

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

**НЕВРОЛОГИЯ
(ПАТОЛОГИЯ ЭКСТРАПИРАМИДНОЙ СИСТЕМЫ:
ГИПЕРКИНЕЗЫ)**

Учебное пособие

Область знаний: 900000 – Здравоохранение и социальное обеспечение

Область образования: 910000 – Здравоохранение

По специальности 70910209 – «Неврология»

Ташкент 2026.

Составители:

Ф.Х. Муратов – профессор кафедры неврологии и медицинской психологии ТГМУ, д.м.н.

Д.Ю. Юсупова – ассистент кафедры неврологии и медицинской психологии ТГМУ, к.м.н.

Рецензенты:

Н.А. Аликулова – профессор кафедры неврологии Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников, д.м.н.

М.М. Раимова – профессор кафедры неврологии и народной медицины Ташкентского государственного медицинского университета, д.м.н.

Изучение гиперкинетических синдромов является важнейшей частью подготовки магистров-неврологов, поскольку позволяет сформировать навыки точной клинической диагностики, синдромологического анализа, дифференциального поиска и выбора современных методов лечения при экстрапирамидной патологии.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ГЛОССАРИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. СТРУКТУРА И ОСНОВНЫЕ ФУНКЦИИ ЭКСТРАПИРАМИДНОЙ СИСТЕМЫ.	7
ГЛАВА 2. ВОПРОСЫ КЛАССИФИКАЦИИ ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ РАССТРОЙСТВ.	15
§ 2.1. ТРЕМОР	20
§ 2.2. МЫШЕЧНАЯ ДИСТОНΙΑ	29
§ 2.3. ТИКОЗНЫЕ ГИПЕРКИНЕЗЫ	36
§ 2.4. ХОРЕИЧЕСКИЕ ГИПЕРКИНЕЗЫ	43
§ 2.5. МИОКЛОНИЧЕСКИЕ ГИПЕРКИНЕЗЫ	46
§ 2.6. ДРУГИЕ ГИПЕРКИНЕЗЫ И РАССТРОЙСТВА ДВИЖЕНИЯ.....	51
ГЛАВА 3. ДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ.....	54
§ 3.1 ЭССЕНЦИАЛЬНЫЙ ТРЕМОР (ESSENTIAL TREMOR).....	54
§ 3.2 ПЕРВИЧНАЯ ГЕНЕРАЛИЗОВАННАЯ ДИСТОНΙΑ.....	63
§ 3.3 СИНДРОМ ТУРЕТТА (TOURETTE'S SYNDROME).....	72
§ 3.4 БОЛЕЗНЬ ГЕНТИНГТОНА	78
§3.5 ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ МИОКЛОНИЧЕСКАЯ АТАКСИЯ (PROGRESSIVE MYOCLONIC ATAXIA).....	90
§ 3.6 ГЕПАТОЛЕНТИКУЛЯРНАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ.....	97
(БОЛЕЗНЬ ВИЛСОН-КОНОВАЛОВА).	97
§3.7 НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИЯ С НАКОПЛЕНИЕМ ЖЕЛЕЗА В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ (ННЖМ)	112

§ 3.8 СИНДРОМ ЛЕША-НИХАНА	123
§ 3.9 МУЛЬТИСИСТЕМНАЯ АТРОФИЯ (MULTIPLE SYSTEM ATROPH	127
ВЫВОДЫ:	135
КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ:	136
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	142

ГЛОССАРИЙ

Акатизия - внутреннее беспокойство с потребностью двигаться.

Атаксия – нарушение согласованности движений различных мышц при условии отсутствия мышечной слабости

Атетоз - медленные извивающиеся движения.

Баллизм - бросковые размашистые движения.

Гиперкинез - непроизвольное избыточное движение.

Дискинезии - разнообразные непроизвольные движения, часто лекарственно-индуцированные.

Дистония - гиперкинез с патологическими позами и скручиванием.

Миоклонус - краткие внезапные мышечные сокращения.

Паллидарная система - филогенетически более старая часть стриопаллидарной системы, включающая бледный шар, черную субстанцию и субталамическое ядро.

Пароксизмальные дискинезии – группа гиперкинезов, проявляющихся различными по длительности приступами непроизвольных движений, патологических поз без нарушения сознания.

Стереотипии - повторяющиеся однообразные движения.

Стриарная система (neostriatum) - филогенетически более новая часть стриопаллидарной системы, включающая хвостатое ядро и скорлупу.

Тики - краткие повторяющиеся стереотипные движения или вокализации.

Тремор - ритмичные колебательные движения части тела.

Функциональные двигательные расстройства - двигательные нарушения без структурного неврологического субстрата.

Хорея - быстрые, нерегулярные, «танцующие» движения.

Экстрапирамидная система - совокупность структур, регулирующих автоматизированные движения и мышечный тонус.

ВВЕДЕНИЕ

Экстрапирамидные расстройства представляют собой одну из ключевых и наиболее сложных проблем современной клинической неврологии. Они объединяют широкий спектр двигательных нарушений, возникающих при поражении структур экстрапирамидной системы, включая базальные ганглии, таламус, стволые образования и их многоуровневые кортико-подкорковые связи. Особое место в данной группе занимают гиперкинезы - патологические непроизвольные движения, существенно снижающие качество жизни пациентов и нередко приводящие к выраженной социальной и профессиональной дезадаптации.

Актуальность изучения гиперкинезов обусловлена не только их распространённостью, но и трудностями дифференциальной диагностики и выбора рациональной терапии. Сходство клинических симптомов при различных нозологических формах, сочетание гиперкинезов с другими неврологическими и психическими нарушениями, а также влияние лекарственных средств на экстрапирамидную систему требуют от врача глубокого понимания анатомо-функциональной организации базальных ганглиев и современных представлений о нейрохимических и нейрофизиологических механизмах двигательного контроля.

Настоящее учебное пособие посвящено систематизированному изложению вопросов, связанных с экстрапирамидными расстройствами с акцентом на гиперкинезы. В нём рассматриваются основы анатомии и физиологии экстрапирамидной системы, современные классификации гиперкинезов, их клинические характеристики, патогенез, принципы диагностики и подходы к лечению. Материал изложен с учётом актуальных научных данных и клинических рекомендаций и ориентирован на студентов медицинских вузов, ординаторов и врачей-неврологов, стремящихся углубить свои знания в области двигательных расстройств.

ГЛАВА 1. СТРУКТУРА И ОСНОВНЫЕ ФУНКЦИИ ЭКСТРАПИРАМИДНОЙ СИСТЕМЫ.

