

ЛИТЕРАТУРА

1. Saito Y.A., Schoenfeld P., Locke G.R. 3rd. The epidemiology of irritable bowel syndrome in North America: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2002;97(8):1910–15.
2. Quigley E.M., Bytzer P., Jones R. et al. Irritable bowel syndrome: the burden and unmet needs in Europe. *Dig Liver Dis* 2006;38(10):717–23.
3. Иванов С.В. Соматоморфные расстройства (органные неврозы): эпидемиология, коморбидные психосоматические соотношения, терапия. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2002;297 с.
4. Ардатская М.Д. Синдром раздраженного кишечника: современное состояние вопроса, стандарты диагностики и лечения. *Спр поликлинич врача* 2009;3:48–53.
5. Бройтигам В., Кристиан П., Рад М. Психосоматическая медицина. М.: ГЭОТАР–Медиа, 1999;376 с.
6. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицине: руководство для врачей. М.: МИА, 2001;256 с.
7. Wan H., Chen Y. Effects of antidepressive treatment of Saint John's wort extract related to autonomic nervous function in women with irritable bowel syndrome. *Int J Psych Med* 2010;40(1):45–56.
8. Whitehead W.E., Palsson O., Jones K.R. Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: what are the causes and implications? *Gastroenterology* 2002;122(4):1140–56.
9. Drossman D.A., Creed F.H., Olden K.W. et al. Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders. *Gut* 1999;45(Suppl 2):1125–30.
10. Jakovljevic M. Depresivni poremećaji. Od ranog prepoznavanja do uspješnog liječenja. Zagreb: Pro Mente d.o.o., 2004.
11. Данилов Д.С. Сульпирид: применение в психиатрии и общей медицине. Томск: Иван Федоров, 2011;60 с.
12. Письмо Минздрава РФ от 11 сентября 2012 г. № 2143677-20-2.
13. Волель Б.А. Небредовая ипохондрия при соматических, психических заболеваниях и расстройствах личности (психосоматические соотношения, психопатология, терапия). Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2009;49 с.
14. Gorard D.A., Libby G.W., Farthing M.J. Influence of antidepressants on whole gut and orocaecal transit times in health and irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8(2):159–66.
15. Teitelbaum J.E., Arora R. Long-term efficacy of low-dose tricyclic antidepressants for children with functional gastrointestinal disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53(3):260–4.
16. Chial H.J., Camilleri M., Burton D. et al. Selective effects of serotonergic psychoactive agents on gastrointestinal functions in health. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;284(1):130–7.
17. Ruepert L., Quartero A.O., de Wit N.J. et al. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011;8.
18. Van Nieuwenhoven M.A., Kilkens T.O. The effect of acute serotonergic modulation on rectal motor function in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome and healthy controls. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24(11):1259–65.
19. Brennan B.P., Fogarty K.V., Roberts J.L. et al. Duloxetine in the treatment of irritable bowel syndrome: an open-label pilot study. *Hum Psychopharmacol* 2009;24(5):423–8.
20. Quigley E.M., Craig O.F. Irritable bowel syndrome; update on pathophysiology and management. *Turk J Gastroenterol* 2012;23(4):313–22.
21. Masand P.S., Pae C.U., Krulwicz S. et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of paroxetine controlled-release in irritable bowel syndrome. *Psychosomatics* 2009;50(1):78–86.
22. Talley N.J., Kellow J.E., Boyce P. et al. Antidepressant therapy (imipramine and citalopram) for irritable bowel syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Dig Dis Sci* 2008;53(1):108–15.
23. Ladabaum U., Sharabidze A., Levin T.R. et al. Citalopram provides little or no benefit in nondepressed patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8(1):42–8.
24. Kuiken S.D., Tytgat G.N.J., Boeckxstaens G.E.E. The selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine does not change rectal sensitivity and symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a double blind, randomized, placebo-controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1(3):219–28.
25. Millan M.J. Препараты с двойным и тройным механизмом действия для лечения ядерных и коморбидных проявлений большой депрессии: новые концепции, новые препараты. *Психиатр и психофарм* 2009;11(3):4–20.
26. Шацберг А.Ф., Коул Д.О., Де Баттиста Ч. Руководство по клинической психофармакологии. Пер. с англ. М.: МЕДпресс-информ, 2013;608 с.
27. Морозов П.В. Милнаципран — новые перспективы в терапии депрессивных расстройств. *Психиатр и психофарм* 2000;2(2):57–9.
28. Данилов Д.С. Лечение шизофрении (атипичные нейролептики и индивидуальная организация терапевтического процесса). М.: Миклош, 2010;320 с.

**Е.В. Александрова¹, О.С. Зайцев¹, М.В. Челябинца², Е.В. Шарова², Е.Ю. Соколова¹,
В.М. Гаврилов¹, Н.Е. Захарова¹, Ю.В. Воробьев¹, В.Д. Тенедиева¹, В.А. Шурхай¹,
Е.М. Трошина¹, А.А. Потапов¹**

¹ФГБУ «НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» РАМН, ²ФШБУ «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии» РАН, Москва

Выход из затяжного бессознательного состояния вследствие тяжелого диффузного аксонального поражения головного мозга: клиническое наблюдение и обзор литературы

В статье приведены данные литературы о вариантах бессознательного состояния, основах их формирования и способах коррекции. Проанализировано собственное клиническое наблюдение восстановления сознания после затяжного (около 6 мес) бессознательного состояния на фоне нейромодуляторной терапии и ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (рТМС) у пациента с тяжелым травматическим и, вероятно, сопутствовавшим гипоксическим поражением головного мозга.

В динамике (на протяжении 2 лет) прослежены изменения неврологического, психического статуса, спонтанной и вызванной биоэлектрической активности головного мозга, проведена оценка структурных повреждений с помощью магнитно-резонансной томографии в режимах T1, T2, FLAIR, DTI с построением кортикоспинальных трактов, мозгового кровотока (компьютерно-томографическая перфузия), катехоламинов (адреналина, норадреналина и дофамина) в плазме крови. Рассмотренный случай является клиническим, инструментальным и лабораторным подтверждением эффективности применения не только прямых стимуляторов дофаминергической передачи, но и препаратов с косвенной дофаминергической активностью, а также рТМС для выхода из затяжного акинетического мутизма на фоне акинетико-ригидного синдрома.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, диффузное аксональное поражение, бессознательное состояние, транскраниальная магнитная стимуляция, нейромедиаторы, нейромодуляторная терапия.

