

В данном случае также наблюдалось статистически достоверное различие в частоте генотипов и аллелей у молодых пациентов с ИИ и тромбозом МАГ и инсультом без тромбоза. Достоверно чаще у пациентов с тромбозом каротидных и позвоночных артерий встречались генотипы СС и СТ ($p=0,03$; ОШ 3,4; ДИ 1,2; 10,2) и аллель С ($p=0,02$; ОШ 2,7; ДИ 1,2; 6,2).

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что носительство аллеля С и генотипов СС и СТ указывает на риск развития тромбоза мозговых артерий и как следствие — на риск ИИ.

Данные анализа ассоциации между -5Т/С-полиморфизмом гена *GP1BA* и ИИ указывают на то, что этот поли-

морфизм ассоциирован с развитием ИИ у мужчин молодого возраста. Фактором повышенного риска развития ИИ является аллель -5С и содержащие его генотипы -5Т/С и -5С/С. У таких пациентов аллель -5С и генотипы -5Т/С и -5С/С также являются фактором повышенного риска лакунарного подтипа ИИ и ИИ в результате артериального тромбоза.

Таким образом, использование молекулярно-генетической диагностики полиморфного локуса -5Т/С гена *GP1BA* у молодых мужчин способствует определению причин инсульта и установлению его риска при наличии отягщенного семейного анамнеза и, таким образом, позволяет повысить эффективность первичной и вторичной профилактики этого грозного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Donnan G.A., Fisher M., Macleod M. et al. Stroke. Lancet 2008;371(9624):1612–23.
2. Верещагин Н.В. Патология вертебробазилярной системы и нарушение мозгового кровообращения. М.: Медицина, 1980;310.
3. Asplund K. European White Book on Stroke. Springer, 1998.
4. Деев А.С., Захарушкина И.В. Церебральные инсульты в молодом возрасте. Журн неврол и психиатр 2000;1:14–7.
5. Putaala J., Metso A.J., Metso T.M. et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke the Helsinki young stroke registry. Stroke 2009;40(4):1195–203.
6. Kristensen B., Malm J., Carlberg B. et al. Epidemiology and etiology of ischemic stroke in young adults aged 18 to 44 years in Northern Sweden. Stroke 1997;28(9):1702–9.
7. Rasura M., Spalloni A., Ferrari M. et al. A case series of young stroke in Rome. Eur J Neurol 2006;13(2):146–52.
8. Kaski S., Kekomaki R., Partanen J. Systemic screening for genetic polymorphism in human platelet glycoprotein Ib-alpha. Immunogenetics 1996;44:170–6.
9. Afshar-Kharghan V., Khoshnevis-Asl M., Hopkins P. et al. Polymorphism of the platelet glycoprotein (GP)Ib alpha Kozak sequence determines the surface level of the GPIb-IX-V complex and risk for early myocardial infarction. Blood 1998;92:A2887.
10. Afshar-Kharghan V., Li C.Q., Khoshnevis-Asl M. et al. Kozak sequence polymorphism of the glycoprotein (GP) Ibalpha gene is a major determinant of the plasma membrane levels of the platelet GP Ib-IX-V complex. Blood 1999;94(1):186–91.
11. Croft S.A., Hampton K.K., Daly M.E. et al. Kozak sequence polymorphism in the platelet GPIbalpha gene is not associated with risk of myocardial infarction. Blood 2000;95:2183–4.
12. Charakida M., Tousoulis D., Stefanadis C. et al. The Role of Platelet Glycoprotein Ib and Iib Polymorphism in Coronary Artery Disease. Hellenic J Cardiol 2003;44:43–8.
13. Handa M., Titani K., Holland L.Z. et al. The von Willebrand factor-binding domain of platelet membrane glycoprotein Ib. Characterization by monoclonal antibodies and partial amino acid sequence analysis of proteolytic fragments. J Biol Chem 1986;261:12579–85.
14. Kandzari D.E., Goldschmidt-Clermont P.J. Platelet polymorphisms and ischemic heart disease: moving beyond traditional risk factors. J Am Coll Cardiol 2001;38:1028–32.
15. Lefkowitz J., Plow E.F., Topol E.J. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine. N Engl Med 1995;332:1553–9.
16. Lane D.A., Grant P.J. Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease. Blood 2000;95:1517–32.
17. Baker R.I., Eikelboom J., Lofthouse E. et al. Platelet glycoprotein Ibalpha Kozak polymorphism is associated with an increased risk of ischemic stroke. Blood 2001;98(1):36–40.
18. Frank M.B., Reiner A.P., Schwartz S.M. et al. The Kozak sequence polymorphism of platelet glycoprotein Ibalpha and risk of nonfatal myocardial infarction and nonfatal stroke in young women. Blood 2001;97(4):875–9.
19. Esen F.I., Hancer V.C. Glycoprotein Ib-alpha Kozak polymorphism in ischemic stroke. Neurol Res 2012;34(1):68–71.
20. Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke 1993;24(1):35–41.