В рамках общей системы регуляции движений традиционно выделяют три основных компонента: пирамидную, экстрапирамидную и мозжечковую системы. Это деление, основывающееся как на анатомо-физиологических, так и на клинических аргументах, в определенной степени сохраняет свое значение, и в клинике мы можем четко дифференцировать пирамидные, экстрапирамидные и мозжечковые расстройства. Однако новые экспериментальные и клинические данные показывают, что все три системы тесно взаимодействуют между собой на разных уровнях, и поражение одной из них влечет за собой вторичные изменения функционального состояния других.

Термин «экстрапирамидная система» - впервые был введен выдающимся английским неврологом S.A. Kinner Wilson (1912), который включил в состав экстрапирамидной моторной системы базальные ганглии и тесно связанные с ними стволовые структуры (красное ядро, ретикулярную формацию и др.).

Ещё в 1973 г. ведущий американский физиолог П. Милнер (Milner P.) высказался так: «Само подразделение моторной системы на пирамидную и экстрапирамидную является источником путаницы и ошибок. Возможно, оно явилось следствием исторического заблуждения, возникшего из начального представления о том, что пирамидная система является единственной двигательной системой. Поэтому те части мозга, участие которых в двигательных функциях было выявлено позднее, были объединены под названием экстрапирамидной системы. Трудно провести четкую функциональную грань между этими системами. Не обособлены они и анатомически, за исключением короткой части пути через продолговатый мозг». В настоящее время это является одной из причин отказа, прежде всего в англоязычной литературе, от термина «экстрапирамидные расстройства» в

пользу чисто феноменологического термина «movement disorders» («расстройства движений»).

Экстрапирамидная система – старейший в филогенетическом отношении моторно-тонический аппарат. Она состоит из многочисленных клеточных образований, расположенных во всех отделах центральной нервной системы с наибольшей концентрацией клеточных элементов в подкорковых узлах больших полушарий и стволе головного мозга.

Основными образованиями экстрапирамидной системы являются подкорковые или базальные узлы. Они располагаются в белом веществе полушарий большого мозга. К подкорковым узлам относятся:

1. Хвостовые ядро (nucleus caudatus)
2. Чечевичное ядро (nucleus lenticularis)
3. Миндалевидное ядро (nucleus amygdalaris)
4. Ограда (clastrum)
5. Красное ядро (nucleus ruber)
6. Черная субстанция (substantia nigra)
7. Субталамическое ядро (nucleus subthalamica)

Главнейшими образованиями экстрапирамидной системы являются базальные узлы, или ганглии, включающие хвостатое ядро и чечевицеобразное ядро, состоящее из скорлупы и бледного шара. Термин «базальные ганглии» означает, что эти ганглии лежат у основания больших полушарий, между лобными долями и промежуточным мозгом.

Хвостатое ядро имеет форму дуги, которое окружает зрительный бугор и чечевичное ядро. В хвостатом ядре различают переднюю расширенную часть – головку (caput nuclei caudati). Головка хвостатого ядра имеет отношение к переднему рогу бокового желудкa и образует его нижне-наружную стенку. Кзади головки хвостатого ядра постепенно истончается и переходит в тело, которое находится в центральной части бокового желудочка. Далее сзади и книзу хвостатое ядро еще более истончается, образуя хвост хвостатого ядра, который загибается вниз и входит в состав верхней стенки

нижнего рога бокового желудочка. Хвостатое ядро от зрительного бугра отделяется коричневой полоской (stria farniehalis).

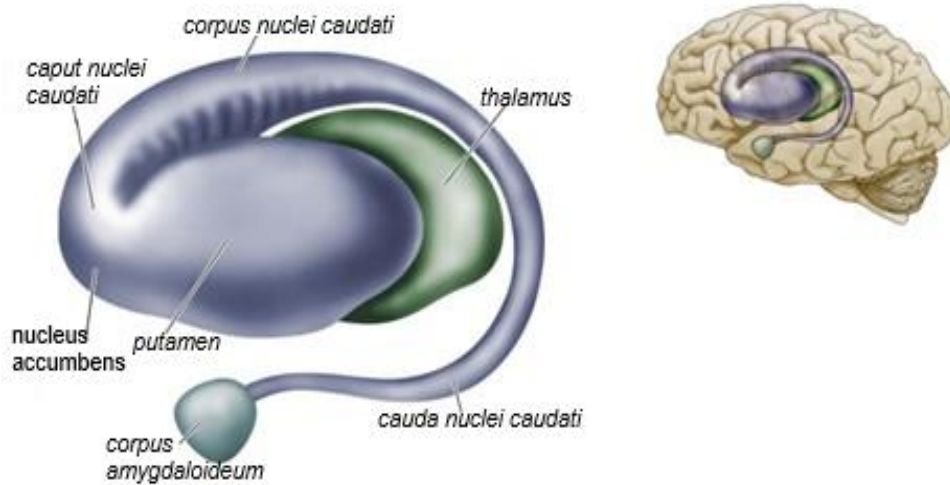


Рис.1. Хвостатое ядро (ист. Duke Neurosciences)

