в/в каждые 6 ч в течение 10 сут).

3. Общие мероприятия

а. Как при любых параличах, необходимо следить за состоянием кожи, мочеиспусканием, дефекацией, питанием, водным балансом, дыханием. Особенно важны профилактика аспирационной пневмонии и борьба с болью.

б. Судороги при генерализованном столбняке сопровождаются сильными болями и нарушают дыхание. Для уменьшения судорог больного помещают в темную тихую комнату, назначают седативные препараты. Показан как можно более продолжительный сон. Безопасное и эффективное средство — диазепам; в зависимости от эффекта его назначают в дозе от 2 до 10 мг в/в каждые 4—12 ч. С успехом применяют также мепробамат, барбитураты, хлорпромазин. Не следует сочетать диазепам и барбитураты, так как подобная комбинация может привести к остановке дыхания и кровообращения.

в. Миорелаксанты (панкуроний, суксаметония хлорид и пр.) используют для устранения судорог, нарушающих глотание или дыхание (но не судорог, ограничивающихся только мышцами конечностей), если все другие препараты оказались неэффективными. При использовании миорелаксантов необходима ИВЛ. На фоне миоплегии следует продолжать введение транквилизаторов и даже увеличить их дозу, чтобы избежать мучительных ощущений, неизбежно возникающих у полностью парализованного, но остающегося в сознании больного. Для уменьшения судорог используют также интратекальное введение баклофена.

г. Часто наблюдаются вегетативные расстройства (повышение или снижение АД, гипертермия, нарушения ритма сердца). Лечение симптоматическое.

4. Профилактика

а. Обязательны прививки против столбнячного токсина, начиная с двухмесячного возраста. Для первичной иммунизации вводят столбнячный анатоксин (по 0,5 мл 3 раза с интервалом в 4 нед). Ревакцинации повторяют каждые 10 лет.

б. Сразу после повреждения рану промывают и подвергают хирургической обработке.

1) При свежих чистых ранах непривитым проводят полный курс иммунизации

анатоксином. Если последняя прививка была более 10 лет назад, проводят ревакцинацию.

2) При загрязненных или гнойных ранах вводят ревакцинирующую дозу анатоксина, если после последней прививки прошло более 5 лет. Кроме того, непривитым назначают человеческий антитоксин (250 МЕ в/м). Стойкий иммунитет после столбняка не формируется, поэтому иммунизация показана и тем, кто его уже перенес.

18. Дегенеративные заболевания нервной системы

Болезнь Альцгеймера

МКБ-10G30, F00

Болезнь Альцгеймера (также сенильная деменция альцгеймеровского типа) — наиболее распространённая форма деменции, нейродегенеративное заболевание, впервые описанное в 1906 году немецким психиатром Алоисом Альцгеймером. Как правило, она обнаруживается у людей старше 65 лет, но существует и ранняя болезнь Альцгеймера — редкая форма заболевания. Общемировая заболеваемость на 2006 год оценивалась в 26,6 млн человек, а к 2050 году число больных может вырасти вчетверо.

У каждого человека болезнь протекает по-своему, но при этом наблюдается ряд общих симптомов. Первые заметные проявления обычно по ошибке связывают с преклонным возрастом или объясняют влиянием стресса.

Наиболее часто на ранних стадиях распознаётся расстройство кратковременной памяти, этот симптом может проявляться, например, неспособностью вспомнить недавно заученную информацию. При обращении к врачу и подозрении на болезнь Альцгеймера для уточнения диагноза обычно анализируют поведение, проводят серию когнитивных тестов, если возможно, проводится магнитно-резонансная томография (МРТ).

С развитием болезни происходит потеря долговременной памяти. Постепенная потеря функций организма ведёт к смерти. Индивидуальный прогноз затруднён из-за вариаций в длительности течения болезни, которая может развиваться подспудно на протяжении длительного времени, прежде, чем станут заметны симптомы и будет поставлен диагноз. Средняя продолжительность жизни после установления диагноза составляет около семи лет, менее трёх процентов больных живут более четырнадцати лет.

В настоящее время не достигнуто полного понимания причин и хода болезни Альцгеймера. Исследования говорят об ассоциации болезни с накоплением бляшек и нейрофибриллярных клубков в тканях мозга. Современные методы терапии лишь несколько смягчают симптомы, но пока не позволяют ни остановить, ни замедлить развитие заболевания. Множество перспективных методов терапии достигли этапа клинических испытаний, число которых на 2008 год составляло более пятисот, однако неясно, будет ли доказана их эффективность. Предлагается множество способов предупредить болезнь Альцгеймера, но не отмечено их воздействия на ход заболевания и его тяжесть. Как для предупреждения, так и для борьбы с болезнью часто рекомендуют заниматься физическими упражнениями, стимулировать мышление и придерживаться сбалансированной диеты.

Болезнь Альцгеймера принадлежит к заболеваниям, накладывающим самый тяжёлый финансовый груз на общество в развитых странах.

Врачи и философы Древней Греции и Рима связывали старость с ослаблением рассудка, однако лишь в 1901 году немецкий психиатр Алоис Альцгеймер отметил случай болезни, которая впоследствии была названа его именем. Анализ заболевания пятидесятилетней Августы Д. он опубликовал впервые в 1906 году, после того как пациентка, за которой он наблюдал,

скончалась. В течение последующих пяти лет в медицинской литературе появилось ещё одиннадцать похожих описаний, причём авторы некоторых из них уже использовали термин «болезнь Альцгеймера». Эмиль Крепелин был первым, кто назвал болезнь Альцгеймера самостоятельным заболеванием. В 1910 году он выделил её в качестве подтипа сенильной деменции в восьмом издании своего учебника по психиатрии, дав ей параллельное название «пресенильная деменция».

Диагноз болезни Альцгеймера на протяжении большей части двадцатого века ставили лишь относительно молодым пациентам, у которых первые симптомы деменции появились в возрасте от 45 до 65 лет. Терминология изменилась после проведённой в 1977 году конференции по болезни Альцгеймера, участники которой пришли к заключению, что клинические и патологические проявления пресенильной и сенильной деменций практически идентичны, хотя и не исключили существования этиологических различий. Постепенно диагноз стали ставить независимо от возраста, хотя какое-то время для описания болезни у лиц старше 65 лет всё ещё использовали термин «сенильная деменция Альцгеймерского типа» (SDAT), приберегая «классический» диагноз болезни Альцгеймера для более молодых. В итоге термин «болезнь Альцгеймера» был формально принят в медицинскую номенклатуру как название заболевания, диагностируемого независимо от возраста при наличии соответствующих симптомов, развивающихся характерным образом и сопровождающихся появлением типичных нейropатологических признаков.

Эпидемиология. Два основных показателя, используемых в эпидемиологических исследованиях — заболеваемость и распространённость заболевания. Заболеваемость отражает число новых случаев на единицу человеко-времени (обычно количество новых случаев на тысячу человеко-лет), а распространённость заболевания говорит об общем числе поражённых болезнью в популяции на конкретный момент времени.

Когортные лонгитюдные исследования (в ходе которых изначально здоровая популяция отслеживается на протяжении многих лет) говорят о заболеваемости на уровне 10-15 новых случаев на тысячу человеко-лет для всех типов деменции и 5-8 случаев для болезни Альцгеймера, что составляет приблизительно половину от общего числа ежегодных диагнозов. Пожилой возраст является главным фактором риска, что отражается в статистике: на каждые пять лет после 65-летнего возраста показатель риска увеличивается примерно вдвое, вырастая от 3 случаев в 65 лет до 69 случаев на тысячу человеко-лет к 95 годам. Существуют и половые различия — женщины чаще заболевают болезнью Альцгеймера, в особенности после 85 лет.

Распространённость болезни в популяции, зависит от различных факторов, в том числе от заболеваемости и смертности. Поскольку заболеваемость растёт с возрастом, необходимо непременно учитывать средний возраст населения в исследуемой местности. В США по состоянию на 2000 год около 1,6 % населения, как в целом, так и в группе 65-74 лет, имели болезнь Альцгеймера. В группе 75-84 лет этот показатель составлял уже 19 %, а среди граждан, чей возраст превысил 84 года, распространённость болезни составляла 42 %. В менее развитых странах распространённость болезни ниже. По данным ВОЗ, в 2005 году деменцией страдали 0,379 % мирового населения, а прогноз на 2015 год достигает значения 0,441 % и ещё больший процент населения, 0,556 %, может быть поражён болезнью к 2030 году. К подобным выводам приходят и авторы других работ. Ещё одно исследование говорит о том, что в 2006 году распространённость болезни в мире составляла 0,40 % (разброс 0.17-0.89 %, абсолютное количество — 26.6 млн человек, с разбросом 11.4-59.4 млн) и предсказывает, что долевой показатель вырастет втрое, а абсолютное количество больных — вчетверо к 2050 году.

Ход болезни подразделяют на четыре стадии, с прогрессирующей картиной когнитивных и функциональных нарушений.

Предеменция

Первые симптомы часто путают с проявлениями старения или реакцией на стресс. Наиболее ранние когнитивные затруднения выявляются у некоторых людей при детальном нейрокогнитивном тестировании за восемь лет до постановки диагноза. Эти изначальные симптомы могут отражаться на выполнении не самых сложных повседневных задач. Наиболее заметно расстройство памяти, проявляющееся в затруднении при попытке вспомнить недавно заученные факты и в неспособности усвоить новую информацию. Мало заметные проблемы исполнительных функций: сосредоточенности, планирования, когнитивной гибкости и абстрактного мышления, либо нарушение семантической памяти (память значения слов, взаимоотношения концепций), также могут быть симптомом ранних стадий болезни Альцгеймера. На этой стадии может отмечаться апатия, которая остаётся самым устойчивым нейropsихиатрическим симптомом на всём протяжении заболевания. Также преκлиническую стадию называют, в зависимости от перевода разными авторами термина «mild cognitive impairment» (MCI), «мягким когнитивным снижением» или «умеренным когнитивным нарушением», но ведутся споры о том, использовать ли последнее название для обозначения первой ступени болезни Альцгеймера либо выделить в отдельную диагностическую единицу.

Ранняя деменция

Прогрессирующее снижение памяти и агнозия при болезни Альцгеймера рано или поздно ведут к подтверждению диагноза. У небольшого числа пациентов при этом на первый план выступают не расстройства памяти, а нарушения речи, исполнительных функций, восприятия либо двигательные нарушения (апраксия). Болезнь по-разному отражается на различных аспектах памяти. Старые воспоминания о собственной жизни (эпизодическая память), давно заученные факты (семантическая память), имплицитная память (неосознанная «память тела» о последовательности действий, например, о том, как использовать столовые приборы) в меньшей степени подвержены расстройству по сравнению с новыми фактами или воспоминаниями. Афазия в основном характеризуется оскудением словарного запаса и сниженной беглостью речи, что в целом ослабляет способность к словесному и письменному выражению мыслей. На этой стадии болезни человек обычно способен адекватно оперировать простыми понятиями при речевом общении. При рисовании, письме, надевании одежды и других задачах с использованием тонкой моторики, человек может казаться неловким из-за определённых проблем с координацией и планированием движений. По мере развития болезни человек зачастую вполне способен выполнять многие задачи независимо, однако ему могут потребоваться помощь или присмотр при попытке провести манипуляции, требующие особых когнитивных усилий.

Умеренная деменция

Способность к независимым действиям снижается из-за прогрессирующего ухудшения состояния. Расстройства речи становятся очевидными, так как с потерей доступа к словарному запасу человек все чаще подбирает неверные слова на замену забытым (парафразия). Также идет потеря навыков чтения и письма. Со временем всё более нарушается координация при выполнении сложных последовательностей движений, что снижает способность человека справляться с большинством повседневных задач. На этом этапе усиливаются проблемы с памятью, больной может не узнавать близких родственников. Прежде нетронутая долговременная память также нарушается и отклонения в поведении становятся более

заметными. Обычными являются такие нейропсихиатрические проявления, как бродяжничество, вечернее обострение (англ. sundowning), раздражительность и эмоциональная лабильность, проявляющаяся в плаче, спонтанной агрессии, в сопротивлении помощи и уходу. Синдром ложной идентификации и другие симптомы бреда развиваются примерно у 30% пациентов. Может развиваться недержание мочи. У родственников больного и ухаживающих за ним лиц эти симптомы вызывают стресс, который может быть смягчён перемещением пациента из-под домашнего присмотра в стационарное заведение.

Тяжелая деменция

На последней стадии болезни Альцгеймера пациент полностью зависит от посторонней помощи. Владение языком сокращается до использования единичных фраз и даже отдельных слов, и в итоге речь полностью теряется. Несмотря на утрату вербальных навыков, пациенты часто способны понимать и отвечать взаимностью на эмоциональные обращения к ним. Хотя на этом этапе все ещё могут быть проявления агрессии, гораздо чаще состояние больного характеризуется апатией и истощением, и с какого-то момента он не в состоянии осуществить даже самое простое действие без чужой помощи. Больной теряет мышечную массу, передвигается с трудом и на определенном этапе оказывается не в силах покинуть кровать, а затем и самостоятельно питаться. Смерть наступает обычно вследствие стороннего фактора, такого как пролежневая язва или пневмония, а не по вине собственно болезни Альцгеймера.

Причины

Объяснение возможных причин заболевания предложено в трёх основных конкурирующих гипотезах. Согласно старейшей «холинергической гипотезе», на которой основано большинство существующих методов терапии, болезнь Альцгеймера вызывается сниженным синтезом нейромедиатора ацетилхолина. Поддержка этой гипотезы ослабла, поскольку медикаменты, призванные скорректировать дефицит ацетилхолина, имеют невысокую эффективность. Предполагаются иные холинергические эффекты, например, инициация крупномасштабной агрегации амилоида, ведущая к генерализованному нейровоспалительному процессу.

В 1991 году была предложена «амилоидная гипотеза», согласно которой базовой причиной заболевания являются отложения бета-амилоида (A β). Ген, кодирующий белок (APP), из которого образуется бета-амилоид, расположен на 21 хромосоме. Интересным фактом в поддержку амилоидной гипотезы является то, что практически у всех доживших до 40 лет людей, страдающих синдромом Дауна (дополнительная копия 21 хромосомы либо её участка), обнаруживается Альцгеймер-подобная патология. К тому же APOE4, основной генетический фактор риска болезни Альцгеймера, приводит к избыточному накоплению амилоида в тканях мозга ещё до наступления симптомов. Более того, у трансгенных мышей, в организме которых вырабатывается мутантная форма человеческого гена APP, в мозге происходит отложение фибриллярных амилоидных бляшек и отмечаются другие патологические признаки, свойственные болезни Альцгеймера. Экспериментальная вакцина продемонстрировала способность очищать мозг от амилоидных бляшек в ранних испытаниях на людях, однако не оказала значительного воздействия на деменцию. Уверенной корреляции накопления бляшек с потерей нейронов не обнаружено.

Существует тау-гипотеза, согласно которой каскад нарушений запускается отклонениями в структуре тау-белка. Предположительно, нити гиперфосфорилированного тау-белка начинают объединяться между собой, образуя в итоге нейрофибриллярные клубки внутри нервных клеток. Это вызывает дезинтеграцию микротрубочек и коллапс транспортной системы

внутри нейрона, приводя сначала к нарушению биохимической передачи сигналов между клетками, а затем и к гибели самих клеток.

Нейропатология

Болезнь характеризуется потерей нейронов и синаптических связей в коре головного мозга и определённых субкортикальных областях. Гибель клеток приводит к выраженной атрофии поражённых участков, в том числе к дегенерации височных и теменной долей, участков фронтальной коры и поясной извилины.

Как амилоидные бляшки, так и нейрофибриллярные клубки хорошо заметны под микроскопом при посмертном анализе образцов мозга больных. Бляшки представляют собой плотные, в большинстве случаев нерастворимые отложения бета-амилоида и клеточного материала внутри и снаружи нейронов. Внутри нервных клеток они растут, образуя нерастворимые закрученные сплетения волокон, часто называемые клубками. У многих пожилых людей в мозге образуется некоторое количество бляшек и клубков, однако при болезни Альцгеймера их больше в определённых участках мозга, таких как височные доли.

Биохимия. Ферменты разрезают предшественник бета-амилоида на участки, один из которых играет ключевую роль в формировании сенильных бляшек при болезни Альцгеймера.

Замечено, что болезнь Альцгеймера всегда сопровождается протеинопатией — накоплением в тканях мозга ненормально свёрнутых белков — бета-амилоида и тау-белка. Бляшки образуются из малых пептидов длиной в 39-43 аминокислоты, именуемых бета-амилоидом (тж. A-beta, A β). Бета-амилоид является фрагментом более крупного белка-предшественника — APP. Этот трансмембранный белок играет важную роль в росте нейрона, его выживании и восстановлении после повреждений. При болезни Альцгеймера по неизвестным пока причинам APP подвергается протеолизу — разделяется на пептиды под воздействием ферментов. Бета-амилоидные нити, образованные одним из пептидов, слипаются в межклеточном пространстве в плотные образования, известные как сенильные бляшки. При болезни Альцгеймера изменения в структуре тау-белка приводят к дезинтеграции микротрубочек в клетках мозга.

Более специфически, болезнь Альцгеймера относят также к таупатиям — болезням, связанным с ненормальной агрегацией тау-белка. Каждый нейрон содержит цитоскелет, отчасти составленный из микротрубочек, которые действуют подобно рельсам, направляя питательные вещества и другие молекулы из центра на периферию клетки, к окончанию аксона, и обратно. Тау-белок, наряду с несколькими другими белками, ассоциирован с микротрубочками, в частности, после фосфорилирования он их стабилизирует. При болезни Альцгеймера тау-белок подвергается избыточному фосфорилированию, из-за чего нити белка начинают связываться друг с другом, слипаться в нейрофибриллярные клубки и разрушать транспортную систему нейрона.

Патологический механизм

Неизвестно, как именно нарушение синтеза и последующее скопление бета-амилоидных пептидов вызывает патологические отклонения при болезни Альцгеймера. Амилоидная гипотеза традиционно указывала на скопление бета-амилоида как на основное событие, запускающее процесс нейрональной дегенерации. Считается, что отложения нарушают гомеостаз ионов кальция в клетке и провоцируют апоптоз. Известно, что местом скопления A β в нейронах пациентов являются митохондрии, также этот пептид ингибирует работу некоторых ферментов и влияет на использование глюкозы.

Воспалительные процессы и цитокины могут играть роль в патофизиологии. Поскольку

воспаление является признаком повреждения тканей при любом заболевании, при болезни Альцгеймера оно может играть вторичную роль по отношению к основной патологии либо представлять собой маркер иммунной реакции.

Генетика

Известны три гена, мутации которых в основном позволяют объяснить происхождение редкой ранней формы, однако распространенная форма болезни Альцгеймера пока не укладывается в рамки исключительно генетической модели. Наиболее выраженным генетическим фактором риска на данный момент считается APOE, но вариации этого гена ассоциированы лишь с некоторыми случаями болезни.

Менее 10 % случаев болезни в возрасте до 60 лет связаны с аутосомно-доминантными (семейными) мутациями, которые в общем массиве составляют менее 0,01 %. Мутации обнаружены в генах APP, пресенилина 1 и пресенилина 2, большинство из них усиливают синтез малого белка Abeta42, основного компонента сенильных бляшек.

В роду большинства больных не отмечается предрасположенности к заболеванию, однако гены могут отчасти обуславливать риск. Самый известный генетический фактор риска — наследуемая аллель E4 гена APOE, с которой может быть связано до половины случаев поздней спорадической болезни Альцгеймера. Генетики сходятся в мнении о том, что многие другие гены могут в какой-то степени способствовать либо препятствовать развитию поздней болезни Альцгеймера. Всего на ассоциацию с этим распространенным типом болезни проверено более 400 генов. Один из недавних примеров — вариация гена RELN, связанная с повышенной заболеваемостью у женщин.

Диагностика

PET-сканирование мозга при болезни Альцгеймера демонстрирует угасание активности в височных долях.

Клинический диагноз болезни Альцгеймера обычно основан на истории пациента (анамнезе жизни), истории его родственников и клинических наблюдений (наследственном анамнезе), при этом учитываются характерные неврологические и нейропсихологические признаки и исключаются альтернативные диагнозы. Для того, чтобы отличить болезнь от других патологий и разновидностей деменции, могут быть использованы сложные методы медицинской визуализации — компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография или позитронно-эмиссионная томография. Для более точной оценки состояния проводится тестирование интеллектуальных функций, в том числе памяти. Медицинские организации вырабатывают диагностические критерии с целью облегчить диагностику практикующему врачу и стандартизировать процесс постановки диагноза. Иногда диагноз подтверждается либо устанавливается посмертно при гистологическом анализе тканей мозга.

Диагностические критерии

Национальный институт неврологических и коммуникативных расстройств и инсульта (NINDS) и Ассоциация болезни Альцгеймера составили наиболее часто используемый набор критериев для диагностики болезни Альцгеймера. Согласно критериям, для постановки клинического диагноза возможной болезни Альцгеймера требуется подтвердить наличие когнитивных нарушений и предположительного синдрома деменции в ходе нейропсихологического тестирования. Для окончательного подтверждения диагноза необходим гистопатологический анализ тканей мозга, и в ходе сверки прижизненных диагнозов по

критериям с посмертным анализом были отмечены хорошая статистическая надёжность и проверяемость. Чаще всего нарушения при болезни Альцгеймера затрагивают восемь доменов: память, языковые навыки, способность воспринимать окружающее, конструктивные способности, ориентирование в пространстве, времени и собственной личности, навыки решения проблем, функционирования, самообеспечения. Нейропсихологические тесты, например, MMSE, широко применяются для оценки когнитивных нарушений, которые должны присутствовать при заболевании. Для получения надёжных результатов требуются более развёрнутые наборы тестов, особенно на ранних стадиях болезни. В начале болезни неврологический осмотр обычно не показывает ничего необычного, за исключением явных когнитивных отклонений, которые могут напоминать обычную деменцию. Ввиду этого, для дифференциальной диагностики болезни Альцгеймера и других заболеваний важно расширенное неврологическое исследование. Беседа с членами семьи также используется при оценке хода болезни, поскольку родственники могут предоставить важную информацию об уровне повседневной активности человека и о постепенном снижении его мыслительных способностей. Так как сам пациент обычно не замечает нарушений, точка зрения ухаживающих за ним людей особенно важна. В то же время во многих случаях ранние симптомы деменции остаются незамеченными в семье и врач получает от родственников неточную информацию. Дополнительные тесты обогащают картину информацией о некоторых аспектах болезни либо позволяют исключить другие диагнозы. Анализ крови может выявить альтернативные причины деменции, которые изредка даже поддаются терапии, обращающей симптомы вспять. Также применяются психологические тесты для выявления депрессии, которая может как сопутствовать болезни Альцгеймера, так и являться причиной когнитивного снижения.

Аппаратура SPECT- и PET-визуализации при её доступности может быть использована для подтверждения диагноза совместно с другими методами оценки, включающими анализ ментального статуса. У людей, уже страдающих от деменции, SPECT, по некоторым данным, позволяет более эффективно дифференцировать болезнь Альцгеймера от других причин, по сравнению со стандартным тестированием и рассмотрением анамнеза. Возможность наблюдать отложения бета-амилоида в мозге живых людей появилась благодаря созданию в Питтсбургском университете Питтсбургского состава В (PiB), связывающегося с амилоидными отложениями при введении в организм. Короткоживущий радиоактивный изотоп углерод-11 в соединении позволяет определять распределение этого вещества в организме и получать картину амилоидных отложений в мозге больного с помощью ПЭТ-сканера. Показано также, что объективным маркером болезни может быть содержание бета-амилоида либо тау-белка в спинномозговой жидкости. Эти два новых метода вызвали предложения о разработке новых диагностических критериев.

Профилактика заболевания

Интеллектуальная активность, в том числе увлечение игрой в шахматы, и регулярное общение коррелируют со сниженным риском развития болезни Альцгеймера, по данным эпидемиологических исследований, однако причинно-следственная связь пока не доказана.

Международные исследования, призванные оценить, насколько та или иная мера способна замедлить или предотвратить наступление болезни, нередко дают противоречивые результаты. К настоящему времени нет твердых свидетельств превентивного действия любого из рассматривавшихся факторов. Вместе с тем, эпидемиологические исследования говорят о том, что некоторые поддающиеся коррекции факторы — диета, риск сердечно-сосудистых заболеваний, приём лекарств, мыслительная активность и другие — ассоциированы с

вероятностью развития болезни. Однако реальные доказательства их способности предупредить болезнь могут быть получены лишь в ходе дополнительного изучения, в которое будут входить клинические исследования.

Ингредиенты средиземноморской диеты, в том числе фрукты и овощи, хлеб, пшеница и другие крупяные культуры, оливковое масло, рыба и красное вино, возможно, способны по отдельности либо в совокупности снижать риск и смягчать течение болезни Альцгеймера. Приём некоторых витаминов, в их числе В12, В3, С и фолиевая кислота, в ходе некоторых исследований был связан со сниженным риском развития болезни, однако другие работы говорят об отсутствии значимого воздействия на начало и течение болезни и о вероятности побочных эффектов. Куркумин, содержащийся в распространённой специи, при исследовании на мышах показал некоторую способность предотвращать определённые патологические изменения в мозге.

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как высокий уровень холестерина и гипертензия, диабет, курение, ассоциированы с повышенным риском и более тяжёлым течением болезни Альцгеймера, но средства, снижающие холестерин (статины) не показали эффективности в её предотвращении либо улучшении состояния больных. Долговременное применение нестероидных противовоспалительных средств ассоциировано со сниженной вероятностью развития болезни у некоторых людей. Другие лекарства, например, гормонозаместительная терапия у женщин, более не считаются эффективными в предотвращении деменции. Систематический обзор гинкго билоба, проведённый в 2007 году, говорит о непоследовательном и неубедительном характере представленных свидетельств воздействия препарата на когнитивные нарушения, а ещё одно исследование говорит об отсутствии действия на заболеваемость.

Интеллектуальные занятия, такие как чтение, настольные игры, разгадывание кроссвордов, игра на музыкальных инструментах, регулярное общение, возможно, способны замедлить наступление болезни либо смягчить её развитие. Владение двумя языками ассоциировано с более поздним началом болезни Альцгеймера.

Некоторые исследования говорят о повышенном риске развития болезни Альцгеймера у тех людей, чья работа связана с воздействием магнитных полей, попаданием в организм металлов, особенно алюминия, или использованием растворителей. Некоторые из этих публикаций подверглись критике за низкое качество работы, к тому же в других исследованиях не обнаружено связи факторов внешней среды с развитием болезни Альцгеймера.

Терапия и уход

От болезни Альцгеймера невозможно излечиться; доступные методы терапии способны в небольшой степени повлиять на симптомы, но по своей сути являются паллиативными мерами. Из всего комплекса мер можно выделить фармакологические, психосоциальные и меры по уходу за больным.

Фармакотерапия. Регулирующими агентствами, такими как FDA и EMEA, в настоящее время одобрены четыре препарата для терапии когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера — три ингибитора холинэстеразы и мемантин, NMDA-антагонист. При этом нет таких лекарств, среди действий которых было бы указано замедление либо остановка развития болезни Альцгеймера.

Известным признаком болезни Альцгеймера является снижение активности холинергических нейронов. Ингибиторы холинэстеразы снижают скорость разрушения ацетилхолина (ACh), повышая его концентрацию в мозге и компенсируя потерю ACh,

вызванную потерей холинергических нейронов. По состоянию на 2008 год, врачами использовались такие АСh-ингибиторы как донепезил, галантамин, и ривастигмин (в форме таблеток и пластыря) Есть свидетельства эффективности этих препаратов на начальной и умеренной стадиях, а также некоторые основания к их применению на поздней стадии. Только донепезил одобрен к применению при наступлении тяжелой деменции. Использование этих препаратов при мягком когнитивном нарушении не замедлило наступления болезни Альцгеймера. Среди побочных действий препаратов самыми распространёнными являются чувство тошноты и рвота, связанные с избытком холинергической активности, они возникают у 1-10 % пациентов и могут быть слабо- либо умеренновыраженными. Реже встречаются спазмы мышц, брадикардия, снижение аппетита, потеря веса, увеличение кислотности желудочного сока.

Возбудительный нейротрансмиттер глутамат играет важную роль в работе нервной системы, но его избыток ведет к чрезмерной активации глутаматных рецепторов и может вызывать гибель клеток. Этот процесс, называемый эксайтотоксичностью, отмечается не только при болезни Альцгеймера, но и при других состояниях, например, при болезни Паркинсона и рассеянном склерозе. Препарат под названием Мемантин, изначально применявшийся при лечении гриппа, ингибирует активацию глутаматных NMDA-рецепторов. Показана умеренная эффективность мемантина при болезни Альцгеймера умеренной и сильной тяжести, но неизвестно, как он действует на ранней стадии. Редко отмечаются слабовыраженные побочные эффекты, среди них — галлюцинации, замешательство, головокружение, головная боль и утомление. В комбинации с донепезилом мемантин демонстрирует «статистически значимую, но клинически едва заметную эффективность» в действии на когнитивные показатели.

У пациентов, чьё поведение представляет проблему, антипсихотики могут в умеренной степени снизить агрессию и воздействовать на психоз. В то же время эти препараты вызывают серьёзные побочные эффекты, в частности, цереброваскулярные осложнения, двигательные нарушения и снижение когнитивных способностей, что исключает их повседневное использование. При длительном назначении антипсихотиков при болезни Альцгеймера отмечается повышенная смертность.

Психосоциальное вмешательство

Психосоциальное вмешательство дополняет фармакологическое и может быть подразделено на следующие подходы

- поведенческие
- эмоциональные
- когнитивные
- стимуляторно-ориентированные

Эффективность вмешательства пока не освещена в научной литературе, к тому же сам подход распространяется не на болезнь Альцгеймера, а на деменцию в целом.

Поведенческое вмешательство нацелено на определение предпосылок и последствий проблемного поведения и работу по их коррекции. При использовании этого подхода не отмечено улучшения общего уровня функционирования, но возможно смягчение некоторых отдельных проблем, таких как недержание мочи. Относительно воздействия методик этого направления на другие поведенческие отклонения, такие как блуждание, не накоплено достаточно качественных данных.

Вмешательства, затрагивающие эмоциональную сферу, включают в себя терапию воспоминаниями (reminiscence therapy, RT), валидационную терапию, поддерживающую

психотерапию, сенсорную интеграцию («снузелен»), и «симуляцию присутствия» (англ. simulated presence therapy, SPT). Поддерживающая психотерапия почти не исследовалась научными методами, но некоторые клинические работники считают, что она даёт пользу при попытке помочь легкобольным пациентам адаптироваться к заболеванию. При терапии воспоминаниями (RT) пациенты обсуждают пережитые ими события с глазу на глаз с терапевтом либо в группе, зачастую с использованием фотографий, предметов домашнего обихода, старых музыкальных и архивных аудиозаписей и других знакомых предметов из прошлого. Хотя число качественных исследований эффективности RT невелико, возможно положительное воздействие этого метода на мышление и настрой пациента. Симуляция присутствия, основанная на теориях привязанности, подразумевает проигрывание аудиозаписей с голосами ближайших родственников. По предварительным данным, у пациентов, проходящих курс SPT, снижается уровень тревожности, поведение становится более спокойным. Валидационная терапия основана на признании реальности и персональной правды переживаний другого человека, а на сеансах сенсорной интеграции пациент выполняет упражнения, призванные стимулировать органы чувств. Данных в поддержку этих двух методов немного.

Ориентирование в реальности, когнитивная переподготовка и другие когнитивно-ориентированные методы терапии применяются с целью снизить когнитивный дефицит. Ориентирование в реальности заключается в представлении информации о времени, местоположении и личности пациента для того, чтобы облегчить осознание им обстановки и собственного места в ней. В свою очередь, когнитивная переподготовка проводится для улучшения нарушенных способностей больного, которому задают задачи, требующие умственного напряжения. Отмечено некоторое улучшение когнитивных возможностей при использовании как первого, так и второго метода, однако в некоторых исследованиях этот эффект со временем исчезал и были отмечены негативные проявления, например, разочарование пациентов.

Стимулирующие методы терапии включают арт-терапию, музыкотерапию, а также разновидности терапии, при которых пациенты общаются с животными, занимаются физическими упражнениями и любой другой общеукрепляющей активностью. Стимуляция, по данным исследований, в умеренной степени влияет на поведение и настроение, и ещё меньше на уровень функционирования. Как бы то ни было, такая терапия проводится в основном для улучшения повседневной жизни пациентов.

Уход и присмотр

Уход и присмотр за пациентом крайне важен из-за неизлечимости и дегенеративного характера болезни. Эту роль часто берёт на себя супруг или близкий родственник. Столь тяжёлая ноша сильно отражается на социальной, психологической, экономической и других сторонах жизни человека, занятого уходом за больным.

Поскольку болезнь Альцгеймера неизлечима и постепенно сводит на нет способности человека заботиться о себе, уход за больным фактически составляет основу терапии и заслуживает особого внимания на всём протяжении болезни.

На ранней и умеренной стадиях болезни можно повысить безопасность пациента и облегчить тяжесть ухода за ним, внося изменения в обстановку и образ жизни. Среди таких мер — переход к простому рутинному распорядку дня, навешивание предохранительных замков, ярлыков на домашние принадлежности с пояснением, как их использовать. Пациент может потерять способность самостоятельно питаться, в таком случае нужно измельчать пищу или

переводить её в кашеобразное состояние. При возникновении проблем с проглатыванием пищи может потребоваться кормление через трубку. В таком случае перед членами семьи и обслуживающими работниками встаёт этический вопрос о том, как долго следует продолжать кормление, насколько это эффективно с медицинской точки зрения. Необходимость физически фиксировать пациента возникает редко, однако в некоторых ситуациях приходится прибегать к фиксации, чтобы уберечь больного от причинения вреда себе или окружающим.

По мере развития болезни могут возникать различные осложнения, например, заболевания зубов и полости рта, пролежни, нарушения питания, гигиенические проблемы, респираторные, глазные или кожные инфекции. Их можно избежать при тщательном уходе, но при их возникновении требуется профессиональное вмешательство. Облегчение самочувствия пациента перед приближающейся смертью становится основной задачей на последней стадии болезни.

Прогноз

На ранних стадиях болезнь Альцгеймера плохо поддаётся диагностике. Определённый диагноз обычно ставится, когда когнитивные нарушения начинают отражаться на повседневной активности человека, хотя сам больной может быть ещё способен жить независимой жизнью. Постепенно лёгкие проблемы в когнитивной сфере сменяются нарастающими отклонениями, как когнитивными, так и иными, и этот процесс неумолимо переводит человека в зависимое от чужой помощи состояние.

Продолжительность жизни в группе больных снижена, а после постановки диагноза они живут в среднем около семи лет. Менее 3% пациентов остаются в живых более четырнадцати лет. С повышенной смертностью ассоциированы такие признаки, как повышенная тяжесть когнитивных нарушений, сниженный уровень функционирования, падения, отклонения при неврологическом осмотре. Другие сопутствующие нарушения, например, кардиологические проблемы, диабет, история злоупотреблений алкоголем, также связаны со сниженным выживанием. Чем раньше началась болезнь Альцгеймера, тем больше лет в среднем удастся прожить пациенту после диагноза, но при сравнении со здоровыми людьми общая продолжительность жизни такого человека особенно низка. Прогноз по выживаемости у женщин более благоприятен, чем у мужчин.

Смертность у пациентов в 70 % случаев обусловлена самой болезнью, при этом чаще всего непосредственными причинами являются пневмония и дегидратация. Рак при болезни Альцгеймера отмечается реже, чем в общей популяции.

Нагрузка на общество

Среди болезней, налагающих большую нагрузку на общество в развитых странах, болезнь Альцгеймера и деменция в целом могут занимать одно из первых мест. В развивающихся странах, таких как Аргентина, и новых развитых странах (Южная Корея), общественные затраты также высоки и продолжают расти. Вероятно, они поднимутся ещё выше по мере старения общества и станут важной социальной проблемой. В число затрат входят прямые медицинские расходы на содержание домов престарелых и немедицинские — на домашний уход за больным, и косвенные расходы, например, потеря производительности — как пациента, так и человека, заботящегося о нём. Приводимые в исследованиях оценки разнятся, но в целом по всему миру затраты на деменцию могут составлять около 160 млрд долл., а в США — около 100 млрд долл. ежегодно.

Самые большие общественные затраты идут на оплату долговременного профессионального ухода за больным, в частности, институционализацию, на это требуется до

двух третей от всего объёма средств. Уход на дому также обходится дорого, особенно при учёте неформальных семейных расходов, в том числе уделяемого времени и потерянной заработной платы.

Затраты возрастают при тяжёлой деменции и нарушениях поведения в связи с необходимостью уделять больше времени на уход за больным. Следовательно, любая терапия, способная замедлить угасание когнитивных способностей, отодвинуть институционализацию или уменьшить число часов, уделяемых на уход за больным, будет полезна с экономической стороны. Экономическая оценка существующих методик терапии говорит о положительных результатах.

Уход за больным

Основную заботу о пациенте обычно берёт на себя супруг или близкий родственник, тем самым взваливая на себя тяжелую ношу, поскольку уход требует физической нагрузки, финансовых затрат, отражается на социальной стороне жизни и психологически очень тягостен. И пациенты, и родственники обычно предпочитают уход на дому. При этом возможно отложить либо вовсе избежать необходимости в более профессиональном и дорогостоящем уходе, однако две трети жильцов в домах престарелых всё же страдают от деменции. Среди лиц, заботящихся о дементном больном, отмечается высокий уровень соматических заболеваний и расстройств психики. Если они живут под одной крышей с больным, если больной — супруг или супруга, если больной впадает в депрессию, ведет себя неадекватно, галлюцинирует, страдает от нарушений сна и не в состоянии нормально передвигаться — все эти факторы, по данным исследований, связаны с повышенным числом психосоциальных проблем. Заботящийся о больном также вынужден проводить с ним в среднем 47 часов в неделю, зачастую за счёт рабочего времени, при этом затраты на уход высоки. Прямые и косвенные расходы по уходу за пациентом в США составляют в среднем от 18000\$ до 77500\$ в год, по данным разных исследований.

По данным исследований, психологическое здоровье лиц, заботящихся о больных, можно укрепить методами когнитивной поведенческой терапии и обучением стратегиям противодействия стрессу, как индивидуально, так и в группах.

Известные персоны, СМИ, произведения литературы и кино Болезнь Альцгеймера поражает многих людей, не минуя знаменитостей, в том числе таких известных, как бывший президент США Рональд Рейган и ирландская писательница Айрис Мёрдок. Факт болезни обоих не только широко освещался в СМИ, но и послужил основанием для научных статей, авторы которых анализируют прогрессирующее ослабление когнитивных функций данных публичных персон. Другими знаменитыми жертвами болезни стали футболист Ференц Пушкаш, бывшие премьер-министры Великобритании Гарольд Вильсон и Маргарет Тэтчер, премьер-министр Испании Адольфо Суарес, актёры Питер Фальк, Рита Хейворт, Анни Жирардо и Чарлтон Хестон, писатель Терри Пратчетт. В 2008 году более 400 фармацевтических препаратов находились на стадии тестирования в различных странах мира. Примерно четверть из них проходили III фазу клинических испытаний, при успешном завершении которой вопрос о применении средства рассматривается регулирующими органами.

Существует направление клинических исследований, нацеленное на коррекцию базовых патологических изменений. Одной из типичных мишеней для препаратов, проходящих тестирование, являются скопления бета-амилоида, которые необходимо сократить. Испытываются такие методы, как иммунотерапия или вакцинация против амилоидного белка. В

отличие от обычной вакцинации, осуществляемой заранее, в случае болезни Альцгеймера вакцина будет вводиться пациентам, уже получившим диагноз. Согласно концепции исследователей, иммунная система больного должна научиться распознавать и атаковать отложения амилоида, уменьшая их размеры и облегчая течение болезни. В качестве конкретного примера вакцины можно привести молекулу АСС-001, клинические испытания которой были заморожены в 2008 году. Другое подобное средство — бапинейзумаб, искусственное антитело, идентичное натуральному анти-амилоидному антителу. Также в разработке находятся нейропротекторные средства, например, AL-108, и ингибиторы металло-белковых взаимодействий, такие как PBT2. Гибридный белок этанерцепт, действующий как TNF-ингибитор, демонстрирует обнадеживающие результаты.

В ходе клинических испытаний, проведенных в 2008 году, у пациентов на начальной и умеренной стадиях были отмечены позитивные сдвиги в течении болезни под воздействием тетраметилтионина хлорида, ингибирующего агрегацию тау-белка, и антигистамина димебона. Чтобы обеспечить учёным разных стран возможность обмениваться идеями и предлагать гипотезы, а также предоставить всем интересующимся сведения о новейших научных исследованиях, был создан онлайн-проект Alzheimer Research Forum.

В октябре 2000 года учёными из Стэнфордского университета запущен проект распределённых вычислений Folding@home для компьютерного моделирования свёртывания(фолдинга) молекул белков и выявления причин возникновения болезней, вызываемых дефектными белками, таких как Альцгеймера, Паркинсона, диабет типа II и других.

БОКОВОЙ АМИОТРОФИЧЕСКИЙ СКЛЕРОЗ (БАС, «болезнь Шарко», "болезнь Герига", «болезнь двигательных нейронов») – идиопатическое нейродегенеративное прогрессирующее заболевание неизвестной этиологии, обусловленное избирательным поражением периферических двигательных нейронов передних рогов спинного мозга и двигательных ядер ствола мозга, а также корковых (центральных) мотонейронов и боковых столбов спинного мозга.

Несмотря на более чем 100-летнее изучение, боковой амиотрофический склероз (БАС) остается фатальным заболеванием центральной нервной системы. Заболевание характеризуется неуклонно прогрессирующим течением с избирательным поражением верхнего и нижнего мотонейронов, что приводит к развитию амиотрофий, параличей и спастичности. До настоящего времени вопросы этиологии и патогенеза остаются невыясненными, в связи с чем не разработаны специфические методы диагностики и лечения этого заболевания. Рядом авторов отмечено повышение частоты встречаемости заболевания среди лиц молодого возраста (до 40 лет).

МКБ-10 G12.2 Болезнь двигательного нейрона

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Боковой амиотрофический склероз **дебютирует в возрасте 40 – 60 лет**. Средний возраст начала заболевания 56 лет. БАС - **болезнь взрослых**, и не наблюдается у лиц моложе 16 лет.

Несколько чаще заболевают мужчины (отношение мужчины-женщины 1,6-3.0: 1).

БАС является **спорадическим заболеванием** и встречается с частотой 1,5 – 5 случая на 100 000 населения.

В 90% случаев БАС носит спорадический, а в 10% - семейный или наследственный

характер как с аутосомно-доминантным (преимущественно), так и с аутосомно-рецессивным типами наследования. Клинические и патоморфологические характеристики семейного и спорадического БАС практически идентичны.

В настоящее время **возраст является основным фактором риска** при БАС, что подтверждается нарастанием заболеваемости после 55 лет, и в этой возрастной группе уже не наблюдается различий между мужчинами и женщинами. Несмотря на достоверную связь БАС с возрастом, старение является только одним из предрасполагающих факторов развития патологического процесса. Вариабельность заболевания как в различных возрастных группах, так и среди лиц одного возраста предполагает существование определённых факторов риска: дефицит, или наоборот, наличие определённых нейропротективных факторов, к которым в настоящее время относят: нейростероиды или половые гормоны; нейротрофические факторы; антиоксиданты.

Некоторые исследователи отмечают особо благоприятное течение заболевания у молодых женщин, что подтверждает несомненную роль половых гормонов, в особенности эстрадиола и прогестина, в патогенезе бокового амиотрофического склероза. Подтверждением этому являются: большая частота встречаемости БАС у мужчин до 55 лет (при этом у них отмечается более раннее начало и быстрое прогрессирование заболевания по сравнению с женщинами); с наступлением менопаузы женщины болеют также часто, как и мужчины; единичные случаи заболевания боковым амиотрофическим склерозом во время беременности. К настоящему времени существуют единичные работы по изучению гормонального статуса больных с боковым амиотрофическим склерозом, и ни одной, посвящённой определению концентраций гормонов у молодых пациентов.

ЭТИОЛОГИЯ

Этиология заболевания не ясна. Обсуждается роль вирусов, иммунологических и метаболических нарушений.

В развитии семейной формы БАС показана роль мутации в гене **супероксиддисмутазы-1** (Cu/Zn-супероксиддисмутаза, SOD1), 21q22-1 хромосома, выявлен также БАС, связанный с 2q33-q35 хромосомой.

Синдромы, клинически не отличимые от классического БАС, могут возникать в результате:

Структурные поражения:

- парасagitтальные опухоли
- опухоли большого затылочного отверстия
- спондилез шейного отдела позвоночника
- синдром Арнольда-Киари
- гидромиелия
- артериовенозная аномалия спинного мозга

Инфекции:

- бактериальные - столбняк, болезнь Лайма
- вирусные - полиомиелит, опоясывающий лишай
- ретровирусная миелопатия

Инттоксикации, физические агенты:

- токсины - свинец, алюминий, другие металлы.

- медикаменты - стрихнин, фенитоин

- электрошок

- рентгеновское излучение

Иммунологические механизмы:

- дискразия плазмоцитов

- аутоиммунная полирадикулоневропатия

Паранеопластические процессы:

- паракарциноматозные

- паралимфоматозные

Метаболические нарушения:

- гипогликемия

- гиперпаратиреоз

- тиреотоксикоз

- дефицит фолиевой кислоты,

- витаминов B12,E

- мальабсорбция

Наследственные биохимические нарушения:

- дефект андроген-рецепторов - болезнь Кеннеди

- недостаточность гексозаминидазы

- недостаточность α-глюкозидазы - болезнь Помпе

- гиперлипидемия

- гиперглицинурия

- метилкротонилглицинурия

Все эти состояния могут вызывать появление симптомов, встречающихся при БАС, и их следует учитывать при дифференциальной диагностике.

ПАТОГЕНЕЗ

На сегодня не существует общепризнанной гипотезы патогенеза бокового амиотрофического склероза. **Согласно современным представлениям**, развитие БАС обусловлено взаимодействием наследственных и экзогенных провоцирующих факторов. Множество патологических изменений в нейронах приводит к предположению, о многовариантном этиологическом факторе.

Расстройства на клеточном уровне при болезни двигательного нейрона обширны и включают:

- изменения в цитоскелете: структурную дезорганизацию нейрофиламентов, что ведет к нарушению аксонального транспорта

- токсичное действие внутриклеточных белковых агрегатов, влияющих на функционирование митохондриального аппарата и нарушение вторичной сборки цитоплазматических белков

- микроглиальную активацию и изменения метаболизма свободных радикалов и глутамата.

В норме SOD-1 ингибирует ИЛ-1b-конвертирующий фермент. Под действием последнего образуется ИЛ-1b, инициирующий гибель нейронов после связывания со своим мембранным рецептором. Продукт дефектного гена SOD-1 не способен к ингибированию ИЛ-1b-конвертирующего фермента, образующийся ИЛ-1b индуцирует гибель мотонейронов на различных уровнях нервной системы.

Современные взгляды на патогенез бокового амиотрофического склероза

включают в себя представление о большой роли окислительного стресса в развитии этой патологии.

Предполагается, что перекись водорода, может служить аномальным субстратом для конформированной молекулы SOD1. В результате происходит усиление пероксидантных реакций и возрастает продукция токсичных гидроксильных радикалов. Существенная роль окислительного стресса в патогенезе БАС подтверждается биохимическими исследованиями, при которых обнаружилось наличие у больных недостаточности ряда систем антиоксидантной защиты, дисфункции митохондрий, дисметаболизма глутатиона, эксцитотоксина глутамата и механизмов глутаматного транспорта. Возможно, окислительное повреждение белковых мишеней (SOD1, нейрофиламентных белков, альфа-синукленина и т.д.) может облегчать и ускорять их совместную агрегацию, формирование цитоплазматических включений, которые служат субстратом для дальнейших патохимических окислительных реакций.

КЛАССИФИКАЦИЯ

По преимущественной локализации поражения различных мышечных групп выделяют следующие формы бокового амиотрофического склероза:

- шейно-грудная форма (50% случаев)
- бульбарная форма (25% случаев)
- пояснично-крестцовая форма (20 – 25% случаев)
- высокая (церебральная) форма (1 – 2%)

В отдельный вариант БАС выделяют синдромы "БАС-плюс", к которым относят:

- БАС, сочетающийся с лобно-височной деменцией. Имеет чаще всего семейный характер и составляет 5-10% случаев заболевания.
- БАС, сочетающийся с лобной деменцией и паркинсонизмом, и связанный с мутацией 17-й хромосомы.

Североамериканская классификация БАС (Hudson A.J. 1990)

Спорадический БАС

1. Классический БАС

Дебюты:

- бульбарный
- шейный
- грудной
- поясничный
- диффузный
- респираторный

2. Прогрессирующий бульбарный паралич

3. Прогрессирующая мышечная атрофия

4. Первичный боковой склероз

Семейный БАС

1. Аутосомно-доминантный

- ассоциированный с мутациями СОД-1
- без мутации СОД-1 (мутации других генов, генетический дефект не известен)

2. Аутосомно-рецессивный

- ассоциированный с мутациями СОД-1
 - другие формы (всего известно 10 локусов сцепления)
3. Западно-тихоокеанский комплекс БАС-паркинсонизм-деменция

Классификация БАС О.А. Хондкариана (1978)

Формы БАС:

- бульбарная
- шейно-грудная
- пояснично-крестцовая
- первично-генерализованная
- высокая

Варианты:

- смешанный (классический) – равномерное поражение ЦМН и ПМН
- сегментарно-ядерный – преимущественное поражение ПМН
- пирамидный (высокая форма БАС) – преимущественное поражение ЦМН

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

При патоморфологическом исследовании находят:

- избирательная атрофию передних двигательных корешков и клеток передних рогов спинного мозга, наиболее выраженные изменения происходят в шейных и поясничных сегментах
- задние чувствительные корешки остаются нормальными
- в нервных волокнах боковых кортикоспинальных трактов спинного мозга наблюдается демиелинизация, неравномерное набухание с последующим распадом и гибелью осевых цилиндров, что обычно распространяется и на периферические нервы
- в некоторых случаях отмечается атрофия прецеребральной извилины большого мозга, иногда атрофия захватывает VIII, X и XII пары черепных нервов, наиболее выраженные изменения происходят в ядре подъязычного нерва
- атрофия или отсутствие мотонейронов, сопровождающиеся умеренным глиозом без признаков воспаления
- утрата гигантских пирамидных клеток (клетки Беца) двигательной коры
- дегенерация боковых пирамидных путей спинного мозга
- атрофия групп мышечных волокон (в составе двигательных единиц)

КЛИНИКА

Начальные проявления заболевания:

- слабость в дистальных отделах рук, неловкость при выполнении тонких движений пальцами, похудание в кистях и фасцикуляции (мышечные подергивания)
- реже заболевание дебютирует слабостью в проксимальных отделах рук и плечевом поясе, атрофиями в мышцах ног в сочетании с нижним спастическим парапарезом
- возможно также начало заболевания с бульбарных расстройств – дизартрии и дисфагии (25% случаев)
- кramпи (болезненные сокращения, спазмы мышц), нередко генерализованные, встречаются практически у всех больных БАС, и нередко являются первым признаком заболевания

Характерные клинические проявления БАС

Для бокового амиотрофического склероза характерно сочетанное поражение нижнего мотонейрона (периферического) и поражение верхнего мотонейрона (пирамидных путей и/или пирамидных клеток двигательной коры головного мозга).

Признаки поражения нижнего мотонейрона:

- мышечная слабость (парезы)
- гипорефлексия (снижение рефлексов)
- мышечные атрофии
- фасцикуляции (спонтанные, быстрые, неритмичные сокращения пучков мышечных волокон)

Признаки поражения верхнего мотонейрона:

- мышечная слабость (парезы).
- спастичность (повышение мышечного тонуса)
- гиперрефлексия (повышение рефлексов)
- патологические стопные и кистевые знаки

Для БАС в большинстве случаев характерна асимметричность симптоматики.

В атрофированных или даже внешне интактных мышцах обнаруживаются фасцикуляции (мышечные подергивания), которые могут проявляться в локальной группе мышц или же быть распространенными.

В типичном случае начало заболевания с похудания мышц тенара одной из кистей с развитием слабости аддукции (приведения) и оппозиции большого пальца, (обычно асимметрично), что затрудняет схватывание большим и указательным пальцами и приводит к нарушениям тонкого моторного контроля в мышцах кисти. Больной ощущает затруднения при подборании мелких предметов, при застегивании пуговиц, при письме.

Затем, по мере прогрессирования заболевания, в процесс вовлекаются мышцы предплечья, а кисть приобретает вид «когтистой лапы». Через несколько месяцев развивается сходное поражение другой руки. Атрофия, постепенно распространяясь, захватывает мышцы плеча и плечевого пояса.

Одновременно с этим или позже часто развивается поражение бульбарных мышц: фасцикуляции и атрофия языка, парез мягкого неба, атрофия мышц гортани и глотки, что проявляется в виде дизартрии (нарушения речи), дисфагии (нарушения глотания), слюнотечения.

Мимические и жевательные мышцы обычно поражаются позже других групп мышц. По мере развития заболевания становится невозможным высовывание языка, надувание щек, вытягивание губ в трубочку.

Иногда развивается слабость разгибателей головы, из-за чего больной не может держать голову прямо.

При вовлечении в процесс диафрагмы наблюдается парадоксальное дыхание (на вдохе живот западает, на выдохе выпячивается).

На ногах обычно первыми атрофируются передняя и боковая группы мышц, что проявляется «свисающей стопой» и походкой типа степпаж (больной высоко поднимает ногу и выбрасывает ее вперед, резко опуская).

Характерно, что мышечные атрофии имеют избирательный характер.

- На руках наблюдаются атрофии: тенара, гипотенара, межкостных мышц, дельтовидных мышц

- На ногах вовлекаются мышцы, осуществляющие тыльное сгибание стопы.
- В бульбарной мускулатуре поражаются мышцы языка и мягкого неба.

Пирамидный синдром развивается, как правило, на ранней стадии БАС и проявляется оживлением сухожильных рефлексов. Вслед за этим нередко развивается нижний спастический парапарез. В руках повышение рефлексов сочетается с мышечными атрофиями, т.е. наблюдается сочетанное, одновременное поражение центральных (пирамидных) путей и периферического мотонейрона, что является характерным для БАС. Поверхностные брюшные рефлексы исчезают по мере прогрессирования процесса. Симптом Бабинского (при штриховом раздражении подошвы большой палец стопы разгибается, другие пальцы веерообразно расходятся и разгибаются) наблюдается в половине случаев заболевания.

Могут быть нарушения чувствительности. У 10% больных наблюдаются парестезии в дистальных отделах рук и ног. Боли, порою выраженные, обычно ночные, могут быть связаны с тугоподвижностью суставов, длительной неподвижностью, спазмами вследствие высокой спастичности, с крампи (болезненными мышечными спазмами), депрессией. Выпадения чувствительности не характерны.

Глазодвигательные нарушения не характерны и встречаются на терминальной стадиях заболевания.

Нарушения функций тазовых органов не характерны, но в далеко зашедшей стадии может наблюдаться задержка или недержание мочи.

Умеренно выраженные когнитивные расстройства (снижение памяти и умственной работоспособности) проявляются у половины больных. У 5% больных развивается деменция лобного типа, которая может сочетаться с паркинсоническим синдромом.

Особенностью БАС является отсутствие пролежней даже у парализованных лежащих больных.

Клиника основных форм заболевания

Шейно-грудная форма (50% случаев):

- характерны атрофические и спастико-атрофические парезы рук и спастические парезы ног

Бульбарная форма:

- встречается в 25% случаев БАС
- преобладают бульбарные нарушения (паралич мягкого неба, языка, слабость жевательных мышц, нарушения речи, глотания, непрерывное истечение слюны, на поздних стадиях дыхательные расстройства), возможно присоединение псевдобульбарных проявлений в виде насильственного смеха и плача, оживления нижнечелюстного рефлекса
- позднее присоединяются признаки поражения конечностей
- при этой форме самая короткая продолжительность жизни: больные умирают от бульбарных нарушений (вследствие аспирационной пневмонии, дыхательной недостаточности), при этом нередко оставаясь способными к самостоятельному передвижению

Пояснично-крестцовая форма (20 – 25% случаев):

- развиваются атрофические парезы ног при нерезко выраженных пирамидных симптомах

- на поздних этапах вовлекаются мышцы рук и краниальная мускулатура

Высокая (церебральная) форма (1 – 2%):

- проявляется спастическим тетрапарезом (или нижним парапарезом), псевдобульбарным синдромом (насильственный смех и плач, оживление нижнечелюстного рефлекса) при

минимальных признаках поражения периферических мотонейронов.

Осложнения БАС

- парезы и параличи конечностей, мышц шеи (невозможность держать голову)
- нарушения глотания
- нарушения дыхания, дыхательная недостаточность
- аспирационная пневмония
- контрактуры конечностей
- уропсепсис
- депрессия
- множественные крампи (болезненные мышечные спазмы)
- кахексия

Прогрессирование двигательных расстройств заканчивается смертью через несколько (2—6) лет. Иногда болезнь имеет острое течение.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика бокового амиотрофического склероза в первую очередь базируется на тщательном анализе клинической картины заболевания. ЭМГ исследование (электромиография) подтверждает диагноз болезни мотонейрона.

Боковой амиотрофический склероз нужно заподозрить:

- при развитии слабости и атрофий, а возможно и фасцикуляций (мышечных подергиваний) в мышцах кисти
 - при похудания мышц тенара одной из кистей с развитием слабости аддукции (приведения) и оппозиции большого пальца (обычно асимметрично)
 - при этом наблюдается затруднение при схватывании большим и указательным пальцами, затруднения при подборании мелких предметов, при застегивании пуговиц, при письме
 - при развитии слабости в проксимальных отделах рук и плечевом поясе, атрофий в мышцах ног в сочетании с нижним спастическим парапарезом
 - при развитии у пациента дизартрии (нарушений речи) и дисфагии (нарушений глотания)
 - при появлении у пациента крампи (болезненных мышечных сокращений)
- Диагностические критерии БАС всемирной организации неврологов (1998):
- поражение (дегенерация) нижнего мотонейрона, доказанное клинически, электрофизиологически или морфологически

- поражение (дегенерация) верхнего мотонейрона по данным клинической картины
- прогрессирующее развитие субъективных и объективных признаков заболевания на одном уровне поражения центральной нервной системы или распространение их на другие уровни, определяемое по данным анамнеза или обследования

При этом необходимо исключить иные возможные причины дегенерации нижнего и верхнего мотонейронов.

Диагностические критерии БАС:

Клинически достоверный БАС диагностируется:

- при наличии клинических признаков поражения верхнего мотонейрона (например, спастический парапарез) и нижнего мотонейрона на бульбарном и, как минимум, на двух спинальных уровнях (поражение рук, ног)

или

- при наличии клинических признаков поражения верхнего мотонейрона на двух спинальных уровнях и нижнего на трех спинальных уровнях

Клинически вероятный БАС диагностируется:

- при поражении верхнего и нижнего мотонейронов как минимум на двух уровнях центральной нервной системы

и

- при наличии симптомов поражения верхнего мотонейрона выше уровней поражения нижнего мотонейрона

Клинически возможный БАС:

- симптомы нижнего мотонейрона плюс симптомы верхнего мотонейрона в 1 регионе тела

или

- симптомы верхнего мотонейрона в 2 или 3 регионах тела, такие как мономелический БАС (проявления БАС в одной конечности), прогрессирующий бульбарный паралич

Подозрение на БАС:

- при наличии симптомов поражения нижнего мотонейрона в 2 или 3 регионах, таких как прогрессирующая мышечная атрофия или другие двигательные симптомы

NB!!! Регионы тела подразделяются на:

- орально-лицевой
- брахиальный
- круральный
- торакальный
- туловищный

Критерии подтверждения БАС:

- фасцикуляции в одной или более областях
- сочетание признаков бульбарного и псевдобульбарного паралича
- быстрое прогрессирование с развитием летального исхода в течение нескольких лет
- отсутствие глазодвигательных, тазовых, зрительных нарушений, падений

чувствительности

- немиотомным распределением мышечной слабости (например, одновременное развитие слабости в двуглавой мышце плеча и дельтовидной мышце; обе иннервируются одним спинномозговым сегментом, хотя и различными двигательными нервами)

- отсутствие признаков одновременного поражения верхнего и нижнего мотонейронов в одном спинномозговом сегменте

- нерегionalное распределение мышечной слабости (например, если сначала парез развился в правой руке, обычно в дальнейшем вовлекается в процесс правая нога или левая рука, но не левая нога)

- необычное течение заболевания во времени (для БАС не характерно начало до 35 лет, продолжительность более 5 лет, отсутствие бульбарных нарушений после одного года болезни, указания на ремиссии)

Критерии исключения БАС

Для диагностики бокового амиотрофического склероза необходимо отсутствие:

- сенсорных расстройств, в первую очередь падений чувствительности (возможны парестезии и боли)
- тазовых расстройств - нарушений мочеиспускания и дефекации (их присоединение

возможно на конечных стадиях заболевания)

- зрительных нарушений
- вегетативных нарушений
- болезни Паркинсона
- деменции альцгеймеровского типа
- синдромов, похожих на БАС

ЭМГ (электромиография) помогает в подтверждении клинических данных и находок.

Характерные изменения и находки на ЭМГ при БАС:

- фибрилляции и фасцикуляции в мышцах верхних и нижних конечностей, или в конечностях и области головы
- уменьшение количества двигательных единиц и увеличение амплитуды и длительности потенциала действия двигательных единиц
- нормальная скорость проведения в нервах, иннервирующих мало пораженные мышцы, и снижения скорости проведения в нервах, иннервирующих тяжело пораженные мышцы (скорость должна быть не менее 70% от нормальной величины)
- нормальная электрическая возбудимость и скорость проведения импульса по волокнам чувствительных нервов

Дифференциальный диагноз БАС (синдромы похожие на БАС):

- Спондилогенная шейная миелопатия.
- Опухоли краниовертебральной области и спинного мозга.
- Краниовертебральные аномалии.
- Сирингомиелия.
- Подострая комбинированная дегенерация спинного мозга при недостаточности витамина В12.
- Семейный спастический парализ Штрюмпеля.
- Прогрессирующие спинальные амиотрофии.
- Постполиомиелитический синдром.
- Интоксикации свинцом, ртутью, марганцем.
- Недостаточность гексозаминидазы типа А у взрослых при ганглиозидозе GM2.
- Диабетическая амиотрофия.
- Мультифокальная моторная невропатия с блоками проведения.
- Болезнь Крейтцфельда-Якоба.
- Паранеопластический синдром, в частности при лимфогранулематозе и злокачественной лимфоме.
- Синдром БАС при парапротеинемии.
- Аксональная нейропатия при болезни Лайма (Лайм-боррелиозе).
- Лучевая миопатия.
- Синдром Гийена-Барре.
- Миастения.
- Рассеянный склероз.
- ОНМК.
- Эндокринопатии (тиреотоксикоз, гиперпаратиреоз, диабетическая амиотрофия).
- Синдром мальабсорбции.
- Доброкачественные фасцикуляции, т.е. фасцикуляции, продолжающиеся годами без признаков поражения двигательной системы.

- Нейроинфекции (полиомиелит, бруцеллез, эпидемический энцефалит, клещевой энцефалит, нейросифилис, болезнь Лайма).
- Первичный боковой склероз.

ЛЕЧЕНИЕ

Эффективного лечения заболевания не существует. Единственный препарат, ингибитор высвобождения глутамата рилузол (Рилутек), отодвигает летальный исход на 2 – 4 месяца. Его назначают по 50 мг два раза в день.

Основу лечения составляет симптоматическая терапия:

- Лечебная гимнастика.
- Физическая активность. Пациент должен по мере своих возможностей поддерживать физическую активность. По мере прогрессирования заболевания возникает необходимость в кресле-каталке и других специальных приспособлениях.
- Диета. Дисфагия создаёт опасность попадания пищи в дыхательные пути
- Иногда возникает необходимость в питании через зонд или в гастростомии.
- Применение ортопедических приспособлений: шейного воротника, различных шин, устройств для захвата предметов.
- При крампи (болезненным мышечных спазмах): хинина сульфат 200 мг два раза в день, или фенитоин (Дифенин) 200–300 мг/сут, или карбамазепин (Финлепсин, Тегретол,) 200–400 мг/сут, и/или витамин Е 400 мг два раза в день, а также препараты магния, верапамил (Изоптин).
- При спастичности: баклофен (Баклосан) 10 – 80 мг/сут, или тизанидин (Сирдалуд) 6 – 24 мг/сут, а также клоназепам 1 – 4 мг/сут, или мемантин 10 – 60 мг/сут.
- При слюнотечении атропин 0,25 – 0,75 мг три раза в день, или гиосцин (Бускопан) 10 мг три раза в день.
- При невозможности приема пищи вследствие нарушения глотания накладывают гастростому или вводят назогастральный зонд. Раннее проведение чрезкожной эндоскопической гастростомии продлевает жизнь пациентов в среднем на 6 месяцев.
- При болевых синдромах используют весь арсенал анальгетиков. В том числе на конечных стадиях наркотические анальгетики.
- Иногда некоторое временное улучшение приносят антихолинэстеразные препараты (неостигмина метилсульфат - прозерин).
- Церебролизин в высоких дозах (10-30 мл в/в капельно 10 дней повторными курсами). Существует ряд небольших исследований, показывающих нейропротективную эффективность церебролизина при БАС.
- Антидепрессанты: Серталин 50 мг/день или Паксил 20 мг/день или Амитриптилин 75-150 мг/день (препарат дешевле, но имеет более выраженные побочные действия; часть больных БАС предпочитает именно его как раз из-за побочных действий – он вызывает сухость во рту, соответственно уменьшает гиперсаливацию (слюнотечение), часто мучающую больных БАС).
- При появлении дыхательных нарушений: искусственная вентиляция легких в условиях стационаров, как правило, не проводится, но некоторые больные приобретают портативные приборы ИВЛ и проводят ИВЛ в домашних условиях.
- Ведутся разработки к применению гормона роста, нейротрофических факторов при БАС.
- Последнее время активно ведутся разработки лечения стволовыми клетками. Этот метод обещает быть перспективным, но все же пока находится на стадии научных экспериментов.

ПРОГНОЗ

•Боковой амиотрофический склероз является фатальным заболеванием. Средняя продолжительность жизни больных БАС 3 – 5 лет, тем не менее, 30% больных живут 5 лет, а около 10 – 20% живут более 10 лет от начала заболевания.

•Неблагоприятные прогностические признаки – пожилой возраст и бульбарные нарушения (после появления последних больные живут не более 1 – 3 лет).

ПРОФИЛАКТИКА

Специфическая профилактика отсутствует.

СИРИНГОМИЕЛИЯ

Сирингомиелией называют хроническое заболевание, характеризующееся образованием полостей по длиннику спинного мозга (syrings - полость, myelon - спинной мозг - греч.). Иногда эти полости сообщаются с полостью центрального канала, который в ряде случаев является расширенным, и тогда заболевание обозначается термином «гидромиелия» (hydromyelia). При распространении патологического процесса вверх на мозговой ствол говорят о сирингобульбии (syringobulbia).

Сирингомиелия является одним из распространенных заболеваний ЦНС.

Установлено, что основными патологоанатомическими изменениями при сирингомиелии являются полости и разрастания глиозной ткани, образовавшиеся в спинном мозге вследствие распада глиозных разрастаний. Глиозные разрастания, располагаясь в центральных отделах спинного и продолговатого мозга, могут существовать на большом протяжении без одновременного образования полости, или же в них образуются вторичные размягчения. Это и послужило основанием для второго названия сирингомиелии - спинальный глиоз или глиоматоз (gliosis, gliomatosis spinalis). Локализация процесса в преобладающем большинстве случаев - шейный и верхнегрудной отделы, и мозг в этой области соответственно расположению кистозной полости обычно представляется вздутым и флюктуирующим. Кистозная полость, чаще всего неправильной формы или щелевидная, располагается в сером веществе задних рогов, захватывает заднюю спайку, простираясь нередко в область боковых, а иногда и передних рогов.

Большинство ученых до 50-х годов считали, что в основе сирингомиелии лежит дефект эмбрионального развития нервной системы в виде «дизрафии», под которой понимают задержку образования заднего шва в месте смыкания половин медуллярной трубки, сопровождающуюся неправильным созреванием глии, клеточные элементы которой сохраняют эмбриональную способность к росту.

Клиника сирингомиелии

Спинальный глиоматоз и сирингомиелитическая полость соответственно своей локализации в преобладающем большинстве случаев вызывают деструкцию сегментарного аппарата спинного мозга в области шейного утолщения и несколько выше его, что проявляется следующей триадой сегментарных симптомов, характерных для этого заболевания.

1. Диссоциированное выпадение болевой и температурной чувствительности в области рук и верхней части туловища при сохранности тактильной и мышечно-суставной в форме «куртки», «полукуртки» вследствие поражения задних рогов. Нередко обнаруживают рубцы от ожогов и в результате обморожения. Часто соответственно пораженным сегментам спинного мозга возникают парестезии, ощущение онемения, жжения, холода в том или ином участке тела. Нередко первым проявлением заболевания являются боли, захватывающие более или

менее значительные области.

2. По мере вовлечения в процесс передних рогов возникают атрофические парезы верхних конечностей со снижением рефлексов, которые чаще всего начинаются с мелких мышц кисти (иннервируемых C_vn-Th_i сегментами), с западением межкостных промежутков, тенара и гипотенара. Кисть принимает вид когтеобразной или обезьяньей лапы.

3. Вегетативно-трофические расстройства в области верхних конечностей и верхней части туловища вследствие поражения боковых рогов проявляются в виде акроцианоза, повышенной потливости, патологического дермографизма. На коже и ногтях обнаруживаются атрофические и дистрофические изменения, ногти становятся матовыми и ломкими, возникают безболезненные панариции. Характерны трофические изменения костей и суставов - нейродистрофическая остео- и артропатия.

Наблюдается частое прогрессирование врожденных деформаций, например, кифосколиоза с образованием реберного горба, искривлений пальцев и др. Кости верхних конечностей подвергаются остеопорозу, что иногда сопровождается переломами, возникающими под влиянием небольших травм. Нередко происходит разрастание костей и мягких тканей (хейромегалия). Из суставов наиболее часто страдают локтевой, а затем плечевой и лучезапястный; возникают костные разрастания в периартикулярной ткани, суставы деформированы, увеличены в размерах. Иногда развиваются внутрисуставные переломы, что, помимо деформации, сопровождается появлением хруста при движении. Часто при отсутствии клинических симптомов поражение костей и суставов выявляется рентгенологически.

В процессе прогрессирования глиоматоза и кистообразования может проявляться симптоматика поражения проводникового аппарата спинного мозга с возникновением центральных парезов нижних конечностей, проводниковых расстройств чувствительности, тазовых нарушений и т. д.

Соответственно более редким локализациям сирингомиелической кисты и глиоматоза наблюдаются следующие атипичные формы заболевания, с проявлением соответствующей сегментарной симптоматики: дорсолумбальная, пояснично-крестцовая и сирингомиелия, связанная с двумя очагами.

Сирингобульбия

Нередко патологический процесс при сирингомиелии распространяется на каудальный отдел мозгового ствола и в клинической картине заболевания появляются соответствующие симптомы. Этот симптомокомплекс получил название сирингобульбии. В редких случаях он может проявляться в изолированном виде, т. е. без спинальных симптомов. Симптоматика в определенной стадии заболевания обычно односторонняя. Характерны расстройства поверхностной чувствительности исключительно или преимущественно в латеральных отделах лица (наружные зоны Зельдера). Двигательные нарушения проявляются в виде бульварных симптомов - парезов языка (атрофия, иногда фибриллярные подергивания), глотки, гортани и мягкого неба (нарушение фонации, глотания, артикуляции). Эти расстройства связаны с поражением каудального отдела ядра спинномозгового корешка тройничного нерва и обоюдного ядра. В отдельных случаях возникает симптоматика поражения более высоких уровней мозгового ствола, обычно в связи с вовлечением ядер VIII пары черепных нервов: ротаторный или горизонтально-ротаторный нистагм, снижение слуха, головокружение. Описаны парезы лицевого нерва и даже изменения со стороны зрительного нерва - атрофии и застойные соски, что связывается с гидроцефалией. Возможны нарушения психики: снижение памяти, внимания и критики к своему состоянию, затруднения абстрактного мышления.

Заболевание начинается в молодом возрасте (возможно, в детстве и первые симптомы остаются незамеченными), развивается постепенно и обычно распознается в возрасте 20-40 лет. Возможны частичные ремиссии, больные долго сохраняют трудоспособность, но прогноз в отношении выздоровления плохой. По течению можно выделить медленно прогрессирующие (обычно более легкие формы заболевания) и относительно быстро прогрессирующие, более тяжелые формы. В последних случаях в течение нескольких лет возникает инвалидизация больного. Как правило, это относится к больным с выраженными расстройствами чувствительных, двигательных и вегетативно-трофических функций.

Диагноз синингомиелии

Диагноз синингомиелии основывается прежде всего на сочетании сегментарно-диссоциированных нарушений чувствительности с дизрафическим статусом. Также весьма характерно наличие периферических парезов на том же уровне поражения, что и расстройства чувствительности, а также вегетативно-трофических нарушений. Присоединение по мере течения заболевания легких пирамидных симптомов и проводниковых расстройств чувствительности не противоречит диагнозу синингомиелии. Для синингомиелии патогномоничны рентгенологические изменения со стороны костей (обычно руки) в виде сочетания атрофического и гипертрофического процессов. Изменения спинномозговой жидкости не характерны для синингомиелии (жидкость нормальная или отмечаются явления легкой белково-клеточной диссоциации, иногда жидкость разведена).

Дифференциальный диагноз обычно приходится проводить с дискогенной цервикальной миелопатией, боковым амиотрофическим склерозом, интрамедуллярной опухолью, невритом плечевого сплетения, акроостеолитом, а в районах, неблагополучных по проказе - с нервной формой проказы.

Лечение синингомиелии

Для лечения синингомиелии применяют следующие методы.

1. Симптоматические средства (в основном болеутоляющие и тонизирующие нервную систему).

2. Рентгенотерапия, предложенная Raymond в 1905 г., которую назначают обычно на протяжении заболевания повторными курсами с промежутками от 6 мес до нескольких лет. Хотя этот метод лечения и получил большое распространение и многие авторы указывают на определенный эффект этого лечения в ранних стадиях заболевания (особенно в отношении противоболевого воздействия), другие авторы проявляют большую сдержанность в оценке эффективности лечения и даже считают его по существу неэффективным (за исключением случаев, где имеется не истинная синингомиелия, а интрамедуллярные опухоли с кистообразованием [Voman, Jivanainen, 1967]. С этой же целью применялось излучение лазера на пораженные сегменты спинного мозга [Шакирова Т. М., Буратова З. В., 1970].

3. Оперативное вмешательство, направленное на уничтожение или уменьшение компрессии спинного мозга за счет эвакуации кистозной жидкости из синингомиелитической полости и предотвращение повторного скопления жидкости в этой полости в послеоперационном периоде. Из двух основных морфологических особенностей синингомиелии - глиоза, или нерезко выраженной пролиферации поддерживающих глиальных клеток, и кистообразования - только последнее может быть объектом хирургического вмешательства.

Начиная с пятидесятих годов настоящего столетия в литературе начинают появляться многочисленные сообщения,, касающиеся так называемой гидродинамической теории развития

сирингомиелии, сформулированной Gardner с соавт. (1957, 1977), в той или иной мере получившей подтверждение в наблюдениях других авторов. Согласно этой гипотезе, в основе ряда патологических процессов в области задней черепной ямки лежит патология формирования мембран заднего мозга с развитием атрезии дренирующих отверстий желудочковой системы (отверстий Мажанди и Лушки) в эмбриональном периоде развития организма, с расширением нейронной трубки; при этом развивается окклюзионная гидроцефалия с расширением спинальной трубки за счет переполнения ее ликвором (гидроцефалия).

Периодически возникающее в желудочковой системе пульсирующее повышение давления как следствие артериальной пульсации хориоидальных сплетений передается на мембрану, укрывающую выход центрального канала спинного мозга, и на стенки этого канала, что способствует развитию гидромиелии и сирингомиелитической полости как дивертикула гидромиелии. Иначе говоря, пульсовая ликворная волна (увеличение пульсового давления в полости IV желудочка) в периоде сердечной систолы может «туннелизовать» верхний отдел центрального канала спинного мозга.

Между образовавшейся полостью и IV желудочком устанавливается сообщение. Сирингомиелитическая полость в виде дивертикула может затем отграничиться от гидромиелитически расширенного центрального канала. С течением времени сирингомиелитическая полость вследствие давления жидкости окружается глиальным валом.

Последующее развитие этой идеи привело к мысли о том, что в основе гидромиелии и сирингомиелии, аномалии Арнольда - Киари, при которой имеется выраженное опущение миндалин (их эктопия), синдрома Денди - Уокера лежит сходный механизм, заключающийся в нарушении процесса формирования дренирующих отверстий из нейральной трубки в субарахноидальное пространство в периоде эмбриональной жизни.

Следствием этих воззрений явилось предложение при выполнении оперативного вмешательства по поводу сирингомиелии не только раскрыть кистозную полость, но и выполнить декомпрессию в шейно-затылочной области с вскрытием полости IV желудочка и разъединением всех сращений, блокирующих отток ликвора из IV желудочка (в первую очередь в области отверстия Мажанди). Это принципиально новое оперативное вмешательство было выполнено у многих больных Гарднером и другими учеными, при этом непосредственное улучшение было достигнуто примерно у 3/4 оперированных больных. Однако гидродинамическая теория не может считаться универсальной для всех случаев сирингомиелии, в настоящее время еще трудно высказаться определенно о ее достоверности.

3. Объекты исследования, оборудование, материалы и наглядные пособия

1. Демонстрационные материалы, включенные в обучающую программу (таблицы, схемы).
2. Тесты первого уровня для определения исходного уровня знаний студентов, тесты второго уровня для оценки конечного уровня знаний.
4. Тематические больные.
5. Ситуационные задачи и эталоны ответов к ним.

4. Задание на работу (рабочее задание)

4.1. Перед занятием по данной теме студент должен изучить соответствующие разделы по тематике занятия, чтобы написать тесты 1 уровня:

- Клиника и диагностика нервно-мышечных заболеваний;
- Клиника и диагностика дегенеративных заболеваний нервной системы;
- Болезни Альцгеймера,
- БАС,
- Сирингомиелии.

4.2. В процессе занятия студент должен исследовать пациентов и овладеть практическими навыками определения неврологического статуса у пациентов с нервно-мышечными заболеваниями и дегенеративными заболеваниями нервной системы.

4.3. Итогом занятия должно быть знание:

- 1) Физикальных методов исследования функций мышц, нервно-мышечной передачи, невралгических и спинальных патофизиологических механизмов развития данной группы заболеваний;
- 2) Генетических аспектов развития отдельных нозологических форм и способов анализа генетических факторов в их развитии;
- 3) основных симптомов и синдромов поражения изучаемых структур нервной системы;

Умение:

1. Провести расспрос и собрать анамнез у неврологического больного при мышечных, нервно-мышечных заболеваниях, миастении и миастеноподобных синдромах.
2. Обобщить полученную информацию и поставить топический диагноз;
3. Составить план обследования неврологического больного.

Студент должен отвечать на вопросы, решать тесты 2 уровня и клинические ситуационные задачи.

5. Ход занятия

I Этап. Проверка исходного уровня знаний студентов проводится с помощью тестов 1-го уровня в форме письменного ответа на конкретные вопросы по теме.

II Этап. Разбор основных положений темы (характерные жалобы больных, механизм их возникновения, особенности анамнеза, клинические методы исследования). Устный опрос, ответы на вопросы самоконтроля.

III Этап. Клинический разбор больного. Выявление и детализация жалоб больного, сбор анамнеза. Общий осмотр больного и выявление характерных проявлений дегенеративных заболеваний нервной системы;

IV Этап. Работа студентов с тематическими больными (1:1), отработка практических умений. Преподаватель поочередно контролирует студентов.

V Этап. Контроль конечного уровня знаний студентов осуществляется с помощью тестов второго уровня и решения клинических задач.

В заключение занятия выставляется оценка, дается домашнее задание с установкой основной цели и указывается литература, необходимая для подготовки.

6. Содержание отчета

Карта курации пациента, тесты 2 уровня, решение клинических задач.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Неврология и нейрохирургия: учебник. В 2 томах. Том 1. Неврология. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 624 с.: ил.

- <http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970426043.html?SSr=17013354302031c42a27570>
2. Неврология и нейрохирургия: учебник. В 2 томах. Том 2. Нейрохирургия. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 424 с.: ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970426050.html?SSr=17013354302031c42a27570>
3. Нейрохирургия: учебник. Можаяев С.В., Скоромец А.А., Скоромец Т.А. - 2-е изд., перераб. и доп. 2009. - 480 с.: ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970409220.html?SSr=17013354302031c42a27570>
4. А.С. Никифоров, Е.И. Гусев. Общая неврология : учебное пособие. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 720 с. : ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970405154.html?SSr=17013354302031c42a27570>
5. А. С. Никифоров, Е. И. Гусев. Общая неврология / А. С. Никифоров, Е. И. Гусев. - 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 704 с. : ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970426616.html?SSr=17013354302031c42a27570>
6. Функционально-клиническая анатомия головного мозга : учебное пособие / И. В. Гайворонский, А. И. Гайворонский, С. Е. Байбаков.- СПб. : СпецЛит, 2010. - 216 с.: ил
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785299004328.html?SSr=17013354302031c42a27570>
7. Церебральный инсульт. Нейровизуализация в диагностике и оценке эффективности различных методов лечения: атлас исследований. Новикова Л.Б., Сайфуллина Э.И., Скоромец А.А. 2012. - 152 с.: ил.
<http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970421871.html?SSr=17013354302031c42a27570>
8. Триумфов, А.В. Топическая диагностика заболеваний нервной системы : краткое руководство / А. В. Триумфов .— 15-е изд. — М. : МЕДпресс-информ, 2007 .— 264 с. : ил. (2 шт)
9. Баркер, Barker R.A. Наглядная неврология / Р. Баркер, С. Барази, М.Нил;пер. пер. с англ. Левицкого Г.Н.; под ред.Скворцовой В.И. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005 .— 136с. — (Экзамен на отлично) (29 шт.).

Клиническое практическое №19.
Введение в медицинскую генетику. Хромосомные болезни.

Цель клинического практического занятия и его учебно-целевые задачи.

Цель: Опираясь на знания по генетике, полученные на курсе биологии, основных метаболических систем, изученных на курсе биохимии, и отдельных разделов микробиологии, знаний и навыков клинического обследования больного, полученных при изучении пропедевтики внутренних болезней, сформировать умения, необходимые для выявления и оценки клинических симптомов фенотипических генетических нарушений, помня, что генетически обусловленные синдромы могут проявляться в различные возрастные периоды. Изучить фенотипические различия, связанные с различной пенетрантностью и экспрессивностью генов, возможностью проявлений мозаичности. Умение собрать генетический семейный анамнез и построить генеалогическую карту.

Учебно-целевые задачи:

1. Обсудить современное представление о геноме человека и его роли в реализации наследственности и изменчивости, понятие о мутациях и их роли в возникновении наследственной и спонтанной (спорадической) генетической патологии.
2. Рассмотреть основные понятия медицинской генетики.
3. Рассмотреть стигмы дизэмбриогенеза по различным системам и органам.
4. Изучить принципы сбора генетического анамнеза и составления родословных.
5. Изучить принципы профилактики генетической (наследственной) патологии.

Принципы организации медико-генетического консультирования.

6. Изучить неинвазивные и инвазивные методы изучения генетических аномалий эмбриона и плода на разных стадиях развития.
7. Рассмотреть закономерности наследования менделирующих и неменделирующих признаков у человека.
8. Обсудить законы наследования на уровне моногенных, полигенных, хромосомных нарушений, закономерности их накопления и передачи.
9. Рассмотреть природу и закономерности развития мультифакториальной патологии.
10. Изучение основных симптомов и синдромов поражения структур нервной системы при наследственных заболеваниях.
11. Изучение основных дополнительных методов обследования больных при подозрении на генетическое заболевание.
12. Обучение выявлению симптомов поражения нервной системы, других систем организма и их сочетаниям, алгоритму постановки диагноза;
13. Обучение алгоритму составления плана обследования больных и их родственников при подозрении на генетическое заболевание.
14. Изучение алгоритма оценки результатов основных дополнительных методов обследования, показаний и противопоказаний к проведению дополнительных клинических и параклинических методов исследования:

2. Общие положения (теоретические сведения).

Введение в медицинскую генетику

ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ

АНОМАЛИИ ПОЛОВЫХ ХРОМОСОМ

Синдром Шерешевского-Тёрнера

Синдром Клайнфельтера
Синдром трисомии X
АНОМАЛИИ АУТОСОМ
Синдром Дауна
Аномалии аутосом групп D и E
Синдром Эдвардса
Синдром Патау
Синдром Вольфа-Хиршхорна
Синдром кошачьего крика
Нейрофиброматоз
Ретинобластома
Синдром (болезнь) Марфана
Синдром Элерса-Данлоса
Болезнь Виллебранда

ВВЕДЕНИЕ В МЕДИЦИНСКУЮ ГЕНЕТИКУ

Относительный рост доли генетически обусловленной патологии в структуре заболеваемости, смертности, синдромах социальной дизадаптации в настоящее время связан с быстрым прогрессом диагностических возможностей. Наследственная изменчивость человека обуславливает бесконечные индивидуальные различия, выраженные в вариантах нормальных признаков, а также развитие заболеваний, возникновение которых строго предсказано генетически (наследственные заболевания) и заболеваний, к развитию которых существует генетическая предрасположенность, реализующаяся лишь при вмешательстве дополнительных факторов. Сейчас известно более 4.000 нозологических форм наследственных болезней. Если в большинстве своем моногенные болезни - относительно редкие состояния, то практически все известные заболевания человека имеют ту или иную степень участия генетических факторов. Понимание механизмов генетического контроля метаболических процессов дополняет представления об этиологии и патогенезе не только многих наследственных заболеваний, но и состояний, определяющих предрасположенность к наиболее частым болезням человека, чувствительность к различным неблагоприятным факторам окружающей среды. Значение генетических факторов устанавливается для возрастающего числа заболеваний человека. Сейчас ясно, что большое количество распространенных заболеваний человека - инсульт, инфаркт, сахарный диабет, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, эпилепсия, онкологические заболевания - развиваются на фоне определенных нарушений функционирования генома. Предрасположенность к этим заболеваниям, как правило, определяется комплексом генов, а точнее - определенным набором аллельных состояний этих генов, которые не жестко детерминируют развитие болезни, а определяют риск ее возникновения при соприкосновении с определенными внешними факторами, выступающими зачастую в роли триггеров патологического процесса. Большая работа проводится по оценке риска развития того или иного заболевания в зависимости от генотипа индивидуума и наличия определенных внешних факторов. Клинически разнообразные признаки дизморфогенеза, являющиеся составной частью многих наследственных и врожденных болезней, могут не нарушать функцию того органа, к которому они относятся. Эти проявления могут относиться к микроаномалиям развития или к врожденным морфогенетическим вариантам, т.е. быть неспецифическими признаками эмбрионального дисморфогенеза, отражать какие-либо отклонения в развитии, либо наследственную патологию, либо отклонения, вызванные тератогенными факторами. Врожденные морфогенетические варианты встречаются у здоровых людей, но наличие нескольких признаков указывает на необходимость более внимательного обследования больного на предмет врожденной или наследственной патологии.

Большой вклад клиническая и молекулярная генетика вносят в современную диагностику заболеваний, проведение дифференциального диагноза. Современные методы молекулярной генетики, основанные на полимеразной цепной реакции, позволяют избирательно анализировать состояние определенного гена у конкретного индивидуума, то есть проводить ДНК-диагностику первичного генетического дефекта. Прямое генотипирование мутантных аллелей осуществляется уже для многих сотен моногенных заболеваний, а более чем для 1.000 таких болезней принципиально возможна пренатальная диагностика. Несмотря на то, что очень немногие наследственные заболевания поддаются эффективному лечению, имеется ряд патологических состояний, своевременная диагностика которых позволяют остановить развитие патологического процесса, например, заменяя дефектный белок (фермент) и предупреждая накопление патогенного продукта метаболизма. В связи с этим, современная клиническая генетика в основном ориентирована на предупреждение необратимых нарушений. В первую очередь это относится к моногенным наследственным заболеваниям, развитие которых определяется наличием изменений (мутаций) в структуре ДНК и хромосом. В настоящее время известно около 5.000 различных моногенных болезней. Эти заболевания могут отличаться по типам наследования, однако вся группа в целом характеризуется достаточно жесткой генетической детерминацией развития болезни, ее клинических проявлений, а некоторая гетерогенность ее течения определяется типами мутационных повреждений гена, и, лишь в незначительной степени, факторами окружающей среды.

Большим достижением является развитие **пренатальной диагностики**, позволяющей выявлять генные и хромосомные заболевания до рождения, исследуя клетки амниотической жидкости и крови плода. Современная пренатальная диагностика позволяет выявлять даже те генетические заболевания, молекулярная природа которых пока точно не установлена. Своевременное выявление носителей патогенных мутаций позволяет расширить возможности медико-генетического консультирования, рассчитывать риск развития не только моногенных, но и некоторых полигенных заболеваний, хотя при подавляющем большинстве полигенных заболеваний роль генетических факторов точно не определена, как и механизмы их взаимодействия с экзогенными факторами.

Активно развивается фармакогенетика, на основе которой разрабатываются новые методы терапии для профилактики и лечения тех заболеваний, которые ранее трудно поддавались лечению или считались неизлечимыми. Бурными темпами развивается генотерапия, то есть лечение путем введения фрагментов ДНК с определенной последовательностью в клетки пациента. Этот метод имеет реальные перспективы найти свое место в лечении многих моногенных наследственных заболеваний, позволяя исправлять генный дефект на ранних стадиях патологического процесса. Активно развивается так называемая "соматическая генотерапия", когда гены вводятся в дефектные клетки, приводящие к развитию заболевания. Сейчас более 80% утвержденных для клинических испытаний генотерапевтических проектов связано с лечением онкологических заболеваний и наследственных иммунодефицитных состояний.