Д.Н. Дунин, Е.Г. Менделевич

Кафедра неврологии и реабилитации Казанского государственного медицинского университета

Расстройства координаторных функций и их оценка у больных с мальформацией Киари 1-го типа

С целью исследования спектра координаторных расстройств при мальформации Киари 1-го типа (МК1) проведены клиническое обследование и магнитно-резонансная томография (МРТ) у 73 пациентов (52 женщины и 21 мужчина в возрасте от 17 лет до 71 года) с этим страданием. Использованы специальные пробы на выявление мозжечковых и вестибулярных расстройств. Головокружение отмечено у 76,7% пациентов с МК1. Применение специальных проб выявило нарушение координаторной сферы у большинства (93,1%) пациентов. Самым распространенным (52% пациентов) объективным симптомом патологии координаторной сферы была асинергия Бабинского. Полученные данные подтверждают высокую частоту координаторных нарушений при МК1, а также информативность наряду с рутинной оценкой неврологического статуса дополнительных методов исследования мозжечковых и вестибулярных функций.

Ключевые слова: мальформация Киари 1-го типа, вестибулярные расстройства, мозжечковые нарушения.

Контакты: Елена Геннадьевна Менделевич emendel@mail.ru

*Coordination function disorders and their evaluation in patients with Chiari malformation type 1**D.N. Dunin, E.G. Mendelevich**Department of Neurology and Rehabilitation, Kazan State Medical University*

To study a range of coordination disorders in Chiari malformation type 1 (CM1), a clinical examination and magnetic resonance imaging (MRI) were made in 73 patients (52 women and 21 men) aged 17 to 71 years with this disorder. Special tests were used to identify cerebellar and vestibular disorders. Vertigo was noted in 76.7% of the patients with CM1. The special tests revealed impaired coordination in the majority (93.1%) of the patients. Babinsky's asynergy was the most common (52% of the patients) symptom of coordination disorders. The findings confirmed the high rate of coordination disorders in CM1 and the informative value of supplementary studies of cerebellar and vestibular functions along with routine evaluation of the neurological status.

Key words: *Chiari malformation type 1, vestibular disorders, cerebellar disorders.*

Contact: *Elena Gennadyevna Mendelevich emendel@mail.ru*

Одним из патологических состояний краниовертебрального отдела (КВО) является мальформация Киари (МК) — спектр врожденных и приобретенных синдромов грыжевого выпячивания структур мозга, подразделяющаяся на различные типы [1, 2]. Наиболее распространена МК 1-го типа — МК1 (взрослый тип МК), которая часто ассоциируется с сирингомиелией и представляет собой каудальное смещение деформированных миндалин мозжечка более чем на 5 мм ниже плоскости большого затылочного отверстия (БЗО) [3]. Степень эктопии миндалин вариабельна и может составлять, по разным данным, от 3 до 29 мм [4–6]. Кроме того, некоторые исследователи не считают радиологический критерий диагностики МК абсолютным, предлагая рассматривать его в клиничко-радиологическом контексте [1].

Клинические симптомы МК1 имеют значительный полиморфизм, проявляющийся комбинацией стволовых и мозжечковых нарушений, обозначаемых как патология уровня БЗО [7, 8]. Разнообразие неврологической симптоматики обусловлено прежде всего совокупностью патологических нарушений в КВО: компрессионными, ликвородинамическими и сосудистыми циркуляторными расстройствами. За последние годы накоплены данные, демонстрирующие выявление МК1 при магнитно-резонансной томографии (МРТ) при ряде иных заболеваний или при отсутствии клинических симптомов [9]. Многообразие и неспецифичность симптомов МК1, а также превалирование субъективных проявлений над объективными часто являются поводом для неправильной диагностики МК1 и обращения к специалистам другого профиля. Так, распространенность МК1 составляет 0,9% среди пациентов, обращающихся к оториноларингологам, и 26% среди пациентов с подозрением на различные патологические изменения шейного отдела позвоночника (ШОП) и краниоспинальные опухоли [10]. Одними из самых трудных для интерпретации и клинического распознавания симптомов при МК1 являются мозжечковая и вестибулярная дисфункция, а также нарушения слуха — шум и давление в ушах [11].