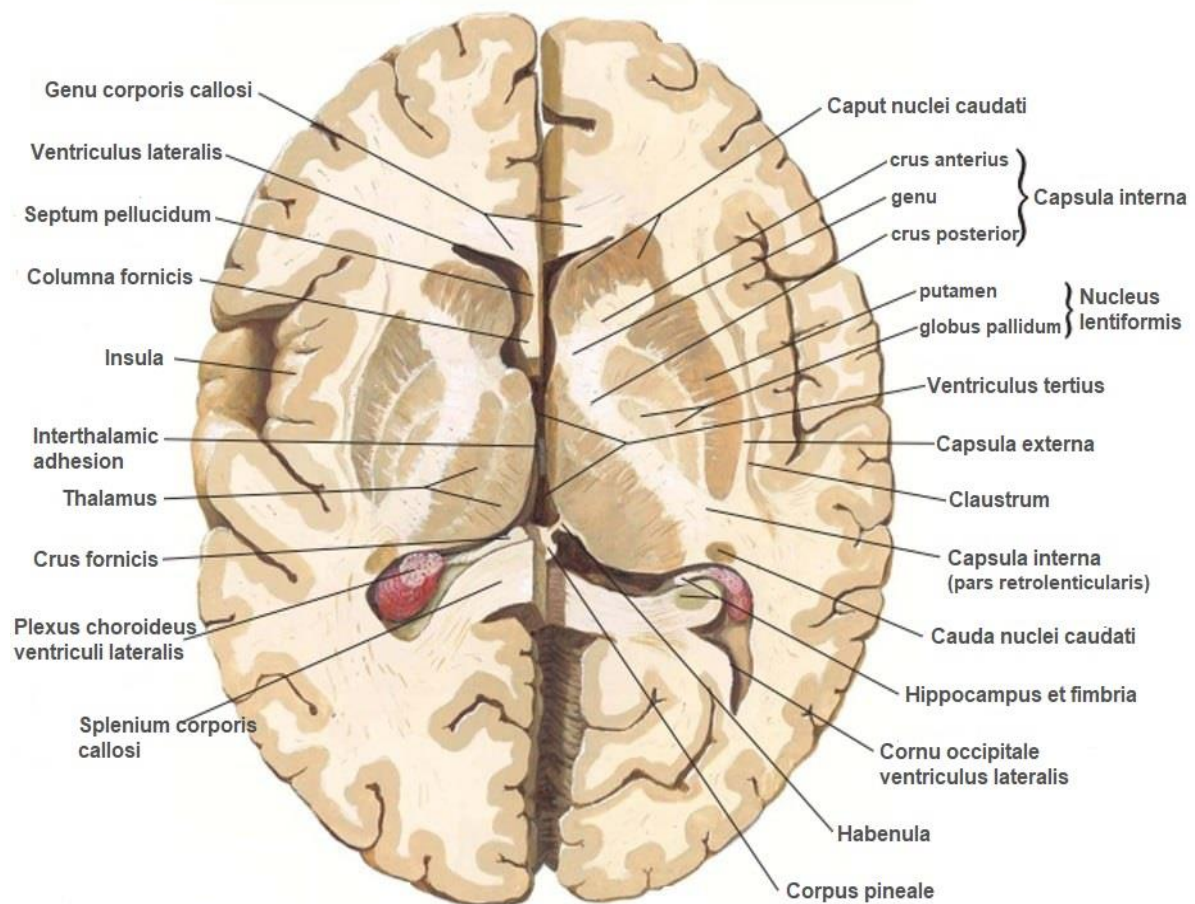


Рис.2. Базальные ганглии, вид сверху (ист. Netter F.H. Atlas of Neuroanatomy and Neurophysiology, 2002)

Чечевичное ядро (*nuclei lenticularis*) имеет треугольную или пирамидную форму. Основание этого ядра повернуто кнаружи, а вершина обращена внутрь и вниз.

Макроскопически даже на неокрашенных препаратах можно обнаружить неоднородность строения чечевичного ядра. Наружная часть этого ядра или так называемый наружный членик имеет более темную окраску и носит название скорлупы (*putamen*) чечевичного ядра. Скорлупа от остальной части чечевичного ядра отделяется прослойкой белого вещества. Остальная или внутренняя часть чечевичного ядра от наружной части отличается более бледно окрашенностью и поэтому носит название бледного шара (*globus pallidus*).

Бледный шар в свою очередь делится на два членика – наружный и внутренний. Бледный шар состоит из крупных клеток, расположенных в петлях, которые образованы миелиновыми волокнами, находящимися здесь в большом количестве и обуславливающими его «бледность».

Гистологически в скорлупе полосатого тела микроскопически встречаются большое количество мелких: мультиполярных, треугольных клеток и очень мало миелиновых волокон, которые идут изолированными пучками. В отличие от полосатого тела бледный шар отличается наличием большого числа мягкотных волокон, чем клеток. Все клетки бледного шара крупные и имеют очень длинные аксоны и дендриты. В отличии от клеток полосатого тела, клетки бледного шара содержат большое количество тигроидного вещества.

Сходство филогенеза, онтогенеза, гистологического строения и биохимического состава, а также определенная общность функций служат основанием для объединения скорлупы и хвостатого ядра в полосатое тело (*corpus striatum seu neostriatum*), или стриарную систему. Исчерченность полосатого тела обусловлена наличием чередования в нем участков серого и белого вещества. Стриарной системе противопоставляется паллидарная

система, которая известна и как *paleostriatum*, так как является более древней в филогенетическом отношении и раньше формируется в процессе онтогенеза.

Миндалевидное ядро (*nucleus amygdalae*) лежит в глубине переднего отдела гиппокамповой извилины. Миндалевидное ядро состоит из 5 ядер, хорошо дифференцированных друг к другу и отличающихся цитологически и цитоархитектонически.

Ограда (*claustrum*) располагается снаружи от чечевичного ядра, представляя собой узкую пластинку серого вещества, отделяющуюся от островка крайней, а от чечевичного ядра наружной сумкой.

Структуры стриопаллидарной системы имеют связи между собой, а также афферентные и эфферентные связи с другими отделами экстрапирамидной системы, в частности с черной субстанцией, красным ядром, ретикулярной формацией, мозжечком, а также с корой больших полушарий и периферическими мотонейронами ствола и спинного мозга. Через переднюю спайку мозга (комиссуру Мейнерта) осуществляется взаимодействие подкорковых узлов правого и левого полушарий. Тесная связь стриопаллидарной системы с ядрами гипоталамического отдела мозга определяет ее роль в механизмах эмоциональных реакций.

Афферентные пути из хвостатого ядра и из скорлупы, составляющие полосатое тело, направляются к латеральному и медиальному сегментам бледного шара, разделенным тонкой медуллярной пластинкой. Кроме того, полосатое тело имеет прямые и обратные связи с черной субстанцией, которая обеспечивается соответственно аксонами стрионигральных и нигростриарных нейронов. Нигростриарные нейроны являются допаминергическими, тормозящими функцию стриарных холинергических нейронов и уменьшающими таким образом их тормозное влияние на структуры паллидума. ГАМКергические стрионигральные нейроны тормозят активность клеток черной субстанции. Они оказывают тормозное действие как на допаминергические нигростриарные нейроны, так и на нигроспинальные

нейроны, аксоны которых направляются к гамма-мотонейронам спинного мозга, регулируя таким образом тонус поперечнополосатых мышц.

Экстрапирамидная система, в которой подкорковые узлы играют ведущую роль, принимает участие вместе с пирамидной системой в сложном двигательном акте. Все сложные синергии, входящие в состав каждого двигательного акта, осуществляются при помощи подкорковых узлов. Под их контролем находится установка, фиксация всего периферического аппарата для всякого движения. Их участием достигается плавность движений.

Паллидарная система у рыб и стриопаллидарная у птиц являются высшими двигательными центрами, определяющими поведение этих организмов. Стриопаллидарные аппараты обеспечивают диффузные движения тела, согласованную работу всей скелетной мускулатуры в процессе передвижения, плавания, полета и др. У высших животных и человека потребовалась более тонкая дифференцировка работы двигательных центров. В процессе эволюции возникла пирамидная система, которая подчинила себе стриопаллидарную систему.

