

«ИЗДАТЕЛЬСТВО  
«МЕДИЦИНА»»

# Неврологический журнал

## JOURNAL OF NEUROLOGY

Научно-практический журнал

Выходит один раз в два месяца

Основан в 1996 г.

### 6 • 2012

Том 17

Главный редактор Н. Н. ЯХНО

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Г. Н. АВАКЯН, В. А. ГОЛУБЕВ,  
И. В. ДАМУЛИН (зам. главного редактора),  
Е. П. ДЕКОНЕНКО, В. А. КАРЛОВ,  
В. В. КРЫЛОВ, А. Н. КУЗНЕЦОВ, В. А. ПАРФЕНОВ,  
М. А. ПИРАДОВ, А. А. СКОРОМЕЦ, З. А. СУСЛИНА,  
Т. Е. ШМИДТ (ответственный секретарь)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

В. М. АЛИФЕРОВА (Томск), Э. И. БОГДАНОВ (Казань),  
В. А. ВАЛЕНКОВА (Москва), А. В. ГУСТОВ (Нижний Новгород),  
В. В. ЗАХАРОВ (Москва), Г. А. ИВАНИЧЕВ (Казань),  
С. Н. ИЛЛАРИОШКИН (Москва), С. М. КУЗНЕЦОВА (Киев),  
О. С. ЛЕВИН (Москва), С. А. ЛИХАЧЕВ (Минск), М. А. ЛОБОВ (Москва),  
А. Ю. МАКАРОВ (Санкт-Петербург), О. И. МАСЛОВА (Москва),  
Д. М. МЕРКУЛОВА (Москва), Л. Б. НОВИКОВА (Уфа),  
М. М. ОДИНАК (Санкт-Петербург), А. С. ПЕТРУХИН (Москва),  
П. И. ПИЛИПЕНКО (Новосибирск), И. Д. СТУЛИН (Москва),  
Г. Г. ТОРОПИНА (Москва), А. И. ФЕДИН (Москва), В. И. ШИМЫРЕВ (Москва),  
А. А. ШУТОВ (Пермь), Я. Б. ЮДЕЛЬСОН (Смоленск)



МОСКВА

«ИЗДАТЕЛЬСТВО "МЕДИЦИНА"»

107140, Москва, ул. Верхняя  
Красносельская, д. 17А, стр. 1Б.

ЛР N 010215 от 29.04.97 г.

«MEDITSINA»  
Publishing House

107140, Moscow, Verhnyaya  
Krasnoselskaya str 17A, build. 1B

#### ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ

Тел/факс: 8-499-264-00-90

Ответственность за достоверность  
информации, содержащейся в рекламных  
материалах, несут рекламодатели.

*Журнал цитируется в Ульрихском  
международном каталоге  
периодики (США)*

#### Адрес редакции:

107140 Москва,  
ул. Верхняя Красносельская,  
д. 17 А, стр. 1 б.  
ОАО «Издательство "Медицина"»  
(проезд метро до станции  
«Красносельская»)

**Телефон редакции:**  
8-499-264-36-66

**Зав. редакцией И. Х. Измайлова**

**E-mail: [nevrol.j@yandex.ru](mailto:nevrol.j@yandex.ru)**  
**WWW страница: [www.medlit.ru](http://www.medlit.ru)**

Редактор *Е. И. Константинова*  
Художественный редактор  
*А. В. Миначев*

Корректор *А. В. Малахова*

Переводчик *И. Г. Тишкова*

Сдано в набор 28.12.2012.

Подписано в печать 25.01.2013.

Формат 60 × 88½.

Печать офсетная.

Печ. л. 7,00.

Усл. печ. л. 6,86.

Уч.-изд. л. 6,91.

Заказ 725.

ISSN 1560-9545



9 771560 954003

**Индекс 72157 — для  
индивидуальных  
подписчиков**

**Индекс 72158 — для  
предприятий  
и организаций**

ISSN 1560-9545. Неврологический журнал. 2012.  
Том 17. № 6. 1—56.

Подписной тираж номера 878 экз.

Отпечатано в ООО «Подольская  
Периодика», 142110, г. Подольск,  
ул. Кирова, 15

**Уважаемые читатели!**  
Приглашаем Вас посетить сайт  
«Издательства "Медицина"» в Интернете  
Наш адрес:  
**[www.medlit.ru](http://www.medlit.ru)**

### Внимание!

Подписка на «Неврологический журнал»  
принимается в почтовых отделениях  
по месту жительства.

Журнал включен в каталог «Газеты и журналы»  
агентства «Роспечать».

Индекс журнала в каталогах «Роспечати»:  
**72157** — для индивидуальных подписчиков,  
**72158** — для предприятий и организаций.