Цель исследования — изучение спектра координаторных и сочетанных с ними расстройств у больных с МК1.

Пациенты и методы. Обследовано 73 пациента — 52 женщины (71%) и 21 мужчина (29%) с верифицированным при МРТ диагнозом МК1. Возраст больных составлял от 17 лет до 71 года. В 32 (53,3%) случаях — у 20 (95%) мужчин и 12 (23%) женщин — МК1 сочеталась с сирингомиелией. Выраженность опущения миндалин мозжечка по данным МРТ составила от 3 до 23 мм. Сроки появления

жалоб на головокружение к моменту исследования составили от 1 года до 40 лет. В исследование не включали пациентов с головокружением, вызванным другими диагностированными заболеваниями нервной системы и периферического вестибулярного аппарата, а также с психогенными головокружениями.

Проводили неврологический осмотр, в том числе с оценкой координаторных проб, нистагма, изучение вестибуломожечковых функций, саккадических движений глаз, провокационные пробы на головокружение, модифицированные пробы Ромберга, оценку тонических вестибулярных реакций, особенностей походки. Всем пациентам проведена МРТ головного мозга с оценкой позиции мозжечка относительно линии БЗО.

Результаты исследования. Оценка субъективных расстройств координации показала, что наиболее распространенным было головокружение — у 56 (76,7%) пациентов (табл.1). Клинические феномены головокружения были различными: у 57,1% больных отмечалось несистемное головокружение в виде ощущений «проваливания» или шаткости при ходьбе. Из них у 68,7% головокружение было постоянным, а у 31,2% — приступообразным, длительностью до нескольких минут. У 13 (23,2%) больных головокружение носило системный характер с ощущением вращения окружающих предметов. У 38,4% из них клинические симптомы напоминали доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение. Среди провоцирующих факторов системного головокружения отмечены: изменение положения тела, проба Вальсальвы, резкие движения, физические нагрузки, передвижение на автомобиле, подъем артериаль-

Таблица 1. *Распространенность субъективных расстройств координаторной сферы у больных с МК1*

Симптом	Частота
Головокружение:	56 (76,7)
несистемное	32 (57,1)
системное	13 (23,2)
оба варианта	11 (19,6)
Эпизоды падений:	18 (25)
вазовагальные синкопы	6 (8)
дроп-атаки	4 (5)
ортостатический обморок	2 (3)
проба Вальсальвы	2 (3)
Зрительные нарушения	13 (17,8)

Таблица 2. *Распространенность объективных координаторных нарушений у больных с МК1*

Симптом	Частота
Асинергия Бабинского	37 (51)
Нарушения динамических координаторных проб	35 (48)
Нистагм	31 (42)
Неустойчивость в пробе Ромберга	27 (37)

Таблица 3. *Результаты дополнительных тестов у больных с МК1*

Координаторные тесты	Число пациентов с положительным результатом теста
Провокационные пробы на головокружение	68 (93,1)
Модификации проб Ромберга	51 (70)
Тонические вестибулярные реакции	49 (67)
Тесты на варианты походки	38 (52)
Тест саккад	27 (37)

ного давления. Комбинация системного и несистемного головокружения встречалась у 19,6% пациентов.

У 25% больных отмечались эпизоды падений, характеризовавшиеся различными клиническими проявлениями. Среди их причин были обморочные состояния, протекавшие с утратой сознания и расцененные как вазовагальные, а также ортостатические синкопы. При падениях без утраты сознания у части пациентов диагностированы дроп-атаки. У некоторых больных падение с кратковременной потерей сознания возникало при действиях, сходных по механизму с пробой Вальсальвы.

При объективной оценке неврологического статуса у больных с МК1 установлена различная частота координаторных нарушений (табл. 2).

Наиболее частым симптомом была асинергия Бабинского: у 51% пациентов — у 1 (2,7%) только горизонтальная, у 13 (35%) только вертикальная, у 23 (62,3%) оба варианта. У 13 (35,1%) таких пациентов не отмечалось двигательных расстройств в конечностях.

Анализ нистагма показал, что у 52% больных он был горизонтальным, у 48% имел смешанное направление (горизонтально-вертикальное, горизонтально-рота-

торное или вертикально-ротаторное). По соотношению быстрой и медленной фаз у большинства пациентов (90%) отмечался клонический нистагм, у 10% — клонико-тонический. У 14 (45%) отмечалась мелкоамашистая амплитуда нистагма, у 13 (42%) — среднеразмашистая, у 4 (13%) — крупноамашистая.

Результаты дополнительных проб приведены в табл. 3.