В онтогенезе у человека миелинизация стриарных проводников заканчивается к 5-му месяцу жизни (раньше пирамидной системы), поэтому в первые месяцы жизни ребенка латеральный и медиальный бледные шары являются высшим двигательным центром. Моторика новорожденного носит явные «паллидарные» черты: излишество, своего рода щедрость движений, богатая мимика с улыбкой и др. С возрастом многие движения становятся все более привычными, автоматизированными, энергетически расчетливыми. Солидность и степенность взрослых являются своего рода торжеством стриопаллидарной системы над паллидарной.

При обучении целенаправленным движениям (включая и профессиональные) можно выделить 2 фазы. Во время первой фазы (которую условно обозначают как паллидарную) движения чрезмерные, излишние по силе и длительности сокращения мышц. Вторая фаза (пирамидно-стриарная) заключается в постепенной оптимизации управления движениями. Они

становятся энергетически рациональными и максимально эффективными и доводятся до автоматизма.

Произвольно выполняя любое действие, человек не задумывается о том, какую мышцу надо включить в нужный момент, не держит в сознательной памяти рабочую схему последовательности двигательного акта. Привычные движения производятся незаметно для внимания, смена одних мышечных сокращений другими автоматизированна. Эти двигательные автоматизмы способствуют наиболее экономному расходованию мышечной энергии в процессе выполнения движений. Новый, незнакомый двигательный акт энергетически всегда более расточителен, чем привычный, автоматизированный. Совершенствование качественной стороны движения с переводом их на автоматизированный наиболее экономичный режим обеспечивается деятельностью экстрапирамидной системы и в основном ее базальными ганглиями.

Таким образом ЭПС – это сложная афферентно-эфферентная саморегулирующаяся система, в которой сенсомоторные импульсы циркулируют по замкнутым орбитам с разными уровнями переключения. Роль ЭПС в организме человека очень велика, она обеспечивает:

- 1) сложные автоматизированные движения (ходьба, бег, плавание, ползание и др.);
- 2) поддержание мышечного тонуса;
- 3) поддержание мышечного тонуса при движениях;
- 4) поддержание сегментарного аппарата в состоянии готовности к действию;
- 5) участие в старт-рефлексах и мимических выразительных движениях.

Открытие функционального значения экстрапирамидной системы способствовали клинические и особенно клинико-анатомические наблюдения; они выявили такие формы нарушения движения, которые нельзя объяснить ни поражением пирамидной системы, ни расстройством координации движений. Было описано много синдромов такого рода. При одном из них обращают на

себя внимание замедленность и бедность движений, общая скованность, отсутствие содружественных движений руками при ходьбе. Такая картина получила название гипокинеза (от греч. *hypo* - понижение, недостаточность; *kinesis* - движение). При другом типе заболевания развивается противоположное состояние. При осмотре больного бросаются в глаза автоматические насильственные движения. Их называют гиперкинезом (от греч. *hyper* - чрезмерное повышение и *kinesis* - движение). И при гипо- и при гиперкинезах наступает расстройство мышечного тонуса, заметно отличающееся от наблюдаемого при поражении пирамидной системы или периферического мотонейрона.

ГЛАВА 2. ВОПРОСЫ КЛАССИФИКАЦИИ ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ РАССТРОЙСТВ.

В литературе, к сожалению, не существует общепринятой, единой классификации заболеваний экстрапирамидной системы. Предприняты многие попытки создать классификацию, но к единому мнению исследователи не пришли.

Известны попытки связать экстрапирамидные расстройства с анатомо-физиологическими и топическими особенностями. Но сложность патогенетических механизмов, затрагивающих различные топические структуры при одном заболевании, препятствует этому. Так, Л. С. Петелин предлагал классифицировать гиперкинезы в зависимости от уровня поражения:

- 1) гиперкинезы стволового уровня (например, все виды органического тремора);
- 2) гиперкинезы при поражении подкорковых структур (дистония, хореоатетоз);
- 3) гиперкинезы корково-подкорковых структур (миоклонии).

J. Baumann (1963) предлагал следующую топико-клиническую классификацию: 1) палеостриарный синдром (болезнь Паркинсона, паркинсоновский синдром, болезнь Галлервордена-Шпатца, эссенциальный тремор); 2) неостриарный синдром (болезнь Гентингтона, хорея, дистонии); 3) оливоруброцеребеллярный синдром (различные формы миоклоний). Эти классификации в чем-то пересекаются, но применить их к практической неврологии достаточно сложно.

Классификация экстрапирамидных расстройств включает как экстрапирамидные синдромы, так и экстрапирамидные заболевания. К последним относят болезни, которые избирательно поражают базальные ганглии и преимущественно проявляются экстрапирамидными синдромами.

Поскольку распознавание экстрапирамидного синдрома является отправной точкой диагностики, классификация экстрапирамидных расстройств может быть построена только на синдромном подходе.

В связи с недостаточностью наших знаний о патогенезе экстрапирамидных синдромов, их систематизация основывается главным образом на их феноменологии. Экстрапирамидные синдромы прежде всего подразделяют на гипокинетические, выражающиеся в ослаблении движений (паркинсонизм, изолированная акинезия без ригидности), и гиперкинетические (гиперкинезы).

Экстрапирамидные гиперкинезы - непроизвольные (насильственные) избыточные движения, обусловленные поражением базальных ганглиев и связанных с ними структур, условно объединяемых в экстрапирамидную систему. Термин «дискинезия» потенциально применим к любому типу расстройства движения, как гипер-, так и гипокинетическому, но на практике в последние годы его обычно используют лишь для обозначения гиперкинезов, особенно при тех состояниях, которые могут проявляться несколькими вариантами гиперкинезов или их комбинацией (например, при пароксизмальных дискинезиях, поздней дискинезий или дискинезиях, связанных с приемом леводопы), особенно если идентификация конкретного гиперкинеза затруднена.

По характеру возникновения гиперкинезы могут быть:

- ✓ спонтанными (например, хорей, баллизм, некоторые виды миоклонии);

- ✓ акционными (от лат. actio - действие), или кинезиогенными, провоцирующимися произвольными движениями (например, некоторые виды пароксизмальных дискинезий, кинетический тремор, дистония); в качестве отдельного варианта кинезигенных гиперкинезов выделяются кинезиоспецифические гиперкинезы, возникающие только при выполнении определенных движений, например, при письме (писчий спазм, писчий тремор) или при игре на музыкальных инструментах (спазм музыкантов);

✓ рефлекторными, провоцирующиеся внешними раздражителями (например, рефлекторная миоклония);

Отдельную группу образуют так называемые «полупроизвольные» («псевдопроизвольные», или вынужденные) гиперкинезы, представляющие собой более или менее автоматизированные движения, которые внешне совершаются по воле больного, но в силу непреодолимой императивной внутренней потребности (некоторые виды тиков, акатизия, стереотипии, синдром беспокойных ног). Усилиями воли они могут быть временно задержаны, но обычно ценой неумолимо нарастающего внутреннего напряжения, в конечном итоге «прорывающегося» гиперкинезом. Непроизвольность гиперкинеза в этих случаях реализуется не на уровне самого движения, а на уровне побуждения к движению — в результате дисфункции более высокого уровня в системе организации движений.