### Уважаемые читатели!

Мы предлагаем  
индивидуальным подписчикам  
подписаться на наш журнал  
и получать его непосредственно в издательстве  
«Медицина» без наценок за доставку.

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

ОАО «Издательство "Медицина"», 2012

**СОДЕРЖАНИЕ**

**CONTENTS**

**ЛЕКЦИЯ/ОБЗОР**

**Пизова Н.В., Степанова М.В.** Тромбофилии, связанные с резистентностью к активированному протеину С: генетические полиморфизмы и инсульт ..... 4

**КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И НАБЛЮДЕНИЯ**

**Дроздова Е.А., Захаров В.В.** Сравнительная оценка когнитивных нарушений в остром периоде черепно-мозговой травмы легкой и средней степени тяжести ..... 12

**Яворская С.А., Бестужева Н.В., Воскресенская О.Н., Дамулин И.В.** Двигательные нарушения, обусловленные вирусом опоясывающего герпеса: описание двух случаев и обзор литературы ..... 19

**Ельчанинова С.А., Смагина И.В., Ночевная О.М., Переверзева О.В., Игнатова Ю.Н.** Связь фактора некроза опухоли  $\alpha$  с развитием и особенностями течения рассеянного склероза ..... 25

**Мамедова З.Д., Фатеева Т.Г., Науменко А.А., Парфенов В.А., Азимова Ю.Э.** Мигрень в период транзиторной ишемической атаки ..... 28

**Снопкова Е.В., Сергеев А.В., Осипова В.В.** Сравнительный клинико-психологический анализ мигрени у пациентов молодого и старшего возраста ..... 32

**КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР**

**Зиновьева О.Е., Роговина Е.Г., Сергеев А.В., Емельянова А.Ю.** Дифференциальный диагноз: мигрень с аурой и затылочная эпилепсия ..... 38

**ОБОЗРЕНИЕ**

**Осипова В.В., Сергеев А.В., Азимова Ю.Э., Skorobogatyyh K.V.** Обзор материалов 3-го совместного Конгресса Европейской федерации головной боли и «Migraine Trust» (EHFMT) ..... 46

Алфавитный указатель статей, опубликованных в «Неврологическом журнале» в 2012 г. .... 49

**LECTURE/ REVIEW**

**Pizova N.V., Stepanova M.V.** Thrombophilia associated with the resistance to the activated protein C: genetic polymorphism and stroke ..... 4

**CLINICAL RESEARCHES AND CASES**

**Drozdova E.A., Zakharov V.V.** Comparative analysis of cognitive impairments in the acute period of mild and moderate traumatic brain injury ..... 12

**Yavorskaya S.A., Bestuzheva N.V., Voskresenskaya O.N., Damulin I.V.** Motor disturbances due to Virus Zoster: presentation of two case reports and literature review. .... 19

**Elchaninova S.A., Smagina I.V., Nochevnaya O.M., Per-everzeva O.V., Ignatova Yu. N.** Association of tumor necrosis factor  $\alpha$  with developing and progression of multiple sclerosis ..... 25

**Mamedova Z.D., Fateeva T.G., Naumenko A.A., Parfenov V.A., Azimova Yu.A.** Migraine during the transitory ischemic attack ..... 28

**Snopkova E.V., Sergeev A.V., Osipova V.V.** Comparative clinical and psychological analysis of migraine in young and old patients. .... 32

**CASE REPORT**

**Zinovieva O.E., Rogovina E.G., Sergeev A.V., Emelyanova A. Yu.** The differential diagnosis: migraine with aura and occipital epilepsy ..... 38

**REVIEW**

**Osipova V.V., Sergeev A.V., Azimova Yu.E., Skorobogatyyh K.V.** The review of theses of the third United Congress of European Headache Federation and «Migraine Trust» (EHFMT) ..... 46

Alphabet index of papers published in «Journal of Neurology» in 2012 ..... 49

## ЛЕКЦИЯ/ОБЗОР

© Н.В. ПИЗОВА, М.В. СТЕПАНОВА, 2012

УДК 616.831-005-02:616.151.5-055.5/7

## ТРОМБОФИЛИИ, СВЯЗАННЫЕ С РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ К АКТИВИРОВАННОМУ ПРОТЕИНУ С: ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ И ИНСУЛЬТ

Н.В. Пизова, М.В. Степанова

Кафедра нервных болезней с курсами нейрохирургии и медицинской генетики Ярославской государственной медицинской академии