Контакты: Евгения Владимировна Александрова ealexandrova.nsi@gmail.com

Emergence from protracted unconsciousness due to severe diffuse axonal brain injury: clinical observation and literature review
E.V. Aleksandrova¹, O.S. Zaitsev¹, M.V. Chelyapina², E.V. Sharova², E.Yu. Sokolova¹, V.M. Gavrilov¹, N.E. Zakharova¹, Yu.V. Vorobyev¹, V.D. Tenediyeva¹, V.A. Shurkhai¹, E.M. Troshina¹, A.A. Potapov¹

¹Acad. N.N. Burdenko Research Institute of Neurosurgery, Russian Academy of Medical Sciences; ²Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow

The paper gives data available in the literature on the variants of unconsciousness, bases of their development, and modes of correction. The authors analyze their observation of consciousness recovery after protracted unconsciousness (for about 6 months) during neuromodulation therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in a patient with severe traumatic and, probably, concomitant hypoxic brain injury. Over time (within 2 years), they traced neurological and psychic changes, evaluated structural damages by T1-, T2-weighted, FLAIR, and DTI magnetic resonance imaging, by constructing corticospinal tracts, and cerebral blood flow (computed tomography perfusion), and plasma catecholamines (epinephrine, norepinephrine, and dopamine). The case in question is clinical, instrumental, and laboratory evidence for the efficiency of use of not only direct stimulants of dopaminergic transmission, but also drugs with indirect dopaminergic activity, as well as rTMS for emergence from protracted akinetic mutism in the presence of akinetic-rigid syndrome.

Key words: brain injury, diffuse axonal injury, unconsciousness, transcranial magnetic stimulation, neuromediators, neuromodulation therapy.

Contact: Evgenia Vladimirovna Aleksandrova ealexandrova.nsi@gmail.com

В настоящее время все больше исследований посвящается проблеме возврата сознания, поскольку качество последующего восстановления психической деятельности коррелирует с длительностью периода бессознательного состояния. В связи с этим не прекращаются поиски патофизиологических механизмов, лежащих в основе формирования длительных бессознательных состояний [1, 2].

В 1980 г. F. Plum и J.B. Posner [3] установили, что причиной развития коматозного состояния является повреждение ретикулярной формации ствола на участке от верхней трети моста до верхней границы среднего мозга. Эти данные были подтверждены результатами исследования (магнитно-резонансная томография — МРТ, аутопсия) пациентов с инсультом в стволе головного мозга [4], которые показали, что причиной коматозного состояния было изолированное повреждение верхней части моста. Данная область ствола анатомически соответствует расположению норадренергических [5, 6], дофаминергических [7–9], холинергических [10, 11] и серотонинергических [5] путей, входящих в состав активирующей системы головного мозга.

Посттравматические бессознательные состояния могут представлять собой кому и различные варианты посткоматозных расстройств сознания (вегетативное состояние — ВС, акинетический/гиперкинетический мутизм — АКМ/ГКМ) [12]. В зарубежной литературе выделяют два основных вида посткоматозных расстройств сознания: ВС и состояние минимальных проявлений сознания (minimal consciousness state). Существует множество теорий, объяс-

няющих формирование и поддержание посткоматозных бессознательных состояний, но большинство из них сходятся на дисбалансе различных нейромедиаторных систем (дофаминергической, холинергической, ГАМКерической, глутаматергической) [13, 14]. В вегетативном состоянии в отличие от комы сохранены функции стволовых структур, отсутствует повреждение какой-либо конкретной анатомической структуры и выявляются нарушения многих кортико-кортикальных (между заднемедиальными и переднелатеральными участками) и кортико-таламических (между заднемедиальной корой и неспецифическими ядрами таламуса) связей [15]. Скорость восстановления корково-подкорковых и корково-корковых взаимодействий отражает скорость восстановления сознания. По данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), отмечается снижение уровня метаболизма на 40–50% по сравнению с нормой [2]. Однако, по результатам ряда исследований [2, 16], областью мозга с наиболее нарушенным метаболизмом в ВС является предклинье (precuneus).

АКМ (стадия фиксации взора) — состояние, характеризующееся акинезией и мутизмом без признаков понимания речи при возможности фиксации взора и слежения. Впервые АКМ был описан Н. Cairns и соавт. [17] при эпидермоидной кисте III желудочка. В последующем подобное состояние было отмечено при гидроцефалии, поражении медиального таламуса и среднего мозга [18–21], двустороннем поражении поясных извилин или лобных долей [22], стенозе водопровода (сдавление моноаминергических путей от периаквадуктальной зоны к гипоталамусу

и таламусу) [23]. Обычно это транзиторное состояние, однако описаны случаи длительного (более 6 мес) пребывания пациентов в этом состоянии: при двусторонних инфарктах переднепокрышечной области среднего мозга с последующим регрессом АКМ на фоне сочетанной терапии леводопой и перголидом [24]; при разрыве аневризмы передней соединительной артерии с регрессом на фоне применения ингибитора обратного захвата норадреналина (НА) атомоксетина [25].