Применение провокационных проб на головокружение показало их высокую, но различную результативность. Ортостатическая проба вызывала головокружение у 65,7% пациентов, гипервентиляционная — у 49,3%, вращательная — у 57,5%, калорическая — у 56,1%, с встряхиванием головы — у 58,9%, «ходьба-поворот» — у 50,6%, проба Вальсальвы — у 54,7%. У 22 (30,1%) больных положительными были все указанные пробы.

Частота нарушений варьировала при использовании обычных методов неврологического обследования и специальных проб (табл. 4). Она увеличивалась при применении углубленных тестов.

Тонические вестибулярные реакции отмечались у 67% больных. Наиболее распространенным вариантом патологии была реакция Водак–Фишера (появление разницы в мышечном тоне рук после раздражения вестибулярного аппарата при вращательной или калорической пробе), выявленная у 67,3% больных с аномальными вестибулотоническими реакциями. Значительно реже выявлялись феномен Отана (отклонение одной или обеих рук в положении сидя с закрытыми глазами) — у 9 (18,3%) и реакция Водак–Фишера — у 7 (14,2%) пациентов. Распространенным симптомом были нарушения равновесия и отклонения туловища при модифицированных пробах Ромберга (Грахе, Оппенгейма, Циммермана). При этом у 26 (50,9%) пациентов до этого не выявлялось отклонений в простой позе Ромберга, а 13 (25,4%) не жаловались на шаткость при ходьбе. Оценка движений глазных яблок показала наличие патологических изменений у 37% больных с преимущественным проявлением в виде гипометрии саккад — у 85%.

Обсуждение. Распространенность головокружения при МК1 составляет около 84% [8, 12] и является вторым по частоте субъективным симптомом [8], что согласуется с полученными результатами. Одним из возможных механизмов возникновения головокружения у пациентов с МК1 является ухудшение кровотока в позвоночной артерии, особенно при вращательных движениях головы и шеи (резкий поворот, сон на животе с поворотом головы, запрокидывание головы вверх или наклон вниз). У больных с МК1 изменения цереб-

Таблица 4. *Частота координаторных нарушений при рутинной оценке и при выполнении специальных тестов у больных с МК1*

Рутинная оценка	Частота нарушений, %	Специальные тесты	Частота нарушений, %
Головокружение	76,7	Провокационные пробы на головокружение	93,1
Неустойчивость в простой пробе Ромберга	37	Модификации проб Ромберга	70
Нарушения походки	24,6	Тесты на выявление нарушений походки	52

ральной гемодинамики обусловлены комплексом причин: недоразвитием сосудов вертебробазилярной системы (ВББ), экстравазальной компрессией артерий ВББ, компенсаторным перетоком крови из системы внутренней сонной артерии в ВББ, наличием внутричерепной гипертензии [12]. Среди других механизмов появления головокружения отмечены ликвородинамические расстройства с провоцирующими факторами, сходными с пробой Вальсальвы, и согнутое положение головы [13]. Спонтанное головокружение наблюдалось у 76,7% обследованных с МК1. Применение провокационных проб выявило нарушения у большинства (93,1%) пациентов. При этом не установлено специфичного провокационного агента в развитии головокружения при МК. Отмечено, что у 4,2% больных со спонтанным головокружением провокационные пробы дали отрицательный результат.

Показано увеличение частоты патологии координаторной сферы при применении углубленных вестибуломожечковых проб, с помощью которых патология дополнительно выявлена у 13,7% больных, не имевших симптомов. При стандартном неврологическом осмотре было обращено внимание на диссоциацию жалоб и объективных нарушений: только 18 (25%) пациентов, жаловавшихся на шаткость, имели объективно выявляемые нарушения походки. Дополнительные исследования нарушения ходьбы позволили выявить расстройства ходьбы более чем у половины (52%) больных.

Согласно полученным данным самым распространенным объективным симптомом патологии координаторной сферы была асинергия Бабинского, установленная более чем в половине случаев. Анализ расстройств координации, в том числе выявленных при проведении модификаций пробы Ромберга, не позволил однозначно интерпретировать их как только мозжечковые либо вестибулярные. Полученные результаты свидетельствуют о наибольшей специфичности у больных с МК1 вестибулотонического феномена Водак–Фишера, который характерен для поражения структур на уровне задней черепной ямки (вестибулярных ядер ствола мозга или мозжечка).