Еще одно новое направление использования генетических методов связано с так называемыми "болезнями" нуклеиновых кислот. В процессе жизни человека повреждения молекул ДНК могут возникать не только в его половых клетках, передаваемых следующему поколению, но и в соматических клетках. Повреждения ДНК в соматических тканях часто реализуются в виде определенных заболеваний. В этом плане особое значение имеют вирусные инфекции, особенно эндогенные ретровирусы, способные взаимодействовать с молекулами ДНК, встраиваться в геном человека и менять генетически детерминированную программу развития клетки, что приводит к развитию заболевания. Другим примером болезней, возникающих вследствие "болезни" молекул ДНК в соматических клетках человека, являются онкологические заболевания. Считается доказанным, что запуск и поддержание процесса

канцерогенеза невозможны без нарушения работы определенных генов, число которых в геноме человека составляет не менее двухсот. В большинстве своем эти гены, носящие в своей нормальной форме название "протоонкогенов", а в мутантной форме - "онкогенов", кодируют белки, участвующие в контроле клеточного цикла. При нарушениях этого контроля вследствие генетического повреждения появляется пул активно пролиферирующих клеток, не подчиняющихся внешним сигналам, препятствующим делению клетки. Молекулярно-генетический анализ состояния протоонкогенов в опухолевых клетках позволяет понять этиологию возникновения данной опухоли, составить обоснованный прогноз в отношении ее развития и возможного метастазирования, выбрать индивидуально подобранную стратегию лечения.

Достигнутый в последнее время прогресс в методологии генетического анализа и выход на молекулярный уровень анализа ДНК с картированием генома имеют огромный клинический потенциал, и способствовало появлению термина "новая генетика". Это термин впервые использовал главный редактор журнала "American Journal of Human Genetics" Давид Камингз, подчеркивая возникновение на основе новых методологий принципиально иных подходов к анализу генетической информации и ее клинического значения. Недавно была определена молекулярная природа основных элементов генома человека, построены подробные онтогенетические карты, являющиеся основой для выявления, изоляции и анализа генов.

Развитие клинической генетики в последнее время происходит настолько быстро, что многие врачи не говоря уже о студентах и ординаторах, не успевают осваивать новую информацию. Поэтому план подготовки по неврологии на кафедре неврологии и нейрохирургии Российского государственного медицинского университета было органично соединен с обучением основам клинической генетики. Курс лекций был подготовлен совместно преподавателями кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета и кафедры молекулярной биологии и биотехнологии факультета усовершенствования врачей.

СТРУКТУРА ДНК, РЕПЛИКАЦИЯ, ТРАНСКРИПЦИЯ, ТРАНСЛЯЦИЯ, СТРУКТУРА ГЕНОВ И КОД ПЕРЕДАЧИ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ.

Аминокислотная последовательность и структура всех белков определяется информацией, закодированной в структуре дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Эта информация передается от ДНК через молекулы рибонуклеиновой кислоты (РНК), комплементарной определенным фрагментам ДНК. Создание копии ДНК происходит вследствие процесса репликации, молекулы РНК - транскрипции. Дальнейшее считывание информации с РНК и синтез белка называется трансляцией.

Молекула ДНК состоит из двух закрученных нитей. Основу нити составляют четыре азотистых основания: два пуриновых - аденина (А) и гуанина (Г) и два пиримидиновых - цитозина (Ц) и тимина (Т). Каждый блок (дезоксирибонуклеотид или просто нуклеотид) состоит из азотистого основания, остатков пентозного сахара (2-дезоксирибозы) и фосфорной кислоты. Нуклеотид образуется за счет формирования гликозидной связи между молекулами азотистого основания и сахара, а также возникновения фосфоэфирной связи между молекулами сахара и фосфорной кислоты. Вариативность ДНК определяется последовательностью оснований, расположенных в любом порядке, на сахарофосфатном остове, образуя полинуклеотидную цепь. Фосфат может быть соединен с одной из двух гидроксильных групп дезоксирибозы, которые нумеруются как 3' и 5'. Записывается последовательность ДНК слева направо (5' -> 3') первыми заглавными буквами соответствующих нуклеотидов, являющихся одновременно единицами измерения длины молекулы: пары оснований (п.о.), тысячи пар оснований - килобазы (кб), миллионы пар оснований - мегабазы (мб). Размеры ДНК могут меняться в гигантских пределах - от нескольких нуклеотидов до миллиардов пар оснований.

ДНК могут существовать как в виде однонитевых, так и в виде двунитевых молекул. Наиболее устойчивы двунитевые структуры, образованные полностью комплементарными нитями ДНК. Водородные связи между парами нуклеотидов (две для А - Т и три для Г - Ц) достаточно непрочные, так что цепи ДНК могут легко разделяться (денатурация ДНК) и соединяться (гибридизация ДНК) при изменении температурных или солевых условий. В реакцию гибридизации могут вступить только комплементарные друг другу по нуклеотидным последовательностям одноцепочечные молекулы. Две комплементарные цепи ДНК закручиваются относительно оси в противоположной полярности, одна цепь (5' → 3'), другая (3' → 5'). Цепи удерживаются водородными связями между комплементарными основаниями, причем аденин связывается с тиминном (А - Т), а гуанин с цитозином (Г - Ц). Смысловым с генетической точки зрения направлением, в котором записана информация о последовательности аминокислот белка, является направление (5' → 3'). 5' - и 3' - концевые нуклеотиды гена кодируют соответственно первые (N-) и последние (C-) аминокислоты белка. Основания находятся внутри этой структуры, а сахарофосфатный остов - снаружи. Вторичная конформация двухцепочечной ДНК представляет собой правозакрученную двойную спираль.

У человека большая часть ДНК - 3,2 миллиарда пар оснований, присутствует в ядрах клеток в виде 46 хромосом - плотно упакованных скрученных структур. Если хромосомы одной клетки распрямить и вытянуть, сопоставив концы, то получится нить ДНК длиной в два метра. В хромосомах локализовано до 95% ДНК ($6,4 \times 10^8$ пар нуклеотидов). Пять процентов ДНК расположено в митохондриях, и совсем немного ДНК в виде кольцевых молекул - в ядре и цитоплазме (от 150 до 20.000 пар нуклеотидов). Хромосомная ДНК состоит из 50% уникальных последовательностей пар нуклеотидов и 50% повторяющихся. Участки с повторяющимися последовательностями различаются по длине каждого повтора и числу повторов, если повторяющиеся единицы состоят из 2-8 пар нуклеотидов (тандемные участки), и, если они состоят от 10 до 100.000 пар (мини-сателлиты). Что делает эта "покоящаяся" часть генома пока не известно.

В большинстве соматических клеток ДНК представлена в двух копиях - по одной в каждом из гаплоидных наборов из 23 хромосом. Таким образом, в ядрах соматических клеток человека присутствуют 23 пары хромосом, 22 из которых - аутосомы - имеют попарную гомологию друг с другом, одна - X и одна - Y или X - половые хромосомы.

Одной из основных особенностей ДНК является способность к воспроизведению такой же цепи - репликации. Репликация - комплексный процесс, во время которого цепи разъединяются и каждая копируется в новой дочерней нити. Этот процесс происходит при участии фермента ДНК-полимеразы в направлении (5' - 3') с постепенным добавлением четырех дезоксирибонуклеотидных трифосфатов. Они добавляются к комплементарной основе "родительской" цепи. Таким образом, при репликации образуются две идентичные копии оригинальной молекулы.

Конечным продуктом ряда генов являются не белки, а молекулы РНК - транспортные, рибосомальные, ядерные. Рибонуклеиновые кислоты (РНК) по своей структуре сходны с молекулами ДНК. Они также состоят из четырех варьирующих нуклеотидов, соединенных с сахарозно-фосфатным остовом, в котором на месте дезоксирибозы представлена рибоза. Кроме того, в молекулах РНК тимин заменен на урацил. РНК существуют только в однонитевой форме и в клетках присутствуют четыре основных типа этих молекул (рибосомальные, транспортные, матричные и ядерные).

Расшифровка или экспрессия генетической информации, заключенной в молекуле ДНК, осуществляется в соответствии с центральной молекулярно-генетической догмой, согласно которой один ген кодирует одну полипептидную цепь. Первым шагом на пути реализации молекулярной догмы является процесс транскрипции - избирательный синтез молекул РНК, комплементарных определенным участкам ДНК.

Генами называются транскрибируемые участки ДНК, способные реализовываться с образованием функционально активного продукта. По некоторым оценкам, все гены человека занимают не более 15% генома. Многие гены человека повторены в геноме несколько сотен раз и образуют так называемые мультигенные семейства. Подавляющее большинство генов содержат уникальные последовательности, представленных в геноме одной или несколькими копиями. Число генов в геноме человека лежит в диапазоне от 50 до 100 тысяч. Гены могут значительно различаться по длине. Размер одного из самых крупных из известных генов - гена миодистрофии Дюшенна, кодирующего белок дистрофин, составляет 22,5 миллиона пар оснований. Считается, что средние размеры гена человека имеют размеры от 10 до 30 кб. Гены часто отделены друг от друга протяженными промежутками - спейсерами, содержащими в своем составе, наряду с повторяющимися последовательностями ДНК, и уникальные не транскрибируемые последовательности, не являющиеся генами. Для многих генов обнаружены так называемые псевдогены - уникальные, часто тандемно расположенные последовательности, очень сходные с нормальными генами по своей структуре и составу оснований, но в силу присутствия в кодирующих областях ряда мутаций, не способные транскрибироваться или правильно транслироваться с образованием структурно и функционально активного продукта.

Но ДНК состоит не просто из триплетов нуклетотидов, которые кодируют соответствующее количество аминокислот в пептидной цепи белка. На 5' и 3' концах генов имеются специфические триплеты, которые определяют начало (инициацию - ATG) и завершение (терминацию - TAA, TAG или TGA) синтеза белка или мРНК. Также имеются несколько последовательностей различной длины с обоих концов гена, которые определяют структуру не транслируемого участка мРНК. В структуру гена обязательно входят несколько последовательностей: лидерная, предшествующая началу гена 5'-нетранслируемая область, и хвостовая, расположенная на 3'-конце гена. Транскрипция гена начинается с 5'-конца первого экзона, где расположен сайт инициации. Как уже отмечалось, считывание начинается с ATG-триплета, кодирующего метионин. Под понятием "рамка считывания" гена понимают непрерывную кодирующую область, в которой отсутствуют стоп кодоны. Сдвиг рамки считывания или ошибочное прочтение интронных областей генов сопровождается преждевременной терминацией трансляции - мутацией.

Комплементарный синтез РНК по матрице ДНК осуществляет фермент РНК - полимеразы. Информация считывается с антисмысловой цепи (3' -> 5') гена, поскольку последовательность нуклеотидов РНК должна соответствовать смысловой. При этом синтезе образуются молекулы пре-РНК. Транскрипция завершается в области терминатора в 3'-некодирующей части гена. Около 50-70% клеточного синтеза РНК обеспечивается РНК-полимеразой I, ответственной за синтез генов рибосомальной РНК (рРНК). РНК-полимераза II обеспечивает транскрипцию генов, кодирующих белки. На долю этого фермента приходится от 20% до 40% синтеза РНК. РНК-полимераза III участвует в синтезе ядерных и транспортных РНК. На первом этапе РНК полимеразы связывается с двунитевым участком ДНК и расплетает его. После того как первый нуклеотид РНК связывается с сайтом инициации транскрипции, полимеразы начинают продвигаться по нити ДНК в направлении 5'-3', расплетая двойные нити ДНК впереди себя и заплетая их позади. Этот процесс продолжается до достижения терминирующего сигнала. Затем молекулы РНК и фермента высвобождаются, и двойная спираль ДНК полностью восстанавливается. Для правильного начала транскрипции необходимо точное взаимодействие РНК-полимеразы с молекулой ДНК. Этот процесс контролируется еще одним участком гена - промотором - регуляторной последовательностью ДНК размерами около 75 пар оснований в нетранслируемой 5' области гена. Иногда под контролем одного промотора считывается несколько генов с образованием единой первичной пре-РНК. Промоторные области различных генов разнообразны по своему нуклеотидному составу, но почти все содержат последовательность из 7 оснований на расстоянии 19-27

нуклеотидов слева от сайта инициации транскрипции. Это так называемый ТАТА-бокс (блок Хогнесса) обеспечивающий корректное расположение РНК-полимеразы по отношению к стартовому сайту. На расстоянии 70-80 п.о. в направлении 5'-конца от начала транскрипции часто расположена другая консервативная последовательность из 9 п.о. - СААТ-бокс, контролирующая начальное связывание РНК-полимеразы. Мутации в ТАТА- или в СААТ-боксах могут существенно влиять на скорость синтеза РНК. В 5'-нетранслируемой области гена на расстоянии до тысячи пар оснований от начала его кодирующей части могут располагаться другие регуляторные последовательности, так называемые "усилители", способные резко увеличивать продукцию гена за счет увеличения скорости транскрипции. Для некоторых генов найдены участки ДНК, подавляющие транскрипцию ("ослабители"), которые могут блокировать движение РНК-полимеразы.

В дальнейшем молекулы пре-РНК претерпевают достаточно сложную модификацию - процессинг. Процессинг РНК проходит ряд этапов, в которых принимают участие несколько ферментов и других белков ядра. При этом происходят особые изменения на концевых 3' и 5' участках, стабилизирующие молекулу мРНК, и сплайсинг, в результате которого из пре-РНК вырезаются области, комплементарные некодирующим интронам ДНК, а экзоны сшиваются в одну цепь. На границах между экзонами и интронами для этого имеются специальные последовательности, играющие существенную роль в обеспечении точности вырезания интронов и сшивания экзонов. Все интронные последовательности начинаются с динуклеотида GT и заканчиваются динуклеотидом AG, называемыми, соответственно, донорными и акцепторными сайтами сплайсинга. В результате этого процесса образуется молекула информационной, или матричной РНК (мРНК), представляющая собой непрерывную последовательность нуклеотидов, комплементарную только кодирующим участкам гена - экзонам. Ошибка, приводящая к выпадению хотя бы одного основания, делает молекулу мРНК нечитаемой.

Молекулы мРНК в виде рибонуклеопротеиновых гранул выходят из ядра в цитоплазму и соединяются с рибосомами, где происходит процесс трансляции - синтез полипептидной цепи. Трансляция мРНК происходит в точном соответствии с генетическим кодом: кодон из трех нуклеотидов РНК соответствует определенной аминокислоте или сигналу начала/завершения синтеза полипептидной цепи. Молекула тРНК избирательно транспортирует одну аминокислоту соответственно своему антикодону, состоящему также из трех нуклеотидов. Каждой из 20 аминокислот, обнаруженных в белках, соответствует, по крайней мере, одна тРНК, для некоторых аминокислот известно несколько тРНК. Прохождение мРНК по рибосоме сопровождается приближением к рибонуклеопротеидному комплексу той тРНК, у которой последовательность нуклеотидов в антикодоне комплементарна кодирующему триплету мРНК. Между аминокислотами соседних тРНК образуются пептидные связи, и таким образом осуществляется нарастание полипептидной цепи белка. Считывание информации с мРНК при трансляции начинается не с первого нуклеотида, а с первого кодона - AUG, который носит название иницирующего. Этот триплет кодирует метионин, который включается первым при трансляции в любой белок. В дальнейшем метионин часто отщепляется от полипептидной цепи еще до завершения процесса трансляции. Таким образом, иницирующий AUG - кодон является только сигналом к началу трансляции. Сигналом к завершению трансляции служит один из трех стоп-кодонов - UAA, UAG или UGA. В некоторых случаях информация с молекул РНК может обратно транскрибироваться в молекулы ДНК, что называется обратной транскрипцией. При обратной транскрипции мРНК образуется молекулы комплементарной ДНК - кДНК, в которой представлена та или иная часть смысловой кодирующей последовательности гена. Открытие гена обязательно сопровождается изоляцией и расшифровкой нуклеотидной последовательности полимеразной кДНК. Ферменты, осуществляющие комплементарный синтез ДНК называются ДНК-полимеразами. Этот процесс

лежит в основе одного из наиболее часто используемых сейчас методов молекулярной генетики - полимеразной цепной реакции (ПЦР). В настоящее время выявлены три различные формы ДНК-полимераз, все они обладают синтезирующей активностью и способны удлинять цепи ДНК в направлении 5' - 3', последовательно наращивая по одному нуклеотиду к 3'-ОН концу, причем точность синтеза определяется специфичностью спаривания оснований. Ключевым моментом для работы ДНК-полимеразы является наличие односторонней матричной ДНК и двунитевого остатка в качестве затравки для синтеза. Кроме того, в среде должны присутствовать четыре типа предшественников ДНК дезокситрифосфатов.

Генетический код обладает рядом свойств - код триплетный, линейный, универсальный, кодоны не перекрываются. Еще одним свойством кода является то, что все аминокислоты, за исключением одной, кодируются несколькими вариантами триплетов, причем триплеты, кодирующие одну и ту же аминокислоту, как правило, различаются по третьему нуклеотиду в кодоне. Еще одно свойство генетического кода - универсальность у всех живых существ - является основой для генно-инженерных методов.

В последнее время накапливается все больше данных о нарушении главного правила генетики "один ген - один белок". Много белков образуется при соединении различных субъединиц, которые могут кодироваться в разных генах на разных хромосомах.

Первое успешное лечение методами генотерапии было осуществлено в 1990 г в Бетезде (США) в отношении одной из моногенных форм наследственного иммунодефицита, обусловленного недостаточностью аденозиндезаминазы (АОА). При отсутствии этого фермента в крови пациентов накапливается 2-дезоксиаденозин, который препятствует нормальному созреванию Т- и В-лимфоцитов, что и приводит к развитию сложного, комбинированного иммунодефицита. Четырехлетней девочке, страдающей этим редким (1:100.000) аутосомно-рецессивным заболеванием, были пересажены ее собственные лимфоциты, в которые предварительно в условиях культивирования вводили в составе ретровирусного вектора нормальный ген АОА и маркерный бактериальный ген, обеспечивающий устойчивость модифицированных клеток к кеомицину и, следовательно, возможность их отбора на селективной среде. Лечебный эффект наблюдали в течение нескольких месяцев, после чего процедуру повторяли с интервалом в 3-5 месяцев. На протяжении трех лет терапии в общей сложности было проведено 23 внутривенных трансфузии АОА-трансформированных Т-лимфоцитов. В результате лечения состояние пациентки настолько улучшилось, что она смогла вести нормальный образ жизни и не бояться случайных инфекций. Столь же успешным оказалось лечение и других подобных пациентов, проводимое в США, Италии, Франции, Великобритании и Японии. Программа генотерапевтического лечения недостаточности по АОА модифицирована в настоящее время таким образом, что в предшественники Т-лимфоцитов - в стволовые клетки, вводится генетическая конструкция, содержащая нормальный ген АОА. При этих условиях получают более пролонгированный эффект от каждой процедуры реинфузии. Недавно появилось сообщение о том, что первые пациенты с данной формой иммунодефицита, участвующие в клинических испытаниях программы генотерапии, имеют настолько хороший иммунологический статус, что уже в течение нескольких лет не нуждаются в повторных реинфузиях модифицированных клеток. Начаты клинические испытания генотерапии семейной гиперхолестеринемии, муковисцидоза, гемофилии В, болезни Гоше. В отношении нескольких десятков других моногенных заболеваний медицинские протоколы клинических испытаний находятся в стадии утверждения.

Целый комплекс программ генной терапии предложен для лечения злокачественных опухолей. В ряде этих программ используется целенаправленное введение в опухолевые ткани "генов-самоубийц", продукция которых обладает цитотоксическим эффектом. Наиболее перспективными в этом плане считаются так называемые условно-летальные гены, кодирующие белки, которые сами по себе не являются токсичными для клеток, но при

взаимодействии с каким-либо веществом могут вызывать их разрушение. Таким является ген тимидинкиназы вируса герпеса, так как тимидинкиназа обладает цитотоксическим эффектом только при взаимодействии с противовирусным препаратом - ганцикловиром. Некоторые схемы лечения основаны на стимуляции с помощью генов противоопухолевого иммунитета. Во многих случаях генотерапия не исключает использования традиционных методов лечения опухолей, но является очень мощным дополнительным средством. Так, перспективными для генотерапии опухолей считаются гены множественной лекарственной устойчивости, повышающие резистентность клеток к широкому спектру химических препаратов. Предварительное введение подобных генов в стволовые клетки пациентов позволяет увеличивать дозы химиотерапевтических препаратов, применяемых при лечении опухолей. На фоне введения генов, обладающих радиопротективным эффектом, удастся проводить более массивную лучевую терапию.

Фармакогенетика - это новый раздел медицинской генетики и клинической фармакологии, изучающий механизмы индивидуальных различий в реакциях организма человека на различные препараты. Это направление в медицинской генетике занимается генетическими механизмами индивидуальной чувствительности к лекарственным средствам, качественными и количественными различиями ответа организма на введение определенного препарата, проблемами восприимчивости и невосприимчивости к лечению, т.е. изучает генетический полиморфизм и значение мутаций в области фармакологически значимых генов. Для ряда препаратов показано, что толерантность к лечению и/или парадоксальные реакции на лечение, включая побочные эффекты, определяются мутациями в генах определенных белков. Например, эффекты ряда антидепрессантов, адrenoблокаторов, иммуномодуляторов зависят от полиморфизма гена цитохрома P450 (CYP II D6). Существенное значение имеет также полиморфизм генов ферментов антиоксидантной защиты, системы ацетилирования и ряда ферментов генов, связанных с метаболизмом препаратов и продуктов их распада. Достижения фармакогенетики позволяют изучить особенности фармакодинамики препаратов, причины индивидуальных дозозависимых эффектов. Реакция организма на введение того или иного препарата также определяет полиморфизм генов белков-мишеней (точка приложения лекарства), белков транспортной системы (как доставляется препарат, как активируется), ферментов метаболизма (как разрушается).

В процессе фармакогенетического анализа используют несколько основных методов: это ДНК-диагностика (био-чипы) и использование биосексоров (гибридизация в реальном времени), определение биологических маркеров, определение метаболических соотношений лекарств и побочных продуктов, активности ферментов, математическое моделирование и статистический анализ. Цель этого анализа заранее определить максимальный позитивный ответ, прогнозировать оптимальное сочетание позитивного клинического действия и минимальных побочных эффектов, своевременно идентифицировать пациентов, резистентных к данному виду лечения. В ближайшее время индивидуальная чувствительность к многим лекарствам будет определяться молекулярно-генетическими методами фармакогенетики.

ОРГАНИЗАЦИЯ И СТРУКТУРА ГЕНОМА, ГЕНЕТИЧЕСКИЕ КАРТЫ.

В настоящее время термин «геном» используется для обозначения полной генетической системы клетки, определяющей характер развития организма и наследственную передачу всех его структурных и функциональных признаков. Геном в современном понимании это не только гаплоидный набор хромосом, но и внехромосомная ДНК, т.е. полный набор, необходимый для формирования и функционирования организма. Общие принципы построения геномов и их структурно-функциональную организацию изучает геномика. Выделяют структурную, функциональную и эволюционную геномику.

Структурная геномика изучает последовательность нуклеотидов в геномах, границы и строение генов, составляет генетические карты организма (физические карты, карты сцепления и т.п.).

Функциональная геномика занимается идентификацией функций каждого гена и участка генома, их взаимодействием в клеточной системе.

Эволюционная геномика изучает эволюцию генов, происхождение генетического полиморфизма.

Процесс эволюции и дифференцировки отдельных видов, как правило, сопровождался накоплением изменений в структуре генома. Это касается количества ДНК, ее упаковки, соотношения и функции кодирующих и не кодирующих нуклеотидных последовательностей. В пределах одного вида основные параметры генома достаточно постоянны, а внутривидовое разнообразие обеспечивается за счет мутационной изменчивости. Структура генома человека, как и других высших эукариот, имеет две основные особенности: 1) наличие большого количества "избыточной" не кодирующей ДНК, назначение и функции которой остаются во многом неясными и 2) очень компактное хранение информации в кодирующих областях генома.

Генетическая информация упакована в хромосомы. Хромосомы варьируют по размерам и структуре. Пары аутосомных хромосом классифицируются в кариотипе от самой большой - 1 до самой маленькой - 22. По структуре хромосомы варьируют в зависимости от позиции центромеры и вида плеч. Если центромера расположена в середине и плечи равны, то хромосома называется метацентрической. Если центромера удалена от центра, то хромосома субметацентрическая, и в ней выделяют короткое плечо, называемое р (от *petite* - маленький), и длинное - q (следующая буква за р в латинской алфавите). Если центромера близка к концу хромосомы, то хромосома называется ацентрической и очень короткое плечо называется сателлитом. В зависимости от размеров хромосомы разделяют на 8 групп: А (от 1 до 3), В (4 и 5), С (от 6 до 12, X-хромосома), D (от 13 до 15), E (от 16 до 18), F (19 и 20), G (21 и 22, Y-хромосома).

В каждой диплоидной клетке с 46 хромосомами содержится около 6 пикограмм ДНК, а общая длина гаплоидного набора составляет $3,5 \times 10^9$ пар нуклеотидов. Основная часть молекул ДНК не несет информации об аминокислотной последовательности белков или РНК. Функции этих участков ДНК неясны, хотя структура некоторых из них изучена подробно. Эта часть ДНК может участвовать в регуляции экспрессии генов и в процессинге РНК, выполнять структурные функции, повышать точность гомологичного спаривания и рекомбинации, способствовать успешной репликации ДНК и, возможно, является носителем принципиально иного генетического кода с неизвестной пока функцией.

Кодирующие и регуляторные области структурных генов наиболее консервативны в процессе эволюции, так как изменения (мутации) в них подвержены жесткому давлению естественного отбора и приводят к нарушению синтеза или функции белка и к развитию патологического состояния, влияющего на жизнеспособности особей, несущих такие мутации. Около 90% генома человека состоит из не кодирующих последовательностей, подобных сателлитным повторам, интронам и спейсерным промежуткам между генами. Эти участки значительно более изменчивы и содержат множество, так называемых, нейтральных мутаций, или полиморфизмов, не имеющих прямого фенотипического выражения и не оказывающих заметного влияния на жизнеспособность или репродуктивные свойства носителей. Эта изменчивость не затрагивает общей структуры генома, определяющей различия между видами. Стабильность структурной организации генома в пределах вида также свидетельствует о важной эволюционной роли не кодирующей ДНК-последовательностей и об их участии в процессах онтогенеза.

В то же время информация очень компактно упакована в ДНК. Одна и та же последовательность ДНК в геноме может кодировать несколько различных белков. Это достигается за счет расположения одних генов в интронных областях других генов ("ген в гене"), а также действия различных, чаще всего тканеспецифических механизмов регуляции транскрипции и сплайсинга. Для многих генов человека показана альтернативная транскрипция - существование не одного, а нескольких промоторов, каждый из которых, как правило, работает в разных типах клеток и обеспечивает инициацию транскрипции с разных сайтов. Образующиеся при этом белковые продукты различаются по N-концевым последовательностям. Еще более широко распространена регуляция экспрессии генов на уровне процессинга РНК. Для очень большого числа генов человека характерным является ткане- и эмбрио-специфический альтернативный сплайсинг - образование разных мРНК за счет различного характера вырезания интронов из одной первичной пре-РНК, синтезируемой в клетках разных тканей. С учетом альтернативной транскрипции и альтернативного сплайсинга с одного гена может образовываться несколько десятков разнообразных продуктов.

Не все гены транскрибируются в определенных тканях. Определенный набор генов, получивших название гены "домашнего хозяйства", экспрессируется во всех типах клеток, независимо от их специализации. Эти гены обеспечивают фундаментальные процессы энергетического обмена, дыхания и др., без которых любая клетка существовать не может. Однако экспрессия большинства генов носит тканеспецифический характер, и процесс онтогенетической дифференцировки определяется набором работающих в данной клетке генов. При изучении молекулярных основ патогенеза какого-либо наследственного заболевания важнейшее значение имеет определение характера экспрессии ответственного за данное заболевание гена

Одной из основных характеристик генома является наличие в нем определенных повторяющихся последовательностей ДНК, составляющих около 36% всего генома человека. В зависимости от длины повторяющихся элементов, числа их копий и характера расположения в геноме условно выделяют сателлитную ДНК, инвертированные повторы, умеренные и низкокопийные повторы. Длина единиц повтора может варьировать от 1-2 до более чем 2.000 пар оснований, число копий также может меняться от десятков до сотен тысяч на геном. Повторы могут быть сгруппированы в кластеры, либо распределены по молекуле ДНК, могут быть сосредоточены только в определенном районе одной хромосомы или в разных. В подавляющем большинстве случаев повторяющиеся последовательности не входят в состав генов и особенно их кодирующих областей, поэтому они не транскрибируются и не реализуются в виде какого-либо продукта.

Около 10% всего генома составляют небольшие сателлитные повторы ДНК, распределенные по всему геному. Большое количество таких последовательностей локализовано в центромерных и в теломерных районах хромосом и в интенсивно окрашивающихся областях, так называемого гетерохроматина. Сателлитные ДНК могут играть важную роль в поддержании структурной организации хромосом, в их спаривании в процессе мейоза и в правильном расхождении хромосом по дочерним клеткам.

Большое внимание уделяется анализу так называемых микросателлитных ДНК повторов. Особенности этих повторов являются их огромное число, разная локализация и достаточно равномерный характер расположения в геноме, высокая индивидуальная вариабельность по числу копий повторов в кластере. Эти свойства, особенно высокая индивидуальная вариабельность копий повторов, позволяют использовать эти последовательности в качестве очень удобных генетических маркеров генома. Именно эти повторы активно сейчас используют для картирования генома. Молекулярный анализ гипервариабельных микросателлитных повторов позволяет проводить идентификацию личности, что имеет большое практическое значение в судебной медицине.

Инвертированные или обращенные повторы занимают около 5% генома человека. Эти повторы состоят из двух одинаковых копий ДНК длиной около 300 пар оснований, ориентированных на разных нитях ДНК в противоположных направлениях. Парные копии лежат на различном расстоянии друг от друга или рядом (палиндромы), их распределение по геному носит случайный характер. Наличие инвертированных повторов обеспечивает нормальный процесс приближения удаленных точек генома для облегчения работы ферментов при репликации и транскрипции.

Наконец, умеренные и низкокопийные повторяющиеся последовательности очень гетерогенны по длине и числу копий и составляют около 20% генома. Короткие умеренные повторы длиной до 500 нуклеотидов, так называемые элементы типа Sine, могут встречаться в геноме сотни тысяч раз. Число копий более протяженных последовательностей типа Line, длина которых может достигать 2.000 пар оснований, обычно не превышает десяти тысяч. В этих участках расположены несколько сайтов распознавания рестриктаз, что используется при исследовании структуры ДНК.

Повторяющимися последовательностями являются также различные регуляторные элементы генома, и в частности области начала репликации хромосом. Такие повторы расположены в среднем через каждые 40 тысяч пар оснований и повторены в геноме человека около ста тысяч раз.

Структура митохондриального генома человека отличается от структуры хромосомного генома. Митохондриальные гены не содержат интронов и расположены в митохондриальной ДНК (мтДНК) с высокой плотностью, некодирующие участки сведены до минимума. Более 15 лет тому назад была полностью изучена последовательность митохондриального генома, состоящего из 16.569 нуклеотидов (59 генов, 22 из которых - это гены транспортных РНК, 2 гена рибосомальной РНК и 13 белковых генов, кодирующие субъединицы комплексов окислительного фосфорилирования; 56 субъединиц этого комплекса кодируется ядерными генами). К настоящему времени описаны заболевания, связанные с мутациями в митохондриальном геноме. Многие из них развиваются вследствие нарушений в системе окислительного фосфорилирования.

Взаимное расположение различных компонентов генома относительно друг друга заносится в генетические карты. Возможность построения таких карт определяется линейностью молекулы ДНК и относительной стабильностью расположения структурных элементов генома в пределах вида. Существуют различные типы генетических карт, различающиеся по масштабам и единицам измерения расстояний между отдельными элементами. Уже построены цитогенетические карты хромосом, физические карты участков ДНК и генетические карты сцепления, включая карты генов, карты микросателлитных индексных повторов и карты секвенированных последовательностей ДНК. Для полной молекулярной идентификации отдельных элементов генома, то есть определения их границ и нуклеотидной последовательности, необходимо совмещение всех типов карт в местах локализации этих элементов.

Основным методом построения карт сцепления является классический генетический анализ - наследования признаков в родословных. Генетические локусы, расположенные в разных хромосомах, не сцеплены, то есть независимо друг от друга передаются от родителей детям. Это обусловлено случайным характером расхождения негомологичных хромосом в мейозе. Для генов одной хромосомы часто наблюдается тенденция сохранения сочетания определенных аллелей в ряду поколений. Новые комбинации родительских аллелей в зародышевых клетках могут появиться только при кроссинговере, т.е. обмене участками гомолгичных хромосом в процессе их спаривания в мейозе. Вероятность кроссинговера между двумя генами зависит от расстояния между ними. Чем ближе расположены гены, тем вероятность обмена меньше. На картах сцепления расстояние между генами меряют по

вероятности обмена между ними (сантиморганиды или сМ). Одна сМ приблизительно равна 1 миллиону пар нуклеотидных оснований. В то же время частота рекомбинаций зависит от множества других условий. Существуют и особые «горячие» точки, где рекомбинация очень активна, и наоборот, участки, где рекомбинация подавлена (центромеры и теломеры хромосом и др.).

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ГЕНЕТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

ДНК может быть изолирована из любого типа тканей или клеток, содержащих ядра. У человека ДНК обычно выделяют из лейкоцитов крови, для чего собирают от 0,5 до 2-3 мл венозной крови. В плазме, обогащенной лейкоцитами, с помощью детергентов производят быстрый лизис клеток. Высвобождение ДНК из хромосом достигается за счет протеолитического разрушения ассоциированных с этими молекулами ядерных белков. Наиболее часто для этого используют протеиназу К. Экстрагирование и удаление из раствора фрагментов белков, углеводов, липидов чаще всего производят с помощью фенольной, а затем хлороформной очистки. В дальнейшем молекулы ДНК концентрируют путем преципитации их в этаноле в результате чего ДНК выпадает в осадок и может длительно храниться при минусовых температурах. При необходимости использования образца ДНК ее осаждают с помощью высокоскоростного центрифугирования, сливают спирт и растворяют в буферном растворе.

Распространенным методом работы с молекулами ДНК и РНК является электрофорез в полиакриламидном или агарозном гелях. Гель помещают в камеру с буферным раствором, в котором суммарный заряд ДНК отрицателен, так что при подключении электрического тока фрагменты начинают двигаться в порах геля от катода к аноду. При этом скорость продвижения ДНК сквозь поры зависит от величины и конфигурации молекул, что и определяет их разделение. Идентификация ДНК в геле осуществляют путем специфического окрашивания, чаще всего - бромидом этидия или серебром.

Открытие бактериальных ферментов, обладающих эндонуклеазной активностью - рестрикционных эндонуклеаз, или рестриктаз, значительно продвинуло исследование структуры ДНК и возможности генно-инженерного манипулирования с молекулами ДНК. Рестриктазы выделяют путем биохимической очистки из различных видов бактерий. В настоящее время известно более 500 различных типов рестриктаз. В генной инженерии используются в основном рестриктазы II типа. Каждый из этих ферментов узнает свою, специфическую последовательность из нескольких нуклеотидов в двухцепочечной молекуле ДНК и разрезает ее на фрагменты в местах локализации этих последовательностей, называемых сайтами рестрикции. В результате действия рестриктаз образуются фрагменты ДНК определенной длины. Количество образующихся фрагментов определяется частотой встречаемости сайтов рестрикции, а их размер - характером распределения этих сайтов по длине исходной молекулы ДНК. Таким образом, при использовании рестриктаз можно получить фрагменты ДНК разной длины, а размеры фрагмента определяют также при электрофорезе в геле. Этот метод позволяет определить молекулярную массу фрагментов, а значит физическое расстояние между сайтами рестрикции.

Следующим этапом анализа изолированного фрагмента ДНК является определение нуклеотидной последовательности, то есть секвенирование. При этом надо получить серию комплементарных матрице молекул ДНК, различающихся по длине на одно основание. Чаще для секвенирования используют метод Сэнджера, когда после гибридизации праймера (искусственно синтезированная нуклеотидная последовательность) добавляют ДНК-полимеразу и другие компоненты, необходимые для репликации, а также терминирующие дидезоксинуклеотиды, и инициируют синтез ДНК фрагментов различной длины. В последующем при электрофоретическом разделении может быть определен размер этих

синтезированных фрагментов и локализация дидезоксинуклеотидов, соответствующая порядку нуклеотидов в исходной молекуле ДНК. В последнее время развивается метод секвенирования путем гибридизации используемой последовательности ДНК с набором олигонуклеотидов, так называемой олигонуклеотидной матрицей. С этой целью создаются наборы матриц - чипы, в ячейках которых иммобилизованы все возможные варианты перестановок из 4-х стандартных нуклеотидов.

Идентификация специфических участков в молекулах ДНК осуществляется с помощью ДНК-зондов. Зондом может служить любая одонитевая ДНК ограниченного размера, используемая для поиска комплементарных последовательностей. При добавлении такой молекулы к пулу разнообразных одонитевых ДНК и обеспечении условий для гибридизации ДНК-зонд образует двунитевую структуру только с определенной молекулой ДНК и только в том месте, где он найдет комплементарную последовательность. В ДНК-зонд может быть введена радиоактивная, биотиновая, флюоресцентная или другая метка, по которой можно следить за его месторасположением. В ряде случаев в качестве зондов используют искусственным образом синтезированные олигонуклеотидные последовательности ДНК, размер которых обычно не превышает 3-х оснований.

Зондами также могут служить выделенные из генома клонированные последовательности ДНК. В качестве векторов для клонирования широко применяют плазмидную ДНК, фаги (бактериальные вирусы), или искусственные дрожжевые хромосомы. Идентификацию с помощью ДНК-зондов специфических участков в геномной ДНК проводят после ее рестрикции и электрофоретического разделения образовавшихся фрагментов. Эта технология, получила название блот-гибридизации по Саузерну в честь автора, предложившего его в 1975 г. Блот-гибридизация - высокочувствительный метод идентификации специфических последовательностей ДНК. Однако необходимость работы с чистыми препаратами ДНК, применения меченых радиоактивных зондов, длительность и трудоемкость всей процедуры делают её весьма дорогостоящей, и ограничивают ее применение. Гибридизация с меченым ДНК-зондом препаратов ДНК, нанесенных капельно на твердый матрикс без предварительной рестрикции и электрофореза, носит название дот- или слот-гибридизации в зависимости от конфигурации пятна ДНК на фильтре - округлой или продолговатой формы. Метод гибридизации ДНК-зондов с электрофоретически разделенными молекулами РНК носит название Нозерн-блот-гибридизации, тогда как связывание электрофоретически разделенных белков, фиксированных на фильтрах с мечеными антителами, получил название Вестерн-блот.

Гибридизацию возможно проводить на гистологических или хромосомных препаратах, используя методы гибридизации *in situ*. Гибридизация *in situ* на хромосомных препаратах является одним из наиболее эффективных методов картирования комплементарных зонду последовательностей ДНК на хромосомах. Гибридизация *in situ* между молекулами РНК и кДНК-зондами, проводимая на гистологических препаратах, является одним из наиболее эффективных методов молекулярного анализа тканеспецифической экспрессии генов. Метод гибридизации *in situ* с ДНК-зондами позволяет определять не только тканеспецифическое распределение, но и внутриклеточную локализацию мРНК на гистологических срезах.

Набор клонированных фрагментов ДНК, полностью отражающих исходную молекулу ДНК, выделенную из какого-либо специфического источника, называют "библиотекой генов". В зависимости от происхождения ДНК различают геномные и ДНК-овые, обычно тканеспецифические, библиотеки генов. Для конструирования геномных библиотек используют тотальную ДНК, выделенную из лейкоцитов периферической крови, из культур клеток, эмбриональных тканей и других биологических источников. Разработаны методы сравнительного анализа различных тканеспецифических библиотек, с тем чтобы выявить группы генов, экспрессирующихся только в одной ткани или одновременно в двух или нескольких разных тканях.

Гибридизация с ДНК-зондами и клонирование - очень трудоемкие методы, требуют большого количества ДНК и имеют ряд существенных недостатков и ограничений. Особых затрат требует создание зондов и дальнейшая инактивация меченных изотопом реагентов. Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) или специфической амплификации ДНК, изобретенный К. Мюллісом (удостоен за это Нобелевской премии), позволил избирательно синтезировать *in vitro* более миллиона копий любого участка ДНК длиной от нескольких десятков до нескольких тысяч пар нуклеотидов. При этом в качестве матрицы могут быть использованы любые образцы ДНК с частично или полностью известной нуклеотидной последовательностью. Огромное количество копий синтезируемого или амплифицируемого, фрагмента ДНК и небольшие его размеры позволяют проводить прямое молекулярное исследование этого участка. Конкретные методы анализа амплифицированных фрагментов и составляют основу современной клинической ДНК-диагностики, то есть оценки состояния определенного участка гена. Необходимым условием для проведения ПЦР является знание нуклеотидной последовательности, фланкирующей амплифицируемую область ДНК, так как специфический выбор этого участка осуществляется путем гибридизации матричной ДНК с двумя праймерами - искусственно синтезированными молекулами ДНК, размером обычно от 15 до 30 пар оснований, комплементарных 3'-концам амплифицируемого участка на смысловой и антисмысловой нитях ДНК. Расстояние между праймерами определяет длину синтезируемых молекул.

ПЦР обычно проводят в автоматическом режиме, используя для этого специальные приборы - амплификаторы. Такой прибор позволяет задавать нужное количество циклов и выбирать оптимальные временные и температурные параметры для каждой процедуры. В техническом исполнении ПЦР достаточно проста. Все компоненты реакции (матричную ДНК, праймеры, смесь дезокситрифосфатов и термофильную ДНК-полимеразу) добавляют в специфический буфер, помещают в амплификатор и выбирают необходимую программу циклической смены температуры и длительности каждого шага реакции. Для проведения реакции не требуется большого количества ДНК. Метод ПЦР позволяет проводить прямую диагностику мутаций в генах для сотен моногенных наследственных заболеваний. Этот метод является ключевым для расшифровки генетических основ предрасположенности к наиболее частым мультифакториальным болезням. На ПЦР основаны современные методы диагностики бактериальных и вирусных инфекций, позволяющие обнаруживать присутствие инфицирующих агентов вне зависимости от их активности.

ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ

Хромосомные болезни — одна из форм наследственной патологии, характеризующаяся наименьшей частотой встречаемости в популяции (до 1%). Это, как правило, спорадические случаи.

Хромосомные болезни занимают одно из ведущих мест в структуре врожденной и наследственной заболеваемости человека.

Хромосомные болезни возникают в результате мутаций в половых клетках одного из родителей. Из поколения в поколение передаются не более 3—5% из них. Хромосомными нарушениями обусловлены примерно 50% спонтанных абортів и 7% всех мёртворождений.

Лишь сравнительно немногие варианты нарушений кариотипа совместимы с постнатальным развитием организма и ведут к хромосомным болезням. Все хромосомные аномалии разделяют на две группы — **геномные и хромосомные мутации**. К первым относят нарушения числа отдельных хромосом (**анеуплоидия**) и кратные изменения количества целых хромосомных наборов (**полиплоидия**). По своему происхождению хромосомные аномалии могут быть наследуемыми и передаваться от родителей потомству (например, транслокации хромосом). Как правило, это числовые аномалии, формирующиеся в результате ошибок

мейотической сегрегации хромосом. Ряд структурных aberrаций также может возникать в гаметах (например, вследствие неаллельной гомологичной рекомбинации). Наследуемые и вновь возникшие гаметические мутации часто называют конституциональными хромосомными нарушениями, что связано с их присутствием во всех клетках организма.

Хромосомные аномалии могут присутствовать и в соматических клетках.

Если соматические мутации происходят на самых ранних этапах развития (например, на стадии дробления бластомеров), то с высокой вероятностью они будут представлены во всех клетках организма.

Если же мутация возникнет на более поздних этапах онтогенеза (как правило, уже после обособления зародышевых листков), то она будет присутствовать только в части клеток организма. В этом случае хромосомная аномалия будет находиться в мозаичном состоянии.

Следует отметить, что хромосомный мозаицизм может возникать не только при изначально нормальном кариотипе зиготы, но и быть результатом коррекции хромосомного нарушения гаметического происхождения. Аномалии хромосом, связанные с нарушениями числа целых хромосомных наборов, у человека представлены триплоидией и тетраплоидией. Эти мутации летальные и, как правило, несовместимы с живорождением. Известны лишь единичные случаи рождения детей с множественными врожденными пороками развития при носительстве полиплоидного кариотипа. Продолжительность жизни таких детей обычно невелика, а сам факт прохождения пренатального периода онтогенеза зачастую можно объяснить присутствием в организме диплоидных клеток.

Классификация

Хромосомные болезни появляются вследствие повреждений генома, возникающих при созревании гамет, в процессе оплодотворения или на ранних стадиях дробления зиготы. Все хромосомные болезни могут быть разделены на 3 большие группы:

- 1) связанные с нарушением ploидности;
- 2) обусловленные нарушением числа хромосом;
- 3) связанные с изменением структуры хромосом.

Сопоставление результатов цитогенетического и клинического обследования больных с хромосомными синдромами позволило выделить ряд закономерностей:

- Хромосомный дисбаланс связан с разными нарушениями развития организма;
- Объем и тип хромосомного дисбаланса влияют на степень выраженности

нарушения развития организма. При этом:

- полные трисомии и моносомии сказываются на развитии более выражено, чем частичные, и встречаются реже, чем мозаичные трисомии и моносомии;
- дисбаланс по крупным хромосомам проявляется тяжелее, чем по мелким;
- недостаток хромосомного материала обуславливает развитие более тяжелых нарушений, чем его избыток.

- Вовлеченность в патологический процесс индивидуальных хромосом различна.

Чем больше в составе хромосомы генетически неактивного гетерохроматина, тем чаще встречаются перестройки такой хромосомы в популяции.

- Специфические клинические проявления связаны с незначительными по размерам хромосомными сегментами.

- Частота ряда перестроек хромосом у детей зависит от возраста и пола родителей.

Как пример, чем старше женщина, тем вероятнее рождения ребенка с трисомией по 13, 18 и 21 хромосомам. Структурные перестройки хромосом значительно чаще передаются через женские, чем через мужские гаметы.

- В семьях, где уже отмечен случай рождения ребенка со структурной хромосомной перестройкой, существует повышенный риск повторного рождения детей с хромосомной болезнью.
- Клинической проявления у больных с синдромами, обусловленными нарушениями числа Y- и X-хромосом, выражены в меньшей степени, чем при нарушении числа аутосом.

Клинические признаки признаки хромосомных болезней делят на три группы:

- Первая группа — это признаки, позволяющие заподозрить аномалии хромосом (физическое и психическое недоразвитие, черепно-лицевой дисморфизм, карликовость, пороки развития внутренних органов и др.).
- Вторая группа — это признаки, чаще всего встречающиеся при некоторых хромосомных синдромах, микроаномалии развития: монголоидный разрез глаз, телекант, гипертелоризм и т.д.
- Третья группа — это признаки, патогномоничные для конкретного хромосомного синдрома. Например: при синдроме «кошачьего крика» отмечается характерный крик ребенка, напоминающий кошачье мяуканье.

Показания для цитогенетической диагностики:

При подозрении на хромосомную болезнь на цитогенетическое исследование должны направляться:

- больные с множественными врожденными пороками развития и микроаномалиями развития;
- больные с олигофренией в сочетании с множественными врожденными пороками развития и микроаномалиями развития;
- родители умерших детей, если у детей были множественные врожденные пороки развития и хромосомные синдромы;
- братья и сестры больного пробанда и другие родственники детородного возраста, а у матери или отца пробанда — случаи носительства сбалансированной семейной транслокации;
- женщины, у которых в анамнезе отмечены повторные спонтанные аборты, случаи мертворождения или рождения детей с множественными врожденными пороками развития;
- пациенты с задержкой полового развития, дисгенезия гонад, аменореей, первичным бесплодием;
- пациенты с семейными формами хромосомных синдромов.

Типы геномных и хромосомных мутаций

Триплоидия — геномная мутация, при которой в кариотипе присутствуют три гаплоидных набора хромосом. У человека теоретически возможно существование трех вариантов триплоидных кариотипов: 69,XXX; 69,XXY и 69,XYY. Основной ^[1]механизм формирования триплоидии — диспермное оплодотворение. Кроме того, она может возникнуть в результате слияния диплоидной и гаплоидной гамет, при этом формирование диплоидии в гамете может быть следствием нерасхождения целых хромосомных наборов в мейозе.

Фенотипические признаки триплоидии достаточно вариабельны. В одних случаях в материале спонтанных абортов обнаруживают пустые плодные мешки, в других — патологические плодные мешки с остатками резорбирующегося эмбриона, в третьих — плоды с множественными пороками развития.

При характеристике фенотипических признаков триплоидии в эмбриогенезе человека принципиально важно подчеркнуть, что ее эффекты во многом связаны с родительским

происхождением дополнительного хромосомного набора вследствие эффекта геномного импринтинга. В случае триплоидного кариотипа диандрогенетического происхождения формируется клиническая картина частичного пузырного заноса, сопровождающаяся гиперплазией клеток трофобласта и кистозной трансформацией ворсин хориона. В случае отсутствия материнского хромосомного набора и при существовании двух гаплоидных наборов отцовского происхождения развивается полный пузырный занос, характеризующийся более выраженными гиперпролиферативными изменениями трофобласта, отсутствием сформированного эмбриона и высоким риском трансформации в хорионэпителиому. В связи с этим для прогноза риска развития онкологических осложнений молекулярно-генетическая диагностика пузырного заноса с целью дифференциации двух форм патологических изменений.

Тетраплоидия (присутствие в кариотипе четырех гаплоидных наборов хромосом) возникает преимущественно вследствие нарушений цитокинеза при дроблении бластомеров. Реже она является результатом слияния двух диплоидных гамет или оплодотворения яйцеклетки тремя гаплоидными сперматозоидами. Тетраплоидия — летальная мутация на организменном, но не на клеточном уровне. Так, например, известно, что ряд клеток (гепатоциты, кардиомиоциты, клетки эпителия мочевого пузыря и трофобласта плаценты) могут иметь не только тетраплоидный хромосомный набор, но и более высокие степени полиплоидизации. Фенотипически тетраплоидия часто ассоциирована с пустыми плодными мешками (анэмбриония). Ее присутствие на стадии бластомеров замедляет темпы их дробления и приводит к нарушению их миграции внутрь бластоцисты, что делает невозможным нормальное формирование и дифференцировку внутренней клеточной массы.

Анеуплоидия — наиболее распространенная геномная мутация у человека. Среди всех клинически распознаваемых беременностей частота ее обнаружения составляет около 5%. Теоретически в кариотипе человека анеуплоидия может быть представлена следующими формами:

- **нуллисомия** — полное отсутствие гомологов какой-либо пары хромосом;
- **моносомия** — отсутствие одной из гомологичных хромосом;
- **трисомия** — присутствие в кариотипе дополнительной гомологичной хромосомы;
- **тетрасомия и полисомия** — присутствие четырех и более копий гомологичных хромосом;
- **двойные и тройные трисомии** — наличие в кариотипе дополнительных копий двух или трех пар гомологичных хромосом одновременно.

Самая частая геномная мутация у человека среди всех типов анеуплоидий — трисомия по аутосомам. Среди спонтанных абортів I триместра беременности на ее долю приходится около 50% регистрируемых хромосомных нарушений.

Двойные и тройные трисомии — редкий тип аномалий, формирующийся вследствие одновременного нерасхождения двух или трех хромосом. Частота их обнаружения в материале спонтанных абортів составляет 0,2-2,8 и 0,025% соответственно.

Моносомия — геномная мутация с очень ранним летальным эффектом. Элиминация большинства эмбрионов с аутосомными моносомиями происходит уже на доимплантационном этапе развития. Среди спонтанных абортів I триместра беременности частота моносомий по аутосомам составляет менее 1% всех регистрируемых нарушений кариотипа. Как правило, это моносомии акроцентрических хромосом, преимущественно 21 и 22.

Единственной совместимой с жизнью считают моносомию по хромосоме X, которую обнаруживают среди новорожденных с частотой 0,04-0,07%. В 70-80% случаев единственная хромосома X наследуется от матери, а отцовские хромосомы X или Y теряются в гаметогенезе или на ранних этапах дробления. Существование в кариотипе моносомии X приводит к формированию **синдрома Шерешевского-Тёрнера**. Летальность при этом хромосомном нарушении все же велика и приближается к 100%.

Нуллисомии по аутосомам регистрируют только у эмбрионов на преимплантационных этапах развития.

Хромосомные мутации — нарушения структуры хромосом. В основе их возникновения лежат разрывы сахарофосфатных связей в молекуле ДНК с вовлечением одной или нескольких хромосом. Воссоединение разорванных концов происходит с помощью ферментов репарации ДНК. Если концы фрагментов, принадлежащих к одной и той же хромосоме, объединятся без потери хромосомного материала и в прежней ориентации, то хромосома сохранит свою структуру. В случае утраты хромосомного материала, изменения ориентации фрагмента или его присоединения к другим негомологичным хромосомам будут возникать структурные перестройки. Существует несколько типов структурных аберраций хромосом.

Делеция - утрата части хромосомного материала. Она может возникать как на концевых участках хромосом (терминальная делеция), так и во внутривхромосомных регионах (интерстициальная делеция). Фенотипический эффект делеций обусловлен потерей хромосомного материала, содержащего определенный набор генов. Дополнительный вклад может вносить нарушение структурной последовательности гена, непосредственно вовлеченного в разрыв хромосомы. В некоторых случаях размер делеций может составлять всего несколько миллионов пар азотистых оснований, что значительно затрудняет их цитогенетическую диагностику с использованием дифференциально окрашенных препаратов метафазных хромосом и требует применения высокоразрешающих методов молекулярно-цитогенетического анализа.

Дупликация — хромосомная мутация, представленная удвоением участка хромосомы. Если он располагается непосредственно за исходной последовательностью, то такую дупликацию называют тандемной. Фенотипический эффект дупликаций связан с увеличением копийности генов, расположенных в регионе мутации. Так же как и при делеции, хромосома с дупликацией неспособна к нормальному взаимодействию с другим гомологом в ходе мейоза, что приводит к образованию петлевых структур и, как следствие, нарушениям сегрегации и формированию несбалансированных гамет.

Инверсия — поворот участка хромосомы на 180° . В зависимости от того, затрагивает ли она одно или оба плеча хромосомы, различают пара- и перичентрические инверсии соответственно.

Инсерция — вставка фрагмента одной хромосомы в другой регион той же или другой негомологичной хромосомы. В первом случае образуется интрахромосомная, во втором — интерхромосомная инсерция. В случае если встраиваемый фрагмент хромосомы имеет терминальное или интерстициальное происхождение, для возникновения инсерции требуется три или четыре хромосомных разрыва соответственно. В зависимости от ориентации встроенного фрагмента по отношению к центромере различают прямые и инвертированные инсерции.

Транслокация — перенос участка одной хромосомы на другую хромосому. Чаще всего в транслокацию вовлечены две хромосомы, но возможны перестройки с участием трех или более хромосом. В отдельный класс выделяют так называемые робертсоновские транслокации, образующиеся вследствие разрыва и воссоединения двух акроцентрических хромосом в области центромеры. Вследствие того что при транслокациях формируется хромосома, представленная участками двух разных хромосом, прохождение такой перестроенной хромосомой мейотического деления имеет свои особенности.

Изохромосома — хромосома, формирующаяся вследствие аномального поперечного деления центромеры, что ведет к разделению короткого и длинного плеча. После дупликации одного из плеч возникает изохромосома по короткому или длинному плечу. Фенотипический эффект у носителей таких перестроек связан как с отсутствием нуклеотидных

последовательностей одного из плеч, так и с дупликацией хромосомного материала другого плеча.

Кольцевая хромосома возникает при утрате обоих теломерных участков одной хромосомы с воссоединением ее концов. Это нестабильная структура, часто подверженная потере при клеточном делении. Фенотипический эффект такой перестройки может быть связан с утратой части хромосомного материала при формировании кольцевой хромосомы, а также с самой ее потерей в части соматических клеток.

Патогенез хромосомных болезней

В основе патогенеза хромосомных заболеваний лежит дисбаланс по числу копий хромосомного материала. При анеуплоидиях в него вовлечено большое число генов, что в значительной степени затрудняет анализ ключевых механизмов развития заболевания. При некоторых структурных хромосомных мутациях дополнительный вклад в формирование клинической картины может вносить эффект положения. Несмотря на достаточно хорошую клиническую изученность хромосомных синдромов и идентификацию аномалий хромосом, определяющих конкретные механизмы развития заболеваний остаются понятными лишь в общих чертах. Так, при оценке эффектов хромосомного дисбаланса при полных или сегментных анеуплоидиях предложено выделять три типа генетических эффектов: **специфические, полуспецифические и неспецифические.**

Специфические эффекты связаны с изменением числа структурных генов: при трисомиях оно увеличивается, а при моносомиях, наоборот, уменьшается. Вполне ожидаемо, что вслед за изменением числа копий хромосомного материала должно меняться и число кодируемых белковых продуктов. Тем не менее в действительности при числовых хромосомных нарушениях часто не происходит строго пропорционального изменения степени экспрессии генов, что объясняют разбалансировкой сложных регуляторных процессов в клетке. Более того, при хромосомных синдромах происходит существенное изменение числа и активности других белков, гены которых локализованы на других хромосомах, не вовлеченных в нарушение.

Полуспецифические эффекты могут быть обусловлены изменением числа высококопийных генов, к ним относят гены рибосомных и транспортных РНК, гистоновых и рибосомных белков.

Неспецифические эффекты связаны с изменением числа гетерохроматиновых последовательностей, структурно-регуляторная функция которых хорошо известна.

С клинической точки зрения общим для всех форм хромосомных болезней считают поражение множества систем органов. При каждой форме заболевания могут возникать несколько различных фенотипических отклонений, часто перекрывающихся при разных синдромах. Лишь ограниченное число синдромов характеризуется строго определенной комбинацией признаков. Множественность поражений при развитии хромосомного заболевания объясняют существованием хромосомной аномалии во всех клетках организма, начиная с самых первых этапов развития. Присутствие мутации значительно нарушает всю программу онтогенеза, приводя к нарушению морфогенетических процессов в ключевые периоды внутриутробного развития.

В основе формирования клинической картины хромосомного заболевания лежит сочетание нескольких основных факторов:

- индивидуальность вовлеченной в аномалию хромосомы или ее участка (специфический набор генов);
- тип мутации и определяемый ею дозовый эффект (увеличение или уменьшение числа копий, полная или сегментная анеуплоидия);

- размер недостающего (при частичных моносомиях) и избыточного (при частичных трисомиях) участков хромосомы;
- непосредственные структурные повреждения генов при разрывах хромосом;
- позиционный эффект, связанный с переносом генов в новое окружение;
- полная или мозаичная форма хромосомного нарушения, степень распространения аномального клеточного клона в пределах ткани и его межтканевое распределение;
- родительское происхождение хромосомных аномалий, связанное с эффектом геномного импринтинга;
- генотип организма, оказывающий модифицирующее влияние на клиническую картину хромосомного нарушения;
- условия окружающей среды, в которой протекает развитие организма с хромосомным нарушением.

Эти сочетания определяют клинический полиморфизм хромосомных заболеваний. Вариабельность фенотипических признаков геномных и хромосомных мутаций может быть достаточно широкой: от ранней эмбриональной гибели до рождения ребенка с хромосомной болезнью. Спектр эффектов конституциональных хромосомных аномалий можно классифицировать следующим образом:

- нарушение бластогенеза с аномальной имплантацией или невозможностью имплантации бластоцисты;
- нарушение эмбриогенеза со спонтанным прерыванием беременности (обычно в I триместре);
- серьезные нарушения внутриутробного морфогенеза, приводящие к мертворождениям или ранней неонатальной гибели;
- нарушения внутриутробного морфогенеза различной степени тяжести с рождением жизнеспособного организма;
- минимальные фенотипические признаки хромосомного дисбаланса или их отсутствие.

Как было отмечено ранее, степень выраженности клинического признака при хромосомном заболевании определяется сочетанием нескольких факторов и в зависимости от вклада цитогенетических нарушений коррелирует с размером вовлеченного в перестройку хромосомного региона, увеличением или уменьшением числа его копий и уровнем внутри- и межтканевого мозаицизма. При дупликациях аутосомных сегментов степень выраженности нарушений роста, умственной отсталости и частота пороков развития обычно прямо связаны с размером дублированного сегмента, за исключением аутосомных трисомий, большинство которых несовместимо с живорождением. Дупликации определенного хромосомного сегмента, как правило, ведут к менее тяжелым фенотипическим последствиям, чем делеции.

Часто формирование какого-либо патологического признака связано с изменением копийности определенных районов хромосом, возникающим вследствие делеций и дупликаций. В таких случаях детальный анализ клинической картины при хромосомных заболеваниях позволяет провести картирование генов, ответственных за возникновение того или иного нарушения. Как правило, клинические признаки, связанные с дупликацией хромосомного участка, можно отметить и при заболеваниях, возникающих при полных трисомиях соответствующих хромосом.

Частота хромосомных болезней среди новорожденных детей составляет около 1%. Значительные аномалии хромосом несовместимы с жизнью и являются частой причиной спонтанных аборт, выкидышей и мертворождений. При спонтанных абортах около 20% эмбрионов имеют аномальный кариотип. Различают хромосомные болезни, обусловленные изменениями половых хромосом и неполовых хромосом - аутосом. Общая частота аномалий по половым хромосомам у мертворожденных достигает 2,5-3,0 %, что ~ в 25 раз выше, чем среди

новорожденных. К аномалиям половых хромосом относятся: синдром Шерешевского-Тёрнера (45XO), синдром Клайнфельтера (47XXY), синдром трисомии X (47XXX) и более редкие их варианты.

Возникновение аномалий половых хромосом объясняется нерасхождением их в мейозе или при делениях в раннем развитии зиготы. В результате нерасхождения в сперматогенезе одни из сперматозоидов могут иметь 22 аутосомы и XY-хромосомы, другие - только 22 аутосомы. При нерасхождении половых хромосом в овогенезе возможно образование яйцеклеток, содержащих 22 аутосомы и две X-хромосомы или только 22 аутосомы. При оплодотворении яйцеклетки с двумя X-хромосомами сперматозоидом с X-хромосомой образуется синдром трисомии X. Возникновение синдрома Клайнфельтера происходит при оплодотворении яйцеклетки с X-хромосомой сперматозоидом, содержащим X-и Y-хромосому.

Причиной сложных аномалий также являются нерасхождения половых хромосом, как в процессе гаметогенеза, так и на ранних стадиях деления зиготы, что, в свою очередь, нередко служит провоцирующим фактором для возникновения повторных нерасхождений половых хромосом.

АНОМАЛИИ ПОЛОВЫХ ХРОМОСОМ

Синдром Шерешевского-Тёрнера (моносомия X - XO) — хромосомная болезнь, сопровождающаяся характерными аномалиями физического развития, низкорослостью и половым инфантилизмом.

Впервые больная с первичной аменореей, недостаточным развитием вторичных половых признаков и низким ростом была описана Н.А. Шерешевским в 1925 г. В 1938 г. Н. Turner привел клинические данные о 7 больных с низким ростом, задержкой полового развития, аменореей, бесплодием и крыловидной шейной складкой.

Эпидемиология. Синдром Шерешевского-Тёрнера встречается с частотой примерно 1/4000 живорождений и является наиболее распространенной аномалией половых хромосом у женщин. В то же время 99% беременностей с кариотипом плода 45, X заканчиваются спонтанным абортom.

Патофизиология. Примерно у 50% пациенток с синдромом Шерешевского-Тёрнера отмечается кариотип 45, X; примерно в 80% случаев теряется отцовская X-хромосома. Большая часть оставшихся 50% мозаична (например, 45, X/46, XX или 45, X/47, XXX). Среди мозаичных пациентов фенотип может варьировать от типичного для синдрома Тёрнера до нормального. Иногда у девочек с синдромом Шерешевского-Тёрнера могут отмечаться одна нормальная X-хромосома и одна X-кольцевая хромосома; для того чтобы произошло формирование кольцевой хромосомы, она должна потерять по участку с короткого и длинного плеча. Некоторые девочки с синдромом Тёрнера могут иметь одну нормальную X-хромосому и одну изохромосому, состоящую из двух длинных плеч X-хромосомы, которая сформировалась после потери короткого плеча. У таких девочек отмечается склонность иметь многие из фенотипических черт синдрома Тёрнера; таким образом кажется, что деления короткого плеча X-хромосомы играет важную роль в формировании фенотипа синдрома Шерешевского-Тёрнера.

Патологическая анатомия. Типично выраженное недоразвитие половых желез, имеющих вид фиброзных тяжей. Обнаруживаются пороки развития сердечно-сосудистой системы (коарктация аорты), мочевыделительной системы (подковообразные почки, двойные лоханки), желудочно-кишечного тракта, костной системы.

Общие сведения. У эмбриона первичные половые клетки закладываются почти в нормальном количестве, но во второй половине беременности происходит их быстрая инволюция (обратное развитие), и к моменту рождения ребёнка количество фолликулов в яичнике по сравнению с нормой резко уменьшено или они полностью отсутствуют. Это приводит к выраженной недостаточности женских половых гормонов, половому недоразвитию,

у большинства больных — к первичной аменорее (отсутствию менструаций) и бесплодию. Возникшие хромосомные нарушения являются причиной возникновения пороков развития. Возможно также, что сопутствующие аутосомные мутации играют определённую роль в появлении пороков развития, поскольку существуют состояния, сходные с синдромом Тёрнера, но без видимой хромосомной патологии и полового недоразвития.

При синдроме Тёрнера половые железы обычно представляют собой недифференцированные соединительнотканые тяжи, не содержащие элементов гонад. Реже встречаются рудименты яичников и элементы яичек, а также рудименты семявыносящего протока. Другие патологические данные соответствуют особенностям клинических проявлений. Наиболее важны изменения костно-суставной системы — укорочение пястных и плюсневых костей, аплазия (отсутствие) фаланг пальцев, деформация лучезапястного сустава, остеопороз позвонков. Рентгенологически при синдроме Тёрнера турецкое седло и кости свода черепа обычно не изменены. Отмечаются пороки сердца и крупных сосудов (коарктация аорты, незаращение боталлова протока, незаращение межжелудочковой перегородки, сужение устья аорты), пороки развития почек. Проявляются рецессивные гены дальтонизма и других заболеваний.

Синдром Шерешевского-Тёрнера встречается намного реже, чем трисомия X, синдром Клайнфельтера (XXY, XXXY), а также XYU, что указывает на наличие сильного отбора против гамет, не содержащих половых хромосом, или против зигот XO. Это предположение подтверждается достаточно часто наблюдаемой моносомией X среди спонтанно абортированных зародышей. В связи с этим допускается, что выжившие зиготы XO являются результатом не мейотического, а митотического нерасхождения, или утраты X-хромосомы на ранних стадиях развития. Моносомии YO у человека не обнаружено.

Клиника. Отставание больных с синдромом Тёрнера в физическом развитии заметно уже с рождения. Примерно у 15% больных задержка наблюдается в период полового созревания. Для доношенных новорождённых характерна малая длина (42—48 см) и масса тела (2500—2800 г и менее). Характерными признаками синдрома Тёрнера при рождении являются избыток кожи на шее и другие пороки развития, особенно костно-суставной и сердечно-сосудистой систем, «лицо сфинкса», лимфостаз (застой лимфы, клинически проявляющийся крупными отёками). Для новорождённого характерны общее беспокойство, нарушение сосательного рефлекса, срыгивание фонтаном, рвота. В раннем возрасте у части больных отмечают задержку психического и речевого развития, что свидетельствует о патологии развития нервной системы. Наиболее характерным признаком является низкорослость. Рост больных не превышает 135-145 см, масса тела часто избыточна.

При синдроме Тёрнера патологические признаки по частоте встречаемости распределяются следующим образом: низкорослость (98%), общая диспластичность (неправильное телосложение) (92%), бочкообразная грудная клетка (75%), укорочение шеи (63%), низкий рост волос на шее (57%), высокое «готическое» нёбо (56%), крыловидные складки кожи в области шеи (46%), деформация ушных раковин (46%), укорочение метакарпальных и метатарзальных костей и аплазия фаланг (46%), деформация локтевых суставов (36%), множественные пигментные родинки (35%), лимфостаз (24%), пороки сердца и крупных сосудов (22%), повышенное артериальное давление (17%).

Половое недоразвитие при синдроме Тёрнера отличается определённым своеобразием. Нередкими признаками являются геродермия (патологическая атрофия кожи, напоминающая старческую) и мошонкообразный вид больших половых губ, высокая промежность, недоразвитие малых половых губ, девственной плевы и клитора, воронкообразный вход во влагалище. Молочные железы у большинства больных не развиты, соски низко расположены. Вторичное оволосение появляется спонтанно и бывает скудным. Матка недоразвита. Половые железы не развиты и представлены обычно соединительной тканью. При синдроме Тёрнера

отмечается склонность к повышению артериального давления у лиц молодого возраста и к ожирению с нарушением питания тканей.

Интеллект у большинства больных с синдромом Тёрнера практически сохранён, однако частота олигофрении всё же выше. В психическом статусе больных с синдромом Тёрнера главную роль играет своеобразный психический инфантилизм с эйфорией при хорошей практической приспособляемости и социальной адаптации.

Диагноз синдрома Тёрнера основывается на характерных клинических особенностях, определении полового хроматина (вещества клеточного ядра) и исследовании кариотипа (хромосомного набора). Дифференциальный диагноз проводится с нанизмом (карликовостью), для исключения которого проводится определение содержания гормонов гипофиза в крови, особенно гонадотропинов.

Новорожденные с синдромом Шерешевского-Тёрнера имеют выраженные отеки, преимущественно задней поверхности рук и ног, которые, как правило, исчезают через несколько месяцев. Отмечаются избыток и повышенная подвижность кожи на шее. С возрастом выявляется отставание в росте. Маленький рост больных сочетается с нормальными пропорциями тела (своеобразная миниатюрность), хотя питание больных может быть повышенным. У половины больных отмечается короткая шея с крыловидной складкой. Характерна диссоциация между инфантильным телосложением и зрелыми чертами лица. На коже встречаются пигментные пятна, витилиго, нейрофибромы, гемангиомы. У ряда больных могут быть различные аномалии скелета: бочкообразная или реже плоская грудная клетка, сращение позвонков, *spina bifida*, вальгусное положение стоп, короткие четвертые метакarpальные и метатарзальные кости. Нередки деформации зубов. Со стороны внутренних органов часты врожденные аномалии сердечно-сосудистой системы. Патогномоничным признаком является коарктация аорты. Обнаруживаются также стенозы устья аорты и легочной артерии, и незаращение межжелудочковой перегородки. К пубертатному периоду проявляются признаки полового инфантилизма. Молочные железы отсутствуют или представлены жировой тканью; соски широко расставлены, недоразвиты. Оволосение лобка и под мышками скудное. Наружные половые органы недоразвиты. Влагалище длинное, узкое; матка уменьшена в размерах. Важным признаком является первичная аменорея. У некоторых больных могут отмечаться редкие скудные менструации.

Умственное развитие больных задерживается. Интерес к противоположному полу снижен. Логическое мышление ограничено. Отношение к своему дефекту не критическое. Больные обычно благодушны, трудолюбивы, отличаются услужливостью. Особенность синдрома Шерешевского-Тёрнера - полная проявляемость у детей наследственных заболеваний, передающихся по сцепленному с X-хромосомой типу: гемофилии, прогрессирующей мышечной дистрофии, цветовой слепоты и др.

Рентгенологически выявляются задержка окостенения, отсутствие слияния эпифизов с метафизами даже у больных зрелого возраста. Наблюдаются деформации позвоночника - кифоз, сколиоз, укорочение тел позвончиков, остеопороз метафизов трубчатых костей.

При биохимических исследованиях в моче отмечается повышение количества гонадотропинов, проявляющееся в пубертатном периоде. Содержание эстрогенов в моче снижено, но нет изменений экскреции 17-кетостероидов с мочой. Кортикотропные функции гипофиза не изменены.

Цитогенетические исследования. Исследование хромосомного набора у больных с синдромом Шерешевского-Тёрнера выявляет 45 хромосом: 22 пары аутом и одну X - хромосому. Другой характерной особенностью этих больных является отсутствие полового хроматина в ядрах клеток кожи - хроматин-отрицательные больные. Половой хроматин - тельца Барра - присутствует в большинстве ядер соматических клеток нормальных девочек.

Наряду с хроматин-отрицательными состояниями описаны хроматин-положительные варианты, частота которых приблизительно в 4 раза меньше первых. Часто обнаруживается мозаицизм ХО/ХХ, когда в одних клетках отмечается две Х-хромосомы, в других - одна Х-хромосома. Клинические признаки у этих больных менее выражены, чем при синдроме ХО: отек при рождении и крыловидная шейная складка отмечаются в отдельных случаях, рост больных может оставаться нормальным, более часты спонтанные менструации. Яичники могут быть не изменены. Тельца Барра при мозаицизме обнаруживаются, но в меньшей пропорции клеток по сравнению с нормальными девочками. Мозаицизм по половым хромосомам может комбинироваться с делецией короткого или длинного плеча Х-хромосомы.

Дерматоглифика. У больных с синдромом Шерешевского-Тёрнера выявляются изменения кожных узоров пальцев и ладоней. Аксиальный трирадиус располагается ближе к центру ладони, угол atd увеличен.

Диагноз основывается на типичных клинических признаках: отеки, кожная складка на шее у новорожденных, карликовость, короткая шея, скелетные и соматические аномалии, умственная отсталость у детей; первичная аменорея и инфантилизм у девочек. Для подтверждения диагноза необходимо исследование полового хроматина и хромосомного набора.

Лечение и профилактика. Показаны гормональные препараты, причем применение эстрогенов целесообразно после прекращения роста больных. В случае более раннего применения эстрогенов возможно преждевременное сращение эпифизов и остановка роста. При эффективном лечении увеличиваются молочные железы, появляются менструации, после чего дозу гормонов уменьшают.

Лечение. На первом этапе терапия заключается в стимуляции роста тела анаболическими стероидами и другими анаболическими препаратами. Лечение следует проводить минимальными эффективными дозами анаболических стероидов с перерывами при регулярном гинекологическом контроле. Главным видом терапии больных является эстрогенизация (назначение женских половых гормонов), которую следует проводить с 14—16 лет. Лечение приводит к феминизации телосложения, развитию женских вторичных половых признаков, улучшает трофику (питание) половых путей, уменьшает повышенную активность гипоталамо-гипофизарной системы. Лечение следует проводить в течение всего детородного возраста больных.

Если с помощью гормональной терапии удаётся вырастить до нормальных размеров матку, то беременность у таких больных возможна с помощью ЭКО с донорской яйцеклеткой. Случаи, где сохранились свои яйцеклетки, единичны.

В последнее время для увеличения показателей окончательного роста проводится терапия **соматотропином**.

Прогноз для жизни при синдроме Тёрнера благоприятный, исключение составляют больные с тяжёлыми врождёнными пороками сердца и крупных сосудов и почечной гипертензией. Лечение женскими половыми гормонами делает больных способными к семейной жизни, однако абсолютное большинство из них остаются бесплодными.

Синдром Клайнфельтера

Генетической особенностью этого синдрома является разнообразие цитогенетических вариантов и их сочетаний (мозаицизм). Обнаружено несколько типов полисомии по хромосомам X и Y у лиц мужского пола: 47, XXY; 47, XYY; 48, XXXY; 48, XYYY; 48 XXY; 49 XXXXY; 49 XXXYY. Наиболее распространен синдром Клайнфельтера (47, XXY).

Распространенность и этиология. Синдром Клайнфельтера является крайне распространенной патологией и встречается в мужской популяции с частотой 0,2%. Общая частота его колеблется в пределах 1 на 500—700 новорождённых мальчиков (для сравнения врождённая дисфункция коры надпочечников — 1 случай на 10—25 тысяч новорождённых). Синдром Клайнфельтера является не только самой частой формой мужского гипогонадизма, бесплодия, эректильной дисфункции, гинекомастии, но и одной из наиболее распространенных эндокринных патологий, занимая третье место после сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы. Однако, есть основания предполагать, что примерно у половины больных на протяжении всей жизни этот синдром остаётся нераспознанным и такие пациенты могут наблюдаться у врачей различных специальностей с осложнениями, связанными с отсутствием терапии основного заболевания, то есть с проявлениями и последствиями гипогонадизма. Нарушение числа хромосом обусловлено их нерасхождением либо при делении мейоза на ранней стадии развития зародышевых клеток, либо при митотическом делении клеток на начальных. Преобладает патология мейоза; в 2/3 случаев нерасхождение имеет место при материнском овогенезе и в 1/3 — при отцовском сперматогенезе. Фактором риска возникновения синдрома Клайнфельтера является, по-видимому, возраст матери; связь с возрастом отца не установлена. В отличие от многих других анеуплоидий синдром Клайнфельтера не ассоциирован с повышенным риском выкидыша и не является летальным фактором.

Клинические проявления. Синдром Клайнфельтера обычно клинически проявляется лишь после полового созревания и поэтому диагностируется относительно поздно. Но тем не менее при внимательном подходе на разных этапах полового созревания можно заподозрить синдром Клайнфельтера, поскольку внешне такие пациенты имеют ряд характерных признаков.

До начала полового развития удастся отметить только отдельные физические признаки: длинные ноги, высокая талия, высокий рост. Пик прибавки роста приходится на период между 5—8 годами и средний рост взрослых пациентов составляет приблизительно $179,2 \pm 6,2$ см.

К началу полового созревания формируются характерные пропорции тела: больные часто оказываются выше сверстников, но в отличие от типичного евнухоидизма, размах рук у них редко превышает длину тела, ноги заметно длиннее туловища. Кроме того, некоторые дети с данным синдромом могут испытывать трудности в учёбе и в выражении своих мыслей. В некоторых руководствах указывается, что у пациентов с синдромом Клайнфельтера отмечается несколько сниженный объём яичек до периода полового созревания. Это утверждение является неверным, поскольку до периода полового созревания объём яичек у всех мальчиков небольшой — менее 1 мл.

В подростковом возрасте синдром чаще всего проявляется увеличением грудных желез, хотя в некоторых случаях этот признак может и отсутствовать. Также необходимо отметить, что у 60—75% подростков пубертатного возраста также отмечается увеличение грудных желез — пубертатная гинекомастия, которая, однако, самостоятельно проходит в течение 2-х лет, в то время как у пациентов с синдромом Клайнфельтера гинекомастия сохраняется на всю жизнь. Гинекомастия у пациентов с синдромом Клайнфельтера двусторонняя и, как правило, безболезненная. Ранее считалось, что при данном заболевании существует высокий риск рака грудных желез, однако, в исследовании, проведённом в Дании и включавшем 696 больных с синдромом Клайнфельтера, не наблюдалось увеличения риска рака молочных желез по сравнению со здоровыми мужчинами.

Считается, что типичным проявлением синдрома Клайнфельтера является наличие маленьких плотных яичек. Данный признак является патогмоничным для данного заболевания, практически не встречается при других формах гипогонадизма, однако, отмечается далеко не у всех пациентов с данным синдромом. Таким образом, отсутствие маленьких и плотных яичек не исключает наличия синдрома Клайнфельтера.

Возможность профилактики развития гинекомастии

Раннее начало применения гормональной терапии позволяет избежать или значительно уменьшить проявления гинекомастии, поэтому начинать терапию половыми гормонами стоит сразу при установлении диагноза. Если гинекомастия уже развилась, то как правило, она имеет необратимый характер, и в отличие от пубертатной или возрастной гинекомастии, не поддается медикаментозному лечению. В случае наличия у пациента дискомфорта, обусловленного гинекомастией, необходимо проведение хирургической операции.

В постпубертатном периоде наиболее частой причиной обращения к врачу пациентов с синдромом Клайнфельтера является бесплодие и нарушение половой функции. У 10% мужчин с азооспермией обнаруживается синдром Клайнфельтера.

Практически в 100% случаев у пациентов с синдромом Клайнфельтера отмечается в той или иной степени выраженности андрогенный дефицит. Андрогенный дефицит развивается, как правило, после наступления полового созревания, поэтому у 60% больных половой член имеет нормальные размеры. Степень вирилизации больных резко варьирует, но в большинстве случаев отмечается оволосение лобка по женскому типу, а также недостаточный рост волос на лице. После 25-летнего возраста примерно 70% больных жалуются на ослабление полового влечения и потенции.

Из-за сниженной продукции андрогенов часто развиваются остеопороз и мышечная слабость. Нередко наблюдаются ожирение, нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет 2 типа. У мужчин с синдромом Клайнфельтера частота аутоиммунных заболеваний значительно выше по сравнению со здоровыми. Имеются сообщения о повышенной частоте развития ревматоидного артрита, системной красной волчанки и других системных коллагенозов, аутоиммунных заболеваний щитовидной железы.

Интеллектуальные и поведенческие особенности

У некоторых, но не у всех пациентов с синдромом Клайнфельтера снижен интеллект и ограничены вербальные и познавательные способности. Коэффициент интеллекта (IQ) у таких пациентов широко варьирует от значений ниже среднего до намного превышающих среднее значение. Однако, вербальный коэффициент обычно ниже познавательного. Было отмечено, что нарушения физического и умственного развития пропорциональны увеличению числа X-хромосом в кариотипе, при этом каждая дополнительная X-хромосома ассоциирована со снижением IQ приблизительно на 14 — 15 баллов. Несколько длительных исследований пациентов с синдромом Клайнфельтера (47, XXY) показали наличие у них тенденции к дефициту именно вербальных способностей, что очень часто вызывает трудности в выражении собственных мыслей, составлении сложных грамматических конструкций. Обычно первые трудности мальчики начинают испытывать в школьном возрасте, часто отстают от сверстников в учёбе, особенно по устным предметам. Физические и психологические особенности приводят к отчуждению таких больных от сверстников. С этим, возможно, связано проявление у отдельных больных криминальных наклонностей. Большинство исследователей пациенты с синдромом Клайнфельтера описываются как скромные, тихие, более чувствительные по сравнению со сверстниками.

Возможность получения потомства

Ранее считалось, что пациенты с синдромом Клайнфельтера бесплодны и возможности к размножению у них нет. В настоящее время данная концепция пересмотрена, в связи с внедрением новых методов экстракорпорального оплодотворения (в частности ИКСИ) и

появлением данных о возможности присутствия зародышевых клеток в яичках больных с синдромом Клайнфельтера, что определило попытки применения при этом метода искусственного оплодотворения с забором генетического материала непосредственно из яичка. В отдельных случаях сперматозоиды действительно были получены путём биопсии яичка, причем даже у пациентов с азооспермией. Полученные таким образом сперматозоиды были использованы для оплодотворения яйцеклеток, что привело к получению потомства. При этом описано рождение здоровых детей, зачатых таким образом. На данный момент возможно использование методики преимплантационной генетической диагностики (ПГД) для выбора эмбрионов с нормальным набором хромосом до эмбриотрансфера.

ИКСИ как метод лечения бесплодия

ИКСИ (от англ. ICSI — IntraCytoplasmic Sperm Injection, букв. введение сперматозоида в цитоплазму, интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида) — метод лечения бесплодия, один из вспомогательных методов искусственного оплодотворения (ЭКО). Большинство российских медиков в слове «ИКСИ» ставит ударение на последний слог, петербургские медики ставят ударение на первый слог. В разговорном языке «ИКСИ» обычно употребляют как существительное среднего рода. В медицинской литературе предпочитают устойчивое словосочетание «Метод ИКСИ».

Введение микроиглы со сперматозоидом в яйцеклетку

В клинической практике метод ИКСИ впервые применен в 1992 году в Бельгии, в Центре репродуктивной медицины Брюссельского свободного университета под руководством проф. Van Steirteghem.

Процедуру ИКСИ при ЭКО используют, когда присутствует хотя бы одно обстоятельство:

- *снижено количество сперматозоидов в сперме;*
- *снижена подвижность сперматозоидов в сперме;*
- *много патологических сперматозоидов в сперме;*
- *в сперме содержатся антиспермальные антитела (АСАТ);*
- *недиагностируемые патологии сперматозоидов или яйцеклеток.*

Процедуру ИКСИ проводят под микроскопом. Для манипуляции с яйцеклеткой и сперматозоидом используют стеклянные микроинструменты — микроиглу и микроприсоску (удерживающий капилляр). Микроинструменты присоединены к микроманипуляторам — устройствам, позволяющим переводить крупные движения рук (через джойстики) в микроскопические движения инструментов. Для ИКСИ врач-эмбриолог старается отобрать наиболее быстрый и морфологически наиболее нормальный сперматозоид. Его обездвиживают ударом микроиглы (перебивают хвост) и засасывают в микроиглу. Затем, удерживая яйцеклетку на микроприсоске, прокалывают оболочку яйцеклетки микроиглой и вводят внутрь нее сперматозоид.

Несмотря на кажущуюся противоестественность такого оплодотворения, эмбрионы, полученные с помощью процедуры ИКСИ, обладают нормальными способностями к развитию, а дети, рожденные после ЭКО с применением ИКСИ, не отличаются по своим физическим и умственным способностям от обычных детей.

Лечение. Поскольку более чем у 90% пациентов с синдромом Клайнфельтера отмечается гипогонадизм, они нуждаются в пожизненной заместительной терапии препаратами тестостерона. Заместительную терапию следует начинать как можно раньше, чтобы предотвратить появление симптомов и последствий андрогенной недостаточности. Гормональная терапия устраняет все клинические проявления гипогонадизма, кроме бесплодия, и не приводит к исчезновению гинекомастии. Если это состояние беспокоит больного, можно

прибегнуть к мастэктомии, выполняемой опытным специалистом в клинике пластической хирургии. Начинать заместительную терапию необходимо как можно раньше. Как показано, в частности, Nielsen и сотр., ранняя заместительная терапия тестостероном не только снимает такие симптомы, как анемия, остеопороз, мышечная слабость и нарушение половой функции, но и способствует социальной адаптации больных и их интеграции в общественную жизнь. При синдроме Клайнфельтера лучше использовать препараты тестостерона длительного действия; гормональная терапия устраняет все клинические проявления гипогонадизма, кроме бесплодия.

Клиника. В типичных случаях - больные высокого роста, астеничные, с узкой грудной клеткой, гинекомастией, крипторхизмом. Однако эти симптомы, как правило, обнаруживаются только в пубертатном периоде. Гинекомастия и евнухоидизм выявляются примерно у половины больных, поэтому клиническое распознавание этого синдрома в более раннем возрасте представляет значительные затруднения. Для многих больных в период полового созревания характерны евнухоидные пропорции тела. Яички маленькие, мягкие; сперматогенез нарушен. Выявляется высокое содержание в моче фолликулостимулирующих гормонов и низкое содержание 17-кетостероидов. Эндокринные нарушения нередко представлены ожирением по женскому типу, гинекомастией, недоразвитием полового члена и яичек. Нередко женский тип оволосения.

В неврологическом статусе может выявляться рассеянная очаговая симптоматика: анизокория, мышечная гипотония, интенция при выполнении координаторных проб и др. Изменения отмечаются также и в психической сфере: у этих больных наблюдается снижение психической активности, неспособность к длительному напряжению, в ряде случаев может быть снижение интеллекта.

Характерной чертой синдрома Клайнфельтера является крайняя вариабельность клинических признаков: от лиц, внешне нормальных, с достаточно сохранным интеллектом до больных с евнухоидизмом и дебильностью. Общим признаком болезни является различная степень нарушения сперматогенеза и атрофия яичек, «дисгенезия семенных канальцев», увеличенная экскреция с мочой гонадотропинов и снижение 17-кетостероидов. Проявляемость некоторых заболеваний, сцепленных с X-хромосомой (цветовая слепота и др.) у больных с синдромом Клайнфельтера, ниже, чем у нормальных мальчиков.

Цитогенетические исследования. В 1959 г. Jacobs, Strong описали хромосомный набор больных с синдромом Клайнфельтера - 47XXY. Характерной особенностью кариотипа больных явилось наличие лишней X-хромосомы (22 пары аутосом, две X- и одна Y-хромосома). Кроме этого набора возможны следующие варианты: 48XXYY, 48XXX, 49XXXXYr, а также хромосомный мозаицизм: 46XY/47XXY, 46XX/47XXY и др. Наличие дополнительной X-хромосомы обуславливает разнообразные нарушения при синдроме Клайнфельтера. В значительном числе клеток слизистой полости рта больных обнаруживается половой хроматин. Клинические и цитогенетические сопоставления показывают, что больные с хромосомным набором 48/XXX характеризуются умственным отставанием в умеренной степени. Другие клинические признаки идентичны таковым при типичном варианте синдрома Клайнфельтера (47XXY). В ядрах клеток слизистой полости рта выявляются два тельца Барра. У больных с хромосомным набором 49XXXXY умственное отставание выражено значительно. Больные могут отдаленно напоминать детей с болезнью Дауна. Наружные половые органы недоразвиты, яички маленькие, мягкие. В соматических клетках обнаруживается три тельца Барра. С увеличением количества X-хромосом нарастает степень снижения интеллекта, обнаруживается тенденция к формированию пороков развития. Все описанные состояния относятся к вариантам хроматин положительного синдрома Клайнфельтера.

Как вариант хроматин отрицательного синдрома Клайнфельтера рассматриваются больные с хромосомным набором XYY. Эти дети отличаются умственным отставанием в легкой степени, изменением поведения, высоким ростом.

Диагноз синдрома Клайнфельтера можно предположить на основании типичных признаков болезни, выявляющихся, как правило, в пубертатном периоде. Подтверждение диагноза осуществляется исследованием полового хроматина в клетках слизистой оболочки полости рта и хромосомного набора больных.

Лечение. При лечении больных с синдромом Клайнфельтера применяются мужские половые гормоны. Наиболее оптимально назначение лечения в начальный период пубертатного периода. Положительные результаты лечения гинекомастии могут быть получены при хирургическом вмешательстве.

Синдром трисомии X. У девочек с трисомией по половой X-хромосоме обнаружен хромосомный набор из 47 хромосом (47XXX). Частота синдрома трисомии X составляет ~ 1 на 1.200 новорожденных девочек. Клинически синдром может проявляться снижением интеллекта в легкой степени, расстройствами менструального цикла или аменореей. Исследование ядер клеток слизистой оболочки полости рта обнаруживает два тельца Барра (Jacobs et al., 1959). Интересно отметить, что у матерей с трисомией X рождаются нормальные дети, хотя теоретически можно было ожидать рождение нормальными только половины детей, а другая должна была иметь хромосомные наборы 47XXX и 47XXY.