До сих пор не определены четкие критерии выбора тех или иных нейромедиаторных препаратов для восстановления сознания. Обсуждается возможность применения амантадина для улучшения выхода из ВС и состояния минимальных проявлений сознания после черепно-мозговой травмы (ЧМТ) [26, 27], в том числе при диффузном аксональном поражении (ДАП) мозга [28]. Ряд авторов отмечает неэффективность этого препарата при длительной коме [29]. Такая неоднозначность результатов, вероятно, связана с различиями в дизайне исследований, времени начала лечения, а также с необходимостью уточнения клинических синдромов, для которых эта терапия будет наиболее эффективной. Е. Sawyer и соавт. [30] в результате метаанализа данных литературы выяснили, что повышение уровня сознания и улучшение когнитивных функций наблюдалось при лечении амантадином (ПК-Мерц) с 3-го дня до 5 мес после ЧМТ в дозах 200–400 мг/сут. Обсуждается возможность применения бромкриптина для выхода из ВС [31] и АКМ [23]. Была продемонстрирована дозозависимая эффективность применения накома для восстановления психических функций после выхода из ВС [32]. W. Matsuda и соавт. [33] в обзоре, посвященном анализу применения леводопы у пациентов с персистирующим ВС и состоянием минимальных проявлений сознания, указали, что эффективность лечения этим препаратом зависит от наличия сопутствующих симптомов паркинсонизма и признаков повреждения дофаминергических структур на магнитно-резонансной томограмме. Сообщается об использовании для выхода из АКМ леводопы и агонистов дофаминовых рецепторов [34, 35], а также нейролептика оланзапина [36], что авторы связывают с косвенным дофаминергическим влиянием на медиальную префронтальную кору в результате блокады 5HT₂-рецепторов. Однако не исключено, что его эффект связан с увеличением холинергической трансмиссии в префронтальной коре и гиппокампе в результате блокады пресинаптических 5HT₃-, 5HT₆- и М-холинорецепторов.

В литературе недостаточно сообщений о мультидисциплинарных клиничко-инструментальных исследованиях закономерностей выхода из длительного бессознательного состояния, что побудило нас проанализировать и опубликовать проводимое ниже наблюдение.

Больной Г., 21 года, правша, образование высшее (закончил вуз с красным дипломом), профессионально занимался фехтованием. 12.07.06 получил тяжелую ЧМТ в результате дорожно-транспортного происшествия: находился за рулем автомобиля, упавшего с обрыва. Потерпевшего нашли на расстоянии около 15 м спереди от машины (как преодолел это состояние, неизвестно). В течение нескольких минут после травмы сохранялись признаки сознания: стонал, говорил «больно». Однако в стационар поступил в бессознательном со-

стоянии (кома 2-й степени, по шкале Глазго — 4 балла). Поскольку, несмотря на коматозное состояние, искусственная вентиляция легких не проводилась около 8–9 ч, можно предположить, что к травматическому поражению головного мозга присоединилось тяжелое гипоксическое.

Согласно выписке из первичного стационара, в коме находился 14 сут, при этом отмечались периодические круговые движения кистей рук (серии из 2–3 движений). На 15-е сутки больной открыл глаза, через 40 дней отмечалась слабая, непостоянная фиксация взора (намок на выход из ВС), в это же время появились вегетативные пароксизмы — эпизоды гипергидроза, сопровождавшиеся повышенным мышечным тонусом, длившиеся около 30 мин, с частотой 1–2 раза в день и более.

В связи с отсутствием выхода из бессознательного состояния, сохранением грубого неврологического дефицита в течение 2,5 мес после травмы пациент был переведен в НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н.Бурденко РАМН. Поставлен диагноз: тяжелая закрытая ЧМТ. Диффузное аксональное повреждение 2-й степени. Ушибы височных долей, левой лобной доли. Субарахноидальное кровоизлияние. При визуальном осмотре обращали на себя внимание гипотрофия, гипергидроз лица, передней поверхности грудной клетки. Дыхание самостоятельное, гемодинамика стабильная, питание через назогастральный зонд, мочеиспускание через уретральный катетер. Пациент лежит на спине в приданной позе, глаза открыты, взор не фиксирует, на обращенную речь не реагирует, инструкции не выполняет. На болевое раздражение — реакция в виде сгибания левой руки. Небольшое сходящееся косоглазие за счет правого глаза, разностояние глазных яблок по вертикали (правый несколько ниже левого). Глазные щели D>S, зрачки D>S, прямая фотореакция: OD — отсутствует, OS — вялая. Парез взора вверх. Роговичные рефлексы снижены, слабее справа. Тенденция к тризму, оральные автоматизмы. Сухожильные рефлексы высокие с расширением зон на руках и ногах, с асимметрией D>S, клонусы стоп. Правосторонняя гемиплегия с незначительным повышением мышечного тонуса. Высокий мышечный тонус в сгибателях левой руки и разгибателях левой ноги. Эпизоды вышеописанных вегетативных пароксизмов. Таким образом, уровень сознания пациента соответствовал ВС, выявлялась стволовая симптоматика с уровня покрышки среднего мозга, моста, больше справа (недостаточность функции глазодвигательного и отводящего нервов справа); тетрапарез с преимущественным вовлечением правой стороны и левосторонним повышением мышечного тонуса; грубый псевдобульбарный синдром; пароксизмальная вегетативная симптоматика в виде приступов гипергидроза и усиления гипертонуса.

При электроэнцефалографии (ЭЭГ) выявлялись выраженные общемозговые изменения, на фоне которых отмечалось некоторое преобладание медленных волн в сочетании с негрубыми эпилептиформными импульсами и тенденцией к уплощению биопотенциалов в задних отделах правого полушария и некоторое преобладание признаков раздражения слева. Диффузное снижение мощности по всем частотам по сравнению с нормой. Когерентный анализ выявил снижение межполушарных связей по всем диапазонам ритмов, а также усиление внутриполушарных связей Δ-диапазона в височной лобной области слева.

Через 2,5 мес после травмы пациенту проведена пробная ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция

(рТМС), после которой к вечеру развилась выраженная вегетативная реакция: усиление спастичности с разворотом корпуса влево, обильной потливостью, повышением температуры тела, тахикардией до 120–130 уд/мин, тахипноэ до 20 в минуту, появление красных пятен по всему кожному покрову. По данным ЭЭГ, проведенной после рТМС, отмечалось усиление диффузной синхронной высокоамплитудной активности медиобазальной локализации, отчасти обусловленное миографическими потенциалами, затрудняющими анализ. Однако, учитывая картину паттерна ЭЭГ, можно предполагать достоверное усиление признаков раздражения глубоких отделов левого полушария: группы ритмической заостренной θ -активности, увеличение амплитуды и крутизны всплеск двухфазных эпилептиформных комплексов. По сравнению с предыдущим исследованием усилилась межполушарная когерентность в задних отделах в α -диапазоне, что является позитивным признаком.