По двигательному рисунку гиперкинезы могут быть разделены на:

✓ ритмические, вызываемые периодическим альтернирующим или синхронным сокращением мышц-агонистов и антагонистов (дрожание, миоритмия),

✓ преимущественно тонические (медленные), вызываемые одновременным сокращением мышц агонистов и антагонистов (дистония, атетоз),

✓ преимущественно клонические (быстрые, мобильные, фазические), включающие как относительно простые движения, вызванные сокращением одной из мышц или ее части (миоклонии), так и довольно сложные по организации движения, структурно приближающиеся к нормальному двигательному акту (хорея, тики).

По временным характеристикам гиперкинезы подразделяются на постоянные и пароксизмальные. К последним относят тики, миоклонии, гиперэкплексию, а также особую группу гиперкинезов, называемых пароксизмальными дискинезиями.

По распространенности гиперкинезы могут быть разделены на генерализованные, сегментарные, фокальные и мультифокальные. В некоторых случаях гиперкинезы относительно избирательно вовлекают дистальные отделы конечностей либо проксимальную и аксиальную мускулатуру, что возможно благодаря относительной независимости контуров регуляции движений в этих отделах.

В ряде случаев идентификация экстрапирамидного синдрома затруднена в силу его атипичного проявления или сочетания нескольких экстрапирамидных синдромов. Иногда отмечается трансформация одного гиперкинеза в другой (например, атетоз у больного с детским церебральным параличом может со временем трансформироваться в дистонический гиперкинез).

Экстрапирамидные синдромы могут быть вызваны практически любым заболеванием, поражающим ЦНС (нейродегенеративными, цереброваскулярными, нейрометаболическими болезнями, опухолями, интоксикациями и т.д.). Чтобы облегчить поиск нозологического диагноза Шток В.Н. (1998) предлагает системный подход, который предусматривает выделение трех групп заболеваний при каждом из основных экстрапирамидных синдромов:

1) Первичные формы, при которых данный тип экстрапирамидного расстройства является единственным или доминирующим в клинической картине и по сути представляет собой самостоятельное заболевание. В эту группу входят заболевания преимущественно дегенеративного характера, избирательно поражающие определенные группы нейронов в экстрапирамидной системе.

2) Вторичные (симптоматические) формы, при которых экстрапирамидные синдромы вызваны не первичным поражением экстрапирамидной системы, а являются осложнением другого приобретенного заболевания известной этиологии. В некоторых случаях экстрапирамидный синдром доминирует в клинической картине, но часто сочетается и с другими

неврологическими, нейропсихологическими или соматическими расстройствами.

3) Мультисистемные дегенеративные и наследственные метаболические заболевания ЦНС. В отличие от первичных форм, при этих заболеваниях помимо экстрапирамидной симптоматики, как правило, выявляются признаки, связанные с поражением других систем ЦНС, например пирамидный синдром, мозжечковая атаксия, вегетативная недостаточность.

Наконец, в каждом случае гиперкинеза следует подумать и о том, что он может иметь психогенную природу. В прошлом большинство случаев гиперкинезов нередко рассматривались как психогенные расстройства. Этому способствовали вариабельность и динамичность проявлений экстрапирамидных гиперкинезов, их зависимость от движений, позы, эмоционального состояния пациента, нередкое присутствие у пациентов с первичными формами гиперкинезов аффективных расстройств. В настоящее время очевидно, что психогенные гиперкинезы встречаются редко, но тем более важным представляется их своевременное выявление, позволяющее проводить целенаправленное лечение и как минимум избавляющее пациента от ненужной, а иногда и опасной для него терапии.

Ниже более подробно рассмотрены подходы к диагностике и лечению наиболее часто встречающихся форм экстрапирамидных гиперкинезов.

§ 2.1. ТРЕМОР

Тремор (дрожание) - является одним из наиболее частых гиперкинезов, возникающих изолированно или в комбинации с другими симптомами при различных поражениях нервной системы, а также нередко сопровождающий эндокринные, соматические заболевания и различные интоксикации. Международная группа по изучению тремора характеризует его как ритмичное произвольное осцилляторное движение, по крайней мере, одной функциональной области тела.

Различают физиологический и патологический тремор. Физиологический тремор существует у каждого здорового человека. Его амплитуда так мала, что он не виден невооруженным глазом. Для рук частота физиологического тремора составляет от 8 до 12 Гц. Усиленный физиологический тремор - физиологический тремор с более высокой амплитудой, но сохраняющий прежнюю частоту (8 - 12 Гц). Его можно видеть невооруженным глазом и, обычно, возникает при различных состояниях, приводящих к возбуждению периферических β -адренорецепторов (например, под действием адреналина, выделяющегося при страхе или волнении, а также при приеме лекарственных средств - агонистов этих рецепторов).

Патологический тремор в отличие от физиологического виден невооруженным глазом и характеризуется более высокой амплитудой, низкой частотой и наличием провоцирующих или усиливающих его условий.

В ноябре 2017 г. экспертами IPMDS (The International Parkinson and Movement Disorder Society), предложен новый принцип классификации тремора, согласно которой его типы разделяются на 2 направления, что позволяет собирать всю клинически важную информацию от пациентов с тремором.

Первое направление включает такие клинические характеристики как возраст начала тремора, семейный анамнез, связь с приемом препаратов, по частоте. По локализации тремора выделяют фокальный, сегментарный,

генерализованный тремор. По отношению к движению выделяют два основных типа тремора: тремор покоя и тремор действия, или акционный тремор (от лат. actio - действие), возникающий при произвольном сокращении мышц. Тремор действия в свою очередь подразделяют на постуральный, кинетический, изометрический.

Постуральный тремор возникает при удержании определенной позы (например, вытянутых рук), часто он не только сохраняется, но и усиливается при движении (постурально-кинетический, или стато-динамический тремор).

Кинетический тремор - дрожание, возникающее при движении. Разновидностями кинетического тремора являются простой кинетический тремор, возникающий при любом, в том числе нецеленаправленном движении (например, при пронации-супинации или сгибании-разгибании кисти) и интенционный тремор (от лат. intentio - намерение, цель), возникающий только при целенаправленном движении и усиливающийся по мере приближения к цели (например, при выполнении пальце-носовой или коленно-пяточной проб).

Изометрический тремор - дрожание, возникающее при изометрическом мышечном сокращении (например, при сжимании кисти в кулак или при обхватывании и удержании кистью какого-либо предмета).