ХYY синдром — хромосомное заболевание, характерное только для мужчин. Носитель синдрома имеет дополнительную Y-хромосому, общий хромосомный набор составляет 44 аутосомы и три половые хромосомы. Внешне мужчины с дополнительной Y-хромосомой обычно не имеют существенных отличий от нормальных, но могут иметь ряд особенностей.

Генетические особенности. Причиной возникновения синдрома является нерасхождение Y-хромосом в анафазе II в процессе сперматогенеза. В результате появляется сперматозоид, несущий вторую Y-хромосому, в результате оплодотворения которым появляется ребёнок с 47 хромосомами в кариотипе (47 ХYY). Синдром не является наследуемым состоянием, риск рождения второго ребёнка с этим синдромом не выше, чем в среднем в популяции. Частота появления — примерно 1 случай на 1000 мужчин. Большая часть носителей не знает о своей особенности.

Несмотря на наличие лишней хромосомы, сперма ХYY мужчины обычно несёт нормальный набор хромосом, ввиду того, что лишняя Y-хромосома элиминируется. Риск появления детей с хромосомными заболеваниями у большинства мужчин с ХYY-синдромом не отличается от такого же риска у мужчины с нормальным генотипом. В то же время, число сперматозоидов с хромосомными аномалиями у некоторых мужчин с ХYY-синдромом выше, но неизвестно, насколько существенно это повышает риск появления детей с хромосомными болезнями у таких отцов.

Клиника. Наличие второй Y-хромосомы в большинстве случаев не ведёт к каким-либо физическим отклонениям. В то же время, многие мужчины с ХYY-синдромом имеют одну или несколько особенностей. При рождении они имеют нормальный рост, но часто быстрее растут в детстве. В среднем, во взрослом состоянии носитель выше, чем 75% мужчин того же возраста. Некоторые мужчины с синдромом ХYY имеют небольшие нарушения координации движений, в результате чего могут казаться неуклюжими. Фертильность чаще всего не нарушена, обычно такие мужчины гетеросексуальны и имеют нормальную сексуальную функцию. Тем не менее, описаны случаи существенного снижения фертильности, вплоть до бесплодия. У небольшого числа носителей также повышен уровень половых гормонов, связанных со сперматогенезом, что может вести к бесплодию ввиду нарушения образования спермы. Неизвестно, насколько высоко число случаев бесплодия у мужчин с ХYY-синдромом. IQ находится в пределах нормы, но часто несколько ниже, чем у родных братьев и сестёр. Примерно половина носителей имеет проблемы с обучением, в частности, могут быть нарушения речи и чтения. Может быть

повышен риск поведенческих проблем, таких как синдром гиперактивности, мужчины с ХУУ синдромом часто импульсивны и эмоционально незрелы.

Лечение не разработано

Синдром трипло-Х формируется при носительстве кариотипа 47,XXX.

Частота заболевания составляет один случай на 1000 новорожденных девочек. Как правило, женщины с таким хромосомным набором в полной или мозаичной форме имеют нормальное физическое и интеллектуальное развитие, что в значительной степени обусловлено инактивацией двух дополнительных хромосом Х. У женщин могут отсутствовать отклонения полового развития, но существует повышенный риск возникновения спонтанных абортов вследствие формирования анеуплоидных гамет. Лишь у некоторых пациенток отмечают нарушения репродуктивной функции в виде вторичной аменореи, дисменореи и ранней менопаузы. С дальнейшим увеличением числа хромосом Х в кариотипе отклонения от нормы нарастают. У женщин с тетра- и пентасомией по хромосоме Х присутствуют черепно-лицевые дисморфии, аномалии зубов, скелета и половых органов. Способность к деторождению может сохраняться, но вследствие формирования анеуплоидных гамет возникает повышенный риск рождения детей с нарушениями числа хромосом Х.

АНОМАЛИИ АУТОСОМ

Заболевание было описано J. Down в 1866 г, который отметил выраженное снижение интеллекта, сочетающееся с характерным внешним видом больных, разнообразными пороками развития. В России первое описание болезни Дауна сделано П.И. Ковалевским в 1905 г. Среди умственно отсталых детей ~ 10% страдают болезнью Дауна. Оба пола поражаются с одинаковой частотой.

Известно три основных клинических синдрома с трисомией по аутосомам. Наиболее распространенным является болезнь Дауна.

Синдром Дауна (трисомия хромосомы 21). Наиболее распространенное хромосомное заболевание. Популяционная частота составляет 1:600-700 новорожденных. Цитогенетические варианты синдрома Дауна разнообразны. Основную долю (до 95%) составляют случаи полной трисомии 21, возникающие вследствие нерасхождения хромосом в мейозе. Вклад материнского нерасхождения в гаметические формы болезни составляет 85-90%, а отцовского — только 10-15%. Примерно 75% нарушений возникают в первом делении мейоза у матери и только 25% — во втором. Около 2% детей с синдромом Дауна имеют мозаичные формы трисомии 21 (47,+21/46). Примерно 3-4% больных имеют транслокационную форму трисомии по типу робертсоновских транслокаций между акроцентрическими хромосомами (D/21 и G/21).

Эпидемиология. Синдром Дауна не является редкой патологией — в среднем наблюдается один случай на 700 родов; в данный момент благодаря пренатальной диагностике частота рождения детей с синдромом Дауна уменьшилась до 1 к 1100. У обоих полов аномалия встречается с одинаковой частотой.

Частота рождений детей с синдромом Дауна 1 на 800 или 1000. В 2006 году Центр по контролю и профилактике заболеваний оценил как один на 733 живорождённых в США (5429 новых случаев в год). Около 95% из них по трисомии 21-й хромосомы. Синдром Дауна встречается во всех этнических группах и среди всех экономических классов.

Возраст матери влияет на шансы зачатия ребёнка с синдромом Дауна. Если матери от 20 до 24 лет, вероятность этого 1 к 1562, до 30 лет — 1 к 1000, от 35 до 39 лет — 1 к 214, а в возрасте старше 45, вероятность 1 к 19. Хотя вероятность и увеличивается с возрастом матери, 80% детей с данным синдромом рождаются у женщин в возрасте до 35 лет. Это объясняется более высокой рождаемостью в данной возрастной группе. По последним данным отцовский возраст, особенно если старше 42 лет, также увеличивает риск синдрома.

Патологическая анатомия. При болезни Дауна обнаруживаются разнообразные пороки развития. Характер пороков и их распределение заметно отличаются от характера и частоты пороков в популяции. Среди умерших детей с болезнью Дауна врожденные пороки сердца и магистральных сосудов встречаются ~ в $\frac{2}{3}$ случаев. При болезни Дауна часто выявляют пороки развития пищеварительной системы (атрезии разных отделов, мегаколон, мегадуоденум и другие дефекты). Со стороны мочеполовой системы могут быть мегауретер, эктазирование, сужение мочеточника, нередко дольчатость почек, поликистоз и агенезия почек. Отмечаются агенезия легких или их долей.

Головной мозг уменьшен в размерах, лобные доли - недоразвиты, борозды и извилины - недостаточно дифференцированы, нередко имеются аномалии сосудов мозга. Желудочки мозга часто недоразвиты, полости их уменьшены. Могут быть нарушены процессы миелинизации головного и спинного мозга. Отмечается недостаточное развитие клеточных структур в диэнцефальной области. В гипофизе отсутствуют секреторные гранулы, являющиеся показателем активности мозгового придатка.

Патофизиология. Синдром Дауна — хромосомная патология, характеризующаяся наличием дополнительных копий генетического материала 21-й хромосомы, либо целой хромосомы (трисомия), либо её участков (например, за счёт транслокации). Последствия от наличия дополнительной копии сильно различаются в зависимости от количества дополнительного генетического материала, генетического окружения и чистой случайности. Синдром Дауна встречается как у людей, так и у других видов (например, был обнаружен у обезьян и мышей). Нормальный человеческий кариотип содержит 46 хромосом и обозначается 46,XY у мужчин и 46,XX у женщин, в то время как у больных синдромом Дауна с трисомией по 21-й хромосоме кариотип содержит 47 хромосом.

Трисомия — это наличие трёх гомологичных хромосом вместо пары в норме.

Риск рождения ребёнка с синдромом Дауна и другими численными хромосомными аномалиями растёт с возрастом матери. Точная причина этого неизвестна, но, по-видимому, она связана с возрастом яйцеклеток матери.

Трисомия происходит из-за нерасхождения хромосом во время мейоза, в результате чего возникает гамета с 24 хромосомами. При слиянии с нормальной гаметой противоположного пола образуется зигота с 47 хромосомами, а не 46-ю, как без трисомии.

Трисомия 21-й хромосомы в 95% случаев является причиной возникновения синдрома Дауна, и в 88% случаев из-за нерасхождения материнских гамет и в 8% — мужских.

Мозаицизм

Трисомия обычно вызвана нерасхождением хромосом при формировании половых клеток родителя (гамет), в этом случае все клетки организма ребёнка будут нести аномалию. При мозаицизме же нерасхождение возникает в клетке зародыша на ранних стадиях его развития, в результате чего нарушение кариотипа затрагивает только некоторые ткани и органы. Данный вариант развития синдрома Дауна называется «мозаичный синдром Дауна» (46, XX/47, XX, 21). Данная форма синдрома является, как правило, более лёгкой (в зависимости от обширности изменённых тканей и их расположения в организме), однако более трудна для пренатальной диагностики.

По данному типу синдром появляется в 1—2% случаев.

Синдром Дауна с мозаицизмом. Третья разновидность хромосомных аномалий при синдроме Дауна - мозаицизм, когда у больного в одних клетках обнаруживается нормальное число, а в других - 47 хромосом - трисомия по 21-й паре хромосом. Частота мозаицизма составляет около 1% от детей с болезнью Дауна.

Клинические черты больных с мозаицизмом во многом определяются соотношением нормальных и аберрантных клеток с трисомией. В одних случаях больные имеют типичные черты болезни Дауна, в других - признаки болезни слабо выражены. Интеллект страдает в

меньшей степени, чем у больных с трисомией. Подозрение на мозаицизм возникает при сочетании типичных внешних черт болезни Дауна и довольно сохранного интеллекта.

Причиной возникновения мозаицизма является нерасхождение хромосом на ранних стадиях деления зиготы, что приводит к образованию двух линий клеток - с 46 и 47 хромосомами. У женщин с мозаицизмом рождаются нормальные дети и больные с синдромом Дауна вследствие трисомии по 21-й паре хромосом.

Дерматоглифика. Среди многочисленных изменений при болезни Дауна особое место занимают характерные рисунки кожного рельефа. Кожная поперечная складка, идущая на ладони от радиального до ульнарного края, встречается приблизительно в половине случаев на левой руке. Другим признаком трисомии по 21-й паре хромосом при исследовании кожных рисунков является наличие одной сгибательной складки на мизинце вместо двух, которые обычно отмечаются в норме. При болезни Дауна нарушено соотношение различных типов папиллярных узоров за счет увеличения числа ульнарных петель.

Биохимические и электрофизиологические исследования. При трисомии обычно повышается активность некоторых ферментов в сыворотке крови: кислая и щелочная фосфатаза лейкоцитов, глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа эритроцитов, 5-нуклеотидаза лейкоцитов, галактозо-1-фосфат-уридилтрансфераза лейкоцитов, эритроцитов и целой крови. У большинства детей с болезнью Дауна обнаружены изменения содержания аминокислот в крови и моче. Электрокардиографические исследования при болезни Дауна носят различный характер: от легких нарушений проводимости до значительных расстройств сердечного ритма.

Робертсоновские транслокации

Дополнительный материал 21-й хромосомы, вызывающий синдром Дауна, может появиться вследствие наличия робертсоновской транслокации в кариотипе одного из родителей. В данном случае длинное плечо 21-й хромосомы прикреплено к плечу другой хромосомы (чаще всего 14-й [45, XX, der (14; 21) (q10; q10)]). Фенотип у человека с робертсоновскими транслокациями соответствует норме. Во время репродукции нормальный мейоз повышает шанс на трисомию 21-й хромосомы и рождения ребёнка с синдромом Дауна. Транслокации с синдромом Дауна часто называют семейный синдром Дауна. Эта форма не зависит от возраста матери. Данный тип появления синдрома занимает 2—3% от всех случаев.

Дупликация части хромосомы 21

Очень редко участки 21-ой хромосомы могут быть удвоены в результате хромосомной перестройки. При этом возникают дополнительные копии некоторых, но не всех генов из 21-й хромосомы. Если продублируются фрагменты, обуславливающие физические и психологические проявления синдрома Дауна, то ребёнок рождается с этим синдромом. Такие хромосомные перестройки происходят крайне редко, и не существует оценки периодичности данного явления.

Клиника. Заболевание обычно распознается уже при рождении: вес ребенка чаще ниже нормы; дети вялые, плохо сосут, крик слабый. Из наиболее часто встречающихся признаков следует отметить неправильную форму черепа, косой разрез глаз, эпикантус, высокое небо, маленькие ушные раковины и их низкое расположение. Характерны диспропорция туловища и конечностей. Часто выражена поперечная кожная складка на ладони. Обращает на себя внимание выраженная гипотония мышц, которая является важным диагностическим признаком, особенно в период новорожденности. Дети развиваются с выраженной задержкой моторных и психических функций. Аномалии физического строения в более старшем возрасте однотипны и проявляются в строении костной системы. Фигура - приземистая, конечности короткие, плечи опущены, голова наклонена вперед. Почти всегда отмечаются брахицефалическая форма черепа, скошенный затылок; недоразвитие костей носа и верхней челюсти, прогнатизм. Часты аномалии зубов. Рентгенологически обнаруживаются деформации пальцев, особенно V пальца

(дисплазия средней фаланги), остеопороз и псевдоэпифизы трубчатых костей, уплощение внутренних краев подвздошных костей, расширение их крыльев, наличие двух ядер окостенения в рукоятке грудины. Кисти рук имеют своеобразное строение - короткие пальцы, искривленный укороченный мизинец.

При неврологическом обследовании обнаруживается слабость конвергенции, сходящееся косоглазие, горизонтальный нистагм, иногда с ротаторным компонентом, асимметрия лица.

Типичным признаком болезни Дауна является снижение интеллекта. Большинство детей имеют снижение интеллекта до степени имбецильности. У всех больных отмечается недоразвитие речи, ограничение ее понимания. Для экспрессивной речи характерна простая фраза: слоговая структура слов нарушена; часто обнаруживается грубое нарушение фонетики шипящих и свистящих звуков. Логико-грамматическая сторона речи затруднена. Чтение и письмо формируются с трудом. Счетные операции резко затруднены. Дети легко отвлекаемы, внушаемы; внимание, память значительно снижены. Механическая память преобладает над смысловой. Абстрактное мышление резко ограничено. Дети с болезнью Дауна, как правило, обучаются в специальных школах.

Состояние эмоциональной сферы больных характеризуется рядом особенностей, отличающих болезнь Дауна от других форм слабоумия. Дети очень привязаны к близким, ласковы, однако отличаются неустойчивостью настроения с аффективными вспышками, немотивированным негативизмом.

При соматическом обследовании обнаруживаются пороки развития сердечно-сосудистой системы: триада, тетрада и пентада Фалло, гипоплазия легочной артерии, гипоплазия аорты, незаращение боталлова протока, дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородки.

Цитогенетические исследования. В основе болезни Дауна лежат аномалии хромосомного аппарата. Выделяют 3 варианта хромосомных аномалий. В подавляющем большинстве случаев – это трисомия по 21 паре. Особый интерес представляет тот факт, что дети с болезнью Дауна гораздо чаще рождаются у матерей, возраст которых превышает 35 лет. Анализ вероятности рождения ребенка с болезнью Дауна показывает, что у женщин в возрасте от 19 до 35 лет она изменяется весьма незначительно и не превышает 0,1%. Однако, начиная с 35 лет, вероятность рождения больного ребенка увеличивается, достигая 2 и более процентов между 40 и 50 годами. Возникновение аномального кариотипа при болезни Дауна можно связать с нарушением динамики некоторых фаз мейоза. Риск повторного рождения больного ребенка в случае трисомии остается таким, как и в популяции.

Транслокационный синдром Дауна. Указанный синдром занимает второе место по частоте после трисомии по 21 паре аутосом и составляет 4 - 5% всех случаев этого заболевания. У больных происходит транслокация 21 хромосомы на одну из хромосом группы D или G. Клинических отличий от больных с трисомией не обнаруживается. Диагностическое значение в этих случаях приобретает исследование хромосомного набора у больных детей и их родителей, поскольку вероятность рождения второго ребенка с болезнью Дауна в случае транслокации резко повышается.

Формы синдрома Дауна

Примерно в 91% случаев возникает ненаследственный вариант синдрома — простая полная трисомия 21 хромосомы, обусловленная нерасхождением хромосом во время мейоза. Примерно у 5% больных наблюдается мозаицизм (не все клетки содержат лишнюю хромосому). В остальных случаях синдром вызван спорадической или наследуемой транслокацией 21-й хромосомы. Как правило, такие транслокации возникают в результате слияния центромеры 21-й хромосомы и другой акроцентрической хромосомы. Фенотип больных определяется трисомией 21q22. Повторный риск рождения ребёнка с синдромом

Дауна у родителей с нормальным кариотипом составляет около 1% при обычной трисомии у ребёнка.

Информация об этих редких формах значима для родителей, так как риск рождения других детей с синдромом Дауна различен при разных формах. Тем не менее, для понимания развития детей эти различия не так важны. Хотя профессионалы склонны считать, что дети с мозаичной формой синдрома Дауна отстают в своём развитии меньше детей с другими формами этого синдрома, достаточно убедительных сравнительных исследований на эту тему пока нет.

Характерные черты, обычно сопутствующие синдрому Дауна

Обычно синдрому Дауна сопутствуют следующие внешние признаки:

- «плоское лицо» — 90%
- брахицефалия (аномальное укорочение черепа) — 81%
- кожная складка на шее у новорожденных — 81%
- эпикантус (вертикальная кожная складка, прикрывающая медиальный угол глазной щели) — 80%
- гиперподвижность суставов — 80%
- мышечная гипотония — 80%
- плоский затылок — 78%
- короткие конечности — 70%
- брахимезофалангия (укорочение всех пальцев за счёт недоразвития средних фаланг) — 70%
- катаракта в возрасте старше 8 лет — 66%
- открытый рот (в связи с низким тонусом мышц и особым строением нёба) — 65%
- зубные аномалии — 65%
- клинодактилия 5-го пальца (искривлённый мизинец) — 60%
- аркообразное нёбо — 58%
- плоская переносица — 52%
- бороздчатый язык — 50%
- поперечная ладонная складка (называемая также «обезьяньей») — 45%
- короткая широкая шея — 45%
- ВПС (врождённый порок сердца) — 40%
- короткий нос — 40%
- страбизм (косоглазие) — 29%
- деформация грудной клетки, килевидная или воронкообразная — 27%
- пигментные пятна по краю радужки = пятна Брушфильда — 19%
- эписиндром — 8%
- стеноз или атрезия двенадцатиперстной кишки — 8%
- врождённый лейкоз — 8%.

Точная диагностика возможна на основании анализа крови на кариотип. На основании исключительно внешних признаков постановка диагноза невозможна.

Диагностика.

Беременная женщина может пройти обследование на выявление нарушений плода. Многие стандартные дородовые обследования способны обнаружить синдром Дауна у плода. Например, имеются специфические УЗИ-признаки синдрома. Генетические консультации с генетическими тестами (амниоцентез, биопсия хориона, кордоцентез), как правило, предлагаются семьям, риск рождения в которых ребёнка с синдромом Дауна наиболее велик.

Однако инвазивные обследования проводить не рекомендуется, если женщине больше 34 лет и неинвазивные обследования не показали вероятных нарушений.

Амниоцентез и биопсия хориона считаются инвазивными обследованиями, так как при них в матку женщины вводят различные инструменты, что несёт в себе некоторый риск повреждения стенки матки, плода или даже выкидыша. Существует несколько неинвазивных обследований, которые делятся на две категории: пренатальная скрининговая программа и пренатальная диагностика основных трисомий. Главным отличием является результат, в первом случае результат выражен риском, во втором диагнозом. Относительно скрининг-тестов диагностика основных трисомий - это новый метод неинвазивного обследования, основанный на полногеномном секвенировании ДНК плода, свободно циркулирующей в материнской крови. Неинвазивная диагностика основных трисомий в сравнении с инвазивными методами диагностики более достоверная, так как инвазивная методика сопровождается механической работой врача-генетика, в которой может быть допущена ошибка, поэтому достоверность инвазивных методов составляет 90%. Новая технология - неинвазивное исследование основных трисомий выполняется при помощи секвенаторов последнего поколения и последующего математического анализа, что приводит к высокой достоверности - 99,9%. Однако, современный способ обследования позволяет выявить хромосомные аномалии только основных, то есть часто-встречаемых заболеваний новорожденных (в процентном выражении обследуемые хромосомы встречаются в 95% от всех патологий), тогда когда инвазивные методы позволяют выявить 99% патологии.

Первая неинвазивная диагностика основных трисомий была разработана компанией *Sequenom* в октябре 2011 и названа «*MaterniT21 PLUS*», он способен детектировать синдромы Дауна, Патау, Эдвардса на основе ДНК плода в материнской крови в 209 из 212 случаев (98.6%). [11] Следом в США появились тесты компаний *Verinata*, поглощенная компанией *Illumina* в январе 2013 года, *Ariosa Diagnostics* и *Natera*. Наряду с лабораториями в США российскими учеными в 2012 году был разработан и клинически апробирован ДОТ-тест с чувствительностью метода 99,7%. Также был выпущен тест в Китае генетической компанией *BGI*. Международное общество пренатальной диагностики полагает, что этот современный тест может быть использован, вместе с генетическим консультированием, в случаях, когда существующие стратегии скрининга показывают у плода высокий риск развития синдрома.

Перспективы развития ребёнка/взрослого с синдромом Дауна.

Степень проявления задержки умственного и речевого развития зависит как от врождённых факторов, так и от занятий с ребёнком. Дети с синдромом Дауна обучаемы. Занятия с ними по специальным методикам, учитывающим особенности их развития и восприятия, обычно приводят к неплохим результатам.

Продолжительность жизни взрослых с синдромом Дауна увеличилась — на сегодняшний день нормальная продолжительность жизни более 50 лет. Многие люди с данным синдромом вступают в браки. У мужчин наблюдается ограниченное число сперматозоидов, большинство мужчин с синдромом Дауна бесплодны. У женщин наблюдаются регулярные месячные. По крайней мере 50% женщин с синдромом Дауна могут иметь детей. 35—50% детей, рождённых от матерей с синдромом Дауна, рождаются с синдромом Дауна или другими отклонениями.

Имеются данные, что больные синдромом Дауна реже имеют раковые опухоли.

Однако люди с синдромом Дауна намного чаще обычных страдают от кардиологических заболеваний (обычно это врожденные пороки сердца), болезни Альцгеймера, острых миелоидных лейкозов. У людей с синдромом Дауна ослаблен иммунитет, поэтому дети (особенно в раннем возрасте) часто болеют пневмониями, тяжело переносят детские инфекции. У них нередко отмечаются нарушения пищеварения.

Когнитивное развитие

Когнитивное развитие детей с синдромом Дауна в разных случаях сильно различается. На данный момент невозможно до рождения определить, как хорошо ребёнок будет обучаться и развиваться физически. Определение оптимальных методов проводится после рождения при помощи раннего вмешательства. Так как дети имеют широкий спектр возможностей, их успех в школе по стандартной программе обучения может сильно варьировать. Проблемы в обучении, присутствующие у детей с синдромом Дауна, могут встречаться и у здоровых, поэтому родители могут попробовать использовать общую программу обучения, преподаваемую в школах.

В большинстве случаев у детей есть проблемы с речью. Между пониманием слова и его воспроизведением проходит некоторая задержка. Поэтому родителям рекомендуется водить ребёнка на обучение к логопеду. Мелкая моторика задерживается в развитии и значительно отстаёт от других двигательных качеств. Некоторые дети могут начать ходить уже в два года, а некоторые только на 4-м году после рождения. Обычно назначают физиотерапию, чтобы ускорить этот процесс.

Часто скорость развития речи и коммуникативных навыков задерживается и помогает выявить проблемы со слухом. Если они присутствуют, то при помощи раннего вмешательства это лечат либо назначают слуховые аппараты.

Детей с синдромом Дауна, учащихся в школе, обычно распределяют по классам по-особенному. Это обусловлено пониженной обучаемостью больных детей и очень вероятным отставанием их от сверстников. Требования в науках, искусстве, истории и других предметах могут быть для больных детей недостижимыми или достигнуты значительно позже обычного, по этой причине распределение положительно влияет на обучение, давая детям шанс. В некоторых европейских странах, как Германия и Дания, существует система «двух учителей», в которой второй учитель берёт на себя детей с коммуникационными проблемами и умственной отсталостью, однако это происходит в пределах одного класса, что препятствует увеличению умственного разрыва между детьми и помогает ребёнку развивать коммуникативные способности ещё и самостоятельно.

Как альтернатива методу «двух учителей» существует программа сотрудничества специальных и общеобразовательных школ. Суть этой программы заключается в том, что основные занятия для отстающих детей проводятся в отдельных классах, чтобы не отвлекать остальных учеников, а различные мероприятия, такие как: прогулки, занятия искусством, спортом, перемены и перерывы на питание проводятся совместно.

Известен случай получения человеком с синдромом Дауна университетского образования.

Лечение и профилактика. При болезни Дауна показано длительное лечение малыми дозами тиреоидина (по 0,006 г 1 - 2 раза в день детям до 1 года, на втором году - от 0,006 до 0,03 г ежедневно). Благоприятный эффект во многих случаях наблюдался при лечении префизоном (по 0,5-1,0 мл внутримышечно; на курс 30 инъекций). Предложено лечение глютаминовой кислотой, причем более хороший эффект отмечается у заторможенных, вялых детей. Целесообразно применение препаратов, регулирующих обмен веществ: неробол, дианабол и др. Хороший клинический эффект оказывает диета, составленная с учетом биохимических изменений. Показано широкое применение средств общеукрепляющей и стимулирующей терапии: препараты кальция, железа, алоэ. По мере роста ребенка следует должное внимание уделять овладению элементарным навыкам самообслуживания, логопедическим занятиям. Коллектив оказывает на детей с болезнью Дауна благоприятный эффект.

Профилактика. Осуществляется посредством медико-генетической консультации, способствующей определению риска рождения больного ребенка, в частности воздержанию от

деторождения в семьях с отягощенной наследственностью - при транслокационном синдроме Дауна.

Прогноз.

Высокие риски заболеваемости обуславливают то, что средняя продолжительность жизни людей с синдромом Дауна несколько короче продолжительности жизни людей со стандартным набором хромосом. Одно исследование, проведенное в США в 2002 году, показало, что средняя продолжительность жизни больных — 49 лет. Тем не менее, нынешняя продолжительность жизни значительно возросла по сравнению с 25 годами в 1980-х годах. Причины смерти также изменились со временем, хронические нейродегенеративные заболевания становятся всё более распространены по мере старения населения. Большинство людей с синдромом Дауна, которые доживают до возраста 40-50 лет, начинают страдать от болезни Альцгеймера — деменции.

Аномалии аутосом групп D и E

Описываются синдромы трисомии по 13-15 парам аутосом и 16-18 парам аутосом: трисомии D и E. Эти синдромы имеют ряд сходных черт с болезнью Дауна.

Синдром трисомии D. Синдром, обусловленный трисомией по 13-15 парам аутосом, встречается в среднем у 1 из 4.000 новорожденных. Для синдрома характерны множественные врожденные уродства: микрофтальмия или анофтальмия, заячья губа, волчья пасть, полидактилия, деформации черепа. Отмечаются разнообразные пороки развития, сердца - декстропозиция, дефект межжелудочковой перегородки и др. Со стороны желудочно-кишечного тракта выявляются огромный желчный пузырь, стеноз общего желчного протока, неполный поворот ободочной кишки. Могут быть пороки развития других органов. Часты пупочные грыжи, гемангиомы кожи. У многих больных - гидронефроз. Позднее выявляются резкое отставание в умственном развитии, повышенный мышечный тонус, нередко судорожные приступы.

Указанные выше врожденные дефекты приводят к ранней смерти больных. Большинство из них (около 70%) умирают в возрасте до 3 месяцев. Причиной смерти обычно является сердечная недостаточность, нарушение дыхания, аспирация, присоединяющаяся пневмония.

Синдром трисомии E. Синдром трисомии E встречается несколько чаще по сравнению с синдромом трисомии D: примерно у 1 из 3.000 новорожденных; у девочек в 3 раза чаще, чем у мальчиков. Дети с рождения очень малы, крик слабый. Обнаруживаются микроцефалия, деформации черепа, выступающий затылок, низко расположенные уши, маленькая нижняя челюсть. Характерна полидактилия, указательный палец и мизинец перекрывают III и IV пальцы, нередко - вывихи бедер. На коже часто обнаруживаются гемангиомы. При обследовании внутренних органов отмечаются аномалии развития сердца: дефект межжелудочковой перегородки, незаращение боталлова протока, аномалии почек - подковообразная почка, двойной мочеточник, часто крипторхизм, воронкообразный анус, диафрагмальные грыжи, меккелев дивертикул. При исследовании хромосомного набора устанавливается трисомия в группе E (лишняя 18-я аутосома). В других случаях обнаруживается сочетание трисомии E с транслокацией между 18-й аутосомой и хромосомами группы B, C или D. Как и при других трисомиях, отмечается связь между вероятностью рождения больного ребенка и возрастом матери. Частота трисомии E в спонтанных абортах достигает 3%.

Прогноз неблагоприятный. Большинство больных погибают в первые месяцы жизни. Причины смерти те же, что и при трисомии D.

Синдром Эдвардса (синдром трисомии 18) — хромосомное заболевание, характеризуется комплексом множественных пороков развития и трисомией 18 хромосомы. Популяционная частота примерно 1:7000. Дети с трисомией 18 чаще рождаются у пожилых матерей, взаимосвязь с возрастом матери менее выражена, чем в случаях трисомии хромосомы 21 и 13. Для женщин старше 45 лет риск родить больного ребёнка составляет 0,7%. Девочки с синдромом Эдвардса рождаются в три раза чаще мальчиков.

Патофизиология. Большинство случаев (90%) связано с полной формой трисомии хромосомы 18, возникающей вследствие ошибок первого деления мейоза у матери. Транслокационные варианты регистрируют крайне редко. Критический регион, ответственный за формирование основных клинических признаков синдрома, - сегмент 18q11.

В одном случае из десяти наблюдается мозаицизм в явлении трисомии 18: лишнюю хромосому несут не все клетки организма. Это говорит о том, что нерасхождение произошло на ранней стадии развития зародыша, а все клетки с трисомией — потомки неправильно поделившейся клетки зародыша.

Проявления синдрома. Дети с трисомией 18 рождаются с низким, в среднем 2177 г весом. При этом длительность беременности — нормальная или даже превышает норму. Фенотипические проявления синдрома Эдвардса многообразны. Чаще всего возникают аномалии мозгового и лицевого черепа, мозговой череп имеет долихоцефалическую форму. Нижняя челюсть и ротовое отверстие маленькие. Глазные щели узкие и короткие. Ушные раковины деформированы и в подавляющем большинстве случаев расположены низко, несколько вытянуты в горизонтальной плоскости. Мочка, а часто и козелок отсутствуют. Наружный слуховой проход сужен, иногда отсутствует. Грудина короткая, из-за чего межреберные промежутки уменьшены и грудная клетка шире и короче нормальной. В 80% случаев наблюдается аномальное развитие стопы: пятка резко выступает, свод провисает (стопа-качалка), большой палец утолщён и укорочен. Из дефектов внутренних органов наиболее часто отмечаются пороки сердца и крупных сосудов: дефект межжелудочковой перегородки, аплазии одной створки клапанов аорты и лёгочной артерии. У всех больных наблюдаются гипоплазия мозжечка и мозолистого тела, изменения структур олив, выраженная умственная отсталость, снижение мышечного тонуса, переходящее в повышение со спастикой.

Лечение синдрома Эдвардса не разработано. Исправить хромосомные нарушения невозможно. Комплексная работа группы различных специалистов заключается в постоянном контроле за состоянием здоровья больного и поддержке семьи.

Прогноз. Продолжительность жизни детей с синдромом Эдвардса невелика: 60% детей умирают в возрасте до 3 месяцев, до года доживает лишь 5-10%. Основной причиной смерти служат остановка дыхания и нарушения работы сердца. Оставшиеся в живых — глубокие олигофрены.

Синдром Патау (трисомия 13) — хромосомное заболевание человека, которое характеризуется наличием в клетках дополнительной хромосомы 13.

Патофизиология. Встречается с частотой 1:7000-1:14000. Имеются два цитогенетических варианта синдрома Патау: простая трисомия и робертсоновская транслокация. Другие цитогенетические варианты (мозаицизм, изохромосома, неробертсоновские транслокации) обнаружены, но они встречаются крайне редко. Клиническая и патологоанатомическая картины простых трисомных форм и транслокационных не различается. 75% случаев трисомии хромосомы 13 обусловлено появлением дополнительной хромосомы 13. Между частотой возникновения синдрома Патау и возрастом матери прослеживается зависимость, хотя и менее строгая, чем в случае синдрома Дауна. 25% случаев СП — следствие транслокации с вовлечением хромосом 13-й пары, в том числе в трех из

четырёх таких случаев мутация *de novo*. В четверти случаев транслокация с вовлечением хромосом 13-й пары имеет наследственный характер с возвратным риском 14%.

Соотношение полов при синдроме Патау близко к 1:1. Дети с синдромом Патау рождаются с истинной пренатальной гипоплазией (на 25 — 30% ниже средних величин), которую нельзя объяснить небольшой недоношенностью (средний срок беременности 38,5 недель).

Проявления заболевания. Характерным осложнением беременности при вынашивании плода с синдромом Патау является многоводие: оно встречается почти в 50% случаев Синдрома Патау.

При синдроме Патау наблюдаются тяжелые врожденные пороки. Дети с синдромом Патау рождаются с массой тела ниже нормы (2500 г). У них выявляются умеренная микроцефалия, нарушение развития различных отделов ЦНС, низкий скошенный лоб, суженные глазные щели, расстояние между которыми уменьшено, микрофтальмия и колобома, помутнение роговицы, западающая переносица, широкое основание носа, деформированные ушные раковины, расщелина верхней губы и нёба, полидактилия, флексорное положение кистей, короткая шея. У 80% новорожденных встречаются пороки развития сердца: дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок, транспозиции сосудов и др. Наблюдаются фиброкистозные изменения поджелудочной железы, добавочные селезёнки, эмбриональная пупочная грыжа. Почки увеличены, имеют повышенную дольчатость и кисты в корковом слое, выявляются пороки развития половых органов. Для СП характерна задержка умственного развития.

В связи с тяжёлыми врожденными пороками развития большинство детей с синдромом Патау умирают в первые недели или месяцы (95% — до 1 года).

Однако некоторые больные живут в течение нескольких лет. Более того, в развитых странах отмечаются тенденция увеличения продолжительности жизни больных синдромом Патау до 5 лет (около 15% детей) и даже до 10 лет (2 — 3% детей).

Оставшиеся в живых страдают глубокой идиотией.

Другие синдромы врожденных пороков развития (синдромы Меккеля и Мора, тригоноцефалия Опитца) по отдельным признакам совпадают с синдромом Патау. Решающим фактором в диагностике является исследование хромосом. Цитогенетическое исследование показано во всех случаях, в том числе у умерших детей. Точный цитогенетический диагноз необходим для прогноза здоровья будущих детей.

Лечение. Исправить хромосомные нарушения невозможно. Комплексная работа группы различных специалистов заключается в постоянном контроле за состоянием здоровья больного и поддержке семьи.

Синдром Вольфа-Хиршхорна.

Эпидемиология. Частота этого синдрома низкая — 1:50000 рождений. Средняя продолжительность жизни примерно до 30 лет (в России зафиксирована максимальная продолжительность жизни 25 лет), при тяжёлых пороках сердца, почек продолжительность жизни может составлять не более одного года.

Патофизиология. У 80% страдающих им новорождённых цитологическую основу данного синдрома составляет делеция короткого плеча 4-й хромосомы. Размеры делеции колеблются от небольших терминальных до занимающих около половины дистальной части короткого плеча. Отмечается, что большинство делеций возникает "*de novo*" — 90%, около 10% происходит в результате транслокаций у родителей (1:2 — мужчина:женщина). Реже в геноме больных, помимо транслокации, имеются и кольцевые хромосомы. Наряду с делецией хромосом, патология у новорождённых может быть обусловлена инверсиями, дупликациями, изохромосомами.

Проявления заболевания. Основные клинические признаки: задержка пре- и постнатального роста, нарушения развития разной степени выраженности и низкая масса тела при рождении. Характерные черты лица и черепа: высокий лоб, микроцефалия, высокое надпереносье, клювовидный нос, гипертелоризм, выступающие глаза, короткий фильтр, микрогнатия, маленький рот с опущенными уголками рта, крупные оттопыренные уши. Часто обнаруживают расщелины губы и нёба. У мальчиков отмечают гипоспадию и крипторхизм. Характерны пороки развития сердечно-сосудистой системы и поликистоз почек. Один из ведущих клинических признаков — задержка психомоторного развития.

Синдром кошачьего крика также болезнь кошачьего крика, синдром Лежёна — редкое генетическое расстройство, вызываемое отсутствием фрагмента 5-й хромосомы.

Генетика. Кариотип 46 XX или XY, 5p-. Диагноз подтверждается кариологическим исследованием с применением одного из методов идентификации хромосом.

Частота синдрома примерно 1:45000. Соотношение полов М1 : Ж1,3.

Клиническая картина синдрома и продолжительность жизни людей с этим синдромом довольно сильно варьируют по сочетанию врождённых пороков развития органов.

Хромосомно синдром кошачьего крика объясняется частичной моносомией; он развивается при делеции (с утратой от трети до половины, реже полная утрата) короткого плеча пятой хромосомы. Для развития клинической картины синдрома имеет значение не величина утраченного участка, а конкретный незначительный фрагмент хромосомы. Изредка отмечается мозаицизм по делеции или образование кольцевой хромосомы-5.

Клиника. При этом синдроме наблюдается:

- общее отставание в развитии,
- низкая масса при рождении и мышечная гипотония,
- лунообразное лицо с широко расставленными глазами,
- характерный плач ребёнка, напоминающий кошачье мяуканье, причиной которого

является изменение гортани (сужение, мягкость хрящей, уменьшение надгортанника, необычная складчатость слизистой оболочки) или недоразвитие гортани. Признак исчезает к концу первого года жизни.

Кроме того, встречаются врожденные пороки сердца, костно-мышечной системы и внутренних органов, микроцефалия, птоз, низкое расположение и деформация ушных раковин, кожные складки впереди уха, гипертелоризм (увеличенное расстояние между какими-либо парными органами или анатомическими образованиями (например, между внутренними краями глазниц, грудными сосками), эпикантус (поперечная кожная складка около внутреннего угла глаза, обычно двусторонняя; наиболее чётко выражена при болезни Дауна, антимонголоидный разрез глаз).

Лечение. Лечение симптоматическое. Показаны средства, стимулирующие психомоторное развитие, лечебный массаж и гимнастика.

Нейрофиброматоз — группа наследственных заболеваний с характерными изменениями на коже, в нервной системе, часто в сочетании с аномалиями в других органах и системах.

В настоящий момент выделяют 6 типов нейрофиброматоза, из которых наибольшую значимость представляют нейрофиброматоз типа I (болезнь Реклингхаузена) и нейрофиброматоз типа II (нейрофиброматоз с двусторонними невриномами VIII пары черепных нервов).

Нейрофиброматоз I (первого) типа (нейрофиброматоз с феохромоцитомой, болезнь фон Реклингхаузена, синдром Реклингхаузена, NF-1) — самое распространённое наследственное заболевание, предрасполагающее к возникновению опухолей у человека.

Является аутосомно-доминантным, встречается с одинаковой частотой у мужчин и у женщин, у 1 из 3500 новорождённых.

В половине случаев заболевание является наследственным, в половине — результатом спонтанной мутации. Частота мутаций генов, поломка которых приводит к нейрофиброматозу I типа, является самой высокой из известных для генов человека.

Для заболевания характерно появление множественных пигментированных пятен цвета «кофе с молоком», доброкачественных новообразований — нейрофибром, опухолей центральной нервной системы, костных аномалий, изменений радужной оболочки глаза и целого ряда других симптомов.

Этиопатогенез. Нейрофиброматоз I типа был первым опухолевым заболеванием с доказанным генетическим происхождением. Лocus генов, поломка которых приводит к развитию нейрофиброматоза, располагается на длинном плече 17 хромосомы (17q11.2). Он состоит из 400 тысяч нуклеотидных пар. В нём содержится информация, ответственная за синтез одного из составляющих миелин гликопротеина, нейрофибромина и других белков. При нейрофиброматозе I типа в данном локусе отмечены различные типы мутаций и перестроек — транслокации, делеции, инверсии и точковые мутации. Характер мутаций весьма специфичен: более 80% из них ведут к синтезу нефункционального «усечённого» белка либо к полному отсутствию транскрипта (нонсенс-мутации, мутации в сайтах сплайсинга, делеции и инсерции со сдвигом рамки, крупные делеции, охватывающие весь ген или его значительную часть).

Нейрофибромин представляет собой цитоплазматический белок, состоящий из 2818 аминокислот. Он участвует в инактивации белков-промоторов (белка RAS и его аналогов), обеспечивая динамический контроль клеточного роста. Ген НФ-1 является одним из основных генов-супрессоров опухолевого роста для примерно половины тканей организма, в первую очередь нейроэктодермального происхождения, пролиферация которых определяется системой белков RAS. Нейрофибромин также влияет на содержание в клетке аденозинмонофосфата (АМФ). АМФ в свою очередь опосредованно тормозит процессы клеточного деления.

При повреждении гена НФ1 в одной из хромосом 17 пары половина синтезируемого нейрофибромина становится дефектной, и отмечается смещение равновесия роста клеток в сторону пролиферации. Остающийся неповреждённым аллельный (находящийся в парной хромосоме) ген НФ1 обеспечивает синтез нормального нейрофибромина. Выраженность клинических проявлений нейрофиброматоза определяется состоянием общего противоопухолевого иммунитета и может варьировать в широких пределах. Возникают доброкачественные новообразования.

В случае утраты вследствие мутации аллельного нормального гена НФ1 возникает бурный неконтролируемый рост клеток, то есть развивается злокачественная опухоль (чаще всего нейрофибросаркома или нейробластома). Вероятность их возникновения составляет 3—15%. Вероятность развития ассоциированной с нейрофиброматозом I типа злокачественной опухоли превышает таковую в популяции в сотни раз (только в отношении миелолейкоза в 200—500 раз).

Клиника

Проявления нейрофиброматоза типа I

Диагностические критерии (для постановки диагноза необходимо наличие не менее двух критериев):

- 6 и более пятен на коже цвета «кофе с молоком», каждое в диаметре более 5 мм у ребенка и более 15 мм у взрослого;
- 2 и более нейрофибромы (любых) или 1 плексиформная нейрофиброма;
- усиленная окраска в подмышечной и паховой областях;
- глиома зрительного нерва;
- 2 и более узелков Лиша – окрашенные гамартомы радужной оболочки глаза;

- Выраженные костные аномалии в виде дисплазии основной кости, истончения кортикального слоя длинных костей с псевдоартрозом или без такового;
- Ближайший родственник с диагностированным нейрофиброматозом типа I (мать, отец, брат, сестра, ребенок).

У пациентов с нейрофиброматозом типа I наблюдают повышенный риск развития злокачественных опухолей: нейробластомы, ганглиоглиомы, саркомы, лейкоза, опухоли Вильмса.

Особенностью заболевания является специфическая последовательность проявления симптомов в зависимости от возраста пациента, что затрудняет диагностику нейрофиброматоза I типа в раннем детском возрасте. С рождения или первых лет жизни могут существовать лишь некоторые признаки нейрофиброматоза I типа (крупные пигментные пятна, плеksiформные нейрофибромы, поражения скелета). Другие признаки могут проявиться значительно позднее (к 5–15 годам).

Нейрофибромы представляют собой наиболее выраженное проявление болезни Реклингхаузена, их количество иногда достигает нескольких тысяч; плеksiформные нейрофибромы могут быть гигантскими, массой более 10 кг. Эти косметические дефекты, как правило, больше всего беспокоят пациентов. Кроме того, нейрофибромы связаны с повышенным риском перерождения в злокачественную опухоль. При расположении в грудной клетке, в брюшной полости, в глазнице они приводят к нарушению функций прилегающих органов.

Время от времени растет количество и размеры нейрофибром в ответ на различные стимулы, среди которых ведущее место занимают: гормональная перестройка организма, подростковый возраст, период беременности или после родов, а также перенесенные травмы или тяжелые заболевания. Очень часто росту нейрофибром способствуют хирургические вмешательства, некоторые косметические процедуры, физиотерапевтические процедуры (например, массаж, прогревание). Но часто заболевание прогрессирует и на фоне кажущегося благополучия.

Проявления нейрофиброматоза типа II

Диагностические критерии:

- двусторонние невриномы VIII пары черепных нервов (по данным томографии) или:
- ближайший родственник с диагностированным нейрофиброматозом типа II (мать, отец, брат, сестра, ребенок), в сочетании с:
односторонней невриномой VIII пары черепных нервов
или:

2 признака из перечисленных ниже:

- нейрофиброма
- менингиома
- глиома (астроцитомы, эпендимомы)
- шваннома (в т. ч. и спинальная)
- ювенильная задняя субкапсулярная катаракта.

Сопутствующие проявления нейрофиброматоза типа II (но не диагностические критерии): эпилептические припадки, кожные проявления (пятна цвета «кофе с молоком», кожные нейрофибромы), множественные спинальные опухоли (эпендиомы, шванномы, менингиомы).

Лечение. Лечение оперативное. Показаниями для него являются резкая болезненность или изъязвление опухоли, затруднение движений, сдавление или смещение жизненно важных органов. В некоторых случаях к операции прибегают с косметической целью. Так как

поражения при нейрофиброматозе множественные, то удаление всех патологических очагов, в большинстве случаев, не представляется возможным.

При оперативном лечении слоновоподобной формы нейрофиброматоза требуется последующая кожная пластика. Ткань нейрофибром обильно снабжена кровеносными сосудами. При расположении узла в крупном нервном стволе производят вылущивание опухоли, резекцию нерва с наложением нервного шва или краевую его резекцию с наложением частичного нервного шва. Оперативное удаление одного из узлов в ряде случаев может привести к прогрессированию процесса с резким увеличением размеров других узлов.

Ретинобластома – злокачественная опухоль глаза, развивающаяся преимущественно в детском возрасте из тканей эмбрионального происхождения.

Этиология.

У 10% больных ретинобластома сопровождается хромосомной патологией, у остальных больных наблюдаются структурные и функциональные нарушения в гене RB1, который наследуется по аутосомно-доминантному типу. При семейных формах ретинобластомы ген RB1 поврежден во всех соматических клетках, поэтому такие больные имеют высокий риск появления опухолей других локализаций. Спорадическая форма ретинобластомы развивается в результате мутаций *de novo* гена RB1, находящегося в клетках сетчатки. Исследуя мутации этого гена методом хромосомного анализа, в настоящее время можно подтвердить или исключить наследственную форму ретинобластомы.

Патогенез. Ретинобластома развивается в любом отделе оптически деятельной части сетчатки. В начале заболевания опухоль выглядит как нарушение четкости рефлекса на глазном дне. Потом появляется сероватый, мутный очаг с нечеткими контурами. Дальнейшая клиническая картина зависит от роста ретинобластомы - эндофитного, экзофитного или смешанного.

Эндофитно растущая ретинобластома возникает во внутренних слоях сетчатки и характеризуется ростом в стекловидное тело. Экзофитно растущая опухоль развивается в наружных слоях сетчатки и распространяется под сетчатку, приводя к ее отслойке. Для смешанного роста ретинобластомы характерно наличие симптомов, свойственных как эндофитному, так и экзофитному росту опухоли.

Клиника. Офтальмологическими признаками ретинобластомы являются широкий зрачок со своеобразным желтым «свечением», так называемый амавротический кошачий глаз, который чаще всего и обнаруживают родители; косоглазие; гетерохромия или рубеоз радужки, микрофтальм, буфтальм, гифема, гемофтальм, вторичная глаукома, вялотекущий увеит, отслойка сетчатки.

Ретинобластома прорастает в орбиту, диссеминирует вдоль зрительного нерва по межболобочечному пространству, гематогенным путем - в головной мозг, кости, лимфогенным путем - в регионарные лимфатические узлы.

У детей в возрасте до 4 лет может встречаться трилатеральная ретинобластома - двусторонняя ретинобластома, которая сочетается с эктопической интракраниальной опухолью примитивного нейроэктодермального происхождения. Третья опухоль, как правило, локализуется в области шишковидной железы, но может располагаться и в срединных структурах головного мозга; клинически она проявляется через 2-3 года после обнаружения билатеральной ретинобластомы.

Диагностика. Для диагностики ретинобластомы используют офтальмоскопию и ультразвуковое исследование.

Офтальмоскопию проводят при максимально расширенном зрачке по всем меридианам. При осмотре крайней периферии глазного дна применяют склерокомпрессию.

У маленьких детей офтальмоскопию проводят во время медикаментозного сна.

В отдельных случаях используют тонкоигольную аспирационную биопсию.

Лечение ретинобластомы комплексное и направлено на сохранение жизни ребенка и его глаза. При небольших опухолях применяют лазерную или криодеструкцию.

Лучевая терапия ретинобластомы заключается в подшивании к соответствующему участку склеры радиоактивного аппликатора (стронциевого или рутениевого), излучающего β -частицы (брахитерапия), или в наружном облучении глаза (телегамматерапия).

Также применяют адъювантную (вспомогательную) полихимиотерапию для профилактики метастазирования опухоли и целенаправленную химиотерапию.

Ретинобластому удаляют, если на момент обнаружения опухоли она достигла больших размеров или если опухоль двусторонняя. В этом случае глаз, в котором изменения более выражены, удаляют, другой же глаз лечат.

Синдром (болезнь) Марфана — аутосомно-доминантное заболевание из группы наследственных патологий соединительной ткани. Синдром вызван мутациями генов, кодирующих синтез гликопротеина фибриллина-1, и является плеiotропным.

Заболевание характеризуется различной пенетрантностью и экспрессивностью.

Этиология. Данный синдром является достаточно редким генетическим заболеванием и встречается приблизительно у 1 человека из 5000. В результате многочисленных исследований было установлено, что данное заболевание обуславливается мутированием гена белка фибриллина в пятнадцатой хромосоме, что в последствии и приводит к аномалиям в структуре и выработке фибриллина. Согласно статистическим данным, в 75% случаев происходит передача гена синдрома Марфана от родителей имеющих это заболевание своим детям. В оставшихся 25% случаев, когда не у одного из родителей не обнаружено данное заболевание, генетические мутации способные спровоцировать возникновение синдрома Марфана, возникают спонтанно в сперматозоиде или в яйцеклетке в момент зачатия. Причины данной мутации на сегодняшний день так до конца и не выяснены, однако с 50% долей вероятности можно утверждать, что дети рожденные с данной мутацией, передадут это заболевание своим детям.

Клиника. Фенотип больных характеризуется определённой протяженностью: начиная от лёгких, «мягких» форм соединительнотканной дисплазии, встречающихся и в общей популяции — до случаев с угрожающими жизни системными расстройствами.

Органы зрения: у половины больных диагностируется подвывих хрусталика; у лиц с выраженной миопией повышен риск отслойки сетчатки.

Мышечно-скелетная система: арахнодактилия, долихостеномелия, деформации позвоночника (сколиоз, лордоз, гиперкифоз), деформация передней стенки грудной клетки (вдавленная грудь, «куриная грудь»), гипермобильность суставов, плоская стопа, высокое готическое небо, недоразвитие вертлужной впадины, врожденные контрактуры локтей и пальцев, мышечная гипотония.

Сердечно-сосудистая система: пролапс митрального клапана отмечается в 80% случаев; со временем створки клапанов утолщаются, становясь гистологически миксоматозными; дилатация корня аорты начинается с синуса Вальсальвы и прогрессирует с возрастом (у женщин отмечается более медленное прогрессирование) и в конечном итоге может приводить к расслаивающейся аневризме аорты.

Другие системы органов: у 5% больных отмечаются спонтанные пневмотораксы; характерны стрии на коже (striae atrophicae) в областях плеч, груди, поясницы; у большинства больных наблюдается сужение нервного канала в пояснично-крестцовом отделе; нередко диагностируются кистозные образования в печени и почках, которые увеличиваются с возрастом и обычно клинически не значимы.

Диагностика. Легче всего диагноз синдром Марфана устанавливают, когда у самого больного или у кого-либо из членов семьи наблюдаются признаки вывиха хрусталика,

деформации грудной клетки, резкого кифосколиоза или расширения аорты. При аневризме аорты и эктопии хрусталиков, диагноз устанавливают даже в случае отсутствия семейного анамнеза и внешних марфаноидных признаков. Все больные с подозрением на синдром Марфана обследуются с помощью эхокардиографии и щелевой лампы

Лечение. На сегодняшний день определенных средств и методик для лечения синдрома Марфана не существует (как и для лечения других наследственных заболеваний соединительной ткани). Основная цель существующего симптоматического лечения – это лечение осложнений и предупреждение развития данного заболевания.

Некоторые специалисты для предотвращения тяжелых аортальных изменений рекомендуют использовать анаприлин (пропранолол), однако его эффективность не является доказанной. В некоторых случаях показано проведение хирургической пластики митрального и аортального клапанов, а также аорты. При прогрессирующем сколиозе показано проведение физиотерапевтических процедур и механическое укрепление скелета.

Если угол отклонения превышает 45°, проводится хирургическая коррекция.

Прогноз дальнейшей жизни людей с синдромом Марфана в основном определяется изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы. Разрыв легочного ствола или аневризмы аорты чаще всего являются причинами смерти при данном заболевании.

Синдром Элерса-Данлоса (синдром Элерса-Данло, «гиперэластичность кожи» («Cutis hyperelastica»)), несовершенный десмогенез, несовершенный десмогенез Русакова, синдром Черногубова-Элерса-Данлоса) — это группа наследственных системных заболеваний соединительной ткани, вызванных дефектом в синтезе коллагена. В зависимости от отдельной мутации, серьёзность синдрома может измениться от умеренного до опасного для жизни.

Синдром Элерса-Данлоса считается самой распространённой болезнью соединительной ткани и встречается в соотношении 1: 100000 новорожденных.

Этиопатогенез. Синдром Элерса-Данлоса имеет разные типы наследования для каждого типа. Аутосомно-доминантное характерно для первого, второго, третьего, четвёртого, седьмого и восьмого, а аутосомно-рецессивное наследование – для шестого, X-сцепленное – для пятого и девятого, а десятый не имеет установленного типа наследования, так как встречается довольно редко.

Это заболевание является примером разной локусной гетерогенности. Именно эти локусы, в которых происходят аномальные изменения вызывающие синдром Элерса-Данлоса, имеют непосредственное отношение к образованию белков соединительной ткани (коллагена). Эти волокна из коллагена, в результате мутаций, становятся неправильной формы и располагаются неупорядоченно.

Кроме мутированных генов, причиной в возникновении синдрома Элерса-Данлоса являются мутации в тех генах, в которых локализуются белки с экстраклеточным матриксом, и среди них выделяют – тенаascin X, люмикан и декорин.

Классификация. Гиперподвижность (Hypermobility) - тип 3. Ген — COL3A1. Поражает 1 человека на 10 000-15 000, вызван аутосомным доминирующим механизмом. Возникает в результате мутации любого из двух генов, которые вызывают сосудистый тип и синдром Элерса-Данло с дефицитом тенасцина-X, соответственно. Проявляется в гиперподвижности суставов; поражение кожи выражено меньше. Характерны хронические мышечно-скелетные боли;

- Классический (Classical) — тип 1 и 2. Ген — COL5A1 и COL5A2. Поражает приблизительно от 2 до 5 человек на 100 000. Затрагивает коллаген типа V, также коллаген типа I.

- Сосудистый (Vascular) – тип 4. Ген — COL3A1. Поражает приблизительно 1 человека на 100 000. Вызван аутосомно-доминантным дефектом в синтезе коллагена типа III.
- Кифосколиоз (Kyphoscoliosis) – тип 6. Ген PROD1. Аутосомно-доминантный дефект, вызывающий недостаток фермента, лизин гидролазы. Очень редок; описано немногим более 60 случаев.
- Артрохалазия (Arthrochalasis) – тип 7. Ген — COL1A2. Поражает коллаген типа I. Крайне редок, описано всего около 30 случаев.

Клиника. *Тип Гиперподвижность.* Встречается у 1 человека на 10 000 — 15 000, что делает его самым распространённым вариантом болезни. Признаки и симптомы могут быть не диагностированы (не признаны) врачами или, как правило, ошибочно диагностированы как фибромиалгия и обычно больным не ставят диагноз, пока не проявятся серьёзные осложнения. Диагностика осуществляется при клинических наблюдениях.

Основные признаки и симптомы включают в себя:

- Свободные, нестабильные суставы, подверженные: растяжениям, вывихам, подвывихам (частичный вывих), переразгибание суставов
- Плоскостопие
- Высокое и узкое нёбо
- Лёгкие кровоподтёки
- Легко повреждающаяся бархатно-гладкая кожа
- Раннее начало остеопороза (обычно проявляется в середине 30 лет)
- Поражение сердца: в некоторой степени en:Dysautonomia или приобретённый порок сердца (такой как пролапс митрального клапана, что создаёт повышенный риск инфекции (эндокардит) во время операций (также возможно развитие до крайне опасной для жизни степени при пролапсе митрального клапана).

Другие симптомы и осложнения могут включать в себя:

- Низкая плотность костей (остеопения) — предшественник остеопороза
- Мышечная слабость, часто усугубляется холодной погодой
- Деформации позвоночника, такие как: сколиоз (искривление позвоночника), кифоз (горб в грудном отделе), en:Tethered spinal cord syndrome, en:Basilar invagination (cranial settling), а также мальформация Арнольда-Киари (поражение продолговатого мозга, мозжечка выраженные затылочными болями, нарушениями глотания, атаксией и другими симптомами)
- Функциональные расстройства кишечника (функциональный гастрит, синдром раздражённого кишечника)
- Сдавление нервов (синдром запястного канала, парестезия, невралгия тройничного нерва)
- Болезнь Рейно
- Миалгия (боль в мышцах) и артралгия
- Чрезмерная усталость
- Преждевременный разрыв амниона (выкидыш) во время беременности en:Premature rupture of membranes

Мальформация Арнольда — Киари — опущение миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие со сдавливанием продолговатого мозга. В тяжёлых случаях (мальформация Киари 2) отмечают также [гидроцефалия](#), [сирингомиелия](#) и [менингомиелоцеле](#). Заболевание проявляется симптомами поражения [продолговатого мозга](#), [мозжечка](#) (затылочные боли, нарушение глотания, [атаксия](#)) разной выраженности, симптомами поражения спинного мозга и др. Может сочетаться с базиллярной импрессией или инвагинацией, ассимиляцией атланта.

В норме миндалины мозжечка расположены выше большого затылочного отверстия. У

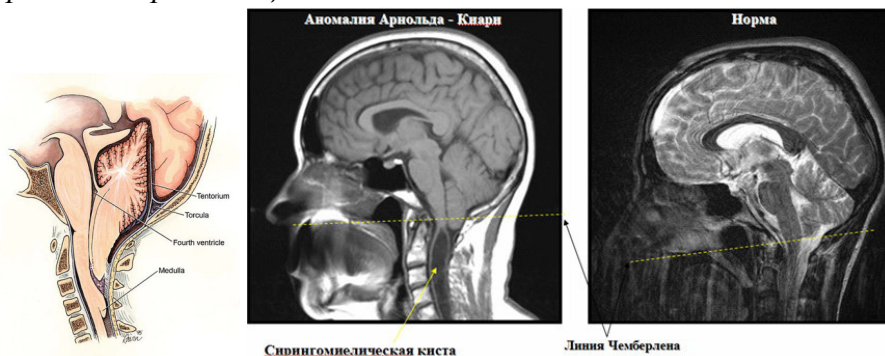
пациентов с аномалией Арнольда-Киари миндалины мозжечка смещаются вниз до уровня первого, а иногда, и второго шейных позвонков, блокируя ток спинно-мозговой жидкости.

Ранее считалось, что аномалия Арнольда-Киари всегда носит врожденный характер, однако сейчас полагают, что у большинства людей смещение миндалин мозжечка происходит во время бурного роста мозга в условиях медленно растущих костей черепа. Только небольшое количество пациентов с аномалией Арнольда-Киари действительно имеют врожденный характер заболевания. Так же существуют другие врожденные заболевания, которые могут приводить к смещению миндалин мозжечка. К ним относятся – платибазия, базилярная инвагинация, аномалия Денди-Уокера и др.

Частота этого заболевания составляет от 3.3 до 8.2 наблюдений на 100000 населения.

Сирингомиелия развивается у 80% больных этим заболеванием.

Средний возраст пациентов - 25-40 лет.



Младенцы с гиперподвижностью суставов имеют слабый мышечный тонус (мышечная гипотония), который может задержать развитие таких моторных навыков как самостоятельное присаживание, вставание и хождение.

Боль, сопутствующая этому состоянию, является серьёзным осложнением.

Классический тип. Поражает приблизительно от 2 до 5 человек на 100 000, и является вторым по распространённости. Поражает коллаген V и I типа. Важные симптомы затрагивают кожу и суставы.

Как правило, выявляются:

- гладкая, сильно эластичная, легко ранимая кожа
- уродливые или необычайно обширные шрамы, особенно на лбу, коленях, локтях и подбородке
- гиперподвижные суставы имеют тенденцию к вывихам, растяжению связок и подвывихам (обычно в коленной чашечке, в плече, в пястно-фаланговом суставе *en: Metacarpophalangeal joint*, и в височно-челюстном суставе)
- Из-за сниженного мышечного тонуса, у младенцев может быть нарушено развитие моторных навыков

Дети могут иметь склонность к развитию грыжи или смещению любого внутреннего органа.

В настоящее время не существует определённого теста для диагностики этого типа синдрома. И ДНК анализ и биохимические исследования используются для выявления пораженных болезнью. В некоторых случаях биопсия кожи была признана полезной при постановке диагноза. Эти тесты недостаточно надёжны, чтобы выявить всех больных. Если в семье есть несколько больных членов, то можно провести внутриутробную ДНК диагностику.

Сосудистый тип. Поражает приблизительно 1 человека на 100 000, вызван аутосомным доминантным дефектом в синтезе коллагена типа III. В старой системе классификации имел номер IV, этот тип является самой опасной разновидностью синдрома. Проведенные исследования определяют ожидаемую продолжительность жизни примерно в 48 лет.

Признаки и симптомы:

- Гиперподвижность, наиболее очевидна в пальцах рук и ног
- Хрупкие стенки сосудов оболочек органов и нежной кожи, имеют склонность к разрыву или образованию аневризм
- Больные имеют тонкую, бледную и прозрачную кожу (можно видеть вены на груди)
- Артериальная/кишечная/маточная хрупкость или трещины, разрывы, обширные кровоподтёки
- Некоторые пациенты выражают характерные черты лица (большие глаза, маленький подбородок, тонкий нос и губы, мягкие уши) и имеют маленький рост

В результате возможности маточного разрыва, беременность может оказаться опасной для жизни. Доступно лабораторное тестирование. Кожная биопсия может служить доказательством аномальной структуры коллагена. Этот биомеханический анализ выявляет более 95% случаев. Лабораторное тестирование рекомендуется лицам имеющим два или более значительных симптома. ДНК анализ может выявить изменения в пределах гена COL3A1.

Лечение. На сегодня не существует специфических методов лечения синдрома Элерса-Данлоса.

В основном рекомендуется ограничивать себя в физических нагрузках, соблюдать щадящий режим дня, а также применять симптоматическую терапию. При синдроме Элерса-Данлоса во время проведения оперативного вмешательства удаляют псевдоопухоли, проводят хирургическую коррекцию грудной клетки в результате кифоза, назначают лечение органов с патологией глаз и сердечно-сосудистой системы. При оперативном вмешательстве обязательно учитывают возможность образования многих осложнений в виде кровотечений после разрыва хрупких стенок сосудов и невозможности этот дефект ушить, возможны расхождения анастомозов в кишечнике и плохие заживления ран с повторным раскрытием послеоперационных швов.

Больным с синдромом Элерса-Данлоса рекомендуется белковая диета, в которых содержатся студни, костные бульоны и заливные.

Назначаются физиотерапевтические процедуры, лечебная физкультура и массаж.

*Медикаментозная терапия включает назначение аминокислот (**Нутраминос, Карнитин**), витаминов группы В и Е, С, D, минеральные комплексы (**магнерот и магне В₆, кальций-Д3-Никомед**), местное и пероральное применение **Хондроитина сульфата (Хондрогард)**, трофические препараты (**Лецитин, АТФ, Коэнзим Q10 и Инозин**), **Глюкозамин**. Эти препараты принимаются в течение одного или двух месяцев, два–три раза в год.*

Прогноз. Прогнозирование синдрома Элерса-Данлоса в основном зависит от типа аномалии. Летальный исход наступает при патологиях соматических органов и характерен для четвёртого типа патологического процесса, при котором происходят разрывы крупных сосудов, перфорации кишечника, спонтанного пневмоторакса, аневризмы стенки сосуда.

Для второго и третьего типа синдрома Элерса-Данлоса прогноз, как правило, благоприятный, но насколько патология может влиять на длительность жизни, пока не выяснено.

Хондрогард®

Фармакологическая группа

Стимулятор репарации тканей

Нозологическая классификация (МКБ-10)

M19 Другие артрозы

M19.9 Артроз неуточненный

M24.9 Поражение сустава неуточненное

М42 Остеохондроз позвоночника

М54.9 Дорсалгия неуточненная

М84.1 Несрастание перелома

Фармакодинамика

Высокомолекулярный мукополисахарид, влияющий на обменные процессы в гиалиновом хряще. Уменьшает дегенеративные изменения в хрящевой ткани суставов, ускоряет процессы ее восстановления, стимулирует синтез протеогликанов. При лечении препаратом уменьшается болезненность и улучшается подвижность пораженных суставов. При лечении дегенеративных изменений суставов с развитием вторичного синовита положительный эффект может наблюдаться уже через 2–3 нед после начала введения препарата (уменьшается боль в суставах, исчезают клинические проявления реактивного синовита, увеличивается объем движений в пораженных суставах). Терапевтический эффект сохраняется длительное время после окончания курса лечения.

Фармакокинетика

После в/м введения хондроитина сульфат быстро распределяется. Уже через 30 мин после инъекции он обнаруживается в крови в значительных концентрациях. Т_{1/2} хондроитина сульфата в плазме — 1 ч, затем постепенно снижается в течение 2 сут.

Хондроитина сульфат накапливается главным образом в хрящевой ткани суставов. Синовиальная оболочка не является препятствием для проникновения препарата в полость сустава. В экспериментах показано, что через 15 мин после в/м инъекции хондроитина сульфат обнаруживается в синовиальной жидкости, затем проникает в суставной хрящ с Т_{1/2} — 48 ч.

Показания

дегенеративно-дистрофические заболевания суставов и позвоночника:

- **остеоартроз периферических суставов;**
- **межпозвоночный остеохондроз и остеоартроз;**
- ускорение формирования костной мозоли при переломах.**

Дозы

В/м, по 100 мг через день. При хорошей переносимости дозу увеличивают до 200 мг, начиная с 4-й инъекции. Курс лечения — 25–30 инъекций. При необходимости через 6 мес возможно проведение повторного курса лечения.

Для формирования костной мозоли курс лечения составляет 3–4 нед (10–14 инъекций через день).

Противопоказания

- повышенная чувствительность к препарату или его компонентам;
- кровотечения и склонность к кровоточивости;
- тромбофлебиты;
- беременность и период лактации (данные о безопасности применения препарата в настоящее время отсутствуют);
- детский возраст.

Взаимодействие

Возможно усиление действия непрямых антикоагулянтов, антиагрегантов, фибринолитиков, что требует более частого контроля показателей свертывания крови при совместном применении.

Болезнь Виллебранда — наследственное заболевание крови, характеризующееся возникновением эпизодических спонтанных кровотечений, которые схожи с кровотечениями при гемофилии.

Заболевание наследуется по принципу аутосомного доминирования, который участвует в адгезии тромбоцитов на коллагене и защищает VIII фактор от протеолиза.

При дефиците фактора Виллебранда VIII фактор подвергается протеолизу и его содержание в плазме снижается, снижается содержание серотонина и развивается патологическая дилатация сосудов и повышение их проницаемости. При болезни Виллебранда наблюдается самые длинные кровотечения т.к. у больных нарушены все три звена гемостаза

Причина кровотечений — нарушение свертываемости крови из-за недостаточной активности фактора Виллебранда.

Распространенность болезни Виллебранда составляет 1 на 800—1000.

Типы болезни Виллебранда

1-й тип обусловлен частичным количественным дефицитом фактора Виллебранда. При этом мультимерная структура его сохранена. Имеется снижение прокоагулянтной активности фактора VIII, агрегации тромбоцитов, индуцированной ристоцетином, ристоцетинкофакторной активности, антигена фактора Виллебранда. Частота данной формы составляет от 75% до 80% всех случаев болезни Виллебранда. Наследование аутосомно-доминантное.

2-й тип обусловлен качественными изменениями фактора Виллебранда, связанными с нарушением формирования мультимеров и подразделяется на подтипы: 2А, 2В, 2М, 2N.

Фенотип подтипа 2А является результатом нарушения двух различных механизмов: дефекта синтеза высокомолекулярных мультимеров и повышения протеолиза фактора Виллебранда. При подтипе 2В отмечается повышенное сродство фактора Виллебранда к рецептору на мембране тромбоцитов гликопротеину Ib.

Подтип 2М характеризуется нарушением связи фактора Виллебранда с рецептором гликопротеином Ib на мембране тромбоцитов.

Подтип 2N характеризуется нормальным уровнем фактора Виллебранда и низкой прокоагулянтной активностью, что обусловлено нарушением связи фактора VIII и фактора Виллебранда.

Наследование болезни Виллебранда 2-го типа аутосомно-доминантное, за исключением подтипа 2N, где оно рецессивное. Частота встречаемости данных форм составляет от 5% до 15% всех случаев болезни Виллебранда.

3-й тип — наиболее тяжелая форма с полным дефицитом фактора Виллебранда. Эта форма характеризуется отсутствием фактора Виллебранда в плазме, тромбоцитах и сосудистой стенке. Уровень фактора VIII ниже 10%. Наследование — аутосомно-рецессивное. Заболевание проявляется у гомозигот с одинаковыми дефектными аллелями или двойных гетерозигот с двумя различными дефектными аллелями. У пациентов с 3-м типом имеется вероятность появления аллоантител к фактору Виллебранда. Частота встречаемости заболевания 3-го типа болезни Виллебранда менее 5%.

Кроме того, существует тромбоцитарный тип болезни Виллебранда, который обусловлен мутацией в гене тромбоцитарного рецептора гликопротеина Ib, вследствие которой повышается чувствительность данного рецептора к высокомолекулярным мультимерам фактора Виллебранда. Фенотип аналогичен подтипу 2В.

Приобретенный синдром Виллебранда определяется у пациентов с аутоиммунными, лимфопролиферативными заболеваниями, обусловлен появлением ингибитора против фактора Виллебранда, а также качественными аномалиями фактора VIII в связи с адсорбцией высокомолекулярных мультимеров патологическими белками.

Клиника. Наиболее характерным и специфическим симптомом при болезни Виллебранда являются кровотечения из слизистых полости рта, носа, внутренних органов. Симптомы кровоточивости варьируют от умеренно выраженных до крайне тяжелых, протекают

преимущественно по микроциркуляторному типу. У пациентов с резким дефицитом фактора VIII наблюдаются обильные и продолжительные кровотечения (носовые, десневые, маточные), также кровоизлияния в мышцы и суставы. Кроме того, могут возникать длительные кровотечения при травмах, удалении зубов, операциях.

В детском возрасте часто бывают кровотечения из слизистых оболочек полости рта, носовые кровотечения, синяки на коже. Более тяжелое течение геморрагического диатеза отмечается во время или вскоре после перенесенных инфекционных заболеваний. Наиболее вероятным пусковым механизмом кровотечения на фоне инфекции является нарушение проницаемости сосудов. Вследствие этого появляются самопроизвольные кровотечения диapedезного типа.

Гематомы — кровоизлияния в подкожную клетчатку и мышечные ткани наблюдаются преимущественно после травм у больных с тяжелыми формами заболевания.

При болезни Виллебранда геморрагический синдром проявляется не всегда, периоды обострения чередуются с периодами полного или почти полного отсутствия геморрагий. У некоторых пациентов болезнь Виллебранда может сочетаться с признаками мезенхимальной дисплазии: повышенной растяжимостью кожи, слабостью связок с повышенной подвижностью суставов, пролабированием створок клапанов сердца.

Аутосомный тип наследования обуславливает одинаковую частоту возникновения болезни Виллебранда у пациентов обоих полов. У женщин вследствие особенностей физиологического строения организма, связанных с репродуктивной функцией, наблюдается более частое проявление геморрагических симптомов. Около 65% женщин с болезнью Виллебранда страдают меноррагиями. Рецидивирующие маточные кровотечения, продолжающиеся более 10 дней, сопровождаются постгеморрагической анемией.

Желудочно-кишечные кровотечения у пациентов с болезнью Виллебранда не являются преобладающей формой кровоточивости. Они могут быть вызваны приемом препаратов, влияющих на агрегацию тромбоцитов (ацетилсалициловая кислота и другие нестероидные противовоспалительные средства). Кроме того, источниками кровотечений являются латентные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, также эрозивные гастриты, геморроидальные узлы.

У пациентов с болезнью Виллебранда могут быть длительные кровотечения при операциях, у женщин — во время родов. Роды у женщин с болезнью Виллебранда связаны с риском возникновения значительной кровопотери. У большинства пациентов со среднетяжелой и легкими формами заболевания во время беременности уровень фактора VIII повышается в 2-3 раза и достигает нормальных значений, однако в послеродовом периоде возвращается к исходному уровню.

Гемартроз — наиболее редкое проявление болезни Виллебранда, характерное для заболевания 3-го типа. Острый гемартроз сопровождается болевым синдромом, обусловленным повышением внутрисуставного давления. Сустав увеличен в объеме, кожа над ним гиперемирована и горячая на ощупь. Если гемартроз возник после травмы, нужно исключить дополнительные повреждения (внутрисуставной перелом, отрыв мышечка, ущемление тканей). Рецидивирующие гемартрозы вызывают хронический синовит. На стадии синовита синовиальная оболочка гипертрофируется и становится основным источником кровоизлияния в сустав. При остром синовите гемартрозы могут рецидивировать, несмотря на трансфузии фактора свертывания VIII, что обусловлено воспалительным процессом в синовиальной оболочке. При хроническом синовите болевой синдром может отсутствовать, поскольку разрушена капсула сустава.

В отличие от гемофилии при болезни Виллебранда дальнейшего прогрессирования патологического процесса и развития деформирующего остеоартроза, как правило, не наблюдается.

Кровоизлияния в головной и спинной мозг и их оболочки при болезни Виллебранда возникают в связи с травмой. В отдельных случаях причиной таких кровоизлияний может быть гипертонический криз или прием препаратов, значительно нарушающих гемостатическую функцию тромбоцитов (ацетилсалициловая кислота, бутадион и др.).

Лечение зависит от типа заболевания. Выделяют два основных способа.

При первом используются препараты плазмы с высоким содержанием фактора Виллебранда или препараты фактора VIII. В легких случаях может быть достаточно одного введения, при тяжелых травмах и операциях препараты вводят дважды в сутки 2-3 дня. Вторым подход к лечению применим для легких форм.

Пациентам назначается десмопрессин. Существует опасность привыкания при использовании десмопрессина более 2-х суток.

3. Объекты исследования, оборудование, материалы и наглядные пособия

1. Демонстрационные материалы, включенные в обучающую программу (таблицы, схемы);
2. Тесты первого уровня для определения исходного уровня знаний студентов, тесты второго уровня для оценки конечного уровня знаний.
3. Тематические больные.
4. Ситуационные задачи и эталоны ответов к ним.

4. Задание на работу (рабочее задание)

2. Исходный уровень подготовки к работе (достигается при самостоятельной работе)

Включает знание следующих разделов:

1. Современные представления об организации генома эукариот, хромосомных и внехромосомных компонентах генома.
2. Современное представление о геноме человека и его роли в реализации наследственности и изменчивости, понятие о мутациях и их роли в возникновении наследственной и спонтанной (спорадической) генетической патологии.
3. Основные термины и понятия медицинской генетики, методы клинического исследования, принципы сбора генетического анамнеза и составления родословных.
4. Стигмы дизэмбриогенеза по различным системам и органам
5. Принципы организации медико-генетического консультирования на разных этапах: на этапе подготовки к деторождению, на этапе зачатия и эмбриональной стадии развития на этапе плодной стадии для профилактики рождения детей с генетическими аномалиями
6. Изучить неинвазивные и инвазивные методы изучения генетических аномалий эмбриона и плода на разных стадиях развития.
7. Изучить принципы профилактики генетической (наследственной) патологии.
8. Изучить закономерности наследования менделирующих и неменделирующих признаков у человека.
9. Изучить законы наследования на уровне моногенных, полигенных, хромосомных нарушений, закономерности их накопления и передачи.
10. Изучить основных дополнительных методов обследования больных при подозрении на генетическое заболевание.
11. Изучить алгоритм составления плана обследования больных и их родственников при подозрении на генетическое заболевание.

12. Изучить алгоритм оценки результатов основных дополнительных методов обследования, показаний и противопоказаний к проведению дополнительных клинических и параклинических методов исследования:

4.2. В процессе занятия студент:

1. Проводит расспрос для выявления жалоб и анамнестических, в том числе генеалогических данных, при патологии двигательной сферы: мышечной слабости, неловкости, изменение объема, силы и темпа произвольных движений;
2. Исследует статус: определяет наличие стигм дизэмбриогенеза, распределяет их по системам органов, устанавливает их этиопатогенетические связи с возможными генетическими (наследственно обусловленными и спонтанно возникшими) механизмами.
3. Определяет объем и последовательность проведения уточняющих дополнительных и параклинических методов диагностики.
4. Проводит оценку результатов дополнительного обследования и выявленных нарушений.
5. Формулирует синдромологический диагноз.
6. Определяет прогноз.
7. Оценивает и формулирует возможности терапевтического воздействия, определяет объем и характер реабилитационных мероприятий.
8. Оценивает прогноз из возможной эффективности.

В процессе занятия студент должен:

Уметь: собрать анамнез и клинически правильно оценить нарушения в различных системах организма с возможной генетической этиологией. Усвоить последовательность и методики клинического обследования. Провести анализ полученных данных и сформулировать синдромологический диагноз.

Овладеть: приемами выявления стигм дизэмбриогенеза.

4.3. В конце занятия студент отвечает на вопросы по теме занятия, решает тесты 2 уровня, типовые задачи по теме.

5. ЭТАПЫ ЗАНЯТИЯ

I Этап. Проверка исходного уровня знаний студентов проводится с помощью тестов 1-го уровня в форме письменного ответа на конкретные вопросы по теме.

II Этап. Разбор основных положений темы (характерные жалобы больных, механизм их возникновения, особенности анамнеза, клинические методы исследования). Устный опрос, ответы на вопросы самоконтроля.

III Этап. Клинический разбор больного. Выявление и детализация жалоб больного, сбор анамнеза. Общий осмотр больного и выявление характерных проявлений генетических аномалий.

IV Этап. Работа студентов с тематическими больными (1:1), отработка практических умений. Преподаватель поочередно контролирует студентов.

V Этап. Контроль конечного уровня знаний студентов осуществляется с помощью тестов второго уровня и решения клинических задач.

В заключение занятия выставляется оценка, дается домашнее задание с установкой основной цели и указывается литература, необходимая для подготовки.

6. Содержание отчета

Карта генеалогического анализа пациента, ответы на вопросы и тесты 2 уровня, решение клинических задач

Вопросы к занятию по теме 1

1. Медицинская генетика как наука. Её предмет, объект и задачи.
2. История развития генетики человека и медицинской генетики.
3. Рассмотрите основные достижения в области генетики человека и медицинской генетики в последние десятилетия.
4. Значение медико-генетических знаний в практической работе врача.
5. Дайте характеристику ДНК человека (размеры, количество генов, последовательности ДНК и их значение).
6. Структурная организация генов человека.
7. Реализация наследственной информации в клетках человека.
8. Митохондриальный геном и его значение.
9. Международная программа «Геном человека».
10. Роль наследственности и среды в развитии патологии человека. Мутации как причина наследственной патологии.
11. Подходы к классификации наследственно детерминированных заболеваний человека.
12. Определение и сущность клинко-генеалогического метода. Значение клинко-генеалогического метода в клинической практике.
13. Методика сбора генеалогической информации. Возможные ошибки. Составление родословной: общие принципы, предъявляемые требования к родословной, условные обозначения, легенда родословной.
14. Критерии разных типов наследования: аутосомно-доминантного, аутосомно-рецессивного, Х-сцепленного доминантного, Х-сцепленного рецессивного, голандрического, митохондриального.
15. Сущность цитогенетического метода. Показания для проведения цитогенетических исследований.
16. Методика осуществления цитогенетического анализа (получение препаратов митотических хромосом, окраска препаратов и их микроскопия). Сущность и принципы молекулярно-цитогенетических методов.
17. Дерматоглифический метод и его применение. Сущность близнецового метода и задачи, решаемые с помощью него.
18. Сущность биохимических методов и их значение в диагностике наследственно детерминированных заболеваний. Понятие о просеивающих методах. Подтверждающая диагностика.
19. Рассмотрите значение массовых просеивающих программ в диагностике фенилкетонурии, врожденного гипотиреоза, адреногенитального синдрома. Показания для применения биохимических методов диагностики.
20. Сущность молекулярно-генетических методов и задачи, решаемые с помощью них. Показания к применению молекулярно-генетических методов.
21. Этапы проведения молекулярно-генетического анализа, их характеристика. Полимеразная цепная реакция: принципы осуществления, значение для медицины.
22. Методы прямой молекулярно-генетической диагностики наследственных заболеваний, их сущность и практическое значение. Разрешающие возможности и диагностическое значение не прямых методов анализа ДНК
23. Популяционно-генетический метод и его применение в медицинской генетике. Факторы, определяющие генетическую структуру популяций человека и их роль в эпидемиологии наследственных болезней
24. Особенности клинического проявления наследственной патологии.
25. Понятие о первичной и вторичной плеiotропии и их роль в клинике наследственных болезней.

26. Принципы клинической диагностики наследственных болезней.
27. Перечислите особенности осмотра и физикального обследования пациентов с врожденной и наследственной патологией и их родственников.
28. Врожденные пороки развития: определение, этиология, классификации.
29. Антропометрия в диагностике наследственных болезней.
30. Понятие о врожденных морфогенетических вариантах, их генез.
31. Рассмотрите наиболее распространенные морфогенетические варианты развития.
32. Синдромологический подход к диагностике наследственных болезней.
33. Принципы компьютерной диагностики наследственных болезней. Компьютерные базы данных по наследственной патологии.
34. Генетическая гетерогенность и клинический полиморфизм наследственных заболеваний: сущность понятий, факторы их определяющие, клинические примеры.
- 35.
36. Общая характеристика моногенной патологии, распространенность в популяции
37. Этиология моногенных заболеваний. Типы генных мутаций
38. Эффекты реализации действия мутантных генов
39. Классификации моногенных заболеваний: генетическая, органо-системная, патогенетическая
40. Общие закономерности патогенеза
41. Главные черты клинической картины
42. Наследственные болезни обмена: классификация, схема патогенеза
43. Клиника, генетика, диагностика ряда форм моногенных болезней (нейрофиброматоз, синдромы Элерса-Данло и Марфана, семейная гиперхолестеринемия, миотоническая дистрофия, фенилкетонурия, адреногенитальный синдром, муковисцидоз, миодистрофия Дюшена-Беккера, синдром X-сцепленной умственной отсталости с ломкой X-хромосомой)
44. Эпидемиология моногенных болезней и популяционные факторы её определяющие
45. Понятие об импринтинге на генном уровне, клинические примеры
46. Болезни экспансии тринуклеотидных повторов: этиология, общая характеристика, примеры. Феномен антиципации.
47. Общая характеристика хромосомных болезней
48. Этиологические факторы хромосомной патологии
49. Классификации хромосомных болезней
50. Понятие о хромосомном и геномном импринтинге. Клинические примеры
51. Эффекты хромосомных аномалий в онтогенезе
52. Патогенез хромосомных болезней
53. Общеклинические характеристики хромосомной патологии: врожденные пороки развития, прогрессиентность течения, тяжесть состояний, вовлеченность разных систем в патологический процесс
54. Распространенность, клинико-цитогенетические характеристики полных трисомий аутосом (синдромы Патау, Эдвардса, Дауна)
55. Хромосомные болезни, связанные с полисомиями по половым хромосомам: эпидемиология, клиника, диагностика
56. Синдромы частичных анеуплоидий (синдром кошачьего крика, синдром Вольфа-Хиршхорна): популяционная частота, цитогенетика, особенности клиники
57. Синдромы, обусловленные микрохромосомными абберациями (синдром Прадера-Вилли, синдром Ангельмана)
58. Рассмотрите факторы повышенного риска рождения детей с хромосомными болезнями

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- 1) Бадалян Л.О., Темин П.А., Никанорова М.Ю. и др. Ранняя диагностика и лечение больных с прогрессирующими мышечными дистрофиями. Методические рекомендации. М. 1989, 47 с.
- 2) Бадалян Л.О., Таболин В.А., Вельтищев Ю.Е. Наследственные болезни у детей. М., Медицина, 1971, 367 с.
- 3) Бочков Н.П. Клиническая генетика. Учебник для ВУЗов. ГЭОТАР-МЕД, М. 2006, 448 с.
- 4) Вельтищев Ю.Е., Темин П.А. (ред.) Наследственные болезни нервной системы. М., Медицина, 1998, 281 с.
- 5) Горбунова В.Н. Молекулярные основы медицинской генетики. Интермедика. С.Пб, 1999, 258 с.
- 6) Горбунова В.Н., Савельева-Васильева Е.А., Красильников В.В. Молекулярная неврология. Интермедика. С.Пб, 2000, 195 с.
- 7) Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко А.Н. Генетические факторы предрасположенности. В кн. «Рассеянный склероз». Москва, 1997, 33-54 с.
- 8) Гусев Е.И., Коновалов А.Н. Скворцова В.И. Неврология и нейрохирургия. Учебник для студентов медицинских ВУЗов. ГЭОТАР-Медиа, 2007, том 1, 608 с., 2009, том 2, 420 с.
- 9) Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е, Блинникова О.Е. Наследственные синдромы и медикогенетическое консультирование: справочник. М. Практика, 1996, 51 с.
- 10) Корочкин Л.И. Введение в генетику развития. М., Наука 1999, 39 с.
- 11) Рис Э., Стернберг М. Введение в молекулярную биологию. От клеток к атомам. М., Мир, 2002, 142 с.

Клиническое практическое занятие №20. Болезни с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Цель клинического практического занятия и его учебно-целевые задачи.

Цель: Опираясь на знания по генетике, полученные на курсе биологии, основных метаболических систем, изученных на курсе биохимии, и отдельных разделов микробиологии, знаний и навыков клинического обследования больного, полученных при изучении пропедевтики внутренних болезней, сформировать умения, необходимые для выявления и оценки клинических симптомов фенотипических генетических нарушений, помня, что генетически обусловленные синдромы могут проявляться в различные возрастные периоды.

Учебно-целевые задачи:

1. Изучить фенотипические различия, связанные с различной пенетрантностью и экспрессивностью генов, возможностью проявлений мозаичности.
2. Сформировать умение собрать генетический семейный анамнез и построить генеалогическую карту.
3. Рассмотреть основные понятия медицинской генетики.
4. Рассмотреть стигмы дизэмбриогенеза по различным системам и органам.
5. Изучить принципы сбора генетического анамнеза и составления родословных.
6. Изучить принципы профилактики генетической (наследственной) патологии. Принципы организации медико-генетического консультирования.
7. Изучить неинвазивные и инвазивные методы изучения генетических аномалий эмбриона и плода на разных стадиях развития.
8. Рассмотреть закономерности наследования менделирующих и неменделирующих признаков у человека.
9. Обсудить законы наследования на уровне моногенных, полигенных, хромосомных нарушений, закономерности их накопления и передачи.
10. Рассмотреть природу и закономерности развития мультифакториальной патологии.
11. Изучение основных симптомов и синдромов поражения структур нервной системы при наследственных заболеваниях.
12. Изучение основных дополнительных методов обследования больных при подозрении на генетическое заболевание.
13. Обучение выявлению симптомов поражения нервной системы, других систем организма и их сочетаниям, алгоритму постановки диагноза;
14. Обучение алгоритму составления плана обследования больных и их родственников при подозрении на генетическое заболевание.
15. Изучение алгоритма оценки результатов основных дополнительных методов обследования, показаний и противопоказаний к проведению дополнительных клинических и параклинических методов исследования

2. Общие положения (теоретические сведения).