Через 3,5 мес после травмы пациент перешел из ВС на более высокую ступень бессознательного состояния — стадию АКМ, которая сопровождалась отдельными (преимущественно в виде страдания) эмоциональными реакциями. Отмечались фиксация взгляда, периодически слезение, спонтанные движения глазных яблок от средней линии в обе стороны (хуже влево), движения губами на фоне тризма (вытягивание их вперед, затем расслабление), самостоятельно начал глотать полужидкую пищу в небольшом количестве. В ответ на проприоцептивные раздражения и при обращении временами появлялась мимика «недовольства», однако отсутствовали спонтанные движения в конечностях и признаки понимания речи. Сформировалась «эмбриональная поза»: руки приведены к корпусу, согнуты в локтях, пальцы кистей сжаты, ноги полусогнуты, стопы в положении «конских». Сохранялись вегетативные нарушения в виде повышенной потливости лица и верхней половины туловища во время сна. Таким образом, в неврологическом статусе произошел некоторый регресс стволовой симптоматики в

виде появления фотореакции справа, рефлекторного взора вверх, сохранялся тетрапарез с преимущественным вовлечением правой стороны и диссоциацией сухожильных рефлексов по оси тела (больше с рук). Нарастала экстрапиримидная симптоматика: развился грубый акинетико-ригидный синдром с тенденцией к «эмбриональной позе». Уменьшились вегетативные реакции.

По результатам ЭЭГ преобладали признаки дисфункции базальных и мезэнцефальных отделов мозга. При статистическом анализе параметров мощности и когерентности в динамике отмечалось снижение внутриволновых связей.

При МРТ через 3 мес после ЧМТ (рис. 1) наблюдались множественные мелкие очаги кровоизлияний: в верхней части прецентральной извилины, наружной капсуле слева, белом веществе затылочной доли слева, дорсолатеральной части покрывки среднего мозга, корпусе мозолистого тела; очаг ушиба конвексально в коре и белом веществе левой верхней лобной извилины, ушибы височных долей с двух сторон.

Через 4 мес после травмы пациенту был проведен курс рТМС: ежедневные сессии подпороговой стимуляции с частотой 1 Гц и длительностью 15 мин. При исследовании соматосенсорных вызванных потенциалов (стимуляции правого и левого *n. medianus*) до начала и на протяжении всего курса рТМС корковые ответы отсутствовали с двух сторон. При стимуляции моторной коры справа и слева М-ответы не получены. Через 1 мес после курса рТМС наблюдался корковый ответ в правом полушарии при стимуляции левого срединного нерва, корковый ответ в левом полушарии при стимуляции правого срединного нерва не получен.

При ЭЭГ, проведенной в конце курса рТМС, отмечались усиление диффузных явлений раздражения по сравнению с результатами обследования до стимуляции, более устойчивая выраженность α -активности частотой 10 Гц, локализованной, однако, не в задних, а в височных и лобно-центральных отведениях правого полушария, что указывало на активацию скорее не корковых, а лимбических образований мозга. В ходе когерентного анализа наблюдалось ослабление межполушарных взаимодействий, что отражало тормозное состояние коры, однако выявлялась зона раздражения в височном отделе справа. При этом значения межполушарных когерентных связей приблизились к норме.

При проведении ПЭТ с глюкозой через 5 мес после травмы были выявлены участки гиперметаболизма в правой теменной доле, правых базальных ядрах и левом полушарии мозжечка, умеренное снижение метаболизма в левом полушарии головного мозга с участками отсутствия метаболизма в лобно-височной и теменной долях (рис. 2). По данным КТ-перфузии также отмечалось повышение скорости кровотока в области подкорковых структур справа, по данным МР-трактографии — истончение левого кортико-спинального тракта.



Рис. 1. МРТ головного мозга через 3 мес после ЧМТ

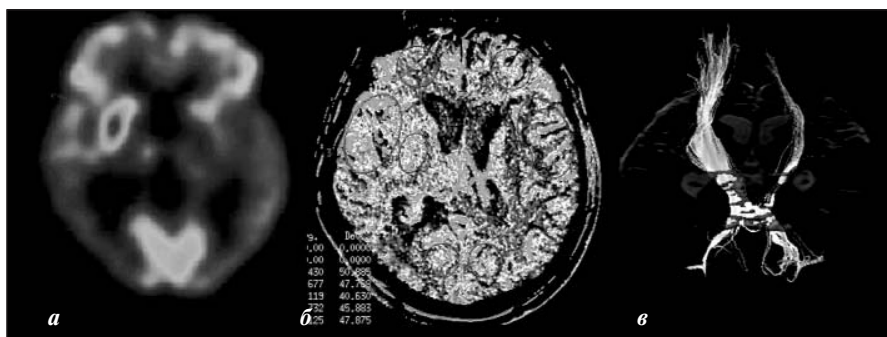


Рис. 2. Метаболизм по данным ПЭТ (а), скорость мозгового кровотока по данным КТ-перфузии (б) и асимметрия кортико-спинальных трактов за счет левой стороны по данным МР-трактографии (в) головного мозга

Через 5,5 мес после травмы появились признаки понижения обращенной речи (по просьбе протягивал левую руку, пожимал руку левой рукой), периодически во время осмотра появлялась мимическая реакция «недовольства». Объем движений глазных яблок оценить сложно. Сохранились анизокория $D>S$, снижение фотореакций с двух сторон, выраженный тризм. Роговичные рефлексы получены. Появились спонтанные небольшие по объему движения в левой руке. Тонус мышц в конечностях диффузно изменен по пирамидно-экстрапирамидному типу с преобладанием спастического компонента в правой руке; в левой руке появился крупноразмашистый тремор с элементами стереотипных движений в пальцах кисти; в левой ноге при разгрузке также выявлялся крупноразмашистый тремор, вычурное положение пальцев левой стопы.