К особым формам тремора относятся ортостатический тремор, возникающий при переходе в вертикальное положение и стоянии, а также селективный кинетический (кинезиоспецифический) тремор, возникающий только при определенных движениях, например, при письме - писчий тремор.

Второе направление классификации включает этиологические факторы: наследственный, идиопатический или приобретенный.

Механизмы генерации тремора.

Патофизиология тремора в своей основе может быть сведена к четырем основным механизмам. Первый - так называемый механический тремор, представляющий собой простые механические осцилляции конечности с некоторой резонансной частотой, зависящей от массы конечности, степени

тонического сокращения мышц, жесткости суставов и т.д. Второй - рефлекторный, т.е. тремор, возникающий в результате осцилляций в рефлекторных дугах, третий связан с наличием так называемого центрального осциллятора (иными словами, группы нейронов, являющейся источником осцилляций в центральной нервной системе), четвертый - дрожание, возникающее в результате дисфункции мозжечковых механизмов контроля движения. Первые два механизма тремора относят к периферическим, два других - к центральным.

Основные типы патологического тремора

Тремор в качестве ведущего симптома входит в структуру различных неврологических синдромов. Характер тремора, его частота, условия, способствующие активизации или подавлению, весьма переменчивы при разных заболеваниях и синдромах.

Эссенциальный тремор является наиболее частым типом дрожания. Термин «эссенциальный тремор» имеет двойное значение. Прежде всего он подразумевает наследственное заболевание, основным проявлением которого служит постуральное дрожание различной локализации, чаще - рук.

Эссенциальный тремор подразделяется на самостоятельное наследственное заболевание - эссенциальный тремор (ЭТ) и различные идиопатические, «эссенциальные» дрожательные гиперкинезы неясного генеза.

Наследственный ЭТ является модельным заболеванием, поскольку обычно проявляется моносимптомом - постуральным дрожанием, чаще рук, но нередко в комбинации с тремором головы и (или) мимической мускулатуры, языка, губ, голосовых связок, ног, туловища, диафрагмы. Чаще всего постуральный тремор при ЭТ сочетается с интенционным.

Выделяют три типа ЭТ.

Классический тип проявляется моносимптомом - дрожанием.

Экстрапирамидный тип проявляется сочетанием постурального (интенционного) тремора с фокальными дискинезиями (писчим спазмом, спастической кривошеей, блефароспазмом, оромандибулярной дистонией).

Кинетический тип характеризуется увеличенной амплитудой тремора и преобладанием интенционного тремора над постуральным.

Частота ЭТ чаще всего составляет 6 - 8 Гц, но может колебаться от 4 до 10 Гц в зависимости от формы, длительности болезни и возраста пациента.

Более подробно вопросы диагностики, дифференциальной диагностики наследственного ЭТ остановимся ниже.

Паркинсонический тремор. Классический вариант паркинсонического тремора представляет собой тремор покоя, амплитуда которого увеличивается при умственной нагрузке и уменьшается при выполнении произвольных движений. Частота такого тремора обычно составляет 4 - 6 Гц. На практике нередко наблюдается сочетание тремора покоя и постурального тремора. Характерной чертой постурального тремора при болезни Паркинсона является наличие латентного периода (при вытягивании рук вперед или принятии иной позы), по прошествии которого тремор возобновляется (re-emergent tremor). Другой его особенностью является унилатеральность или выраженная асимметрия, сохраняющаяся на протяжении длительного времени. Известно, что выраженность тремора (в отличие от гипокинезии и ригидности) не коррелирует со степенью недостатка дофамина в стриатуме или с общей тяжестью заболевания, хотя, с другой стороны, тремор покоя является высокоспецифичным симптомом для болезни Паркинсона. Высказывается мнение о том, что паркинсонический тремор является своего рода приспособительной реакцией ЦНС на развивающиеся при паркинсонизме двигательные нарушения, причем развитие такой реакции с наибольшей вероятностью происходит при достаточно медленном прогрессировании последних (как это бывает при классической дрожательной форме болезни Паркинсона).

Ортостатический тремор. Это редкое заболевание вызывает ощущение неустойчивости при вставании, но при неврологическом обследовании не обнаруживается какой-либо патологии, за исключением пальпируемого высокочастотного сокращения мышц нижних конечностей.

Ортостатический тремор - высокочастотное (13–18 Гц) постуральное дрожание в ногах и туловище, возникающее при вставании и в тяжелых случаях способное свалить больного с ног, но проходящее при ходьбе, в положении сидя или лежа; в легких случаях больные отмечают лишь неустойчивость при вставании, а ритмичные подергивания в мышцах бедра и голени еле заметны на глаз и лучше выявляются при пальпации или ЭМГ.

Дистонический тремор. В классическом варианте тремор при дистонии возникает в части тела, пораженной дистоническим гиперкинезом, имеет кинетический и, несколько реже, постуральный характер. Кроме собственно дистонического тремора выделяют так называемый тремор, ассоциированный с дистонией, который развивается в части тела, не вовлеченной в дистонический гиперкинез.

Дистонический тремор имеет частоту в среднем около 5 Гц (от 4 до 10 Гц, чаще всего 3–7 Гц) и наблюдается обычно в конечностях, мышцах шеи (тремор головы) и туловище. Дистонический тремор является позиционно-чувствительным (т.е. значительно меняется в зависимости от позы). В состоянии покоя ДТ отсутствует примерно у 1/2 больных.

Первичный писчий тремор. Тремор, возникающий в руке только во время письма в отсутствие иных дрожательных гиперкинезов, дистонии или других неврологических симптомов называется первичным писчим тремором. Его частота составляет 4 - 10 Гц. Первичный писчий тремор необходимо дифференцировать с классическим эссенциальным тремором и дистоническим тремором. В некоторых случаях данный вид тремора возникает только при профессиональных сложнокоординированных движениях (игре на фортепиано, флейте или других инструментах, шитье и

т.д.). Этот вид тремора в прошлом относили к так называемым координаторным неврозам.

Тремор мягкого неба. Характеризуется ритмичными подергиваниями мягкого неба, а иногда и других мышц. Тремор мягкого неба классифицируют на симптоматический и эссенциальный варианты. Симптоматический тремор, на долю которого приходится около 75% случаев, развивается в результате повреждением структур треугольника Гийена - Моллара (зубчатого и других ядер мозжечка, красного ядра и нижних олив, а также их связей в рамках дентато-рубро-оливарного функционального контура) с последующей вторичной гипертрофией нижних олив. Наиболее частая причина повреждения - стволовой инсульт, реже - рассеянный склероз, опухоли, синингобульбия, травма. У некоторых пациентов помимо тремора могут отмечаться синхронные подергивания мышц глаза, лица, гортани, шеи, плеча, диафрагмы, а также мозжечковые нарушения. Кроме того, пациенты с симптоматическим тремором мягкого неба нередко ощущают щелчки в ухе в связи с быстрым периодическим раскрытием устья евстахиевой трубы. Симптоматический тремор мягкого неба может сохраняться во сне. При этом типе тремора при нейровизуализации можно обнаружить очаговые изменения в стволе мозга/мозжечке, а также гипертрофию нижних олив.