Болезни с аутосомно-рецессивным типом наследования

Альбинизм

Синдром Луи-Бар

Муковисцидоз

Фенилкетонурия

Галактоземия

X-сцепленные доминантные болезни

Гипофосфатемический витамин-D-резистентный рахит

Недержание пигмента (синдром Блоха-Сульцбергера)
 Х-сцепленные рецессивные
 Гемофилия А, В
 Миопатия Дюшенна
 Миопатия Беккера
 Синдром Лёша-Найхана
 Наследственные болезни обмена веществ с поражением нервной системы
 Болезни с нарушением обмена липидов
 Ганглиозидозы
 Нейрональные цероид-липофусцинозы
 Сфингомиелинозы (болезнь Нимана-Пика)
 Глюкоцереброзидозы (болезнь Гоше)
 Болезнь Фабри (наследственный дистонический липидоз) Лейкодистрофии
 Нарушения обмена углеводов
 Гликогенозы
 Галактоземия
 Мукополисахаридозы
 Муколипидозы
 Болезни, обусловленные нарушением обмена аминокислот
 Фенилкетонурия (фенилаланинемия)
 Гомоцистинурия
 Болезнь «кленового сиропа»
 Болезнь Марфана
 факоматозы
 наследственные ангиоматозы
 Энцефалотригеминальный ангиоматоз ШТУРГЕ-ВЕБЕРА
 Цереброретинальный ангиоматоз ГИПШЕЛЯ-ЛИНДАУ
 Атаксия-телеангиоэктазия (болезнь ЛУИ-БАР)
 Туберозный склероз (болезнь БУРНЕВИЛЛЯ-ПРИНГЛА)
 Бластоматозы
 Нейрофиброматоз (болезнь РЕКЛИНГХАУЗЕНА)
 Болезнь Паркинсона
 Гепатолентикулярная дегенерация
 Хорея Гентингтона
 Нервно-мышечные заболевания
 Прогрессирующие мышечные дистрофии.
 Х - сцепленные прогрессирующие мышечные дистрофии Дюшенна и Беккера.
 Прогрессирующая мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса.
 Лице-лопаточно-плечевая прогрессирующая мышечная дистрофия (Ландузи-Дежерина)
 Конечностно-поясные прогрессирующие мышечные дистрофии
 Спинальные амиотрофии
 Невральные амиотрофии
 Пароксизмальные миоплегии
 Миотонии
 Наследственные атаксии
 Аутосомно-доминантные атаксии
 Врожденные наследственные мозжечковые атаксии
 Болезнь Фридрейха
 Атаксия вследствие дефицита витамина Е
 Х сцепленные рецессивные атаксии

20. БОЛЕЗНИ С АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНЫМ ТИПОМ НАСЛЕДОВАНИЯ

Альбинизм (лат. *albus* — белый) — врождённое отсутствие пигмента меланина, который придает окраску коже, волосам, радужной и пигментной оболочкам глаза.

Различают полный и частичный альбинизм.

Этиопатогенез. В настоящее время считается, что причиной альбинизма является отсутствие (или блокада) фермента тирозиназы, необходимой для нормального синтеза меланина — особого вещества, от которого зависит окраска тканей.

В генах, ответственных за образование тирозиназы, могут возникать самые различные нарушения. От характера нарушения зависит степень недостатка пигмента у людей с альбинизмом. У некоторых людей, страдающих данным расстройством, с образованием тирозиназы всё обстоит благополучно, и учёные предполагают, что в подобных случаях, возможно, происходит мутация генов, регулирующих образование другого важного для обмена меланина энзима.

Цвет кожи определяется содержанием меланина в кератиноцитах, представляющих собой клетки-рецепторы меланинсодержащих органелл (меланосом), формируемых меланоцитами. В норме цвет кожи детерминирован генетическими или конституциональными факторами и сохраняется на некоторых участках тела (область ягодиц), поскольку кожа не подвергается внешним воздействиям, или цвет её изменяется под воздействием солнечных лучей (загар), в результате усиленной пигментации под влиянием гормонов, стимулирующих меланоциты.

Система меланоцитов состоит из самих меланоцитов (отростчатые клетки, функционально связанные с некоторыми кератиноцитами в соотношении 1:36), локализующихся на границе дермы и эпидермиса, в волосяных луковицах, увеальном тракте, пигментном эпителии сетчатки, внутреннем ухе и мягкой мозговой оболочке. Эта система аналогична хромоаффинной системе, клетки которой также являются производными нервного гребня и обладают биохимическими механизмами для гидроксирования тирозина в ДОФА. Однако в хромоаффинной системе ферментом служит не тирозиназа, а тирозингидроксилаза, а ДОФА превращается в адренохром, а не в тирозинмеланин.

У человека тирозиназа (медьсодержащая оксидаза) активирует процесс гидроксирования тирозина в ДОФА и дофхинон. Ионы цинка активируют превращение дофахрома в 5,6-гидроксиндол, а меланосомы содержат цинк в высокой концентрации.

Пигментация зависит от четырёх факторов: образования меланосом, их меланизации и секреции, непостоянной агрегации и разрушения меланосом во время их перехода в кератиноциты.

В увеальном тракте и пигментном эпителии сетчатки меланин защищает глаз от видимой и длинноволновой части лучистой энергии, тогда как ультрафиолетовая радиация задерживается роговицей.

У человека система защиты от ультрафиолетового излучения высоко развита, воздействие этой части электромагнитного спектра ведёт к активации сложного механизма (загар) образования плотных, содержащих хромопротеин органелл (меланосомы) и их доставки к эпидермальным клеткам, внутри которых рассеивают и абсорбируют ультрафиолетовые лучи, удаляют обладающие повреждающим действием свободные радикалы, образующиеся в коже в результате воздействия ультрафиолетовой радиации.

Типы альбинизма, клиника.

Альбинизм, являясь наследственным состоянием, вызывается изменением нескольких или одного гена.

Данные гены берут ответственность за управление производством, а также концентрацией меланина в самой радужной оболочке глаз и, конечно, коже. Поэтому у людей

могут быть различные проблемы со зрением: дальнозоркость, близорукость, астигматизм (искривления хрусталика глаза), нистагм.

Кожа у альбиносов нежно-розового оттенка, через которую легко просвечиваются капилляры, а волосы тонкие и очень мягкие, имеющие белый или желтоватый цвет. Признаки альбинизма выражаются в проблемах координации глаз, а также фиксации и слежении за объектами. У заболевших может понизиться глубина зрительного восприятия, возникнуть светобоязнь. У большинства заболевших меланина в коже нет, что вызывает солнечные ожоги и отсутствие загара. Если кожу не защищать, то со временем может развиваться рак кожи.

Глазокожный альбинизм. Этот вид альбинизма у человека является самым распространенным. При тяжелых формах альбинизма кожа и волосы сохраняются совершенно белыми всю жизнь. У обладателей менее тяжелой формы в процессе жизни белые волосы и кожа немного темнеют, что связано с процессом старения. Заболевшие с глазокожным альбинизмом способны страдать от нистагма (надоедливое мерцательного движения глаз, а также от повышенной чувствительности к свету). Иногда присутствуют и другие проблемы со зрением (плохое зрение, косоглазие).

Глазной альбинизм. Этот тип у человека является вторым по распространенности. Глазной альбинизм проявляется в отсутствии пигментации именно радужной оболочки глаз. Цвет кожи, а также волос при этом сохраняется нормальным. Отдельные виды глазного альбинизма вызывают достаточно много проблем со зрением.

Альбинизм выделяют трех видов:

- тотальный,
- неполный,
- частичный.

Тотальный альбинизм характеризуется сухостью кожных покровов, наличием заболеваний (гипертрихоз, кератома, гипотрихоз, актинический хейлит, эпителиома), нарушением потоотделения и быстрым сгоранием (солнечные ожоги). У больных отмечается косоглазие, катаракта, микрофтальмия, слабое зрение, олигофрения, иммунодефицит, уменьшение длительности жизни. Люди страдают от горизонтального нистагма, светобоязни, и поскольку в зрачках отсутствует пигмент, то глаза имеют красный оттенок.

Неполный альбинизм отмечается только гипопигментацией волос, кожных покровов, радужки глаз. Частичный альбинизм проявляется с момента рождения. Для этого вида характерны проявления пятен коричневого оттенка или пигментации на животе, лице, ногах, в виде прядок волос седого цвета.

Лечение безуспешно. Восполнить недостаток меланина или предупредить расстройства зрения, связанные с альбинизмом, невозможно. Следует рекомендовать больному избегать солнечных облучений и применять светозащитные средства при выходе на улицу: фильтры, солнцезащитные очки или затемнённые линзы. Обычно подобные функции выполняет меланин. Иногда необходимо хирургическое вмешательство, в частности для коррекции глазодвигательных мышц при косоглазии. Развивающиеся патологические изменения в сетчатке и нервах глаза обычно устранить не удаётся.

С целью профилактики передачи аномалии по наследству необходимы медико-генетические консультации.

Синдром Луи-Бар (атаксия-телеангиэктазия) — наследственное заболевание, проявляющееся мозжечковой атаксией, телеангиэктазиями кожи и конъюнктивы глаз, недостаточностью Т-клеточного звена иммунитета. Последнее приводит к тому, что синдром Луи-Бар сопровождается частыми респираторными инфекциями и склонностью к возникновению злокачественных опухолей. Диагностируется синдром Луи-Бар на основании анамнеза и клинической картины заболевания, данных иммунограммы, результатов

офтальмологического и отоларингологического обследования, МРТ головного мозга и рентгенографии легких. В настоящее время синдром Луи-Бар не имеет специфического и эффективного лечения.

Причины и патогенез синдрома Луи-Бар. В основе патологических изменений, сопровождающих синдром Луи-Бар, лежат генетические нарушения, приводящие к развитию врожденной нейроэктодермальной дисплазии. Синдром Луи-Бар является аутосомно-рецессивным заболеванием, т. е. проявляется клинически только при получении рецессивного гена сразу от обоих родителей.

Морфологически атаксия-телеангиэктазия характеризуется дегенеративными изменениями тканей мозжечка, в частности потерей зернистых клеток и клеток Пуркинье. Дегенеративные изменения могут затрагивать зубчатое ядро мозжечка (*nucleus dentatus*), черную субстанцию (*substantia nigra*) и некоторые отделы коры головного мозга, иногда поражаются спинномозжечковые пути и задние столбы спинного мозга.

Синдром Луи-Бар сочетается с гипоплазией или аплазией тимуса, а также с врожденным дефицитом IgA и IgE. Эти нарушения в системе иммунитета приводят к появлению у пациентов частых инфекционных заболеваний, склонных к длительному и осложненному течению. Кроме того, иммунные нарушения могут потенцировать развитие злокачественных новообразований, зачастую берущих свое начало в структурах лимфоретикулярной системы.

Клиника.

Атаксия. Наиболее часто синдром Луи-Бар начинает проявляться клинически в возрасте от 5 месяцев до 3 лет. Во всех случаях заболевания синдром Луи-Бар манифестирует с появления мозжечковой атаксии, признаки которой становятся очевидными, когда ребенок начинает ходить. Наблюдаются нарушения равновесия и походки, дрожание во время двигательного акта (интенционный тремор), качание туловища и головы. Зачастую атаксия настолько выражена, что имеющий синдром Луи-Бар больной не может ходить. Мозжечковая атаксия сочетается с мозжечковой дизартрией, характеризующейся невнятной скандированной речью. Отмечается мышечная гипотония, снижение или полное исчезновение сухожильных рефлексов, нистагм, глазодвигательные нарушения и косоглазие.

Телеангиэктазии. В большинстве случаев появление сопровождающих синдром Луи-Бар телеангиэктазий происходит в возрасте от 3 до 6 лет. В некоторых случаях их возникновение отмечается в более поздний период и очень редко в течение первого месяца жизни. Телеангиэктазии (сосудистые звездочки) представляют собой имеющие различную форму красноватые или розовые пятнышки или разветвления. Они обусловлены расширением мелких сосудов кожи. Следует отметить, что телеангиэктазии могут быть проявлением многих других заболеваний (например, розацеа, СКВ, дерматомиозита, пигментной ксеродермы, хронического лучевого дерматита, мастоцитоза и пр.). Однако в сочетании с атаксией они дают специфическую для синдрома Луи-Бар клиническую картину.

Синдром Луи-Бар характеризуется изначальным возникновением телеангиэктазий на конъюнктиве глазного яблока, где они имеют вид «паучков». Затем сосудистые звездочки появляются на коже век, носа, лица и шеи, локтевых и коленных сгибов, предплечий, тыльной поверхности стоп и кистей. Телеангиэктазии могут также наблюдаться на слизистой оболочке мягкого и твердого неба. Наиболее выражены сосудистые звездочки в тех местах кожного покрова, где он подвергается воздействию солнечных лучей. В первую очередь это лицо, где телеангиэктазии образуют целые «пучки». При этом кожа теряет свою эластичность и становится плотной, что напоминает изменения, типичные для склеродермии.

Кожные проявления атаксии-телеангиэктазии могут включать появление веснушек и пятен цвета кофе с молоком, участков обесцвеченной кожи. Наличие гипо- и гиперпигментаций делает кожные симптомы синдрома Луи-Бар схожими с клиникой пойкилодермии. У многих

больных отмечается сухость кожи и участки гиперкератоза. Может наблюдаться гипертрихоз, ранняя седина волос, кожные элементы, напоминающие акне или проявления псориаза.

Инфекции дыхательных путей. Характеризующее синдром Луи-Бар поражение иммунной системы приводит к возникновению частых рецидивирующих инфекций дыхательных путей и уха: хронических ринитов, фарингитов, бронхитов, пневмоний, отитов, синуситов. Их особенностями являются: стертость границ между периодом обострения и ремиссии, скудность физикальных данных, плохая чувствительность к антибактериальной терапии и длительное течение. Каждая подобная инфекция может стать для больного атаксией-телеангиэктазией смертельно опасной. Частые заболевания легких приводят к развитию бронхоэктазов и пневмосклероза.

Злокачественные новообразования. Среди пациентов, имеющих синдром Луи-Бар, злокачественные опухолевые процессы отмечаются в 1000 раз чаще, чем в среднем у населения. Наиболее распространенными среди них являются лейкомия и лимфома. Особенностью онкопатологии в случае синдрома Луи-Бар является повышенная чувствительность пациентов к воздействию ионизирующего излучения, что полностью исключает применение лучевой терапии при их лечении.

Диагностика. Постановка диагноза атаксии-телеангиэктазии требует комплексного подхода, учитывающего анамнез заболевания, его клинические проявления, данные иммунологических и инструментальных исследований, а также результаты ДНК-диагностики. Пациент с подозрением на синдром Луи-Бар должен пройти обследование не только у невролога, но и у дерматолога, отоларинголога, офтальмолога, иммунолога, пульмонолога, онколога.

Лабораторная диагностика синдрома Луи-Бар включает клинический анализ крови, в котором у 1/3 пациентов наблюдается снижение количества лимфоцитов. Обязательно проводится исследование уровня иммуноглобулинов крови, которое выявляет значительное снижение IgA и IgE, в 10-12% случаев IgG. Примерно у 40% пациентов синдром Луи-Бар сопровождается аутоиммунными реакциями, о которых свидетельствует наличие аутоантител к митохондриям, тиреоглобулину, иммуноглобулинам.

Из инструментальных способов диагностики синдрома Луи-Бар могут применяться: УЗИ тимуса, МРТ головного мозга, фарингоскопия, риноскопия, рентгенография легких. При помощи УЗИ диагностируется аплазия или гипоплазия тимуса. МРТ головного мозга выявляет атрофию мозжечка, расширение IV желудочка. Рентгенография легких необходима для диагностики очаговой или крупозной пневмонии, выявления очагов пневмосклероза и бронхоэктатических изменений.

Лечение. К сожалению, эффективные методы лечения синдрома Луи-Бар до настоящего времени остаются предметом поиска.

В современной медицине возможно применение лишь паллиативного симптоматического лечения соматических и иммунологических нарушений.

Продлению жизни пациентов, имеющих синдром Луи-Бар, способствует иммунокорректирующая терапия препаратами тимуса (**Т-активин**) и **гамма-глобулином**, витаминотерапия в высоких дозировках и интенсивная терапия любого инфекционного процесса.

По показаниям применяют противовирусные препараты, антибиотики широкого спектра действия, противогрибковые средства, глюкокортикостероиды.

Муковисцидóз (кистозный фиброз) — системное наследственное заболевание, обусловленное мутацией гена трансмембранного регулятора муковисцидоза и характеризующееся поражением желёз внешней секреции, тяжёлыми нарушениями функций органов дыхания.

Этиопатогенез. В основе заболевания лежит мутация в гене CFTR, который локализован в середине длинного плеча 7-й хромосомы. Муковисцидоз наследуется по аутосомно-рецессивному типу и регистрируется в большинстве стран Европы с частотой 1:2000 — 1:2500 новорождённых.

В России в среднем частота болезни 1:10000 новорождённых.

Если оба родителя гетерозиготные (являются носителями мутировавшего гена), то риск рождения больного муковисцидозом ребёнка составляет 25%. Носители только одного дефектного гена (аллели) не болеют муковисцидозом. По данным исследований частота гетерозиготного носительства патологического гена равна 2—5%.

Идентифицировано около 1000 мутаций гена муковисцидоза. Следствием мутации гена является нарушение структуры и функции белка, получившего название муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (МВТП). Следствием этого является сгущение секретов желез внешней секреции, затруднение эвакуации секрета и изменение его физико-химических свойств, что, в свою очередь, и обуславливает клиническую картину заболевания. Изменения в поджелудочной железе, органах дыхания, желудочно-кишечном тракте регистрируются уже во внутриутробном периоде и с возрастом пациента неуклонно нарастают. Выделение вязкого секрета экзокринными железами приводит к затруднению оттока и застою с последующим расширением выводных протоков желез, атрофией железистой ткани и развитием прогрессирующего фиброза. Активность ферментов кишечника и поджелудочной железы значительно снижена. Наряду с формированием склероза в органах имеет место нарушение функций фибробластов. Установлено, что фибробласты больных муковисцидозом продуцируют цилиарный фактор, или М-фактор, который обладает антицилиарной активностью — он нарушает работу ресничек эпителия.

В настоящее время рассматривается возможное участие в развитии патологии лёгких при МВ генов, ответственных за формирование иммунного ответа (в частности, генов интерлейкина-4 (IL-4) и его рецептора), а также генов, кодирующих синтез оксида азота (NO) в организме.

Патологическая анатомия. Патологические изменения в лёгких характеризуются признаками хронического бронхита с развитием бронхоэктазов и диффузного пневмосклероза. В просвете бронхов находится вязкое содержимое слизисто-гнойного характера. Нередкой находкой являются ателектазы и участки эмфиземы. У многих больных течение патологического процесса в лёгких осложняется наслоением бактериальной инфекции (патогенный золотистый стафилококк, гемофильная и синегнойная палочка) и формированием деструкции.

В поджелудочной железе выявляется диффузный фиброз, утолщение междольковых соединительнотканых прослоек, кистозные изменения мелких и средних протоков. В печени отмечается очаговая или диффузная жировая и белковая дистрофия клеток печени, желчные стазы в междольковых желчных протоках, лимфогистиоцитарные инфильтраты в междольковых прослойках, фиброзная трансформация и развитие цирроза.

При мекониевой непроходимости выражена атрофия слизистого слоя, просвет слизистых желез кишечника расширен, заполнен эозинофильными массами секрета, местами имеет место отёк подслизистого слоя, расширение лимфатических щелей. Нередко муковисцидоз сочетается с различными пороками развития желудочно-кишечного тракта.

Классификация. Различают следующие клинические формы муковисцидоза:

- преимущественно лёгочная форма (респираторная, бронхолёгочная);
- преимущественно кишечная форма;
- смешанная форма с одновременным поражением желудочно-кишечного тракта и органов дыхания;
- мекониевая непроходимость кишечника;

- атипичные и стертые формы (отечно-анемическая, цирротическая и др.).

Клиника. 70% случаев муковисцидоза выявляются в течение первых 2 лет жизни ребёнка. С внедрением неонатального скрининга время выявления значительно сократилось.

Мекониевая непроходимость

У 30—40% больных муковисцидоз диагностирован в первые дни жизни в виде мекониевой непроходимости. Данная форма заболевания обусловлена отсутствием трипсина, что приводит к скоплению в петлях тонкого кишечника (чаще всего в илеоцекальной области) плотного, вязкого по консистенции мекония.

У здорового новорождённого первородный кал отходит на первые, реже — вторые сутки после рождения. У больного ребёнка отсутствует выделение мекония. Ко второму дню жизни ребёнок становится беспокойным, живот вздут, отмечаются срыгивания и рвота с примесью жёлчи. Через 1—2 дня состояние новорождённого ухудшается: кожные покровы сухие и бледные, на коже живота появляется выраженный сосудистый рисунок, тургор тканей снижен, беспокойство сменяется вялостью и адинамией, нарастают симптомы интоксикации и эксикоза.

При объективном обследовании пациента отмечаются одышка и тахикардия, при перкуссии живота — тимпанит, при аускультации перистальтика не прослушивается. Обзорная рентгенограмма органов брюшной полости позволяет выявить вздутые петли тонкого кишечника и спавшиеся отделы в нижней части живота.

Осложнением мекониевой непроходимости может быть перфорация кишечника с развитием мекониевого перитонита. Нередко на фоне непроходимости кишечника у больных муковисцидозом на 3—4 сутки жизни присоединяется пневмония, которая принимает затяжной характер. Кишечная непроходимость может развиваться и в более позднем возрасте больного.

Лёгочная (респираторная) форма

Первыми симптомами бронхолёгочной формы муковисцидоза являются вялость, бледность кожных покровов, недостаточная прибавка массы тела при удовлетворительном аппетите. В некоторых случаях (тяжёлое течение) с первых дней жизни у больного появляется покашливание, которое постепенно усиливается и приобретает коклюшеподобный характер. Кашель сопровождается отделением густой мокроты, которая при наслоении бактериальной флоры становится впоследствии слизисто-гнойной.

Повышенная вязкость бронхиального секрета приводит к развитию мукостаза и закупорке мелких бронхов и бронхиол, что способствует развитию эмфиземы, а при полной закупорке бронхов — формированию ателектазов. У детей раннего возраста в патологический процесс быстро вовлекается паренхима лёгкого, что приводит к развитию тяжёлой, затяжной пневмонии со склонностью к абсцедированию. Поражение лёгких всегда двустороннее.

При объективном обследовании отмечаются влажные мелко- и среднепузырчатые хрипы, а при перкуссии выслушивается коробочный оттенок звука. У больных может развиваться токсикоз и даже клиника шока на фоне заболеваний, протекающих с высокой температурой тела, или в жаркое время года при значительной потере натрия и хлора с потом. В дальнейшем пневмония приобретает хроническое течение, формируются пневмосклероз и бронхоэктазы, появляются симптомы «лёгочного сердца», лёгочная и сердечная недостаточность.

При этом в клинической картине обращает на себя внимание внешний вид больного: бледная кожа с землистым оттенком, акроцианоз, общий цианоз, одышка в покое, бочкообразная форма грудной клетки, деформации грудины по типу «клиновидной» и деформации концевых фаланг пальцев по типу «барабанных палочек», ограничение двигательной активности, снижение аппетита и уменьшение массы тела.

Редкими осложнениями при муковисцидозе являются пневмо- и пиопневмоторакс, лёгочное кровотечение. При более благоприятном течении муковисцидоза, что наблюдается при манифестации заболевания в более старшем возрасте, бронхолёгочная патология

проявляется медленно прогрессирующим деформирующим бронхитом с умеренно выраженным пневмосклерозом.

При длительном течении заболевания в патологический процесс вовлекается носоглотка: синусит, аденоидные вегетации, полипы носа, хронический тонзиллит. Рентгенологическое исследование лёгких при муковисцидозе позволяет выявить распространённые перибронхиальные, инфильтративные, склеротические изменения и ателектазы на фоне выраженной эмфиземы. При бронхографии отмечается наличие каплевидных бронхоэктазов, отклонений бронхов и уменьшение числа мелких разветвлений, бронхи 3—6-го порядка в виде чёток. При бронхоскопии нередко обнаруживают небольшое количество густой вязкой мокроты, располагающейся в виде нитей в просветах крупных бронхов. Микробиологическое исследование мокроты у больных муковисцидозом позволяет выделить золотистый стафилококк, гемофильную и синегнойную палочки. Наличие синегнойной палочки в мокроте является прогностически неблагоприятным признаком для пациента.

Кишечная форма

Клиническая симптоматика кишечной формы обусловлена секреторной недостаточностью желудочно-кишечного тракта. Нарушение ферментативной активности желудочно-кишечного тракта особенно ярко выражено после перевода ребёнка на искусственное вскармливание или прикорм и проявляется недостаточным расщеплением и всасыванием белков, жиров и в меньшей степени углеводов. В кишечнике преобладают гнилостные процессы, сопровождающиеся накоплением газов, что приводит к вздутию живота. Дефекации частые, отмечается полифекалия (суточный объём каловых масс в 2—8 раз может превышать возрастную норму). После того, как больного муковисцидозом ребёнка начинают высаживать на горшок, нередко отмечается выпадение прямой кишки (у 10—20% больных). Больные предъявляют жалобы на сухость во рту, что обусловлено высокой вязкостью слюны. Больные с трудом пережевывают сухую пищу, а во время еды употребляют значительное количество жидкости. Аппетит в первые месяцы сохранен или даже повышен, но вследствие нарушения процессов пищеварения у больных быстро развивается гипотрофия, полигиповитаминоз. Мышечный тонус и тургор тканей снижен. Больные предъявляют жалобы на боли в животе различного характера: схваткообразные — при метеоризме, мышечные — после приступа кашля, боли в правом подреберье — при наличии правожелудочковой недостаточности, боли в эпигастральной области обусловлены недостаточной нейтрализацией желудочного сока в двенадцатиперстной кишке при сниженной секреции поджелудочной железой бикарбонатов.

Нарушение нейтрализации желудочного сока может стать причиной развития язвенной болезни двенадцатиперстной кишки или язвенного процесса в тонком кишечнике. Осложнениями кишечной формы муковисцидоза могут быть вторичная дисахаридазная недостаточность, кишечная непроходимость, вторичный пиелонефрит и мочекаменная болезнь на фоне обменных нарушений, латентно протекающий сахарный диабет при поражении инсулярного аппарата поджелудочной железы. Нарушение белкового обмена приводит к гипопроотеинемии, что становится причиной развития в некоторых случаях у детей грудного возраста отеочного синдрома.

Гепатомегалия (увеличение печени) обусловлена холестазом. При билиарном циррозе в клинической картине можно наблюдать желтуху, кожный зуд, признаки портальной гипертензии, асцит. Цирроз печени у некоторых больных может развиваться и без холестаза.

Смешанная форма

Смешанная форма муковисцидоза является наиболее тяжёлой и включает клинические симптомы как лёгочной, так и кишечной форм. Обычно с первых недель жизни больного отмечаются тяжёлые повторные бронхиты и пневмонии с затяжным течением, постоянный кашель, кишечный синдром и резкие расстройства питания. Клиническая картина

муковисцидоза отличается значительным полиморфизмом, что и определяет варианты течения заболевания. Отмечена зависимость тяжести течения муковисцидоза от сроков появления первых симптомов — чем младше ребёнок к моменту манифестации болезни, тем тяжелее его течение и более неблагоприятен прогноз. Учитывая полиморфизм клинических проявлений муковисцидоза, тяжесть течения принято оценивать в большинстве случаев характером и степенью поражения бронхолёгочной системы.

Степень тяжести

Различают 4 стадии патологических изменений бронхолёгочной системы при муковисцидозе:

1 стадия — стадия непостоянных функциональных изменений, которая характеризуется сухим кашлем без мокроты, незначительной или умеренной одышкой при физических нагрузках. Продолжительность данной стадии может составлять до 10 лет.

2 стадия — стадия развития хронического бронхита, которая характеризуется наличием кашля с отделением мокроты, умеренной одышкой (усиливается при напряжении), формированием деформацией концевых фаланг пальцев. При аускультации выслушиваются влажные, «трескучие» хрипы на фоне жёсткого дыхания. Продолжительность данной стадии может составлять от 2 до 15 лет.

3 стадия — стадия прогрессирования бронхолёгочного процесса с развитием осложнений. Формируются зоны диффузного пневмофиброза и ограниченного пневмосклероза, бронхоэктазы, кисты и выраженная дыхательная недостаточность в сочетании с сердечной недостаточностью по правожелудочковому типу («лёгочное сердце»). Продолжительность стадии от 3 до 5 лет.

4 стадия характеризуется тяжёлой кардио-респираторной недостаточностью, которая в течение нескольких месяцев приводит к смерти больного.

Диагностика муковисцидоза

Общие признаки: отставание в физическом развитии, рецидивирующие хронические заболевания органов дыхания, полипы носа, упорно текущий хронический гайморит, хронический бронхит, рецидивирующий панкреатит, дыхательная недостаточность. Хронические колиты, холециститы у родственников.

Потовый тест: ионофорез с пилокарпином. Повышение хлоридов более 60 ммоль/л — вероятный диагноз; концентрация хлоридов более 100 ммоль/л — достоверный диагноз. При этом разница в концентрации хлора и натрия не должна превышать 8—10 ммоль/л. Потовый тест для постановки окончательного диагноза должен быть положительным не менее трёх раз. Потовую пробу необходимо проводить каждому ребёнку с хроническим кашлем.

Химотрипсин в стуле: проба не стандартизована — нормативные значения разрабатываются в конкретной лаборатории.

Определение жирных кислот в стуле: в норме менее 20 ммоль/день. Пограничные значения — 20—25 ммоль/день. Проба положительна при снижении функции поджелудочной железы не менее чем на 75%.

ДНК-диагностика наиболее чувствительная и специфическая. Ложные результаты получают в 0,5—3% случаев. В России относительно дорога.

Пренатальная диагностика: исследование изоэнзимов тонкокишечной щелочной фосфатазы из околоплодных вод, возможно с 18—20 недели беременности. Ложноположительные и ложноотрицательные значения получают в 4% случаев.

Лечение. Поскольку муковисцидоза, как заболевания наследственного характера, нельзя избежать, то своевременное диагностирование и компенсирующая терапия приобретают первостепенное значение. Чем раньше начато адекватное лечение муковисцидоза, тем больше шансов выжить появляется у больного ребенка.

Интенсивная терапия при муковисцидозе проводится пациентам с дыхательной недостаточностью II-III степени, деструкцией легких, декомпенсацией «легочного сердца», кровохарканьем. Хирургическое вмешательство показано при тяжелых формах кишечной непроходимости, подозрении на перитонит, легочном кровотечении.

Лечение муковисцидоза большей частью симптоматическое, направлено на восстановление функций дыхательного и желудочно-кишечного тракта, проводится на протяжении всей жизни пациента.

При преобладании кишечной формы муковисцидоза назначается диета с высоким содержанием протеинов (мясо, рыба, творог, яйца), с ограничением углеводов и жиров (можно только легко усваиваемые). Исключается грубая клетчатка, при лактазной недостаточности – молоко. Необходимо всегда подсаливать пищу, потреблять повышенное количество жидкости (особенно в жаркое время года), принимать витамины. Заместительная терапия при кишечной форме муковисцидоза включает в себя прием препаратов, содержащих пищеварительные ферменты: **панзинорма, фестала, мезима** (дозировка зависит от тяжести поражения, назначается индивидуально). Об эффективности лечения судят по нормализации стула, исчезновению болей, отсутствию нейтрального жира в кале, нормализации веса. Для снижения вязкости пищеварительных секретов и улучшения их оттока назначают ацетилцистеин.

Лечение легочной формы муковисцидоза направлено на снижение вязкости мокроты и восстановление проходимости бронхов, устранение инфекционно-воспалительного процесса. Назначают муколитические средства (**мукогель, ацетилцистеин**) в виде аэрозолей или ингаляций, иногда ингаляции с ферментными препаратами (**химотрипсин, фибринолизин**) ежедневно в течение всей жизни. Параллельно с физиолечением применяют лечебную физкультуру, вибрационный массаж грудной клетки, позиционный (постуральный) дренаж. С лечебной целью проводят бронхоскопическую санацию бронхиального дерева с использованием муколитических средств (бронхоальвеолярный лаваж).

При наличии острых проявлений пневмонии, бронхита проводят антибактериальную терапию. Также используют метаболические препараты, улучшающие питание миокарда: **кокарбоксылазу, калия оротат, применяют глюкокортикоиды, сердечные гликозиды.**

Фенилкетонурия (фенилпировиноградная олигофрения) — редкое наследственное заболевание группы ферментопатий, связанное с нарушением метаболизма аминокислот, главным образом фенилаланина. Сопровождается накоплением фенилаланина и его токсических продуктов, что приводит к тяжёлому поражению ЦНС, проявляющемуся, в частности, в виде нарушения умственного развития.

Эпидемиология. Распространенность заболевания варьирует в различных группах населения. Например, среди европеоидных жителей США встречается в среднем в 1 случае на 10000. Наиболее высокий уровень — в Турции: 1 из 2600. В Финляндии и Японии уровень ФКУ крайне низок: менее 1 случая на 100000 рождений. В исследовании 1987 года в Словакии среди отдельных цыганских популяций были обнаружены сверхвысокие уровни ФКУ из-за инбридинга: 1 случай на 40 рождений.

Этиология. В большинстве случаев (классическая форма) заболевание связано с резким снижением или полным отсутствием активности печёночного фермента фенилаланин-4-гидроксилазы, который в норме катализирует превращение фенилаланина в тирозин. До 1% случаев фенилкетонурии представлено атипичными формами, связанными с мутациями в других генах, отвечающих за кодирование ферментов, обеспечивающих синтез кофактора фенилаланин-4-гидроксилазы — тетрагидробиоптерина (BH4). Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Патогенез. Вследствие метаболического блока активируются побочные пути обмена фенилаланина, и в организме происходит накопление его токсичных производных —

фенилпировиноградной и фенилоломолочной кислот, которые в норме практически не образуются.

Кроме того, образуются также почти полностью отсутствующие в норме фенилэтиламин и ортофенилацетат, избыток которых вызывает нарушение метаболизма липидов в головном мозге. Предположительно, это и ведёт к прогрессирующему снижению интеллекта у таких больных вплоть до идиотии. Окончательно механизм развития нарушений функций мозга при фенилкетонурии остается неясным.

Среди причин также предполагается дефицит нейромедиаторов мозга, вызванный относительным снижением количества тирозина и других «больших» аминокислот, конкурирующих с фенилаланином при переносе через гематоэнцефалический барьер, и прямое токсическое действие фенилаланина.

Клиника. Новорожденные с фенилкетонурией не имеют клинических признаков заболевания. Обычно манифестация фенилкетонурии у детей происходит в возрасте 2-6 месяцев. С началом кормления в организм ребенка начинает поступать белок грудного молока либо его заменителей, что приводит к развитию первых, неспецифических симптомов – вялости, иногда – беспокойства и гипертонизированности, срыгивания, мышечной дистонии, судорожного синдрома. Одним из ранних патогномоничных признаков фенилкетонурии служит упорная рвота, которая нередко ошибочно расценивается как проявление пилоростеноза.

Ко второму полугодию становится заметным отставание ребенка в психомоторном развитии. Ребенок становится менее активным, безучастным, перестает узнавать близких, не пытается садиться и вставать на ножки. Аномальный состав мочи и пота обуславливают характерный «мышинный» запах (запах плесени), исходящий от тела. Часто наблюдается шелушение кожи, дерматиты, экзема, склеродермия.

У детей с фенилкетонурией, не получающих лечения, выявляется микроцефалия, прогнатия, позднее (после 1,5 лет) прорезывание зубов, гипоплазия эмали. Отмечается задержка речевого развития, а к 3-4 годам выявляется глубокая олигофрения (идиотия) и практически полное отсутствие речи.

Дети с фенилкетонурией имеют диспластическое телосложение, нередко - врожденные пороки сердца, вегетативные дисфункции (потливость, акроцианоз, артериальную гипотонию), страдают запорами. К фенотипическим особенностям детей, страдающих фенилкетонурией, следует отнести светлую кожу, глаза и волосы. Для ребенка с фенилкетонурией характерны специфическая поза «портного» (согнутые в суставах верхние и нижние конечности), тремор рук, шаткая, семенящая походка, гиперкинезы.

Диагностика. В настоящее время диагностика фенилкетонурии входит в программу неонатального скрининга, осуществляемого всем новорожденным.

Скрининг-тест проводится на 3-5 день жизни доношенного и 7 день жизни недоношенного ребенка путем забора образца капиллярной крови на специальный бумажный бланк. При обнаружении гиперфенилаланемии более 2,2 мг% ребенка направляют к детскому генетику для повторного обследования.

Для подтверждения диагноза фенилкетонурии проверяется концентрация фенилаланина и тирозина в крови, определяют активность печеночных ферментов (фенилаланингидроксилазы), выполняется биохимическое исследование мочи (определение кетоновых кислот), метаболитов катехоламинов в моче и др. Дополнительно проводится ЭЭГ и МРТ головного мозга, осмотр ребенка детским неврологом.

Генетический дефект при фенилкетонурии может быть обнаружен еще на этапе беременности в ходе инвазивной пренатальной диагностики плода (хорионбиопсии, амниоцентеза, кордоцентеза).

Лечение. Основопологающим фактором в лечении фенилкетонурии является соблюдение диеты, ограничивающей поступление белка в организм.

Лечение рекомендуется начинать при концентрации фенилаланина >6 мг%. Для грудных детей разработаны специальные смеси - **Афенилак, Лофенилак**; для детей старше 1 года – **Тетрафен, Фенил-фри**; старше 8 лет - **Максамум-ХР** и др. Основу диеты составляют низкобелковые продукты - фрукты, овощи, соки, белковые гидролизаты и аминокислотные смеси. Расширение диеты возможно после 18 лет в связи с возрастанием толерантности к фенилаланину. В соответствии с российским законодательством обеспечение лиц, страдающих фенилкетонурией, лечебным питанием, должно осуществляться бесплатно.

Больным назначается прием минеральных соединений, витаминов группы В и др.; по показаниям - ноотропные средства, антиконвульсанты. В комплексной терапии фенилкетонурии широко используется общий массаж, ЛФК, иглорефлексотерапия.

Атипичные формы фенилкетонурии, не поддающиеся лечению диетой, требуют назначения гепатопротекторов, противосудорожных средств, заместительной терапии леводопой, 5-гидрокситриптофаном.

Галактоземия — наследственное заболевание, в основе которого лежит нарушение обмена веществ на пути преобразования галактозы в глюкозу (мутация структурного гена, ответственного за синтез фермента галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы).

Этиопатогенез. Галактоза, поступающая с пищей в составе молочного сахара — лактозы, подвергается превращению, но реакция превращения не завершается в связи с наследственным дефектом ключевого фермента.

Галактоза и её производная накапливаются в крови и тканях, оказывая токсическое действие на центральную нервную систему, печень и хрусталик глаза, что определяет клинические проявления болезни. Тип наследования галактоземии аутосомно-рецессивный.

Клиника. Заболевание проявляется в первые дни и недели жизни выраженной желтухой, увеличением печени, неврологической симптоматикой (судороги, нистагм (непроизвольное движение глазных яблок), гипотония мышц), рвотой; в дальнейшем обнаруживается отставание в физическом и нервно-психическом развитии, возникает катаракта. Тяжесть заболевания может значительно варьировать; иногда единственным проявлением галактоземии бывают лишь катаракта или непереносимость молока. Один из вариантов болезни — форма Дюарте — протекает бессимптомно, хотя отмечена склонность таких лиц к хроническим заболеваниям печени.

При лабораторном исследовании в крови определяется галактоза, содержание которой может достигать 0,8 г/л; специальными методами (хроматография) удается обнаружить галактозу в моче. Активность ферментов в эритроцитах резко снижена или не определяется, содержание ферментов увеличено в 10—20 раз по сравнению с нормой. При наличии желтухи нарастает содержание как прямого (диглюкуронида), так и непрямого (свободного) билирубина. Характерны и другие биохимические признаки поражения печени (гипопротеинемия, гипоальбуминемия, положительные пробы на нарушение коллоидоустойчивости белков). Значительно снижается сопротивляемость по отношению к инфекции. Возможно проявление и геморрагического диатеза из-за уменьшения протеиносинтетической функции печени и уменьшения числа тромбоцитов — петехии.

Диагностика и диффдиагностика. Позитивные пробы на сахар и обнаружение галактозы в моче в первые дни жизни, а также уровень её в крови более 0,2 г/л требуют специального обследования ребёнка на галактоземию. Существуют специальные методы определения активности ферментов, которые выполняются в централизованных биохимических лабораториях.

Дети с галактоземией нуждаются в консультации детского невролога, детского офтальмолога, проведении электроэнцефалографии, УЗИ органов брюшной полости, биомикроскопии глаза. В некоторых случаях показана пункционная биопсия печени.

Дифференциальный диагноз проводится обычно с сахарным диабетом.

Лечение. Основная роль в лечении галактоземии принадлежит диетотерапии.

Особенность питания при галактоземии заключается в пожизненном исключении из рациона продуктов, содержащих лактозу и галактозу: любого молока (женского, коровьего, козьего, детских молочных смесей, низколактозных смесей и пр.), всех молочных продуктов, хлеба, выпечки, колбас, конфет, маргаринов и др. При галактоземии запрещается употребление растительных и животных продуктов, содержащих потенциальные источники галактозы - галактозиды (бобовые, соя) и нуклеопротеины (почки, печень, яйца и др.).

Дети, страдающие галактоземией, обеспечиваются специальными смесями на основе изолята соевого белка, гидролизата казеина, синтетических аминокислот, а также безлактозными казеинпредоминантными молочными смесями. С 4-х месячного возраста вводятся фруктовые и ягодные соки; с 4,5 месяцев - фруктовое пюре; с 5 месяцев – овощное пюре; с 5,5 месяцев – безмолочные каши из кукурузной, гречневой или рисовой муки в разведении специализированной смесью; с 6 месяцев - мясной прикорм на основе мяса кролика, цыпленка, индейки, говядины; с 8 месяцев – рыба. Альтернативным источником углеводов для пациентов с галактоземией служат продукты на основе фруктозы.

Для улучшения метаболических процессов назначаются поливитамины, кокарбоксилазу, АТФ, оротат калия. Лицам с галактоземией противопоказан прием спиртовых настоек и гомеопатических препаратов, поскольку последние содержат лактозу.

III. X-сцепленные доминантные болезни.

Гипофосфатемический витамин-D-резистентный рахит (почечный фосфатный диабет).

Гипофосфатемический витамин-D-резистентный рахит (почечный фосфатный диабет) — врожденное заболевание, с доминантным типом наследования, связанным с X-хромосомой, при полной пенетрантности для гипофосфатемии и неполной — для костных изменений.

Женщины передают патологический признак дочерям и сыновьям, мужчины — только дочерям.

Этиология и патогенез. Молекулярно-генетическая причина заболевания — мутации в гене **PHEX (Phosphat regulating hormone with homologies to endopeptidases on the X-chromosome)**. Ген состоит из 18 экзонов и кодирует фосфат-регулирующую эндопептидазу (гомологичную нейтральным эндопептидазам, которые регулируют активность других протеинов), контролирующую мембранный транспорт фосфата в почечных канальцах, тонкой кишке и, возможно, в других органах. Каким образом мутации в гене PHEX через гипотетический фосфатурический гормон приводят к почечной потере фосфата и нарушениям обмена витамина D, еще остается неясным и мнения по этому вопросу весьма противоречивы. Гипотетическая модель: предполагается, что эндопептидаза PHEX обуславливает активацию фосфатурического гормона. Если мутация в PHEX-гене приводит к потере активности эндопептидазы, то вследствие этого снижается активность фосфатонина и, в итоге, возникает потеря фосфата через почки и отсутствие подавления инактивации 1,25-(ОН)₃-витамин-D.

Клиника. Рахитическое искривление нижних конечностей — первый симптом болезни — появляется, когда ребенок начинает ходить и стоять, и расценивается обычно как проявление витамин-D-дефицитного рахита. Реже симптомы рахита впервые развиваются в возрасте до года или позднее (в 6—8 лет). Несмотря на введение витамина D в профилактических и терапевтических дозах, рахит прогрессирует.

Наряду с симптомами рахита характерно отставание в росте, тяжелые костные деформации, приводящие нередко к инвалидизации ребенка. Наибольшие рахитические изменения отмечаются в нижних конечностях. Зубы появляются поздно, быстро портятся из-за дефекта эмали, кариеса. Возможно сочетание рахита с альбинизмом, врожденным нистагмом, алопецией, ксантоматозом, врожденной ампутацией запястья, краниостенозом.

Уровень фосфора крови снижен, щелочная фосфатаза чаще повышена, иногда нормальная; уровень кальция нормальный, редко — несколько снижен. Резко повышено количество фосфора, выделяемого с мочой. Клиренс фосфатов повышен, максимальная реабсорбция фосфатов снижена. Концентрация азотистых шлаков и электролитов в крови нормальная. Другие парциальные функции почек нормальные. Уровень цитратов в крови нормальный, в противоположность гипоцитратемии при обычном витамин-D-дефицитном рахите.

Рентгенологически определяются широкие светлые тени между центрами эпифизеальной оссификации и концами костей, которые имеют неравномерную бахромчатость. В метафизах разреженной кости часто выражена трабекулярность. При тяжелых формах заболевания длинные кости кажутся уменьшенными и расширенными, как при хондродистрофии. Скелетный возраст запаздывает. Нередки истинные и ложные переломы длинных костей.

Диагностика. Диагноз ставится на основании характерных клинических симптомов, наличия подобных заболеваний у других членов семьи, гиперфосфатурии, гипофосфатемии, повышенной активности щелочной фосфатазы и отсутствии лечебного эффекта от умеренных доз витамина D.

Лечение. Еще не существует никакой удовлетворительной терапии гипофосфатемического рахита.

Медикаментозное лечение не влияет на генетический дефект, однако, при нем достигается клиническое излечение рахита и улучшение гистологии костей. Лечение должно начинаться как можно раньше, чтобы можно было избежать деформации костей. Необходимые дозировки зависят от выраженности рахита и от возраста пациента. Выше они у маленьких детей (или в начале терапии и у детей более старшего возраста), затем уменьшаются, чтобы во время скачка роста во время пубертата снова увеличиться.

При наследственном гипофосфатемическом витамин D-резистентном рахите имеется резко выраженная толерантность к препаратам эргокальциферола. Назначение их в дозах, соответствующих физиологической потребности или применяемых для лечения рахита, обусловленного дефицитом витамина Д, не приводит ни к повышению содержания фосфатов в крови, ни к уменьшению симптомов рахита или остеомалиции.

Поэтому для лечения фосфатдиабета приходится использовать препараты в больших дозах (в среднем по 30 000—100 000 МЕ и более в сутки). Различий в эффективности холекальциферола и эргокальциферола при этом заболевании не выявлено. Вместо этих средств можно назначить дигидротахистерин по 0,5—1,5 мг в день. По химической структуре последний близок к эргокальциферолу.

Под влиянием больших доз эргокальциферола или дигидротахистерина усиливается всасывание кальция в кишечнике, улучшается баланс кальция и фосфора, уменьшается активность щелочной фосфатазы, по-видимому, вследствие ингибирующего действия больших доз этих препаратов. В связи с этим явления рахита и остеомалиция затихают. Экскреция (выделение) фосфатов с мочой не уменьшается. Поэтому уровень их в крови остается сниженным, но рост больных при этом нормализуется.

Недержание пигмента (синдром Блоха-Сульцбергера) - представляет собой наследственный нейроэктодермит. Чаще проявляется у девочек и характеризуется: пигментным дерматозом, в сочетании с неврологическими и глазными проявлениями.

Эпидемиология. Болеют обычно только девочки. Отношение больных мальчиков и девочек составляет 6:210, частота болезни 1:75 000.

Этиопатогенез. Причина возникновения и развития данного синдрома не выяснена. Некоторые авторы предполагают, что синдром обязан заражению плода вирусной инфекцией (вирус краснухи, герпеса), а пигментация является остаточным явлением. Аллергическое происхождение обосновывается эозинофилией и наличием аллергических семейных заболеваний в генетическом анамнезе. Однако это предположение не может объяснить наличие глазных и неврологических проявлений. Наследственное происхождение подтверждается существованием следующих фактов: болезнь появляется очень рано, описано множество случаев, имеющих семейный характер. Образ наследственной передачи аномалии не уточнен. Неизвестен еще хромосомный набор, в котором отмечается аномалия; по мнению некоторых авторов, последняя определяется в аутосомном хромосомном наборе, а, по мнению других — в половых хромосомах.

В настоящее время большинство авторов считает, что синдром Блоха — Сульцбергера является наследственной эктодермальной аномалией, различной пенетрантности и экспрессивности, признается аутосомно-доминантный тип передачи с манифестацией, ограниченной женским полом и связанной с геном в X-хромосоме. Этот ген летален для мужских особей, что обуславливает спонтанные аборт у матерей.

Патологическая анатомия

В 1-ой стадии, кожные поражения касаются только эпидермиса; дерма слегка воспалена.

Во 2-ой стадии, кератоз очень выражен. Эпителиальная гиперплазия сопровождается гиперкератозом. Мальпигиевы клетки проходят через процесс кератинизации.

3-ья стадия соответствует пигментному прогрессивному дерматозу и характеризуется миграцией меланина из клеток базальной оболочки эпидермиса в дерму.

Клиника

Характерна пёстрая картина элементов сыпи, в результате чего заболевание последовательно проходит 4 стадии развития.

I стадия - эритематозно-везикулёзная. Появляются пятна, волдыри, везикулы, пузыри, пустулы, располагающиеся линейно в виде полос вдоль нервных стволов. Локализация элементов сыпи в основном в области боковых поверхностей туловища, на конечностях.

II стадия - гипертрофическая. На инфильтрированном основании появляются лихеноидные, лентикулярные, бородавчатые, гиперкератотические папулы и бляшки, расположенные как симметрично, линейно, так и беспорядочно.

III-пигментная стадия - характеризуется наличием не шелушащихся пятен коричневатого желтого цвета, сравнимых с брызгами грязи или следами отлива волн.

IV стадия характеризуется участками депигментации и слабо выраженной атрофии. Стадийность элементов сыпи не всегда сохраняется.

Глазные проявления — различные, сочетающиеся чаще всего с ретрохрусталиковой фиброплазией (очень похожей на ту, которая появляется у недоношенных детей при долгом применении кислорода под большим давлением), с отслойкой сетчатки, с поверхностными или глубокими кератитами, с катарактой, с аномалиями пигментации радужки, со склерой голубоватого цвета, с глазной атрофией, косоглазием и нистагмом.

Неврологические проявления – непостоянные, но тяжелые: тетра- или параплегия, микроцефалия, гидроцефалия, конвульсии, запоздалое психическое развитие.

Другие, непостоянно сочетающиеся аномалии: кардиопатия, врожденный вывих бедра, синдактилия, беззубие, дистрофия ногтей, общая или частичная алопеция (в особенности на макушке).

Лабораторно: только лейкограмма показывает характерные изменения, состоящие из лейкоцитоза с выраженной эозинофилией. Эозинофилия (до 40%) развивается параллельно с кожными воспалительными приступами и спадает одновременно с установлением пигментной стадии.

Лечение. Эффективного лечения не существует. Кортикостероидная терапия снижает эозинофилию и улучшает на короткое время клиническое течение. Но после окончания лечения, клинические симптомы появляются снова, иногда даже с большей интенсивностью. Ультрафиолетовые лучи уменьшают кожную пигментацию, а витамин А в дозах 25 тыс. ед./в день, в течение 30 дней, уменьшает воспалительный процесс, но не влияет на пигментацию.

III. X-сцепленные рецессивные.

Гемофилия А, В.

Гемофи́лия или гемофи́лия (от др.-греч. αἷμα — «кровь» и др.-греч. φιλία — «любовь») — наследственное заболевание, связанное с нарушением коагуляции (процессом свёртывания крови); при этом заболевании возникают кровоизлияния в суставы, мышцы и внутренние органы, как спонтанные, так и в результате травмы или хирургического вмешательства.

Этиология и патогенез. В зависимости от дефицита факторов свёртывающей системы крови выделяют два вида гемофилии: гемофилия А, характеризующаяся дефицитом антигемофильного глобулина - фактора VIII, и гемофилия В, сопровождающаяся нарушением свёртывания крови вследствие недостаточности компонента тромбопластина плазмы - фактора IX. Гемофилия А встречается в 5 раз чаще, чем гемофилия В.

Гемофилией А и В (К, рецессив) болеют в основном мужчины. Патологическая хромосома X с геном гемофилии передаётся от больного отца дочерям. При этом дочери сами гемофилией не болеют, так как изменённая (от отца) хромосома X компенсируется у них полноценной (от матери) хромосомой X. Дочери больного гемофилией служат носительницами гена гемофилии, передавая гемофилию половине сыновей, которые наследуют изменённую (содержащую ген гемофилии) хромосому X. Сыновья, наследующие материнскую хромосому X, гемофилией не болеют. При гемофилии примерно у 25% больных не удаётся выявить семейного анамнеза, указывающего на склонность к кровоточивости, что связано, по-видимому, с новой мутацией гена. Это так называемая спонтанная форма гемофилии. Появившись в семье, она, как и классическая, в дальнейшем становится наследуемой.

Причиной кровоточивости при гемофилии является нарушение первой фазы свёртывания крови - образования тромбопластина в связи с наследственным дефицитом антигемофильных факторов (VIII, IX). Время свёртывания крови при гемофилии увеличено; иногда кровь больных не сворачивается в течение нескольких часов.

Классификация

- Гемофилия А (рецессивная мутация в X-хромосоме) вызывает недостаточность в крови необходимого белка — так называемого фактора VIII (антигемофильного глобулина). Такая гемофилия считается классической, она встречается наиболее часто, у 80—85% больных гемофилией. Тяжёлые кровотечения при травмах и операциях наблюдаются при уровне VIII фактора — 5—20%.
- Гемофилия В (рецессивная мутация в X-хромосоме) недостаточность фактора плазмы IX (Кристмаса). Нарушено образование вторичной коагуляционной пробки.
- Гемофилия С (аутосомный рецессивный, либо доминантный (с неполной пенетрантностью) тип наследования, то есть встречается как у мужчин так и у женщин) недостаточность фактора крови XI, известна в основном у евреев-ашкенази. В настоящее время гемофилия С исключена из классификации, так как её клинические проявления значительно отличаются от А и В.

Клиника. Ведущими симптомами гемофилии А и В являются повышенная кровоточивость с первых месяцев жизни; подкожные, межмышечные, субфасциальные, забрюшинные гематомы, обусловленные ушибами, порезами, различными хирургическими вмешательствами; гематурия; обильные посттравматические кровотечения; гемартрозы крупных суставов, с вторичными воспалительными изменениями, которые приводят к формированию контрактур и анкилозов.

Обычно болезнью страдают мужчины (наследование, сцепленное с полом), женщины же обычно выступают как носительницы гемофилии и могут родить больных сыновей или дочерей-носительниц. Всего в мире задокументировано порядка 60 случаев гемофилии (типа А или В) у девочек. В связи с тем, что современная медицина существенно продлевает среднюю продолжительность жизни больных гемофилией, то определенно можно сказать, что случаи гемофилии у девочек будут встречаться всё чаще. Кроме того, примерно в 15-25% случаев обследование матерей мальчиков, страдающих гемофилией, не выявляет указанных мутаций генов, что означает появление мутации в момент формирования родительской половой клетки. Таким образом, гемофилия может появляться и при отсутствии среди родителей носителей её генов.

Наиболее распространенное заблуждение о гемофилии — это то, что больной гемофилией может истечь кровью от малейшей царапины, что неверно. Проблему составляют крупные ранения и хирургические операции, удаление зубов, а также спонтанные внутренние кровоизлияния в мышцы и суставы, обусловленные, по-видимому, уязвимостью стенок сосудов у больных гемофилией.

Диагностика гемофилии основана на семейном анамнезе, клинической картине и данных лабораторных исследований, среди которых ведущее значение имеют следующие изменения.

Лабораторные исследования

- Содержание факторов (VIII или IX) свёртываемости крови ниже 50%
- ЧТВ повышено при нормальном количестве тромбоцитов и ПВ
- Время кровотечения удлинено - более 10 мин
- Нормализация ЧТВ при добавлении к сыворотке больного нормальной

плазмы.

Лечение.

Тактика ведения

- Женщин-носителей патологического гена до беременности надлежит предупредить о вероятном рождении мальчика, больного гемофилией
- При рождении мальчика в семье с отягощённой наследственностью по гемофилии со стороны матери — исследование гемостаза в первом полугодии жизни
- При постановке диагноза гемофилии больному ребёнку проводят вакцинацию против сывороточного гепатита
- Для профилактики гемартрозов в период, когда ребёнок, больной гемофилией, начинает ходить, рекомендуют применение мягких наколенников
- Все ЛС, в т.ч. профилактические прививки, принимают внутрь или вводят в/в
- Хирургические вмешательства проводят по строгим показаниям на фоне заместительной терапии (свежезамороженная плазма, криопреципитат, продукты факторов)
- Экстракцию зуба проводят в условиях стационара
- Противопоказано применение ацетилсалициловой кислоты
- Ранняя ортопедическая коррекция при хронических гемартрозах
- Родителям больного ребёнка нужно будет всегда иметь в запасе продукт дефицитного фактора. Детям с тяжёлым течением заболевания (спонтанные гемартрозы, почечные кровотечения) вероятно профилактическое введение продуктов дефицитного фактора
- Исключить занятия физкультурой
- Динамическое наблюдение гематолога, ортопеда. Контроль общего теста крови (выявление признаков скрытого кровотечения), биохимического (функциональные пробы печени)
- Детям, больным гемофилией, нужно будет всегда иметь при себе паспорт гемофилика, где указан тип гемофилии, группа и Rh-принадлежность крови больного и меры первой неотложной помощи.

Лечение при кровотечениях

- Режим постельный
- Лекарственная терапия
- Препараты факторов (VIII или IX) в/в. Расчёт нужной дозы — 1 ЕД фактора (численность фактора VIII в 1 мл плазмы) повышает его содержание в плазме пациента на 2% на кг массы тела. Период полувыведения фактора VIII — 8—12 ч, поэтому введение фактора надлежит проводить 2—3 р/сут.
- Свежезамороженная плазма в/в из расчёта 10 мл/кг через 6 ч до остановки кровотечения.
- Криопреципитат в/в при гемофилии А.
- При умеренных и сильных кровотечениях, а также при подготовке к операции — протромбиновый комплекс (1 ЕД/кг комплекса повышает содержание факторов в плазме пациента на 1%). При повторных переливаниях протромбинового комплекса повышается вероятность тромбоза, поэтому в предоперационном периоде, как правило, содержание фактора

IX в плазме повышают не до 100%, а на 30—60%, а к концентрату факторов добавляют гепарин из расчёта 5—10 ЕД на 1 мл.

- Ангиопротекторы, гемостатики — дицинон (этамзилат), кислота аминакапроновая внутрь или в/в.
- Глюкокортикоиды (преднизолон) при гемартрозах, почечных кровотечениях.
- При кровотечениях из слизистых оболочек — гемостатическая губка (местно).
- Физиотерапия — электрофорез на область поражённого сустава или гематомы с аминакапроновой кислотой № 10 с гемостатической целью, далее с лидазой № 10 (профилактика контрактур).

Осложнения терапии

- Инфицирование вирусом гепатита и ВИЧ при использовании компонентов крови
- Формирование ингибиторной формы гемофилии — образование в крови заболевшего ингибиторов к переливаемым факторам — делает заместительную терапию неэффективной.

Осложнения заболевания.

- Формирование деформирующих гемартрозов, контрактур, приводящих к стойкой инвалидизации.

Течение и прогноз

- Геморрагический синдром отмечают в течение всей жизни заболевшего
- При тяжёлом течении характерны спонтанные кровотечения
- При лёгком течении длительность жизни не уменьшена
- Смертность при гемофилии увеличивается за счёт неостанавливающихся тяжёлых кровотечений при операциях, травмах.

Профилактика. Генетическое консультирование.

Миопатия (др.-греч. *μῦς* — «мышца», *πάθος* — «болезнь, страдание») — хронические прогрессирующие наследственные нервно-мышечные заболевания, характеризующиеся первичным поражением мышц.

Миопатия Дюшенна Миопатия Дюшенна это наиболее злокачественная форма миопатии. Она проявляется в раннем возрасте.

Этиопатогенез. Миопатия Дюшенна является наследственным заболеванием, причем носителями его гена являются представительницы женского пола. Наследуется эта миопатия по рецессивному типу, сцепленному с X-хромосомой. Более того, около трети всех случаев выявления миопатии Дюшенна вызваны новыми мутациями генов. Болеют исключительно мальчики. Женщины - носительницы гена не болеют, но у некоторых из них повышена активность КФК или выявляется легкая мышечная слабость. У большинства больных слабость становится заметной до трехлетнего возраста: они часто падают, с трудом поднимаются, постепенно утрачивают приобретенные двигательные навыки.

Миопатия Дюшенна может быть унаследована от матери-носительницы либо явиться следствием новой мутации (в 30% случаев).

Клиника. Заболевание начинает проявляться в возрасте 1,5-5 лет, его первыми признаками являются:

- Неустойчивость, двигательная неловкость.
- Постоянные спотыкания и падения во время ходьбы, что развивает у ребенка страх перед ходьбой, чем обусловлена двигательная пассивность.
- Ребенку сложно подниматься по лестнице, а походка становится вразвалочку, «утиной».

- Также затруднительным становится подъем из положения лежа или сидя – ребенок прибегает к так называемым «приемам Гроверса» — это «взбирание по самому себе» и «взбирание лесенкой».

- Яркий признак миопатии Дюшенна – мнимая гипертрофия мышц, особенно икроножных: на самом деле происходит не развитие мышц, а их перерождение в жировую и соединительную ткани.

- Как уже упоминалось, одним из симптомов миопатии Дюшенна является поражение сердца, причиной которого, по мнению зарубежных исследователей, становится недостаток в кардиомиоцитах дистрофина.

- Наблюдаются признаки миопатии в биоптатах мышц скелета.

- Со временем, по мере прогрессирования мышечной дистрофии развиваются контрактуры крупных суставов, наблюдается эквиноварусная деформация стопы.

- Ближе к 10-12 годам ребенок уже не может передвигаться самостоятельно и вынужден пользоваться инвалидным креслом. К 15 годам развивается глубокая инвалидизация больного.

Диагностика миодистрофии Дюшенна ставится на основании следующих результатов осмотра и анализов:

1. На ЭКГ выявляется поражение миокарда латеральной и задне-нижней стенок левого желудочка, что определяется по следующим показателям: высокий зубец наблюдается в отведении V6; глубокий зубец Q наблюдается в отведениях V6, aVF, 2 и 3.

2. Также исследуется содержание дистрофина в мышечной ткани (при этом заболевании дистрофин не выявляется).

3. В ходе биохимических исследований в плазме крови определяется активность фермента КФК (креатинфосфокиназы), которая обычно существенно повышена (в том числе у носителей гена).

4. Иногда для уточнения источника исследуются изоферменты КФК.

5. Проводится также генодиагностика.

6. Фибрилляции на ЭМГ свидетельствуют о некрозе мышечных волокон.

7. Биопсия мышц является одним из основных методов диагностики миопатии Дюшенна, причем выбирается умеренно пораженная мышца, поскольку очень ослабленная и существенно пострадавшая мышца окажется неинформативной.

Лечение. При таком тяжелом и быстро прогрессирующем заболевании лечение малоэффективно, обычно в комплексной поддерживающей терапии применяются следующие препараты:

1. Группа препаратов, улучшающих обмен веществ в организме: витамины группы В, Е, аминокислоты, препараты кальция, анаболические гормоны, калия оротат.

2. Применяется лечение **прозерин**ом, **галантамином**, **оксазил**ом.

3. Лечение проводится курсами и, предпочтительнее, в стационаре: ЛФК (особенно замедляющая образование контрактур), так же, как и пассивное растяжение больных мышц, массаж, электрофорез прозерина, лидазы, кальция хлорида, ванны, индуктотермия. Курс лечения повторяется каждые 6-8 недель, а неподвижных детей предпочтительнее лечить на дому.

4. Последние годы популярным стало лечение глюкокортикоидами (по схеме через день), которое продлевает жизнь ещё на несколько лет.

Миопатия Беккера (доброкачественная псевдогипертрофическая миопатия) — Х-сцепленное заболевание с доброкачественным течением, проявляющееся в возрасте от 5 до 20 лет.

Частота миопатии Беккера - около 3 на 100 000 новорожденных мальчиков, то есть в 10 раз реже, чем миопатии Дюшенна.

Заболевание наследуется по X-рецессивному типу. При этом установлено, что при этой форме миопатии происходит не утрата, как при миодистрофии Дюшенна, а качественное изменение мышечного белка дистрофина.

Клиническая картина. Поражаются те же группы мышц, что при миопатии Дюшенна, то есть в наибольшей степени - проксимальные мышцы ног, с течением болезни процесс генерализуется. Мышцы лица страдают меньше. Ранний и заметный симптом - гипертрофия мышц, особенно икроножных. Жалобы обычно появляются в возрасте 5-15 лет, но иногда и гораздо позже, даже после 40 лет. Больные ходят самостоятельно не менее чем до 15 лет - это критерий отличия миопатии Дюшенна и Беккера. Средняя продолжительность жизни снижена, но большинство больных доживают до 40 лет и дольше. В отличие от миопатии Дюшенна, при миопатии Беккера снижение интеллекта наблюдается редко. У многих больных развивается дилатационная кардиомиопатия, которая приводит к сердечной недостаточности.

Лабораторные и инструментальные исследования.

- Результаты определения активности КФК, ЭМГ и мышечной биопсии те же, что при миопатии Дюшенна.
- Выявление методом иммуноблоттинга сниженного содержания или аномального размера дистрофина в мышечной ткани подтверждает диагноз.
- Как и при миопатии Дюшенна, в двух третях случаев можно обнаружить мутацию (делецию или дупликацию) гена дистрофина в ДНК, выделенной из лейкоцитов.
- В обоих случаях размер делеции не определяет тяжесть заболевания, но в 95% случаев миопатии Беккера делеции не приводят к сдвигу рамки считывания мРНК.
- Вследствие этого возможность синтеза дистрофина полностью не утрачена, и иммуноблоттинг чаще выявляет некоторое количество измененного дистрофина, а не его отсутствие.

Лечение – симптоматическое, малоэффективное.

Патогенетическое лечение разрабатывается, многие институты разных стран проводят исследования на генном уровне – используя и стволовые клетки, и клеточные культуры, но это медицина будущего.

Симптоматическое лечение направлено на воздействие на обменные процессы, особенно белковый, нормализацию функций вегетативной нервной системы, улучшение нервно-мышечной проводимости.

1. Применяют анаболические гормоны (**неробол, ретаболил**), аминокислоты (**глутаминовую кислоту, церебролизин, цераксон, сомазина**), АТФ, витаминотерапию (**Е, В, С, никотиновую кислоту**), антихолинэстеразные препараты (**прозерин, нейромидин**).
2. Используют лечебную физкультуру возможна и физкультура в бассейне, физиотерапию – электрофорез с прозерином, нейромидином, никотиновой кислотой, стимуляция мышц, легкий массаж, ультразвук.
3. В ряде случаев показана ортопедическая коррекция – обувь, корсеты.

Синдром Лёша-Найхана (Нихена) — наследственное заболевание, характеризующееся увеличением синтеза мочевой кислоты (у детей) вызванное дефектом фермента гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы, который катализирует реутилизацию гуанина и гипоксантина — в результате образуется большее количество ксантина и, следовательно, мочевой кислоты.

Частота встречаемости 1:300000.

Этиология. Наследственная болезнь обмена веществ, обусловленная дефицитом фермента гипоксантин-фосфорибозилтрансферазы, проявляющаяся умственной отсталостью,

хореоатетозом, приступами агрессивного поведения с самоповреждением, повышенным содержанием мочевой кислоты в моче. Ген, кодирующий гипоксантин-фосфорибозилтрансферазу, расположен в X-хромосоме.

Заболевание наследуется как моногенный рецессивный X-сцепленный признак. Заболевание отмечается у лиц мужского пола.

Патогенез. Ферментативный дефект приводит к нарушению пуринового обмена и повышенной продукции мочевой кислоты. Гиперурикемия вызывает дефицит дофамина во всех подкорковых структурах, за исключением черной субстанции, что, вероятно, является следствием нарушения ветвления (арборизации — от лат. *arbus*, т.е. дерево) терминалей дофаминергических нейронов, в том числе в стриатуме.

В результате развивается гиперчувствительность D1-рецепторов стриарных нейронов, с которой можно частично связать аутоагрессивные действия.

Клиника. При синдроме Лёша-Нихена задержка развития и неврологические симптомы отмечаются не сразу после рождения, а лишь через 3–4 мес., когда проявляется мышечная гипотония, возникают приступы рвоты и нарушается выделение мокроты. К 8–12 мес. появляются экстрапирамидные симптомы — хорея и дистония. Примерно к 1 году развиваются пирамидные нарушения — гиперрефлексия, постоянный клонус стоп, положительный рефлекс Бабинского; ноги при ходьбе перекрещиваются, словно ножницы. В это же время, а иногда и позже возникает спастичность мышц.

Обычно отмечают некоторую умственную отсталость, хотя результаты отдельных психологических тестов остаются на нижней границе нормы. Из-за двигательных нарушений и дизартрии показатели умственного развития больных могут оказаться заниженными.

Склонность к самоповреждению при синдроме Лёша-Нихена проявляется уже в годовалом возрасте, но иногда только у подростков. При этом все ощущения сохраняются. Обычно больные начинают кусать себя, но потом возникают и другие формы самоповреждения. Чаще всего больные кусают свои пальцы, губы и слизистую оболочку щек, вследствие чего образуются глубокие раны. Иногда приходится удалять молочные зубы. Нередко укусы наносятся преимущественно с одной стороны тела. Характер поведения отличается от такового при других формах умственной отсталости, для которых более характерно нанесение себе ударов, особенно по голове. Чтобы предотвратить самоповреждение больных обычно туго пеленают или связывают. При ослаблении пут больные выглядят очень испуганными и сразу же суют пальцы в рот. Часто приходится связывать локти. Пеленание успокаивает ребенка. Дизартрия препятствует общению с окружающими, но более развитые дети обычно способны выражать свои желания и заниматься с логопедом.

Самоповреждение — форма навязчивого поведения, которое дети безуспешно пытаются контролировать. Когда они становятся старше, то сами обращаются за помощью к окружающим и дают им знать, когда можно развязать пеленки. В некоторых случаях больные наносят себе вред умышленно. Навязчивое агрессивное поведение может проявляться и по отношению к другим, которых больные пытаются схватить, ущипнуть, ударить или оскорбить словами. Потом могут последовать извинения и объяснения неумышленности своего поведения. Иногда больные бьются руками, ногами или головой о твердые предметы, суют пальцы в глаза, или у них возникает психогенная рвота.

Диагноз синдрома Лёша — Найхана ставится по трём основным клиническим элементам:

- повышенная продукция мочевой кислоты,
- неврологическая дисфункция,
- когнитивные и поведенческие нарушения.

Довольно сложно поставить диагноз на ранней стадии, когда эти три признака не так очевидны. Подозрения могут возникнуть из-за задержки развития, сопровождающейся гиперурикемией. Также возможно образование камней в почках (нефролитиаз) или наличие крови в моче (гематурия), вызванные кислотно-мочевыми камнями.

Особенностью синдрома Лёша-Нихена, отличающей его от других синдромов связанных с нанесением себе ранений, является кусание пальцев, губ, внутренней поверхности щёк.

Наличие синдрома Лёша-Нихена должно рассматриваться только при наличии самотравмирующего поведения вместе с гиперурикемией и неврологической дисфункцией.

Лечение. При синдроме Лёша-Нихана лечение аллопуринолом сопровождается снижением уровня мочевой кислоты (и уменьшением проявлений подагрического артрита и отложений солей); он неэффективен в отношении неврологической симптоматики. У лиц с гиперурикозурией, развившейся вследствие усиления синтеза мочевой кислоты *de novo* или проводимой лекарственной терапии, необходимо поддерживать достаточно высокий объем мочи с pH 7,0.

Этого обычно достигают, используя сбалансированные смеси солей, такие как Polycitra, которые более эффективны, чем гидрокарбонат. Важность поддержания pH мочи на уровне около 7,0 подтверждается тем фактом, что при pH 5,0 растворимость мочевой кислоты составляет 150 мг/л, в то время как при pH 7,0 - 2000 мг/л. Гиперурикемью при гликогенозе I, как и другие виды выраженной гиперурикемии, необходимо корректировать; она не поддается коррекции при введении пробенецида, но достаточно чувствительна к воздействию аллопуринола.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ С ПОРАЖЕНИЕМ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ.

В настоящее время известно около 2.000 наследственных болезней и генетически детерминированных синдромов. Большую группу наследственных заболеваний составляют болезни обмена веществ. Все наследственные болезни обмена веществ развиваются вследствие мутации генов, контролирующих синтез ферментов или белков, транспортирующих метаболиты в клетку через клеточную мембрану. Также метаболические врожденные нарушения могут сочетаться с избыточным накоплением вещества-предшественника, его токсических метаболитов или с дефицитом синтезируемых веществ, необходимых для нормального метаболизма.

Патогенез болезни на молекулярном уровне может иметь несколько вариантов: синтез аномального белка, выработка уменьшенного количества или отсутствие выработки нормального первичного продукта (наиболее частый вариант).

Точкой приложения первичного действия мутантного гена являются отдельные структуры клетки, разные при различных болезнях (лизосомы, пероксисомы, мембраны и митохондрии). Возраст начала заболеваний варьирует от неонатального периода до форм, дебютирующих на 2 - 3-ем десятилетии жизни. Основными клиническими признаками врожденных нарушений метаболизма являются: задержка умственного и физического развития, дисморфизм, мегаэнцефалия или атрофия мозга, гепато- и/или спленомегалия, гипераммониемия, ацидоз, рецидивирующие приступы рвоты, непереносимость отдельных продуктов питания, судороги неясного генеза. В семейном анамнезе могут иметься указания на смерть детей в раннем возрасте, умственную отсталость неясной этиологии, прогрессирующее течение болезни, в ряде случаев после периода нормального развития различной продолжительности.

Диагностика заболеваний в большинстве случаев осуществляется путем измерения активности соответствующего фермента или уровня метаболитов. При многих заболеваниях данной группы возможно выявление носителей гена и проведение пренатальной диагностики (амниоцентез или пункция ворсин хориона).

Все заболевания разделить на следующие группы:

По типу наследования выделяют следующие варианты:

1. Моногенные болезни с аутосомно-доминантным типом наследования (болезнь Марфана)
2. Моногенные болезни с аутосомно-рецессивным типом наследования, которые включают:
 - нарушения обмена аминокислот
 - *нарушения обмена углеводов*в зависимости от нарушения вида обмена веществ можно
 - нарушения обмена липидов (липидозы, лейкодистрофии)
 - нарушения обмена аминокислот (фенилкетонурия, гомоцистеинурия, алкаптонурия - болезнь «кленового сиропа», альбинизм, лейциноз, гистидинемия и др.)
 - *нарушения обмена углеводов (галактоземия, гликогенозы, мукополисахаридозы и др.)*
 - болезни пуринов и пиримидинов (оротовая ацидурия)
 - болезни биосинтеза кортикостероидов (адреногенитальный синдром, гипoadьдостеронизм и др.)
 - болезни порфиринового и билирубинового обмена (порфирии)
 - болезни металлов (болезнь Вильсона-Вестфала-Коновалова)
 - болезнь Марфана

Наиболее распространенной группой являются болезни накопления или тесзуризмозы. Эта группа заболеваний обусловлена недостатком лизосомальных ферментов и проявляется прогрессирующим отложением веществ определенного типа в клетках различных тканей, особенно в лизосомах.

БОЛЕЗНИ С НАРУШЕНИЕМ ОБМЕНА ЛИПИДОВ

К этим заболеваниям относятся липидозы и лейкодистрофии.

Липидозы - группа заболеваний, обусловленных отложением аномально больших количеств нерасщепленных продуктов жирового обмена в различных органах и тканях, что приводит к значительному нарушению их функции. В основе липидозов лежит полная или частичная недостаточность лизосомальных ферментов, участвующих в обмене липидов и обусловленная наследственным дефектом соответствующего гена. Большинство этих заболеваний наследуется по аутосомно-рецессивному типу, исключение составляет болезнь Фабри, которая наследуется по Х-сцепленному, рецессивному типу.

Клинически общими симптомами являются прогрессирующее слабоумие, двигательные расстройства, поражение опорно-двигательного аппарата, кожи, сетчатки глаз и внутренних органов (почки, печень, селезенка). К липидозам относятся ганглиозидозы, нейрональные цероид-липофусцинозы, сфингомиелинозы, глюкоцереброзидозы, болезнь Фабри.

ГАНГЛИОЗИДОЗЫ

Эта группа заболеваний развивается вследствие накопления ганглиозидов или кислых гликофинголипидов в результате недостаточности специфических лизосомальных гидролаз. Отложение ганглиозидов в цитоплазме нейронов приводит к их набуханию и гибели. Белое вещество страдает обычно лишь на поздних стадиях. Наблюдаются демиелинизация и глиоз. Тип наследования - аутосомно-рецессивный.

Общими клиническими признаками ганглиозидозов являются задержка, а затем регресс психического развития, генерализованные судороги в ответ на любой раздражитель, атония, снижение двигательной активности, поражение глаз, где накопление ганглиозидов происходит главным образом в ганглиозных клетках сетчатки. Офтальмоскопически при этом в макулярной области выявляется белый или серый фокус округлой формы, несколько возвышающийся над сетчаткой, с вишнево-красным пятном в середине - сквозь тонкий слой клеток сетчатки просвечивает красная сосудистая оболочка глаза (симптом «вишневой косточки»). При некоторых формах ганглиозидозов может выявляться гепатоспленомегалия. На КТ и/или МРТ головного мозга иногда выявляют церебральную атрофию и расширение желудочков.

Диагноз основывается на данных изучения активности ферментов в лейкоцитах крови и фибробластах кожи. Возможна пренатальная диагностика заболевания путем исследования активности ферментов в клетках амниотической жидкости.

Специфического лечения не существует.

НЕЙРОНАЛЬНЫЕ ЦЕРОИД-ЛИПОФУСЦИНОЗЫ

Эта группа заболеваний обусловлена накоплением аутофлюоресцирующих липидосодержащих пигментов, главным образом цероида и липофусцина. Пигменты образуют внутриклеточные включения, имеющие вид криволинейных слоистых тел (иногда напоминающих отпечатки пальцев) в нейронах, скелетных мышцах, внутренних органах, лейкоцитах. Ферментативный дефект не выявлен. Ген, ответственный за развитие заболевания, локализован на 1 хромосоме в сегменте 1p32. Тип наследования аутосомно-рецессивный.

Выделяют раннюю инфантильную форму (6-12 месяцев жизни) и взрослую форму (болезнь Куфса), начинающуюся после 30 лет. Характерным для клинической картины является сочетание задержки психического развития с эпилептическими припадками (миоклонус-эпилепсия) и с прогрессирующей утратой зрения (пигментной дегенерацией сетчатки и атрофией зрительного нерва). Также, отмечается развитие деменции и поражение экстрапирамидной системы и мозжечка.

Диагноз подтверждается при гистологическом исследовании биоптатов кожи, конъюнктивы, мышц, периферических нервов или лимфоцитов, в которых обнаруживаются характерные внутриклеточные отложения. Важную роль играет ЭЭГ, выявляющая комплексы пик - медленная волна при фотостимуляции с частотой 2-3 Гц и высокоамплитудные полифазные разряды. На МРТ головного мозга отмечается атрофия больших полушарий и мозжечка спустя 6 и более лет от начала заболевания.

Специфического лечения не существует.

СФИНГОМИЕЛИНОЗЫ (БОЛЕЗНЬ НИМАНА-ПИКА)

В основе болезни лежит нарушение обмена сфингомиелина вследствие снижения активности фермента сфингомиелиназы. В норме сфингомиелин является составным элементом мембран субклеточных органелл, эндоплазматического ретикулума, митохондрий, а также основным липидом миелиновой оболочки и стромы эритроцитов. При болезни Нимана - Пика сфингомиелин в избыточном количестве накапливается в этих клетках или их компонентах. Сфингомиелин обнаруживают в печени, селезенке, лимфатических узлах, альвеолах и миокарде. Ген, приводящий к развитию болезни, локализован на 1 хромосоме в сегменте 11p15.3.

Клинически болезнь Нимана-Пика проявляется гепатоспленомегалией, прогрессирующим поражением нервной системы и снижением интеллекта. В стернальном пунктате обнаруживаются специфические пенистые клетки Нимана-Пика. Биохимическое

исследование позволяет выявить снижение активности сфингомиелиназы в лейкоцитах крови. Возможна пренатальная диагностика путем исследования клеток амниотической жидкости.

Специфическое лечение не разработано, определенные перспективы связаны с трансплантацией костного мозга. Разрабатывается метод коррекции метаболического дефекта выделенным из плаценты ферментом.

ГЛЮКОЦЕРЕБРОЗИДОЗЫ (БОЛЕЗНЬ ГОШЕ)

Глюкоцереброзидозы развиваются вследствие недостаточности фермента глюкоцереброзидазы, что приводит к накоплению глюкоцереброзидов и поражению печени, селезенки, лимфатических узлов и головного мозга. Во внутренних органах в большом количестве определяются специфические клетки Гоше. В головном мозге (в коре и стволе, особенно в продолговатом мозге) выявляются участки гибели нейронов, нейронофагия, глиоз. Ген локализован на длинном плече 1ой хромосомы в сегменте 1q21.2.

Тяжесть и тип заболевания зависят от степени недостаточности фермента. Важное диагностическое значение имеет обнаружение клеток Гоше в периферической крови, костном мозге, пунктате лимфатических узлов, печени. Подтверждается диагноз исследованием активности глюкоцереброзидазы в лимфоцитах периферической крови. Возможна пренатальная диагностика путем исследования клеток амниотической жидкости.

Имеются попытки лечения препаратом глюкоцереброзидазы, полученным из плаценты, а также трансплантацией костного мозга.

БОЛЕЗНЬ ФАБРИ (НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ДИСТОНИЧЕСКИЙ ЛИПИДОЗ)

Болезнь Фабри обусловлена недостаточностью лизосомной гидролазы - α -галактозидазы А, наследуется по Х-сцепленному рецессивному типу, в связи с чем клиническая симптоматика проявляется у лиц мужского пола. Ген локализован на Х хромосоме в сегменте Хq21.6.

Характерным для морфологических изменений является отложение сфингогликолипидов и гликопротеида в эндотелии и гладкой мускулатуре сосудов, в сердце, почках, глазах (эпителиальные клетки роговицы), в ганглиях вегетативной нервной системы.

Клиника характеризуется приступами мучительной обжигающей боли в ладонях и стопах (кризы Фабри) длительностью до нескольких дней, а также наличием ангиокератом (телеангиэктазии), которые локализуются симметрично на бедрах, спине, ягодицах, наружных половых органах, в области коленных суставов и пупка. Наблюдаются помутнение роговицы. С возрастом появляются симптомы поражения миокарда и хронической почечной недостаточности.

Диагноз основывается на клинических проявлениях, выявлении повышенной активности α -галактозидазы А в плазме, лейкоцитах, слезной жидкости, культивируемых фибробластах, биоптатах тканей, а также повышении уровня сфингогликолипидов в моче, плазме.

Для снятия и предупреждения приступов болей назначают дифенилгидантоин и карбамазепин, кортикостероиды. В ряде случаев показана трансплантация почки. Предпринимаются попытки введения очищенного фермента, однако период полураспада фермента в организме короткий.

ЛЕЙКОДИСТРОФИИ

Группа заболеваний, для которых характерна диффузная дегенерация белого вещества головного и спинного мозга. В их основе лежит генетически детерминированное нарушение метаболизма миелина с его последующим распадом. Отмечается диффузное симметричное поражение белого вещества головного и спинного мозга. Осевые цилиндры в процесс вовлекаются редко.

Лейкодистрофии наследуются по аутосомно-рецессивному типу, у мальчиков некоторые формы встречаются чаще. Характерными клиническими проявлениями являются нарастающие пирамидные, мозжечковые, экстрапирамидные расстройства, бульбарные и псевдобульбарные симптомы, снижение зрения и слуха, эпилептиформные припадки, прогрессирующее слабоумие. К наиболее ранним симптомам относятся двигательные нарушения в виде центральных параличей и парезов, а также гиперкинезов, расстройства координации, дизартрия. Позднее могут присоединиться судорожные приступы и атрофия зрительных нервов.

Лейкодистрофии различаются по возрасту начала заболевания, скорости прогрессирования и выраженности неврологических синдромов.

Диагноз подтверждается прогрессирующим течением заболевания, уровнем липидов в крови и ликворе, а также уровнем активности соответствующих ферментов. На МРТ головного мозга выявляется тотальная демиелинизация.

Лечение симптоматическое. Применяют противосудорожные, дегидратационные средства, витамины и др.

Глобоидно-клеточная лейкодистрофия (болезнь Крабе) связана с нарушением расщепления галактозилцерамида, что ведет к его накоплению в лизосомах клеток белого вещества и приводит к гибели клеток. Взрослая форма начинается в 10–35 лет, манифестируя пирамидной симптоматикой, прогрессирующей умственной отсталостью, корковой слепотой, периферической полинейропатией.

Метахроматическая лейкодистрофия обусловлена недостаточностью фермента арилсульфатазы А и отложением цереброзидсульфатов в лизосомах клеток белого вещества и периферических нервов. Возраст начала взрослой формы – 20 лет и более. Заболевание начинается со снижения профессиональных навыков и прогрессирующего изменения личности, нейропсихологических нарушений. Появляются признаки поражения пирамидной и экстрапирамидной систем, на поздних стадиях болезни присоединяется атрофия зрительных нервов.

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА УГЛЕВОДОВ

ГЛИКОГЕНОЗЫ

Гликогенозы – наследственные ферментопатии, характеризующиеся нарушением обмена полисахаридов, а вследствие этого избыточным накоплением гликогена в лизосомах клеток нервной системы, мышцах, печени и почках. Гликогенозы наследуются по аутосомно-рецессивному типу.

Ведущим клиническим проявлением являются гипо- или гипергликемические кризы, приводящие к развитию кетонемии и токсической энцефалопатии. Течение болезни зависит от места преимущественного депонирования гликогена: печень, почки, мышечная ткань. Соответственно выделяют цирроз печени, почечную форму и мышечный синдром. Основным проявлением мышечных гликогенозов является мышечная слабость, возникающая даже при незначительной физической нагрузке и болезненные спазмы мышц (кramпи). Иногда, особенно при охлаждении, болезненные спазмы приобретают характер генерализованного мышечного напряжения и сопровождаются тоническими судорогами. Развивается патологическое уплотнение мышц. Начало болезни может отмечаться в 10-20 лет.

Диагноз основывается на результатах биопсии и последующего гистохимического исследования мышц, печени и почек, которые выявляют отложения гликогена и снижение активности ферментов гликогенового метаболизма.

Специфической терапии не существует. Лечение направлено на коррекцию обменных нарушений, в том числе ацидоза. В некоторых случаях эффективно применение анаболических гормонов и глюкокортикоидов.

ГАЛАКТОЗЕМИЯ

Галактоземия относится к нарушениям обмена простых сахаров. Заболевание возникает при вскармливании молоком в условиях наследственной непереносимости лактозы, расщепляющейся в кишечнике до галактозы. Основой заболевания является дефицит фермента галактозо-1-фосфат-уридин-трансферазы, вследствие которого в организме происходит накопление галактозы и ее метаболитов, оказывающих токсическое действие на центральную нервную систему, печень, почки, кишечник, органы зрения. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ген локализован на коротком плече 9ой хромосомы в сегменте 9p13.1.

В клинической картине отмечаются неукротимая рвота, диспепсия, желтуха, гепатоспленомегалия, аминокацидурия, а также обезвоживание. Из неврологических нарушений отмечаются судороги, выраженная мышечная гипотония. Тяжесть заболевания может значительно варьировать. Иногда единственным проявлением галактоземии бывают лишь [катаракта](#) или непереносимость молока, в этих случаях прогноз благоприятный.

Лабораторная диагностика заключается в обнаружении галактозо-1-фосфата в моче больного. Подтверждает диагноз обнаружение низкой активности галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы в эритроцитах и повышенного содержания в них галактозо-1-фосфата. Возможна пренатальная диагностика.

Лечение заключается в замене грудного и коровьего молока, молочных продуктов смесями с соевым или миндальным молоком, безлактозными молочными смесями. Каши рекомендуется готовить на овощных или мясных отварах, прикорм следует вводить раньше, чем обычно. Прогноз при раннем выявлении благоприятный. При отсутствии адекватной терапии больные умирают.

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗЫ

Мукополисахаридозы - наследственные заболевания, в основе которых лежат нарушения обмена кислых мукополисахаридов (гликозаминогликанов), являющихся важнейшими компонентами основного структурного белка волос (кератина) и структурного белка соединительной ткани (коллагена).

В основе заболевания лежит недостаточность лизосомальной гидролазы, принимающей участие в катаболизме мукополисахаридов, в связи с чем происходит их накопление в лизосомах клеток. Поражаются кости, хрящи, связки, клапаны сердца, в части случаев - роговица и мозговые оболочки. Отмечается накопление мукополисахаридов в нейронах. Мукополисахаридозы наследуются по аутосомно-рецессивному типу.

Клинические симптомы появляются в первые годы жизни и имеют прогрессирующее течение. Характерными являются типичные гротескные черты лица: втянутый корень носа, толстые губы, большой язык, крупная голова, а также короткая шея, низкий рост (карликовость), контрактуры крупных и мелких суставов, кифосколиоз, паховые и пупочные грыжи. Часто у больных выявляются гепатоспленомегалия, врожденные пороки сердца. Для некоторых видов мукополисахаридозов характерно помутнение роговицы. Этот симптомокомплекс получил название гаргоилического фенотипа (дисморфизма) из-за фенотипического сходства пробандов с фигурами «уродцев» на соборе Парижской Богоматери и описанными в одноименном романе Виктора Гюго.

Поражение нервной системы проявляется снижением интеллекта, двигательными нарушениями, гидроцефалией. Наиболее тяжелые неврологические проявления и поражения

других органов отмечаются при синдроме, описанном немецким педиатром Гертрудой Гурлер: деменция, снижение зрения и слуха. При ряде форм может отмечаться сдавление спинного мозга, могут возникать туннельные невропатии, обусловленные накоплением мукополисахаридов в связках. Причиной смерти больных чаще всего является поражение сердца или респираторные нарушения.

Диагноз основывается на характерных клинических проявлениях, данных рентгенологического исследования, определении экскреции с мочой гликозаминогликанов (гликозаминогликанурия 100-200 мг в сутки) и активности лизосомальных ферментов в лейкоцитах крови и культуре фибробластов кожи, амниотической жидкости (пренатальная диагностика).

Существует только симптоматическое лечение. При развитии гидроцефалии, сдавлении спинного мозга, атлантоаксиальной нестабильности и туннельных невропатиях показано хирургическое вмешательство.

МУКОЛИПИДОЗЫ

Муколипидозы – это группа заболеваний, связанных с нарушением обмена липидов и мукополисахаридов. Заболевания обладают большим фенотипическим сходством с мукополисахаридозами. Характерным биохимическим признаком являются нормальные показатели почечной экскреции гликозаминогликанов.