При ЭЭГ в качестве позитивной тенденции следует отметить нарастание α -индекса за счет увеличения устойчивости ритмической α -активности 11 Гц. Однако ее пространственная организация отличалась от нормы асимметричностью проявления (чаще справа) и смещением на передние отделы. В ходе когерентного анализа в динамике выявлялись невыраженная подкорковая реакция в виде нарастания мощности справа, усиление внутриполушарных связей преимущественно θ -диапазона в правом полушарии. Значения межполушарной когерентности, преимущественно по передним отделам, стали более приближены к норме.

Пациенту с начала поступления проводилась нейромодуляторная терапия фенибутом (ГАМКергический препарат с умеренным дофаминомиметическим эффектом) в дозе 750 мг/сут в течение 3 нед, затем 1500 мг/сут в 2 мес. Через 4 мес после ЧМТ к терапии был добавлен амантадина сульфат (ПК-Мериц, блокатор глутаматных рецепторов с выраженным дофаминергическим эффектом) с постепенным повышением дозы от 100 до 400 мг/сут, который пациент получал в течение последующих 7 мес (рис.3). Проводились также стандартные реабилитационные мероприятия (лечебная физкультура, массаж, занятия с логопедом, остеопатологом, психологом).

Таким образом, через 1 мес после проведения курса рТМС на фоне нейромодуляторной терапии препаратом ПК-Мериц отмечалась отчетливая положительная динамика в виде появления непостоянного ограниченного речевого контакта в форме выполнения элементарных инструкций (мутизм с пониманием речи), спонтанных движений в левой руке. Сохранились менее выраженный стволовый синдром с уровня среднего мозга (преимущественно правосторонний), пирамидный тетрасиндром с диссоциацией сухожильных рефлексов по оси тела, изменилась экстрапирамидная симптоматика: сохранился акинетико-ригидный синдром справа, слева развился гиперкинетический синдром (крупноразмашистый тремор в руке и ноге).

Через 7 мес после травмы на фоне лечения пациент начал делать движения головой, означающие «ДА—НЕТ», активно «выбирать» пищу (если не нравилась, ел плохо, долго задерживал во рту, плевался, напрягался); периодически

ски мычал или произносил протяжные звуки типа «У» или «М» в ответ на просьбы или при попытке что-то выразить; радовался приходу близких (менялось выражение лица, появлялась двигательная активность), но иногда наблюдалась обратная реакция (полное игнорирование). Таким образом, уровень сознания повысился до стадии **дезинтеграции речи**. Выраженность мышечного тонуса уменьшилась, значительно реже появлялись вегетативные нарушения при нагрузке (в покое редкие). Трудно переключался с одного действия на другое. В неврологическом статусе сохранялась стволовая симптоматика с уровня среднего мозга: тетрапарез, гипокинетико-гиперкинетический синдром, гиперкинез в левой руке.

Как показала ЭЭГ через 7 мес, общие черты паттерна существенно не изменились и отражали преимущественную вовлеченность в патологический процесс базальных и орально-стволовых отделов мозга. Временами в правом полушарии (с акцентом на височно-теменных областях) отмечались преходящие группы α -, θ - и заостренной негрубой Δ -активности глубинного характера. Их эквивалентные дипольные источники были локализованы в глубинных отделах правого полушария на уровне подкорковых ядер (в частности, головки хвостатого ядра), что указывало на раздражение этих структур мозга. Изменение параметров когерентности также свидетельствовало о раздражении подкорковых образований справа в виде усиления внутриполушарных связей теменно-центральной и височно-центральной областей справа.

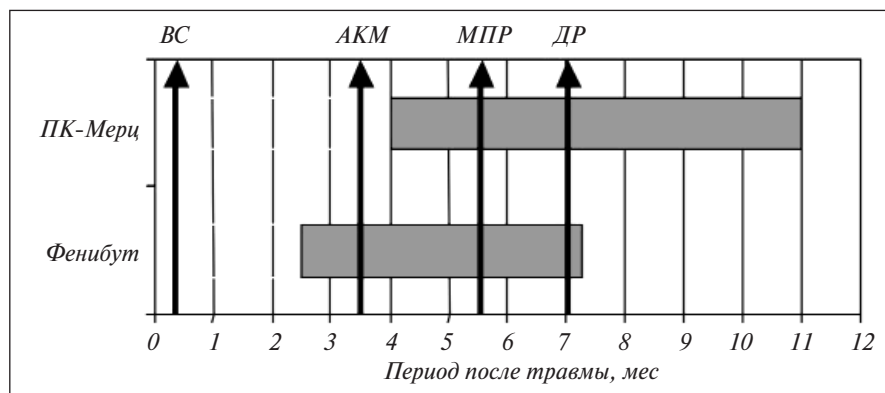


Рис. 3. Нейромодуляторная терапия в процессе восстановления сознания. Здесь и на рис. 4: МПП — мутизм с пониманием речи, ДР — дезинтеграция речи

В 2007 г. больному была имплантирована баклофеновая помпа, после чего значительно уменьшилась выраженность спастичности (мог самостоятельно разогнуть конечности до 160° , в меньшей степени — голеностопные суставы).

По данным ЭЭГ сохранялись признаки негрубого раздражения медиобазальных и орально-стволовых отделов мозга. При исследовании соматосенсорных и магнитных вызванных потенциалов в сравнении с результатами предыдущих обследований существенная динамика не отмечена.

Через 2 года после травмы больной произносил отдельные звуки, пальцами «писал» по алфавиту, в простом контакте ответы были достаточно адекватны, ориентирован в месте и времени, увеличилась произвольная активность, дольше удерживал контакт, активнее стала мимика, жестикуляция на фоне эйфоричности и аспонтанности. Мог на-

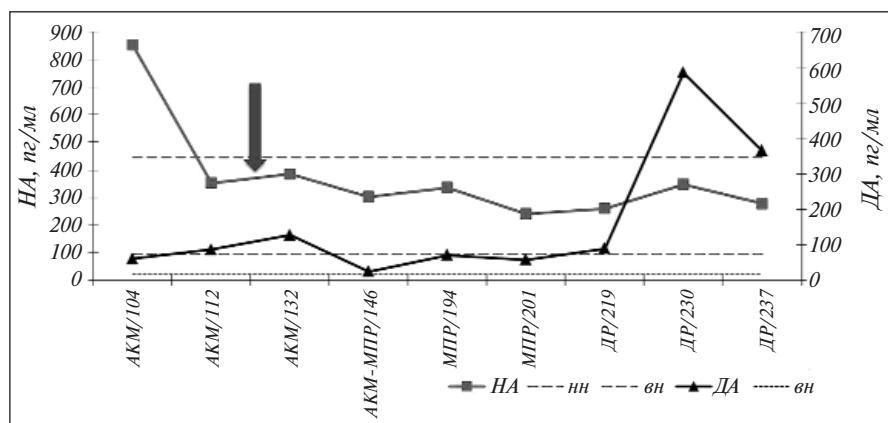


Рис. 4. Динамика НА и ДА до и после рТМС.