*Одной из актуальных проблем клинической медицины, имеющих отношение к патологии нервной системе, являются артериальные и венозные тромбозы и в первую очередь острые нарушения мозгового кровообращения. Клинический и патоморфологический анализ показал гетерогенность ишемических инсультов. Нередко причины развития острых нарушений мозгового кровообращения носят мультифакториальный характер, а в части случаев определить этиологическую принадлежность не представляется возможным. В статье основное внимание уделено нарушениям в системе свертывания крови, обусловленным резистентностью к активированному протеину С. Представлены клинические особенности этих генетически детерминированных заболеваний, показана частота встречаемости данных состояний как в общей популяции, так и у лиц с артериальными и венозными тромбозами. Представлены диагностические методики.*

Ключевые слова: тромбофилия, инсульт, генетические полиморфизмы

*One of the topical problems of clinical neurology is arterial and venous thrombosis and chiefly acute stroke. The clinical and pathomorphological analysis revealed the heterogeneity of ischemic strokes. Frequently acute strokes have multifactor genesis, and sometimes it is impossible to definite the etiologic cause of a stroke. The basic attention in the article is paid to the impairments in the coagulation system due to resistance to activated protein C as the cause of thrombosis. The article presents the clinical symptoms of these genetically determined diseases, their incidence both in the general population and in patients with arterial and venous thrombosis and diagnostic tests.*

Key words: thrombophilia, stroke, genetic polymorphism

Наследственные дефекты свертываемости крови известны давно. Они являются причиной не только кровотечений, но и различных нарушений тромбообразования, осложняющихся развитием тромбозов и тромбозэмболий. Генетически обусловленные нарушения системы гемостаза занимают все большее внимания в клинических исследованиях сосудистых заболеваний. Так, А. Munts и соавт. [75] показали, что идиопатические нарушения коагуляции встречаются примерно у четверти молодых пациентов, перенесших инсульт. Генетические полиморфизмы представляют собой латентные и пожизненные факторы риска и не могут быть модифицируемыми. Изучение полиморфизма генов, отвечающих за гемостаз, является одной из актуальных задач ангионеврологии. Исследование структурных полиморфизмов генов, которые несут ответственность за систему гемостаза, установление связи между носительством определенных аллелей полиморфных участков генов и риском развития инсульта, по-

зволяет выявить лиц с повышенным генетическим риском развития инсульта.

Для описания разнородной группы нарушений свертываемости крови, которые сопровождаются существенным повышением рисков артериального или венозного тромбозов используют термин «тромбофилия» [44, 77, 96]. Наследственные тромбофилии впервые были описаны F. Jordan и A. Nandorff [50], а термин «тромбофилии» предложен O. Egeberg [35, 36]. На XV Международном конгрессе по тромбозам и гемостазу (Иерусалим, 1995) и на XIII собрании европейского и африканского отделений Международного общества гематологов (Стамбул, 1996) термины «тромбоэмболический синдром» и «гиперкоагулемия» были объединены в единое понятие «тромбофилия», под которым в настоящее время подразумевают нарушения гемостаза и гемореологии, характеризующиеся повышенной склонностью к развитию тромбозов или внутрисосудистого свертывания, в основе которых лежат приобретенные и генетически обусловленные нарушения в различных звеньях гемостаза и гемореологии [7, 10]. Выделяют врожденные, приобретенные и комбинированные тромбофилии.

Наследственные (врожденные) тромбофилии — это обобщающее понятие, которое объединяет целый ряд нарушений в системе гемостаза, обусловленных генетически. В 2000 г. P. Manucci [65] определил на-

\*Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5  
Russia, 150000, Yaroslavl, Revolutcionnaya str., 5  
Сведения об авторах:

Пизова Наталья Вячеславовна — д-р мед. наук, проф. каф. нервных болезней с курсами нейрохирургии и медицинской генетики Ярославской государственной медицинской академии, e-mail: pizova@yandex.ru

следственную тромбофилию как генетически детерминированную тенденцию к венозному тромбообразованию, реализация которой, как правило, осуществляется уже в молодом возрасте, при этом тромботические осложнения возникают без очевидной причины и имеют склонность к рецидивированию [40]. Генетический фактор в развитии тромбофилий приводит к недостатку или дефекту тех или иных факторов свертывания крови [11, 12, 82]. Изолированные или комбинированные генетические дефекты при врожденных тромбофилиях проявляются первичным дефицитом естественных антикоагулянтов; снижением активности фибринолиза; наличием в гемодинамике аномальных факторов гемокоагуляции, нечувствительных к естественным антикоагулянтам или фибринолитикам; высоким уровнем протромботических факторов; врожденной гиперфункцией тромбоцитов. К тромбофилиям, связанным с дефицитом или аномалиями плазменных факторов свертывания крови, относятся [2, 3]:

- 1) аномалия фактора V (мутация Лейдена) — резистентность к активированному протеину C (АПС-Р);
- 2) симптоматические формы АПС-Р (антифосфолипидный синдром и др.);
- 3) мутация протромбина G 202110A;
- 4) дефицит фактора XII (прекалликреин);
- 5) дисфибриногемии.