В нервной ткани, в клетках висцеральных органов и в мезенхимальных клетках обнаруживается повышенное содержание сфинголипидов или гликолипидов. Выявляются дегенеративные изменения в нейронах и метахроматическая дегенерация миелина проводящих систем головного и спинного мозга, а также периферических нервов.

Муколипидозы, независимо от того, какой ферментный дефект лежит в их основе, клинически проявляются однотипной неврологической симптоматикой (спастические парезы конечностей, эпилептиформные припадки, амавроз, задержка психического развития), которая с небольшими вариациями комбинируется с рядом висцеральных нарушений (в первую очередь со спленомегалией и аномалиями развития костей черепа и позвоночника). Может обнаруживаться гаргоилитический фенотип.

Специфического лечения не существует.

БОЛЕЗНИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ НАРУШЕНИЕМ ОБМЕНА АМИНОКИСЛОТ

ФЕНИЛКЕТОНУРИЯ (ФЕНИЛАЛАНИНЕМИЯ)

Фенилкетонурия - наследственное заболевание аминокислотного обмена, в основе которого лежит нарушение превращения фенилаланина в тирозин, связанное с дефицитом фенилаланингидроксилазы. Фенилаланин является незаменимой аминокислотой и предшественником гормонов щитовидной железы (в частности, тироксина), адреналина и меланина. При заболевании происходит накопление в крови фенилаланина и его метаболитов - фенилпировиноградной, фенилмолочной и фенилуксусной кислот. В сыворотке крови концентрация фенилаланина достигает 0,15-0,2 г/л (при норме 0,01-0,02 г/л). Отмечаются вторичные нарушения обмена тирозина и триптофана: пониженное образование нейромедиаторов головного мозга ([серотонина](#), дофамина и др.). Развиваются аминоацидурия и ацидоз тканей, связанные с внутриклеточным накоплением фенилаланина и его производных, отмечается токсическое действие на ЦНС, нарушаются функции печени, обмен белков, метаболизм гормонов.

Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ген располагается на длинном плече 12ой хромосомы в сегменте 12q24.1.

Клиническая картина в первые 2-6 месяцев жизни может включать вялость, адинамию, отсутствие интереса к окружающему, иногда повышенную возбудимость. По мере прогрессирования болезни могут наблюдаться эпилептиформные приступы. Характерны изменения мышечного тонуса, нарушения координации и плавности движений. Могут наблюдаться гиперкинезы, [тремор](#) рук, атаксия, иногда парезы по центральному типу.

Характерно нарушение пигментации, обусловленное недостаточным образованием меланина, что проявляется светлой окраской волос, кожи, голубым цветом радужной оболочки. У 30% больных наблюдается экзема, возможно, связанная с выделением аномальных метаболитов кожными железами. Характерный признак фенилкетонурии - запах плесени или «мышинный» запах пота и мочи больного.

Диагноз основывается на обнаружении в сыворотке крови новорожденного повышенной концентрации фенилаланина и выявлении в моче фенилпировиноградной кислоты и других кетоновых кислот, появляющихся к концу 1-й недели жизни. Чрезвычайно важно установить диагноз в доклинической стадии или, по крайней мере, не позднее 2-го месяца жизни, когда могут проявиться первые признаки болезни. Для этого всех новорожденных обследуют по специальным программам для выявления повышенной концентрации фенилаланина в крови уже в первые недели жизни.

Лечение включает максимально раннее назначение специальной диеты с ограничением фенилаланина. Из диеты исключают молоко и другие продукты животного происхождения и назначают белковые гидролизаты (цимогран, лефанолак, берлофен, гипофенат), фруктовые и овощные соки, пюре. Необходимо помнить, что лечение фенилкетонурии, назначенное ребенку старше 8 месяцев, устраняет ряд клинических проявлений болезни, однако интеллект полностью не нормализуется. Диета обычно отменяется к 6-10-летнему возрасту. В дальнейшем большинство больных фенилкетонурией могут вести нормальную жизнь.

ГОМОЦИСТИНУРИЯ

При этом наследственном заболевании нарушен обмен серосодержащих аминокислот. Тип наследования аутосомно-рецессивный. В основе болезни лежит недостаточность фермента цистатионинсинтетазы, ген которого располагается в длинном плече 21-й хромосомы. В результате нарушается образование цистатионина из серина и гомоцистеина, который превращается в гомоцистин и метионин. Основные структурные изменения происходят в сосудах всех калибров. В головном мозге обычно находят множественные ишемические очаги, тромбозы синусов твердой мозговой оболочки. Склонность к тромбозам обусловлена способностью гомоцистина активировать факторы свертывания крови и тромбоциты, а также нарушать структуру коллагена.

Основным клиническим проявлением болезни являются повторные тромбозы и тромбоэмболии, которые развиваются к 5-8-му месяцу жизни ребенка, кроме этого отмечается задержка развития, эпилептические припадки. У 90% больных наблюдается подвывих хрусталика. Постепенно развиваются остеопороз, вальгусная деформация голеней, сколиоз, непропорциональное удлинение конечностей и пальцев (арахнодактилия), «куриная» грудь, плоскостопие или полая стопа, разболтанность суставов, напоминающие синдром Марфана. Волосы светлые, редкие, ломкие. Характерны множественные эритематозные пятна, особенно на щеках.

У 50% больных развиваются тромбоэмболии крупных артерий – легочной, коронарных, почечных, нередко с летальным исходом. Отмечаются и множественные церебральные тромбоэмболии. Возможно, что мультиинфарктное состояние является одной из причин задержки психического развития, наблюдающегося у 50% больных.

Диагноз подтверждается обнаружением в моче значительных количеств гомоцистина, а также увеличения содержания метионина в крови. Окончательный диагноз устанавливается при выявлении специфического ферментативного дефекта в фибробластах. Гомоцистинурии в отличие от синдрома Марфана свойственны раннее развитие остеопороза, появление арахнодактилии спустя несколько лет после рождения (при синдроме Марфана нередко ее можно заметить уже при рождении).

Лечение включает диету со сниженным содержанием метионина. Рекомендуют дополнительный прием фолиевой кислоты. Примерно в 20% случаев введение больших доз витамина В₆, являющегося кофактором фермента, приводит к восстановлению его активности и нормализации экскреции гомоцистина.

БОЛЕЗНЬ «КЛЕНОВОГО СИРОПА»

Это редкое аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с дефицитом декарбоксилазы α -кетокислот, в результате которого в крови и цереброспинальной жидкости накапливаются кетопроизводные трех аминокислот (лейцина, валина, изолейцина) и их метаболиты. Выделяемые в повышенных количествах с мочой, они придают ей характерный сладковатый запах, напоминающий запах кленового сиропа или карамели.

Клинически заболевание проявляется остро в первые недели жизни угнетением сознания, опистотонусом, нарушением дыхания. У выживших больных в дальнейшем обнаруживаются выраженная задержка психомоторного развития, спастический тетрапарез, иногда офтальмоплегия. На КТ головного мозга выявляется диффузное снижение плотности белого вещества больших полушарий мозга и мозжечка. У 50% больных развивается тяжелая гипогликемия.

Диагноз, помимо характерного запаха, подтверждается определением активности декарбоксилазы α -кетокислот в лейкоцитах и фибробластах кожи, возможно ее определение и в амниотических клетках.

Рекомендуется диета с заменой белков на смесь очищенных аминокислот, не содержащих лейцина, валина и изолейцина.

БОЛЕЗНЬ МАРФАНА

Болезнь Марфана - наследственное заболевание соединительной ткани, преимущественно связанное с нарушением метаболизма коллагена. Первичный дефект обмена не установлен. Для заболевания характерна комбинация признаков поражения костно-суставной, сердечно-сосудистой систем и органа зрения. Больные - высокого роста, астенического телосложения, череп долихоцефалической формы, голубые склеры, «птичий» профиль лица; выражены прогнатизм, диастема, высокое «готическое» небо, большие уши, длинные тонкие конечности, длинные паукообразные пальцы (арахнодактилия), воронкообразная или килевидная деформация грудной клетки, сколиоз, лордоз, кифоз или кифосколиоз, слабость связочного аппарата, разболтанность суставов, иногда пахово-мошоночные грыжи, плоскостопие. Снижение зрения обнаруживается уже в детском возрасте и обусловлено подвывихом хрусталика, близорукостью. Отмечаются аномальное строение среднего слоя стенки аорты, преимущественно в ее проксимальном отделе, осложняющееся развитием дилатации аорты или расслаивающей аневризмы, пороки сердца.

Основные неврологические проявления возникают как осложнение сердечно-сосудистых расстройств. Они включают эмболические инфаркты мозга, значительно реже - субарахноидальные кровоизлияния вследствие разрыва аневризм церебральных сосудов.

Диагноз основывается на наличии характерной комбинации симптомов. Большое значение имеет семейный анамнез. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу. Клинические признаки даже в пределах одной семьи весьма вариабельны. Отсутствие указаний на наличие синдрома Марфана у родителей больного может быть обусловлено слабой выраженностью клинических признаков заболевания либо возникновением новой мутации. Определенная роль в диагностике принадлежит биохимическим исследованиям: для синдрома характерна гипероксипролинурия, связанная с нарушением обмена коллагена при нормальном содержании в моче основных аминокислот.

Лечение симптоматическое.

ФАКОМАТОЗЫ

Факоматозы – нейроэктодермальные или эктомезодермальные дисплазии, представляют собой группу наследственных заболеваний, имеющих прогрессирующее течение, при которых на ранних стадиях эмбриогенеза происходят нарушения роста и дифференцировки клеток одного или нескольких зародышевых листков.

Характерными клиническими проявлениями факоматозов являются: гиперпигментированные и депигментированные пятна, фибромы, нейрофибромы, папилломы, шангреневые бляшки, ангиомы, сочетающиеся с разнообразными неврологическими, офтальмологическими, нейроэндокринными и соматическими нарушениями. Кроме этого, обычны задержка моторного развития, интеллекта, пониженная адаптация к экзо- и эндогенным воздействиям.

При морфологическом исследовании тканей эктодермального происхождения выявляются гамартомы, представляющие собой образования, состоящие из клеток, задержавшихся в дифференцировке, имеющих склонность к пролиферации и неопластической трансформации, что может обусловить образование доброкачественных и злокачественных опухолей.

Классификация факоматозов.

Выделяют наследственные ангиоматозы и бластоматозы.

К наследственным ангиоматозам относят: энцефалотригеминальный ангиоматоз (болезнь Штурге-Вебера), цереброретинальный ангиоматоз (болезнь Гиппеля-Линдау) и атаксию-телеангиоэктазию (болезнь Луи-Бар).

Группа бластоматозов включает туберозный склероз (болезнь Бурневилля-Прингла), нейрокожный меланоз, нейрофиброматоз (болезнь Реклингхаузена)

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ АНГИОМАТОЗЫ.

ЭНЦЕФАЛОТРИГЕМИНАЛЬНЫЙ АНГИОМАТОЗ ШТУРГЕ-ВЕБЕРА

В 1878 г. Штурге описал больную с врожденным сосудистым пятном на лице и фокальными судорожными припадками на противоположной стороне тела. Позднее, в 1922 г. клиническое и патологоанатомическое описание заболевания сделано Вебером. Частота составляет ~ 1 на 100.000 рождений. Заболевание передается по аутосомно-доминантному типу с низкой пенетрантностью.

При морфологическом исследовании выявляется разрастание сосудов кожи, мягкой мозговой оболочки, сосудистых сплетений глазного яблока.

Клинически для энцефалотригеминального ангиоматоза Штурге-Вебера характерна триада симптомов: ангиоматоз кожных покровов, эпилептиформные припадки и глаукома. Ангиоматоз (расширение вен) обычно имеется с рождения и чаще локализуется на лице в зоне иннервации I или II ветвей тройничного нерва (отсюда и название "энцефалотригеминальный

ангиоматоз"). Преобладает одностороннее расположение ангиоматоза. Ангиома лица может увеличиваться в размерах, но иногда - редуцируется.

Вовлечение в ангиоматозный процесс вен мозговых оболочек приводит к возникновению припадков по типу джексоновских, после которых нередко развивается спастический гемипарез. Приступы могут возникать уже на первом году жизни. Возможны длительные бессудорожные интервалы.

Глаукома может быть врожденной или формируется позднее, к 4-6 году жизни. Чаще бывает односторонней и располагается на стороне ангиомы. Могут встречаться и другие изменения глаз: колобомы, гетерохромия радужки, хориоидальные ангиомы.

Кроме указанных выше симптомов могут быть другие изменения: врожденные пороки сердца, дисплазия в строении лица и черепа. Наряду с классическими формами встречаются другие формы, при которых выявляются не все симптомы триады. Эти варианты встречаются чаще, чем классические и представляют трудности для диагностики. Возможен переход этих форм в классическую форму, так как в ряде случаев признаки болезни проявляются последовательно.

Из других проявлений болезни наблюдается слабоумие, причем выраженность его в некоторой степени зависит от частоты эпилептиформных припадков. Заболевание постепенно прогрессирует.

На краниограмме у больных старше 5 лет выявляются очаги обызвествления в виде извитых двухконтурных теней, чаще в затылочной области. На КТ и МРТ определяются атрофия вещества мозга, расширение желудочков и подболоочечных пространств.

В лечении используют противосудорожные средства, рентгеновское облучение головы в области локализации церебрального ангиоматоза. В отдельных случаях ангиоматоз оболочек удаляют хирургическим путем.

ЦЕРЕБРОРЕТИНАЛЬНЫЙ АНГИОМАТОЗ ГИППЕЛЯ-ЛИНДАУ

Описано окулистом Гиппелем, который на глазном дне у больных детей выявил ангиоматоз - множественные мельчайшие аневризмы в виде «клубочков» с очагами дегенерации. Часто процесс локализовался только в одном глазу. В дальнейшем, изменения в нервной системе описал А. Линдау.

Заболевание передается аутосомно-доминантно, с неполной пенетрантностью.

При морфологическом исследовании выявляются различной давности кровоизлияния и кистозные изменения в веществе мозга; микроскопически отмечается выраженная сосудистая сеть. Поражение нервной системы наиболее часто обусловлено вовлечением в процесс ствола головного мозга, мозжечка, реже – больших полушарий и гипоталамуса.

Ангиоматоз нередко сочетается с ангиоретикулемами: в этих случаях течение болезни крайне неблагоприятно. Сочетание ангиоматоза с ангиоретикулемами подробно изучалось Е.В. Шмидтом и Л.О. Бадаляном.

Клинические проявления. Чаще признаки заболевания проявляются в школьном возрасте. Типичным для клиники является поражение мозжечка, проявляющееся атаксией, нистагмом, скандированной речью, интенционным дрожанием. Изменения церебральной гемодинамики приводят к нарушению памяти, снижению интеллекта. Очаговые признаки весьма вариабельны и имеют прямую зависимость от локализации сосудистых изменений в мозге. Геморрагии в мозг по течению сходны с инсультом при разрыве аневризмы мозгового сосуда. Течение болезни прогрессирующее и связано с нарастанием дисгемических явлений в головном мозге.

Диагностика цереброретинального ангиоматоза Гиппеля - Линдау основывается на данных исследования глазного дна (ангиоматоз сетчатки, множественные аневризмы, кисты, дегенерация сетчатки) и изменениях в неврологическом статусе.

Ангиография мозговых сосудов при ангиоматозе часто не выявляет источника геморрагии (в отличие от аневризмы артерий мозга), так как измененные сосуды обычно небольшого размера.

Лечение симптоматическое, показания к операции относительны, так как операция у больных ангиоматозом имеет паллиативный характер. Риск рождения второго больного ребенка в той же семье весьма велик.

АТАКСИЯ-ТЕЛЕАНГИОЭКТАЗИЯ (БОЛЕЗНЬ ЛУИ-БАР)

Атаксия-телеангиоэктазия - это наследственное нарушение васкуляризации кожи, конъюнктивы и мозжечка. Синдром описан в 1941 г. D. Luis-Bar. Заболевание встречается с частотой 2-3 на 100.000 рождений и передается аутосомно-рецессивно. Кроме этого, описаны хромосомные аномалии - транслокации между двумя акроцентрическими хромосомами группы D (13-14-15).

При морфологическом исследовании выявляется уменьшение числа нервных клеток и разрастание сосудов в мозжечке.

Клинические проявления заболевания отмечаются уже в раннем возрасте с прогрессирующей атаксии. Она появляется обычно после первых попыток ходьбы. Другие двигательные расстройства выражены мало. Через 2-5 лет от начала атаксии (обычно в возрасте 5-6 лет) на коже начинают выявляться телеангиоэктазии, представляющие собой расширение венул и капилляров. Они обычно достаточно симметричны и локализуются на конъюнктиве глазных яблок и век. В дальнейшем телеангиоэктазии переходят на уши, нос, шею, руки и ноги, а также на мозговые оболочки и вещество мозга. Кроме того, в коже возникают склеродермия (локализация в ушах и на тыльной поверхности рук), фолликулярный кератоз (больные имеют вид «старика»). Характерны пигментные пятна цвета «кофе с молоком» (расположенные на лице и на туловище). Иногда отмечается запаздывание в развитии интеллектуальных функций. Наряду с указанными выше симптомами у больных отмечается повышенная склонность к хроническим воспалительным заболеваниям в связи с генетически обусловленным нарушением клеточного и гуморального иммунитета (гипоглобулинемия с уменьшением Ig E и/или Ig A).

Таким образом, при болезни Луи - Бар выявляется гипоплазия мозжечка (больше в черве), гипоплазия вилочковой железы, дисгаммаглобулинемия и поражение мононуклеарных макрофагов.

Прогноз для жизни неблагоприятный. Дети умирают в возрасте 12-15 лет, чаще всего от инфекции дыхательных путей и легких или от злокачественных новообразований. Смерть наступает до 20-летнего возраста.

Лечение. Специфической терапии данного заболевания не существует. Все внимание должно быть нацелено на коррекцию нарушений иммунитета.

ТУБЕРОЗНЫЙ СКЛЕРОЗ (БОЛЕЗНЬ БУРНЕВИЛЛЯ-ПРИНГЛА)

Туберозный склероз – семейное заболевание эктодермальных тканей, относящееся к группе факоматозов. Заболевание было впервые описано F. Recklinghausen в 1862 году. В 1880 году D. Bourneville детализировал патологические данные и впервые применил термин туберозный склероз (туберозный склероз церебральных волокон). Данные патологические изменения он выявил у 15-ти летней девочки, страдавшей эпилепсией, имевшей кожные проявления и снижение интеллекта.

Частота заболевания составляет ~ 1 на 30.000 рождений. Заболевание передается по аутосомно-доминантному типу. Генетические исследования выявили два гена tuberозного склероза: ген TSC1, локализующийся на 9 хромосоме (открыт в 1987 году), и ген TSC2, локализующийся на 16 хромосоме (открыт в 1992 году). Tuberозный склероз, как спонтанная мутация встречается в 60-70 % случаев (ни один из родителей не имеет ТС); при наличии tuberозного склероза у одного из родителей вероятность tuberозного склероза у ребенка составляет 50 %.

Предполагается, что белок туберин, который в норме подавляет опухолевой рост, у больных tuberозным склерозом вырабатывается недостаточно.

При патоморфологическом исследовании на поверхности мозга определяют единичные или множественные глиоматозные узлы. Бугорки могут поражать одну или более извилин головного мозга, располагаться субэпендимально, реже - в стволе мозга, базальных ядрах, в зубчатых ядрах мозжечка; имеют размер 0,2-2,0 см. В некоторых случаях, в зависимости от локализации и размеров, они могут вызывать окклюзионную гидроцефалию (в 7-10 % случаев). С течением времени бугорки кальцифицируются; иногда бугорки могут подвергаться злокачественному перерождению в гигантоклеточную астроцитому, реже - глиобластому.

Клинические проявления характеризуются судорожными припадками (на первом году жизни), слабоумием (снижение интеллекта до степени идиотии, реже - глубокой имбецильности), изменениями на коже (в возрасте 2 – 6 лет). Кожные проявления представлены множеством желто-розовых или коричнево-красных узелков – аденом сальных желез (аденомы Прингла), на носу - изменениями по типу телеангиэктазий, участками шагреновой кожи, пятнами кофейного цвета, зонами депигментации, полипами, участками фиброзной гиперплазии. Также возможны округлые фибромы (опухоли Коена) на пальцах ног, реже рук.

На глазном дне выявляются студенистые образования грязно-белого цвета (по цвету напоминающие тутовую ягоду) - глионевромы типа астроцитарной гамартомы, ретинальный факоматоз. Кроме этого, могут быть явления застоя или атрофии дисков зрительных нервов.

При проведении КТ - исследования выявляются кальцификаты и глиальные узелки в паравентрикулярной области.

БЛАСТОМАТОЗЫ.

НЕЙРОФИБРОМАТОЗ (БОЛЕЗНЬ РЕКЛИНГХАУЗЕНА)

Болезнь Реклингхаузена - заболевание из группы наследственных бластоматозов, характеризующееся сочетанным поражением кожи, центральной и периферической нервной системы, а в некоторых случаях - внутренних органов.

Частота заболевания составляет – 1 на 2.000 - 3.000 населения. Чаще болеют лица мужского пола. Передается по аутосомно-доминантному типу. Генетический дефект локализуется на 17 хромосоме. Возникновение заболевания связывают с нарушением эмбрионального развития недифференцированной эктодермы, что сопровождается локальным разрастанием различных мезодермальных и эктодермальных элементов в коже, периферических нервах, ЦНС и других органах (дизонтогенетическая теория).

Гистологическое исследование обнаруживает некапсулированные образования, состоящие из тонких, волнистых волокон, среди которых располагаются рассеянные овальные и веретенообразные узелки.

В настоящее время принята следующая классификация нейрофиброматоза:

1. Периферический нейрофиброматоз, в клинической картине которого доминирует поражение кожных покровов и периферических нервов.
2. Центральный нейрофиброматоз, при котором опухолевый процесс затрагивает спинальные корешки и черепные нервы.

В свою очередь, при центральном нейрофиброматозе можно выделить церебральную, спинальную и смешанную формы. Периферический нейрофиброматоз встречается несколько чаще центрального, в некоторых случаях обе формы могут сочетаться.

Клинические проявления. Периферический нейрофиброматоз. При периферическом нейрофиброматозе патологический процесс захватывает кожу, подкожную клетчатку и периферические нервы, что проявляется клинической тетрадой Дарье: 1. Пятна на теле типа «кофе с молоком». 2. Опухоли кожи и подкожной клетчатки. 3. Опухоли нервных стволов и нервных окончаний. 4. Отставание в физическом и умственном развитии.

Опухоли кожи и подкожной клетчатки при данном заболевании по В.А. Синицкому можно разделить на следующие виды: 1. Разрастания типа элифантиаза (слоновость). Характерно наличие одной, часто громадной опухоли, локализующейся в самых глубоких слоях кожи и подкожной клетчатки. По мере роста опухоль расслаивает подлежащие ткани, которые постепенно атрофируются. Обычно поражается лицо. 2. Узловые изменения - узловатая форма нейрофиброматоза (узелки могут располагаться не только на коже, но и на слизистых оболочках, в частности на конъюнктиве глаз, вызывая функциональные нарушения). 3. Пигментированные кожные разрастания (выявляются с рождения, имеют плотную консистенцию и четко отграничены от здоровых тканей).

Центральный нейрофиброматоз. Клиническая картина центрального нейрофиброматоза определяется локализацией основного процесса и соответствует поражению головного или спинного мозга. При патологоанатомическом исследовании наблюдаются множественные нейрофибромы, невриномы, развивающиеся из нервных элементов и оболочек спинальных корешков и черепных нервов.

При центральной форме нейрофиброматоза наиболее часто поражается слуховой нерв. Невринома слухового нерва может быть как с одной, так и с обеих сторон, причем при двусторонней локализации в процесс могут вовлекаться Варолиев мост и продолговатый мозг. Нейрофиброматозный процесс может захватывать и другие черепные нервы, однако клиническая картина в этом случае будет менее выражена, и часто невриномы черепных нервов являются случайными находками на секции.

В спинном мозге чаще страдают шейный и поясничный отделы, а также конский хвост (обычно поражаются задние корешки).

При комбинированной форме нейрофиброматоза наряду с нейрофибромами и невринами встречаются опухоли другой природы - арахноидэндотелиомы, глиомы, эпендимомы. Нередко болезнь Реклингхаузена сопровождается опухолью надпочечников - феохромоцитомой.

Кроме описанных выше проявлений встречаются различные врожденные патологические состояния - недоразвитие костей, *spina bifida*, сирингомиелия.

Церебральная форма центрального нейрофиброматоза. Опухолевый (нейрофиброматозный) процесс в головном мозге дает клиническую картину, складывающуюся из общемозговых и очаговых симптомов. Рост опухолевых клеток влечет за собой увеличение объема мозгового вещества, затруднение оттока крови из черепа и достаточно часто блок ликворопроводящих путей. Это приводит к повышению внутричерепного давления, вследствие которого появляется головная боль, рвота и застойные изменения на глазном дне. В большинстве случаев церебральная форма манифестирует головной болью. Кроме этого, в 30-40 % случаев отмечается умственная отсталость разной степени выраженности.

Помимо общемозговой, у больных нейрофиброматозом часто выявляется очаговая симптоматика. Очаговые симптомы отражают вовлечение в процесс вещества головного мозга, а также черепных нервов. Весьма часто у больных с церебральной формой наблюдаются вестибулярные расстройства (головокружение с вегетативной окраской, нистагм, вестибулярная атаксия). Степень нарушения функций черепных нервов зависит от места расположения

опухолей, направления их роста, смещения мозговых структур. Доминирующим симптомом в клинической картине церебральной формы является поражение слухового нерва. Также может иметь место поражение зрительных нервов, обусловленное патологическим процессом в области хиазмы (например, глиома хиазмы и зрительных нервов).

Спинальная форма центрального нейрофиброматоза. В клинической картине этой формы доминирующей является симптоматика поражения спинного мозга. Опухоли, в основном затрагивающие спинальные корешки, являются экстрамедуллярными. По И.Я. Раздольскому (1957) экстрамедуллярная опухоль в своем развитии проходит ряд последовательных стадий: невралгическую, половинного и полного поражения поперечника спинного мозга.

Диагностика: Наиболее информативным диагностическим методом является МРТ головного и спинного мозга. Кроме этого, большое значение в диагностике имеет рентгенография, при проведении которой могут быть выявлены следующие изменения:

1. Общие (системные) изменения - асимметрия костей черепа и лицевого скелета; утолщение, удлинение костей; кистозные изменения в костях.
2. Местные изменения, образующиеся при непосредственном давлении опухоли на кости черепа, позвоночника, длинные трубчатые и плоские кости – деструкции; экзостозы.
3. Гипертензионные изменения, вследствие окклюзии ликворопроводящих путей: пальцевые вдавления; углубления черепных ямок и дна турецкого седла; расширение коронарного и сагиттального швов и т.д.

Лечение нейрофиброматоза хирургическое. Оно сводится к удалению новообразований, которые представляют угрозу для жизни и трудоспособности больных или являются косметическим дефектом. Показания к оперативным вмешательствам при болезни Реклингхаузена можно определить следующим образом:

1. Возможность злокачественного перерождения нейрофибром.
2. Функциональные нарушения, вызванные поражением органа бластоматозным процессом (например, опухоль хиазмы или зрительных нервов).
3. Нарушения, вызванные неправильным расположением органов (например, зубочелюстные аномалии).
4. Нарушения гармонии лица, обусловленные деформацией костей черепа и опухолями мягких тканей лица.
5. Оперируются также опухоли периферических нервных стволов в случае быстрого роста, когда предполагается злокачественное их перерождение или наблюдается стойкий и выраженный болевой синдром.

В остальных случаях от операции лучше отказаться, так как оперативное вмешательство само по себе может ускорить рост опухолей. При злокачественной трансформации применяются комплекс лучевой и химиотерапии. Наличие судорожных пароксизмов служит основанием для подбора противосудорожной терапии. Все эти мероприятия носят симптоматический характер, так как полное излечение заболевания не представляется возможным.

БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга, в основе которого лежит дегенерация нигростриарных нейронов и возникающий в связи с этим дисбаланс нейромедиаторов: дофамина, ацетилхолина, серотонина, норадреналина. Проявляется триадой симптомов: брадикинезией, тремором, мышечной ригидностью.

Заболевание впервые было описано Дж. Паркинсоном в 1817 году в эссе «Дрожательный паралич». Этапными открытиями, обогатившими представления о природе заболевания, можно считать описание дегенерации меланинсодержащих клеток черной субстанции К.П. Третьяковым (1919) и выявление дефицита дофамина в базальных ганглиях Н. Ehringer и О. Hornykiewicz (1960).

Распространенность заболевания варьирует от 100 до 350 на 100.000 населения, увеличиваясь с возрастом. Мужчины болеют несколько чаще, чем женщины.

Этиология. Несмотря на почти 200-летнюю историю изучения, этиология БП остается предметом дискуссий, однако наиболее обоснованной на сегодняшний день признается точка зрения о многофакторной природе заболевания. Согласно современным представлениям, в развитии БП имеет значение взаимодействие генетических и средовых факторов. Значение генетических факторов подтверждается многочисленными исследованиями, проведенными с использованием различных методических подходов. Во-первых, для БП имеется четкая тенденция к внутрисемейному накоплению случаев болезни, а ближайшие родственники больных имеют в 2-7 раз более высокий риск развития БП по сравнению с общепопуляционным. Установлена более высокая конкордантность по БП среди монозиготных близнецов (55%) по сравнению с дизиготными (18%). Во-вторых, результаты анализа генетических ассоциаций показали определенную роль «аллелей риска» ряда кандидатных генов, имеющих значение в функционировании нейронов черного вещества. В-третьих, применение позитронно-эмиссионной томографии позволяет верифицировать доклиническую дисфункцию nigrostriарной дофаминергической системы у клинически здоровых братьев и сестер.

На сегодняшний момент идентифицировано как минимум 11 хромосомных локусов и 7 самостоятельных генов, которые предположительно кодируют предрасположенность к БП (таблица 1). Мутации на 4 хромосоме в гене белка α -синуклеина приводят к его гиперпродукции и патологической агрегации. Альфа-синуклеин является основным компонентом телец Леви - эозинофильных включений в цитоплазме тел нейронов и служит морфологическим признаком дегенеративного процесса в головном мозге. Внутриклеточные скопления α -синуклеина могут блокировать начальный сегмент аксона, нарушая аксональный ток, или препятствовать работе внутриклеточных органелл. Мутации на 4 хромосоме приводят к развитию аутосомно-доминантного типа заболевания. Изменения на 6 хромосоме в гене белка паркина приводят к развитию ювенильного паркинсонизма с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Таблица 1. Гены, предположительно кодирующие предрасположенность к БП

Ген	Хромосома	Тип наследования
PARK 1/ α -synuclein	4q 21-23	Аутосомно-доминантный
PARK 2/ Parkin	6q 25.2-27.6	Аутосомно-рецессивный
PARK 3	2p13	Аутосомно-доминантный
PARK 4	4p16	Аутосомно-доминантный
PARK 5/ UCH-L1	4p15	Аутосомно-доминантный
PARK 6	1p37	Аутосомно-рецессивный
PARK 7/ DJ-1	1p38	Аутосомно-рецессивный
PARK 8	12	Аутосомно-рецессивный
PARK 9	1p36	Аутосомно-рецессивный

Есть данные о митохондриальном типе наследования – через цитоплазму материнской яйцеклетки, что приводит к наследственно обусловленным изменениям в митохондриальной цепи и нарушению продукции АТФ в дофаминергических нейронах.

Возможен сцепленный с X-хромосомой тип наследования. Мутации в локусе DYT3, расположенном на X-хромосоме в районе Xq13, также могут быть ответственны за развитие БП.

Таким образом, болезнь Паркинсона характеризуется генетической гетерогенностью. Генетическая «предуготованность», возможно, увеличивает чувствительность nigrostriарной системы к влиянию старения и факторов окружающей среды.

Большое значение имеет возрастной фактор. Болезнь Паркинсона относится к числу заболеваний пожилого возраста. С увеличением возраста происходит потеря части пула дофаминергических нейронов в компактной части черной субстанции. Каждое десятилетие число nigральных нейронов снижается на 10%. С возрастом снижается активность фермента тирозингидроксилазы, регулирующего синтез дофамина. В процессе старения в дофаминергических нейронах накапливается так называемый пигмент старения – меланин, метаболиты которого обладают нейротоксическими свойствами. Увеличивается уязвимость нейронов черной субстанции к воздействию свободных радикалов, которые образуются в процессе окисления дофамина. Активность антиоксидантной системы с возрастом падает, и накапливающиеся свободные радикалы оказывают повреждающее воздействие на нейрональные структуры.

Кроме того, повышается чувствительность дофаминсинтезирующих нейронов к пропаркинсоническим агентам. Пропаркинсонические свойства обнаружены у многих экзогенных (средовых) токсинов: моно и дисульфид углерода, марганец, цианиды, гербициды, пестициды, продукты кобальтовой и ртутной промышленности, пиридиновые производные органических растворителей.

Патогенез. Клиническая картина заболевания проявляется при снижении дофамина в стриатуме на 60-80% от уровня возрастной нормы. В результате этого возникает дисбаланс нейромедиаторов: недостаток дофамина и относительный переизбыток ацетилхолина. Это приводит к нарушению соотношения возбуждающих и тормозных влияний внутри базальных ганглиев. Развивается чрезмерная тормозная активность базальных ганглиев по отношению к коре, что приводит к развитию акинезии и ригидности. Возникновение тремора связывают с усилением спонтанной осцилляторной активности нейронов полосатого тела и зрительного бугра.

Клинические проявления. Заболевание развивается преимущественно в возрасте 55-70 лет. Особенностью ранних стадий болезни Паркинсона является превалирование симптомов с одной стороны (гемитип). Ядро клинической картины составляет триада симптомов – брадикинезия, тремор покоя, мышечная ригидность. Заболевание может начаться с каждого из этих симптомов, а в последующем к нему присоединяются другие. Четвертый важнейший признак заболевания постуральная неустойчивость - обычно присоединяется на более поздней стадии заболевания. В зависимости от преобладания тех или иных симптомов выделяют: акинетико-ригидную, ригидно-дрожательную, дрожательно-ригидную, дрожательную. Симптомы чаще распространяются с дистальных отделов руки на проксимальные отделы руки и далее на дистальные и проксимальные отделы ноги. При прогрессировании болезни клинические проявления генерализуются.

Брадикинезия представляет собой снижение спонтанной двигательной активности. Особенно затруднено начало движения: больному бывает трудно встать со стула, сделать первый шаг, изменить положение тела в постели. Походка становится замедленной, шаркающей. Впоследствии присоединяются пропульсии и латеропульсии. Распространение гипокинезии на мышцы лица приводит к гипомимии, лицо становится маскообразным.

Тремор. Для БП характерен тремор покоя в дистальных отделах руки или ноги. В мышцах кисти наблюдаются движения по типу «скатывания пиллюль» или «счета монет». При прогрессировании заболевания тремор может распространяться на проксимальные отделы

конечностей и приобретать более сложный характер. Амплитуда тремора может меняться в зависимости от эмоционально состояния пациента, но его частота остается неизменной 4-6 Гц. У некоторых больных при генерализации процесса отмечается тремор головы, нижней челюсти, губ, языка.

Мышечная ригидность представляет собой пластическое повышение мышечного тонуса, обусловленное одновременным напряжением мышц агонистов и антагонистов. Мышечная ригидность затрудняет произвольные движения. При наложении тремора на пластический тонус появляется симптом «зубчатого колеса». Преобладание ригидности в вентральных мышечных группах приводит к сгибанию головы и сгорбленной позе.

Постуральные нарушения складываются из нарушения позы, статики, походки. Больные с БП имеют характерный внешний вид: голова опущена, туловище наклонено вперед, руки согнуты в локтях, лицо маскообразно. Ходьба мелкими шагами, шаркающая, при этом руки не совершают синергичных движений во время ходьбы (ахейрокинез). При попытке начать движение возникает симптом «топтанья», туловище наклоняется вперед, а ноги остаются «прилипшими» к полу, нередко в этот момент возникают спонтанные падения.

Вегетативная недостаточность. Для больных с БП характерны такие вегетативные нарушения как слюнотечение, запоры, расстройства мочеиспускания, импотенция, ортостатическая гипотензия, сухость кожных покровов.

Высшие корковые функции. На поздних стадиях заболевания у 60% больных с БП развивается деменция.

Течение заболевания прогрессирующее. Закономерна смена стадий гемипаркинсонизма и двусторонних нарушений. В большинстве случаев смерть больных БП наступает у обездвиженных больных от соматических осложнений – бронхопневмонии, уросепсиса и других инфекционных осложнений.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Диагноз БП ставится на основании клинических критериев. Наиболее часто используют критерии, предложенные Hughes и соавт. (1992), которые включают: 1) проявление и наличие в течение года двух из трех основных симптомов паркинсонизма (гипокинезии, ригидности, тремора); 2) односторонний дебют этих симптомов (или существенная асимметрия в начале заболевания); 3) эффективность препаратов леводопы. Критериями исключения болезни Паркинсона служат: 1) острое начало заболевания и последующее «ступенчатое» прогрессирование; 2) анамнестические указания на энцефалит с нарушением функции глазодвигательных нервов и нарушением сна; 3) парез зрения по вертикали (вверх); 4) наличие неврологических симптомов, отражающих вовлечение в процесс других отделов нервной системы (пирамидные, мозжечковые и др.).

При болезни Паркинсона чаще всего приходится проводить дифференциальный диагноз с эссенциальным тремором и сосудистым паркинсонизмом.

Эссенциальный тремор (ЭТ) - это наследственное, аутосомно-доминантное заболевание, проявляющееся одним единственным симптомом - дрожанием. Чаще всего дрожание начинается в руках или в голове в молодом возрасте и очень медленно прогрессирует. Больные долгое время способны сохранять работоспособность. Для эссенциального тремора характерно отсутствие гипокинезии и мышечной ригидности. Наиболее эффективными препаратами для лечения ЭТ являются бета-блокаторы.

Для сосудистого паркинсонизма характерно двустороннее начало заболевания и относительная симметричность симптоматики. Тремор покоя отсутствует. При сосудистом паркинсонизме очень быстро развиваются нарушения ходьбы с мелкой шаркающей походкой и постуральная неустойчивость с частыми падениями. Препараты леводопы малоэффективны. Заболевание чаще всего развивается через несколько месяцев после острого нарушения мозгового кровообращения или в результате длительного течения хронической сосудистой

мозговой недостаточности. Течение заболевания ступенеобразное, ухудшение связано с усугублением сосудистого процесса. Лечение – сосудистыми препаратами.

Лечение. Нейротрансмиссивный дисбаланс при БП характеризуется снижением уровня дофамина в связи с дегенерацией нигростриарных нейронов и относительным повышением активности холинергических и глутаматергических систем. Для снижения активности холинергической системы применяют холинолитики (циклодол), глутаматергической – препараты амантадина. Для коррекции дефицита дофамина – препараты леводопы, ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) типа В, ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ), агонисты дофаминовых рецепторов (ДА).

Дофасодержащие препараты являются «золотым» стандартом лечения. До внедрения в практику лечения леводопой смертность при БП в 3 раза превышала среднюю смертность в аналогичной по возрасту популяции, а средняя продолжительность жизни составляла 9 лет. При лечении дофасодержащими препаратами продолжительность и смертность больных незначительно отличается от соответствующей возрастной группы населения.

Сам дофамин не проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому используется его предшественник – леводопа, которая в головном мозге метаболизируется в дофамин. В настоящее время используются такие препараты как мадопар, наком, дуэллин, тидомет, синдопа. Применение дофасодержащих средств начинают с минимальной дозировки, постепенно наращивая дозу. Препараты леводопы принимаются постоянно и позволяют значительно уменьшить выраженность всех симптомов паркинсонизма.

Однако после 5-7 лет приема дофасодержащих препаратов эффективность их снижается, появляются двигательные флуктуации и лекарственные дискинезии. Пациенты замечают, что симптомы БП начинают возвращаться или становятся более выраженными за некоторое время до приема следующей дозы препарата (феномен «истощения дозы»). Затем периоды ухудшения двигательных расстройств становятся более резкими и непредсказуемыми. Появляется резкий переход между включением двигательной активности и внезапным ее прекращением (периоды включения-выключения; «on-off» периоды). На пике действия препарата появляется хореоформный гиперкинез, значительно нарушающий жизнедеятельность больных.

Возможными причинами этих изменений являются прогрессирующая дегенерация нигростриарных нейронов и утрата их способности к синтезу дофамина, изменение функции дофаминовых рецепторов.

С целью коррекции двигательных флуктуаций применяют средства, поддерживающие уровень дофамина – ингибиторы МАО-В (селегилин) и ингибиторы КОМТ (энтакапон, толкапон).

Агонисты дофаминовых рецепторов (бромокриптин, проноран, мирапекс) действуют в «обход» дегенерирующих нигростриарных нейронов, стимулируя дофаминовые рецепторы в стриатуме. Их применение показано как на ранних стадиях заболевания (до приема леводопы), так и в сочетании с дофазаместительной терапией. Нейропротективный эффект агонистов дофаминовых рецепторов, подтвержденный в эксперименте, делает их применение предпочтительным на ранних стадиях заболевания.

Для снижения активности холинергической системы используют холинолитики (циклодол). Холинолитики позволяют уменьшить выраженность тремора, в меньшей степени влияют на акинегию и ригидность, однако из-за побочных эффектов применение холинолитиков у пожилых людей ограничено.

Амантадины (мидантан, ПК-Мерц) являются антагонистами глутамата и снижают патологическое действие глутамата на нигральные нейроны, в связи с чем предполагается у них наличие нейропротективного эффекта. Кроме того, амантадины увеличивают синтез дофамина в пресинаптических терминалях, его высвобождение в синаптическую щель и уменьшают обратный захват дофамина в синаптической щели. Назначение амантадинов приводит к

уменьшению мышечной ригидности, акинезии. В меньшей степени препараты влияют на тремор.

Нейрохирургическое лечение. В настоящее время применяются стререотаксические деструктивные методы (вентролатеральная таламотомия, паллидотомия, субталамотомия и их комбинация) и стимуляционные методы (имплантация электродов в подкорковые структуры с последующей их хронической электростимуляцией). В эксперименте разрабатываются методы внутримозговой имплантации дофаминергических нейронов мезэнцефалона эмбриона человека.

Стимуляционные и разрушающие стереотаксические вмешательства имеют целью прерывание патологически функционирующих паллидо-таламических и таламо-кортикальных связей при БП. После операции уменьшается степень двигательных нарушений, выраженность лекарственных дискинезий, что позволяет снизить суточную дозу противопаркинсонических средств.

ГЕПАТОЛЕНТИКУЛЯРНАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ

Гепатолентикулярная дегенерация (гепатocereбральная дистрофия, болезнь Вильсона-Вестфала-Коновалова) – наследственное заболевание, характеризующееся поражением паренхиматозных органов, в первую очередь – головного мозга и печени.

Заболевание описано в конце XIX века (Вестфаль, Штрюмпель), когда были установлены основные клинические проявления и морфологические изменения мозга и печени. В середине XX века Н.В. Коноваловым были уточнены особенности клинической картины и характер течения заболевания.

Заболеваемость составляет в среднем 3 случая на 100.000 населения, в Российской Федерации - 0,32-1,45 случая на 100.000 населения. Наиболее высокая заболеваемость наблюдается в замкнутых популяциях, в частности, в Японии, на о. Сицилия, где она достигает 7-20 случаев на 100.000 населения.

Этиология и патогенез. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ген, приводящий к развитию заболевания, локализован на длинном плече 13-й хромосомы (13q14.3) и характеризуется полной пенетрантностью. На сегодняшний день известно несколько десятков вариантов мутации данного гена, выявленных в различных популяциях, способных приводить к развитию заболевания. Именно с индивидуальными особенностями генетического дефекта может быть связан клинический полиморфизм заболевания. Мутантный ген отвечает за синтез медь-транспортующей АТФ-азы Р-типа, которая, наряду с другими ферментными системами, обеспечивает доставку и связывание меди с апоизоформой церулоплазмينا и одновременно удаление меди из клеток паренхиматозных органов. Установлен факт снижения концентрации в крови при данном заболевании еще одного белка, связывающего медь и обеспечивающего ее выведение из организма через почки – церулоплазмينا. Дефицит церулоплазмينا может быть вторичным по отношению к нарушению функции гепатоцитов или обусловлен первичным генетическим дефектом (ген, кодирующий его синтез, локализован на 3-ей хромосоме).

Затруднение элиминации меди из тканей приводит к ее избыточному накоплению в печени и в головном мозге. Накопление меди в тканях оказывает выраженное токсическое действие, связанное с нарушением функционирования медь-содержащих ферментов (супероксиддисмутаза, лизооксидаза, дофамин-бета-гидроксилаза и другие). Большое значение имеют активация перекисного окисления липидов, окислительное поражение белков с последующим разрушением клеточных мембран и органелл и, в конечном итоге, гибелью клеток. Поражение клеток печени приводит к развитию гепатоза и, в последующем, узлового цирроза печени. Избыток меди из разрушенных клеток печени поступает в кровь, где образует нестойкие соединения с белками сыворотки крови. Вследствие дефицита церулоплазмينا и ограниченной возможности выведения ионов меди из организма, значительное количество ее

поступает непосредственно в ткань паренхиматозных органов, в первую очередь – в головной мозг, также отмечается накопление меди в радужной оболочке глаза.

Учитывая особенности накопления меди в тканях (печень, головной мозг), очевидно, что тяжесть состояния больного, а также темп прогрессирования заболевания и его исход в значительной степени определяются активностью не столько церулоплазмينا, но других ферментных и медь-транспортующих систем.

Патоморфология. Макроскопическое исследование мозга больного, страдавшего гепатолентикулярной дегенерацией, позволяет выявить признаки расширения желудочковой системы мозга, углубление борозд – признаки сочетанной гидроцефалии. Указанные изменения не носят специфического характера. При тяжелом течении заболевания могут быть обнаружены мелкие полости, заполненные ликвором, в веществе базальных ганглиев (хвостатого ядра, скорлупы, бледного шара). Такие полости возникают вследствие гибели нейронов. Значительное количество полостей может рассматриваться как спонгиозный статус.

При микроскопическом исследовании выявляются погибшие нейроны, микрополости, образовавшиеся на месте погибших клеток. При специальных методах окраски выявляется повышенное содержание меди, в частности, в стриатуме, превышающее нормальные показатели в 10-15 раз. Примечательно, что далеко не во всех случаях имеется соответствие уровня накопления меди в ткани мозга и выраженности атрофии мозгового вещества. Помимо подкорковых ядер, морфологические изменения выявляются в мозжечке, в коре больших полушарий (преимущественно в лобных долях).

Клиническая картина. У большинства пациентов клиническая картина складывается из неврологических и психических расстройств и нарушений функции печени. Неврологическая симптоматика, в основном, представлена синдромами поражения экстрапирамидной системы и мозжечка. В нашей стране принято выделение нескольких клинических форм гепатолентикулярной дегенерации (ригидно-аритмогиперкинетическая, дрожательно-ригидная, дрожательная, экстрапирамидно-корковая и абдоминальная - Н.В. Коновалов). Важно, что указанные формы заболевания способны трансформироваться с течением заболевания, включать новые симптомы поражения различных отделов центральной нервной системы.

Одним из важнейших диагностических признаков гепатолентикулярной дегенерации является кольцо Кайзера-Флейшера - отложение зеленовато-бурого пигмента по наружному краю радужной оболочки (цвет кольца обусловлен наличием в нем солей меди), которое выявляется при помощи щелевой лампы. У пациентов со светлой радужной оболочкой кольцо Кайзера-Флейшера видно невооруженным глазом.

Ригидно-аритмогиперкинетическая форма отличается ранним дебютом и тяжелым течением. Начало заболевания приходится на 5 - 15 лет. Зачастую именно нарушения функции печени доминируют в начале заболевания, однако, в скором времени присоединяется неврологическая симптоматика. Отличительной особенностью данной формы является сочетание гиперкинезов (атетоз, хореоатетоз, дистония с вовлечением мускулатуры конечностей, туловища, мимических мышц) в сочетании с выраженным тремором конечностей. По мере прогрессирования заболевания нарастает экстрапирамидная мышечная ригидность, приводящая к обездвиженности больных, затрудняющая прием пищи, возможность самообслуживания. У части больных развиваются аффективные расстройства, немотивированная смена настроения, иногда - эпилептические припадки. Наступление летального исхода наблюдается через 2-4 года после дебюта заболевания при отсутствии терапии.

Дрожательно-ригидная форма является наиболее распространенной. Первые симптомы заболевания возникают в возрасте 15-25 лет. Характеризуется интенционным тремором в руках и выраженным повышением мышечного тонуса по спастическому типу в ногах. По мере прогрессирования заболевания присоединяются гиперкинезы по типу хореи и хореоатетоза,

вовлекающие различные мышечные группы - мышцы туловища, конечностей, звуковоспроизводящие мышцы. Возможны скандированная речь, дизартрия вследствие поражения мозжечка, относительно реже возникают признаки пирамидной недостаточности (центральные парезы, повышение сухожильных и периостальных рефлексов, патологические рефлексy). В тяжелых случаях присоединяются когнитивные нарушения, достигающие степени тяжелой деменции. Продолжительность жизни при дрожательно-ригидной форме у больных, не получающих терапию, составляет 5-7 лет. Эффективное лечение способно значительно продлить сроки жизни.

Дрожательная форма отличается относительно благоприятным течением. Первые признаки заболевания возникают в возрасте 30-35 лет. В клинической картине преобладают мозжечковые расстройства - интенционный тремор, динамическая атаксия, скандированная речь, мозжечковая дизартрия. Течение заболевания характеризуется медленным прогрессированием, длительными периодами ремиссий. На поздних стадиях могут присоединяться экстрапирамидная ригидность, псевдобульбарный синдром (насильственный смех и плач, рефлексy орального автоматизма). Длительность заболевания может составлять 15-20 лет и более.

Экстрапирамидно-корковая форма является наиболее редкой. Начало заболевания приходится на 2-4-ое десятилетия жизни. Клиническая картина отличается сочетанием признаков поражения экстрапирамидной системы (гиперкинез, мышечная ригидность), мозжечка (интенционный тремор, атаксия) и рано возникающих корковых нарушений - фокальных и генерализованных эпилептических приступов, выраженных нарушений интеллекта, достигающих степени деменции. Длительность заболевания составляет 5-10 лет при условии отсутствия лечения.

Абдоминальная форма манифестирует в возрасте 7-15 лет, и определенный период времени проявляется только нарушениями функции печени. Течение тяжелое, летальный исход вследствие выраженной печеночной недостаточности может наступить через 5-7 лет при отсутствии лечения.

Вне зависимости от клинической формы, заболевание характеризуется прогрессирующим течением с нарастающей печеночной недостаточностью и усугублением неврологических симптомов. Основная причина наступления летального исхода – тяжелая печеночная недостаточность, которая нередко осложняется полиорганной недостаточностью. Важная причина летальности - инфекционные осложнения, в частности, аспирационная пневмония у больных с нарушениями глотания, затруднениями самообслуживания вследствие гиперкинезов, парезов, когнитивных нарушений.

Диагностика и дифференциальная диагностика. Критериями постановки диагноза являются: сочетанное поражение головного мозга и печени; аутосомно-рецессивный тип наследования; начало заболевания в детском или молодом возрасте; преобладание в клинической картине экстрапирамидных и мозжечковых нарушений; нарушения обмена меди: кольцо Кайзера-Флейшера, снижение концентрации церулоплазмينا в сыворотке, повышение содержания меди в биоптате печени, увеличение экскреции меди с мочой, снижение концентрации связанной меди в сыворотке крови; результаты ДНК-диагностики.

Из биохимических исследований наибольшую ценность представляет определение содержания в сыворотке крови церулоплазмينا. Уже на ранних стадиях заболевания концентрация его снижена до 20 мг/дл (в норме – 70-90 мг/дл). Определенную диагностическую ценность имеют повышение содержания несвязанной меди в крови, а также увеличение экскреции меди с мочой. В отдельных случаях (проведение дифференциальной диагностики абдоминальной формы заболевания и циррозов печени) проводится биопсия печени. У больных с гепатоцеребральной дегенерацией выявляется значительное повышение содержания меди в ткани печени (превышает нормальные показатели в 4-7 раз).

Проведение нейровизуализационного исследования (МРТ) обнаруживает атрофические изменения больших полушарий, подкорковых ядер, мозжечка, расширение ликворопроводящих путей (желудочки мозга, субарахноидальные пространства). Указанные изменения не носят специфического характера. Основная задача проведения МРТ – исключение других заболеваний, имеющих сходную клиническую картину (например, рассеянный склероз).

Исключительную ценность представляет прямая ДНК-диагностика. Применение данной методики обеспечивает возможность выявления заболевания в доклинической стадии, в том числе, в качестве средства пренатальной диагностики. Преимущество ДНК - диагностики заключается в возможности максимально раннего начала лечения, до формирования необратимых изменений в печени и головном мозге.

Дифференциальная диагностика в случае аритмогиперкинетической или дрожательно-ригидной форм проводится с торсионной дистонией, ювенильными формами паркинсонизма, болезнью Галлевордена-Шпатца. Дрожательная форма требует исключения рассеянного склероза (наибольшая эффективность – при проведении МРТ головного мозга).

Абдоминальную форму следует отличать от других заболеваний печени (последствия гепатитов и токсических гепатозов, циррозы и пр.).

Лечение. Основные направления лечения - ограничение поступления меди при помощи сочетанного соблюдения диеты и приема лекарственных препаратов и нормализация ее выведения из организма. Лечение проводится на протяжении всей жизни пациента. Наиболее широко применяется препарат из группы тиоловых производных – D-пеницилламин. Препарат обладает удовлетворительной переносимостью, относительно низкой токсичностью даже при длительном применении. Назначается внутрь в таблетках по 0,15 г 3 раза в сутки за 30 минут до еды или через 1,5-2 часа после приема пищи. В первые дни лечения препарат можно назначать через день, в последующем доза увеличивается на 150 мг в сутки через каждые 3-7 дней и доводится до терапевтической, которая составляет 0,9 - 1,5 г в сутки. Доза препарата считается эффективной, если суточная экскреция меди с мочой достигает уровня не менее 2 мг в сутки. Следует иметь в виду, что в начале лечения, при увеличении экскреции меди из организма, возможны существенные метаболические изменения, которые клинически могут проявляться нарастанием неврологических симптомов, в частности, усилением тремора. Желательно проводить лечение под контролем экскреции меди с мочой, что может позволить снизить дозу препарата. Учитывая, что D-пеницилламин обладает антагонизмом по отношению к витаминам группы В, одновременно целесообразно назначение 25-50 мг пиридоксина в сутки.

Длительное систематическое лечение может быть сопряжено с возникновением нежелательных побочных эффектов. Наиболее частыми являются острые кожно-токсические реакции (высыпания, лихорадка, лимфоаденопатия, тромбоцитопения), которые не требуют полной отмены препарата и нередко купируются при уменьшении суточной дозировки или при замедлении темпа наращивания его дозы. Более редкими являются тяжелые осложнения применения препарата, такие как нефротический, миастенический, волчаночный синдромы. В случае их возникновения требуется отмена D-пеницилламина и назначение кортикостероидов (преднизолон по 20 - 30 мг/сут в течение 10 суток с постепенной последующей отменой). После купирования осложнений приходится снова прибегать к назначению D-пеницилламина, при этом лечение начинается с минимальных доз препарата, темпы увеличения дозы также должны быть замедленными. Имеются данные о том, что постепенный подбор дозировки D-пеницилламина, тактика медленного наращивания дозировки способны свести к минимуму вероятность возникновения нежелательных побочных эффектов.

Наряду с назначением лекарственных средств, выводящих медь из организма, применяются препараты, затрудняющие ее всасывание в кишечнике. Основной задачей такого метода лечения является снижение потребности в приеме D-пеницилламина. Наибольшее распространение среди препаратов, применяемых с этой целью, получили производные цинка

(сульфат, ацетат и другие соли). Указанные препараты характеризуются хорошей переносимостью, крайне редким возникновением побочных эффектов, возможностью длительного применения. Основные эффекты препаратов реализуются в желудочно-кишечном тракте - цинк, связываясь с белком металлотионеном, усиливает экскрецию меди с желчью через кишечник с калом (а не с мочой, как это наблюдается при применении D-пенициллина). Считается также, что препараты цинка способны индуцировать синтез металлотионена, в связи с чем наступление их эффекта носит отсроченный характер. Кроме того, препараты цинка способны задерживать ионы меди в энтероцитах (в связанной с белком форме), препятствуя их дальнейшему поступлению в организм. Вследствие этого, после гибели энтероцитов, медь с калом выводится из кишечника. Препараты цинка назначаются по 200 мг (сульфат цинка) 3 раза в сутки за 30 – 60 мин до еды.

Для снижения всасывания меди в кишечнике применяется также тетрамолибденат аммония. Препарат обладает комбинированным механизмом действия. Во-первых, в просвете кишечника он образует комплекс с альбумином и медью, поступившей в кишечник с пищей, препятствуя, тем самым, ее всасыванию. Во-вторых, в том случае, если препарат принимается натощак, он поступает в кровь и уже там образует комплекс с медью. Тем самым медь связывается в нетоксичный неактивный комплекс и в последующем выводится из организма. Применяется тетрамолибденат аммония в достаточно сложном режиме – три раза в сутки во время еды (по 20 мг) и три раза – в промежутках между приемами пищи (по 20-60 мг).

Тетрамолибденат аммония не применяется в качестве монотерапии, обычно рекомендуемый курс лечения составляет 8 недель с последующим приемом препаратов цинка или хелаторов меди (D-пенициллин). В случае длительного приема следует периодически исследовать формулу периферической крови.

У больных с гепатocereбральной дегенерацией обязательным является ограничение поступления в организм меди с пищей. С этой целью больным следует придерживаться строгой диеты с исключением пищевых продуктов с высоким содержанием меди. Следует исключить шоколад с высоким содержанием какао, кофе, бобовые, грибы, продукты из печени животных, некоторые морепродукты, в частности, ракообразных.

В ряде стран для лечения больных с гепатолентикулярной дегенерацией используется пересадка печени. В случае успешно проведенной операции возможно значительное улучшение состояния больных и стойкая ремиссия с регрессом или уменьшением выраженности неврологических симптомов. В Российской Федерации разработан метод использования аппарата «вспомогательная печень», который заключается в проведении плазмафереза с введением взвеси ксеногепатоцитов, что способствует усилению дезинтоксикации и улучшению функционального состояния печени.

Важным направлением в лечении этого заболевания является проведение симптоматической терапии, направленной на купирование гиперкинезов и нормализацию повышенного мышечного тонуса. Лечение проводится в соответствии с общими принципами, однако, следует использовать минимальные дозы препаратов вследствие высокого риска развития лекарственной интоксикации. Считается нежелательным применение ДОФА - содержащих препаратов, способных ухудшить течение печеночной недостаточности. Широко используются препараты, обладающие нейропротективным действием (ноотропы, церебролизин и пр.).

ХОРЕЯ ГЕНТИНГТОНА

Хорея Гентингтона - хроническое прогрессирующее наследственно-дегенеративное заболевание, характеризующееся хореическим гиперкинезом и другими экстрапирамидными нарушениями, расстройствами психики и деменцией.

Частота встречаемости болезни Гентингтона составляет от 2 до 7 случаев на 100.000 населения; максимальная частота наблюдается в замкнутых популяциях, проживающих, в частности, на изолированных островах, а также в Западной Европе (до 17 случаев на 100.000 населения). Мужчины и женщины заболевают с одинаковой частотой.

Этиология. Болезнь Гентингтона передается по аутосомно-доминантному типу и характеризуется очень высокой пенетрантностью, достигающей 85-90%. Молекулярной основой болезни Гентингтона является экспансия повторов ЦАГ (CAG - цитозин-аденин-гуанин) в гене IT-15, который локализован на коротком плече 4-ой хромосомы (4p16.3). У здоровых лиц в указанном фрагменте молекулы ДНК насчитывается от 10 до 35 повторов. В мутантном гене число повторов значительно возрастает - от 36 до 120. Установлено, что заболевание проявляется тем раньше, чем большее количество повторов насчитывает мутантный ген. Соответственно, более тяжелое течение имеет место при более выраженном генетическом дефекте – при ранних (ювенильных) формах хореи Гентингтона число повторов максимально. Взаимосвязь раннего дебюта заболевания и его тяжелого течения, с одной стороны, и увеличения числа ЦАГ повторов - с другой, носит название антиципации. Имеются данные о том, что при передаче мутантного гена от отца отмечается большее увеличение количества повторов, что сопровождается развитием более ранних и тяжелых форм заболевания.

Ген отвечает за синтез белка гентингтина, который вырабатывается в головном мозге, причем наиболее активно - в нейронах коры и мозжечка. Белок присутствует как в цитоплазме, так и в ядре нервных клеток. Гентингтин цитоплазмы может участвовать в транспорте везикул и в поддержании цитоскелета. В ядрах нейронов гентингтин вероятно участвует на определенных стадиях дифференцировки клеточного цикла. На основании экспериментальных данных установлено, что при протеолизе гентингтина образуются фрагменты, содержащие полиглутамины, которые обладают токсичностью для клеток мозга. В норме их количество небольшое и они быстро утилизируются с участием системы специфических ферментов. При болезни Гентингтона наличие добавочных ЦАГ повторов приводит к увеличению количества полиглутаминовых остатков в молекуле белка (т.н. амплифицированный полиглутаминовый тракт). Скорость денатурации дефектного белка значительно превышает таковую нормального, что приводит к накоплению остатков гентингтина в нейронах. Предполагается важная роль токсического влияния на клетку продуктов перекисного окисления, избытка глутамата, прочих расстройств нейротрансмиттерных систем головного мозга. Считается, что определенную роль в развитии и быстром прогрессировании нейродегенерации играет окислительный стресс с накоплением продуктов перекисного окисления липидов. Наиболее уязвимыми являются клетки полосатого тела, получающие импульсацию от коры больших полушарий

Патоморфология. Патологические изменения ткани головного мозга носят диффузный характер, хотя в большей степени страдают подкорковые ядра. Выраженные дегенеративные изменения, в первую очередь, с поражением мелких и крупных клеток и уменьшением их количества, выявляются в скорлупе и хвостом ядра. Кроме этого, изменения отмечаются также и в коре больших полушарий. Наряду с дегенеративным поражением нейронов наблюдается разрастание глиальных элементов. Макроскопически характерна атрофия мозгового вещества с расширением желудочков мозга, цистернальных пространств, корковых борозд.

Клинические проявления. Наиболее характерными проявлениями являются хореический гиперкинез и прогрессирующая деменция. Классическая гиперкинетическая форма у большинства пациентов дебютирует в возрасте 30 лет и старше. Задолго до появления развернутой клинической картины постепенно развивается неусидчивость, повышенная активность пациентов, движения становятся размашистыми, нередко – нескоординированными, становится излишне оживленной жестикуляция.

Хореический гиперкинез характеризуется быстрыми, неритмичными, беспорядочными движениями в различных мышечных группах с вовлечением мускулатуры конечностей, лица, диафрагмы, туловища. Обращают на себя внимание гримасничанье больных, нескоординированные, размашистые движения в руках, неустойчивость, пошатывание при ходьбе. Выполнение произвольных движений затруднено вследствие гиперкинезов и сопровождается рядом ненужных движений. Так, при ходьбе больной может раскачиваться из стороны в сторону, приседать, приплясывать. Гиперкинезы могут провоцироваться выполнением целенаправленных действий (кинезиогенные гиперкинезы), эмоциональным напряжением, волнением. При разговоре появляются или усиливаются избыточные движения губ, языка, других мышц, что проявляется причмокиванием, облизыванием губ языком, покашливанием, шмыганьем носом. Отличительной особенностью болезни Гентингтона является то, что на протяжении некоторого времени, особенно в начале заболевания, пациент способен сознательно подавлять гиперкинезы. Характерным является отсутствие гиперкинезов глазодвигательной мускулатуры.

По мере прогрессирования заболевания в патологические движения вовлекаются все более обширные мышечные группы. Гиперкинезы приобретают большую амплитуду, в меньшей степени поддаются произвольному контролю. Помимо хореического гиперкинеза возникают атетоидные движения в пальцах кистей рук, мышечная дистония в конечностях и туловище. Вследствие вовлечения в процесс аксиальной мускулатуры (мышцы туловища), резко затрудняется походка, возникает неустойчивость при ходьбе, стоянии. Поражение бульбарной мускулатуры может приводить к выраженной дизартрии и дисфагии. Тяжелые расстройства глотания могут явиться причиной возникновения аспирационной пневмонии.

Характерными являются нарушения психики и когнитивные расстройства. Нередко заболевание дебютирует именно поведенческими нарушениями. В начальных стадиях заболевания преобладают депрессивные, тревожные расстройства. Характерными являются неусидчивость, нарушения внимания, снижение памяти и ограничение способности к усвоению нового материала, повышенная возбудимость. У отдельных больных могут наблюдаться более сложные нарушения поведения в виде склонности к бродяжничеству (дромомания), бредовое толкование окружающего, галлюцинации. Когнитивные нарушения характеризуются относительно медленной прогрессивностью, благодаря чему больные могут определенное время сохранять работоспособность в рамках привычной деятельности. В случае прогрессирования заболевания когнитивные нарушения могут достигать степени тяжелой деменции.

Заболевание постепенно прогрессирует, своего максимума гиперкинезы достигают через 5-10 лет. В последующем, мышечная гипотония и гиперкинезы могут сменяться мышечной ригидностью и акинезией. Примерно у 10% больных на поздних стадиях заболевания развивается полная обездвиженность и контрактуры.

Выраженные гиперкинезы и тяжелое слабоумие (деменция) являются основными причинами инвалидизации. Ведущими причинами наступления летального исхода являются присоединяющиеся инфекционные осложнения (аспирационная пневмония, сепсис вследствие инфекции мочевыводящих путей). Среди пациентов с выраженными депрессивными расстройствами высока частота суицидальных попыток.

Ювенильная форма Вестфала. Наблюдается примерно в 5-10 % всех случаев болезни Гентингтона. Характеризуется более ранним началом (второе десятилетие жизни). В отличие от классической формы заболевания, экстрапирамидные нарушения проявляются ранним возникновением акинетико-ригидного синдрома (повышение мышечного тонуса по пластическому типу, замедленность движений – брадикинезия, ограничение спектра спонтанных движений – олигокинезия). Одновременно у больных развиваются и быстро прогрессируют признаки поражения больших полушарий (эпилептические припадки,

деменция) и мозжечка (атаксия, интенционный тремор). Особенностью данной формы является выраженная и быстро прогрессирующая деменция. Первыми проявлениями могут быть интеллектуальные расстройства, в дальнейшем постепенно развивается деменция.

Прогноз ювенильной формы болезни Гентингтона более тяжелый, заболевание быстро инвалидизирует больного, летальный исход наступает через 8-10 лет после появления клинических проявлений.

Диагностика и дифференциальный диагноз. К критериям диагностики болезни Гентингтона относят: дебют классической формы заболевания в 30-40 лет, акинетико-ригидной - в 10-15 лет; сочетание экстрапирамидных нарушений и деменции; аутосомно-доминантный тип наследования с практически полной пенетрантностью мутантного гена; экспансия тринуклеотидных повторов ЦАГ свыше 36 в гене IT-15 (выявляется при прямой ДНК - диагностике).

Наиболее точным диагностическим критерием болезни Гентингтона является молекулярная диагностика, обеспечивающая возможность не только выявления мутантного гена, но и точного установления числа ЦАГ - повторов, что позволяет прогнозировать тяжесть и темп прогрессирования заболевания. Возможна пренатальная диагностика на основании анализа клеток из амниотического мешка. Важно, что диагностика не требует обследования нескольких членов семьи.

Методы нейровизуализации (МРТ) проводятся для дифференциальной диагностики болезни Гентингтона с заболеваниями, имеющими сходные клинические проявления, но характеризующимися специфическими радиологическими признаками (например, рассеянный склероз).

Дифференциальная диагностика проводится с другими видами хореических гиперкинезов, в основе которых лежат различные этиологические факторы.

Малая хорея (хорея Сиденгама). Возникает в детском или подростковом возрасте. Развитие малой хорей связано с перенесенной стрептококковой инфекцией. В основе заболевания лежит выработка антител к антигену стрептококка, способных перекрестно реагировать с антигенами нейронов подкорковых ядер. Течение заболевания характеризуется наличием периодов ухудшения состояния (атаки), продолжающихся 3 - 6 месяцев. Когнитивные и психические нарушения, возникающие одновременно с двигательными расстройствами, могут сохраняться на протяжении длительного периода времени, в том числе, и после исчезновения гиперкинезов. Диагноз устанавливается на основании связи проявлений хорей с перенесенной инфекцией, клинической картиной ревматизма. Лечение включает санацию очага инфекции, проведение антибактериальной терапии (при необходимости – с использованием плазмафереза, кортикостероидов), симптоматической терапии. Прогноз заболевания благоприятный, у значительного числа пациентов наступает полное выздоровление.

Нейроакантозитарная хорея. Редкое генетически детерминированное заболевание, проявляющееся сочетанием хореического гиперкинеза и аномалией строения эритроцитов. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Считалось эндемичным для южного и восточного Средиземноморья, однако, в последние годы появились сообщения о выявлении заболевания и в других регионах, в частности, среди коренного населения Якутии. При этом заболевании значительное число эритроцитов приобретает неправильную (рогообразную, полулунную) форму, изменяются биохимические свойства их клеточных мембран. Неврологическая симптоматика характеризуется сочетанием хореического гиперкинеза, реже – акинетико-ригидного синдрома и аксональной полинейропатии (угнетение сухожильных и периостальных рефлексов, мышечные гипотрофии в дистальных отделах конечностей). Патогенетической терапии не существует, лечение носит симптоматический характер.

Сенильная хорея. Дебютирует в пожилом возрасте, семейный анамнез отсутствует. В клинической картине преобладают гиперкинезы, тогда как когнитивные и эмоциональные нарушения отсутствуют или выражены незначительно. Изолированной формой сенильной хорей является локальный гиперкинез в мимической мускулатуре - орофациальная (или букколингвوماстикаторная) дискинезия.

Хореический гиперкинез может возникать при целом ряде соматических заболеваний: системной красной волчанке, антифосфолипидном синдроме, сосудистом поражении головного мозга (в области подкорковых ядер), полицитемии, у беременных, принимавших оральные контрацептивы. Прогноз заболевания и особенности терапии определяются, в первую очередь, характером основного патологического процесса.

Лечение. Проводится симптоматическая терапия, направленная на устранение гиперкинезов и купирование психических нарушений. Исходя из сведений о том, что в основе развития хореического гиперкинеза лежит избыточная активность дофаминергической передачи в базальных ганглиях, симптоматическая терапия включает назначение блокаторов дофаминовых рецепторов. Применяют производные фенотиазина, бутирофенона.

Одним из наиболее часто назначаемых препаратов является нейролептик галоперидол. Препарат обладает способностью блокировать постсинаптические D₂-дофаминовые рецепторы, кроме того, оказывает блокирующее действие в отношении центральных адренергических рецепторов. Препарат назначается, начиная с 0,5 мг 2 раза в сутки. При необходимости и при хорошей переносимости доза может быть увеличена до 10 мг в сутки. Применение галоперидола сопряжено с риском развития побочных эффектов, вероятность возникновения которых увеличивается с возрастанием дозы препарата. Наиболее частыми побочными эффектами являются двигательные дискинезии (гиперкинезы в мускулатуре лица, конечностей), тремор кистей рук, головы, нижней челюсти, сонливость, заторможенность, задержка мочеиспускания (особенно у пациентов с гиперплазией простаты).

Пимозид (производное дифенилбутилпиперидина), который также относится к группе нейролептиков, относительно лучше переносится пациентами, однако, обладает меньшей эффективностью по сравнению с галоперидолом. Основные механизмы действия обусловлены блокадой пре- и постсинаптических дофаминовых рецепторов. Препарат оказывает умеренное гипотензивное, седативное действие. Клинические эффекты применения пимозида наступают достаточно быстро, максимальный эффект отмечается ко второму часу, действие продолжается около 6 часов. Пимозид назначается по 0,5 мг 2 раза в сутки (терапевтическая доза составляет 5,0-8,0 мг в сутки). Препарат противопоказан при сердечных аритмиях, беременности. Применение пимозида ограничивается существенными побочными эффектами, к которым относятся двигательные дискинезии, возможность развития акинетико-ригидного синдрома.

Препаратом выбора для лечения больных с болезнью Гентингтона является сульпирид (эглонил) - препарат из группы бензатидов. Относится к группе «атипичных» нейролептиков. Основные механизмы действия сульпирида обусловлены способностью блокировать дофаминовые рецепторы. Характеризуется хорошей переносимостью, редко вызывает расстройства функционирования экстрапирамидной системы. Назначается в суточной дозе 100-300 мг в 2-3 приема; при необходимости доза препарата может быть увеличена. Наиболее частыми побочными эффектами являются нарушения сна, в частности, сонливость или, наоборот, бессонница, оральные гиперкинезы (как проявление дискинезии), нередко – галакторея.

Применение препаратов из группы нейролептиков у пациентов с болезнью Гентингтона должно проводиться под постоянным контролем врача, так как существует высокий риск развития акинетико-ригидного синдрома или двигательных дискинезий (гиперкинезов). Вероятность указанных осложнений возрастает при длительном приеме препаратов, а также имеет дозозависимый эффект. Кроме того, при выборе терапевтической тактики следует

учитывать вероятность возникновения депрессивных расстройств при применении нейролептиков, что способно привести к значительной социальной дизадаптации пациента.

У отдельных пациентов положительный эффект может быть достигнут назначением агонистов центральных постсинаптических α_2 -адренорецепторов (клонидин, гуанфацин), однако выраженный гипотензивный эффект указанных препаратов в значительной степени ограничивает их широкое применение в клинической практике.

У больных ювенильной формой болезни Гентингтона с преобладанием мышечной гипертонии и акинезии показано применение агонистов дофаминовых рецепторов (проноран), дофа-содержащих препаратов (наком, синемет, мадопар), амантадина.

Изучается возможность применения препаратов, обладающих нейропротекторным и нейротрофическим действием, для лечения пациентов с болезнью Гентингтона. Эмпирический опыт свидетельствует о наличии положительного эффекта у отдельных больных. Дальнейшие клинические исследования позволят объективно оценить эффективность данного лечебного направления.

Попытки хирургического лечения (стереотаксические операции) больных, страдающих хореей Гентингтона, оказались малоэффективными. Разрушение определенных структур базальных ганглиев позволяет у ряда больных добиться временного улучшения состояния в виде купирования гиперкинезов, однако, в последующем наблюдается их возобновление. В последние годы проводятся как экспериментальные, так и клинические исследования возможности применения клеточной терапии пациентов с болезнью Гентингтона. Мультипотентные клетки с заданным вектором выработки нейротрансмиттеров или ростовых факторов вводятся в определенные области головного мозга, где часть из них способна интегрироваться в ткань реципиента и восполнить имеющийся дефицит биологически активных веществ.

НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Наследственные нервно-мышечные заболевания - гетерогенная группа болезней, в основе которых лежит генетически детерминированное поражение нервно-мышечного аппарата.

ПРОГРЕССИРУЮЩИЕ МЫШЕЧНЫЕ ДИСТРОФИИ.

Прогрессирующие мышечные дистрофии (ПМД) - это группа клинически полиморфных генетически детерминированных заболеваний, в основе которых лежат первичные прогрессирующие дегенеративные изменения в мышечных волокнах. Эти заболевания объединены общим клиническим симптомокомплексом – нарастающей мышечной слабостью и атрофиями преимущественно в проксимальных отделах конечностей, а также в плечелопаточном и тазобедренном поясах. К настоящему времени установлены варианты прогрессирующих мышечных дистрофий, наследующиеся по сцепленному с полом типу, аутосомно-доминантно и аутосомно-рецессивно.

Х - СЦЕПЛЕННЫЕ ПРОГРЕССИРУЮЩИЕ МЫШЕЧНЫЕ ДИСТРОФИИ ДЮШЕННА И БЕККЕРА.

Заболевание описано Г. Дюшенном в 1853 году. П. Беккером в 1955 г. выделена форма, клинически похожая на ПМД Дюшенна, начинавшаяся в более позднем возрасте и протекавшая доброкачественнее. Частота формы Дюшенна 1 на 3.000 – 3.500 мальчиков, формы Беккера – 1:18.000-20.000. В подавляющем большинстве случаев болеют мальчики. Случаи заболевания у девочек редки и возможны при кариотипе ХО, мозаицизме ХО/ХХ, ХО/ХХХ, ХО/ХХХ/ХХХ и при структурных аномалиях хромосом. Прогрессирующие мышечные дистрофии Дюшенна и Беккера являются аллельными вариантами и связаны с патологией гена, локализующегося на

коротком плече X-хромосомы в локусе Хр21. До 60% всех случаев заболевания связаны с делециями, в остальных случаях причинами заболевания являются дупликации или точечные мутации. Продуктом гена является белок дистрофин, синтезирующийся в скелетных мышцах, миокарде и головном мозге. Дистрофин выполняет структурную функцию, а также различные модулирующие и сигнальные функции, связываясь с белками внеклеточного матрикса, плазматической мембраны, цитоскелета и других внутриклеточных структур. В скелетных мышцах и в миокарде дистрофин формирует с участием дистрогликанов, саркогликанов, синтропинов, саркоспана и актина комплекс, связующий внеклеточный матрикс и цитоскелет. Дистрофин, являясь центральной частью этого комплекса, стабилизирует мембрану во время мышечного сокращения. Предполагается, что отсутствие дистрофина повышает проницаемость мембраны для ионов Ca^{2+} во время повторных мышечных сокращений, что приводит к активации кальциевых протеаз и к нарушению функционирования клетки. В головном мозге дистрофин образует ряд структурных комплексов, которые участвуют в процессах нейрональной пластичности, синаптической стабильности и целостности, а также в интеграции сигнала на клеточном уровне. Кроме этого, дистрофин принимает участие в нормальном функционировании глии. Снижение интеллекта, наблюдаемое ~ у 10-20% больных с формой Дюшенна, связано с нарушением синтеза этой изоформы дистрофина.

У больных с формой Дюшенна при исследовании биоптатов мышечной ткани выявляется отсутствие дистрофина, а у лиц с формой Беккера - снижение уровня или менее активная форма белка.

Клинические проявления. Различия в клинических проявлениях между формой Дюшенна и Беккера связаны с характером нарушений в гене дистрофина. При ПМД Дюшенна в областях гена, кодирующих функционально значимые домены дистрофина, возникает сдвиг рамки считывания, что приводит к преждевременному прекращению синтеза белка. При ПМД Беккера мутации не изменяют рамку считывания и поэтому белок, хотя и в измененном виде, синтезируется.

Форма Дюшенна. Признаки заболевания проявляются на 3-5 году жизни, реже - раньше. Обращает на себя внимание отставание детей в моторном развитии. Они с задержкой начинают садиться, вставать, ходить. Движения неловкие, при ходьбе дети неустойчивы, часто спотыкаются, падают. Появляются мышечная слабость, повышенная мышечная утомляемость. Типичным, «классическим» и наиболее ранним симптомом заболевания является псевдогипертрофия икроножных мышц («икры гнома»). При пальпации мышцы плотны, безболезненны. Развиваются симметричные атрофии мышц, которые вначале заболевания локализуются в проксимальных группах мышц нижних конечностей и в мышцах тазового пояса и постепенно на протяжении нескольких лет распространяются в восходящем направлении на мышцы спины, плечевой пояс и проксимальные группы мышц верхних конечностей. Появляются гиперлордоз, «крыловидные» лопатки, «осиная» талия. Характерны изменение походки по типу "утиной", походка на цыпочках. Вставание из горизонтального положения, из положения на корточках или со стула происходит поэтапно, с активным использованием рук – «взбирание лесенкой» или «взбирание по самому себе». У многих больных в результате избирательного и неравномерного поражения различных групп мышц рано возникают мышечные контрактуры и сухожильные ретракции. Мышечный тонус снижен преимущественно в проксимальных группах мышц. Постепенно понижаются и исчезают сухожильные и периостальные рефлексy. Болезнь имеет злокачественное течение. К 7-12 годам ограничивается самостоятельное передвижение больных. К 12-16 годам наступает обездвиженность. В этот же период появляются дыхательные нарушения вследствие слабости дыхательной мускулатуры (межреберных мышц и диафрагмы), что приводит к гиповентиляции и развитию застойных явлений в легких и повышению риска инфекционных осложнений.

Кроме поражения мышц у больных формой Дюшенна отмечается патология костно-суставной системы и внутренних органов (сердечно-сосудистой и нейроэндокринной систем), снижение интеллекта. Костно-суставные нарушения характеризуются сколиозом, гиперлордозом, деформациями грудной клетки, а так же деформацией стоп по типу «стопы Фридрейха». Сердечно-сосудистые расстройства проявляются нарушениями ритма, дисфункцией миокарда желудочков, изменением на ЭКГ. Кардиомиопатия может быть одной из причин неблагоприятного исхода заболевания. Снижение интеллекта разной степени выраженности отмечается у большинства больных и, как правило, не соотносится с тяжестью поражения скелетной мускулатуры и степенью заболевания. В коре лобных отделов больших полушарий и в мозжечке, в меньшей степени - в гиппокампе при позитронной эмиссионной томографии и при ^{31}P МР спектроскопии отмечается нарушение утилизации глюкозы (по данным ПЭТ) и изменение соотношения неорганического фосфора, АТФ, фосфомоноэстеров и фосфокреатинина (МР спектроскопия).

Форма Беккера. Первые признаки заболевания появляются позднее, чем при форме Дюшенна, чаще всего в возрасте 10-15 лет. Заболевание протекает значительно мягче по сравнению с аллельной формой. Мышечная слабость, повышенная мышечная утомляемость при физической нагрузке, псевдогипертрофии икроножных мышц не достигают степени выраженности, как при форме Дюшенна. Мышечный тонус снижен незначительно. Темп распространения атрофий невысок. Сухожильные рефлексы длительное время остаются сохранными. В поздних стадиях болезни могут быть изменения походки по типу «утиной», компенсаторные приемы при вставании. Заболевание прогрессирует медленно на протяжении многих лет. Больные длительное время сохраняют работоспособность. Сердечно-сосудистые расстройства умеренно выражены. Часто встречается дилатационная кардиомиопатия с застойной сердечной недостаточностью. Иногда наблюдаются блокада ножек пучка Гиса. Эндокринные нарушения проявляются гинекомастией, снижением либидо, импотенцией. Выраженных изменений интеллекта не отмечается.

Диагностика и дифференциальный диагноз. Диагноз ставится на основании особенностей клинических проявлений, данных биохимических исследований (в крови повышение в десятки раз активности КФК, ЛДГ), электромиографии (признаки первичного мышечного поражения в виде коротких полифазных пиков) и молекулярно-генетического анализа. Для уточнения аллельной формы заболевания проводится биопсия мышц для определения дистрофина (при форме Дюшенна в скелетных мышцах дистрофин не выявляется; при форме Беккера дистрофин синтезируется, однако в большинстве случаев имеется снижение его уровня).

Дифференцировать форму Дюшенна следует от спинальной амиотрофии Верднига-Гоффмана, а форму Беккера – от прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна, конечностно-поясных форм прогрессирующих мышечных дистрофий, спинальной амиотрофии Кугельберга-Веландера, метаболических и эндокринных миопатических синдромов.

ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ МЫШЕЧНАЯ ДИСТРОФИЯ ЭМЕРИ-ДРЕЙФУСА.

Заболевание описано Дрейфусом в 1961 г. Наследуется по рецессивному, сцепленному с X-хромосомой типу, реже по аутосомно-доминантному типу с локализацией дефекта на 1 хромосоме (1q11- q23). Первичный молекулярно-генетический дефект находится в локусе Xq28. Продуктом гена является белок эмерин, который относится к группе белков ядра клетки и предположительно стабилизирует ядерную мембрану при повторных актах сокращения - расслабления.

Клинические проявления. Первые признаки заболевания чаще проявляются в 5-7 лет. Особенности данной формы являются ранние контрактуры в локтевых суставах, ретракции ахилловых сухожилий. Как и при других формах прогрессирующих мышечных дистрофий

характерны мышечная слабость, повышенная мышечная утомляемость при физической нагрузке. Атрофии возникают симметрично и вначале локализуются в проксимальных группах мышц нижних конечностей - тазового пояса, бедер. Проксимальные группы мышц верхних конечностей вовлекаются значительно позднее. Заболевание медленно прогрессирует. У многих больных имеются кардиальные нарушения, выраженность которых является важным признаком при определении прогноза заболевания. Наиболее часто встречаются дилатационная кардиомиопатия, аритмии, блокады ножек пучка Гиса, кроме этого, возможны приступы пароксизмальной асистолии (приступы Морганьи-Эдамса-Стокса).

Диагностика и дифференциальный диагноз. Диагноз ставится на основании молекулярно-генетического исследования, а также особенностей клиники (ранние контрактуры локтевых суставов, ретракции ахилловых сухожилий, сердечно-сосудистые нарушения в виде аритмий, медленное, прогрессирующее течение).

Дифференцировать болезнь следует от прогрессирующих мышечных дистрофий Беккера, Дюшенна, Эрба-Рота, спинальной амиотрофии Кугельберга-Веландера.

ЛИЦЕ-ЛОПАТОЧНО-ПЛЕЧЕВАЯ ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ МЫШЕЧНАЯ ДИСТРОФИЯ (ЛАНДУЗИ-ДЕЖЕРИНА)

Заболевание описано Ландузи и Дежеринем в 1884 г. Частота 3-4 на 100.000 населения. Наследуется по аутосомно-доминантному типу. До 20-30% случаев заболевания рассматриваются как новые мутации. Заболевание развивается вследствие делеции на длинном плече 4 хромосомы (4q35). Делеция локализуется в области, непосредственно прилегающей к теломере, и не захватывает смысловых последовательностей гена. Предполагается, что мутация в этой области приводит к изменению структуры хроматина, что, в свою очередь, изменяет активность близлежащих генов (так называемый «эффект положения»), в частности генов, которые кодируют транскрипционные факторы, участвующие в миогенезе.

Клинические проявления. Первые признаки проявляются преимущественно после 20 лет. Мышечная слабость, атрофии локализуются в области мимической мускулатуры лица, лопаток, плеч. Лицо становится гипомимичным, маскообразным. Типичны «полированный» лоб, лагофтальм, «поперечная» улыбка, толстые, иногда вывороченные губы («губы тапира»). Атрофии двуглавой и трехглавой мышц плеча, большой грудной, передней зубчатой, трапецевидной мышц обуславливают возникновение симптомов свободных надплечий, «крыловидных» лопаток, появление широкого межлопаточного промежутка, уплощения грудной клетки, сколиоза. В ряде случаев атрофии распространяются на мышцы тазового пояса и ног. Псевдогипертрофии отмечаются в икроножных и дельтовидных мышцах. Мышечный тонус в ранних стадиях болезни снижен в проксимальных группах мышц, затем - диффузно. Сухожильные рефлексы снижены преимущественно с двуглавой и трехглавой мышц плеча. Болезнь медленно прогрессирует. Больные длительное время сохраняют работоспособность.

Диагностика и дифференциальный диагноз. Диагноз ставится на основании особенностей клиники (преимущественно лице-лопаточно-плечевая локализация миодистрофического процесса) и молекулярно-генетического анализа. Дифференцировать заболевание следует от других прогрессирующих мышечных дистрофий, миастении.

КОНЕЧНОСТНО-ПОЯСНЫЕ ПРОГРЕССИРУЮЩИЕ МЫШЕЧНЫЕ ДИСТРОФИИ

Генетически гетерогенная группа заболеваний, объединенная общим клиническим симптомокомплексом – нарастающей слабостью и атрофией мышц преимущественно в проксимальных отделах конечностей. К настоящему времени установлены аутосомно-доминантные и аутосомно-рецессивные варианты передачи. Преобладают состояния с аутосомно-рецессивным типом передачи (до 85-90 %). В этих случаях обычно нарушается выработка саркогликанов - белков, входящих в состав плазматической мембраны. Аутосомно-

доминантно передаются мышечные дистрофии, развивающиеся вследствие нарушения синтеза белков плазматической мембраны, белков саркомеры и белков в ядре клетки.

Форма прогрессирующей мышечной дистрофии, описанная Эрбом и Ротом, по современной классификации относится к ПА типу, и ген, ответственный за ее развитие, картирован на хромосоме 15 (15q15.1-21.1).

Клинические проявления. Первые признаки заболевания при аутосомно-рецессивном варианте проявляются преимущественно в 14-16 лет, реже - в 5-10-летнем возрасте. При аутосомно-доминантной передаче – в 20–25 лет. Характерными симптомами являются мышечная слабость, патологическая мышечная утомляемость при физической нагрузке, изменение походки по типу «утиной» или «генеральской». В начале болезни атрофии локализуются в проксимальных группах мышц нижних конечностей, в более поздних стадиях в процесс вовлекаются мышцы спины и живота, дистальных отделов конечностей. Иногда миодистрофический процесс одновременно поражает мышцы тазового и плечевого пояса. Вследствие атрофий возникают гиперлордоз, «крыловидные» лопатки, «осиная» талия, «пустые» надплечья. При вставании больные применяют вспомогательные приемы. Псевдогипертрофии мышц, контрактуры суставов, сухожильные ретракции, как правило, выражены умеренно. Характерно снижение коленных рефлексов и рефлексов с двуглавой и трехглавой мышц плеча. Может развиваться кардиомиопатия.

Диагностика и дифференциальный диагноз. Вследствие генетической гетерогенности этой группы ПМД основным при постановке диагноза является проведение ДНК анализа, что позволяет установить форму заболевания и определить прогноз. Также при необходимости проводится электромиография и биопсия мышц. Дифференцировать эту группу заболеваний следует от прогрессирующей мышечной дистрофии Беккера, спинальной амиотрофии Кугельберга-Веландера, миопатических синдромов.

Лечение прогрессирующих мышечных дистрофий включает сочетание медикаментозной терапии, физиотерапии, лечебной физкультуры и ортопедической коррекции. Медикаментозная терапия направлена на компенсацию энергетического дефицита мышечной ткани и улучшение тканевого метаболизма. Назначают препараты, улучшающие тканевой обмен (АТФ, калия оротат, рибоксин, коэнзим Q и др.), метаболические препараты (актовегин, церебролизин, кортексин и др.), аминокислотные комплексы. Возможно использование короткими курсами анаболических гормонов (ретаболил, анаболил). Больные должны наблюдаться кардиологом. На поздних стадиях заболевания при выраженных кардиомиопатиях может обсуждаться вопрос о трансплантации сердца, а в случае развития полной атриовентрикулярной блокады – имплантация искусственного водителя ритма сердца. В последние годы проводятся экспериментальные исследования по генной и клеточной терапии с включением векторов, способных встраивать гены дистрофина в мышечные клетки пациента.