↓ — рТМС, нн — нижняя граница нормы катехоламинов, вн — верхняя граница нормы катехоламинов, цифры по оси абсцисс — сутки

писать отдельные слова, делал примитивные рисунки левой рукой. Имелись косвенные признаки грубой фиксационной амнезии. Сохранялась симптоматика с уровня среднего мозга, моста (недостаточность функции глазодвигательного и отводящего нервов справа).

На этапе бессознательного состояния колебания уровней НА и дофамина (ДА) носили разнонаправленный (десинхронизированный) характер, однако после выхода из АКМ эти колебания стали однонаправленными, что сопровождалось повышением уровня сознания (появление признаков понимания речи). Уровень ДА в крови мало изменился сразу после назначения амантадина (ПК-Мерц), однако по мере повышения дозы препарата (до 400 мг/сут) отмечалось снижение уровня ДА, а при начале снижения дозы наметилась тенденция к повышению концентрации ДА. После отмены препарата наблюдался резкий подъем уровня ДА в крови. Таким образом, после курса рТМС на фоне нейромодуляторной терапии произошла смена десинхронизации катехоламинов на синхронизацию, что предшествовало выходу из бессознательного состояния (рис. 4).

Обсуждение

Приведенное наблюдение является примером восстановления сознания после тяжелого ДАП и, вероятно, гипоксического поражения головного мозга. Пациент находился в длительной коме (14 сут), затем в длительном ВС (40 сут), перешедшем в затянувшийся АКМ (4 мес). В целом период бессознательного состояния составил около 6 мес. Бессознательное состояние сопровождалось явлениями вегетативно-стволовых пароксизмов, что характерно для тяжелого ДАП головного мозга с развитием глубокой комы в остром периоде и является одним из признаков разобщения подкорково-стволовых структур [37–40]. Однако нет описания того, что эти пароксизмы могут ассоциироваться с активацией гипоталамо-гипофизарной оси с повышением уровня гормонов, как это наблюдалось у данного пациента. Можно предположить, что вегетативные симптомы отражают активацию гипоталамуса, а патологические экстензорные познотонические реакции являются следствием патологической активности стволовых структур мозга [37].

В клинической картине также имели место признаки поражения глубинных структур мозга — ствола (больше

справа) и подкорковых структур: двусторонний акинетико-ригидный синдром, что было подтверждено данными МРТ. Стоит отметить, что посттравматический паркинсонизм чаще всего формируется при наличии повреждений в области черной субстанции, передней покрышечной области [41] (ядер дофаминергической системы), а также при повреждении их проекционных структур — бледного шара [42] или при сочетании повреждения хвостатого ядра и бледного шара [43]. Описаны также случаи развития посттравматического акинетико-ригидного синдрома на фоне персистирующего ВС при повреждении дорсолатеральных отделов покрышки среднего мозга [44], как у нашего пациента.

Учитывая доминирование в клинической картине симптомов подкоркового поражения, в качестве средства нейромодуляторной терапии выбрали дофаминергический препарат ПК-Мерц (амантадина сульфат) [45, 46]. Его действие связано не только с усилением синтеза ДА и уменьшением его обратного захвата в пресинаптическую терминаль [47], но и с увеличением количества рецепторов к ДА на постсинаптической мембране [47] и изменением их конформации [48]. Таким образом, он действует на пре- и постсинаптические механизмы регуляции уровня дофаминергической трансмиссии. После назначения амантадина сульфата на фоне частичного регресса акинетико-ригидного синдрома в левых конечностях появились гиперкинезы. Примечательно, что при ПЭТ в этот период наблюдались гиперметаболизм подкорковых структур справа и снижение метаболизма в подкорковых структурах слева. Вероятно, отсутствие регресса акинетико-ригидного синдрома справа на фоне специфической терапии объясняется грубыми структурными повреждениями левого полушария по данным МРТ, дегенерацией кортико-спинальных трактов. У данного пациента повышение дозы амантадина коррелировало со снижением уровня ДА в крови. В другом исследовании, проведенном на здоровых добровольцах, также было показано, что применение амантадина сопровождается снижением уровня ДА в крови [49].

В результате комплексной терапии (через 1,5 мес после назначения амантадина и проведения курса рТМС) пациент вышел из бессознательного состояния, наметился регресс грубого акинетико-ригидного синдрома. По данным ЭЭГ, восстановились межполушарные и внутриполушарные связи. По данным мониторинга уровня катехоламинов в крови произошла смена десинхронизации НА и ДА на синхронизацию перед выходом из бессознательного состояния. Эта особенность, возможно, отражает восстановление дисбаланса моноаминергических систем мозга и уже была описана ранее у пациентов с тяжелой ЧМТ [50].