Классическим при МК1 является вертикальный, бьющий вниз нистагм, что, возможно, связано со структурными повреждениями цервико-медуллярного соединения и мозжечка. Вертикальный нистагм, бьющий вверх, является следствием поражения передних отделов червя мозжечка [14], горизонтальный, как правило, — периферического отдела вестибулярного анализатора или задней черепной ямки [15]. Однако в нашем исследовании более чем в половине случаев отмечался чисто горизонтальный нистагм, что согласуется с результатами других авторов [11].

Полученные данные свидетельствуют о наличии у больных с МК1 в большей мере мозжечковой, чем вестибулярной, симптоматики. Патогенетические механизмы поражения мозжечка при МК1 связаны преимущественно с компрессионными факторами. В настоящее время неясно, каким образом эктопия миндалин может вызывать вестибулярную дисфункцию. Предполагают, что в случае МК1 дисфункция обусловлена компрессией мостомозжечкового угла, вестибулярных и слуховых ядер опущенными миндалинами, натяжением VIII пары черепных нервов (ЧН) над слуховым проходом и ишемией, вызванной сдавлением задней нижней мозжечковой артерии или одной из ее ветвей. Близость ЧН в месте их выхода из понтомедуллярного перехода делает их уязвимыми для компрессии МК1 [16, 17].

Разграничение выявленных нами нарушений на мозжечковые и вестибулярные представляет определенные трудности, поскольку многократно описанная в литературе трактовка этих симптомов в отоневрологической практике представляется дискуссионной при ее экстраполяции на МК1 и связанные с ней расстройства. Полученные в ходе исследования данные подтверждают высокую частоту при МК1 координаторных нарушений, требующих своевременного выявления, в том числе с помощью методов клинического исследования мозжечковых и вестибулярных функций, дополняющих рутинную оценку неврологического статуса.

ЛИТЕРАТУРА

- Bejjani G.K. Definition of the adult Chiari malformation: a brief historical overview. *Neurosurg Focus* 2001;11(1):1–8.
- Galvez M.J.N., Rodrigo J.J.F., Liesa R.F. et al. Otorhinolaryngologic manifestations in Chiari Malformation. *Am J Otol* 2002;23(2):99–104.
- Chung C. J., Castillo M., Fordham L. et al. Spinal Intradural Cerebellar Ectopia. *Am J Neuroradiol* 1998;19:897–9.
- Бертон М. Дж. Головокружение: особенности диагностики и лечения. *Леч врач* 1999;4:58–60.
- Barcovich A.J., Willpold F.J., Shermann J.L. et al. Significance of cerebellar tonsillar position on MR. *Am J Neurol Radiol* 1986;7:795–9.
- Garland E.M., Robertson D. Chiari I malformation as a cause of orthostatic intolerance symptoms: a media myth? *Am J Med* 2001;111(7):546–52.
- Крупина Н.Е. Патогенез основных неврологических симптомов у больных с мальформацией Киари I-го типа. *Журн неврол и психиатр* 2003;4:20–5.
- Mueller D., Oro J. Prospective analysis of presenting symptoms among 265 patients with radiographic evidence of Chiari malformation type I with or without syringomyelia. *J Am Acad Nurs Pract* 2004;3:134–8.
- Furuya K., Sano K., Segawa H. et al. Symptomatic tonsillar ectopia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:221–6.
- Dieterich M. Central vestibular disorders. *J Neurol* 2007;254:559–68.
- Milhorat T., Chou M., Trinidad E. et al. Chiari I Malformation Redefined: Clinical and Radiographic Findings for 364 Symptomatic Patients. *Neurosurgery* 1999;44(5):1005–17.
- Крупина Н.Е., Пышкина Л.И., Кабанов А.А. Состояние церебральной гемодинамики у больных с мальформацией Киари I типа. *Неврол вестн* 2001;XXXIII(3–4):18–23.
- Менделевич Е.Г., Сурженко И.Л., Давлетшина Р.И. Сравнительный анализ нейровизуализационных и неврологических характеристик изолированной мальформации Киари I и сочетанной с синдромом миелией. *Неврол журн* 2011;3:24–7.
- Kumar A., Patni A., Charbel F. The Chiari I malformation and the neurologist. *Otol Neurotol* 2002;23:727–35.
- Парфенов В.А., Замерград М.В., Мельников О.А. Головокружение: диагностика и лечение, распространенные диагностические ошибки. 2-е изд. М.: МИА, 2011;18–40.
- De Souza R.-M., Zador Z., Frim D.M. Chiari malformation type I: related conditions. *Neurol Res* 2011;33(3):278–84.
- Kanpolat Y., Unlu A., Savas A. et al. Chiari Type I malformation presenting as glossopharyngeal neuralgia: case report. *Neurosurgery* 2000;48(1):226–8.