СПИНАЛЬНЫЕ АМИОТРОФИИ

Спинальные амиотрофии – одни из наиболее тяжело протекающих групп заболеваний детского и подросткового возраста. Выделяют три формы спинальных амиотрофий: форма Верднига-Гофмана (тип I), промежуточная форма (тип II) и форма Кугельберга-Веландера (тип III). Первая форма описана Дж. Верднигом в 1891 г. и Ж. Гофманом в 1893 г. Частота ~ 7 на 100.000 новорожденных. Кугельберг и Веландер в 1956 году выделили более мягко протекающую форму. К настоящему времени установлено, что все формы наследуются по аутосомно-рецессивному типу с локализацией дефекта на длинном плече 5 хромосомы (5q11.2-13.3). В 95-98% случаев обнаруживается делеция в 7 экзоне гена, кодирующего синтез белка, поддерживающего жизнеспособность мотонейрона (motor neuron survival protein).

Патоморфология. Обнаруживаются недоразвитие клеток передних рогов спинного мозга, демиелинизация передних корешков. Часто имеются аналогичные изменения в двигательных

ядрах и корешках V, VI, VII, IX, X, XI и XII черепных нервов. В скелетных мышцах изменения характеризуются «пучковой атрофией», чередованием атрофированных и сохранных мышечных волокон.

Клинические проявления.

При I типе заболевания (болезнь Верднига-Гофмана) симптомы появляются с первых дней жизни и представлены генерализованной мышечной гипотонией (синдром «вялого ребенка»), гипотрофией мышц, снижением либо отсутствием сухожильных рефлексов. Рано появляются бульбарные расстройства, проявляющиеся вялым сосанием, слабым криком, фибрилляциями на языке, снижением глоточного рефлекса. Развитие статических и локомоторных функций резко замедлено. У ограниченного числа детей с большим опозданием формируется способность держать голову и самостоятельно садиться, однако приобретенные навыки быстро утрачиваются. Заболевание сочетается с костно-суставными деформациями: сколиозом, воронкообразной или «куриной» грудной клеткой, контрактурами суставов. Могут быть врожденные пороки развития: гидроцефалия, крипторхизм, гемангиомы, дисплазия тазобедренных суставов, косолапость и др. Болезнь имеет быстро прогрессирующее течение. Летальный исход в большинстве случаев наступает до 2-летнего возраста. Одной из основных причин смерти является тяжелая дыхательная недостаточность, обусловленная слабостью мускулатуры грудной клетки и диафрагмы.

При промежуточном II типе заболевания первые симптомы возникают, как правило, в интервале 6-24 месяца жизни. Моторное развитие в течение первых месяцев удовлетворительное. Дети своевременно начинают держать голову, сидеть, иногда стоять. Заболевание развивается подостро, нередко после инфекции, пищевой интоксикации. Вялые парезы первоначально локализуются в ногах, особенно часто в бедрах, затем распространяются на мышцы туловища и руки. Диффузные мышечные атрофии сочетаются с фасцикуляциями, фибрилляциями на языке, тремором пальцев, сухожильными контрактурами. Мышечный тонус, сухожильные и надкостничные рефлексы снижаются. В поздних стадиях возникают генерализованная мышечная гипотония, бульбарные нарушения. Заболевание протекает злокачественно, хотя и мягче по сравнению с врожденной формой. Летальный исход наступает к 14-15 годам жизни.

При позднем III типе (болезнь Кугельберга-Веландера) первые признаки болезни чаще всего возникают после 2 лет. К этому возрасту большинство детей уже самостоятельно ходят. Заболевание начинается незаметно с неловкости и неуверенности движений. Из-за нарастающей слабости дети часто спотыкаются, падают, изменяется походка. Вялые парезы первоначально локализуются в проксимальных группах мышц нижних конечностей, в дальнейшем сравнительно медленно переходят на проксимальные группы мышц верхних конечностей, мышцы туловища; атрофии мышц обычно малозаметны вследствие хорошо развитого подкожного жирового слоя. Типичны фасцикуляции, мелкий тремор пальцев, бульбарные симптомы - фибрилляции и атрофия языка, снижение глоточного и небного рефлексов, что позволяет клинически отличить эту форму от конечностно-поясных форм ПМД. Сухожильные и надкостничные рефлексы угасают уже на ранних стадиях болезни. Костно-суставные деформации развиваются параллельно основному заболеванию. Наиболее выражена деформация грудной клетки. Течение мягче, чем у первых двух форм. Нарушение способности самостоятельной ходьбы происходит через 10-12 лет после дебюта заболевания. Больные живут до 20-30 лет.

Диагностика и дифференциальный диагноз. Диагноз строится на основании данных молекулярно-генетического анализа, особенностей клиники (фасцикуляции и фибрилляции, отсутствие псевдогипертрофий), результатах электромиографии (признаки поражения переднего рога) и морфологического исследования скелетных мышц. Дифференцировать I и II типы заболевания следует от заболеваний, входящих в группу синдромов с врожденной

мышечной гипотонией (синдром «вялого ребенка») - амиотонии Оппенгейма, врожденной доброкачественной формы мышечной дистрофии, атонической формы детского церебрального паралича, наследственных болезней обмена веществ, хромосомных синдромов. Заболевание III типа следует отграничивать от прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна, конечностно-поясных форм ПМД.

Лечение спинальных амиотрофий. При спинальных амиотрофиях назначают ЛФК, массаж, препараты, улучшающие трофику нервной ткани - церебролизин, актовегин, энцефабол.

НЕВРАЛЬНЫЕ АМИОТРОФИИ

Невральные амиотрофии - гетерогенная группа заболеваний, объединенная клинической картиной полинейропатии. Невральные амиотрофии на основании электрофизиологических критериев (ЭНМГ) разделяются на две группы: демиелинизирующие (тип 1) и аксональные (тип 2). Обе группы полинейропатий могут наследоваться аутосомно-доминантно, аутосомно-рецессивно и сцеплено с полом. К настоящему времени установлено более 20 молекулярно-генетических дефектов, приводящих к развитию заболеваний этой группы.

Невральная амиотрофия Шарко-Мари-Тута по современной классификации относится к группе демиелинизирующих полинейропатий с аутосомно-доминантным типом наследования и локализацией генетического дефекта на 17 хромосоме (17q11.2). Генетический дефект связан с нарушением синтеза белка, входящего в состав миелиновой оболочки периферических нервов.

Клинические проявления. Для всех типов заболевания характерен полинейропатический синдром, включающий двигательные, чувствительные и вегетативно-трофические нарушения. При аутосомно-рецессивном типе передачи первые признаки заболевания чаще проявляются в дошкольном возрасте; при аутосомно-доминантном – в 20-30 лет или позднее. В начале болезни отмечаются мышечная слабость, патологическая утомляемость и чувствительные расстройства - боли, парестезии, ощущения ползания мурашек в дистальных отделах нижних конечностей. Больные быстро устают при длительном стоянии на одном месте и нередко для уменьшения утомления в мышцах прибегают к ходьбе на месте («симптом топтания»). Атрофии первоначально развиваются в мышцах голеней и стоп и, как правило, симметричны. Поражаются преимущественно перонеальная группа мышц и передняя большеберцовая мышца, вследствие чего ноги приобретают форму «перевернутых бутылок» или «ног аиста». Стопы деформируются, становятся «выеденными», с высоким сводом. Парез стоп изменяет походку больных. Они ходят, высоко поднимая ноги; ходьба на пятках невозможна. Спустя несколько лет после развития изменений в ногах присоединяются атрофии в дистальных отделах рук - мышцах тенара, гипотенара, а также в мелких мышцах кистей. Атрофии - симметричны; при выраженных атрофиях кисти приобретают форму «когтистых», «обезьяньих». Сухожильные рефлексы изменяются неравномерно: ахилловы рефлексы снижаются в ранних стадиях болезни, а коленный рефлекс, рефлексы с двух- и трехглавой мышц плеча длительное время остаются сохранными. Чувствительные расстройства включают нарушения поверхностной чувствительности по периферическому типу («тип перчаток и носков»). Позднее могут присоединяться нарушения глубокой чувствительности, что приводит к развитию сенситивной атаксии. Часто имеются вегетативно-трофические нарушения - гипергидроз и гиперемия кистей и стоп. Интеллект обычно сохранен. В поздних стадиях заболевания могут развиваться контрактуры в суставах и ретракции сухожилий. Кроме поражения периферической нервной системы при некоторых формах заболевания возможно вовлечение в патологический процесс головного и спинного мозга, наличие экстраневральных симптомов (патология со стороны сердца, костные деформации). Темп прогрессирования болезни зависит от характера наследования и более быстрый при аутосомно-рецессивном варианте наследования.

Диагностика и дифференциальный диагноз. Характер процесса устанавливается на основании результатов электронейромиографии с последующим проведением ДНК анализа для уточнения формы заболевания. Дифференцировать следует от дистальной миопатии, наследственной дистальной спинальной амиотрофии, миотонической дистрофии, периферических нейропатий, интоксикационных, инфекционных и других заболеваний, сопровождающихся полиневропатиями.

Лечение. Терапия прогрессирующих нервно-мышечных заболеваний направлена на улучшение трофики мышц, а также проводимости по нервным волокнам. С целью улучшения трофики мышц назначают аденозинтрифосфорную кислоту, кокарбоксилазу, рибоксин, фосфаден, карнитина хлорид, метионин, лейцин, альфалипоевую и глутаминовую кислоту, актовегин, церебролизин, энцефабол. Анаболические гормоны назначают только в виде коротких курсов. Применяют витамины, Е, А, группы В и С. Показаны средства, улучшающие микроциркуляцию: никотиновая кислота, ксантинол никотинат, никошпан, пентоксифиллин, пармидин. Наряду с медикаментозной терапией применяют лечебную физкультуру, массаж и физиотерапию. Важна профилактика костно-суставных деформаций и контрактур конечностей. Применяют электрофорез, диадинамические токи, синусоидальные модулированные токи, электростимуляцию нервов, ультразвук, грязевые аппликации, радоновые, хвойные, сульфидные и сероводородные ванны. Показано ортопедическое лечение при контрактурах конечностей, деформации позвоночника и асимметричном укорочении конечностей.

ПАРОКСИЗМАЛЬНЫЕ МИОПЛЕГИИ

Наследственные пароксизмальные миоплегии - группа заболеваний, объединенная общим клиническим синдромом, который проявляется внезапными приступами мышечной слабости. Пароксизмальные миоплегии относятся к группе болезней, связанных с дисфункцией каналов клеточных мембран, регулирующих проникновение в клетку электролитов. Эта особенность патогенеза сближает данную группу заболеваний с миотонией Томпсона, относящейся также к группе каналопатий. При пароксизмальных миоплегиях нарушается проникновение хлора, натрия и кальция в клетку, что приводит к деполяризации мембраны с последующим снижением возбудимости сарколеммы и развитием пареза. Выделяют гипо-, нормо- и гиперкалиемические формы пароксизмальных миоплегий.

Гипокалиемическая форма пароксизмальной миоплегии (болезнь Вестфала). Заболевание описано Вестфалем в 1895 г. Наследуется по аутосомно-доминантному типу. Молекулярно-генетический дефект связан с точечными мутациями в гене, расположенном на 1ой хромосоме (1q31-32) и регулирующим функционирование $\alpha 1$ -субъединицы канала для вхождение ионов Ca^{2+} в клетку (дигидропиридиновый рецептор). В ряде случаев молекулярно-генетический дефект обнаруживается на 11 (11q13-14) или 17 (17q23) хромосомах и связан с дисфункцией ионных каналов, отвечающих за проникновение натрия и калия в клетку. Дисфункция канала приводит к нарушению проницаемости мембраны и избирательному вхождению ионов K^{+} из внеклеточного пространства внутрь клетки.

Клинические проявления. Первые симптомы чаще появляются в возрасте 6-15 лет. Пароксизмы характеризуются внезапным развитием мышечной слабости, обездвиженности чаще в ночные или утренние часы. Отмечается также снижение мышечного тонуса, сухожильных рефлексов, вегетативные расстройства - лабильность пульса, артериального давления, гипергидроз. Приступы бывают парциальными, охватывающими небольшую группу мышц, и генерализованными. Во время приступа возникают нарушения сердечно-сосудистой деятельности: систолический шум, изменения на ЭКГ в виде уплощения зубцов Т, депрессии сегмента ST. Сознание всегда сохранено. Продолжительность приступа - несколько часов. Содержание калия в крови во время приступа менее 2 ммоль/л. Частота приступов вариабельна.

Они провоцируются избыточным употреблением пищи, богатой углеводами, охлаждением, физическими нагрузками.

Лечение. Для купирования приступа назначают 10 % раствор хлорида калия внутрь (по 1 столовой ложке каждые 30 минут) или 0,5 % раствор в изотоническом растворе хлорида натрия внутривенно (2-2,5 г на 500 мл раствора в течение часа) до окончания приступа. Целесообразно применять также панангин внутривенно капельно. Для профилактики назначают диакарб (ацетазоламид) по 0,125 мг через день, диету, богатую калием (чернослив, курага, картофель, изюм) и бедную углеводами и поваренной солью.

Гиперкалиемическая форма пароксизмальной миоплегии (болезнь Гамсторп). Заболевание описано И. Гамсторп в 1956 г. Наследуется по аутосомно-доминантному типу. Молекулярно-генетический дефект локализуется на длинном плече 17 хромосомы (17q23) и связан с дисфункцией α -цепи белка, отвечающего за проникновение ионов Na^+ в клетку. При этом отмечается стойкая гиперполяризация сарколеммы.

Клинические проявления. Болезнь проявляется в раннем детском возрасте, чаще до 5 лет. Характерны внезапное развитие мышечной слабости, снижение мышечного тонуса, сухожильных рефлексов, вегетативные расстройства. В отличие от гипокалиемического гиперкалиемический паралич развивается обычно днем, сопровождается выраженными парестезиями, сочетается со слабостью мышц лица, артикуляционного аппарата, имеет меньшую продолжительность (30-40 мин). Во время приступа содержание калия в крови повышается до 6-7 ммоль/л. Частота приступов переменна: от ежедневных до нескольких раз в месяц. В межприступные периоды неврологическая симптоматика отсутствует. Провоцирующими факторами являются голодание, физические нагрузки, вызывающие утомление. Кроме мышечной слабости отмечаются симптомы повышенной мышечной возбудимости с миотоническими феноменами.

Лечение. Во время приступа вводят 40 мл 40% раствора глюкозы внутривенно вместе с инсулином подкожно; 20 мл 10% раствора хлорида кальция внутривенно. Диета с повышенным содержанием углеводов, поваренной соли, ограниченным количеством калия.

Течение. Все формы пароксизмальных миоплегий медленно прогрессируют. Прогноз при своевременно поставленном диагнозе, проведении экстренных мероприятий и дифференцированной медикаментозной терапии благоприятный.

Диагностика и дифференциальный диагноз. Диагноз строится на основании клинической картины, данных лабораторного биохимического исследования (снижение биоэлектрической активности мышц) и молекулярно-генетического анализа. Дифференцировать заболевание следует от миоплегий, развивающихся в результате первичных эндокринных заболеваний - тиреотоксикоза, болезни Кона (первичный гиперальдостеронизм), болезни Аддисона и др.

МИОТОНИИ

Миотонии - гетерогенная группа нервно-мышечных заболеваний, объединенная общим характерным клиническим комплексом нарушений мышечного тонуса, проявляющимся затруднением расслабления мышц после активного сокращения. Причины развития миотоний разные: врожденная миотония относится в группе однонуклеотидных мутаций, в то время как в основе дистрофической миотонии лежит экспансия тринуклеотидных повторов.

Врожденная миотония (болезнь Лейдена-Томсена-Беккера). Заболевание впервые описано Лейденом в 1874 г. Томсен в 1876 г. обратил внимание на наследственную природу болезни на примере своей семьи (дети и многие родственники - 20 членов его семьи в 4 поколениях страдали миотонией). Частота 0,3 - 0,7 на 100.000 населения. Наследуется по аутосомно-доминантному (вариант Томсена), реже аутосомно-рецессивному (вариант Беккера) типам с локализацией генетического дефекта на длинном плече 7 хромосомы (7q35). Молекулярно-генетический дефект удается картировать примерно в 30% случаев, и к

настоящему времени установлено более 40 мутаций, распределяющихся приблизительно равномерно по всему гену. Мутации приводят к изменению проницаемости ионных каналов, отвечающих за проникновение хлора в миоцит. Вследствие этого происходит накопление K^+ внутри клетки, что приводит к нарушению скорости де- и реполяризации мембраны миоцита и повышению возбудимости сарколеммы, что клинически проявляется повышением мышечного тонуса.

Клинические проявления. Первые симптомы заболевания проявляются преимущественно в возрасте 8-15 лет. Ведущими признаками являются миотонические спазмы - затруднения расслабления мышц после активного напряжения. Миотонические спазмы локализуются в различных группах мышц, чаще в мышцах кисти, ног, жевательных мышцах и круговых мышцах глаза. Сильное сжатие пальцев кисти, длительное статическое напряжение ног, смыкание челюстей, зажмуривание глаз вызывают тонические спазмы. Фаза расслабления мышц задерживается на продолжительное время, и больные не в состоянии быстро разжать кисти, изменить положение ног, открыть рот, глаза. Повторные движения уменьшают миотонические спазмы (симптом «вработывания»). Повышение механической возбудимости мышц определяется с помощью специальных приемов: при ударе неврологическим молоточком по возвышению 1-го пальца происходит приведение его к кисти (от нескольких секунд до минуты) - «симптом большого пальца», при ударе перкуссионным молоточком по языку на нем появляется ямка, перетяжка - «симптом языка». Внешний вид больных своеобразен: вследствие диффузных гипертрофий различных мышц они напоминают профессиональных атлетов. При пальпации мышцы плотные, твердые, однако объективно мышечная сила снижена. Сухожильные рефлексы нормальны, в тяжелых случаях - снижены. Болезнь медленно прогрессирует. Трудоспособность сохраняется в течение длительного времени.

Диагностика и дифференциальный диагноз. Диагноз строится на основании особенностей клинической картины (атлетический тип телосложения, диффузные гипертрофии мышц, миотонический синдром), данных глобальной электромиографии (миотоническая реакция) и молекулярно-генетического анализа. Дифференцировать заболевание следует от других форм миотоний, иногда - от псевдогипертрофических форм прогрессирующих мышечных дистрофий.

Лечение. При редких приступах лечение ограничивается лечебной гимнастикой и физиотерапией. У больных с частыми приступами назначают дифенин (по 0,1-0,2 г 3 раза в день курсами по 2-3 недели), диакарб (по 0,125 г 2 раза в день в течение 2-3 недель), препараты кальция (внутривенно 10 % раствор хлорида кальция по 10 мл или глюконат кальция внутримышечно), новокаиномид (по 200 мг 2 раза в день).

Дистрофическая миотония Россолимо-Штейнерта-Куршмана. Заболевание описано Г.И. Россолимо в 1901 г., Штейнертом и Куршманом в 1912 г. Частота 2,5–5,0 на 100.000 населения. Наследуется по аутосомно-доминантному типу и относится к группе болезней динамических мутаций, характеризующихся увеличением числа (экспансией) тринуклеотидных повторов. Кроме дистрофической миотонии в эту группу заболеваний входят синдром нестабильной X-хромосомы, бульбо-спинальная атрофия Кеннеди, хорея Гентингтона, атаксия Фридрейха и спино-мозжечковые атаксии, включая атаксию Пьера-Мари. Для всей этой группы заболеваний, и для миотонии в частности, характерно увеличение числа повторов в последующих поколениях, что приводит к более раннему началу и тяжелому течению заболевания (феномен антиципации).

Развитие дистрофической миотонии обусловлено мутацией на длинном плече 19 хромосомы (19q13.2-13.3). При мутации отмечается экспансия тринуклеотидных повторов (цитозин-тимин-гуанин - CTG) в нетранслируемой области гена, отвечающего за выработку протеинкиназы, которая, как предполагается, участвует в фосфорилировании миотонина. В норме количество CTG повторов составляет от 5 до 40. Наличие 50-70 повторов

рассматривается как предмутация; это состояние крайне нестабильно и сопровождается высоким риском развития болезни в последующем поколении, особенно если патологический ген получен от матери. Количество повторов свыше 80-90 приводит к развитию болезни.

Патоморфология. Методом световой микроскопии обнаруживают сочетание атрофированных и гипертрофированных мышечных волокон, разрастание соединительной ткани, замещение мышечной ткани жировой и соединительной. При электронной микроскопии определяются изменение размеров митохондрий, деструкции миофибриллярного аппарата, саркоплазматической сети.

Клинические проявления. Характерно сочетание миотонических, миопатических, нейроэндокринных и сердечно-сосудистых нарушений. Первые признаки заболевания проявляются в 10-20 лет. Миотонический симптомокомплекс, как и при врожденной миотонии Томсена, проявляется миотоническими спазмами, повышенной механической возбудимостью. Степень выраженности миотонического феномена в поздних стадиях болезни может ослабевать. Миопатический синдром характеризуется патологической мышечной утомляемостью, слабостью, мышечными атрофиями, которые локализуются преимущественно в мышцах лица, шеи, дистальных отделов конечностей. Развиваются атрофии с преимущественным вовлечением мышц лица и конечностей. Обращают на себя внимание гипотрофии височных и жевательных мышц, частичное опущение век, атрофии в дистальных отделах конечностей. Типичны «выеденные» стопы, «обезьяньи» кисти. Мышечный тонус снижен, сухожильные рефлексы рано угасают. Нейроэндокринные расстройства многообразны. Наиболее выражены изменения в гонадах. У мужчин часто наблюдаются крипторхизм, снижение либидо, импотенция, у женщин - нарушения менструального цикла. У многих больных отмечаются раннее облысение, истончение и сухость кожи, катаракта. Сердечно-сосудистые расстройства представлены полной или частичной блокадой ножек пучка Гиса, низким вольтажом на ЭКГ, аритмиями.

Диагностика и дифференциальный диагноз. Диагноз ставится на основании особенностей клиники (сочетание миотонических, миопатических, нейроэндокринных, сердечно-сосудистых нарушений), результатов электромиографии (миотоническая реакция), биохимического исследования крови (инсулинорезистентность) и молекулярно-генетического анализа. Дифференцировать заболевание следует от врожденной миотонии Томсена, других миотонических форм, прогрессирующих мышечных дистрофий - дистальной миопатии, нервальной амиотрофии.

Лечение. Как и при врожденной миотонии, положительный эффект дают дифенин, диакарб. Показано применение анаболических стероидов (ретаболил, неробол, метиландростендиол). В диете следует уменьшить содержание калия.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ АТАКСИИ

Нарушение статики и целенаправленных движений в связи с расстройством согласованности работы мышц агонистов и антагонистов и проявляющееся дисметрией и несоразмерностью движений называется атаксией.

Для поддержания ходьбы и равновесия необходима согласованная работа вестибулярной, проприоцептивной, зрительной, пирамидной, экстрапирамидной и мозжечковой систем. Неустойчивость и атаксия могут развиваться вследствие поражения всех перечисленных выше систем при различных заболеваниях.

Среди причин атаксий особо выделяется группа наследственных атаксий, которые представляют клинически и генетически гетерогенную группу заболеваний, характеризующуюся нарушением координации движений, вследствие преимущественного поражения мозжечковых и/или сенсорных систем.

При разных формах атаксий в процесс в различной комбинации могут вовлекаться клетки Пуркинье в коре мозжечка, ядра мозжечка, ядра ствола мозга, пути глубокой чувствительности, спиноталамические и спиноцеребеллярные тракты, также могут поражаться периферические нервы, спинальные ядра, базальные ганглии и другие структуры нервной системы.

Классификация. Учение о систематизации наследственных атаксий имеет более чем 100-летнюю историю. «Исходной точкой» явилось выделение семейной спинальной формы - атаксии Фридрейха и наследственной мозжечковой формы - атаксии Пьера Мари, которые отличаются друг от друга типом наследования и топикой дегенеративных изменений в нервной системе. Следующим важным этапом в разработке классификации стало использование в качестве значимых классификационных признаков, кроме морфологических изменений, особенностей клинической картины и типа наследования. В последнее десятилетие было открыто большое число генов и хромосомных локусов этих заболеваний, что позволило разработать геномный принцип классификации, предполагающий установление взаимосвязи между конкретной клинической формой и мутацией в определенном гене. В последние годы становится возможным функциональный подход к систематизации наследственных атаксий. Принципиальная возможность такого подхода связана с идентификацией первичных продуктов мутантных генов и раскрытием эффекта тех или иных мутаций на белковом уровне.

В основе генетических изменений при большинстве наследственных атаксий лежит экспансия тринуклеотидных повторов. Эта группа заболеваний имеет ряд объединяющих их клинико-генетических характеристик:

- Обратная корреляция между степенью экспансии и возрастом манифестации симптомов болезни.
- Прямая взаимосвязь между степенью экспансии повторов и тяжестью клинических проявлений.
- Феномен антиципации – появление все более тяжелых и ранних случаев болезни в каждом последующем поколении, что обусловлено нестабильностью повтора и нарастанием его длины при передаче мутантного гена от родителя к потомкам.
- Эффект «отцовской передачи» – манифестация более ранних и более тяжелых случаев болезни у потомков больного отца.

АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНЫЕ АТАКСИИ

К этой группе относятся разнообразные атактические синдромы, наследующиеся по аутосомно-доминантному типу и манифестирующие обычно в зрелом возрасте (как правило, после 20-30 лет). В абсолютном большинстве случаев эта группа заболеваний характеризуется неуклонно прогрессирующим течением и развитием атрофических изменений в мозжечке и в других отделах головного и спинного мозга. Кроме прогрессирующих аутосомно-доминантных спиноцеребеллярных атаксий в эту группу также включаются некоторые другие редкие формы поздних доминантных атаксий (эпизодические атаксии, атактические формы церебральных амилоидозов и др.).

Прогрессирующие аутосомно-доминантные спиноцеребеллярные атаксии – генетически гетерогенная группа нейродегенеративных заболеваний, общей характеристикой которых является прогрессирующее расстройство координации движений, возникающее обычно после 20-30 лет и обусловленное дегенерацией афферентных и эфферентных мозжечковых систем. Различным формам прогрессирующих аутосомно-доминантных спиноцеребеллярных атаксий свойственен свой особый паттерн дополнительного вовлечения в дегенеративный процесс определенных отделов центральной и периферической нервной системы и экстракраниальных органов, что обуславливает их выраженный фенотипический полиморфизм.

Эпидемиология. Распространенность спинно-мозжечковых атаксий составляет 4-7 случаев на 100.000 населения. Особая ситуация характерна для Якутии: чрезвычайно высокая распространенность наследственных атаксий в данном регионе, достигающая 30 случаев на 100.000 населения, связана исключительно с аутосомно-доминантной спиноцеребеллярной атаксией 1-го типа.

В настоящее время все доминантные спиноцеребеллярные атаксии подразделяются на отдельные нозологические единицы с помощью ДНК-диагностики. К началу 2006 года установлено 27 хромосомных локусов, связанных с прогрессирующими аутосомно-доминантными спиноцеребеллярными атаксиями, а для 14 форм идентифицированы мутантные гены и их белковые продукты. При большинстве аутосомно-доминантных атаксий первичный генетический дефект носит характер экспансии тринуклеотидных повторов. В основном - это увеличение количества CAG-триплетов (цитозин-аденин-гуанин), которые кодируют аминокислоту глутамин, что приводит к удлинению полиглутаминового участка в составе соответствующего белка. Таким образом, большинство молекулярных форм аутосомно-доминантных атаксий относятся к классу полиглутаминовых болезней.

Морфологически выявляется дегенерация афферентных и эфферентных систем мозжечка, коры мозжечка (утрата клеток Пуркинье, в меньшей степени - гранулярных клеток) и демиелинизация белого вещества с дегенерацией верхних, средних и нижних ножек мозжечка, поражение зубчатого и других ядер мозжечка, вовлечение в процесс структур ствола головного мозга и др.

Клиническая картина каждой формы в значительной степени определяется генетическим дефектом, лежащим в основе болезни. Первыми симптомами, как правило, бывают неловкость и неустойчивость при быстрой ходьбе и беге, появляющиеся в возрасте после 20-25 лет. Спустя несколько лет постепенно развивается развернутый атактический синдром. Наряду с неустойчивостью и падениями при ходьбе при большинстве форм аутосомно-доминантных атаксий спустя 3-5 лет от начала болезни присоединяются неловкость и нарушение координации в руках, интенционный тремор конечностей, появляются затруднения в самообслуживании. Достаточно рано появляются расстройства речи, которые чаще всего носят смешанный характер.

Клинически возможно выделение трех основных вариантов течения (А.Е. Harding). Первый вариант включает сочетание симптомов поражения мозжечка с относительно частым присоединением в разных комбинациях экстрапирамидных расстройств, снижения интеллекта, офтальмоплегии и атрофии зрительных нервов. Для второго варианта характерно сочетание мозжечковых симптомов с прогрессирующей дистрофией сетчатки в макулярной области. Кроме этого возможно присоединение экстрапирамидных расстройств, деменции, офтальмоплегии. Третий вариант характеризуется только клиникой поражения мозжечка.

Темп прогрессирования аутосомно-доминантных атаксий является чрезвычайно переменным. При некоторых формах наблюдается весьма длительное течение, с медленным нарастанием симптоматики на протяжении 3-4-десятилетий. Напротив, в других случаях может наблюдаться достаточно быстрое, даже подострое течение процесса, приводящее к неблагоприятному исходу уже спустя несколько лет от момента появления первых симптомов.

При всех формах спиноцеребеллярных атаксий по мере прогрессирования болезни, на ее поздней стадии, пациенты постепенно перестают ходить и обслуживать себя, становятся прикованными к креслу или кровати, наступает глубокая инвалидизация, развивается кахексия. В большинстве случаев смерть наступает от инфекционных осложнений, аспирационной пневмонии на фоне бульбарных расстройств.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Большое значение в постановке диагноза имеют анамнестические и клинические данные. Важным методом обследования является нейровизуализация головного мозга. На МРТ выявляется атрофия полушарий и/или червя

мозжечка. Кроме этого, определяются атрофические изменения в области ствола головного мозга, иногда – подкорковых структур, расширение субарахноидальных пространств соответствующих отделов задней черепной ямки с уменьшением объема мозжечка и др. Однако основным методом для уточнения формы атаксии, а ряде случаев для отграничения от других заболеваний, протекающих с синдромом мозжечковой атаксии, является ДНК диагностика.

Аутосомно-доминантные спиноцеребеллярные атаксии необходимо дифференцировать с большим числом заболеваний, которые могут проявляться, кроме прочих симптомов, нарушением координации движений. Наиболее часто проводится дифференциальный диагноз со следующими заболеваниями: рассеянный склероз, хроническая недостаточность кровообращения в вертебробазилярной системе, аномалии развития кранио-вертебральной области, объемный процесс задней черепной ямки, нормотензивная гидроцефалия, нейросифилис, нейроСПИД, лейкодистрофии, ганглиозидозы, дефицит витаминов E, B₁₂, фолиевой кислоты и др.

Лечение прогрессирующих аутосомно-доминантных спиноцеребеллярных атаксий до настоящего времени остается нерешенной задачей и носит главным образом симптоматический характер. Около 10 лет назад появились первые сообщения о благоприятном эффекте применения амантадина при различных формах мозжечковых дегенераций. Данный препарат в дозе 200 мг/сутки может способствовать замедлению прогрессирования болезни, особенно на ее начальной стадии.

Учитывая холинэргическую недостаточность в головном мозге при наследственных атаксиях, оправдано лечение препаратами, повышающими активность центральных холинэргических процессов. Наибольшее распространение получили физиологический предшественник ацетилхолина – холин, современный препарат данного ряда холин - альфосцерат (глиатилин), а также антихолинэстеразные средства центрального действия.

Для уменьшения выраженности тремора может назначаться неселективный β -адреноблокатор анаприлин в дозе 20-80 мг в день под контролем частоты пульса и АД.

Комплексное лечение аутосомно-доминантных атаксий должно включать применение витаминов группы B, эссенциале, ноотропных препаратов, церебролизина. Большое значение имеют физические методы лечения: массаж, электростимуляция мышц, при спастичности – электрофорез с миорелаксантами; при наличии императивных позывов целесообразно применение электрофореза с атропином на область мочевого пузыря. Особое значение имеет регулярная лечебная физкультура. Новым подходом к реабилитации больных с дегенеративными атаксиями является использование технологии биологической обратной связи. У больных с выраженными гиперкинезами, не поддающимися консервативной коррекции, может быть применено оперативное лечение (стереотаксическая криодеструкция вентролатерального ядра таламуса).

При профилактике аутосомно-доминантных спиноцеребеллярных атаксий особое значение имеет медико-генетическое консультирование отягощенных семей.

ВРОЖДЕННЫЕ НАСЛЕДСТВЕННЫЕ МОЗЖЕЧКОВЫЕ АТАКСИИ

Данная группа наследственных атактических заболеваний характеризуется генетически обусловленным нарушением нормального развития и дифференцировки различных частей мозжечка и, в частности, отдельных клеточных слоев его коры. При наследственных врожденных мозжечковых атаксиях чаще всего наблюдается аутосомно-рецессивный тип наследования болезни; в отдельных семьях заболевание может передаваться по аутосомно-доминантному и X-сцепленному типам.

Клиника. Начальные симптомы мозжечковой атаксии относятся к 1-му году жизни и могут оставаться незамеченными на фоне общего отставания в двигательном развитии ребенка и запаздывании формирования сидения, стояния и ходьбы. Иногда имеют место нарушения

глотания и трудности с вскармливанием. Дети начинают ходить (с большим трудом, пошатыванием, частыми падениями) в возрасте 2-5 лет. Может быть задержка развития речевых навыков. Выявляется интенционный тремор, рано появляется тремор головы, осцилляции туловища в положении сидя. При попытке ребенка фиксировать взгляд можно отметить нистагм. Характерно нарушение равновесия - невозможность поддержания вертикальной позы туловища и повторные падения больного назад без попыток совершить при этом 1-2 шага назад или реализовать иные компенсаторные приемы. Обычно к концу 1-го десятилетия жизни состояние больного стабилизируется. Непрогрессирующий характер мозжечкового синдрома является одной из наиболее характерных особенностей большинства форм врожденных наследственных атаксий.

Дополнительная симптоматика при врожденных мозжечковых атаксиях вариабельна: задержка психического развития, дизартрия или полное отсутствие речи, глазодвигательные и зрачковые нарушения, атрофия зрительных нервов, глухота, пирамидная симптоматика вплоть до спастической тетраплегии, гидроцефалия, эпилептические приступы, хореоатетоз, задержка роста.

При большинстве форм заболевания отмечается частичная или полная агенезия червя мозжечка. Достаточно характерными являются различные сочетанные аномалии развития головного и спинного мозга – менингомиелоцеле, энцефалоцеле, агенезия мозолистого тела, кисты IV желудочка.

Дифференциальная диагностика. Врожденные формы наследственной гипоплазии мозжечка следует дифференцировать в первую очередь с атактической формой ДЦП. Дифференциальный диагноз с ранними формами прогрессирующих атаксий дегенеративной природы (синдромом Маринеско-Шегрена, атаксией-телеангиэктазией, атаксией Фридрейха, аутосомно-доминантными спиноцеребеллярными атаксиями и др.) основан на характере течения заболевания – неуклонно прогрессирующем при нейродегенеративных формах атаксий и стационарном при врожденных атаксиях. Дифференциальный диагноз проводится также с некоторыми наследственными болезнями обмена, которые могут манифестировать в младенческом возрасте и проявляться, в том числе, и нарушением координации движений.

ДНК-диагностика врожденных наследственных атаксий не получила широкого распространения.

Лечение. При врожденных мозжечковых атаксиях лечение включает главным образом проведение мероприятий, направленных на двигательную и социальную реабилитацию пациентов, их адаптацию к имеющемуся дефекту в течение жизни. Симптоматическое лечение может включать назначение миорелаксантов, противосудорожных препаратов, ноотропов.

БОЛЕЗНЬ ФРИДРЕЙХА

В 1862 году N. Friedreich описал болезнь, впоследствии получившую его имя. Болезнь Фридрейха (или атаксия Фридрейха) – заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, является частой формой наследственных атаксий: распространенность около 2-3 случаев на 100.000 населения. Встречается практически исключительно у белой расы. Ген атаксии Фридрейха картирован на длинном плече 9-й хромосомы в локусе 9q13-21. Этот ген кодирует белок, состоящий из 210 аминокислот и получивший название фратаксин. Мутация в гене фратаксина носит характер экспансии - патологического увеличения числа tandemных тринуклеотидных повторов гуанин-аденин-аденин (GAA). В норме число GAA повторов не превышает 36. У пациентов с атаксией Фридрейха число GAA повторов превышает 60-65.

Атаксия Фридрейха относится к группе митохондриальных болезней. Фратаксин депонирует и выводит железо из митохондрий, участвует в синтезе Fe-S-кластеров и защищает нейроны от окислительного повреждения. Фратаксин синтезируется в цитоплазме и далее транспортируется в митохондрии, где регулирует транспорт железа. Функциональная

недостаточность фратаксина приводит к накоплению железа внутри митохондрий, что увеличивает выработку свободных радикалов и снижает способность митохондрий эффективно осуществлять окислительное фосфорилирование. Вследствие этого снижается синтез АТФ, развивается дисфункция и необратимое повреждение клетки в условиях системного энергетического дефицита.

Патоморфология. Морфологически при атаксии Фридрейха отмечается преимущественное вовлечение задних канатиков спинного мозга, наиболее выраженное в люмбосакральных отделах; также заметны изменения в задних корешках спинного мозга. В ряде случаев определяется комбинированная атрофия нервных волокон и демиелинизация пучков Голля и Бурдаха, бокового пирамидного и дорсального спиноцеребеллярного трактов. Кроме нервной системы поражаются другие органы. В миокарде выявляется гипертрофия кардиомиоцитов, интерстициальный фиброз, жировая дистрофия; в поджелудочной железе – разрежение ткани островков Лангерганса; в сетчатой оболочке – дегенерация. Изменения в костной системе представлены укорочением стопы и ее высоким сводом.

Клиническая картина атаксии Фридрейха складывается из комбинации симптомов: сочетанное поражение ЦНС, сердечной мышцы, эндокринной системы, органа зрения, костной системы (таблица 1).

Таблица 1

Экстраневральные проявления болезни Фридрейха

Миокард	Гипертрофическая кардиомиопатия; различные изменения на ЭКГ (деформация зубца Р, инверсия зубца Т)
Эндокринная система	Сахарный диабет, гипогонадизм, низкорослость
Орган зрения	Атрофия зрительных нервов, катаракта, пигментный ретинит
Костная система	Кифосколиоз, «стопа Фридрейха», деформация кисти.

Диагностика и дифференциальная диагностика

Клинически диагноз болезни Фридрейха ставится на основании следующих клинических критериев: 1) аутосомно-рецессивное наследование; 2) начало заболевания в возрасте до 25 лет; 3) прогрессирующая атаксия преимущественно вследствие поражения задних канатиков; 4) дизартрия; 5) сухожильная арефлексия; 6) утрата глубокой чувствительности в дистальных отделах конечностей; 7) аксональная сенсорная нейропатия; 8) изменения на ЭКГ; 9) изменения костей с развитием стопы Фридрейха.

Большое диагностическое значение имеют данные нейрофизиологического обследования, которые играют важную роль для отбора больных, подлежащих ДНК - диагностике. При проведении ЭНМГ у большинства больных выявляется характерный паттерн: признаки сенсорной, преимущественно аксональной полинейропатии при относительной сохранности проведения импульсов по двигательным волокнам периферических нервов. Наиболее характерно для данной формы атаксии - выраженное и раннее нарушение соматосенсорных вызванных потенциалов.

На МРТ уже на достаточно ранней стадии болезни может быть выявлено уменьшение поперечного размера спинного мозга, в том числе атрофические изменения задних канатиков. Мозжечок длительное время остается относительно сохранным, однако на поздней стадии визуализируются умеренные атрофические изменения червя и полушарий.

Атаксию Фридрейха необходимо дифференцировать с клинически весьма сходной формой наследственной аутосомно-рецессивной атаксии вследствие недостаточности витамина Е, так называемым «синдромом AVED». Для диагностики этого состояния необходимо определить содержание витамина Е в крови, исследовать липидный профиль крови и мазок крови на наличие акантоцитов (эритроцитов с измененной «звездчатой» мембраной). Также следует исключать разнообразные обменные заболевания, наследуемые по аутосомно-рецессивному типу и нередко характеризующиеся развитием спиноцереbellарной атаксии (ганглиозидозы, галактосиалидоз, болезнь Краббе, поздний вариант болезни Нимана-Пика). Также атаксию Фридрейха необходимо дифференцировать от рассеянного склероза. Для последнего не характерны сухожильная арефлексия, мышечная гипотония, амиотрофии, кардиомиопатия и другие экстраневральные проявления. В свою очередь, при атаксии Фридрейха отсутствуют ремиссии в течение заболевания, очаговые изменения в веществе головного и спинного мозга, выявляемые при МРТ томографии у больных с рассеянным склерозом.

Окончательное заключение о наличии у обследуемого атаксии Фридрейха может быть сделано только на основании прямой ДНК-диагностики и выявления мутации в гене FRDA. Согласно современным представлениям, исследование гена FRDA показано:

- Во всех случаях ранних идиопатических атаксий, если причина болезни не ясна и не может быть исключен аутосомно-рецессивный тип наследования;
- В случаях атаксий дегенеративной природы с четким аутосомно-рецессивным наследованием – независимо от возраста дебюта заболевания;
- В случаях спорадических атаксий дегенеративной природы (независимо от возраста) – при наличии в клинической картине отдельных симптомов, свойственных атаксии Фридрейха (например, кардиомиопатии, нарушение глубокой чувствительности).

Прямая ДНК-диагностика предполагает непосредственное обнаружение экспансии тринуклеотидных GAA-повторов в соответствующем участке гена FRDA.

Лечение. В настоящее время появляется все больше возможностей превентивной терапии. Центральное место в ее разработках занимают препараты митохондриального ряда, антиоксиданты, хелатные соединения, способствующие уменьшению накопления железа в митохондриях. Особо важную роль играют препараты янтарной кислоты, при окислении которой конечный уровень макроэргических соединений значительно превышает таковой при окислении НАД-зависимых субстратов. Напротив, применение известного «классического» антиоксиданта – аскорбиновой кислоты при атаксии Фридрейха не рекомендуется, поскольку в экспериментах *in vitro* было установлено, что она может приводить к образованию токсичных форм «патогенетически значимого» при атаксии Фридрейха иона железа.

Обычно также назначают препараты, улучшающие метаболизм миокарда: рибоксин, кокарбоксилазу, предуктал и др. Рекомендуется диетическое сбалансированное питание с уменьшенным содержанием углеводов до 10 г/кг (вариант диеты № 9).

Большое значение при атаксии Фридрейха имеют физические методы лечения: лечебная физкультура с координаторно-вестибулярным комплексом упражнений, массаж, парафин (озокерит), специальная ортопедическая обувь. При парезах – электростимуляция мышц, при спастичности – электрофорез с миорелаксантами. Одним из современных методов лечения является компьютерная стабилография с использованием методов зрительной обратной связи.

АТАКСИЯ ВСЛЕДСТВИЕ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА Е

Это - редкое заболевание, которое наблюдается главным образом в странах Средиземноморского региона. Ее развитие обусловлено генетическим дефектом, расположенным на длинном плече 8ой хромосомы (локус 8q13). Клиническая картина болезни весьма напоминает "классический" фенотип атаксии Фридрейха. В отличие от атаксии

Фридрейха значительно реже встречаются экстраневральные проявления. Решающий метод диагностики – анализ содержания витамина Е в сыворотке крови (определяется снижение уровня витамина Е). Лечение предполагает назначение больным витамина Е в суточной дозе 5-10 мг/кг массы, что приводит к нормализации его уровня в крови и компенсирует его дефицит в тканях. Если терапия начата достаточно рано, может быть достигнуто существенное уменьшение выраженности неврологической симптоматики, а также полное предотвращение дальнейшего прогрессирования болезни.

Х СЦЕПЛЕННЫЕ РЕЦЕССИВНЫЕ АТАКСИИ

В соответствии с Х сцепленным рецессивным наследованием заболевание развивается только у лиц мужского пола – носителей единственной копии Х хромосомы, у женщин – гетерозиготных носительниц мутации заболевание обычно не проявляется. С учетом небольшого размера семей в современном обществе, большинство случаев этих заболеваний являются спорадическими, что значительно затрудняет адекватную клиническую диагностику.

Синдром FXTAS (Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome) – связанное с возрастом дегенеративное заболевание, описанное в 2001 г. Оно может развиваться у мужчин пожилого возраста, являющихся носителями «мутантного» аллеля гена FMR1. Полагают, что с возрастом пенетрантность этого аллеля увеличивается и в возрастной группе старше 80 лет может достигать 75%. Ген данного заболевания - FMR1 содержит в своей 5'- области тандемную последовательность тринуклеотидных повторов CGG. В норме число копий CGG в указанном участке гена не превышает 40. Если количество повторов составляет 50-200 - это отражает «премутацию». Данное состояние характеризуется высокой степенью нестабильности и может в следующем поколении претерпевать дальнейшую экспансию и переходить в «полную» мутацию, при которой число CGG повторов будет больше 200.

Клиническая картина синдрома FXTAS достаточно вариабельна. Чаще всего при этом заболевании у мужчин в возрасте 50-70 лет развиваются прогрессирующий интенционный тремор, нарастающие расстройства ходьбы атактического типа, дисметрия и мозжечковая дизартрия. Характерно, что значительная выраженность интенционного тремора не соответствует более «мягким» проявлениям других мозжечковых симптомов. Примерно у 60% больных синдромом FXTAS развивается паркинсонизм (брадикинезия, ригидность, реже – тремор), особенностью которого являются умеренно выраженные клинические проявления и малая чувствительность к препаратам леводопы. Типичны вегетативные расстройства: недержание мочи, кала, импотенция. В ряде случаев могут быть нарушения памяти, внимания, другие когнитивные нарушения. Может наблюдаться периферическая невропатия со снижением вибрационной и тактильной чувствительности в дистальных отделах конечностей, выпадением ахилловых рефлексов; у части больных отмечаются слабость в проксимальных отделах ног, жгучие боли, либо онемение в ногах и судороги типа крампи. Мужчины и часть женщин могут иметь проявления олигофрении – синдром Мартин-Белл.

Диагноз. Ведущая роль в диагностике синдрома FXTAS принадлежит прямому ДНК-тестированию, что позволяет быстро выявлять носительство мутации уже на доклинической стадии. Большое диагностическое значение имеет МРТ головного мозга. Практически у всех больных выявляются довольно характерные изменения: двусторонние очаги повышенной интенсивности сигнала в режиме T2 в области средних ножек мозжечка, реже – нижних отделов ствола, в комбинации с очагами в прилегающих к средним ножкам глубоких отделах белого вещества полушарий мозжечка, но всегда с сохранностью зубчатых ядер. При ЭНМГ исследовании нередко выявляются признаки аксональной дистальной полинейропатии, реже – вовлечения в процесс мотонейронов спинного мозга.

Дифференциальный диагноз при синдроме FXTAS следует проводить с множественной системной атрофией, паренхиматозной кортикальной мозжечковой атрофией, аутосомно-

доминантными атаксиями, болезнью Паркинсона и разнообразными нейродегенеративными заболеваниями позднего возраста из группы “паркинсонизм-плюс” (прогрессирующим надъядерным параличом, деменцией с тельцами Леви и др.), болезнью Бинсвангера, болезнью Альцгеймера, болезнью Гентингтона.

Лечение. Специфическое лечение синдрома FXTAS не разработано; в мире до настоящего времени отсутствует систематизированный длительный опыт ведения таких пациентов.

3. Объекты исследования, оборудование, материалы и наглядные пособия

1. Демонстрационные материалы, включенные в обучающую программу (таблицы, схемы);
2. Тесты первого уровня для определения исходного уровня знаний студентов, тесты второго уровня для оценки конечного уровня знаний.
3. Тематические больные.
4. Ситуационные задачи и эталоны ответов к ним.

4. Задание на работу (рабочее задание)

3. Исходный уровень подготовки к занятию (достигается при самостоятельной работе)

Включает знание следующих разделов:

1. Современные представления об организации произвольного движения, анатомо-физиологическое обеспечение функции движения на уровне центральной и периферической нервной системы;
2. Возрастные характеристики развития двигательных функций;
3. Кинестетический анализатор. Обеспечение двигательной функции в нормальных условиях. Пирамидная система: корковые структуры: прецентральная извилина, парацентральная доля, предцентральная область;
4. Проекционные пути, их ход и характер нарушений при поражении на разных уровнях. Значение ассоциативных и комиссуральных связей в реализации двигательного акта;
5. Корково-мышечный путь: строение, функциональное значение. Центральный (верхний) и периферический (нижний) мотонейроны. Кортикоспинальный тракт: его функциональное значение для организации произвольных движений;
6. Особенности двигательных расстройств при поражении структур периферического нейрона. Патология нервно-мышечной передачи. Патология мышечной системы;
7. Рефлекторная дуга: строение и функционирование. Уровни замыкания рефлексов в спинном мозге и стволе мозга, значение в топической диагностике. Поверхностные и глубокие рефлексы, основные патологические рефлексы, защитные спинальные рефлексы. Регуляция мышечного тонуса: спинальная рефлекторная дуга, γ -система. Надсегментарные уровни регуляции мышечного тонуса. Исследование мышечного тонуса. Нейропатофизиологические основы изменения физиологических рефлексов, патологических пирамидных рефлексов, спастичности;
8. Особенности патологии движения, возникающие при поражении кинестетического анализатора на разных уровнях;
9. Центральный и периферический парезы: изменения мышечного тонуса и рефлексов, трофики мышц. Клинические особенности поражения корково-мышечного пути на разных уровнях: головной мозг (прецентральная извилина, лучистый венец, внутренняя капсула, ствол мозга), спинной мозг (боковой канатик, передний рог), передний корешок, сплетение,

периферический нерв, нервно-мышечный синапс, мышца;

10. Роль других анализаторов в организации и контроле движения и нарушения двигательной сферы при их поражении;

11. Параклинические методы исследования: электромиография, электронейромиография (исследование скорости проведения по двигательным волокнам периферических нервов), магнитная стимуляция с определением моторных потенциалов, исследование уровня креатинфосфокиназы в сыворотке крови, биопсия мышц и нервов.

12. Знать особенности исследования двигательной сферы в состояниях измененного сознания и комы.

4.2. В процессе занятия студент:

1. Проводит расспрос для выявления жалоб и анамнестических, в том числе генеалогических данных, при патологии двигательной сферы: мышечной слабости, неловкости, изменение объема, силы и темпа произвольных движений;
2. Исследует статус: определяет наличие стигм дизэмбриогенеза, распределяет их по системам органов, устанавливает их этиопатогенетические связи с возможными генетическими (наследственно обусловленными и спонтанно возникшими) механизмами.
3. Определяет объем и последовательность проведения уточняющих дополнительных и параклинических методов диагностики.
4. Проводит оценку результатов дополнительного обследования и выявленных нарушений.
5. Формулирует синдромологический диагноз.
6. Определяет прогноз.
7. Оценивает и формулирует возможности терапевтического воздействия, определяет объем и характер реабилитационных мероприятий.
8. Оценивает прогноз из возможной эффективности.

В процессе занятия студент должен:

Уметь: собрать анамнез и клинически правильно оценить нарушения в различных системах организма с возможной генетической этиологией. Усвоить последовательность и методики клинического обследования. Провести анализ полученных данных и сформулировать синдромологический диагноз.

Овладеть: приемами выявления стигм дизэмбриогенеза.

4.3. В конце занятия студент отвечает на вопросы по теме занятия, решает тесты 2 уровня, типовые задачи по теме.

5. ЭТАПЫ ЗАНЯТИЯ

I Этап. Проверка исходного уровня знаний студентов проводится с помощью тестов 1-го уровня в форме письменного ответа на конкретные вопросы по теме.

II Этап. Разбор основных положений темы (характерные жалобы больных, механизм их возникновения, особенности анамнеза, клинические методы исследования). Устный опрос, ответы на вопросы самоконтроля.

III Этап. Клинический разбор больного. Выявление и детализация жалоб больного, сбор анамнеза. Общий осмотр больного и выявление характерных проявлений генетических аномалий.

IV Этап. Работа студентов с тематическими больными (1:1), отработка практических умений. Преподаватель поочередно контролирует студентов.

V Этап. Контроль конечного уровня знаний студентов осуществляется с помощью тестов второго уровня и решения клинических задач.

В заключение занятия выставляется оценка, дается домашнее задание с установкой основной цели и указывается литература, необходимая для подготовки.

6. Содержание отчета

Карта генеалогического анализа пациента, ответы на вопросы и тесты 2 уровня, решение клинических задач

Вопросы к занятию по теме 2

ЗАДАЧА 2

У мальчика с 3 лет жизни стало отмечаться отставание в моторном развитии. Появилась слабость мышц тазового пояса, бедер, возникла «утиная походка». Позднее присоединилась слабость мышц плечевого пояса. К 10 годам стал с трудом передвигаться, особенно сложно подниматься по лестнице. При осмотре: грудная клетка уплощена, сколиоз грудного отдела позвоночника, поясничный лордоз, формируются «крыловидные лопатки», отмечается слабость проксимальных отделов рук, дыхательной мускулатуры, псевдогипертрофии икроножных мышц. Фибриллярные подергивания отсутствуют. Чувствительность сохранена. Признаки кардиомиопатия на ЭКГ. Интеллект снижен. В сыворотке крови в многократно увеличено содержание КФК. На ЭМГ выявляются изменения, характерные для первичного мышечного заболевания.

Поставьте диагноз.

Какие дополнительные методы обследования необходимо провести для уточнения диагноза?

Какой тип наследования заболевания?

ОТВЕТ:

Прогрессирующая мышечная дистрофия, форма Дюшенна.

Диагноз уточняется при помощи ДНК диагностики.

Заболевание передается по сцепленному с X-хромосомой типу, нарушается продукция дистрофина - белка в мембране мышечных клеток.

ЗАДАЧА 2

У больного с 16 летнего возраста возникла и неуклонно прогрессирует слабость в мышцах: стало трудно подниматься по лестнице, вставать из положения на корточках (опирается на бедра, «карабкается по себе» или опирается за стоящие рядом предметы), появилась «утиная походка». Через несколько лет после начала заболевания стала отмечаться нарастающая слабость в проксимальных отделах рук. При осмотре обращают на себя внимание следующие симптомы: затруднено поднятие рук выше горизонтали (не может причесаться), «крыловидные лопатки» (атрофии передних зубчатых мышц). Из-за слабости трапецевидных мышц - симптом «свободных надплечий». Ограничен объем активных и пассивных движений. Низкие коленные рефлексы, рефлексы с двуглавой и трехглавой мышц плеча. Атрофии, локализующиеся преимущественно в проксимальных группах мышц верхних и нижних конечностей. Из-за атрофии мышц спины и брюшной стенки - «лягушачий живот». Усилен поясничный лордоз, появилась «осиная талия». Мышцы лица не страдают. Фибриллярные и фасцикулярные подергивания отсутствуют. Как проявление эндокринной патологии - ожирение и вегетативная дистония. При биохимическом исследовании крови - умеренное повышение КФК. На ЭМГ - изменения, характерные для первичного поражения мышц.

Поставьте диагноз.

Какие дополнительные методы обследования необходимо провести для уточнения диагноза?

ОТВЕТ:

Конечностно-поясная форма прогрессирующей мышечной дистрофии.

Диагноз уточняется при помощи ДНК диагностики.

ЗАДАЧА 3

У больного в возрасте 25 лет стали отмечаться слабость и прогрессирующая гипотрофия мышц лица и плечевого пояса. При осмотре отмечаются гипомимичное лицо («лицо сфинкса»), нарушение движений губами, не может сложить губы трубочкой, не может свистеть, при смехе ротовая щель приобретает горизонтальное положение (углы рта не поднимаются - «поперечный смех»), глазные щели неплотно смыкаются, лоб не наморщивает («полированный лоб»), губы - оттопыренные («губы тапира»). Мышцы верхнего плечевого пояса - гипотрофичны, сухожильные рефлексы снижены. Интеллект сохранен. Креатин-креатининовый обмен нарушен умеренно. На ЭМГ - признаки первичного поражения мышц.

Поставьте диагноз.

Какие дополнительные методы обследования необходимо провести для уточнения диагноза?

Какой тип наследования?

ОТВЕТ:

Лице-лопаточно-плечевая прогрессирующая мышечная дистрофия Ландузи-Дежерина.

Диагноз уточняется при помощи ДНК диагностики.

ЗАДАЧА 4

У ребенка через 2 года после рождения появилась и прогрессирует слабость мышц; вначале движения ограничены в ногах, затем в туловище. Слабость симметрично и постепенно охватывает мышцы плечевого пояса, верхних конечностей, шеи. Характерна «лягушачья поза» (ноги разведены и ротированы наружу). Вследствие гипотонии и атрофии мышц развивается синдром «вялого ребенка». Отмечаются фасцикуляции в мышцах конечностей. Экскурсия дыхательных мышц уменьшена. Сухожильные и периостальные рефлексы снижены. На ЭМГ - «ритм частотола». Уровень КФК - нормальный. Летальный исход наступил через 5 лет после начала заболевания из-за пневмонии вследствие пареза межреберных мышц и диафрагмы.

Поставьте диагноз.

Какие дополнительные методы обследования необходимо провести для уточнения диагноза?

Какой тип наследования?

ОТВЕТ:

Спинальная амиотрофия.

Диагноз уточняется при помощи ДНК диагностики.

Аутосомно-рецессивный наследования тип с локализацией дефекта на длинном плече 5 хромосомы.

ЗАДАЧА 5

У больного в возрасте 35 лет появилось дрожание рук, а затем и ног, которое постепенно нарастает. При выполнении произвольных движений дрожание усиливается, в состоянии покоя - уменьшается, вплоть до полного отсутствия. Через несколько лет гиперкинез распространился на мышцы лица, на мышцы, участвующие в речевом акте, и речь стала скандированной и дрожащей. Кроме указанных симптомов у пациента имеется атаксия, дискоординация, нистагм,

мышечная дистония, пигментация зеленовато-бурого цвета по наружному краю радужки (кольцо Кайзера-Флейшера). Лабораторные исследования: в сыворотке крови снижение содержания церулоплазмينا (ниже 10 ЕД, при норме 25-45 ЕД), гиперкупрурия (до 1.000 мкг/сутки, при норме 150 мкг/сутки); гипераминоцидурия (до 1.000 мг/сутки, при норме 350 мг/сутки). Изменение печеночных проб. На МРТ - расширение желудочков головного мозга и атрофия коры.

Поставьте диагноз.

Какие дополнительные методы обследования необходимо провести для уточнения диагноза?

Какой патогенез заболевания?

Методы лечения.

ОТВЕТ:

Гепатоцеребральная дистрофия.

Диагноз уточняется при помощи ДНК диагностики.

Генетически обусловленное нарушение синтеза церулоплазмينا приводит к повышению концентрации меди в крови, отложению ее в органах и тканях, особенно в роговице (кольцо Кайзера-Флейшера), в головном мозге, в печени, где возникают и прогрессируют дистрофические процессы.

Лечение: выведение избытка меди из организма (Д-пенициллинамин, унитиол, купренил). Дозы подбираются индивидуально и принимаются постоянно. Также назначают препараты, улучшающие функцию печени. Из диеты исключают продукты, содержащие много меди (шоколад, орехи, печень).

ЗАДАЧА 6

Больной 57 лет. Первые симптомы заболевания появились в 45 летнем возрасте, когда стали отмечаться неритмичные, непроизвольные движения в различных мышечных группах, которые усиливались при волнении и исчезали во сне. В начале болезни временно могла подавлять эти насильственные движения и обслуживать себя. Через несколько лет после начала заболевания присоединились нарушения памяти, сузился круг интересов, снизился интеллект. При осмотре: больная из-за гиперкинеза гримасничает, жестикулирует, широко разбрасывает руки, при ходьбе раскачивается, пританцовывает. Из-за гиперкинеза речевой мускулатуры нарушена речь - она стала медленной и неравномерной. Мышечный тонус - дистоничен.

Поставьте диагноз.

Какие дополнительные методы обследования необходимо провести для уточнения диагноза?

Какой тип наследования?

ОТВЕТ:

Хорея Гентингтона.

Диагноз уточняется при помощи ДНК диагностики.

Аутосомно-доминантный, патологический ген в дистальном отделе короткого плеча хромосомы 4.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бадалян Л.О., Темин П.А., Никанорова М.Ю. и др. Ранняя диагностика и лечение больных с прогрессирующими мышечными дистрофиями. Методические рекомендации. М. 1989, 47 с.

2. Бадалян Л.О., Таболин В.А., Вельтищев Ю.Е. Наследственные болезни у детей. М., Медицина, 1971, 367 с.
3. Бочков Н.П. Клиническая генетика. Учебник для ВУЗов. ГЭОТАР-МЕД, М. 2006, 448 с.
4. Вельтищев Ю.Е., Темин П.А. (ред.) Наследственные болезни нервной системы. М., Медицина, 1998, 281 с.
5. Горбунова В.Н. Молекулярные основы медицинской генетики. Интермедика. С.Пб, 1999, 258 с.
6. Горбунова В.Н., Савельева-Васильева Е.А., Красильников В.В. Молекулярная неврология. Интермедика. С.Пб, 2000, 195 с.
7. Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко А.Н. Генетические факторы предрасположенности. В кн. «Рассеянный склероз». Москва, 1997, 33-54 с.
8. Гусев Е.И., Коновалов А.Н. Скворцова В.И. Неврология и нейрохирургия. Учебник для студентов медицинских ВУЗов. ГЭОТАР-Медиа, 2007, том 1, 608 с., 2009, том 2, 420 с.
9. Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е, Блинникова О.Е. Наследственные синдромы и медикогенетическое консультирование: справочник. М. Практика, 1996, 51 с.
10. Корочкин Л.И. Введение в генетику развития. М., Наука 1999, 39 с.
11. Рис Э., Стернберг М. Введение в молекулярную биологию. От клеток к атомам. М., Мир, 2002, 142 с.

Клиническое практическое занятие №21. Нехромосомные болезни. Многофакторные заболевания.

Цель клинического практического занятия и его учебно-целевые задачи.

Цель: Опираясь на знания по генетике, полученные на курсе биологии, основных метаболических систем, изученных на курсе биохимии, и отдельных разделов микробиологии, знаний и навыков клинического обследования больного, полученных при изучении пропедевтики внутренних болезней, сформировать умения, необходимые для выявления и оценки клинических симптомов фенотипических генетических нарушений, помня, что генетически обусловленные синдромы могут проявляться в различные возрастные периоды.

Учебно-целевые задачи:

1. Изучить общую характеристику болезней с наследственной предрасположенностью, механизмы реализации наследственной предрасположенности
2. Овладеть подходами и методами выявления индивидов с повышенным риском развития мультифакториальных заболеваний
3. Изучить генетические механизмы реакций организма человека на воздействие экологических факторов
4. Изучить фенотипические различия, связанные с различной пенетрантностью и экспрессивностью генов, возможностью проявлений мозаичности.

2. Общие положения (теоретические сведения).

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Классификация митохондриальных заболеваний

Атрофия зрительных нервов Лебера (LHON)

Синдром Кернса-Сейра

Синдром Лея (подострая некротизирующая энцефалопатия)

Синдром MELAS

Пероксисомные болезни

Синдром Цельвегера

Болезнь (синдром) Рефсума

Прионные болезни

Болезнь Крейтцфельда — Якоба

Фатальная семейная инсомния

Многофакторные заболевания

Генеалогическая генетика и многофакторные заболевания

Генетическая эпидемиология и многофакторные заболевания

Медицинская генетика и многофакторные заболевания

Артериальная гипертензия

Атеросклероз

Сахарный диабет 2-го типа

Бронхиальная астма

Генетика рассеянного склероза

Эпилепсия

Генетические факторы в развитии цереброваскулярной патологии

НЕХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ

МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ

Митохондриальная медицина — одно из активно развивающихся в последние годы направлений медицинской генетики. Число заболеваний этой группы увеличивается с каждым годом, появляются данные о новых механизмах патогенеза, разрабатываются подходы к лечению и диагностике.

МИТОХОНДРИИ И МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ДНК

Строение и функции митохондрий

Митохондрии — цитоплазматические органеллы, присутствующие во всех эукариотических клетках. В среднем в каждой клетке содержится около 100 митохондрий. Их число зависит от возраста клетки и типа ткани. Больше митохондрий содержат высокоэнергетозависимые ткани: нервные клетки, скелетные мышцы, печень и сердце. Их основная функция связана с окислением органических соединений и использованием освобождающейся при их распаде энергии для синтеза молекул АТФ — основного источника метаболической энергии в клетке. Именно поэтому митохондрии часто называют энергетическими станциями клетки. Кроме того, в них происходят многие другие биохимические процессы: β -окисление жирных кислот, цикл трикарбоновых кислот, некоторые стадии синтеза гема и цикла мочевины. Известно, что митохондрии играют важную роль в процессе старения клеток и апоптотической гибели.

Митохондрии — двумембранные органеллы. Внутренняя мембрана имеет выросты, направленные внутрь органеллы — кристы. На них расположены белковые компоненты комплексов, образующих единую цепь для передачи электронов (дыхательную цепь), на которой происходит образование молекул воды и фосфорилирование АДФ. Дыхательная цепь митохондрий состоит из пяти мультиферментных комплексов, четыре из которых осуществляют непосредственно транспорт электронов по дыхательной цепи, а пятый катализирует синтез АТФ. Комплексы дыхательной цепи митохондрий находятся под двойным генетическим контролем: их субъединицы кодируют как ядерные, так и митохондриальные гены. АТФ-синтаза составляет около 15% всего белка внутренней митохондриальной мембраны. Некоторые авторы рассматривают этот фермент как отдельный ферментный комплекс, осуществляющий сопряжение работы дыхательной цепи митохондрий с процессом синтеза АТФ. Пространство, окружающее внутреннюю мембрану, называют митохондриальным матриксом. Он содержит ферменты цикла Кребса, цикла мочевины, а также ферменты, необходимые для окисления пирувата и жирных кислот. Кроме того, в матриксе находятся несколько десятков копий митохондриальной ДНК (мтДНК), митохондриальные рибосомы и ферменты, участвующие в экспрессии митохондриальных генов.

Геном митохондрий мтДНК человека — двуцепочечная кольцевая молекула, состоящая из 16 569 пар нуклеотидов и кодирующая 13 субъединиц комплексов дыхательной цепи митохондрий, 2 рибосомные РНК (рРНК) и 22 транспортные РНК (тРНК). Интересно, что митохондриальный геном млекопитающих по своей структуре обнаруживает большое сходство с геномом прокариот: митохондриальные гены лишены интронов и транскрибируются с двух промоторов в виде полицистронных информационных РНК. Гены тРНК располагаются между структурными генами, отделяя их друг от друга. Внутренняя и внешняя цепи мтДНК имеют разную плавучую плотность; их обозначают как тяжелую — H-цепь и легкую — L-цепь. Репликация и транскрипция мтДНК человека начинаются в контрольном районе (КР), который состоит из 1122 пар нуклеотидов, в нем сконцентрировано большинство регуляторных последовательностей. Секвенирование индивидуальных мтДНК из разных популяций человека обнаружило высокую степень вариабельности КР: вариабельные позиции сосредоточены в основном на его 5'- и 3'-концах. Гипервариабельные сегменты ГВС-1 (16 000-16 400) и ГВС-II (70-380) составляют в нем примерно 710 пар нуклеотидов.

Репликация митохондриальной ДНК

Синтез Н-цепи происходит по часовой стрелке (начало — в D-петле) вокруг мтДНК. После прохождения генома открывается участок начала репликации для L-цепи и инициируется ее синтез, который проходит в обратном направлении. Основные ферменты, обеспечивающие процесс репликации мтДНК, — митохондриальная полимераза или полимераза γ (POLG), топоизомераза, хеликаза и SSB-белки.

Митохондриальная полимераза γ (POLG) — гетеротример, состоящий из каталитической субъединицы и двух идентичных добавочных субъединиц. Каталитическая субъединица обладает ДНК-полимеразной, 3'-, 5'-эксонуклеазной и лиазной активностью, тогда как добавочная субъединица играет роль фактора связывания с ДНК. Другие компоненты митохондриальной реплисома включают SSB-белки (single-stranded binding proteins), которые стабилизируют участки одноцепочечной ДНК в репликативной вилке, и Twinkle-5'-, 3'-хеликазу, которая раскручивает двойную спираль ДНК перед репликацией. В митохондриях есть также собственные топоизомеразы (TOP1mt, hTOP3a) и ДНК-лигаза. Следует отметить, что репликация мтДНК происходит независимо от деления клетки.

Транскрипция и трансляция митохондриальной ДНК

Синтез первичных матричных РНК происходит в обоих направлениях. В процессе инициации транскрипции задействован транскрипционный фактор (mtTFA), который важен и для репликации мтДНК. Специфическая мтРНК-полимераза, двигаясь вдоль расплетенной цепи, образует полицистронную мРИК. В дальнейшем специфическая эндонуклеаза разрезает полицистронную РНК, высвобождая рибосомальные, транспортные и матричные РНК. Стоит отметить, что мРНК не копируются, но полиаденилируются. Трансляция митохондриальной мРНК происходит на 55S-рибосомах митохондрий, каждая из которых состоит из одной большой (39S) и одной малой (28S) субъединицы. Эти рибосомы содержат меньшее количество рРНК, чем бактериальные или эукариотические рибосомы, но у них больше рибосомальных белков. мтДНК млекопитающих имеет уникальный, отличный от ядерного генетический код, где UGA кодирует триптофан, AUA — метионин, а AGA и AGG служат стоп-кодонами. Процесс трансляции мтДНК подчиняется модифицированному правилу качания кодонов, в результате чего для считывания всех кодонов достаточно лишь 22 тРНК.

Вследствие мутации митохондриальных или ядерных генов нарушается функционирование дыхательных цепей митохондрий, страдает процесс окислительного фосфорилирования.

Классификация митохондриальных болезней (De Vivo D. 1993):

I. Врожденные

1. Дефекты ядерной ДНК: дефекты транспортных субстратов, дефекты субстратов утилизации, дефекты ферментов цикла Кребса, нарушения окислительного фосфорилирования, нарушения в дыхательной цепи, дефекты импорта белков
2. Дефекты митохондриальной ДНК: спорадические р-мутации, точечные мутации структурных генов (mit-мутации), точечные мутации синтетических генов (syn-мутации)
3. Межгеномные дефекты

II. Приобретенные

1. токсины
2. лекарственные препараты
3. старение

Клиническая картина определяется степенью нарушения окислительного фосфорилирования. Основные симптомы митохондриальных болезней связаны с поражением нервной системы, что обусловлено высокой потребностью нервной ткани в энергии. Характерно раннее начало, прогрессирующее течение и вовлечение многих систем. Со стороны ЦНС отмечаются задержка психомоторного развития, деменция, атаксия, миоклонус-эпилепсия, поражения двигательной сферы. Поражаются также сердце (кардиомиопатия,

нарушение проводимости) и орган зрения (наружная офтальмоплегия, птоз, атрофия зрительных нервов, катаракта, пигментная дегенерация сетчатки).

Кроме этого, могут выявляться дополнительные клинические признаки, отражающие вовлечение:

- мышечной системы - миопатический синдром со слабостью и атрофиями мышц, снижением тонуса, болями, непереносимостью физической нагрузки
- печени – увеличение размеров и недостаточность функции
- почек – фосфатурия, глюкозурия, аминоацидурия
- эндокринной системы – задержка роста, костного возраста, гипогликемия
- слуха – нейросенсорная глухота
- желудочно-кишечного тракта – рвота, диарея

Диагностика основывается на обнаружении в мышечном биоптате «рваных красных мышечных волокон» (миофибриллы) и недостаточности ферментов дыхательной цепи митохондрий. В крови определяется метаболический ацидоз, увеличение отношения пируват/лактат более 20, гиперкетонемия. В моче определяется гиперэкскреция метаболитов цикла Кребса.

Основные принципы лечения при митохондриальных болезнях включают:

- дополнительное введение кофакторов, участвующих в энзимных реакциях энергетического обмена (тиамин, рибофлавин, никотинамид, липоевая кислота, карнитин)
- назначение препаратов, способных осуществить функцию переноса электронов в дыхательной цепи (Q_{10} , витамины K_1 и K_3 , аскорбиновая кислота, янтарная кислота, цитохром C)
- повышение активности некоторых ферментов энергетического обмена (дихлорацетат, 2-хлорпропионат)
- предупреждение кислородно-радикального повреждения митохондриальных мембран (аскорбиновая кислота, витамин E)
- симптоматическое лечение
- жирная диета (без карбонгидратов).

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Двойной генетический контроль комплекса дыхательной цепи митохондрий, мультикопийная природа мтДНК и особенности ее распределения по тканям и клеткам определяют особенности наследования, клинических признаков и подходы к диагностике митохондриальных болезней.

Материнский или митохондриальный тип наследования

При половом размножении митохондрии, как правило, наследуются исключительно по материнской линии. В 1999 г. было обнаружено, что митохондрии сперматозоидов помечены убиквитином — белком-меткой, который приводит к разрушению отцовских митохондрий в зиготе. Яйцеклетка человека содержит сотни, в то время как сперматозоид — только одну спирально закрученную митохондрию у основания жгутика. При оплодотворении мтДНК сперматозоида не попадает в яйцеклетку и плод наследует исключительно материнскую мтДНК. Именно поэтому все заболевания, связанные с мутациями в мтДНК, передаются по материнской линии — от матери к детям. Для митохондриального типа наследования характерны следующие признаки:

- болезнь передается только от матери;
- болеют и девочки, и мальчики;
- больные отцы не передают болезни ни дочерям, ни сыновьям.

Гетероплазмия и митотическая сегрегация

Каждая соматическая клетка содержит от сотен до тысяч копий мтДНК. Их количество в клетке зависит от вида ткани и типа клетки, уровня их метаболизма и потребности в энергии. В нормальных тканях все копии мтДНК одинаковы (гомоплазмия). Мутации мтДНК обычно поражают некоторые, но не все копии мтДНК в клетке или ткани, создавая смесь нормальных и мутантных копий мтДНК (гетероплазмия). В процессе клеточного деления молекулы мтДНК случайным образом распределяются по дочерним клеткам, поэтому возможна сегрегация как в пользу мутантных, так и нормальных мтДНК. Этот феномен, называемый митотической сегрегацией, объясняет, почему у некоторых пациентов с митохондриальными заболеваниями с возрастом меняется клинический фенотип — может наблюдаться как ухудшение состояния пациента, так и улучшение некоторых клинических симптомов.

Механизмы патогенеза при митохондриальных болезнях в митохондриях нарушаются один или сразу несколько биохимических процессов.

- Транспорт субстратов, контролируемый транслоказами, которые переносят глутамит, дикарбоновые кислоты, длинно- и среднецепочечные жирные кислоты, ионы кальция.
- Окисление субстратов мультиферментным пируватдегидрогеназным комплексом: дефицит этого комплекса развивается вследствие мутаций, обуславливающих накопление пирувата, переходящего в лактат и проявляющего лактат-ацидозом.
- Цикл трикарбоновых кислот: при митохондриальных болезнях нарушается его работа, что приводит к еще большему накоплению пирувата, переходящего в лактат.
- Работа дыхательной цепи — из-за появления изолированных и сочетанных ее дефектов. Эта цепь состоит из пяти мультиферментных комплексов, из которых четыре осуществляют транспорт электронов, а пятый катализирует АТФ. Дыхательная цепь находится под двойным контролем (со стороны ядерной и мтДНК). При этом электроны транспортируются в дыхательную цепь, а освобождающаяся энергия прокачивает протоны через внутреннюю мембрану в межмембранное пространство митохондрий. Очевидно, что в любом из перечисленных звеньев дыхательной цепи митохондрий может возникнуть дефект.
- Сопряжение процессов окисления и фосфорилирования, процессов энергетического обмена в митохондриях. Показано, что нарушение процессов энергетического обмена в митохондриях обуславливают не только развитие болезней окислительного фосфорилирования, но и болезней с наследственной предрасположенностью (многофакториальных заболеваний), симптоматика которых тесно связана с энергетической недостаточностью тканей и органов, сильно зависящих от запасов АТФ. Среди таких органов и тканей: головной мозг, островки Лангерганса, сердечная мышца, скелетная мускулатура, сетчатка глаз и др.

Дегенеративные изменения на фоне сниженного синтеза АТФ так же происходят в митохондриях пожилых людей при развитии болезней Альцгеймера, Паркинсона, кардиомиопатий, сахарного диабета.

Следует отметить, что к механизмам процессов старения и связанных с ними дегенеративных изменений относятся 4 события, сопровождающих нарушения окислительного фосфорилирования, в том числе:

- дестабилизация митохондрий как главного источника энергии для всех тканей и органов;
- существенное сокращение запасов АТФ в митохондриях;
- появление и накопление мутаций в ядерной ДНК и мтДНК, участвующих в сопряжении процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях;
- возрастное снижение интенсивности процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях.

Классификация митохондриальных заболеваний

В основу современной классификации митохондриальных заболеваний положен молекулярно-генетический принцип. Митохондриальные болезни делят на три большие группы.

- Дефекты мтДНК:
 - точковые мутации;
 - единичные делеции;
 - дупликации или дупликации/делеции.
- Дефекты ядерной ДНК:
 - мутации генов, приводящие к нарушению функционирования дыхательной цепи митохондрий;
 - мутации генов, приводящие к нарушениям окислительного фосфорилирования;
 - мутации генов, приводящие к дефектам белков, участвующих в сборке комплекса дыхательной цепи митохондрий;
 - мутации генов, вызывающие нарушения метаболизма белков — переносчиков электронов.
- Дефекты мтДНК, вызванные нарушениями ядерной ДНК:
 - тканеспецифичные делеции и дупликации мтДНК;
 - истощение мтДНК.

Основные симптомы митохондриальных болезней связаны с поражением нервной системы, что обусловлено высокой потребностью в энергии нервной ткани и высокой чувствительностью нейронов к недостатку их энергоснабжения. Характерно раннее начало болезни на втором-третьем году жизни ребенка, прогрессирующее течение, вовлечение многих систем организма.

К распространенным симптомам, которые возникают у большинства пациентов с митохондриальными заболеваниями, относят;

- мышечную слабость;
- мышечную гипотрофию (атрофию);
- миопатию лицевой мускулатуры;
- офтальмоплегию;
- полуптоз (птоз);
- задержку (регресс моторного развития);
- атаксию;
- бульбарный синдром;
- пирамидные симптомы;
- экстрапирамидные нарушения;
- нарушения сердечного ритма;
- снижение остроты зрения;
- нейросенсорную тугоухость;
- изменение толерантности к глюкозе;
- лактат-ацидоз.

Атрофия зрительных нервов Лебера (LHON) - является наследственной (передается от матери к потомству) митохондриальной дегенерацией ганглионарных клеток (РСК) сетчатки и их аксонов, что приводит к острой или почти острой потере центрального зрения; это влияет преимущественно на молодых мужчин.

Эпидемиология. У населения Северной Европы примерно у одного из 9000 человек имеется один из трех основных видов мутаций LHON. Распространённость заболевания в Европе составляет от 1: 30000 до 1: 50000.

Мутация LHON ND4 G11778A доминирует в качестве основной мутации в большинстве стран мира с 70% случаев Северной Европы и 90% случаев азиатских стран. Из-за эффекта основателя, мутация LHON T14484C ND6 происходит в 86% случаев LHON в Квебеке, Канада.

Более 50 процентов мужчин и более 85 процентов женщин с мутацией никогда не испытывают потерю зрения или связанных с ней медицинских проблем. Конкретный тип мутации может предсказать вероятность пенетрантности, тяжесть заболевания и вероятность восстановления зрения у пострадавших. Как правило, женщина, которая гомоплазмически вынашивает, основная LHON мутация имеет ~ 40% риск появления больного сына и ~ 10% риск появления больной дочери.

Дополнительные факторы могут определить, развиваются ли у человека признаки и симптомы этого расстройства. Экологические факторы, такие как курение и употребление алкоголя могут быть использованы, хотя исследования этих факторов, дали противоречивые результаты. Исследователи также изучают изменения дополнительных генов, в частности генов на X-хромосоме, их вклад в развитие признаков и симптомов. Степень гетероплазмии, процент митохондрий, которые имеют мутантные аллели, могут также играть определенную роль. Модели митохондриальных аллелей называемых гаплогруппами также может влиять на экспрессию мутаций.

Генетика

Наследственная оптическая невропатия Лебера является состоянием, связанным с изменениями в митохондриальной ДНК. Хотя большинство ДНК упаковано в хромосомах внутри ядра, митохондрии имеют особый митохондриальный геном, состоящий из мтДНК.

Мутации генов MT-ND1 , MT-ND4 , MT-ND4L и MT-Nd6 вызывают наследственную оптическую невропатию Лебера. Эти гены кодируют дегидрогеназу NADH белка, участвующего в нормальной митохондриальной функции окислительного фосфорилирования. Окислительное фосфорилирование использует серию из четырех крупных мультиферментных комплексов, которые все встроены во внутреннюю мембрану митохондрий для преобразования кислорода и моносахаридов в энергию. Мутации в любом из генов нарушают этот процесс, вызывая различные синдромы в зависимости от типа мутации и других факторов. Остается неясным, как эти генетические изменения приводят к гибели клеток в зрительном нерве и к специфическим особенностям наследственной оптической нейропатии Лебера.

Патофизиология. Нарушения при атрофии зрительных нервов Лебера ограничиваются преимущественно ганглиозными клетками сетчатки с сохраненным пигментным эпителием и слоя фоторецепторов. При заболевании обнаруживают аксональную дегенерацию, демиелинизацию и атрофию зрительного пути: от зрительного нерва до латеральных коленчатых тел. Показано, что при болезни происходит ухудшение транспорта глутамата с нарушением работы митохондрий, что приводит к гибели и апоптозу ганглиозных клеток сетчатки. Однако, избирательное повреждение отдельных волокон сетчатки пока до конца не изучено.

Клиническая картина. Заболевание характеризуется острой или подострой безболезненной потерей зрения, вызванное билатеральной атрофией зрительного нерва. Возраст начала заболевания - от 8 до 60 лет, но, обычно, - на первом десятилетии жизни. Как правило, вначале заболевания снижается острота зрения на один глаз, затем через небольшой промежуток времени (в среднем 6-8 недель) присоединяются изменения второго зрительного нерва. Боли при движении глазных яблок не характерны для данного синдрома и чаще встречаются при остром неврите зрительного нерва. В острой стадии, длящейся несколько недель, пораженный глаз демонстрирует появление отёка слоя нервных волокон, особенно в

дугообразных пучках и увеличенных или телеангиэктатических и извилистых околососковых сосудов (микроангиопатии). Главные особенности видны при офтальмоскопии, перед или после потери зрения. Дефекты зрачка также могут быть видны в острой стадии.

У большинства больных клинические проявления ограничиваются патологией зрительного нерва. Но в некоторых родословных атрофия зрительных нервов сочетается с симптомами, присущими митохондриальным болезням (нарушение сердечной проводимости, экстрапирамидные нарушения, судороги, сахарный диабет). Те или иные неврологические симптомы отмечены у 45-60% лиц с LHON. Одним из относительно часто встречающихся симптомов является тремор, он встречается у 20% больных.

«LHON Плюс» - имя, данное редким случаям болезни глаз при наличии других условий. Симптомы этой высшей формы заболевания включают потерю способности мозга контролировать движения мышц, тремор, и сердечную аритмию. Во многих случаях LHON Плюс был сопоставим с рассеянным склерозом из-за недостатка мышечного контроля.

При дифференциальной диагностике LHON должно проводиться его отграничение от ювенильных и поздних форм наследственно-дегенеративных болезней центральной нервной системы.

Диагностика. Без знания истории семьи LHON диагноз, как правило, требует невро-офтальмологической оценки и анализа крови для митохондриальной оценки ДНК. Здесь важно исключить влияние других возможных причин потери зрения и важных, связанных синдромов, таких как сердечная электрическая проводимость системных аномалий. Прогноз для пострадавших, остающихся неизлечимыми, почти всегда означает продолжение существенного снижения зрения в обоих глазах. Регулярные проверки остроты зрения и проверки **периметрии** рекомендуется для дальнейших шагов пострадавших лиц.

Для тех, кто являются носителями мутации LHON, доклинические маркеры могут быть использованы для мониторинга прогресса. Например фотография дна может контролировать отёк слоя нервных волокон. Оптическая когерентная томография может быть использована для более детального изучения толщины слоя нервных волокон сетчатки. Тестирование красно-зеленого цветоощущения может обнаружить потери. Контрастная чувствительность может быть уменьшена. Может быть выявлена ненормальная электроретинограмма или зрительный вызванный потенциал.

Нейрон-энолаза и маркеры аксонов тяжелой цепи нейрофиламентов крови может предсказать статус преобразования для пострадавших.

Лечение. Как правило рекомендуется избегать токсинов зрительного нерва, особенно табак и алкоголь. Некоторые отпускаемые по рецепту лекарства, как известно, несут потенциальный риск, так что ко всем препаратам следует относиться с подозрением и проверить перед использованием степень риска. **Этамбутол**, в частности, был причастен как импульс к потере зрения у носителей LHON. В самом деле, токсичные и пищевые оптические нейропатии могут иметь пересекающиеся с LHON симптомы, митохондриальные механизмы болезни и управления. Следует отметить, когда пациент в результате LHON или токсической/пищевой оптической невропатии перенес гипертонический криз, усложняющий процесс болезни, **нитропруссид** (торговое название: **Nipride**) не должен использоваться в связи с повышенным риском ишемии зрительного нерва, как следствие реакции на этот антигипертензивный препарат.

Идебенон® в небольшом плацебо-контролируемом исследовании, был показан примерно половине пациентов для достижения умеренной пользы. Лучшие результаты были у людей, которые были в начале заболевания.

α-Токотриенол, метаболит витамина Е, имел в небольших открытых исследованиях некоторый успех в обращении вспять начавшейся потери зрения.

Есть различные подходы к лечению, которые проходили предварительные испытания или предложения, ни один еще не привел убедительных доказательств полезности и безопасности для лечения или профилактики том числе: **бримонидин, миноциклин, куркумин, глутатион, фототерапия инфракрасного излучения, и методы вирусного вектора.**

Идебенон®

Фармакологическая группа

Ноотропы

Нозологическая классификация (МКБ-10)

F32 Депрессивный эпизод

F34.1 Дистимия

F90.0 Нарушение активности и внимания

G44.1 Сосудистая головная боль, не классифицированная в других рубриках

G46 Сосудистые мозговые синдромы при цереброваскулярных болезнях

H81.4 Головокружение центрального происхождения

H93.1 Шум в ушах (субъективный)

I67.9 Цереброваскулярная болезнь неуточненная

R41.8.0* Расстройства интеллектуально-мнестические

R53 Недомогание и утомляемость

Фармакологическое действие - ноотропное.

Имеет структурное сходство с коэнзимом Q10. Улучшает кровоснабжение тканей мозга и доставку к ним кислорода. Стимулирует обменные процессы в головном мозге: активизирует синтез глюкозы, АТФ, способствует элиминации лактата. Замедляет перекисное окисление липидов и предохраняет мембраны нейронов и митохондрий от повреждений. Модулирует нейрофизиологические реакции мозговых структур. Показана эффективность в комплексной терапии наследственных митохондриальных болезней (MELAS-синдром, атрофия зрительного нерва Лебера, болезнь Лея) и атаксии Фридрейха.

Достаточно полно абсорбируется из ЖКТ. Время достижения C_{max} — 4 ч. В значительных количествах проникает через ГЭБ и хорошо распределяется в тканях мозга. Экскретируется почками. Не кумулирует.

Применение

- Недостаточность мозгового кровообращения (умеренно выраженный психоорганический синдром), в т.ч. при нарушении мозгового кровообращения, возрастных инволюционных изменениях головного мозга и т.д.;
- церебастенические расстройства сосудистой, травматической, психогенной этиологии;
- функциональные нарушения ЦНС (ослабление памяти, внимания, интеллектуальной продуктивности, эмоциональная неустойчивость);
- астенический, депрессивный и астенодепрессивный синдром;
- головная боль, головокружение, шум в ушах.

Способ применения и дозы

Внутрь, после еды, по 30 мг 2–3 раза в сутки (последний прием не позднее 17 ч) в течение 1,5–2 месяцев. При необходимости проводят 2–3 курса в год.

Противопоказания: гиперчувствительность, почечная недостаточность.

Побочные действия: психическое возбуждение, нарушение засыпания, головная боль, диспепсия, аллергические реакции. Ограничения к применению: беременность, кормление грудью.

Синдром Кернса-Сейра

Синдром Кернса-Сейра - наследственное заболевание из группы митохондриальных болезней: хроническая прогрессирующая наружная офтальмоплегия в сочетании с другими патологическими состояниями.

Синдром Кернса-Сейра очень редко встречающаяся патология. Точных данных о распространенности данного заболевания нет.

Генетика. Этот синдром может быть обусловлен как мутациями мтДНК (чаще делеции или точковые мутации мтДНК), так и мутациями ядерного генома. Делеции мтДНК разных размеров (от 2 до 10 тысяч нуклеотидных повторов), локализованные наиболее часто в регионе гена АТФазы до ND5, находят в большинстве тканей у подавляющего числа пациентов. В 70% случаев делеции маркированы короткими прямыми повторами нуклеотидных последовательностей.

Наследование нетрадиционное материнское, так как митохондрии попадают в зиготу с цитоплазмой яйцеклетки.

Патогенез. Синдром Кернса-Сейра обусловлен крупными перестройками мтДНК (делеции, дупликации) как единичными, так и множественными. Наиболее распространенной является делеция 4977 нуклеотидных повторов (del4977), которая встречается примерно в 40%-50% случаев. Другие делеции различного размера (от 2000-10000 нуклеотидных повторов), как правило, уникальны для каждой семьи. В 70% случаев делеции маркированы короткими прямыми повторами и локализованы в области мтДНК 8300-15400 нуклеотидных повторов.