Нарушение в системе свертывания крови, обусловленное АПС-Р, было описано в 1993 г. шведскими и голландскими исследователями [29, 54, 100]. АПС-Р связана с мутацией гена фактора V [19]. Фактор V (проакцелерин, Ас-глобулин) является предшественником активного фактора акцелерина. Это гликопротеин молекулярной массой 330 000 Д. Синтезируется в печени и мегакариocyтах. Содержание в крови — 0,007—0,01 г/л или 70—100% активности. Циркулирующий неактивный фактор V потенциально может проявлять прокоагулянтную или антикоагулянтную активность в зависимости от модификации про- или антикоагулянтными энзимами. Под воздействием тромбина образуется активный фактор V (FVa), обладающий прокоагулянтной активностью [8, 78].

Поскольку АПС является одним из главных физиологических антикоагулянтов, расщепляющих активированные факторы свертывания V и VIII, то устойчивость факторов свертывания V и VIII к разрушающему действию АПС является одной из важных причин тромбофилии. Такое состояние называется АПС-Р и характеризуется повышенной склонностью к тромбозам [70]. Данная мутация, называемая также лейденской мутацией фактора V (Лейденская группа исследования тромбофилии впервые расшифровала генную природу нарушений свертывания крови, возникающих при данной мутации в 1993 г.), приводит к тому, что активированная форма фактора V (Va) становится относительно устойчивой к расщепляющему действию АПС. В настоящее время этот дефект считают в настоящее время одним из распространенных наследственных факторов, предрас-

полагающих к развитию тромбоза [70]. Ген фактора свертывания V находится на 1-й хромосоме — 1q23, и по протяженности составляет 80 килобаз и состоит из 25 экзонов [27]. Вследствие мутации Лейдена позиции гена 1691, кодирующего синтез фактора V, происходит замена аденина на гуанин, следствием чего является структурное изменение самого фактора V свертывающей системы крови: в 506-м положении происходит замена аргинина на глутамин (Arg506Glu) [83]. Мутация наследуется по аутосомно-доминантному типу [29, 100]. При наличии этой замены фактор V не расщепляется естественным физиологическим антикоагулянтом протеином C в 506-м положении, как это происходит в норме, и становится устойчивым к его действию [70].

В настоящее время в гене фактора свертывания крови V обнаружен еще ряд функционально значимых мутаций, в том числе расположенных в области участков расщепления, — однонуклеотидный полиморфизм, которому соответствует аминокислотный полиморфизм Arg306Thr; однонуклеотидный полиморфизм, которому соответствует аминокислотный полиморфизм Arg306Gly в 306-м положении полипептидной цепи; мутация HR2 [26, 72, 106]. Однако в связи с тем, что расщепление молекулы фактора V в 506-й позиции происходит почти в 10 раз быстрее, чем в других локусах, а также принимая во внимание частоту распространения в популяции в целом мутации Лейдена (5,7%), именно мутация Лейдена имеет среди них наибольшее клиническое значение [19, 30, 99, 103, 108].

В настоящее время отмечена неодинаковая распространенность мутации Лейдена в различных этнических группах [23, 39, 62, 72]. Она заметно ниже среди жителей Азии и Африки, что, вероятно, обусловливает относительно низкий риск тромбозов в этих популяциях [20, 74], а среди практически здоровых лиц в Европе и США ее распространенность колеблется от 3 до 7%, но иногда может достигать 15% [54, 72, 89, 90]. В самом крупном на сегодняшний день одномоментном популяционном исследовании по выявлению этой мутации [90] общая частота носительства в когорте из 4047 мужчин и женщин, живущих в США, составила 3,71% при 95% доверительном интервале (ДИ) от 3,14 до 4,33%, а частота аллелей - 1,89% при ДИ от 1,61 до 2,21%. Наиболее часто мутацию фактора V Лейдена наблюдали у европеоидов (5,27%), реже у латиноамериканцев (2,21%), у американских индейцев (1,25%) и у американцев азиатского происхождения (0,45%) [90].

В исследовании ливанских ученых частота фактора V Лейдена в общей популяции составляет 7,4 и

Таблица 1

Частота генотипов у здоровых русских индивидов

Ген, мутация	Генотип	Частота генотипов, %		
		1-я группа, (n = 255)	2-я группа (n = 321)	3-я группа (n = 150)
F5	G/A	2,4	2,8	0,7
G1691A	G/G	97,6	97,2	99,3