Таким образом, рассмотренный случай является клиническим, инструментальным и лабораторным подтверждением эффективности применения дофаминергических препаратов и рТМС для выхода из затяжного АКМ, сопровождавшегося акинетико-ригидным синдромом при тяжелом ДАП головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Laureys S., Boly M., Maquet P. Tracking the recovery of consciousness from coma. *J Clin Invest* 2006;7:1823–5.
2. Laureys S., Faymonville M.E., Moonen G. et al. PET scanning and neuronal loss in acute vegetative state. *Lancet* 2000;355:1825–6.
3. Plum F., Posner J.B. The diagnosis of stupor and coma. 3rd ed. Philadelphia: F.A. Davis, 1980.
4. Parvizi J., Damasio A. Neuroanatomical correlates of brainstem coma. *Brain* 2003;126:1524–36.
5. Moore R.Y., Bloom F.E. Central catecholamine neuron systems: anatomy and physiology of the norepinephrine and epinephrine systems. *Ann Rev Neurosci* 1979;2:113–68.
6. Smiley J.F., Subramanian M., Mesulam A.M. Monoaminergic-cholinergic interactions in the primate basal forebrain. *Neuroscience* 1999;93:817–29.
7. Alden M., Besson J.M., Bernard J.F. Organization of the efferent projections from the pontine parabrachial area to the bed nucleus of the stria terminalis and neighboring regions: a PHA-L study in the rat. *J Comp Neurol* 1994;341:289–314.
8. Krout K.E., Loewy A.D. Parabrachial nucleus projections to midline and intralaminar thalamic nuclei of the rat. *J Comp Neurol* 2000;428:475–94.
9. Bester H., Bourgeois L., Villanueva L. et al. Differential projections to the intralaminar and gustatory thalamus from the parabrachial area: a PHA-L study in the rat. *J Comp Neurol* 1999;405:421–49.
10. Muller C.M., Lewandowski M.H., Singer W. Structures mediating cholinergic reticular facilitation of cortical responses in the cat: effects of lesions in immunocytochemically characterized projections. *Exp Brain Res* 1993;96:8–18.
11. Steriade M., Pare D., Parent A., Smith Y. Projections of cholinergic and non-cholinergic neurons of the brainstem core to relay and associational thalamic nuclei in the cat and macaque monkey. *Neuroscience* 1988;25:47–67.
12. Доброхотова Т.А., Зайцев О.С. Психопатология черепно-мозговой травмы. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. Т.1. Под ред. А.Н. Коновалова, Л.Б. Лихтермана, А.А. Потапова. М.: АНТИДОР, 1998;269–313.
13. Bales J.W., Kline A.E., Wagner A.K., Dixon C.E. Targeting Dopamine in Acute Traumatic Brain Injury. *Open Drug Dis J* 2010;2:119–28.
14. Clauss R.P. Neurotransmitters in coma, vegetative and minimally conscious states, pharmacological interventions. *Med Hypoth* 2010;75(3):287–90.
15. Voss H.U., Uluc A.M., Dyke J.P. et al. Possible axonal regrowth in late recovery from the minimally conscious state. *J Clin Invest* 2006;116:2005–11.
16. Laureys S., Lemaire C., Maquet P. et al. Cerebral metabolism during vegetative state and after recovery to consciousness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:121–2.
17. Cairns H., Oldfield R.C., Pennybacker J.B., Whitteridge D. Akinetic mutism with an epidermoid cyst at the third ventricle. *Brain* 1941;64:273–90.
18. Park-Matsumoto Y.C., Ogawa K., Tazawa T. et al. Mutism developing after bilateral thalamo-capsular lesions by neuro-Behcet disease. *Acta Neurol Scand* 1995;91:297–301.
19. Castaigne P., Lhermitte F., Buge A. et al. Paramedian thalamic and midbrain infarct: clinical and neuropathological study. *Ann Neurol* 1981;10:127–48.
20. Shetty A.C., Morris J., O'Mahony P. Akinetic mutism – not coma. *Age Ageing* 2009;38(3):350–1.
21. Cavanna A.E., Bertero L., Cavanna S. et al. Persistent akinetic mutism after bilateral paramedian thalamic infarction. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2009;21(3):351.
22. Freeman F.R. Akinetic mutism and bilateral anterior cerebral artery occlusion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1971;34:693–8.
23. Kim M.S., Rhee J.J., Lee S.J. et al. Akinetic mutism responsive to bromocriptine following subdural hematoma evacuation in a patient with hydrocephalus. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2007;47(9):419–23.
24. Alexander M.P. Chronic akinetic mutism after mesencephalic-diencephalic infarction: remediated with dopaminergic medications. *Neurorehabil Neural Repair* 2001;15(2):151–6.
25. Kim Y.W., Shin J.C., An Y.S. Treatment of chronic akinetic mutism with atomoxetine: subtraction analysis of brain f-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomographic images before and after medication: a case report. *Clin Neuropharmacol* 2010;33(4):209–11.
26. Whyte J., Katz D., Long D. et al. Predictors of outcome in prolonged posttraumatic disorders of consciousness and assessment of medication effects: A multicenter study. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;3:453–62.
27. Leone H., Polsonetti B.W. Amantadine for traumatic brain injury: does it improve cognition and reduce agitation? *J Clin Pharm Ther* 2005;30:101–4.
28. Meythaler J.M., Brunner R.C., Johnson A., Novack T.A. Amantadine to improve neurorecovery in traumatic brain injury-associated diffuse axonal injury: a pilot double-blind randomized trial. *J Head Trauma Rehabil* 2002;4:300–13.
29. Hughes S., Colantonio A., Santaguida P.L., Paton T. Amantadine to enhance readiness for rehabilitation following severe traumatic brain injury. *Brain Inj* 2005;14:1197–206.
30. Sawyer E., Mauro L.S., Ohlinger M.J. Amantadine enhancement of arousal and cognition after traumatic brain injury. *Ann Pharmacother* 2008;42:247–52.
31. Passler M.A., Riggs R.V. Positive outcomes in traumatic brain injury-vegetative state: patients treated with bromocriptine. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;3:311–5.
32. Krimchansky B.Z., Keren O., Sazbon L., Groswasser Z. Differential time and related appearance of signs, indicating improvement in the state of consciousness in vegetative state traumatic brain injury (VS-TBI) patients after initiation of dopamine treatment. *Brain Inj* 2004;11:1099–105.
33. Matsuda W., Komatsu Y., Yanaka K., Matsumura A. Levodopa treatment for patients in persistent vegetative or minimally conscious states. *Neuropsychol Rehabil* 2005;3–4:414–27.
34. Ross E.D., Stewart R.M. Akinetic mutism from hypothalamic damage: successful treatment with dopamine agonists. *Neurology* 1981;31(11):1435–9.
35. Combarros O., Infante J., Berciano J. Akinetic mutism from frontal lobe damage responding to levodopa. *J Neurol* 2000;247(7):568–9.
36. Spiegel D.R., Casella D.P., Callender D.M., Dhadwal N. Treatment of akinetic mutism with intramuscular olanzapine: a case series. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008;20(1):93–5.
37. Лихтерман Л.Б. Неврология черепно-мозговой травмы. В кн.: Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. Т.1. Под ред. А.Н. Коновалова, Л.Б. Лихтермана, А.А. Потапова. М.: АНТИДОР, 2001;231–2.
38. Hendricks H.T., Heeren A.H., Vos P.E. Dysautonomia after severe traumatic brain injury. *Eur J Neurol* 2010;17(9):1172–7.
39. Baguley I.J., Nott M.T., Sleva-Younan S. et al. Diagnosing dysautonomia after acute traumatic brain injury: evidence for overresponsiveness to afferent stimuli. *Arch Phys Med Rehabil* 2009;90(4):580–6.
40. Lv L.Q., Hou L.J., Yu M.K. et al. Risk Factors Related to Dysautonomia After Severe Traumatic Brain Injury. *J Trauma* 2011;71:538–42.
41. Krauss J.K., Wakhloo A.K., Nobbe F. et al. Lesions of dentatothalamic pathways in severe post-traumatic tremor. *Neurol Res* 1995;17:409–16.
42. Koeda T., Takeshita K. A case report of remarkable improvement of motor disturbances with L-dopa in a patient with post-diffuse axonal injury. *Brain Dev* 1998;20:124–6.
43. Doder M., Jahanshahi M., Turjanski N. et al. Parkinson's syndrome after closed head injury: a single case report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:380–5.
44. Matsuda W., Matsumura A., Komatsu Y. et al. Awakenings from persistent vegetative state: report of three cases with parkinsonism and brain stem lesions on MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(11):1571–3.
45. Зайцев О.С., Потапов А.А., Шапова Е.В.