Клиника. Заболевание манифестирует в возрасте 4-20 лет и включает триаду симптомов:

- офтальмоплегию с птозом верхнего века и ограничением движений глазных яблок;
- прогрессирующую слабость мышц проксимальных отделов конечностей;
- пигментную дегенерацию сетчатки.

По мере прогрессирования синдрома Кернса-Сейра присоединяются другие симптомы: поражения сердца (нарушение ритма, атриовентрикулярная блокада, расширение полости желудочков), органа слуха (нейросенсорная глухота), органа зрения (атрофия зрительного нерва), снижается интеллект. Больные умирают от сердечно-сосудистой недостаточности спустя 10-20 лет после начала заболевания. При лабораторном исследовании выявляют: лактат-ацидоз и повышение 3-гидроксibuтирата в крови; при морфологическом исследовании биоптатов мышечной ткани обнаруживают феномен RRF («рванные» мышечные волокна).

Диагностика. У всех пациентов выявляют повышение лактата в крови и ЦСЖ, как в покое, так и после физической нагрузки.

При ЭНМГ - регистрируют первично-мышечные изменения и признаки полиневропатии.

При офтальмоскопии выявляют характерную картину «соль с перцем» – пестрая сетчатка с чередованием гипо- и гиперпигментированных полос, пигментный ретинит, атрофия зрительных нервов, атрофия хориоидеи, уменьшение числа сосудов.

При нейрорадиологических исследованиях часто визуализируют МР-признаки поражения белого вещества в сочетании с атрофией мозжечка, коры головного мозга и мозжечка.

Для ДНК-диагностики синдрома Кернса-Сейра мышечная ткань является предпочтительным материалом для исследования, так как процент мутантных молекул в клетках крови может быть незначительным. Однако при анализе полученных данных необходимо принимать во внимание существование гетероплазмии, в клетках периферической крови содержится лишь около 5% мутантной ДНК.

Гистология биоптата мышц показывает рванные красные волокна и аномальные митохондрии.

Лечение. Общие принципы лечения включают:

- кофакторы, участвующие в реакциях энергетического обмена:
тиамин,
рибофлавин,
никотинамид,
липоевая кислота®,
карнитин®.
 - препараты, осуществляющие функции переноса электронов в дыхательной цепи:
коэнзим Q10®,
витамины К1 и К3,
аскорбиновая и янтарная кислоты,
цитохром С.
 - активизацию ряда ферментов энергетического обмена:
дихлорацетат, 2-хлорпропионат.
 - витамины С и Е для предупреждения кислотно-радикального повреждения мембран митохондрий; при необходимости симптоматическое лечение.
- Рекомендуют исключение препаратов, ингибирующих энергетический метаболизм (барбитураты, хлорамфеникол, препараты вальпроевой кислоты и др.). По показаниям устанавливают электрокардиостимулятор.

Карнитин®

Фармакологические группы

Другие метаболиты

Антигипоксантами и антиоксидантами

Витамины и витаминоподобные средства

Нозологическая классификация (МКБ-10)

G45 Преходящие транзиторные церебральные ишемические приступы [атаки] и родственные синдромы

G93.4 Энцефалопатия неуточненная

G93.8 Другие уточненные поражения головного мозга

I63 Инфаркт мозга

I69.3 Последствия инфаркта мозга

Фармакология

Фармакологическое действие - метаболическое, стимулирующее обменные процессы, стимулирующее энергетический обмен, нормализующее липидный и углеводный обмен, нормализующее КЩС, детоксицирующее, антигипоксическое, репаративное.

Стимулирует метаболические процессы, участвует в различных звеньях энергетического обмена, влияет на липидный обмен. Восстанавливает щелочной резерв крови, не влияет на свертывающую систему крови, уменьшает образование кетокилот, повышает устойчивость тканей к токсичным продуктам распада, активизирует аэробные процессы и угнетает анаэробный гликолиз, обладает антигипоксическим действием, стимулирует и ускоряет репаративные процессы.

После в/в введения через 3 ч практически полностью выводится из крови. Легко проникает в печень и миокард, медленнее — в мышцы. Выводится почками преимущественно в виде ацильных эфиров.

Применение

Ишемический инсульт (в остром, восстановительном периодах), преходящее нарушение мозгового кровообращения, дисциркуляторная энцефалопатия, травматические и токсические поражения головного мозга.

Способ применения и дозы

В/в, капельно, медленно (не более 60 капель/мин). Перед введением 5–10 мл 10% раствора (0,5–1 г) разводят в 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида.

При острых нарушениях мозгового кровообращения — по 1 г 1 раз в сутки в первые 3 дня, затем по 0,5 г в сутки в течение 7 дней. Через 10–12 дней рекомендуются повторные курсы по 0,5 г 1 раз в сутки в течение 3–5 дней.

В подостром и восстановительном периодах инсульта, при дисциркуляторной энцефалопатии, токсических и травматических поражениях головного мозга — по 0,5–1 г 1 раз в сутки в течение 3–5 дней. При необходимости через 12–14 дней назначают повторный курс.

Противопоказания: гиперчувствительность.

Применение при беременности и кормлении грудью

Специальных исследований по изучению возможности применения при беременности и кормлении грудью не проводилось. При назначении в эти периоды следует сопоставлять пользу для матери и потенциальный риск для плода или ребенка.

Побочные действия

Аллергические реакции, мышечная слабость у пациентов с уреимией; при быстром в/в введении (80 капель/мин и более) возможно появление болей по ходу вены, проходящих при снижении скорости введения.

Взаимодействие

Глюкокортикоиды способствуют накоплению препарата в тканях (кроме печени), анаболики усиливают эффект.

Синдром Лея (подострая некротизирующая энцефалопатия) – заболевание, характеризующееся поражением центральной нервной системы редким нейрометаболическим синдромом. Чаще всего заболевание возникает у детей в возрасте до трех лет, но отмечаются случаи заболевания у подростков и взрослых людей. Обычно заболевание носит подострый или хронический характер.

Генетика. Для данного синдрома характерна выраженная генетическая гетерогенность. К развитию синдрома лея приводят мутации мтДНК (гены, кодирующие субъединицы АТФ-азы или tPHK), мутации ядерных генов, кодирующих полипептиды дыхательной цепи митохондрий (NDUFS4, NDUFS5, NDUFS6, NDUFS7, NDUFS8, NDUFV1, SDHA), мутации ядерных генов, контролирующими сборку дыхательной цепи на митохондриальной мембране (SURF1, COX10, COX15, SCO2, BCS1L). В 20% случаев синдром Лея обусловлен мутациями T8993C или T8993G в гене АТФазы мтДНК. Уровень мутантной мтДНК в клетках фибробластов и лимфобластов этих пациентов очень высок (>90%) и даже у здоровых матерей пациентов может достигать 50-75%.

Патогенез. Дефекты любого из этих генов вызывают нарушения функции дыхательной цепи митохондрий, что приводит к основным проявлениям заболевания.

Клиника. В подавляющем большинстве случаев начало заболевания приходится на первые годы жизни. Во многих случаях, неврологические нарушения при синдроме Лея появляются исподволь, постепенно, только в редких случаях остро.

При манифестации заболевания на первом году жизни происходит утрата ранее приобретенных психомоторных навыков, развивается диффузная мышечная гипотония, появляются нарушения вскармливания (слабость сосания, нарушения глотания, отказ от еды, необъяснимые рвоты), повышенная возбудимость или сонливость, беспричинный крик, эпилептические судороги, преимущественно миоклонического характера.

При начале заболевания на втором году жизни ведущими синдромами являются задержка двигательного развития, мозжечковые расстройства (шаткость при ходьбе, дизартрия), и больные дети начинают постепенно утрачивать ранее приобретенные навыки.

В последующем присоединяются генерализованные эпилептические приступы, часто развиваются дыхательные расстройства (эпизоды гипер-/апноэ, особенно во время инфекционных заболеваний, стридорозное дыхание), наружная офтальмоплегия, спонтанный нистагм, бульбарный синдром и экстрапирамидные расстройства в виде дистонии и хореоформных гиперкинезов.

Течение синдрома Лея неуклонно прогрессирующее, в некоторых случаях, заболевание протекает волнообразно, эпизоды ухудшения состояния совпадают с течением инфекционных заболеваний.

Диагностика. Стандартный набор исследований включает в себя следующее:

- общий, биохимический анализы крови;
- компьютерная томография головного мозга;
- магнитно-резонансная томография головного мозга;
- электроэнцефалограмма;
- морфологическое исследование головного мозга

При МРТ головного мозга выявляют билатеральные, симметричные изменения в области таламуса, моста, продолговатого мозга, базальных ганглиев и спинного мозга в виде повышения интенсивности сигнала в T2W изображении и FLAIR.

При ЭНМГ регистрируют снижение скорости проведения по периферическим нервам, свидетельствующие о демиелинизации.

Лечение.

Диета

В период лечения пациентам назначается диета, согласно которой суточное потребление белка не должно превышать 1–1,5 г/сутки.

Общие принципы лечения включают:

- кофакторы, участвующие в реакциях энергетического обмена:

тиамин,

рибофлавин,

никотинамид,

липоевая кислота®,

карнитин®.

- препараты, осуществляющие функции переноса электронов в дыхательной цепи:

коэнзим Q10®,

витамины K1 и K3,

аскорбиновая и янтарная кислоты,

цитохром C.

- витамины C и E для предупреждения кислотно-радикального повреждения мембран митохондрий; при необходимости симптоматическое лечение.

Рекомендуют исключение препаратов, ингибирующих энергетический метаболизм (барбитураты, хлорамфеникол, препараты вальпроевой кислоты и др.).

Липоевая кислота®

Фармакологические группы

Гепатопротекторы

Другие гиполипидемические средства

Нозологическая классификация (МКБ-10)

G59 Мононевропатия при болезнях, классифицированных в других рубриках

G60-G64 Полинейропатии и другие поражения периферической нервной системы
I70 Атеросклероз
K73 Хронический гепатит, не классифицированный в других рубриках
K76.0 Жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках
R68.8 Другие уточненные общие симптомы и признаки

Фармакологическое действие - липотропное, гепатопротективное.

Показания препарата и дозы

Парентерально, внутрь 300 и 600 мг: диабетическая и алкогольная полинейропатия.

Внутрь 12 и 25 мг: жировая дистрофия печени, цирроз печени, хронический гепатит, гепатит А, интоксикации (в т.ч. солями тяжелых металлов), отравление бледной поганкой, гиперлипидемия (в т.ч. с развитием коронарного атеросклероза — лечение и профилактика).

Противопоказания: гиперчувствительность, детский возраст до 6 лет (до 18 лет при лечении диабетической и алкогольной полинейропатии).

Побочные действия

Со стороны органов ЖКТ: при приеме внутрь — тошнота, рвота, боль в животе, диарея.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, крапивница, анафилактический шок.

Прочие: головная боль, нарушение метаболизма глюкозы (гипогликемия); при быстром в/в введении — кратковременная задержка или затруднение дыхания, повышение внутричерепного давления, судороги, диплопия, точечные кровоизлияния в кожу и слизистые и склонность к кровотечению (из-за нарушения функций тромбоцитов).

Меры предосторожности

В период лечения необходим регулярный контроль концентрации глюкозы в крови (особенно в начале терапии) у пациентов с сахарным диабетом. Пациентам рекомендуется воздерживаться от приема алкогольных напитков во время лечения.

Синдром MELAS (Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes — «митохондриальная энцефаломиопатия, лактацидоз, инсультоподобные эпизоды») — прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся проявлениями, перечисленными в названии, и сопровождается полиморфной симптоматикой — диабетом, судорогами, снижением слуха, сердечными заболеваниями, низким ростом, эндокринопатиями, непереносимостью физических нагрузок и нейропсихиатрическими отклонениями.

Эпидемиология. Распространённость сложно оценить из-за разнообразия проявлений и связанной с этим трудностью диагностики. Среди взрослого населения Финляндии число лиц с синдромом и мутацией A3243G было оценено в 10.2 человека на 100000. На севере Англии распространённость этой же мутации оценена в 1 на 13000 человек. Как предполагается, митохондриальные заболевания связаны с большой пропорцией нейрогенетических повреждений у взрослых, возможно, являясь одной из наиболее частых причин таких расстройств. Распространённость собственно мутации A3243G, ответственной за большую часть случаев синдрома, оценивается гораздо выше, но мутация не всегда ведёт к заболеванию, поскольку из-за гетероплазмии большинство митохондрий у человека могут быть "здоровыми".

Генетика. У большинства пациентов (80%) синдром MELAS обусловлен точковой заменой A3243G в гене тРНК лейцина (UUR), 7,5% - точковой заменой T3271C, еще реже - заменой A3252G в том же гене мтДНК и точковой мутацией в гене COX III. Злокачественная мигрень с инсультоподобными состояниями может быть обусловлена спорадическими делециями мтДНК.

Патогенез. Мутации мтДНК, контролирующих дыхательную цепь митохондрий, сопровождаются нарушением процессов окислительного фосфорилирования - важнейшего

источника энергии для метаболических процессов в клетке. Точковые мутации мтДНК, затрагивающие функцию тРНК, поражают синтез практически всех белков, кодируемых мтДНК, приводя к их сочетанной недостаточности. При мутациях мтДНК чаще всего наблюдается сочетанной ферментной недостаточностью (например, комплексов I+III+IV), причем эта недостаточность вариабельна, но всегда частичная, иногда почти граничит с нормой. Это объясняется двойным генетическим контролем - ядерным и митохондриальным - окислительного фосфорилирования

Клиника. Синдром MELAS как правило дебютирует в возрасте от 5 до 35 лет. Заболевание манифестирует либо инсультоподобными состояниями (кортикальный или субкортикальный инфаркт), либо злокачественной мигренью. Инсультоподобные состояния чаще всего развиваются в возрасте 5-15 лет. Типичная локализация очагов, выявляемая при проведении КТ/МРТ головного мозга, - височная, теменная или затылочная область. В большинстве случаев они сопровождаются гемипарезами и гемипарезией и имеют тенденцию к относительно быстрому восстановлению при выраженном рекуррентном характере.

Основными неврологическими симптомами являются: различные эпилептические приступы (фокальные, вторично генерализованные, диалептические и другие), мозжечковые расстройства, миоклонус-эпилепсия, корковая агнозия, мигренеподобными головными болями и подкорковыми нарушениями (мышечная дистония, различные виды гиперкинезов). Нейропатологические изменения головного мозга включают гибель нейронов, демиелинизацию, пролиферацию астроцитов.

Инсультоподобные состояния никогда не являются следствием тромбоэмболии, а возникают вследствие митохондриальной ангиопатии и не соответствуют локализации магистральных сосудов мозга. При аутопсии в стенках мозговых артериол и капилляров, в эндотелиальных и гладкомышечных клетках, выявлена гиперпролиферация митохондрий что и обуславливает ангиопатию. Кальцификаты в области базальных ганглиев, нередко встречается при MELAS. Периферическая невропатия наблюдается редко. Мышечная слабость, нейросенсорная тугоухость являются типичными симптомами заболевания.

Эндокринопатии могут быть представлены недостаточностью гормона роста, сахарным диабетом. К числу редких симптомов относятся нарушения сердечной проводимости, кардиомиопатия, почечно-канальцевая тубулопатия.

Клиническая картина заболевания у пораженных родственников по материнской линии может варьировать от практически бессимптомной до мягко выраженной, включая только тугоухость, отставание роста, мигренеподобные головные боли.

Диагностика. У всех пациентов с синдромом MELAS выявляют повышение лактата и пирувата в крови и ЦСЖ, как в покое, так и после физической нагрузки.

ЭКГ: могут выявляться нарушения сердечной проводимости, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта.

КТ головного мозга: зоны инфарктов чаще в гемисферы, реже в мозжечке, базальных ганглиях. Может наблюдаться кальцинация базальных ганглиев, атрофия коры головного мозга.

Церебральная ангиография: увеличение калибра сосудов (артерий, вен, капилляров).

ДНК-диагностика: Поиск точечных мутаций в митохондриальной ДНК, характерных для синдрома MELAS. В большинстве случаев (80-90%) обнаруживается мутация в нуклеотиде 3243, где происходит замена аденина на гуанин в гене транспортной РНК для лейцина. Мутации характерные для синдрома MELAS могут проявляться у родственников пробанда при малосимптомно и асимптомно вариантах.

Для того чтобы возникли клинические проявления синдрома MELAS, клон клеток с мутантным геном должен составлять от 56 до 95%.

Лечение синдрома пока не известно, зачастую он утяжеляется, приводя в итоге к гибели пациента. Симптоматическое. Для коррекции биохимических дефектов используется:

- коэнзим Q10® (80 - 300 мг / сут),
- витамины K1, K3 - филлохинон (25 мг / сутки) и менадион (до 75 мг / сут),
- янтарная кислота (до 6 мг / сут),
- витамин C (2-4 г / сут)
- другие витамины (рибофлавин, тиамин, никотинамид).

Известно, что коэнзим Q10 в физиологических условиях переносит электроны от комплексов I и II к комплексу III и содействует тем самым стабилизации дыхательной цепи, уменьшению уровня лактата и пирувата.

Витамины K1 и K3, очевидно, способны выполнять функцию транспорта электронов на уровне I и III комплексов.

Янтарная кислота обеспечивает передачу электронов II комплекса.

Витамин C рассматривается как донор электронов IV комплекса, а также как важный антиоксидант.

Кроме аскорбиновой кислоты, для предупреждения кислородно-радикального повреждения митохондриальных мембран назначается витамин E (300 - 500 мг / сутки).

С целью стимуляции синтеза АТФ предлагается использовать **идебенон®** (90 - 180 мг / сут), который обладает свойством усиливать энергетический метаболизм в мозговой ткани.

Введение витаминов рибофлавина (100 мг / сутки) и никотинамида (до 1 г / сут) - предшественников коэнзимов НАД и ФАД, принимающих активное участие в окислительных процессах, также способствуют улучшению энергетической продукции митохондрий.

В связи со вторичным карнитинным дефицитом, больным назначают **L-карнитин®** (до 100 мг / сутки).

С целью снижения уровня лактата в крови и спинно-мозговой жидкости используется дихлорацетата натрия (25-100 мкг / кг).

Пероксисомные болезни

Пероксисома (лат. peroxysoma) — обязательная органелла эукариотической клетки, ограниченная мембраной, содержащая большое количество ферментов, катализирующих окислительно-восстановительные реакции (оксидазы D-аминокислот, уратоксидазы и каталазы). Имеет размер от 0,2 до 1,5 мкм, отделена от цитоплазмы одной мембраной.

Пероксисомы окружены только одной мембраной и не содержат ДНК и рибосом, хотя, как считают, они, подобно митохондриям, являются самовоспроизводящимися органеллами, возникая из предсуществовавших и формируясь путем роста и деления.

Пероксисомы есть во всех эукариотических клетках, их функции сильно различаются в клетках разных типов.

Набор функций пероксисом различается в клетках разных типов. Среди них:

- окисление жирных кислот,
- фотодыхание,
- разрушение токсичных соединений,
- синтез желчных кислот, холестерина, а также эфирсодержащих липидов,
- построение миелиновой оболочки нервных волокон,
- метаболизме фитановой кислоты

Наряду с митохондриями пероксисомы являются главными потребителями O₂ в клетке.

Длительность жизни пероксисом незначительная — всего 5-6 суток. Новые органоиды образуются чаще всего в результате деления предшествующих, как митохондрии и хлоропласты. Они, однако, могут формироваться и de novo из эндоплазматического ретикулума, не содержат ДНК и рибосом, поэтому высказанные ранее предположения об их эндосимбиотическом происхождении необоснованны.

Все ферменты, находящиеся в пероксисоме, должны быть синтезированы на рибосомах вне её. Для их переноса из цитозоля внутрь органеллы мембраны пероксисом имеют систему избирательного транспорта.

Специфичность функционирования пероксисом проявляется в том, что в них:

- не окисляются короткие, среднецепочечные и большая часть длинноцепочечных жирных кислот — это функция митохондрий;
- ацил-КоА оксидаза пероксисом переносит электроны непосредственно на кислород, тогда как в митохондриях ацил-КоА дегидрогеназа переводит ацил-КоА в эноил-КоА, и электроны переносятся на ФАД⁺
- ферменты пероксисом и митохондрий кодируются разными генами.

Пероксисомные болезни - группа наследственных заболеваний, связанных с нарушением структуры и функционирования пероксисом, то есть со сложными метаболическими реакциями, в том числе нарушениями транспорта белков через мембраны пероксисом и с работой мембранных рецепторов.

Популяционная частота пероксисомальных болезней составляет 1:25000 — 50000.

К этой группе относятся синдром Цельвегера, ризомелическая точечная остеохондродисплазия, неонатальная адренолейкодистрофия, болезнь Рефсума (младенческая форма), акаталазия и др. К концу 90-х описано 18 нозологических форм.

Различают 3 группы пероксисомных болезней:

1. генерализованные с измененным числом пероксисом (пример - **синдром Цельвегера**);
2. с неизменным числом пероксисом и нарушением нескольких биохимических функций (пример - **Цельвегер-подобный синдром**);
3. с неизменным числом пероксисом и нарушением единственной биохимической функции (пример - **болезнь Рефсума**).

Основное патологическое звено при всех пероксисомных болезнях локализовано в пероксисомах в виде биохимических нарушений, обусловленных генными мутациями.

Механизмы патогенеза. Развитие пероксисомных болезней связано с нарушениями:

- окисления очень длинноцепочечных жирных кислот, пристановой кислоты, диитригидроксихолестановых кислот или окисления метаболитов жирных кислот;
- деградация фитановой и пипеколиновой кислот;
- транспорта белков-пироксинов через мембраны пероксисом и работой их рецепторов;
- синтеза плазминогенов; при этом токсический эффект от накапливающихся в клетках метаболитов проявляется как атрофия коры надпочечников; демиелинизация белого вещества мозга и суданогфильная лейкодистрофия с частичным периваскулярным накоплением лимфоцитов; фиброз печени.

Биохимическая сущность многих пероксисомных болезней уже раскрыта на уровне мутантных ферментов.

Клинически болезни проявляются в виде множественных врожденных пороков развития, в целом сходных при разных нозологических формах (множественные черепно-лицевые дизморфии, катаракта, кожные складки на шее, почечные кисты и др.). Пероксисомные болезни являются примером наследственных болезней обмена, при которых множественные пороки развития объясняются молекулярным дефектом.

Большинство пероксисомных болезней имеют выраженную неврологическую симптоматику. Основные симптомы: задержка раннего психомоторного развития, мышечная гипотония, нейросенсорное снижение слуха, черепно-лицевой дизморфизм.

Синдром Цельвегера - объединяет группу генетически гетерогенных состояний, обусловленную мутациями в генах пероксинов 1, 2, 3, 5, 6 и 12.

Все варианты СЦ наследуются по аутосомно-рецессивному типу.

Первые симптомы отмечаются с рождения. Для больных характерна внутриутробная гипотрофия (вес при рождении не превышает 2500 г), дисморфизм в строении лица и черепа — увеличение размеров лба, монголоидный разрез глаз, периорбитальная полнота тканей, короткий вздернутый нос, микрогнатия. Среди наиболее типичных признаков: резкая мышечная гипотония, доходящая до атонии, и поликистоз почек. У всех больных отмечаются полиморфные пороки развития головного мозга. Часто диагностируется полимикрогирия, лизэнцефалия, агенезия мозолистого тела, очаги демиелинизации в белом веществе мозга, гидроцефалия. В ряде случаев выявляется патология глаз в виде врожденных катаракт и глауком, а также пороки сердца и наружных половых органов. Для заболевания характерна длительная желтуха и симптомы надпочечниковой недостаточности в первые месяцы жизни. У всех детей отмечается грубая задержка раннего психомоторного развития и снижение продолжительности жизни. Большинство больных погибает в течение первого года.

При морфологическом изучении **биоптатов печени** больных выявляется характерный морфологический признак - резкое снижение или полное отсутствие пероксисом в печени. Биохимический анализ демонстрирует значительное снижение активности основных групп ферментов, участвующих в синтезе плазмалогенов, метаболизме фитановой кислоты, окислении жирных кислот, деградации пипеколиновой кислоты.

Важный диагностический признак синдрома Цельвегера, выявляемый при лабораторном обследовании, - повышение концентрации **очень длинноцепочечных жирных кислот в плазме крови**.

Ген болезни не картирован. Предполагается биохимический дефект импорта пероксинов. **Лечение** не разработано.

Болезнь (синдром) Рефсума (полиневритоподобная гемератюпическая гереодоатаксия) (S.B. Refsum, норвежский невропатолог, родился в 1907 г.) — редкое наследственное заболевание, которое проявляется в том, что вследствие дефекта выработки специального фермента в организме человека накапливается фитановая кислота. Её концентрация повышается в клетках центральной и периферической нервных систем, а также в тканях внутренних органов. Через определенное время содержание этой кислоты в миелине вырастает до половины от общего количества жирных кислот в нём, что приводит к перекисному окислению липидов и деструкции миелиновой оболочки.

Эпидемиология. Частота встречаемости болезни Рефсума в мире составляет 1: 25000.

Генетика. Мутации гена фитаноил-КоА гидроксилазы или гена пероксиона 7. Ген картирован на коротком плече 10 хромосомы (локус 10p11.2) и длинном плече 6 хромосомы (локус 6q22-q24).

Патогенез. При дефекте фермента фитаноил-КоА гидроксилазы происходит повышение уровня фитановой кислоты в плазме крови, что приводит к основным проявлениям заболевания.

Клиника. Возраст начала заболевания варьирует от одного года до 50 лет. Пигментная дегенерация сетчатки является наиболее ранним клиническим симптомом. Другими частыми симптомами, появляющимися в возрасте от 10-15 лет могут быть полиневропатия, снижение слуха, атаксия, anosmia и ихтиоз. В некоторых случаях отмечаются психические нарушения.

У всех пациентов наблюдается нарушение глубокой чувствительности, преимущественно вибрационной и проприоцептивной. Описанные ранее Рефсумом четыре основных симптома заболевания (**ихтиоз, пигментная дегенерация сетчатки,**

полинейропатия и повышение белка в цереброспинальной жидкости) редко встречаются сочетанно у одного пациента.

Диагностика. Методом хроматомасс-спектрометрии выявляют повышение уровня фитановой кислоты в крови, а также проведение методов ДНК- анализа.

Лечение. Основным методом лечения является диетотерапия - ограничение поступления фитановой кислоты. Рекомендуются снизить употребление зеленых овощей, говядины, рыбы (тунец, пикша, треска). Следует отметить, что очень жесткая диета может привести к резкой потере веса и парадоксальному повышению уровня фитановой кислоты в результате ее мобилизации из жиров, вызывает резкое ухудшение состояния пациента. Также для снижения уровня фитановой кислоты применяют плазмоферез.

Прогноз. При правильном соблюдении диеты прогноз благоприятный. Возможно избежать тяжелых проявлений болезни и значительно улучшить качество жизни пациентов.

Прионные болезни

Прионы (англ. prion от protein — «белок» и infection — «инфекция», слово предложено в 1982 году Стенли Прузинером) — особый класс инфекционных агентов, представленных белками с аномальной третичной структурой и не содержащих нуклеиновых кислот. Это положение лежит в основе прионной гипотезы.

Прионы способны увеличивать свою численность, используя функции живых клеток (в этом отношении прионы схожи с вирусами). Прион — это белок с аномальной трёхмерной (третичной) структурой, способный катализировать конформационное превращение гомологичного ему нормального клеточного белка в себе подобный (прион). Как правило, при переходе белка в прионное состояние его α -спирали превращаются в β -слои. Появившиеся в результате такого перехода прионы могут в свою очередь перестраивать новые молекулы белка; таким образом, запускается цепная реакция, в ходе которой образуется огромное количество неправильно свёрнутых молекул. Прионы — единственные известные инфекционные агенты, размножение которых происходит без участия нуклеиновых кислот. Вопрос о том, считать ли прионы формой жизни, в настоящий момент является открытым

Все известные прионы вызывают формирование **амилоидов** — белковых агрегатов, включающих плотно упакованные β -слои. Амилоиды представляют собой фибриллы, растущие на концах, а разлом фибриллы приводит к появлению четырёх растущих концов. Инкубационный период прионного заболевания определяется скоростью экспоненциального роста количества прионов, а она, в свою очередь, зависит от скорости линейного роста и фрагментации агрегатов (фибрилл). Для размножения приона необходимо исходное наличие нормально уложенного клеточного прионного белка; организмы, у которых отсутствует нормальная форма прионного белка, не страдают прионными заболеваниями.

Прионная форма белка чрезвычайно стабильна и накапливается в поражённой ткани, вызывая её повреждение и, в конечном счёте, отмирание. Стабильность прионной формы означает, что прионы устойчивы к денатурации под действием химических и физических агентов, поэтому уничтожить эти частицы или сдержать их рост тяжело. Прионы существуют в нескольких формах — штаммах, каждый со слегка отличной структурой.

Все известные прионные заболевания млекопитающих вызываются белком **PrP**. Его форма с нормальной третичной структурой называется **PrPC** (от англ. common — обычный или cellular — клеточный), а инфекционная, аномальная форма называется **PrPSc** (от англ. scrapie — почесуха овец (скрейпи), одно из первых заболеваний с установленной прионной природой) или **PrPTSE** (от англ. Transmissible Spongiform Encephalopathies).

Структура. Изоформы

Белок, из которого состоят **прионы (PrP)**, можно найти во всех частях тела у здоровых людей и животных. Однако в поражённых тканях присутствует PrP, имеющий аномальную структуру и устойчивый к протеазам (ферментам, гидролизующим белки). Как сказано выше, нормальная форма называется PrP^C, а инфекционная — PrP^{Sc}. При определённых условиях можно достичь сворачивания более или менее структурированных изоформ PrP *in vitro*, которые способны к заражению здоровых организмов, хотя и с меньшей степенью эффективности, чем выделенный из больных организмов.

PrP^C

PrP^C — нормальный мембранный белок млекопитающих, который у человека кодируется геном PRNP. мРНК PRNP человека кодирует полипептид длиной 253 аминокислотных остатка, который в процессе созревания укорачивается клеточными ферментами. Зрелая форма PrP состоит из 208 аминокислотных остатков и имеет молекулярную массу 35—36 кДа. Помимо ограниченного протеолиза, PrP подвергается и другим посттрансляционным модификациям: N-гликозилированию по положениям Asn-181 и Asn-197, присоединению гликозилфосфатидилинозитола к Ser-230 и образованию дисульфидной связи между Cys-179 и Cys-214. Аминокислотные остатки, вовлечённые во все перечисленные посттрансляционные модификации, высоко консервативны у млекопитающих.

В пространственной структуре PrP выделяют неструктурированный N-концевой участок (а. о. 23—125 у человека) и глобулярный домен (а. о. 126—231), состоящий из трёх α -спиралей и двухцепочечного антипараллельного β -листа.

Известно несколько топологических форм PrP по отношению к мембране: две трансмембранные и одна закреплённая на мембране гликолипидным якорем.

Образование PrP^C происходит в ЭПР, дальнейшее созревание — в комплексе Гольджи, откуда он при помощи мембранных везикул доставляется к плазматической мембране. После этого он либо закрепляется на мембране после разрушения эндосомы, либо же подвергается эндоцитозу и разрушается в лизосомах.

В отличие от нормальной, растворимой формы белка, прионы осаждаются высокоскоростным центрифугированием, что является стандартным тестом на наличие прионов. PrP^C обладает высоким сродством к катионам двухвалентной меди. Значение этого факта неясно, но, возможно, это имеет какое-то отношение к его структуре или функциям. Есть данные, что PrP играет важную роль в прикреплении клеток, передаче внутриклеточных сигналов, а потому может быть вовлечён в коммуникацию клеток мозга. Тем не менее, функции PrP исследованы недостаточно.

Инфекционная изоформа PrP — PrP^{Sc} — способна превращать нормальный белок PrP^C в инфекционную изоформу, изменяя его конформацию (то есть третичную структуру); это, в свою очередь, изменяет взаимодействия PrP с другими белками. Хотя точная пространственная структура PrP^{Sc} неизвестна, установлено, что в ней вместо α -спиралей преобладают β -слои. Такие ненормальные изоформы объединяются в высокоструктурированные амилоидные волокна, которые, скапливаясь, формируют бляшки. Неясно, являются ли эти образования причиной повреждения клеток или всего лишь побочным продуктом патологического процесса. Конец каждого волокна служит своего рода затравкой, к которой могут прикрепляться свободные белковые молекулы, в результате чего фибрилла растёт. В большинстве случаев присоединяться могут только молекулы PrP идентичные по первичной структуре PrP^{Sc} (поэтому обычно передача прионов видоспецифична). Однако, возможны и случаи межвидовой передачи прионов.

Механизм размножения прионов

Первой гипотезой, объясняющей размножение прионов без участия других молекул, в частности нуклеиновых кислот, была **гетеродимерная модель**. Согласно этой гипотезе, одна

молекула PrP^{Sc} присоединяется к одной молекуле PrP^C и катализирует её переход в прионную форму. Две молекулы PrP^{Sc} после этого расходятся и продолжают превращать другие PrP^C в PrP^{Sc}. Однако модель размножения (репликации) прионов должна объяснять не только механизм размножения прионов, но и то, почему спонтанное появление прионов столь редко. Манфред Эйген (лат. Manfred Eigen) показал, что гетеродимерная модель требует, чтобы PrP^{Sc} был фантастически эффективным катализатором: он должен повышать частоту обращения нормального белка в прионную форму в 10¹⁵ раз. Такой проблемы не возникает, если допустить, что PrP^{Sc} существует только в агрегированной (например, амилоидной) форме, где кооперативность выступает как барьер для спонтанного перехода в прионную форму. Вдобавок к этому, несмотря на приложенные усилия, выделить мономерный PrP^{Sc} так и не удалось.

Альтернативная **фибриллярная модель** предполагает, что PrP^{Sc} существует только в виде фибрилл, при этом концы фибрилл связывают PrP^C, где он превращается в PrP^{Sc}. Если бы это было только так, то численность прионов возрастала бы линейно. Однако по мере развития прионного заболевания наблюдается экспоненциальный рост количества PrP^{Sc} и общей концентрации инфекционных частиц. Это можно объяснить, если принять во внимание разлом фибрилл. В организме разламывание фибрилл осуществляется белками-шаперонами, которые обычно помогают очистить клетку от агрегированных белков.

Скорость экспоненциального роста числа инфекционных частиц прионов в значительной мере определяется величиной квадратного корня из концентрации PrP^{Sc}. Продолжительность инкубационного периода определяется скоростью экспоненциального роста, и это подтверждается исследованиями *in vivo* на трансгенных мышах. Такая же коренная зависимость наблюдается в экспериментах с различными амилоидными белками *in vitro*.

Механизм репликации прионов имеет значение для разработки лекарств. Поскольку инкубационный период прионных заболеваний чрезвычайно долг, эффективному лекарству вовсе необязательно уничтожить все прионы, достаточно лишь снизить скорость экспоненциального роста их количества. Моделирование предсказывает, что самым эффективным препаратом был бы такой, который связывается с концами фибрилл и блокирует их рост.

Функции PrP

Одним из объяснений нейродегенерации, вызываемой прионами, может быть нарушение функционирования PrP. Однако нормальная функция этого белка изучена плохо. Данные *in vitro* указывают на множество разнообразных ролей, а эксперименты на мышах, «нокаутных» по этому гену, дали относительно немного информации, поскольку у этих животных наблюдались лишь малые отклонения от нормы. Недавние исследования, проведённые на мышах, показали, что расщепление PrP в периферических нервах активирует восстановление их миелинового слоя шванновскими клетками и что отсутствие PrP приводит к демиелинизации нервов.

В 2005 году было выдвинуто предположение, что в норме PrP играет роль в **поддержании долговременной памяти**. Кроме того, у мышей, лишённых гена Prnp, наблюдается изменённая гиппокампальная долговременная потенция.

В 2006 году учёные из Института биомедицинских исследований Уайтхед показали, что экспрессия гена Prnp в гемопоэтических стволовых клетках необходима для **самоподдержания костного мозга**. В исследовании было выявлено, что долгоживущие гемопоэтические стволовые клетки несут PrP на клеточной мембране, а кроветворные ткани со стволовыми клетками, лишёнными PrP, имеют большую чувствительность к клеточному истощению.

Гипотезы о составе прионов

«Чисто белковая» гипотеза

До открытия прионов считалось, что все инфекционные агенты используют для размножения нуклеиновые кислоты. «Чисто белковая» гипотеза постулирует, что белковая структура может размножаться без участия нуклеиновых кислот. В настоящее время считается, что хотя прионы способны к переносу информации без участия нуклеиновых кислот, они неспособны передавать информацию на нуклеиновые кислоты.

Доказательства, говорящие в пользу «чисто белковой» гипотезы:

- прионные заболевания не удалось достоверно связать ни с вирусными, ни с бактериальными, ни с грибковыми возбудителями, хотя у дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* известны нелетальные прионы, например, Sup35p;
- инфективность прионов, насколько известно, не связана с нуклеиновыми кислотами; прионы устойчивы к нуклеазам и ультрафиолетовому излучению, губительно сказывающихся на нуклеиновых кислотах;
- прионы не вызывают иммунного ответа;
- у организма, заражённого прионом от другого вида, не обнаруживается PrPSc с аминокислотной последовательностью приона вида-донора. Следовательно, репликации приона донора не происходит;
- в семьях с мутацией гена PrP имеют место наследственные прионные заболевания. У мышей с мутацией этого гена тоже развивается прионное заболевание, несмотря на жёсткий контроль условий содержания, исключающий заражение извне;
- животные, не имеющие белка PrP^C, не подвержены прионным заболеваниям.

Мультикомпонентная гипотеза

Низкая инфекционность прионов, полученных из чистого белка *in vitro* привела к появлению так называемой мультикомпонентной гипотезы, которая постулирует, что для образования инфекционного приона требуются другие молекулы-кофакторы.

В 2007 году получены очищенные инфекционные прионы из PrP^C, соочищающихся липидов с белком и синтетической полианионной молекулы. Также было показано, что полианионная молекула, потребовавшаяся для образования приона, обладала высоким сродством к PrP и образовывала с ним комплексы. Это дало основание предположить, что в состав инфекционного приона входит не только белок, но и другие молекулы организма, в том числе липиды и полианионные молекулы.

В 2010 году получен инфекционный прион из синтезированного бактериальными клетками рекомбинантного PrP, фосфолипида POPG и РНК, что тоже подтверждает мультикомпонентную гипотезу. Напротив, в других экспериментах из одного только рекомбинантного PrP удалось получить только слабоинфективные прионы.

В 2012 году был выделен мембранный липид фосфатидилэтаноламин как эндогенный кофактор, который способен катализировать формирование большого количества рекомбинантных прионов различных штаммов без участия других молекул. Также сообщается, что этот кофактор необходим для поддержания инфекционной конформации PrP^{Sc}, а также определяет штаммовые свойства инфекционных прионов.

Вирусная гипотеза

Вирусная гипотеза утверждает, что трансмиссивные губчатые энцефалопатии вызываются способными к репликации информационными молекулами (скорее всего, нуклеиновыми кислотами), связывающимися с PrP. Известны штаммы прионов при трансмиссивных губчатых энцефалопатиях, в том числе губчатой энцефалопатии крупного рогатого скота и скреппи, которые характеризуются специфическими биологическими свойствами, что, по мнению сторонников вирусной гипотезы, не объясняется «чисто белковой» гипотезой.

Аргументы, говорящие в пользу вирусной гипотезы:

- вариации между штаммами: прионы различаются по инфективности, инкубационному периоду, симптоматике и скорости развития заболевания, что напоминает различия между вирусами, особенно РНК-содержащими вирусами (вирусы, содержащие РНК в качестве единственного наследственного материала);
- долгий инкубационный период и быстрое развитие симптомов прионных болезней напоминает лентивирусную инфекцию. Например, схожим образом протекает ВИЧ-индуцированный СПИД;
- в некоторых клетках линий, заражённых скреппи или болезнью Крейтцфельда — Якоба, были найдены вирусоподобные частицы, не состоящие из PrP.

Характеристика отдельных нозологий прионовых болезней

Прионные болезни — это «конформационные болезни» человека и животных, вызываемых инфекционными белками - прионами.

Пути возникновения

Считается, что прионное заболевание может быть приобретено 3 путями: в случае прямого заражения, наследственно или спорадически (спонтанно). В некоторых случаях для развития болезни требуется комбинация этих факторов. В большинстве случаев прионные заболевания возникают спонтанно по невыясненным причинам. На долю наследственных заболеваний приходится около 15% всех случаев. Наконец, меньшинство являются результатом действия окружающей среды, то есть имеют ятрогенную природу или появляются в результате прионного заражения.

Наследственность

Был идентифицирован ген, кодирующий нормальный белок PrP — PRNP, локализованный на 20-й хромосоме. При всех наследственных прионных заболеваниях имеет место мутация этого гена. Было выделено много различных мутаций (около 30) этого гена, и получающиеся при этом мутантные белки более склонны к укладке в ненормальную (прионную) форму. Все такие мутации наследуются аутосомно-доминантно]. Это открытие показало дыру в общей теории прионов, гласящей, что прионы могут переводить в прионную форму только белки идентичного аминокислотного состава. Мутации могут иметь место по всему гену. Некоторые мутации приводят к растяжению октапептидных повторов на N-конце белка PrP. Другие мутации, приводящие к появлению наследственной прионной болезни, могут происходить в позициях 102, 117 и 198 (синдром Герстмана — Штраусслера — Шейнкера), 178, 200, 210 и 232 (болезнь Крейтцфельда — Якоба) и 178 (фатальная семейная бессонница).

Заражение. По данным современных исследований, основной путь приобретения прионных заболеваний — поедание заражённой пищи. Считается, что прионы могут оставаться в окружающей среде в останках мёртвых животных, а также присутствуют в моче, слюне и других жидкостях и тканях тела. Из-за этого заражение прионами может произойти и в ходе пользования нестерильными хирургическими инструментами. Они также могут долго сохраняться в почве за счёт связывания с глиной и другими почвенными минералами.

Прионы могут передаваться с получаемым из мочи человеческим менопаузальным гонадотропином, применяемым для лечения бесплодия.

Спонтанное возникновение. Спорадическая (то есть спонтанная) прионная болезнь возникает в популяции у случайной особи. Таков, например, классический вариант болезни Крейтцфельда — Якоба. Существуют две основные гипотезы относительно спонтанного появления прионных болезней. Согласно первой из них спонтанное изменение происходит в самом доселе нормальном белке в мозге, то есть имеет место посттрансляционная модификация. Альтернативная гипотеза гласит, что одна или несколько клеток организма в какой-то момент претерпевают соматическую мутацию (то есть не передающуюся

наследственно) и начинают производить дефектный белок PrPSc. Как бы то ни было, конкретный механизм спонтанного возникновения прионных болезней неизвестен.

Патогенез и патоморфология. Патогенез прионных заболеваний проходит в 2 этапа: экстрацеребральный и церебральный. Первично репродукция прионов осуществляется в дендритных клетках, лимфатических железах, селезёнке и тимусе. PrPSc аккумулируется в клетках, накапливаясь в цитоплазматических везикулах. При этом лимфоциты, макрофаги и дендритные клетки выступают в качестве переносчиков прионного белка. Также прионы могут распространяться путём аксонального транспорта, из селезёнки через грудной лимфатический проток и далее по нервным стволам, наступает поражение головного мозга и верхних отделов спинного мозга. Штаммовые различия проявляются в длительности инкубационного периода, топографии поражаемых структур мозга, специфичности по отношению к хозяину. Церебральный этап патогенеза изучен в меньшей степени. Считается, что основное значение имеет нарушение распада PrPSc в нейроне в связи с его конформационным отличием от нормального прионного белка и приобретением им нейротоксических свойств. PrPSc откладывается не только в цитозоле нервной клетки, но и в синапсах, что, по-видимому, и обуславливает быстрое развитие неврологической симптоматики. В особенности деменции. Большое значение в развитии патологического процесса имеют окислительный стресс и эксайтотоксичность. Быстрому течению заболевания способствуют и уменьшение уровня PrPSc, обладающего нейротрофическими свойствами, в связи с его трансформацией в PrPSc.

Эксайтотоксичность (от [англ.](#) to excite — возбуждать, активировать) — патологический процесс, ведущий к повреждению и гибели [нервных клеток](#) под воздействием [нейромедиаторов](#), способных гиперактивировать [NMDA-](#) и [AMPA-рецепторы](#). При этом излишнее поступление [ионов кальция](#) в клетку активирует ряд ферментов ([фосфолипаз](#), [эндонуклеаз](#), [протеаз \(кальпаины\)](#)), разрушающих цитозольные структуры и приводит к запуску [апоптоза](#) клетки. В качестве эксайтотоксинов могут выступать [L-глутамат](#) и [глутаматомиметики](#) (α -аминометилизоксазолпропионат ([AMPA](#)), [виллардин](#), [каинат](#), [квисквалат](#), [N-метил-D-аспартат](#) (NMDA), метилглутамат и ряд других веществ). Процесс может играть определённую роль в [патогенезе рассеянного склероза](#), [болезни Альцгеймера](#), [амиотрофического латерального склероза](#), [болезни Паркинсона](#), [болезни Гентингтона](#), а также в развитии [глаукомной оптиконеуропатии](#).

История вопроса

Впервые негативное воздействие L-глутамата было отмечено японским исследователем Тосио Хаяси в 1954 г. Лукас и Ньюхаус в 1957 году выявили гибель нейронов сетчатки при инъекции мышам глутамата натрия. Джон Олни в 1969 обнаружил проявления эффекта эксайтотоксичности на структурах центральной нервной системы. Он также предположил, что эксайтотоксичность можно купировать антагонистами глутамата.

Патофизиология

В качестве эксайтотоксина могут выступать эндогенные субстанции. Наиболее ярким примером является глутамат, являющийся одним из важнейших нейромедиаторов. При возникновении эпизодов ишемии мозговой ткани при травме или [инсульте](#) в области (глутаматэргических) [синапсов](#) могут накапливаться избыточные количества глутамата и [аспартата](#), что неизбежно приводит к вовлечению эксайтотоксических реакций в [ишемический каскад](#). Избыточные концентрации глутамата в кровотоке также могут приводить к развитию эксайтотоксичности. В любом случае превышения концентрации глутамата в синапсе более 1 мМ [Моль](#) будут запущены процессы [апоптоза](#).

Характерно полное отсутствие иммунного ответа и воспалительной реакции организма-хозяина на инфекцию, что предопределяет хроническое, прогрессирующее без ремиссий, течение болезни.

Прионы индуцируют апоптоз инфицированных клеток. Доказана способность молекул PrP^{Sc} создавать блокаду репликации генома митохондрий и вызывать их дегенерацию. Накопление PrP^{Sc} в синаптических структурах и связанная с этим дезорганизация синапсов, возможно, служат причиной развития глубоких неврологических дефектов и деменции. В морфологическом плане отмечают общие черты у всех прионных болезней. Вследствие повреждающего действия прионов происходит вакуолизация и гибель нейронов, в результате чего мозг визуально выглядит подобно губке (спонгиозное перерождение).

Прионы вызывают нейродегенеративные заболевания, так как образуют внеклеточные скопления в центральной нервной системе и формируют амилоидные бляшки, которые разрушают нормальную структуру ткани. Разрушение характеризуется образованием «дыр» (полостей) в ткани, и ткань принимает губчатую структуру из-за формирования вакуолей в нейронах. Другие наблюдаемые при этом гистологические изменения — астроглиоз (увеличение численности астроцитов из-за разрушения близлежащих нейронов) и отсутствие воспалительных реакций. Хотя инкубационный период прионных заболеваний, как правило, очень долг, после появления симптомов болезнь прогрессирует быстро, приводя к разрушению мозга и смерти. Проявляющимися при этом нейродегенеративными симптомами могут быть конвульсии, деменция, атаксия (расстройство координации движений), поведенческие и личностные изменения.

Все известные прионные заболевания, объединяемые под названием «трансмиссивные губчатые энцефалопатии», неизлечимы и фатальны.

При болезни Крейтцфельда-Якоба указанные изменения регистрируют в коре, полосатом теле, причем амилоидные бляшки обнаруживают лишь в 5-10% случаев. Новый вариант болезни Крейтцфельда-Якоба характеризуется наличием амилоидных бляшек, окруженными вакуолями; спонгиозными изменениями, более выраженными в базальных ганглиях, выраженным таламическим астроглиозом, наличием агрегатов прионного белка, включая внутриклеточные осложнения в церебральной и мозжечковой коре.

Патоморфологический диагноз **синдрома Гестмана-Штраусслера-Шейнкера** основывается на выявлении характерных амилоидных бляшек преимущественно в мозжечке, дегенерации проводниковых систем, в основном спинocerebellарных трактов, утраты нейронов по всему мозгу, а также возможны спонгиозные изменения и астроцитарный глиоз.

При семейной фатальной инсомнии отмечают атрофию переднего и медиодорзального ядер таламуса, оливи, глиоз большого мозга и коры мозжечка различной степени, умеренно выраженные спонгиозные изменения; бляшки отсутствуют.

Для куру характерны утрата нейронов. А также клеток Пуркинье преимущественно в зернистом слое мозжечка, наличие амилоидных бляшек, состоящих из специфических отложений амилоида.

Классификация

В настоящее время прионные болезни человека подразделяют на: спорадические, приобретенные и наследственные.

1. Спорадические
 болезнь Крейтцфельда-Якоба;
 фатальная семейная инсомния;
2. Приобретенные:
 куру;

ятрогенная болезнь Крейтцфельда-Якоба;
новый вариант болезни Крейтцфельда-Якоба;
3. Наследственные:
болезнь Крейтцфельда-Якоба;
синдром Гестмана-Штраусслера-Шайнкера;
фатальная семейная инсомния;

Болезнь Крейтцфельда — Якоба, (или Болезнь Кройцфельда — Якоба, названа по именам немецких врачей *Hans Gerhard Creutzfeldt, Alfons Maria Jakob*; синонимы: псевдосклероз спастический, синдром кортико-стриоспинальной дегенерации, трансмиссивная спонгиозформная энцефалопатия, коровье бешенство) — прогрессирующее дистрофическое заболевание [коры большого мозга](#), [базальных ганглиев](#) и [спинного мозга](#). Считается основным проявлением [губчатой энцефалопатии](#) ([прионная болезнь](#)).

Наследственные прионные болезни

Болезнь Крейтцфельда — Якоба, (синонимы: псевдосклероз спастический, синдром кортико-стриоспинальной дегенерации, трансмиссивная спонгиозформная энцефалопатия, коровье бешенство) — прогрессирующее дистрофическое заболевание коры большого мозга, базальных ганглиев и спинного мозга. Считается основным проявлением губчатой энцефалопатии (прионная болезнь).

Эпидемиология. Болезнь Крейтцфельда — Якоба составляет около 85% всех прионовых энцефалопатий человека, поражает людей всех национальностей и рас, мужчин и женщин, взрослых и детей. Отмечается некоторое преобладание частоты случаев болезни куру у женщин-аборигенов острова Новой Гвинеи, что связывают с особенностями национальных традиций (ритуального каннибализма), когда женщины поедают мозг умерших и получают высокую дозу PrPSc. Начало заболевания наступает, как правило, в среднем или позднем возрасте, в типичных случаях на пятом десятке жизни, но может возникнуть в любом возрасте. Так, возраст дебюта классической формы варьируется от 17 до 87 лет (средний возраст — 64 года), в то время как средний возраст новой формы значительно меньше и составляет 29 лет.

Этиология, патогенез и пути заражения. Попадая в организм, прион оседает на поверхности клетки, взаимодействуя с нормальными белками и изменяя их структуру на патологическую.

Накапливающиеся на поверхности клетки патологические белки блокируют процессы, происходящие на мембране, что приводит к гибели клетки.

Накапливающиеся на поверхности клетки белки запускают апоптоз (запрограммированный процесс смерти клетки).

Клетка, стараясь избавиться от белков на поверхности, начинает производить активные кислородные соединения, однако белок на поверхности не даёт им выйти за пределы клетки. Активные вещества разрушают саму клетку.

Вокруг поражённых клеток начинаются воспалительные процессы с участием высокоактивных ферментов, поражающих соседние здоровые клетки.

Формы болезни Крейтцфельда — Якоба

Спонтанная — классическая

Согласно современным представлениям (прионной теории), прионы при этой форме заболевания возникают в мозге спонтанно, без какой-либо видимой внешней причины. Болезнь обычно поражает людей в возрасте старше 50 лет и проявляется с вероятностью 1-2 случая на миллион жителей. Вначале проявляется в форме кратких потерь памяти, изменениями настроения, потерей интереса к происходящему вокруг. Больной постепенно перестаёт

осиливать и текущие действия, связанные с каждодневной жизнью. В конечной фазе наступает расстройство зрения, галлюцинации и расстройство речи (особенная медленная речь).

Основные характеристики:

- около 40% больных со спорадической формой имеют подострое течение с прогрессирующими когнитивными нарушениями, в 40% случаев встречаются мозжечковые нарушения, в 20% — их комбинация.
- клиническая картина включает расстройства поведения, нарушения высших корковых функций, корковые нарушения зрения (вплоть до корковой слепоты), мозжечковую дисфункцию, сочетание пирамидной и экстрапирамидной симптоматики
- эпилептические припадки — практически у всех больных развиваются фокальные, в том числе миоклонус века, миоклонус губы и/или вторично-генерализованные миоклонические припадки, которые могут провоцироваться фоно- и фотостимуляцией, тактильным раздражением (прикосновением). У большинства больных во время ЭЭГ-исследования выявляются характерные периодические или псевдопериодические пароксизмы острых волн и/или спайков на общем замедленном низкоамплитудном фоне биоэлектрической активности головного мозга.

В терминальной стадии — глобальные выраженные когнитивные нарушения, летальный исход через 8 месяцев от дебюта заболевания.

Наследственная

Болезнь возникает в семьях, где наследуется повреждение гена для прионового белка. Дефектный прионовый белок является намного более подверженным спонтанному превращению в прион. Признаки и ход болезни подобны классической форме.

Ятрогенная болезнь обусловлена непреднамеренным внесением прионов в тело пациента при медицинском вмешательстве. Источником прионов ранее были некоторые лекарства, инструменты или мозговые оболочки, которые забирались у мертвых людей и использовались для закрытия раны при операциях на мозге. Сегодня этот источник заражения полностью устранен. Признаки и ход болезни подобны классической форме.

Новый вариант

Болезнь появилась впервые в 1995 году в Великобритании и с того момента от нее умерло не более 100 человек. Вероятнее всего, что они заразились мясными продуктами, содержащими бычьи прионы из мозга «бешеных коров». В отличие от «классической» формы болезнь поражает и молодых людей в возрасте около 20 лет. В первую очередь она проявляется в изменении личности. Люди теряют интерес к своему хобби, сторонятся своих самых близких людей, поддаются депрессиям. Далее следует похудение, нарушение координации движений. Пациент не способен сам о себе позаботиться, не соблюдает основные правила гигиены, не может без чужой помощи поесть. Повреждение мозга все больше и больше нарушает основные жизненные функции, и, наконец, пациент умирает. В отличие от классической формы при новом варианте болезни Крейтцфельда — Якоба отдалено наступление слабоумия, и пациент очень долго осознает свое ухудшающееся состояние.

Основные характеристики:

- психические расстройства и сенсорные нарушения,
- характерны глобальные когнитивные нарушения и атаксия.
- описано несколько случаев заболевания, дебютировавшего с корковой слепоты (вариант Heidenhain).
- эписиндром представлен также миоклоническими припадками.
- мозжечковая симптоматика выявляется в 100%

Клиника. Клиническими критериями деменции при болезни Крейцфельда — Якоба являются:

быстро прогрессирующая — в течение 2 лет — («опустошающая») деменция с дезинтеграцией всех высших корковых функций; пирамидные нарушения (спастические парезы);

экстрапирамидные нарушения (хореоатетоз);

миоклонус;

атаксия, акинетический мутизм;

дизартрия;

эпилептические припадки;

зрительные нарушения (диплопия)

Стадии заболевания:

Продромальный период — симптомы неспецифичны и возникают примерно у 30% больных. Они появляются за недели и месяцы до возникновения первых признаков деменции и включают астению, нарушения сна и аппетита, внимания, памяти и мышления, снижение массы тела, потерю либидо, изменение поведения.

Инициальный период — для первых признаков заболевания обычно характерны зрительные нарушения, головные боли, головокружение, неустойчивость и парестезии. У основной части больных развивается постепенно, реже — острый или подострый дебют. В некоторых случаях, как при так называемых амиотрофических формах, неврологические знаки могут предшествовать началу деменции.

Развернутый период — обычно отмечается прогрессирующий спастический паралич конечностей с сопутствующими экстрапирамидными знаками, тремором, ригидностью и характерными движениями. В других случаях может отмечаться атаксия, падение зрения или мышечная фибрилляция и атрофия верхнего двигательного нейрона.

Для спорадической болезни Крейцфельда — Якоба характерны:

Терминальный период — тяжелая деменция вплоть до маразма. Все прионозы — быстро прогрессирующие заболевания. Течение может быть подострым, но обычно приводит к смерти не более чем через 1-2 года от момента четко очерченной клинической манифестации. Средняя длительность спорадической — около 8 месяцев. Длительность новой формы больше и достигает в среднем 16 месяцев. Средняя длительность наследственной формы — 26 месяцев, после чего наступает смерть.

Диагностика. Болезнь Крейцфельда — Якоба должна предполагаться во всех случаях деменций, которые прогрессируют быстро в течение месяцев или 1-2 лет и сопровождаются множественными неврологическими симптомами.

Определенная болезнь Крейцфельда — Якоба:

- Характерная неврологическая и морфологическая в том числе патолого-анатомическая и нейрорадиологическая симптоматика.

- Протеазорезистентный PrP (по данным Western-блоттинга).

- Выявление скрепи-ассоциированных фибрилл.

Вероятная болезнь Крейцфельда — Якоба:

- Прогрессирующая деменция.

- Характерный ЭЭГ-паттерн (для спорадической болезни Крейцфельда — Якоба).

По крайней мере, 2 признака из нижеперечисленных:

- миоклонус;

- ухудшение зрения;

- мозжечковая симптоматика;

- пирамидные или экстрапирамидные симптомы;

- акинетический мутизм.

Возможная болезни Крейцфельда — Якоба:

- Прогрессирующая деменция.
- Нетипичные изменения на ЭЭГ (или ЭЭГ провести невозможно).

По крайней мере, 2 признака из нижеперечисленных:

- миоклонус;
- ухудшение зрения;
- мозжечковая симптоматика;
- пирамидные или экстрапирамидные симптомы;
- акинетический мутизм.
- Продолжительность заболевания — менее 2 лет.

Из параклинических методов диагностики БКЯ наиболее информативными являются:

- характерные данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга (особенно на поздних стадиях развития заболевания) в виде билатеральных гиперинтенсивных сигналов на T2-взвешенных изображениях (симптом «медовых сот»), преимущественно в области хвостатых ядер (в области головки), таламуса (главным образом подушки); показано, что симптом «медовых сот» наиболее характерен для нового варианта болезни Крейцфельда — Якоба; могут выявляться признаки атрофии коры больших полушарий и мозжечка;

- позитронно-эмиссионная томография менее информативна, выявляются множественные зоны гипометаболизма глюкозы на уровне подкорковых ядер и коры больших полушарий и полушарий мозжечка;

- для sporadической болезни Крейцфельда — Якоба характерно выявление на ЭЭГ трехфазной активности, ранняя пароксизмальная активность обычно диагностируется через 12 нед и более от дебюта sporadической болезни Крейцфельда — Якоба (у 80-88% больных); фокальная, билатеральная и генерализованная миоклоническая пароксизмальная активность диагностируется в 15, 53 и 100% случаев при продромальной, начальной и терминальной стадиях БКЯ соответственно; могут регистрироваться различные виды периодической пароксизмальной активности: двухфазные или трехфазные периодические комплексы, возникающие каждые 1-2 с; периодические комплексы с мультифазной конфигурацией; периодические полиспайковые разряды. ЭЭГ-паттерн «вспышка-подавление» характерен для терминальной стадии заболевания с явлениями декортикации;

- для новой формы выше описанные изменения ЭЭГ не характерны, ЭЭГ-паттерн может значимо не меняться по сравнению с возрастной нормой;

- результаты тестирования когнитивных функций (например, менее 24 баллов по краткой шкале MMSE)

- анализ ликвора (люмбальная пункция должна проводиться во всех случаях заболевания), учитываются давление ликвора, уровень сахара, цитоз, наличие бактериальных и вирусных культур, криптококкового антигена и др.; может быть небольшое повышение уровня белка (но не более 100 мг/дл); важным диагностическим критерием является уровень маркера в ликворе — чувствительность и специфичность этого теста превышает 90%;

- если диагноз неясен, то возможно проведение прижизненной биопсии мозга (при наличии информированного согласия со стороны родственников или опекунов в случае недееспособности пациента);

- морфологическое и гистологическое исследование тканей головного мозга (коры, подкорковых ядер) при аутопсии (посмертная диагностика).

Лечение. Этиотропной терапии нет. Проводится симптоматическое лечение. При выявлении БКЯ необходимо отменить все лекарственные препараты, которые могут негативно влиять на мнестические функции и поведение пациента. Множество потенциальных терапевтических вмешательств при БКЯ остаются в настоящее время на уровне дискуссии.

Традиционные противовирусные средства: амантадин, интерфероны, пассивная иммунизация, вакцинация человека и животных — оказались неэффективными.

Среди лекарств, положительно влияющих на процесс:

- Брефелдин А, разрушая аппарат Гольджи, препятствует синтезу PrPSc в инфицированной культуре клеток.
- Блокаторы кальциевых каналов, в частности NMDA-рецепторов, способствуют более длительному выживанию инфицированных нейрональных культур.

Фатальная семейная инсомния (англ. Fatal familial insomnia, FFI) — редкое неизлечимое наследственное (доминантно-наследуемое прионное) заболевание, при котором больной умирает от бессонницы. Известно всего 40 семей, поражённых этой болезнью.

Этиология, патогенез. Фатальная семейная инсомния описано как аутосомно-доминантное заболевание, связанное с мутацией в кодоне 178 гена PRNP. В кодоне 178 гена PRNP, находящегося в 20-й хромосоме, аспарагин заменён на аспарагиновую кислоту. В результате форма белковой молекулы изменяется, и она превращается в прион. Под действием приона другие, нормальные белковые молекулы тоже превращаются в прионы.

Это приводит к накоплению амилоидных бляшек в таламусе, отделе мозга, отвечающем за сон. Вначале амилоидные бляшки вызывают бессонницу, потом ещё более серьёзные проблемы, и, наконец, смерть.

Поскольку болезнь передаётся доминантным аллелем, если ни один из родителей не заболел, все их дети будут здоровыми. Если один из родителей заболел (причём из его родителей заболел только один), дети заболеют с вероятностью 50%. (Исключение составляют мутации, но они крайне редки).

Клиника

Болезнь начинается в возрасте от 30 до 60 лет, в среднем в 50. Болезнь продолжается от 7 до 36 месяцев, после чего больной умирает.

Выделяют 4 стадии развития болезни.

- Пациент страдает от всё более тяжёлой бессонницы, панических атак и фобий. Эта стадия длится в среднем 4 месяца.
- Панические атаки становятся серьёзной проблемой, и к ним присоединяются галлюцинации. Эта стадия длится в среднем 5 месяцев.
- Полная неспособность спать, сопровождаемая быстрой потерей веса. Эта стадия длится в среднем 3 месяца.
- Пациент перестаёт говорить и не реагирует на окружающее. Это последняя стадия болезни, длящаяся в среднем 6 месяцев, после чего пациент умирает.

На ЭЭГ регистрируют медленные периодические острые волны. При полисомнографическом исследовании отмечают отсутствие физиологического паттерна сна, исчезновение его циклической структуры. Нередко выявляют симптоматическую гиперактивность в виде высокого уровня адреналина и норадреналина в плазме крови, повышение температуры тела и АД, при этом уменьшаются циркадные колебания.

Лечение

Лечения нет. Снотворные не помогают. Основным направлением исследований является генная терапия.

Многофакторные заболевания

Многофакторные заболевания (болезни с наследственным предрасположением) — группа генетически-детерминированных заболеваний, возникающих под действием факторов внешней среды, что отличает их от генных болезней. Это болезни, которые могут иметь место в любой семье.

Это прежде всего полигенные заболевания. Их развитие определяется многими генами, которые могут существовать в нормальном состоянии, однако при определенном взаимодействии между собой и с факторами среды создают предрасположение к появлению заболевания.

Широко распространенные хронические болезни человека с генетической точки зрения разделяют на две группы, МФЗ могут возникать внутриутробно (**врожденные пороки развития**) или в любом периоде постнатального развития (**болезни с наследственной предрасположенностью**).

В первую группу входят такие заболевания, как **болезнь Гиршпрунга, «заячья губа», «волчья пасть», пороки сердца и магистральных сосудов, синдром Клиппеля-Фейля, врожденный пилоростеноз, врожденный вывих бедра, врожденная косолапость и плоскостопие и т.д.**

Врожденные пороки развития формируются внутриутробно к моменту рождения. Как правило, их диагностируют на самых ранних этапах постнатального онтогенеза. Их развитие — результат взаимодействия многочисленных генетических, неблагоприятных материнских факторов или факторов среды (тератогены) в период развития плода. Каждую нозологическую форму регистрируют достаточно редко, но их суммарная распространенность достигает 3-5%.

Ко второй группе относятся: эссенциальная артериальная гипертензия, бронхиальная астма, ишемическая болезнь сердца, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

Таким образом, в основе любого мультифакториального признака и заболевания лежат несколько причин. При этом индивидуальный вклад каждой причины в проявлении болезни может быть незначительным, и только их суммарный вклад ведет к развитию заболевания.

При многих мультифакториальных заболеваниях патогенетический механизм может быть запущен несколькими способами: либо одной причиной, либо комбинацией из нескольких причин, которые могут быть чисто генетическими, другие — чисто средовыми, третьи — поведенческими, четвертые — социальными и/или психологическими. Другими словами, их развитие обусловлено совместным действием генетических и негенетических причин, на основе которых формируется наследственная предрасположенность.

Наследственная предрасположенность — это преобладающий генетический компонент, от вклада которого зависит результат суммарного эффекта генетических и средовых факторов, обуславливающих для индивида большую или меньшую вероятность иметь (или не иметь) мультифакториальный признак, заболеть (или не заболеть) мультифакториальным заболеванием.

Наследственная предрасположенность включает в себя индивидуальные и семейные составляющие части на основе неповторимой уникальности индивида, с одной стороны, и наличия у него общих генов с близкими и дальними родственниками — с другой.

При превышении определенных значений предрасположенности — так называемого **порога подверженности** — запускается механизм развития мультифакториального заболевания.

Генетический контроль развития мультифакториальной болезни можно объяснить аддитивным действием множества генов или основным влиянием одного из них и модифицирующим действием остальных на клинические признаки заболевания.

На формирование патологического фенотипа, обусловленного изменчивостью первичной структуры молекулы ДНК (мутации, полиморфизмы), также влияет эпигенетический контроль активности (экспрессии) генов, в этом случае наследуемые и обратимые изменения в геноме не сопровождаются изменениями самой структуры молекулы ДНК. Генную активность определяют вариации статуса метилирования ДНК и/или структурной организации хроматина. Передача таких эпигенетических изменений возможна не только в рамках клеточной наследственности при индивидуальном развитии, но и посредством полового размножения. Частота эпигенетических вариаций (эпимутаций) может на один-два порядка превышать таковую генных мутаций. Роль факторов внешней среды очевидна, но до сих пор остается недостаточно изученной проблема их взаимодействия с наследственными факторами (генно-средовые взаимодействия). Человеческий геном, вероятно, плохо адаптирован, о чем свидетельствует омоложение многих МФЗ в условиях глобальных изменений окружающей среды.

Наследственная этиология многофакторных заболеваний и идентификация генов предрасположенности.

Прежде всего следует обозначить три основных источника представлений о наследственной этиологии широко распространенных заболеваний: **генеалогическая генетика, генетическая эпидемиология и медицинская геномика**. Они одновременно служат названиями этапов истории изучения генетики подобных заболеваний у человека и подходами к уяснению роли генетических факторов. Каждый из них интегрирует совокупность своих методов анализа наследственной компоненты предрасположенности к болезням. Тем не менее такое разделение очень условно: **индивидуально-семейный уровень (генеалогия), популяции (эпидемиология) и геном (геномика) тесно взаимосвязаны и одновременно выступают объектами исследования и методами анализа.**

Следует отметить, что сложные фенотипы многофакториальных заболеваний можно разделить на две категории — **качественные и количественные признаки**. Существование или отсутствие болезни у пациента — **качественный признак (дискретный)**, в то же время фенотип мультифакториального заболевания характеризуется разнообразными **количественными (меристическими) признаками**, определяемыми физиологическими и биохимическими параметрами (например, рост, индекс массы тела, артериальное давление, концентрация глюкозы и холестерина в крови и др.).

ГЕНЕАЛОГИЧЕСКАЯ ГЕНЕТИКА И МНОГОФАКТОРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Семейное накопление болезни — первый феномен, давно замеченный практикующими врачами, внимательно анализировавшими генеалогическую информацию о больных. Большая распространенность таких болезней в семьях не означает, что болезнь обязательно имеет генетический характер. Члены семьи могут случайно заболеть одним и тем же заболеванием, особенно если оно широко распространено в популяции, которой принадлежит семья.

Основной способ обнаружения семейного накопления — исследование методом случай-контроль. При этом сравнивают частоту, с которой болезнь обнаруживают в родословных больных, с таковой в специально подобранных контрольных группах или с заболеваемостью в общей популяции. Контрольной группой могут служить индивидуумы без изучаемого заболевания (страдающие другими болезнями) соответствующего возраста, рода занятий, географического положения и этнической принадлежности. В качестве контроля иногда используют супругов, так как обычно они соответствуют больному по возрасту, этнической принадлежности и проживают в той же семейной среде. Общее свойство многофакториальных заболеваний — **склонность к более ранней манифестации первых признаков болезни,**

более тяжелому течению и исходам у пациентов с отягощенной наследственностью по конкретному заболеванию в сравнении с людьми с благоприятной наследственностью.

Важный итог исследований, касающийся генеалогической генетики, — доказательства многофакторного наследования широко распространенных хронических болезней, которое отличается от моногенного. Эти отличия заключаются в следующем:

- Риск развития заболевания у ребенка зависит от состояния здоровья родителей. Если один из родителей ребенка страдает бронхиальной астмой, то вероятность ее развития у ребенка составляет от 20 до 30%. Если больны оба родителя, то она достигает 75%. Считают, что риск возникновения бронхиальной астмы у ребенка, родители которого имеют признаки атопии, в 2-3 раза выше, чем в тех семьях, в которых родители не имеют их.
- Если в популяции многофакториальные заболевания среди людей разного пола (половой диморфизм) регистрируют с разной частотой, то риск заболевания выше в семьях пробандов реже поражаемого пола, и наоборот. Так, инфаркт миокарда в возрасте 30-40 лет чаще случается у мужчин, чем у женщин. Если речь идет о прогнозе инфаркта миокарда у потомков матери, перенесшей его в этом же возрасте, то для них риск поражения будет выше, чем для потомков больного отца.
- Если в двух сравниваемых популяциях многофакториальные заболевания регистрируют с разной частотой, то риск для родственников выше, если семья принадлежит к более поражаемой популяции. Для моногенных болезней, как известно, риск для родственников не зависит от популяционной частоты.

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И МНОГОФАКТОРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ.

Генетическая эпидемиология — раздел генетики человека, изучающий закономерности распространения болезней (в том числе и МФЗ) в популяциях и семьях, им принадлежащих, и причины семейного накопления. С учетом того, что по своему происхождению многофакторные заболевания — менделевские заболевания, важно получить ответы на вопросы; в какой мере их распространение в семьях генетически обусловлено и каковы способы установления возможной роли генетических факторов в возникновении и развитии болезни.

Для решения этих вопросов была сформулирована концепция (**теория количественной наследственности**), предложены иные, чем для дискретных (менделевских) признаков, подходы к анализу взаимодействия наследственных и внешнесредовых факторов (модели многофакторного наследования) и методы обнаружения наследственного происхождения признаков (нормальных или патологических) посредством определения их связи с генетическими маркерами (генетические ассоциации).

Поиск генетических причин предрасположенности к мультифакториальным заболеваниям подразумевает определение ассоциации болезни с полиморфными маркерами (генами и антигенами) и сцепления болезни с ДК-маркерами.

Ассоциации — это более высокая частота определенного полиморфного гена-маркера при конкретном заболевании. Например, имеют место ассоциации антигенов системы HLA с рядом многофакториальных заболеваний, среди которых анкилозирующий и псориатический спондилит и синдром Рейтера (B27), сахарный диабет I типа (DR3) и т.д.

Следует отметить три основные особенности обнаруживаемых генетических ассоциаций.

- Во-первых, большая часть генетических ассоциаций вызывает эффекты небольшой величины (риск 1,1-1,5, т.е. 10-15% увеличения вероятности развития заболевания). Любой отдельный полиморфизм гена обычно объясняет только 1-8% общего риска заболевания в популяции, т.е. добавочный предсказательный эффект отдельных генетических полиморфизмов небольшой. Работа в этом направлении только началась, и в специальных

исследованиях (когортных, проспективных) уточняют риски, обосновывая целесообразность введения генетической рискометрии.

- Во-вторых, у индивидуумов-носителей комбинаций (ансамблей) аллельных вариантов генов отмечают заметное увеличение риска возникновения заболеваний и вероятности их осложненного течения. Расчеты показывают, что аддитивный эффект нескольких таких полиморфизмов может составлять до 20-70% общего риска, обусловленного генетическими факторами. В структуре наследственной компоненты подверженности к многофакториальным заболеваниям остается существенная доля так называемой недостающей наследственности. Не исключено, что в этом дефиците основную роль, наряду с частыми полиморфными вариантами, составляют редкие аллели генов.

- В-третьих, установлено, что некоторые полиморфизмы генов оказываются общими для совершенно разных по патогенезу многофакториальных заболеваний, а тем более для болезней, демонстрирующих тенденцию к возникновению у пациента и его ближайших родственников (коморбидность и синтропность).

МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНОМИКА И МНОГОФАКТОРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Медицинская геномика — новое направление исследований медицинской генетики и область медицинского приложения геномики. Взаимопроникновение двух областей науки — медицинской генетики и геномики — открывает новые перспективы в изучении наследственной этиологии болезней человека (моногенных, хромосомных и многофакторных). Кроме того, она объединяет результаты, полученные при анализе структурных особенностей генома человека (анатомия генома человека), с данными функциональной (анализ влияния вариаций структуры генома на экспрессию генов и структуру их белковых продуктов), этнической геномики (анализ особенностей структуры ДНК у представителей разных этнических групп населения) и фармакогенетики (изучение роли особенностей организации генома в метаболизме ксенобиотиков, в том числе лекарственных препаратов). В рамках работ по медицинской геномике разрабатывают методы пресимптоматической, пренатальной и преимплантационной диагностики болезней, а также способы генного лечения наследственных и приобретенных заболеваний.

Генетика коморбидных состояний (концепция синтропий/дистропий). **Синтропия** — природно-видовое сочетание двух и более патологических состояний (нозологий, синдромов) у индивидуума и его ближайших родственников, неслучайное и имеющее эволюционно-генетическую основу. Однако есть такие патологические явления, которые редко сочетаются у одного человека, упорно не ассоциируются и взаимно отталкиваются. Такой феномен получил название **дистропия**.

Отдельные нозологии болезней с наследственной предрасположенностью

Артериальная гипертензия.

Артериальная гипертензия и выделяемая за рубежом ее разновидность — артериальная гипертензия имеют сходную клиническую симптоматику. И для первой, и для второй характерны семейное накопление, солезависимость и низкий уровень ренина.

Артериальная гипертензия — это гетерогенная группа болезней со следующими основными клиническими проявлениями: повышением уровня артериального давления и связанными с ним осложнениями (инфаркты, инсульты, почечная недостаточность).

В настоящее время выявлены свыше 100 генов-кандидатов артериальной гипертензии, продукты которых прямо или косвенно участвуют в механизмах ее развития. К числу генов-кандидатов артериальной гипертензии относятся гены:

- SCNN IB и SCNN IG или соответственно 1-бета и 1-гамма — субъединицы эпителиального Na^+ - канала; оба гена локализованы на хромосоме 16;

- REN или ген ренина на хромосоме 1;
- APNH или ген Na^+/H^+ - антипорта на хромосоме 16;
- AGT или ген ангиотензина I на хромосоме 1;
- AGE или ген ангиотензина I, конвертирующего фермента на хромосоме 17;
- SАН или ген гипертензии, обусловленной геном, экспрессирующимся в почке на хромосоме 16;
- NOS3 или ген эндотелиальной синтазы оксида азота на хромосоме 7;

Следует отметить, что в последние годы особый интерес был связан с геном NOS: выделены три изоформы: индуцибельная, невральная и эндотелиальная, определяющие уровень оксида азота в стенках кровеносных сосудов. Этот уровень регулируется с помощью кальмодулинзависимого механизма.

Показано, что ген NOS3 отвечает за предрасположенность к развитию ИБС и способствует к тяге к курению.

К продуктам экспрессии указанных генов относятся:

- компоненты ренин-ангиотензиновой и калликреин-кининовой систем;
- компоненты, поддерживающие сосудистый тонус: компоненты кальциевых каналов, синтазы закиси азота;
- компоненты структуры сосудов: коллагенсвязывающий белок, фибриллин, эластин;
- продукты водно-солевого гомеостаза: аквапорины, ионные каналы, рецепторы вазопрессоров;
- рецепторы адренергической системы, например дофаминовые рецепторы.

Следует, однако отметить, что при изучении полиморфизма генов, контролирующих производство перечисленных выше компонентов, их продуктов и рецепторов, не выявлено значимых ассоциаций с синдромами артериальной гипертензии.

Так же было показано, что ряд генов, формирующих предрасположенность к артериальной гипертензии, вносят существенный вклад в этиологию другого широко распространенного заболевания с наследственной предрасположенностью — атеросклероза.

Атеросклероз

Атеросклероз — многофакторное заболевание артерий крупного и среднего диаметра, развивающееся в результате сложного взаимодействия различных генетических и внешнесредовых факторов. Он служит причиной стенозов или окклюзий артерий, ведущих к развитию коронарной болезни и поражениям периферических артерий (конечностей, сонных артерий, сосудов головного мозга, почечных и мезентериальных). В патогенезе атеросклероза важную роль играют нарушения липидного и углеводного обмена, эндотелиальная дисфункция, воспаление и нарушение гемостаза. В основе этих признаков (фенов) лежат в том числе генетические факторы, представленные аллельными вариантами многочисленных генов.

Широко обсуждается роль генетического тестирования в определении предрасположенности к атеросклерозу. Диагностика атеросклероза складывается учетом следующих молекулярно-генетических критериев.

- Повышенный уровень липидов в плазме крови, нарушение процессов свертывания крови и целостности сосудистой стенки.
- Общность генов, обуславливающих развитие двух сходных по симптоматике заболеваний: артериальной гипертензии и атеросклероза, что объясняется нарушениями функционирования ренин-ангиотензиновой и калликреин-кининовой систем. В качестве

основных генов-кандидатов атеросклероза рассматриваются гены, продукты которых обеспечивают липидный обмен.

- Достоверно значимое сцепление атеросклероза с локусом СЕРТ на хромосоме 16 или генным локусом, контролирующим транспортный белок эфиров холестерина.
- Атерогенная совокупность липопротеинов, которая рассматривается как отдельно наследуемый признак, объединяющий три параметра: высокое содержание ЛПНП и ЛПОНП, и сниженный уровень ЛПВП.
- Доказательство принадлежности к генам-кандидатам атеросклероза гена недостаточности гепаринового фактора II, который локализован на хромосоме 22, и совместно с другими факторами определяет антикоагуляционное действие гепарина.
- Доказательство важной роли ангиотензин-I-конвертирующего фермента в регуляции АД и электролитного баланса крови. Ген локализован на хромосоме 17 и так же относится к генам-кандидатам атеросклероза.

Сахарный диабет 2-го типа

Сахарный диабет 2-го типа относят к группе метаболических заболеваний, характеризующихся гипергликемией и возникающих в результате дефектов в секреции инсулина, его действия или влияния обоих факторов. В отличие от сахарного диабета 1-го типа, характеризующегося аутоиммунной деструкцией β -клеток поджелудочной железы, обычно приводящей к абсолютной инсулиновой недостаточности, сахарный диабет 2-го типа считают заболеванием с преимущественной инсулинрезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или преимущественным дефектом секреции инсулина с инсулинрезистентностью либо без нее.

Значение наследственных факторов в нарушениях углеводного обмена, манифестирующих гипергликемией и клинической картиной сахарного диабета, хорошо известно. Нередки случаи сочетания известных генетических менделевских синдромов с сахарным диабетом (синдромы Дауна, Клайнфелтера, Тёрнера, Вольфрама, Прадера-Вилли, атаксия Фридрейха, хорей Гентингтона и др.). В последние годы выделены и систематизированы самостоятельные моногенные формы заболевания — генетические дефекты β -клеток и нарушение действия инсулина.

Основной генетический вклад в предрасположенность к сахарному диабету 1 типа вносят гены системы HLA, а именно гены, кодирующие молекулы 2 класса главного комплекса гистосовместимости человека. В настоящее время существует не более 50 HLA регионов, которые существенно влияют на риск развития сахарного диабета типа 1. Многие из этих регионов содержат интересные, но ранее неизвестные гены кандидаты. Генетические области, обладающие связью с развитием сахарного диабета 1 типа, принято обозначать локусами ассоциации IDDM. Кроме генов системы HLA (локус IDDM1), значительной ассоциацией с СД 1 типа обладает генная область инсулина на хромосоме 11 (локус IDDM2), 11 (локус IDDM4), 6 и, возможно, область на хромосоме 18.

Другие важные локусы, ассоциированные с СД1 представляют собой гены:

- RPN22 на хромосоме 1,
- CTLA4 на хромосоме 2,
- рецептор интерлейкина-2 α (CD25, кодируемых IL2RA) локус на хромосоме 10,

Кроме генетической предрасположенности на развитие сахарного диабета 1 типа влияют внешние факторы. Как показали последние исследования на мышах, одним из таких факторов является передача иммуноглобулинов от больной аутоиммунной матери потомству. В результате такой передачи у 65% потомства развивался диабет, в то же время при блокировании передачи иммуноглобулинов матери потомству, в потомстве заболело только 20%.

Бронхиальная астма

Бронхиальная астма — типичное заболевание мультифакториальной природы, развитие которого определяется взаимодействием наследственных факторов (мутаций или сочетаний аллелей) и факторов среды. Это хроническое воспалительное заболевание верхних дыхательных путей с периодическими приступами удушья.

Патогенетический механизм бронхиальной астмы связан со сложным взаимодействием дендритных клеток, находящихся в слизистой бронхов, с иммунокомпетентными клетками, медиаторами, развитием отека бронхиальной стенки, гиперсекрецией слизи и деструктивными изменениями в бронхах. Результатом этих реакций является повторная экспрессия доминирующего эпитопа внешнего аллергена, вступившего в комплекс с молекулами антигенов HLA II типа на поверхности дендритных клеток. Образовавшийся комплекс связывается с рецепторами CD4 T-клеток, что стимулирует дифференцировку Th0-лимфоцитов в Th2-лимфоциты, которые приобретают способность к секреции цитокинов; функционирование связано с гуморальным иммунным ответом и образованием ряда интерлейкинов (ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13).

В последние годы генетические исследования при астме ведутся по нескольким направлениям: выявление вариантов генов, которые могут предсказать ответ на терапию, выявление вариантов генов, которые связаны с развитием болезни и играющих решающую роль в патофизиологии заболевания. Точное число генов-кандидатов предрасположенности к бронхиальной астме не определено, но, по некоторым оценкам, оно уже достигло 1900.

Верифицированы несколько групп генов-кандидатов, которые важны в развитии БА.

Гены атопии или гуморального иммунного ответа локализованы в участках хромосомы 5 и содержат кластер семейства генов цитокинов (IL-4, IL-5, IL-13, IL-3, GM-CSF), ответственный за развитие реакций немедленного типа (IgE-опосредованных реакций). IL-4, IL-13 экспрессируются Th-2 лимфоцитами и способствуют переключению В-клеток на синтез IgE. IL-5 и GM-CSF — цитокины, обеспечивающие созревание, выживание и хемотаксис эозинофилов. К этой группе также относят HLA-DR (гены молекул II класса МНС) — важные молекулы, участвующие в презентации антигена. Имеющиеся сегодня данные свидетельствуют, что полиморфизм генов интерлейкинов и их рецепторов является важным генетическим фактором возникновения БА и атопии.

Гены рецепторных молекул (IL-4R α , Fc ϵ RI β , ADR β 2). IL-4R α — альфа цепь рецептора IL-4. Доказано, что существует полиморфный вариант гена Ile50Val IL-4R α цепи, наличие которого повышает синтез IgE и является одним из определяющих наследственных факторов возникновения атопической формы заболевания. В 17% случаев замена одного аминокислотного остатка (изолейцина лейцином в позиции 181) в гене, кодирующем β -субъединицу высокоаффинного рецептора к IgE (Fc ϵ RI β), приводит к развитию бронхиальной астмы. Однако аналогичные исследования, проведенные в Италии и Японии, такой закономерности не выявили.

ГЕНЕТИКА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Участие генетических факторов в предрасположенности к развитию рассеянного склероза (РС) и формированию особенностей клинической картины не вызывает сомнения. Этиология рассеянного склероза продолжает является областью активных исследований. Наиболее обоснованной считается мультифакториальная теория, подразумевающая необходимость воздействия внешнего фактора, вероятнее всего инфекционного, на генетически

предрасположенных лиц. Это стало очевидным уже в начале 50-х годов после обнаружения повышенной частоты повторных случаев РС в семьях больных, т.е. наличия “семейных” форм заболевания. Популяционные исследования четко указывают на роль наследственных факторов в развитии РС – заболевание чаще встречается у представителей европейских народов, особенно северных, и очень редко – у коренных жителей Африки и Восточной Азии. Анализ частоты РС среди близнецов, сестер и братьев (сибсов), сестер и братьев по одному из родителей (полусибсов) и приемных детей, показывает преимущественную роль генетических факторов как факторов риска РС. Значение наследственной предрасположенности в этиологии РС было подтверждено данными обследования близнецов, показавшими, что у монозиготных близнецов конкордантность по РС (22%) была более чем в семь раз выше, чем у дизиготных (3%). Относительно низкий процент конкордантности у монозиготных близнецов может свидетельствовать о вкладе в развитие РС пока не установленных внешних воздействий, вероятнее всего инфекционных. Величина относительного риска (ОР) заболевания, т.е. преобладание вероятности заболеть над вероятностью остаться здоровым, в 20 - 50 раз выше для родственников больных РС, чем в популяции в среднем. Показано систематическое уменьшение ОР в зависимости от генетической дистанции по отношению к больному; при этом не наблюдалось разницы для родственников по материнской и отцовской линии.

В настоящее время можно считать доказанным, что РС - полигенное заболевание, причем значение отдельных генов в наследственной предрасположенности (повышенном риске развития РС) установлено с разной степенью достоверности. Несмотря на явный наследуемый характер этого заболевания, главный ген обнаружить не удалось, более того, в различных этнических группах, а даже и в пределах одной этнической группы с РС ассоциированы и даже сцеплены различные полиморфные участки различных генов.

Особое значение в последнее время приобретают два новых направления в генетике РС – поиск ассоциации с различными клиническими вариантами РС и фармакогенетика. Выявления связи тех или иных локусов с различающимися клиническими проявлениями заболевания может иметь большое значение для прогнозирования и ранней диагностики РС. В настоящее время остается невыясненным, почему лекарственный препарат из группы иммуномодуляторов эффективен для одних больных РС, и неэффективен – для других, вследствие чего встает вопрос о роли генетического статуса больных как основной причины индивидуальных различий в чувствительности к этим дорогостоящим методам лечения. Решение этой проблемы лежит в русле современных тенденций к развитию индивидуализированной (персонифицированной) медицины и может позволить не только осуществлять индивидуальный подбор лекарств, но и способствовать в дальнейшем созданию более эффективных лекарственных препаратов

ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ГЕНЕТИКИ РС, КАК ЗАБОЛЕВАНИЯ С МУЛЬТИГЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ.

Для идентификации генов, определяющих генетическую предрасположенность к РС как к мультигенному заболеванию, применяют два основных типа анализа - популяционный и семейный. И популяционный, и семейный анализ используют для целенаправленного выяснения роли того или иного гена-кандидата, выбранного исходя из функции его белкового продукта (путь от фенотипа к гену). Семейный анализ позволяет также проводить полное геномное сканирование с использованием панели анонимных генетических маркеров с известной хромосомной локализацией для идентификации областей генома, вовлеченных в развитие заболевания, с последующей идентификацией генов (путь от генома к гену).

При популяционном анализе изучают ассоциацию определенных аллелей гена или генетического маркера с заболеванием, исходя из сравнения их частот в группах больных и здоровых индивидов из одной популяции (метод "случай-контроль"). При обнаружении статистически достоверных различий данный ген (генетический маркер) считается

ассоциированным с болезнью. Однако на основании этих данных еще нельзя сделать окончательных выводов о роли гена в развитии заболевания. Дело в том, что ассоциация между болезнью и генетическим маркером может быть вторична из-за сцепления изучаемого маркера с каким-то другим, достаточно близко расположенным локусом, белковый продукт которого непосредственно вовлечен в патогенез заболевания. Кроме того, кажущиеся ассоциации могут возникать вследствие неоднородности популяции, приводящей, например, к неправильному формированию групп сравнения.

Семейный анализ позволяет выявить сцепление между генетическим маркером и заболеванием. В отличие от ассоциации, сцепление прямо доказывает роль гена (маркера) в формировании предрасположенности к заболеванию. Анализ сцепления проводится в семьях с несколькими пораженными sibсами, как правило, с помощью метода, основанного на выявлении у них общих родительских аллелей. Недостатком этого метода является его низкая чувствительность: для того, чтобы сделать вывод о значимости гена в развитии заболевания, требуется анализ сотен пар пораженных sibсов.