Эссенциальный тип тремора мягкого неба не связан с какой-либо видимой причиной, остается изолированным, исчезает во сне и не сопровождается изменениями при магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Мозжечковый тремор. Представляет собой преимущественно интенционное, часто одностороннее дрожание частотой ниже 4 - 5 Гц, которое может сочетаться с постуральным тремором, но не с тремором покоя. Термин «мозжечковый тремор» иногда используют как синоним интенционного тремора, хотя при патологии мозжечка возможны различные клинические формы дрожания (например, ритмичные осцилляции головы и туловища).

Тремор Холмса (рубральный тремор, тремор среднего мозга). Тремор Холмса представляет собой комбинацию тремора покоя, постурально-

кинетического и интенционного тремора, возникающих в результате комбинированного повреждения церебеллоталамических и nigrostriatal путей. Этот тип тремора является низкочастотным (3 - 4,5 Гц) и относительно нерегулярным. К наиболее частым причинам относят инсульты, опухоли, демиелинизирующий процесс или сосудистые мальформации в области среднего мозга, причем в случае острого повреждения тремор Холмса возникает не сразу, а спустя некоторый промежуток времени (от 2 нед до 2 лет). Кроме собственно тремора у таких пациентов можно обнаружить и другие неврологические симптомы: глазодвигательные расстройства, гемипарез, гемипарез, гемипарез, паркинсонизм. Кортикоспинальные тракты при этом остаются сохранными.

Медикаментозный и токсический тремор. Целый ряд лекарственных препаратов может вызывать различные виды тремора, конкретная характеристика которого зависит от типа лекарства и индивидуальной предрасположенности пациентов. Наиболее типичной формой является тремор, близкий по своим характеристикам усиленному физиологическому тремору; он возникает после применения симпатомиметиков или антидепрессантов. Другой тип тремора с низкой частотой - паркинсоноподобный тремор, возникающий после лечения нейролептиками или другими антидофаминергическими препаратами (резерпин, флунаризин). Интенционный тремор может возникнуть после применения солей лития и некоторых других препаратов. Тремор, возникающий после острой интоксикации алкоголем, запоя или приема наркотических веществ, сходен с усиленным физиологическим тремором и обычно имеет частоту выше 6 Гц.

Тремор при полиневропатиях. Некоторые виды полиневропатий могут сочетаться с тремором. Наиболее часто дрожание развивается при демиелинизирующих, особенно диспротеинемических полиневропатиях. Дрожание при невропатиях чаще характеризуется сочетанием постурального и других типов тремора действия частотой от 2,5 до 9 Гц.

Изолированный тремор голоса - тремор голоса при отсутствии тремора иной локализации (частота 3 - 8 Гц). Часто бывает проявлением торсионной дистонии или эссенциального тремора.

Психогенный тремор. Психогенные формы тремора (частота от 4 до 10,5 Гц) характеризуются различными клиническими проявлениями и имеют следующие критерии: 1) внезапное начало тремора; 2) наличие ремиссий; 3) необычное клиническое сочетание тремора покоя с постуральным или интенционным тремором; 4) уменьшение дрожания при отвлечении внимания; 5) вариации частоты тремора при отвлечении внимания или произвольных движениях контралатеральной рукой; 6) признаки коактивации - усиление дрожания при пассивных движениях (больной «сопротивляется» врачу при попытке исследовать пассивные движения, например, при проверке тонуca); 7) возникновение дополнительных и не связанных с тремором неврологических и психических симптомов.

Таким образом, знание различных характеристик тремора, присущих тому или другому заболеванию нервной системы, способствует более точной нозологической диагностике, особенно на ранних этапах болезни и в случаях развития наиболее сложных, комбинированных форм гиперкинезов.

Клиническая классификация тремора

Этиологическая категория	Основные нозологические формы
Первичный тремор	Эссенциальный тремор; Первичный ортостатический тремор; Первичный писчий тремор;
Вторичный (симптоматический тремор)	Лекарственный тремор; Метаболические энцефалопатии; Эндокринные заболевания; Цереброваскулярные заболевания; Черепно-мозговая травма; Интоксикации; Полиневропатии; Периферические травмы и рефлекторная симпатическая дистрофия.

Тремор при других дегенеративных заболеваниях ЦНС (тремор-плюс)	Болезнь Паркинсона Гепатолентикулярная дегенерация Мультисистемная атрофия Спинаocerebellарные атаксии Идиопатическая дистония Эссенциальная миоклония Прогрессирующая миоклоническая атаксия и др.
---	---

§ 2.2. МЫШЕЧНАЯ ДИСТОНИЯ

Дистония представляет собой двигательное расстройство, характеризующееся стойкими или нерегулярными мышечными сокращениями, обуславливающими появление патологических, как правило повторяющихся, движений и/или патологических поз, нарушающих определенные действия в вовлеченных областях тела. Термин «дистония» был введен Н. Oppenheim в 1911 г., применившим термин *dystonia musculorum* для определения генерализованной формы дистонии с дебютом в детском возрасте.

Современная классификация дистонии строится на 3 осях: ось А - этиология, ось В - возраст начала, ось С - распределение пораженных областей тела.

Классификация дистонии согласно рекомендациям EFNS-MDS (Albanese A. et al., 2006)

А — этиология

- ✓ первичная (идиопатическая): дистония является единственным клиническим симптомом и отсутствуют идентифицируемые экзогенные причины либо другие наследственные или дегенеративные заболевания (пример: дистония Оппенгейма);
- ✓ дистония-плюс: дистония является существенным симптомом, но сочетается с другими двигательными расстройствами. Отсутствуют данные о нейродегенеративном процессе (пример: миоклонус-дистония);
- ✓ наследственно-дегенеративная: дистония является существенным симптомом среди других неврологических проявлений наследственно-дегенеративного характера (пример: болезнь Вильсона);
- ✓ вторичная: дистония является симптомом установленного неврологического заболевания, например фокального поражения мозга, воздействия лекарств или химических соединений (пример: дистония вследствие опухоли мозга, off-дистония при болезни Паркинсона);

✓ пароксизмальная: дистония в виде коротких эпизодов с нормальным состоянием в промежутке. Эти расстройства классифицируют как идиопатические (часто семейные, хотя встречаются также и спорадические случаи) и симптоматические ввиду большого количества причин. Известны три основные формы пароксизмальной дистонии в зависимости от триггерного фактора:

✓ пароксизмальная кинезигенная дискинезия (ПКД) - атаки вызываются внезапным движением; пароксизмальная дистония, вызванная упражнениями (ПДВУ) - причиной являются различные упражнения, такие как ходьба или плавание; пароксизмальная некинезигенная форма (ПНКД) - провокаторами являются алкоголь, кофе, чай и др.