и др. Комплексная реабилитация пострадавших с психическими расстройствами вследствие тяжелой черепно-мозговой травмы. Неврол вестн 2009;XLI (4):18–21.
46. Зайцев О.С., Челяпина М.В., Гриненко О.А. и др. Оптимизация психофармакотерапии после тяжелой черепно-мозговой травмы. Доктор Ру 2011;4(63):60–3.
47. Gianutsos G., Chute S., Dunn J.P.

Pharmacological changes in dopaminergic systems induced by long-term administration of amantadine. Eur J Pharmacol 1985;110(3):357–61.
48. Allen R.M. Role of amantadine in the management of neuroleptic-induced extrapyramidal syndromes: overview and pharmacology. Clin Neuropharmacol 1983;6(Suppl 1):64–73.
49. Lechin F., van der Dijs B., Pardey-

Maldonado B. et al. Effects of amantadine on circulating neurotransmitters in healthy subjects. J Neural Transm 2010;117(3):293–9.
50. Александрова Е.В., Зайцев О.С., Тенедиева В.Д. и др. Катехоламины плазмы крови в процессе восстановления сознания у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой. Журн неврол и психиатр 2011;3:58–63.

Е.Н. Губанова, Н.В. Федорова

Кафедра неврологии ГБОУ ДПО «РМАПО» Минздрава России, Центр экстрапирамидных заболеваний, Москва

Особенности клинической картины болезни Паркинсона в ранних стадиях. Ошибки диагностики разных форм

В статье описана клиническая картина болезни Паркинсона (БП) с указанием стадий заболевания в соответствии с классификациями разных авторов. Приведены критерии клинической диагностики БП. Указаны трудности в постановке правильного диагноза. На клинических примерах продемонстрированы случаи ошибочной диагностики, подтверждающие разнообразие клинических симптомов дебюта БП и свидетельствующие о необходимости тщательного обследования больных и сбора анамнеза.

Ключевые слова: дебют болезни Паркинсона, нарушение сна, депрессия, визуализационные исследования.
Контакты: Наталья Владимировна Федорова natalia.fedorova@list.ru

The clinical picture of early-stage Parkinson's disease. errors in the diagnosis of different forms

E.N. Gubanova, N.V. Fedorova

Department of Neurology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Center of Extrapyramidal Diseases, Moscow

The paper describes the clinical picture of Parkinson's disease (PD), by indicating its stages in accordance with the classifications by different authors. It gives clinical diagnostic criteria for PD and indicates difficulties in making its correct diagnosis. Clinical examples were used to demonstrate misdiagnosed cases confirming a variety of the clinical symptoms at PD onset, which suggest that there is the need for a thorough patient examination and history data collection.

Key words: Parkinson's disease onset, sleep disorders, depression, imaging studies.
Contact: Natalia Vladimirovna Fedorova natalia.fedorova@list.ru

Болезнь Паркинсона (БП) — неуклонно прогрессирующее заболевание головного мозга, преимущественно связанное с дегенерацией дофаминергических нейронов черной субстанции и проявляющееся гипокинезией, ригидностью, тремором покоя и постуральной неустойчивостью, а также широким спектром двигательных нарушений (психических, вегетативных, сенсорных и др.) [1, 2]. Уже в ранних стадиях БП степень социальной адаптации пациентов значительно снижается, ухудшается качество их жизни [3].

По данным некоторых эпидемиологических исследований, на ранние стадии БП приходится 49,8% случаев заболевания (16,5% — I стадия, 33,3% — II стадия по Хен-Яру) [4]. В течении БП обычно выделяют 5 стадий [5]. Интересную градацию стадий БП разработали М.В. Stern [6] и соавт.

в 2004–2010 гг. Они предложили термин «синдром риска БП» (PARS), который может быть подразделен на несколько последовательных стадий:

- префизиологическая стадия — наличие только определенной генетической предрасположенности к развитию БП без каких-либо клинических признаков (маркеров) текущего нейродегенеративного процесса;
- преклиническая стадия — появление первых позитронно-эмиссионных томографических/однофотонно-эмиссионных компьютерных томографических (ПЭТ/ОФЭКТ) признаков nigrostriарного дефицита, по-прежнему текущего без клинических признаков нейродегенеративного процесса;
- премоторная стадия — появление тех или иных немоторных симптомов БП: вегетативной дисфункции (ортоста-