Поиск генов, вовлеченных в развитие таких полигенных заболеваний, как РС, в настоящее время проводят при помощи двух основных подходов: полного геномного поиска (позиционное картирование, сканирование) и метода "ген-кандидат" (функциональное картирование) с применением сложных статистических расчетов. Для обоих подходов применяют как семейный, так и популяционный анализ. При полном геномном поиске используют панели анонимных генетических маркеров с известной хромосомной локализацией, более или менее равномерно распределенных по геному. С их помощью локализуют области генома, вовлеченные в развитие данного заболевания, и далее в найденных областях проводят поиск генов, ассоциированных/сцепленных с данным заболеванием. При этом подходе природа заболевания, его патогенез и этиология не имеют значения для выбора области ДНК.

В отличие от полного геномного поиска, при подходе "ген-кандидат" предположение о возможном участии гена в этиопатогенезе заболевания выдвигают, исходя из природы заболевания и функции продукта гена, а далее проверяют это предположение. Такой подход при успешном поиске сразу позволяет выявить связь гена с заболеванием на любом уровне, вплоть до конкретного точечного изменения ДНК. Кроме того, с помощью подхода "ген-кандидат" можно легко анализировать связь генотипа с особенностями течения заболевания.

В рамках этих основных подходов применяют семейный анализ и популяционный анализ методом "случай-контроль". При анализе методом "случай-контроль" проводят сравнение распределения аллелей того или иного генетического полиморфного участка между репрезентативными выборками неродственных больных и неродственных здоровых индивидов. Конкретный генетический маркер считается ассоциированным с болезнью в том случае, если обнаружены статистически достоверные отличия по его содержанию в группах больных и здоровых. Помимо прямой связи между исследованным локусом и наследственной патологией, в основе ассоциации может лежать неравновесие по сцеплению между маркерным локусом и локусом болезни, если эти локусы расположены достаточно близко друг от друга. Кроме того, наблюдаемая ассоциация может оказаться артефактом еще и в случае неоднородности популяции. Поэтому важным требованием при использовании метода "случай-контроль" является использование гомогенных изолированных популяций или семейного материала, когда контрольную группу составляют из тех аллелей здоровых родителей, которые не передаются больным потомкам (метод AFBAC - Affected Family-Based Controls).

Анализ сцепления генетического локуса с заболеванием проводят на семьях больных. Наличие сцепления означает, что доказана прямая роль гена (маркера, области) в предрасположенности к заболеванию. Анализ сцепления проводится в семьях с несколькими пораженными sibсами, как правило, с помощью метода идентичности по наследованию (Identity-By-Descent, или IBD), основанного на выявлении у них общих родительских

гаплотипов. При этом оцениваются шансы (вероятности) за и против сцепления в данной семье. Анализ сцепления проводится с использованием параметрического и непараметрического тестов. Количественным показателем сцепления при параметрическом анализе является логарифм соотношения шансов (правдоподобия) за и против сцепления - лод-балл (от английского "Logarithm of Odds Ratio"), а при непараметрическом тесте - NPL-статистика (non-parametric linkage statistics). Недостатком метода является его низкая чувствительность: для того, чтобы сделать вывод о значимости гена в развитии заболевания, требуется анализ сотен пар sibсов.

Более чувствительным при анализе сцепления какого-либо маркера с заболеванием является тест на неравновесие по переносу (Transmission-Disequilibrium Test, TDT), основанный на анализе случаев передачи маркерного гаплотипа от гетерозиготных родителей больным и здоровым детям. Однако этот тест применим в основном для тех генов (маркеров), для которых ранее была показана их ассоциация с заболеванием.

Ассоциированные с РС аллели полиморфных участков могут быть вовлечены в развитие заболевания за счет изменения структуры белка. Особый случай представляет выявление ассоциаций РС с полиморфными участками, расположенными в промоторных и энхансерных областях анализируемого гена, непосредственно участвующих в регуляции транскрипции. Известно, что связывание регуляторных белков с промоторами и энхансерами определяет экспрессию генов и, тем самым, спектр и уровень белкового синтеза. По существу, любой полиморфный участок ДНК, включая и экзоны, и интроны, и промоторные области может оказаться важным для развития заболевания.

В ряде случаев выявляли ассоциацию РС с микросателлитными маркерами, расположенными в некодирующих областях генома поблизости от гена-кандидата или даже непосредственно в гене (в интронах или нетранслируемых участках экзонов). Обладая преимуществом, связанным с их высокой информативностью, микросателлиты являются удачными маркерами заболевания. Однако вывод о вовлечении соседствующего с микросателлитом гена-кандидата в формирование наследственной предрасположенности к РС нуждается в дальнейшем подтверждении, поскольку ассоциация может определяться неравновесным сцеплением маркера с кодирующей областью гена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО МЕТОДУ "ГЕН-КАНДИДАТ"

При подходе "ген-кандидат" целенаправленно выясняют роль того или иного гена, выбранного исходя из функции его белкового продукта в этиопатогенезе заболевания. В случае РС гены-кандидаты выбирали на основании аутоиммунной природы этого заболевания. При выборе гена-кандидата также оказывается полезным принимать в рассмотрение данные полного геномного поиска. Однако иногда выявляют ассоциации с генами, лежащими за пределами областей сцепления с РС при полном геномном поиске. Учитывая огромный размер областей, сцепленных с РС по данным полного геномного поиска, не удивительно, что часто не удается найти ассоциацию с конкретным геном-кандидатом, лежащим внутри области сцепления. В таблице 1 представлены данные о генах, ассоциация которых с РС установлена, по крайней мере, в одном исследовании.

Во многих исследованиях в разных странах и в разных этнических группах были выявлены ассоциации РС с аллельным полиморфизмом генов главного комплекса гистосовместимости (ГКГ), или HLA-системы, локализованных на коротком плече хромосомы 6 (с HLA-генами области 6p21). Хорошо известна ведущая роль продуктов HLA-генов в формировании иммунного ответа. HLA-система представляет собой группу тесно сцепленных полиморфных генетических локусов, которые кодируют три различных класса полипептидных продуктов, играющих центральную роль в развитии и регуляции иммунного ответа, в первую очередь в процессе «представления» любого антигена. Существенное значение для запуска и

поддержания демиелинизирующего процесса при РС имеют выраженность и длительность транзиторного повышения экспрессии молекул HLA на эндотелии сосудов мозга, микроглии и, в меньшей степени, астроцитов, а также способность этих молекул избирательно представлять пептиды определенной аминокислотной последовательности.

Сначала в ранних работах классическими методами идентификации HLA-антигенов класса I - серотипированием или смешанной культурой лимфоцитов - обнаружили ассоциации РС с молекулами HLA класса I. Была обнаружена связь риска РС с молекулами HLA класса I - чаще всего у больных РС по сравнению со здоровыми донорами отмечали повышение частоты экспрессии локусов A3 и B7. Эти исследования проводились с помощью классических методов идентификации HLA-антигенов - серотипированием или на смешанной культуре лимфоцитов. Поскольку один серологический маркер часто выявляется на нескольких типах HLA-молекулы, такими методами невозможно специфически определить ассоциированный с РС генотип. Однако эти ассоциации были слабы, а использованные методы не позволяли специфически определить ассоциированный с РС генотип. К сожалению, до сих пор для анализа ассоциации РС с HLA класса I не применялись геномные методы типирования. Одной из причин этого является отсутствие доступных методов анализа этого высокополиморфного участка.

Более информативным оказалось исследование генов HLA класса II, которые объединены в три области: DR, DQ и DP. В большинстве работ, проведенных методом "случай-контроль", обнаруживали ассоциацию каких-либо аллелей областей DR, DP или DQ, а также их протяженных гаплотипов, с РС. Многочисленные результаты вначале серологического, а позже и геномного типирования указывают на связь восприимчивости к РС с отдельными специфичностями HLA-молекул класса II и входящими в их состав отдельными аллелями гена DRB1, соответствующими определенным DR-специфичностям. Для европеоидов (большая часть населения Европы, включая Россию, североамериканские европеоиды) прослеживается устойчивая связь РС со специфичностью DR2 и, особенно, с ее подгруппой DR15, хотя эти ассоциации не сильны - значения относительного риска (ОР) не превышает 5. Функциональная значимость DR15 при РС подтверждается увеличением относительного риска РС для гомозигот по DR15. Проведенное для тех же популяций геномное типирование генов DQA1 и DQB1 показало, что в силу их прочного сцепления друг с другом и с DRB1 выявляется характерная для РС ассоциация с набором аллелей (или гаплотипом) DRB1*1501,DQA1*0102,DQB1*0602 (соответствует серологической специфичности DR2(DR15),DQ6(DQ1), или DR15,DQ6), который часто обозначается как DR2-гаплотип. Устойчивая, хотя и не сильная ассоциация с группой аллелей, соответствующей серологической специфичности DR2, особенно с подгруппой DR15 (т.е. DR2-гаплотип) характерна для большинства европейских популяций.

В ряде популяций отмечены более слабые связи РС со специфичностями DR4 и DR3, причем зачастую они выявляются только в группе лиц, не несущих DR15 - главный фактор риска по HLA-DR. Доказанной считается ассоциация РС с DR4 и DR3 в популяции жителей Сардинии, причем в составе гаплотипов с определенными DR и DQ аллелями. Для больных РС русской национальности обнаружена достоверная связь РС с DR15, особенно при раннем начале РС, в детском возрасте. В не европейских популяциях также выявляли ассоциации с группами аллелей гена DRB1, например DR4 и DR3 - у больных РС из Северной Африки и DR3 в Турции.

Область DP расположена в ГКГ слева от DR и экспрессируется среди генов HLA класса II в наименьшей степени. Несмотря на некоторую противоречивость данных, наиболее распространено мнение, что область DP находится за пределами ассоциированного с РС DR2-гаплотипа. Для области DP находили независимые от DRB1 ассоциации с РС в русской, японской и австралийской популяциях. Например, среди белых австралийцев и жителей г. Кантон (Гуанджоу), РС был ассоциирован с DPB1*0301 у индивидов, не имеющих DQB1*0602 (этот аллель входит в DR2-гаплотип). Повышение частоты встречаемости аллеля DPB1*0401

мы наблюдали у больных РС из России, причем связь с РС была более отчетливой именно у DR15-негативных лиц.

Хотя роль генов HLA класса II в генетической восприимчивости к РС безусловно установлена, вклад этих генов как правило невелик и в любом случае не полностью обуславливает развитие заболевания. По различным оценкам, он колеблется в пределах от 10% до 62% . Исходя из этих данных, можно оценить вклад в развитие заболевания других генов. Гены-кандидаты расположены на различных хромосомах и, как правило, кодируют белки, так или иначе вовлеченные в процесс воспаления и развития аутоиммунной реакции. К ним относятся различные про- и противовоспалительные цитокины и их рецепторы, молекулы, участвующие в активации и функционировании В- и Т- лимфоцитов, молекулы адгезии, белки, участвующие в апоптозе и презентации аутоантигенов, а также известные для РС аутоантигены (например, ОБМ, ПЛП, МОГ), иммуноглобулины и др. Все больший интерес привлекают гены-кандидаты, продукты которых могут быть вовлечены в нейродегенерацию и эндокринную регуляцию нейроиммунологических процессов.

Неоднократно сообщали о выявлении ассоциации РС с полиморфными участками в локусе, содержащем гены факторов некроза опухолей (ФНО) - ФНОальфа и ФНОбета (лимфотоксина). Эти цитокины не только активируют клеточный иммунитет, но и могут принимать непосредственное участие в разрушении миелина при РС. Лocus ФНО располагается на хромосоме 6 между регионами HLA-B класса I и HLA класса III. Описано несколько полиморфных участков в этой области. Популяционные исследования выявили ассоциацию РС с отдельными аллелями микросателлитных повторов ФНОа - ФНОа1 и ФНОа9 у русских, ФНОа11 у шведов и ирландцев, а также с ФНОа1 у норвежцев. Неясно, является ли ассоциация РС с маркерами локуса ФНО первичной, вторичной или дополнительной по отношению к ассоциации с аллелями HLA. По данным ряда исследований, связанный с РС у большинства европеоидов "расширенный" DR2-гаплотип включает ряд полиморфных маркеров в области ФНО: аллели ФНОа11, ФНОb4, ФНОc1, ФНОd130, ФНОe1 и другие. С другой стороны, получены данные, свидетельствующие, что полиморфизм некоторых участков локуса ФНО может иметь самостоятельное значение для развития РС. Для популяции Северной Ирландии показана независимая по отношению к DR15 ассоциация РС с микросателлитным гаплотипом ФНОа11b4d130. Высказано предположение, что полиморфные вариации в промоторной области гена ФНО могут иметь значение для развития РС вследствие того, что влияют на уровень продукции этого цитокина.

Имеются сообщения о связи РС с полиморфизмом генов других цитокинов и их рецепторов. Например, с аллелем G49 в первом экзоне и с полиморфизмом маркера в четвертом экзоне гена, кодирующего ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами белок (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA4), участвующий в терминеции Т-клеточной активации. Популяционный анализ не выявил ассоциаций между РС и полиморфизмом генов одного из рецепторов хемокинов, и противовоспалительного цитокина трансформирующего ростового фактора- α (ТРФ- α).

В нескольких исследованиях выявили ассоциацию РС с определенными аллотипами генов иммуноглобулинов (Ig) и с полиморфизмом локуса переменного (V) сегмента тяжелой цепи Ig, с некоторыми аллельными формами факторов комплемента. Многочисленные исследования подтвердили наличие ассоциации РС с микросателлитным маркером в области первого интрона гена белка аполипопротеина С-II (АПОС-II) на хромосоме 19. Этот белок играет большую роль в процессах формирования и регенерации нервной ткани и привлекает особое внимание специалистов, изучающих клиническую генетику РС.

Также при РС исследовали полиморфные гены, кодирующие V-сегменты Т-клеточных рецепторов. Первоначально данные о связи отдельных типов молекул ТКР с демиелинизацией были получены на модельных животных с экспериментальным аутоиммунным

энцефаломиелитом (ЭАЭ). Было показано, что предрасположенность к ЭАЭ зависит не только от области ГКГ мыши, эквивалентной HLA класса II у человека, но и от набора генов ТКР, кодирующих вариабельную область бета-цепи ТКР. ОБМ-специфические клоны Т-лимфоцитов больного РС преимущественно используют ТКР, вариабельную область которых кодируют определенные гены ТКР. Следовательно, по крайней мере, в отношении аутоиммунного ответа на ОБМ, возможна связь РС с наследуемыми аллелями генов ТКР. Высоко достоверное различие в частоте субгаплотипа гена ТКР V-бета8.1/V-бета11 наблюдали при сравнении подгрупп больных РС и здоровых доноров, позитивных по HLA-DR15, т.е. предполагается совместное участие этих локусов в формировании предрасположенности к РС.

Активно исследуется полиморфизм генов, кодирующих основные белковые компоненты миелина: основной белок миелина (ОБМ), протеолипидный белок (ПЛП), миелин-олигодендроцитарный гликопротеин (МОГ) и другие. Ген ОБМ расположен на 18-й хромосоме. Была описана новая изоформа ОБМ - X2-ОБМ, продуцируемая при ремиелинизации и включающая область, кодируемую вторым экзоном гена ОБМ. Не исключено, что появление при ремиелинизации измененного ОБМ может приводить к срыву толерантности и хронизации аутоиммунных реакций.

Вклад в развитие РС каждого из не-HLA генов, как и HLA-генов, невелик, что характерно для полигенных заболеваний. Кроме того, поскольку полигенным заболеваниям свойственна генетическая и клиническая гетерогенность, отдельный ген может быть существенным только для одной из форм заболевания, и его вклад будет маскирован присутствием других форм заболевания в полной выборке больных.

РЕЗУЛЬТАТЫ СЕМЕЙНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ГЕНЕТИКИ РС

Исследование семей с несколькими случаями РС наиболее информативно для доказательства сцепления маркера и РС. В то же время следует отметить, что не исключена возможность того, что семейный РС генетически несколько отличается от спорадического. Пока не получено убедительных данных о клиническом отличии этих форм болезни, хотя не исключена возможность разной степени участия генетических факторов в их этиологии и патогенезе. Так, для спорадического РС в нескольких работах был проведен анализ ассоциации аллелей гена DRB1 с РС на семейном материале методом AFBAC. Эти исследования показали, что выявленные ассоциации РС с DR2 у больных на юго-западе Франции, в США и в центральной России, а также с DR3 и DR4 в Сардинии не являются артефактом популяционной стратификации. Также, на семейном материале исследовали сцепление РС с генами HLA методом идентичности по наследованию. Применение более чувствительного метода TDT позволило показать сцепление РС с DR15 в Исландии, США и России, а также с DR3 и DR4 в Сардинии. В то же время сцепления DR2-гаплотипа с РС не отмечено при анализе большого числа семей с несколькими случаями РС в разных странах. В качестве основных причин несовпадения результатов семейного анализа сцепления с результатами популяционных исследований можно отметить: 1) возможные генетические различия между семейным и спорадическим РС; 2) этнические особенности формирования предрасположенности к "семейному" РС; 3) разную этиологию РС в анализируемых в одном исследовании семьях.

Семейные исследования позволяют более детально анализировать генную комплементарность, т.е. совместный вклад нескольких генетических маркеров на одной или разных хромосомах в формирование предрасположенности к РС. Для популяции о. Сардиния анализ числа случаев передачи маркерного гаплотипа от гетерозиготных родителей больным и здоровым детям выявил сцепление с РС аллеля I2 гена провоспалительного цитокина гамма-интерферона, но только в семьях, не несущих аллелей предрасположенности DRB1 *03 или *04. Ассоциация РС с аллелями гена Т-клеточного рецептора (ТКР) также была подтверждена на семейном материале DR15-позитивных больных РС. Сцепление с полиморфными маркерами внутри локуса ТКР было отмечено при анализе генотипов 37 семей с двумя или тремя

больными РС. Наиболее активно семейные случаи РС изучались при проведении полного геномного поиска.

АССОЦИИИ РС С НЕСКОЛЬКИМИ ПОЛИМОРФНЫМИ УЧАСТКАМИ

Относительно неразработанным направлением при исследовании генетической предрасположенности РС является анализ ассоциаций РС с сочетанной встречаемостью аллелей различных генов-кандидатов. Если выявление полигенности при полном геномном поиске может во многом определяться наличием генетически гетерогенных форм заболевания, то обнаружение сочетанных ассоциаций генов, не наследуемых как единое целое, служит непосредственным доказательством того, что наследственный компонент РС обуславливается совместным влиянием нескольких генов у конкретного индивида.

Самым распространенным способом поиска сочетанных ассоциаций генов до сих пор является поиск ассоциаций с аллелями генов-кандидатов в подгруппах индивидов, сформированных (стратифицированных) по принципу носительства той или иной группы аллелей генов HLA класса II (таблица 2). Возможно, присутствие предрасполагающего аллеля одного из входящих в конкретный набор генов не приводит к выходу за рамки нормы, а только немного изменяет какой-либо из параметров гомеостаза. Изменение же второго гена из данного набора генов приводит к тому, что создаются этиологические предпосылки для развития РС.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПОЛНОГО ГЕНОМНОГО ПОИСКА ПРИ РС.

Полный геномный поиск при РС с применением анализа сцепления проводили для различных этнических групп в разных странах, затем по данным этих исследований провели два мета-анализа, объединяющие результаты сначала первых четырех, а потом всех исследований.

Области положительного сцепления, характеризующиеся максимальным лод-баллом более 2 или NPL более 2,1 (что соответствует шансам в пользу сцепления $\geq 100:1$). Такие области обнаружены на большинстве хромосом, что подтверждает полигенную природу РС. Следует отметить, что значения лод-балла и NPL в большинстве из включенных в таблицу случаев не превышали 3,0, что свидетельствует о небольшом вкладе каждой отдельной области в развитие РС. Таким образом, эти исследования не показали присутствия главной области, сцепленной с заболеванием, ни на одной из хромосом. Из данных таблицы видно также, что в большинстве случаев полный геномный поиск в различных этнических группах не дал совпадающих результатов, что может свидетельствовать о генетической гетерогенности РС в разных популяциях. Хотя области положительного сцепления выявлены в разных исследованиях на большинстве хромосом (кроме 21 и Y), только области 3q21-24 и 6p21 совпадали в большинстве работ. Применение глобального мета-анализа подтвердило сцепление с РС области 6p21, но не 3q21-24, и выявило несколько дополнительных областей сцепления, в частности с РС оказались связаны полиморфизмы генов рецептора ИЛ2 и рецептора ИЛ7.

При полном геномном поиске проводили также исследования ассоциаций областей ДНК с РС методом "случай-контроль". Во многих из этих исследований обнаружена связь РС с областью 6p21 и другими областями генома, для которых ранее было показано сцепление с заболеванием, а также выявлены некоторые новые ассоциированные с РС области. Снова, как и при анализе сцепления, результаты, полученные в разных этнических группах, не совпадали, и не удалось выявить главной области, ассоциированной с РС.

В целом, можно заключить, что к настоящему времени полный геномный поиск не позволил выявить универсальные области сцепления/ассоциации с РС, однако доказал полигенную природу заболевания и, по-видимому, отсутствие главного гена. Показан небольшой вклад каждого из вовлеченных в развитие заболевания генов и зависимость развития РС от этнической принадлежности больных.

АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФНЫХ УЧАСТКОВ ГЕНОМА С КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНОЙ РС.

Одним из преимуществ подхода "ген-кандидат" является возможность выявить ассоциации генов не только с заболеванием в целом, но и с различными клиническими характеристиками заболевания, и, напротив, найти сходные генетические признаки у клинически различающихся групп больных. Этот подход позволяет получить значимые результаты при разделении имеющейся группы на подгруппы по принципу носительства какого-либо клинического признака и последующем поиске генетических ассоциаций в пределах подгрупп. Наиболее часто сообщается о связи генетического маркера с определенным типом течения РС (ремиттирующий или прогрессирующий, благоприятный или злокачественный). Реже оценивается связь генетических маркеров со степенью и/или скоростью накопления необратимых неврологических нарушений, т.е. с тяжестью РС. Также анализируются ассоциации генетических маркеров с возрастом начала РС, преобладанием того или иного симптомокомплекса и другими клиническими параметрами. Ассоциации отдельных аллелей полиморфных генов с клиническими признаками РС перечислены в таблице 3.

Было проведено несколько исследований, оценивающих влияние HLA-DR на особенности клинического течения РС. Противоречивые данные получены в отношении DR15; DR3 чаще связывали с ремиттирующим течением РС, а DR4 - с прогрессирующим. Мы отмечали более тяжелое течение РС у больных с DR3. Цикл работ, проведенных в Москве, позволил высказать предположение, что при раннем начале РС ("детском РС") генетическая предрасположенность к РС может быть выражена сильнее. Относительный риск развития РС у детей с РС, несущих с DR15 оказался выше, чем у взрослых больных, особенно он высок при раннем начале заболевания с оптического неврита. Недавно были получены данные о комбинированной ассоциации ремиттирующего РС с DR15 и аллелем 2 гена антагониста рецептора провоспалительного цитокина ИЛ-1.

С ремиттирующим типом течения РС в норвежской популяции был связан аллель G49 из биаллельного полиморфного участка A-G49 в первом экзоне гена, кодирующего ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами белок (CTLA4). Только у больных с прогрессирующей формой РС, не имеющих DR15, выявлена ассоциация с аллелями гена Т-клеточного рецептора (ТКР). Мы получили данные о более мягком клиническом течении РС у больных с ФНОα7. Показана также корреляция между частотой встречаемости аллеля гена цитокина ИЛ4 и более поздним возрастом дебюта РС. Клинический признак также может быть ассоциирован с сочетанной встречаемостью аллелей разных генов, например, так обнаружено, что в группе больных РС, несущих группу аллелей DR4 гена DRB1 и делецию CCR5Δ32, РС ассоциирован с ранним началом.

При анализе ассоциации РС с аллелями HLA в японской популяции на основании особенностей клинического течения выделили две подгруппы РС - "азиатский", характеризующийся преимущественным поражением зрительного нерва и спинного мозга (т.е. оптикомиелит, близкий к болезни Девиса), и "западный", или "классический" РС. При этом наблюдали повышение частоты аллелей DRB1*0802 для РС "азиатского" типа и DRB1*1501 - для "западного типа". В другом исследовании было показано, что DR2 выявляется у 41% больных с "классическим" РС, но отсутствует у больных с "азиатским" типом РС (оптикомиелитом).

С особенностями клинической картины РС могут ассоциироваться мутации в митохондриальной ДНК. В целом по группе больных не обнаружили связи РС с митохондриальными мутациями, однако у больных РС (преимущественно женщин) с тяжелыми двусторонними повреждениями зрительного нерва выявлены мутации митохондриальной ДНК, характерные для болезни Лебера - наследственной невропатии зрительного нерва. Это позволило высказать предположение о возможной связи митохондриальных мутаций с

некоторыми клиническими формами РС. Предполагалось, что мутации в митохондриальной ДНК могут обуславливать более ранний возраст клинического начала заболевания, например у детей, т.е. начало РС в возрасте до 16 лет. Хотя секвенирование митохондриальной ДНК нескольких детей с РС и оптическим невритом не выявило статистически достоверных ассоциаций мутаций, характерных для болезни Лебера, с РС, показано возможное влияние этих мутаций на степень тяжести поражения зрительной системы.

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИ РС

Фармакогенетический анализ, направленный на изучение эффективности терапии лекарственными препаратами в зависимости от генетических особенностей больных, становится все более важным направлением генетических исследований в современной медицине. Оценка эффективности лечения РС и правильное формирование групп является важнейшим условием проведения фармакогенетических исследований. Для больных РС формируются группы: 1) больные с определенным улучшением течения РС после лечения; 2) больные, не ответившие или слабо ответившие на лечение.

В настоящее время в мире проведены первые фармакогенетические исследования эффективности терапии больных РС иммуномодулирующими препаратами. Первым объектом для фармакогенетических исследований эффективности терапии ИФНб стали гены ГКГ класса II, которые являются одной из мишеней этого лекарственного препарата. В наших предварительных исследованиях проводился поиск ассоциации между носительством аллелей гена DRB1 у больных РС русской этнической группы и результатом лечения ИФНб-1b. Группы формировали исходя из частоты обострений и прогрессирования заболевания. Показано, что у носителей аллеля DRB1*15 - основного аллеля предрасположенности к РС у русских - после годичного курса лечения ИФНб достоверно чаще уменьшается показатель инвалидизации (EDSS). При этом у носителей аллеля DRB1*15 также достоверно уменьшалась частота обострений. Аналогичная картина наблюдается также у больных РС, имеющих хотя бы один из аллелей гена DRB1 класса II, связанных, по данным литературы, с повышенным риском РС в некоторых популяционных исследованиях (DRB1*0301, или DRB1*04). Таким образом, наличие у пациента вышеупомянутых аллелей гена DRB1 класса II можно считать благоприятным предсказательным признаком для ответа на терапию ИФНб в русской этнической группе.

Фармакогенетические исследования позволили установить значение отдельных полиморфных участков в генах, которые кодируют клеточные рецепторы, в эффективности некоторых лекарственных препаратов. Интерфероны первого типа, к которым относится ИФНб, связываются с общим рецептором IFNAR. Две субъединицы этого рецептора – IFNAR1 и IFNAR2 – кодируются двумя различными генами, IFNAR1 и IFNAR2, расположенными на хромосоме 21 в области 21q22.1. Анализ фармакогенетического эффекта восьми однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphism, SNP) в этих генах у больных РС испанской этнической принадлежности при терапии ИФНб выявил ассоциацию однонуклеотидного полиморфизма в положении 16469 (замена аденина на тимин (A/T) в третьем интроне гена IFNAR1) с отсутствием обострений при лечении ИФНб.

Одной из причин благоприятного воздействия ИФНб при лечении больных РС является регуляция баланса цитокинов. При изучении влияния динуклеотидных микросателлитных повторов в первом интроне гена провоспалительного цитокина ИФНг (IFNG) у больных РС, получающих терапию ИФНб, было выявлено различное распределение аллелей IFNG среди групп больных без обострений и больных, у которых обострения продолжались. Анализ распределения гаплотипов в промоторе гена, кодирующего ИЛ-10 (промоторами называются некодирующие части генов, которые связывают регуляторные белки), у больных ремитирующей формой РС при терапии ИФНб, также показал их различное распределение в

группах больных с разной эффективностью лечения, судя по данным МРТ. Полученные результаты дают основание предполагать непосредственное влияние различных полиморфизмов в регуляторных частях генов цитокинов на эффективность иммуномодулирующей терапии РС.

Интерфероны I типа проявляют свое действие, по крайней мере, частично, через взаимодействие специфических транскрипционных факторов с элементами интерферон-индуцированного ответа (interferon-stimulated response elements, ISREs), которые, в основном, расположены в промоторных областях многих ИФН-индуцибельных генов. Можно предположить, что полиморфизм в последовательностях ISRE-элементов или вблизи них влияет на регуляцию ИФН-индуцибельных генов, приводя к изменению клинического ответа на терапию ИФНб у носителей тех или иных генетических вариантов. Фармакогенетическое исследование влияния полиморфных вариантов в последовательностях ISRE-элементов (или вблизи от них) на эффективность терапии ИФНб больных ремиттирующей формой РС выявило 4 гена, полиморфизмы в которых достоверно ассоциированы с эффективностью лечения ИФНб больных РС: 1) IFNAR1 – ген, кодирующий одну из субъединиц рецептора интерферонов I типа; 2) LMP7 – ген, кодирующий бета-субъединицу протеасомы – структуры, участвующей в процессировании цитозольных белков для презентации их молекулами ГКГ I класса; 3) CTSS – ген, кодирующий протеолитический фермент катепсин S, участвующий в презентации антигенов молекулами ГКГ II класса и, как сейчас полагают, непосредственно вовлеченный в нейродегенерацию; 4) ген MxA, кодирующий белок MxA (myxovirus resistance protein A), участвующий в противовирусной защите и являющийся одним из самых известных биомаркеров активности интерферонов типа I. Результаты этого исследования подтвердили полигенный характер ответа на терапию ИФНб. Исследования роли генетических вариантов в эффективности иммуномодулирующего лечения РС только начинаются и в дальнейшем должны быть проведены на больших выборках больных РС разных этнических групп.

У части больных РС при лечении ИФНб образуются нейтрализующие анти-ИФНб антитела (НАТ), которые могут влиять на эффективность терапии. Недавно была выявлена ассоциация между носительством аллеля гена DRB1 класса II (DRB1*0701) и формированием анти-ИФНб НАТ. Эти результаты дают основание предполагать, что выявление подобных ассоциаций в различных этнических группах и проведение ГКГ-типирования больных РС позволит выявлять тех из них, у которых, вероятнее всего, будут образовываться анти-ИФНб НАТ, и заранее рекомендовать им альтернативную терапию.

Фармакогенетические исследования эффективности применения копаксона при лечении РС касались пока только генов ГКГ. Для копаксона эти исследования могут быть более значимы, чем в случае ИФНб, поскольку копаксон конкурирует с антигенами основного белка миелина за связывание с молекулами ГКГ класса II при формировании тримолекулярного комплекса. Действительно, было показано, что у итальянских больных РС носительство аллеля DRB1*1501 достоверно ассоциировано с улучшением течения РС и с уменьшением частоты осложнений после лечения копаксоном.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на существенный прогресс в изучении клинической генетики РС как мультигенного заболевания, вопрос о генетической предрасположенности к РС далек от своего разрешения. Одной из основных причин этого является генетическая гетерогенность, определяющаяся как этнической неоднородностью исследуемых групп больных, так и полиморфизмом клинических форм и вариантов течения РС. РС возникает скорее при независимом, либо эпистатическом действии множества генов, каждый из которых вносит небольшой вклад в развитие заболевания, чем при участии небольшого количества генов, оказывающих сильный патологический эффект. Нельзя недооценивать участие внешних факторов в этиологии РС.

На сегодняшний день, после многочисленных исследований с применением подходов полного геномного поиска и "гена-кандидата", популяционных и семейных исследований, РС представляется полиэтиологическим симптомокомплексом полигенной природы, характеризующимся различающимся набором предрасполагающих генов для каждой из форм заболевания. В целом, подход "ген-кандидат" в данный момент представляется более перспективным, чем полный геномный поиск. Применение этого подхода доказало полигенную природу и показало множественность клинических форм, за которыми стоит генетическое разнообразие, т.е. связало клиническую гетерогенность с генетической. Кроме того, подход "ген-кандидат" позволяет учитывать влияние нескольких генов на развитие и клиническую картину РС.

Вопрос о факторах генетической предрасположенности к РС пока далек от своего разрешения. Но даже сейчас, ряд ассоциаций позволяют предложить ряд генетических маркеров в качестве прогностических маркеров особенностей течения заболевания.

Наконец, предварительные результаты фармакогенетических исследований дают основание предполагать влияние некоторых изученных полиморфизмов на эффективность лечения больных РС иммуномодулирующими препаратами. И хотя некоторые данные противоречивы, это можно объяснить тем, что когорты больных из разных этнических групп были немногочисленны, исследовали различные полиморфные участки одних и тех же генов и использовали различные критерии эффективности лечения в разных исследованиях. Хотя фармакогенетические исследования эффективности терапии больных РС иммуномодулирующими препаратами находятся в самом начале развития, им придают все большее значение. Идентификация генов, влияющих на эффективность иммуномодулирующей терапии, позволит в дальнейшем выбрать индивидуальное лекарство для каждого больного РС, исходя из его генетических характеристик, и откроет новые перспективы для персонализированной терапии РС.

Таблица 1. Гены, для которых найдены ассоциации с РС.

ромо-сома	Ген-кандидат	Локализация	Типы полиморфизма	Страна (популяция)
X	FAS-ligand	1q23	МКП 46 т.п.н. перед геном	Испания, США
	TGFβ2	1q41	МКП, 5'- регион	Швеция
	PTPRC	1q31-q32	ОНП 77C → G	Германия, Италия
	IL-10	1q31-q32	ОНП 12G → A	Испания
	TNFR II	1p36.3-p36.2	ОНП 1668 T → G	Австрия
2	CTLA4	2q33	ОНП 49A → G	Норвегия, Швеция, Япония
			МКП, экзон 3	США
			МКП, экзон 4	Швеция
	NRAMP	2q35	МКП, промотор	ЮАР (европеиды)
3	CCR2	3p21	ОНП CCR2 кодон-64Val → Ile	Япония
4	OPN	4q21	ОНП 8090 C → T	Япония
	IL-2	4q26-	МКП, 3'-фланк.	Германия

		q27	ОНП -384 G → T	Испания
5	IL-4	5q31.1	МКП, 3 интрон	Италия, США
6	гены области HLA	6p21	HLA Класса I	большинство популяций
			HLA Класса II	большинство европейцев, Иран, Северная Африка, Япония
	TNF	6p21.3	МКП, 5'-фланк.(TNFa)	Германия, Швеция, Ирландия
			МКП, 5'-фланк.(TNFb)	Ирландия
			ОНП -376 A → G	Испания
			ОНП -308 A → G	Германия, Сербия
	LTα	6p21.3	ОНП 252A → G	Россия, США
	IKBL	6p21.31	ОНП	Германия
7	ESR1	6q25.1	ПЦР-ПДРФ XbaI	Япония
	TCRβ	7q35	TCRBV6S3	Германия
7	IL-6	7p21	МНП, 3'-фланк	Сардиния
2	VDR	12q12-q14	ПЦР-ПДРФ BsmI	Япония
	IFN-γ	12q14-q15	МКП, 1 интрон	Швеция, Сардиния
4	TCRα	14q11.2	МКП	Германия
6	IL-4R	16p12.1-p11.2	МКП	Швеция
7	MCP-3	17q11.2-q12	МКП, промотор	Бельгия
	PNMT	17q21-q22	ОНП -387 A → G	США
	Fas	17q25	ОНП -670 A → G	Голландия
8	MBP	18q23	МНП, 5'-фланк.	Финляндия, Дания Италия, Россия
9	APOE	19q13	несколько ОНП	США
	ICAM-1	19q13	ОНП 13848 A → G	Финляндия, Испания
2	SYN3	22q12-q13	ОНП -631C → G	Италия
2	IgG	22q11.1-q11.2	ПДРФ BstEII	европеиды

Таблица 2. Выявленные ассоциации РС с генами-кандидатами в подгруппах, составленных по носительству аллелей генов HLA класса II.

Ген (продукт)	Подгруппа аллелей генов HLA класса II	Стран а
IL4R (рецептор интерлейкина 4)	гаплотип DRB1*1501-DQB1*0602-отрицательная подгруппа	США

CCR5 (рецептор СС-хемокинов 5)	DR4-положительная подгруппа аллелей гена DRB1	Росси я
TCR (Т-клеточный рецептор)	DR15-положительная и отрицательная подгруппы аллелей гена DRB1	Австр алия
ICAM-1 (молекула адгезии ICAM-1)	DQB1*0602 положительная подгруппа	Финля ндия Испания
CTLA4 (ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами белок)	DR15-положительная подгруппа аллелей гена DRB1	Франц ия
MBP (основной белок миелина)	DR4- и DR5-положительные подгруппы аллелей гена DRB1	Росси я Итали я
TGFβ1 (трансформирующий фактор роста β1)	DR15-положительная подгруппа аллелей гена DRB1	США

Таблица 3. Ассоциации полиморфизма генов с различными клиническими признаками РС.

Ген (сочетания)	Аллель или генотип	Обнаруженная ассоциация	Страна (регион)
CCR5	CCR5Δ32	PPC	Дания
		Более позднее начало	США, Северная Ирландия
		Более медленное развитие	Израиль
CCR5+DRB1	CCR5Δ32+DR4	Более позднее начало	Россия
DRB1	DR13	Более мягкое течение	Северная Италия
APOE	ε2	Более позднее начало ВПРС	Италия
		Более мягкое течение	США
	ε4	Более тяжелое течение	Австрия, США
		Более быстрое прогрессирование	Израиль
IL-4	R551	Увеличенная частота при ППРС по сравнению с PPC	Германия
IL-1RN	МКП	Более мягкое течение у пациентов с длительностью РС более 10 лет	Великобритания
IL-1β	Ava 1,1 Alu 1,1	Более тяжелое течение у пациентов с длительностью РС более 10 лет	
PAI-1	4G/5G в промоторе	У женщин	Финляндия
TCRβ	Bv8s1*2	PPC	Австралия
ESR1	X/x полиморфизма XbaI	Возраст начала заболевания	Япония
IL-6	аллель A5	Мягкое течение заболевания	Сардиния
	A6-A9	Быстро прогрессирующий РС	
TGFβ1	Гаплотип GCTGC	Более мягкое течение	США
CNTF	G → A нуль-мутация в положении -6 2-ого экзона	Более раннее начало с преобладанием двигательных нарушений	Германия
IL-10	G9/9, G10/13, G11/13 и G13/14	Более тяжелое течение	Франция

	G9/10, G9/11, G9/13 и G12/13	Более мягкое течение	
	A/G в положении -1082	Меньше вероятность тяжелого течения; увеличивается с возрастом	Финляндия
FAS (CD95)	аллель G ОНП -670 A→G	Большая чувствительность к РС только у женщин	США
OPN 3	1284A	Большой риск развития ВПРС	США
	G/G в положении 9583	Более позднее начало	Япония

Примечание для таблиц 1-3: генотипы представлены в форме X/X; ВПРС - вторично-прогрессирующий РС, МКП – микросателлитный повтор, МНП - минисателлитный повтор, ОНП – однонуклеотидный полиморфизм, ПДРФ - полиморфизм длин рестрикционных фрагментов, ППРС - первично-прогрессирующий РС, ПЦР - полимеразная цепная реакция; РРС - ремиттирующий РС; продукты исследованных генов: АРОЕ -аполипопротеин Е, ССR2 - рецептор СС-хемокинов 2, CNTF - цилиарный нейротрофический фактор, CTLA4 - ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами белок, ESR1 - эстрогеновый рецептор 1, Fas - CD95/Apo-1, Fas-ligand – Fas-лиганд, HLA - лейкоцитарный антиген человека, ICAM-1 - молекула адгезии ICAM-1, IFN-γ - интерферон-γ, IKBL - ингибитор κВ-подобного белка, IL - интерлейкин, IL-1RN - антагонист рецептора интерлейкина 1, IL-4R - рецептор интерлейкина-4, LTα - лимфотоксин, MBP - основной белок миелина, MCP-3 - белок хемотаксиса моноцитов 3, NRAMPI - природный связанный с резистентностью белок макрофагов-1, OPN - остеопонтин, PAI-1 - ингибитор активатора плазминогена 1, PNMT - фенилэтанолламин-N-метилтрансфераза, РTPRC - CD45, SYN3 - синапсин III, TCRβ - β-цепь Т-клеточного рецептора, TCRα - α-цепь Т-клеточного рецептора, TGFβ2 - трансформирующий ростовой фактор β2, TNF - фактор некроза опухолей, TNFR II - рецептор II фактора некроза опухолей, VDR - рецептор витамина D.

ЭПИЛЕПСИЯ

Эпилепсия – хроническое заболевание головного мозга, причиной которого является чрезмерная нейронная активность.

В настоящее время выделяют следующие типы эпилепсий:

- Локализационно обусловленные (фокальные, локальные, парциальные) эпилепсии, которые в свою очередь могут быть идиопатическими (первичными), симптоматическими (вторичными) и криптогенными (предположительно симптоматическими).
- Генерализованные эпилепсии, которые также разделяются на: идиопатические (в том числе, детская абсансная эпилепсия и ювенильная абсансная эпилепсия), симптоматические или криптогенные.
- Недетерминированные эпилепсии.
- Особые синдромы.

Все эпилептические приступы могут быть разделены на:

1. Генерализованные приступы, включающие абсансы, тонико-клонические приступы, тонические, клонические, миоклонические и атонические приступы
2. Парциальные приступы: простые парциальные приступы (без потери сознания), сложные парциальные приступы (с изменением сознания) и вторично-генерализованные парциальные приступы (с утратой сознания).

Идиопатические формы эпилепсии - это состояния, при которых не удается установить причину развития эпилептических припадков. В этих случаях эпилепсия расценивается как самостоятельное заболевание. Термин идиопатический происходит от греческих слов "idios" (собственный) и "pathos" (болезненный), означая, что данная форма эпилепсии обусловлена нарушением функции собственно головного мозга.

Понятие идиопатических генерализованных эпилепсий (или первично генерализованная эпилепсия, PGE - primary generalized epilepsy) подразумевает, что эти синдромы имеют генетическую основу, характерные изменения на ЭЭГ (сочетание пика - спайка с волной частотой в 3 Гц), отсутствие связи с заболеваниями, вызывающими структурные изменения в головном мозге, и ассоциацию с определенными типами приступов (миоклонус, абсанс или генерализованные тонико-клонические приступы). Кроме этого, больные с идиопатическими генерализованными эпилепсиями могут быть избирательно чувствительны к определенным противоэпилептическим препаратам.

В последней классификационной системе Международной противоэпилептической лиги было выделено несколько различных типов идиопатической генерализованной эпилепсии:

- доброкачественные судороги новорожденных,
- доброкачественные семейные судороги новорожденных,
- доброкачественная миоклоническая эпилепсия младенчества,
- детская абсанс эпилепсия,
- юношеская абсанс эпилепсия,
- юношеская миоклоническая эпилепсия,
- эпилепсия с генерализованными судорожными приступами пробуждения,
- эпилепсия с изолированными судорожными приступами пробуждения,
- первичная фотосенситивная эпилепсия,
- неклассифицированные, «переходные формы».

Многие исследования подтверждают роль наследственности в возникновении идиопатической эпилепсии. У родственников больных частота эпилепсии составляет 1,5% - 8%, в то время как у родственников здоровых лиц частота эпилепсии меньше 0,5 %. Кроме этого, у монозиготных близнецов отмечается более высокий показатель соответствия по этому заболеванию, чем у дизиготных пар. Уровень соответствия в монозиготных парах составляет от 10,0% у пациентов с приобретенными поражениями мозга до 70% у пациентов без повреждений

головного мозга. У dizygoticных близнецов соответствие колеблется от 3% до 10% и не зависит от наличия повреждения головного мозга.

К настоящему времени установлено несколько форм эпилепсии, при которых в развитии приступов четко прослеживаются наследственные факторы. К этим формам относятся: мягкие семейные неонатальные судороги, ювенильная миоклоническая эпилепсия, прогрессирующие миоклонус-эпилепсии (ПМЭ) Унверрихта-Лундборга и Лафора, прогрессирующая эпилепсия с психической задержкой, аутосомно-доминантная ночная лобная эпилепсия. Кроме этого, к формам с наследственной предрасположенностью относят идиопатические генерализованные эпилепсии.

Мягкие семейные неонатальные судороги (МСНС). Относительно редкое аутосомно-доминантное заболевание, которое было описано Rett и Teubel в 1964 году. Приступы обычно начинаются на второй или третий день жизни и проходят спонтанно к 6-ти месячному возрасту. Последующее неврологическое и интеллектуальное развитие - нормальное. У большинства обследованных семей с МСНС выявляется связь с локусом на хромосоме 20q (EBN1). Кроме этого, отмечена связь этого заболевания с другим локусом, который расположен на хромосоме 8q (EBN2).

Ювенильная миоклоническая эпилепсия. Генетические исследования предполагают аутосомно-доминантное и аутосомно-рецессивное наследование. Локус, предрасполагающий к ювенильной миоклонической эпилепсии, определен на длинном плече хромосомы 6 (6q21.2-q11).

Начинается заболевание обычно в раннем подростковом возрасте, продолжаясь затем на протяжении всей жизни. Мужчины и женщины болеют одинаково часто. Клинически эта форма семейной эпилепсии характеризуется миоклонусами пробуждения, абсансами и генерализованными тонико-клоническими приступами.

Прогрессирующие миоклонус-эпилепсии (ПМЭ) включают пять форм, к которым относятся ПМЭ Унверрихта-Лундборга и Лафора, нейрональный цероидный липофусциноз, митохондриальные заболевания и салидоз.

ПМЭ Унверрихта-Лундборга описана в 1891 году Унверрихтом в Эстонии и в 1903 году Лундборгом в Швеции. Заболевание также иногда называется Балтийская миоклоническая эпилепсия, так как относительно часто встречается в этом регионе. Эта форма эпилепсии также является одной из основных составляющих в структуре ПМЭ в Северной Америке. Кроме этого, форма ПМЭ, известная как синдром Рамзая-Ханта и клинически не отличимая от болезни Унверрихта-Лундборга, относительно часто встречается в Средиземноморском регионе. Однако, генетическая идентичность этих форм пока не установлена. Болезнь Унверрихта-Лундборга наследуется аутосомно-рецессивно. Использование полиморфных ДНК-маркеров позволило недавно предварительно локализовать ген болезни Унверрихта-Лундборга на длинном плече хромосомы 21 (21q22.3).

Заболевания чаще всего начинается в возрасте 6 - 15 лет. Основные клинические проявления включают стимул-чувствительные миоклонусы, тонико-клонические приступы, прогрессирующее медленное интеллектуальное снижение и эмоциональную лабильность. Также наблюдаются другие симптомы поражения, в первую очередь мозжечковые нарушения: атаксия, интенционный тремор, дизартрия.

ПМЭ Лафора описана в 1911 году. Заболевание в своей основе имеет нарушение накопления внутриклеточной глюкозы. ПМЭ Лафора наследуется аутосомно-рецессивно, и генетический дефект (на основании обследования девяти семей) предположительно локализован на хромосоме 6 (6q23-25). Наиболее часто заболевание встречается в регионах, где распространено кровное родство, т.е. в Средиземноморских странах южной Европы и Северной Африке, в южной Индии.

Клинически заболевание дебютирует в возрасте 10-17 лет и начинается с генерализованных тонико-клонических судорог, миоклонических подергиваний, быстро нарастающих неврологических расстройств и деменции.

Прогрессирующая эпилепсия с психической задержкой (ПЭСПЗ), также известна как северная эпилепсия, описанная в небольшом регионе северной Финляндии. К настоящему времени генетический дефект (обследовано 11 семей с ПЭСПЗ) приписан к теломерному отделу хромосомы 8q.

Клинически дети, имеющие этот генетический дефект, нормальны при рождении, но с 5-10 лет начинаются генерализованные тонико-клонические судороги, учащаясь к пубертатному периоду, с максимальной частотой 1-2 приступа в неделю. Впоследствии частота приступов снижается. Психическое развитие замедляется через 2-5 лет после начала заболевания. Отставание становится настолько выраженным, что многие пациенты нуждаются в помощи в обыденной жизни.

Аутосомно-доминантная ночная лобная эпилепсия (АДНЛЭ) - впервые была описана как синдром парциальной эпилепсии в 6 семьях из Австралии, Англии и Канады. При исследовании хромосомной локализации АДНЛЭ в одной большой австралийской семье с 27 пораженными членами в 6 поколениях была установлена связь с локусом 20q13.2, а также показано аутосомно-доминантное наследование с высокой (~75%) пенетрантностью.

С детства пациенты переносят серии до 20 приступов, продолжающихся по 30 - 40 сек. во время сна, включая дневной сон. Этим больным часто ошибочно выставляется диагноз нарушений сна, в связи с тем, что их могут беспокоить ночные страхи, видения, кошмары. В большинстве случаев межприступные ЭЭГ нормальные.

ФОКАЛЬНЫЕ (ПАРЦИАЛЬНЫЕ) ФОРМЫ ЭПИЛЕПСИИ

Клиническая картина парциальных приступов зависит от расположения очага поражения.

Простой парциальный приступ протекает без изменения или потери сознания, пациент сам рассказывает о своих ощущениях (в случае, если приступ не протекает во сне). Различают следующие парциальные приступы:

- с моторными симптомами (клонические или тонические судороги в лице, ноге, руке, противоположной очагу).
- с соматосенсорными (ощущение онемения, прохождения «тока» в контралатеральных очагу конечностях или половине лица) или специфическими сенсорными симптомами (простые галлюцинации, например, звуки, вспышки света или молнии).
- с вегетативными симптомами (ощущения в эпигастральной области, бледность, потение, покраснение кожи, расширение зрачки и др.).
- с психическими симптомами (афазия).

Сложные парциальные приступы сопровождаются изменением сознания. Приступы могут начинаться с простого парциального приступа с последующим нарушением сознания. Характерной особенностью сложных парциальных приступов является их частое начало с ауры. Аура – это различные ощущения, которые возникают у больного в начале приступа. В зависимости от раздражения области мозга, с которой начинается эпилептический разряд, выделяют несколько основных видов ауры – вегетативную, моторную, психическую, речевую и сенсорную. Наиболее часто встречаются: тошнота, дискомфорт в области желудка, слабость, головокружение, головная боль, преходящие нарушения речи (афазия), онемение губ, языка, рук, ощущение сдавливания в области горла, боли в груди или нарушения дыхания по типу нехватки воздуха, неприятные ощущения во рту, состояние сонливости, необычное восприятие всего окружающего, ощущение «никогда не виденного» и «уже виденного», слуховые пароксизмы (звон, шум в ушах), обонятельные пароксизмы, ощущения «жара», «комка» в горле

и др. Наличие у больного ауры часто позволяет уточнить расположение эпилептогенного очага. Сложные парциальные приступы могут сопровождаться автоматизированными движениями (нецеленаправленные и неадекватные движения), во время которых контакт с больным невозможен.

Вторично-генерализованные тонико-клонические (тонические или клонические) эпилептические приступы. Вторичная генерализация приступа и потеря сознания может быть как после простого парциального приступа, так и после сложного парциального приступа. Кроме того, вторично-генерализованный приступ может начинаться с появления ауры, которая у одного и того же больного носит, как правило, стереотипный характер.

При генерализации приступа отмечается потеря сознания и падение. Генерализация сопровождается своеобразным громким криком, обусловленным спазмом голосовой щели и судорожным сокращением мышц грудной клетки. После этого развиваются судороги, сначала тонические, затем – клонические. Тоническая фаза приступа продолжается 15-20 секунд и характеризуется тоническим напряжением всех мышц туловища и конечностей, запрокидыванием головы с возможным поворотом ее в сторону, задержкой дыхания, набуханием шейных вен, бледностью и последующим цианозом лица, тризмом жевательных мышц. Затем наступает клоническая фаза продолжительностью 2-3 минуты, во время которой появляются судороги в виде толчкообразных сокращений мышц конечностей и туловища, восстанавливается дыхание, которое нередко становится хриплым, шумным, изо рта выделяется пена, часто окрашенная кровью вследствие прикусывания языка или щеки. Частота клонических судорог постепенно уменьшается, и по окончании их наступает общее мышечное расслабление. В это период больной не реагирует даже на самые сильные раздражители, зрачки расширены, реакция их на свет отсутствует, сухожильные и защитные рефлексы не вызываются, нередко отмечается непроизвольное мочеиспускание.

Клинические проявления при парциальной эпилепсии зависят от локализации эпилептогенного очага. Эпилептические синдромы, обусловленные наличием очага поражения в височной доле, характеризуются простыми и сложными парциальными приступами, а также вторично генерализованными приступами или их комбинацией (~ у 50% больных). Для приступов этой локализации характерно начало приступа с ауры (~ в 75% случаев), замедленное развертывание судорог, преобладание тонической фазы с большим участием верхней половины тела, в частности лицевой мускулатуры, часто с преобладанием с одной стороны, обычны послеприступные изменения сознания и амнезия. В 30-60% заболеванию предшествуют (за несколько лет или даже 10-20 лет) фебрильные судороги. Более 70% всех больных височной эпилепсией становятся резистентными к терапии, поэтому при ведении этих пациентов встает вопрос о возможности хирургического лечения.

При локализации очага в лобной доле существует ряд общих клинических особенностей приступов. Обычно - это кратковременные простые парциальные и/или сложные парциальные приступы, включающие в разных комбинациях минимальную степень или отсутствие послеприпадочной спутанности, быструю вторичную генерализацию приступа, выраженные двигательные проявления, сложные автоматизмы с жестикуляцией, которые обычно бывают вначале развития приступов, частое падение больного (при билатеральных разрядах), отсутствие контроля за тазовыми функциями. Приступы, исходящие из лобной доли, нередко возникают во время сна, имеют тенденцию к серийности. Иногда парциальные приступы, характерные для лобной эпилепсии, ошибочно диагностируются как психогенные.

Приступы, характерные для поражения затылочной доли, включают простые или сложные зрительные ощущения. Простые зрительные ощущения проявляются симптомами выпадения (отрицательные симптомы) или раздражения (положительные симптомы). К симптомам выпадения относятся скотома, гемианопсия, амавроз; к симптомам раздражения - искры или вспышки (фотопсии). Сложные зрительные ощущения характеризуются

зрительными галлюцинациями или иллюзорным восприятием и более характерны для височно-теменно-затылочной области. Кроме этого, приступы в затылочной доле могут включать в себя моторные признаки, такие как клонические и/или тонические повороты глаз и головы, или только глаз - окулоклонические отклонения, в контралатеральную или ипсилатеральную сторону, пальпебральные толчки, принудительное закрытие век. Также, возможны невизуальные сенсорные признаки, такие как ощущения «колебания глаз» или головная боль (включая мигрень). При локализации эпилептогенной зоны в области височно-теменно-затылочной области может возникать головокружение. Часто при поражении височно-теменно-затылочной области развиваются сложные парциальные приступы, возможно из-за распространения возбуждения к медиальным отделам височной доли.

Наличие речевых нарушений предполагает вовлечение в приступ доминантного полушария.

Диагностика. В диагностике эпилепсий ведущее место занимают электроэнцефалография и магнитно-резонансная томография. Запись электроэнцефалограммы обязательно проводится в фоновом режиме и с использованием функциональных проб (гипервентиляции, фотостимуляции и депривации сна). Кроме этого, в последние годы обязательным становится проведение мониторингирования ЭЭГ, в том числе во время ночного сна с одновременной видеозаписью. Основные изменения биоэлектрической активности головного мозга при эпилепсии включают: специфические изменения в виде комплексов острая волна - медленная волна, пик - волна, острые волны, пики и неспецифические изменения: локальное замедление активности, вспышки активности и т.д., при этом необходимо помнить, что отсутствие эпилептической активности на ЭЭГ не исключает диагноза эпилепсии. На фоновой ЭЭГ изменения, отражающие снижение порога судорожной готовности, выявляются ~ у 50 % обследованных лиц с эпилептическими приступами. Проведение функциональных проб позволяет обнаружить эти изменения у 90% больных. К проведению функциональных нагрузок предъявляются определенные требования. При появлении эпилептиформных изменений на ЭЭГ функциональные пробы прекращаются. При отсутствии изменений на электроэнцефалограмме после применения функциональных нагрузок следует провести повторное обследование или мониторинг электроэнцефалограммы. Отсутствие эпилептической активности не снимает диагноза эпилепсии.

Большое диагностическое значение имеет пролонгированный мониторинг (видео-ЭЭГ мониторинг), позволяющий на протяжении длительного времени мониторировать электроэнцефалограмму в сопоставлении с видеозаписью клинических проявлений приступа. Метод считается обязательным для эпилептических центров. Кроме этого, в стандартах Международной противоэпилептической лиги рекомендуется применение таких нейрофизиологических тестов, как зрительные вызванные потенциалы (на вспышку и шахматный паттерн) у больных парциальной эпилепсией.

Нейровизуализация также является одним из основных дополнительных методов диагностики эпилепсии. Ее проведение позволяет выявить фокальный патологический процесс, выставить синдромальный и этиологический диагноз, определить прогноз и тактику лечения. Методом выбора является магнитно-резонансная томография, которая показана всем больным эпилепсией, кроме не вызывающих сомнения случаев идиопатической эпилепсии.

Принципы медикаментозной терапии эпилепсии. В настоящее время общепринятым, особенно в начале лечения эпилепсии, является принцип монотерапии, то есть устранение или максимальное урежение приступов назначением одного препарата. Лечение начинают с минимальной дозы и постепенно увеличивают ее до прекращения приступов или появления признаков передозировки. Отсутствие эффекта на фоне клинических проявлений передозировки требует уточнения регулярности приема препарата, определения концентрации

его в крови и повторного уточнения диагноза. Как правило, ~ у 2/3 больных правильно подобранная монотерапия обеспечивает адекватный контроль приступов.

К препаратам первого ряда для лечения эпилепсии относятся вальпроаты и карбамазепины. При резистентности к карбамазепинам и вальпроатам или их плохой переносимости назначают новые противоэпилептические препараты (топирамат, леветирацетам, ламотриджин, окскарбазепин) в качестве дополнительной терапии или монотерапии (если таковая предусмотрена инструкцией к конкретному препарату).

При генерализованных приступах - первично-генерализованных, тонико-клонических, абсансах (особенно в сочетании с генерализованными приступами в рамках синдромов идиопатической генерализованной эпилепсии), миоклонических - препаратами выбора являются вальпроаты. Необходимо помнить, что карбамазепины и фенитоин противопоказаны при абсансах и миоклонических приступах. При простых абсансах препаратами выбора являются вальпроаты или этосуксимид. Атипичные абсансы, атонические и тонические приступы часто резистентны к лечению. В индивидуальных случаях может быть эффективен один из следующих препаратов - фенитоин, вальпроат, ламотриджин, клоназепам, этосуксимид, фенобарбитал, ацетазоламид и кортикостероиды - или их сочетание. При миоклонических приступах препаратами выбора являются вальпроаты. Применяют также клоназепам, ламотриджин (особенно у молодых женщин). При недифференцированных приступах следует применять вальпроаты.

Продолжение приступов, несмотря на адекватное противоэпилептическое лечение, включая комбинированную терапию, минимум двумя препаратами, содержание которых в плазме соответствует или превышает терапевтический уровень, обозначается как фармакорезистентность и требует дополнительного обследования больного и решения вопроса о хирургическом лечении эпилепсии. Резистентность к консервативному лечению отмечается у 10-15% больных.

Хирургическое лечение – применяется как метод выбора у пациентов с фармакорезистентным течением эпилепсии. Фармакорезистентность - это невозможность достичь полного или почти полного контроля на эпилептическими приступами с помощью последовательного применения противоэпилептических препаратов первого ряда (карбамазепины, вальпроаты) в монотерапии и в сочетании, а также при сочетании препарата первого ряда и одного или двух препаратов «нового» поколения (леветирацетам, топирамат, тиагабин, ламотриджин и др.) при наличии терапевтической концентрации противоэпилептического препарата в плазме крови. Наиболее эффективно хирургическое лечение у больных с височной эпилепсией (склероз гиппокампа, медленно растущие глиомы). В этих случаях ремиссии удается добиться в 70-90% случаев; ~ в 50% случаев ремиссия достигается у больных с иным расположением очагов (лобные очаги и др.). Частичная эффективность наблюдается у больных с мультифокальным поражением головного мозга. Однако, необходимо помнить, что перед направлением на хирургическое лечение необходимо исключить так называемую псевдорезистентность, наиболее частыми причинами неэффективности лечения является несоблюдение больным режима приема и дозирования противоэпилептических препаратов, некорректно подобранные препараты и их низкие (субтерапевтические) дозы, а также псевдоэпилептические приступы, которые имитируют эпилепсию. Для исключения психогенных (псевдоэпилептических) приступов показано проведение видео-ЭЭГ мониторинга.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ В РАЗВИТИИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ

Цереброваскулярная патология и, в частности, инсульт занимают одно из ведущих мест в структуре смертности и инвалидизации в Российской Федерации и в мире.

Основными факторами риска цереброваскулярной патологии являются артериальная гипертензия, атеросклероз магистральных артерий головы, заболевания сердца, курение, сахарный диабет, изменения в системе гемостаза, применение оральных контрацептивов, злоупотребление алкоголем и др.

В абсолютном большинстве случаев цереброваскулярная патология относится к мультифакториальным заболеваниям, в развитии которых участвуют средовые и генетические факторы риска. Значительно реже цереброваскулярная патология, включая инсульт, может возникать при моногенной наследственной патологии (моногенные формы артериальной гипертензии, заболеваний сердца, нарушений сердечного ритма, дислипидемий).

Роль наследственности в развитии цереброваскулярной патологии была показана в эпидемиологических исследованиях. Наиболее обширными исследованиями являются Фрамингемское и Финское исследования. По данным Фрамингемского исследования наличие инсульта у матери увеличивает риск развития инсульта почти в 1,5 раза, а у отца – более чем в 2 раза. Наследование по обеим родительским линиям существенно в большей степени увеличивает риск развития ТИА или инсульта, чем наследование по одной из них. Анализ моно- и дизиготных пар близнецов показывает, что в монозиготной паре риск развития инсульта у второго близнеца более чем в 2 раза выше, чем аналогичный риск в дизиготной паре. Особенно сильная связь между семейным и индивидуальным риском отмечается при развитии инсульта в возрасте до 50-55 лет. В тоже время, необходимо отметить, что не во всех исследованиях установлена ассоциация между индивидуальным и семейным риском развития инсульта. Неоднозначность результатов может быть объяснена различиями в методологии исследований, генетически и географически неоднородными популяциями, трудностями сбора полноценного семейного анамнеза, особенно у лиц старшего возраста. Различия в результатах могут также быть связаны с неоднородностью самого инсульта, который можно трактовать как синдром с большим разнообразием средовых и генетических факторов риска, принимающих участие в его развитии.

К настоящему времени описаны определенные участки в геноме и ряд генов-«кандидатов», которые ассоциируются с повышением риска развития цереброваскулярных заболеваний. К ним в первую очередь относятся гены, регулирующие систему гемостаза, ренин-ангиотензинную систему, синтез оксида азота, липидов, гомоцистеина и другие.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Артериальная гипертензия – это стойкое повышение АД выше 140/90 мм рт. ст. (в соответствии с критериями ВОЗ). Выделяют первичную (эссенциальную) и вторичную гипертензию. Первый вариант используется для описания хронического заболевания, основным проявлением которого является стойкое повышение АД, не связанное с известными причинами. Эта форма заболевания составляет около 90-95% от всех случаев гипертензии. В остальных случаях артериальная гипертензия является вторичной вследствие поражения почечных артерий, а также при таких заболеваниях, как феохромоцитома, первичный гиперальдостеронизм (синдром Кона), синдром и болезнь Иценко-Кушинга и другой патологии.

Согласно национальным клиническим рекомендациям Всероссийского общества кардиологов (2008 год) в настоящее время принята следующая классификация уровней артериального давления (таблица 1 и таблица 2).

Таблица 1

Классификация уровней АД (мм рт. ст.)

Категории АД	САД		ДАД
Оптимальное	< 120	и	< 80
Нормальное	120-129	и/или	80-84
Высокое нормальное	130-139	и/или	85-89
АГ 1 степени	140-159	и/или	90-99
АГ 2 степени	160-179	и/или	100-109
АГ 3 степени	≥ 180	и/или	≥ 110
Изолированная систолическая АГ*	≥ 140	и	< 90

* изолированная систолическая АГ классифицируется на 1, 2, 3 степени согласно уровню САД

Таблица 2

Пороговые уровни АД (мм рт. ст.) для диагностики артериальной гипертензии по данным различных методов измерения.

	САД		ДАД
Клиническое или офисное АД	140	и/или	90
СМАД: среднесуточное АД	125-130	и/или	80
Дневное АД	130-135	и/или	85
Ночное АД	120	и/или	70
Домашнее АД	130-135	и/или	85

Артериальной гипертензией страдает не менее 15-20% взрослого населения в западных странах. В США распространенность артериальной гипертензии достигает ~ 25 %, в том числе среди белого и латиноамериканского населения 20-22 %, среди афроамериканского – 30-32 %. По оценке Государственного научного центра профилактической медицины в России в возрастной группе 20-54 года до 25-30 % мужчин имеют стойкое повышение артериального давления. У женщин: в возрасте 50-59 лет у 1/3 обследованных отмечается стойкое повышение АД, а в возрасте 60-69 лет - уже более 1/2 женщин имеют АГ.

Артериальная гипертензия – один из наиболее значимых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Она является одним из главных независимых факторов риска развития ишемического и геморрагического инсульта, инфаркта миокарда и терминальной стадии почечной недостаточности. Артериальная гипертензия ассоциируется с развитием других осложнений, которые поражают жизненно важные органы, вызывая гипертрофию левого желудочка, диастолическую дисфункцию, застойную сердечную недостаточность, гипертоническую энцефалопатию, микроальбуминурию. Стойкое повышение артериального давления сопровождается развитием эндотелиальной дисфункции, окислительного стресса и нарушениями в системе гемостаза с склонностью к гиперкоагуляции и повышенному тромбообразованию и ускоряет развитие атеросклероза. Сочетание артериальной

гипертензии с другими заболеваниями, в частности с ИБС, с инфарктом миокарда, с мерцательной аритмией существенно повышает риск возникновения инсульта.

Артериальная гипертензия является одной из основных причин геморрагического и ишемического инсульта, особенно у лиц молодого возраста. При систолическом АД не превышающем 140 мм рт. ст. увеличение заболеваемости и смертности от мозгового инсульта не носит закономерный характер. Стойкое повышение систолического АД выше 160 мм рт. ст. сочетается со значительным увеличением, как заболеваемости, так и смертности от инсульта. Уровень диастолического давления 95 мм рт. ст. и выше также связан с ростом заболеваемости и смертности от мозгового инсульта. При этом повышение диастолического АД на каждые 5 мм рт. ст. сопровождается удвоением смертности от мозгового инсульта.

СУТОЧНОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ (СМАД).

Артериальное давление в норме и у лиц с артериальной гипертензией изменяется в течение суток, и поэтому большое значение для определения тяжести АГ, назначения антигипертензивной терапии, оптимизации ее временного режима и оценки эффективности терапии имеет суточное мониторирование АД.

При мониторировании артериального давления наряду с систолическим, диастолическим и средним артериальным давлением необходимо учитывать реактивность и вариабельность АД, величину пульсового давления и другие показатели АД.

На состояние суточного ритма АД влияет ряд факторов, в том числе биоритмы различных структур организма, включая центральную и вегетативную нервную систему, изменение гормонального фона. Важное место отводится вариабельности общего периферического сосудистого сопротивления и сердечного выброса, меняющимся потребностям внутренних органов в кровоснабжении. Большое значение в изменении АД в течение суток имеет циклическая активность баро- и хеморецепторов сосудов, α - и β -рецепторов сердечно-сосудистой системы. Предполагается также генетическая детерминированность циркадианного ритма.

К настоящему времени рекомендованы следующие параметры суточного мониторирования АД у нормотензивных лиц (таблица 3).

При артериальной гипертензии выделяют четыре типа суточного профиля АД. Пациенты с нормальным суточным ритмом артериального давления - снижение АД в ночные часы на 10-20% (суточный индекс = 10-20%). Пациенты с недостаточным ночным снижением АД (СИ = 0-10%); больные, у которых ночное АД превышает дневное, и суточный индекс имеет отрицательные значения, а также больные с избыточным снижением АД в ночное время (СИ > 20-22%). Характерным для большинства больных с мягкой и умеренной эссенциальной артериальной гипертензией является кривая с двумя дневными подъемами и одним ночным минимумом с последующим подъемом в ранние утренние часы. В отдельных случаях может наблюдаться подъем АД в утренние часы с нарастающим снижением до ночного минимума и последующим повышением двумя скачками – до и после пробуждения.

Таблица 3

Параметры суточного мониторирования АД у нормотензивных лиц

Показатель	Сутки	День	Ночь
АД, мм рт. ст.	<130/80	<140/90	<120/70
Нагрузка давлением, %			
Систолическое АД	<25	<20	<10
Диастолическое АД	<15	<15	<10

Вариабельность АД, мм рт. ст.			
Систолическое АД	<15,2	<15,5	<14,8
Диастолическое АД	<12,3	<13,3	<11,3
Степень ночного снижения АД	10-20%		
Величина утреннего подъема систолического АД	<56,5 мм рт. ст.		
Скорость утреннего подъема систолического АД	<10,0 мм рт. ст./ч		

Анализ суточных кривых АД у лиц с нормальным и повышенным артериальным давлением свидетельствует о значительном его подъеме в ранние утренние часы. В период с 04.00 до 10.00 отмечается повышение АД от минимальных ночных значений до дневного уровня. Величина и скорость утреннего подъема АД могут зависеть от индивидуальных особенностей суточного профиля артериального давления.

Нарушение суточного ритма АД у больных с артериальной гипертензией повышает риск развития кардиальной и цереброваскулярной патологии, поражения других органов-мишеней. Артериальная гипертензия, протекающая уменьшенным или отрицательным суточным индексом, сопровождается более выраженными нарушениями эндотелиальной функции. Важным фактором риска развития сосудистой мозговой недостаточности является нестабильность и повышенная вариабельность артериального давления в течение суток, в том числе амплитуда пульсового давления.

Наряду с повышением артериального давления, артериальная гипотензия, в том числе в ночные часы, может рассматриваться как фактор риска цереброваскулярной патологии. Так, показатели среднего систолического и диастолического АД по данным суточного мониторингирования ниже 120/65 мм рт. ст. могут рассматриваться как неблагоприятный признак развития острой сосудистой мозговой недостаточности, особенно при наличии диффузных стенозирующих поражений магистральных артерий головы.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕГУЛЯЦИИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

На основании результатов полногеномного сканирования к настоящему времени выявлено более 30 локусов на разных хромосомах, имеющих отношение к регуляции артериального давления. В целом вклад генетической предрасположенности в регуляцию артериального давления и в развитие артериальной гипертензии может достигать 50% и связан с различными физиологическими и биохимическими системами.

При полногеномном сканировании установлено, что с систолическим и диастолическим артериальным давлением наиболее тесно сцеплены локусы на 1, 2, 5, 6, 15, 17, 18 и 22 хромосомах (1p22.3-p13.1, 2q22.1-2p21, 5q33.3-5q34, 6q23.1-6q24.1, 15q25.1-15q26.1 и др.). Область на 1-ой хромосоме, которая располагается в непосредственной близости от гена, регулирующего синтез ангиотензиногена, может отвечать за связь систолического АД с возрастом. Локус количественного показателя систолического АД выявлен на 17-ой хромосоме, а диастолического АД – на 17 и 18 хромосомах. На 17-ой хромосоме человека, в локусе, который гомологичен локусу артериального давления, расположенному на 10 хромосоме у крысы, имеются два тесно связанных микросателлитных маркера, ассоциирующиеся с эссенциальной гипертензией. Эти маркеры могут соответствовать локусу гена АПФ в гомологичном участке человека. Изучение связи между отдельными показателями АД, в частности высокой амплитудой пульсового давления позволило установить ассоциацию этого признака с 8p и с 12q хромосомами.

МОНОГЕННЫЕ ФОРМЫ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Большое количество информации по генетике артериальной гипертензии было получено при выявлении нарушений в отдельных генах, благодаря которым были охарактеризованы Менделевские (моногенные) формы гипертонии.

Синдром Лидлла (патология амилорид-чувствительных эпителиальных натриевых каналов) – это аутосомно-доминантное заболевание, приводящее к повышению всасывания натрия и воды в собирательных трубочках почки и, следовательно, к гипертензии. Было обнаружено, что синдром возникает из-за мутаций в генах, кодирующих β и γ субъединицы натриевого канала эпителия, и мутация локализуется на коротком плече 16 хромосомы.

Синдром кажущейся избыточности минералокортикоидной активности (АМЕ) – это аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся ранним дебютом сначала умеренной, а затем тяжелой артериальной гипертонии. У больных с АМЕ1 имеется дефицит 11 β гидроксистероид дегидрогеназы (11- β -HSD), локализуемый на длинном плече 16 хромосомы (16q22), который приводит к инактивации кортизола, в то время как пациенты с АМЕ2 имеют сниженную активность фермента из-за различных мутаций в том же гене.

Синдром глюкокортикоид-зависимого подавления гиперальдостеронизма является одной из моногенных форм гипертонии, передающейся аутосомно-доминантно. Развитие синдрома обусловлено дупликацией генов вследствие неравноценного кроссинговера между генами, кодирующими альдостерон синтазу и 11 β -гидроксидазу. Это вызывает секрецию больших количеств не поддающегося контролю АКТГ альдостерона, что приводит к реабсорбции соли и воды и повышению АД.

Среди менделевских форм гипертонии описана так же мутация, активирующая минералокортикоидный рецептор. Мутация, вследствие которой происходит замена лейцина на серин в 810 кодоне минералокортикоидного рецептора, вызывает рано начинающуюся гипертензию, которая становится значительно более выраженной во время беременности. Эта мутация приводит к постоянной активации минералокортикоидного рецептора с изменением его чувствительности. При наличии мутации все стероидные гормоны, включая прогестерон, при связывании с диким типом минералокортикоидного рецептора вызывают активацию этого рецептора.

Псевдогиперальдостеронизм 2 типа - аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся высоким АД, гиперкалиемией и чувствительностью к тиазидным диуретикам. Это происходит вследствие нарушения функционирования ионных каналов Na^+ - Cl^- и K^+ . Вызывают заболевание мутации в двух фракциях фермента WNK киназы: WNK 1 и WNK 4. Оба гена имеют высокую экспрессию в почке. К настоящему времени установлено, что главный локус, приводящий к развитию заболевания, локализуется на 12 хромосоме (12p13.1). Кроме этого, на 1 и 17 хромосомах установлены дополнительные локусы, способствующие стойкому повышению АД.

ПОЛИГЕННЫЕ ФОРМЫ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Эссенциальная артериальная гипертензия является мультифакторным расстройством, обусловленным сочетанием генетических, демографических факторов и факторов окружающей среды.

Существенная роль в патогенезе артериальной гипертензии принадлежит ренин-ангиотензинной системе. Ангиотензиноген при взаимодействии с ренином превращается в ангиотензин I, обладающий слабым вазоспастическим действием. Ангиотензин I под влиянием ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), превращается в ангиотензин II, а затем в ангиотензин III, которые обладают выраженным вазоспастическим эффектом. Кроме этого, АПФ регулирует сосудистый тонус, стимулирует пролиферацию гладкомышечных

клеток и опосредованно через систему альдостерона участвует в процессе реабсорбции натрия и воды в почечных канальцах. Тканевой ангиотензин II является стимулятором различных ростовых факторов и участвует в процессе атерогенеза.

Наиболее постоянные результаты о влиянии однонуклеотидного полиморфизма на регуляцию артериального давления получены для гена ангиотензиногена (AGT). Анализ sibсов показал связь между заменой метионина на треонин в 255 позиции (M-235T) и повышенным риском развития артериальной гипертензии. Вероятно, роль этой мутации дифференцирована в разных этнических группах. Связь с повышением АД отмечается преимущественно у белой расы, и в меньшей степени у негроидной и монголоидной.

У европейцев, имеющих отягощенную наследственность по артериальной гипертензии, обнаружена ассоциация полиморфизма гена ангиотензинового рецептора 1 типа (A-1166C) с артериальной гипертензией. Исследование этого же варианта гена, как фактора риска ишемического инсульта среди жителей Сардинии, выявило ассоциацию C-1166 аллельного варианта гена AT1 с инсультом.

Ген ангиотензин-превращающего фермента - АПФ так же имеет отношение к регуляции АД и развитию АГ. Ген АПФ обладает полиморфизмом: инсерцией/делецией (I/D) внутри 16-го интрона. Этот полиморфизм не является структурным, однако оказывает влияние на уровень АПФ в плазме, а также, возможно, на уровень АД. У здоровых лиц, гомозиготных носителей D аллеля, определяется максимальный уровень АПФ в крови, у лиц – гомо- или гетозиготных носителей I аллеля, уровень АПФ ниже. Количественный анализ, проведенный на большой популяционной выборке мужчин и женщин, обнаружил генетическое сцепление между локусом гена АПФ и высоким давлением у мужчин, хотя обнаруженный эффект был слабым и в первую очередь касался диастолического давления. Также, было показано, что у мужчин наличие D аллеля в гомозиготном состоянии может быть связано с повышением пульсового давления (60 мм рт. ст. и выше).

Сравнение славянской популяции и континентальных монголоидов (якутов) выявило высоко достоверные различия в частоте D и I аллелей как у здоровых лиц, так и у больных ишемическим инсультом. Для китайской популяции установлено значительное повышение частоты D аллеля в гомо- или гетерозиготном состоянии у больных с артериальной гипертензией и ишемическим инсультом по сравнению с больными с эссенциальной гипертензией без инсульта. В европейской популяции (Словения) не отмечено значимой связи между I/D полиморфизмом гена АПФ и повышенным риском развития ишемического инсульта. Исследование, проведенное в России, не обнаружило связи между полиморфными вариантами генов АПФ и ангиотензиногена и ишемическим атеротромботическим инсультом, однако продемонстрировало, что гомозиготное состояние по D аллелю ассоциировано с гемодинамически значимыми стенозами МАГ.

ГЕНЫ, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ФУНКЦИЮ РЕЦЕПТОРОВ НА ТРОМБОЦИТАХ

Функционирование системы гемостаза осуществляется взаимодействующими между собой компонентами стенок кровеносных сосудов, клеток крови (в первую очередь тромбоцитами) и плазмы крови. Функционально-морфологическая связь стенок сосудов, в первую очередь эндотелия, и тромбоцитов настолько тесна, что они часто объединяются в единую систему, обозначаемую как сосудисто-тромбоцитарный или первичный гемостаз. Нарушения этого звена гемостаза являются причиной почти 80% случаев кровотечений и 95% - тромбозов в артериальном отделе сосудистой системы.

В норме эндотелий, являясь высокоспециализированным и метаболически активным слоем клеток, действует как мощная антикоагулянтная поверхность, которая не активирует белки плазмы и не привлекает к себе клеточные компоненты, вследствие чего играет важную роль в обеспечении барьерной функции, в поддержании жидкого состояния крови и в

предотвращении тромбозов. На мембранах клеток эндотелия, обращенных в просвет сосуда, располагаются рецепторы к липопротеидам, различным гормонам, гепарину, тромбину и другим веществам, принимающие участие в регуляции активности системы гемостаза и являющиеся неотъемлемыми компонентами атромбогенного потенциала сосудистой стенки. Вместе с тем, эндотелий может изменять свой антитромботический потенциал на протромботический, что происходит в результате гипоксии, повреждения стенок сосудов бактериальными токсинами, иммунными комплексами, цитокинами и др. Также на антитромботический потенциал эндотелия влияют липопротеиды низкой плотности, триглицериды, медиаторы воспаления, гомоцистеин, протеазы, стимулирующие адгезию и агрегацию тромбоцитов. Тромботическая трансформация эндотелия наблюдается при метаболических изменениях сосудистой стенки, в частности при атеросклерозе, диабетической ангиопатии. Кроме этого, параметры гемостаза в существенной степени зависят от состояния субэндотелия, который содержит большое количество коллагена (типы I, II, III) и при контакте с которым происходит активация тромбоцитов и системы свертывания крови.

Другой составной частью первичного гемостаза являются тромбоциты, изменение функциональных свойств которых является важным фактором, приводящим к развитию артериальных тромбозов. Установлена связь между повышенной агрегационной способностью тромбоцитов и риском развития ишемического инсульта. Формирование тромбоцитарных агрегатов происходит с помощью специфических рецепторов мембраны тромбоцитов - гликопротеина IIb/IIIa (GP IIb/IIIa), который взаимодействует с фибриногеном, с фактором Виллебранда и другими белками плазмы крови. Активация GP IIb/IIIa является ключевым процессом, запускающим агрегацию тромбоцитов. Генетически детерминированные различия в связывающих свойствах GP IIb/IIIa могут влиять на изменения активации или агрегации тромбоцитов и, соответственно, на риск развития тромботических осложнений в артериальном русле.

Для гена, кодирующего выработку GP IIb/IIIa, который находится в 17 хромосоме, описан следующий полиморфизм: замена цитозина (C) на тимин (T) в 1565 нуклеотиде, что описывается как полиморфизм C-1565T или полиморфизм P1A1/A2. По данным литературы носительство аллеля P1A2 увеличивает риск развития ишемического инсульта, даже при отсутствии других факторов риска ишемической болезни мозга. Носительство этого аллеля рассматривается в качестве независимого фактора ишемического инсульта, особенно в молодом возрасте. Согласно результатам Фрамингемского исследования частота P1A2 аллеля выше у пациентов с тромбозами церебральных артерий преимущественно в молодом возрасте. Повышенный риск развития сердечно-сосудистой патологии вероятно связан с тем, что агрегация P1A2 тромбоцитов стимулируется меньшими дозами адреналина (эпинефрина), чем P1A1/A1 тромбоцитов, и с тем, что P1A2 тромбоциты имеют более низкий порог высвобождения α -гранул, активации GP IIb/IIIa, агрегации и связывания фибриногена.

ГЕНЫ, РЕГУЛИРУЮЩИЕ СИНТЕЗ ФИБРИНОГЕНА.

Наряду с тромбоцитами маркером сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии является повышенный уровень фибриногена. Одной из причин, приводящих к изменению концентрации фибриногена в крови, могут быть структурные полиморфизмы гена фибриногена. К настоящему времени описано более 45 вариантов полиморфизма генов, кодирующих сборку трех пар полипептидных цепей фибриногена. Полиморфизм генов фибриногена в значительной степени определяет уровень фибриногена в крови.

Предполагается, что наиболее функционально значимыми являются нуклеотидные замены в области гена β -фибриногена, так как сборка белка начинается с β -цепи, трансляция

которой является скорость лимитирующей стадии. Обнаружено пять полиморфных участков в положении –455 G/A, –448 Arg или Lys, –148 C/T, –854 G/A, –249 C/T. Наиболее изученным является полиморфизм, заключающийся в замене гуанина (G) на аденин (A) в –455 нуклеотиде промоторной (регуляторной) области гена β-фибриногена. В европейской популяции этот полиморфизм находится в полном равновесном сцеплении с полиморфизмом C–148T, так что однонуклеотидный полиморфизм C–148T является "меткой" для полиморфизма G–455A. На основании распределения G и A аллелей выделяют три варианта полиморфизма β-фибриногена: гомозиготы по G или A аллелю, а также гетерозиготы - G/A. Именно с 455 G/A полиморфизмом связано повышение уровня фибриногена в плазме. Встречаемость A аллеля в гомозиготном состоянии в популяции составляет 10-20% и ассоциируется с повышением уровня фибриногена сыворотки крови ~ на 10% по сравнению с гомозиготными носителями G аллеля. Отмечается превалирование частоты A аллеля среди больных с инфарктом миокарда, ишемическим инсультом, выраженным атеросклеротическим поражением крупных артерий.

3. Объекты исследования, оборудование, материалы и наглядные пособия

1. Демонстрационные материалы, включенные в обучающую программу (таблицы, схемы);
2. Тесты первого уровня для определения исходного уровня знаний студентов, тесты второго уровня для оценки конечного уровня знаний.
3. Тематические больные.
4. Ситуационные задачи и эталоны ответов к ним.

4. Задание на работу (рабочее задание)

Исходный уровень подготовки (достигается при самостоятельной работе)

1. Знать основы общей генетики и генетики человека
2. Знать принципы классификации наследственно детерминированных заболеваний человека
3. Владеть методами медицинской генетики
4. Знать основы общей генетики и генетики человека
5. Знать механизмы реализации наследственной предрасположенности

ПЛАН ИЗУЧЕНИЯ ТЕМЫ:

1. Многообразие взаимоотношений наследственности и среды в развитии различных видов патологии
2. Понятие о предрасположенности. Взаимодействие генетической предрасположенности и специфических условий среды в развитии заболеваний
3. Моногенно обусловленная предрасположенность и её характеристика
4. Полигенная предрасположенность как результат взаимодействия неаллельных генов
5. Механизмы реализации наследственного предрасположения
6. Общая характеристика мультифакториальных болезней: высокая частота в населении, непрерывный ряд состояний от субклинических до выраженных клинических проявлений, природа половозрастных различий, особенности распространения генов предрасположения и встречаемость болезней в семьях
7. Использование методов медицинской генетики в клиническом и генетическом анализе мультифакториальных заболеваний

8. Зависимость величин риска развития мультифакториальных заболеваний от степени родства с пробандом, тяжести его состояния, пола пробанда, популяционной частоты, характера работы и условий жизни. Таблицы генетического риска
9. Понятие о маркерах подверженности
10. Врожденные пороки развития мультифакториальной природы
11. Генетические механизмы развития злокачественных новообразований
12. Влияние окружающей среды на наследственность человека: изменение проявления действия генов, изменения генетического материала (мутации)
13. Моногенные и полигенные экогенетические реакции. Примеры.
- 14.
15. Фармакогенетические реакции организма человека и их характеристика

4.2. В процессе занятия студент должен:

Уметь: собрать анамнез и клинически правильно оценить нарушения в различных системах организма с возможной генетической этиологией. Усвоить последовательность и методики клинического обследования. Провести анализ полученных данных и сформулировать синдромологический диагноз.

Овладеть: приемами выявления стигм дизэмбриогенеза.

4.3. В конце занятия студент отвечает на вопросы по теме занятия, решает тесты 2 уровня, типовые задачи по теме.

5. ЭТАПЫ ЗАНЯТИЯ

I Этап. Проверка исходного уровня знаний студентов проводится с помощью тестов 1-го уровня в форме письменного ответа на конкретные вопросы по теме.

II Этап. Разбор основных положений темы. Устный опрос, ответы на вопросы самоконтроля.

III Этап. Клинический разбор больного. Выявление и детализация жалоб больного, сбор анамнеза. Общий осмотр больного и выявление характерных проявлений генетических аномалий.

IV Этап. Работа студентов с тематическими больными (1:1), отработка практических умений. Преподаватель поочередно контролирует студентов.

V Этап. Контроль конечного уровня знаний студентов осуществляется с помощью тестов второго уровня и решения клинических задач.

В заключение занятия выставляется оценка, указывается литература, необходимая для подготовки.

6. Содержание отчета

Карта генеалогического анализа пациента, ответы на вопросы и тесты 2 уровня, решение клинических задач

Вопросы к занятию по теме 21

1. Наследственная предрасположенность: сущность и значение в общей патологии человека
2. Типы наследственного предрасположения и их характеристика
3. Понятие о мультифакториальных заболеваниях, их удельный вес в структуре патологии человека
4. Общая характеристика мультифакториальных заболеваний

5. Модели полигенного наследования
6. Роль наследственных и средовых факторов в формировании мультифакториальной патологии
7. Применение генеалогического, близнецового и популяционно-статистического методов в клиническом и генетическом анализе мультифакториальных заболеваний
8. Ассоциации генетических маркеров с мультифакториальными болезнями
9. Методы генетического картирования мультифакториальных заболеваний (анализ сцепления, метод идентичных по происхождению аллелей, исследование ассоциаций, генетический анализ скрещиваний модельных организмов)
10. Этапы генетического картирования мультифакториальных болезней
11. Генетические основы разных форм злокачественного роста
12. Общая характеристика экологической генетики человека. Моногенные экогенетические реакции на загрязнители атмосферы, пищевые вещества и пищевые добавки, физические факторы, биологические агенты. Примеры.
13. Полигенные экогенетические реакции на примере мультифакториальных болезней
14. Генетический мониторинг и прогнозирование генетических эффектов от воздействия факторов окружающей среды. Мутационный процесс и факторы окружающей среды
15. Общая характеристика фармакогенетики. Фармакологические особенности при наследственных болезнях

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бадалян Л.О., Темин П.А., Никанорова М.Ю. и др. Ранняя диагностика и лечение больных с прогрессирующими мышечными дистрофиями. Методические рекомендации. М. 1989, 47 с.
2. Бадалян Л.О., Таболин В.А., Вельтищев Ю.Е. Наследственные болезни у детей. М., Медицина, 1971, 367 с.
3. Бочков Н.П. Клиническая генетика. Учебник для ВУЗов. ГЭОТАР-МЕД, М. 2006, 448 с.
4. Вельтищев Ю.Е., Темин П.А. (ред.) Наследственные болезни нервной системы. М., Медицина, 1998, 281 с.
5. Горбунова В.Н. Молекулярные основы медицинской генетики. Интермедика. С.Пб, 1999, 258 с.
6. Горбунова В.Н., Савельева-Васильева Е.А., Красильников В.В. Молекулярная неврология. Интермедика. С.Пб, 2000, 195 с.
7. Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко А.Н. Генетические факторы предрасположенности. В кн. «Рассеянный склероз». Москва, 1997, 33-54 с.
8. Гусев Е.И., Коновалов А.Н. Скворцова В.И. Неврология и нейрохирургия. Учебник для студентов медицинских ВУЗов. ГЭОТАР-Медиа, 2007, том 1, 608 с., 2009, том 2, 420 с.
9. Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е., Блинникова О.Е. Наследственные синдромы и медикогенетическое консультирование: справочник. М. Практика, 1996, 51 с.
10. Корочкин Л.И. Введение в генетику развития. М., Наука 1999, 39 с.
11. Рис Э., Стернберг М. Введение в молекулярную биологию. От клеток к атомам. М., Мир, 2002, 142 с.