В - возраст начала

✓ раннее начало ($\leq 20 - 30$ лет): обычно начинается в ноге или руке и прогрессирует с вовлечением другой руки или ноги;

✓ позднее начало: обычно начинается с шеи (включая глотку), краниальной мускулатуры и одной руки. Имеет тенденцию к локализации с ограниченным прогрессированием на прилежащие мышцы.

С - распределение пораженных областей тела

✓ фокальная: одна область тела (пример: писчий спазм, блефароспазм);
✓ сегментарная: смежные области тела (пример: краниальный и цервикальный, цервикальный и верхняя конечность).

Дистония

✓ мультифокальная: несмежные области тела (пример: верхняя и нижняя конечность, краниальный и нижняя конечность);

✓ генерализованная: обе ноги и как минимум одна область тела (обычно одна или обе конечности);

✓ гемидистония: половина тела (обычно вторично по отношению к структурным поражениям контрлатеральных базальных ганглиев).

Большинство международных экспертов рекомендуют диагностировать дистонию прежде всего клинически. Основой для постановки диагноза является особая неестественная (дистоническая) поза (с тремором или без него) и специфичные признаки: избыточные и зеркальные движения, корригирующие жесты, усиление проявлений при физической и эмоциональной нагрузке и др. Выраженность дистонии может изменяться в зависимости от положения тела или отдельных его частей и произвольных движений в пораженной части тела.

Клинические особенности отдельных форм дистонии.

Цервикальная дистония (спастическая кривошея) - самый частый вариант фокальной дистонии - проявляется двумя основными феноменами: 1) патологическим положением головы и 2) патологическими (насильственными) движениями в мышцах шеи.

Наиболее типичным элементом кривошеи является ротация головы (тортиколлис), обусловленная гипертонусом кивательной мышцы. Обычно дистонический спазм в каких-то мышцах преобладает, что приводит к формированию более или менее фиксированной патологической позы в одном из следующих вариантов: тортиколлис, латероколлис (наклон головы к плечу), антероколлис и ретроколлис.

Большинство случаев цервикальной дистонии являются идиопатическими. Женщины заболевают чаще мужчин (2:1). Наиболее высокая заболеваемость приходится на возраст от 25 до 60 лет. Чаще цервикальная дистония начинается подостро или постепенно (в течение нескольких недель или месяцев). Боли в шейной, затылочной, плечевой области отмечаются в 75% случаев. В вовлеченных мышцах развиваются миофасциальные синдромы с типичной иррадиацией, что служит одной из ведущих причин болевого синдрома. Также боль может быть вызвана компрессией нервных стволов спазмированными мышцами, раздражением болевых рецепторов околоуставных структур.

Дифференциальный диагноз идиопатической цервикальной дистонии с вторичной дистонией обычно не вызывает затруднений. Необходимо исключать дебют генерализованной торсионной дистонии, болезнь Вильсона-Коновалова, лекарственную дистонию. Иногда необходим дифференциальный диагноз с психогенной кривошеей, компенсаторной кривошеей при парезе отводящего нерва при нистагме. В дебюте заболевания возможны затруднения в дифференциальной диагностике с эссенциальным тремором и недистоническими формами кривошеи, в том числе с синдромом Сандифера у детей.

Краниальная дистония – одна из форм сегментарной дистонии, при которой в патологический процесс вовлекаются мышцы лица. Чаще всего встречается сочетание распространенного блефароспазма (с вовлечением спазм срединных отделов лица) и оромандибулярной дистонии. Нередко это состояние обозначается терминами “лицевой параспазм”, “синдром Мейжа”, “синдром Брейгеля”.

Писчий спазм является самой распространенной формой фокальной дистонии в дистальных отделах правой руки и представляет собой типичную дистонию действия, то есть дистонию, поражающую строго специфический вид манипуляций - письмо. К настоящему времени описаны около 20 аналогичных синдромов дистонии (спазм гитариста, пианиста, телеграфиста, жонглера, машинистки, трубача и т.д.), но они встречаются значительно реже. Писчий спазм и его аналоги нередко относят к группе профессиональных дистоний.

Основные клинические проявления писчего спазма: напряжение кисти/руки во время письма, изменение позы кисти/руки во время письма, изменение, замедление почерка, нарушение слитности письма, увеличение размера букв, дрожание руки во время письма, непостоянство почерка. Больные подбирают различные по форме и диаметру ручки, меняют позу кисти и пальцев в процессе письма, помогают в акте письма другой рукой. По

мере прогрессирования писчего спазма могут нарушаться и другие действия, выполняемые рукой - бытовые, профессиональные.

С помощью специальных приемов больные стремятся преодолеть затруднения. Они начинают брать ручку или карандаш особым образом, фиксируя их между II и III, иногда между II, I и IV пальцами. Больной может зажимать ее в кулаке, наклоняясь к столу и напрягая все тело; возникает супинаторная или пронаторная установка кисти. Еще Говерсом была подмечена особенность, свойственная больным писчим спазмом. По мере прогрессирования болезни они приводят в движение ручку или карандаш все более проксимальным отделом руки. Парадоксальные кинезии проявляются в том, что больной может писать, если отрывает локоть от стола, стоит или меняет положение кисти. Многие пациенты начинают отмечать, что им легче писать толстой ручкой. Писание на доске, как правило, не затруднено.

Ларингеальная дистония. Основными проявлениями служат осиплость голоса, прерывистость голоса во время разговора, сдавленный голос, “лающий” голос. У многих больных остается нормальной шепотная речь.

Важное диагностическое значение имеет динамический характер дисфонии, свойственный ларингеальной дистонии (как и другим вариантам дистонии). Выраженность дисфонии заметно уменьшается после ночного сна (особенно на первом этапе болезни), приема алкоголя, а также во время определенных действий, таких как пение, смех, плач. Иногда голос значительно улучшается в первые минуты разговора по телефону, при сноговорении, декламации, шепотной речи (парадоксальные кинезии). В то же время весьма типично нарастание выраженности дисфонии в ситуации эмоционального напряжения, после интенсивной голосовой нагрузки, к концу рабочего дня.

При ларингеальной дистонии, наряду с нарушениями голоса, характерным симптомом является нарушение дыхания (из-за нарушения прохождения воздуха через гортань) – прерывистое, сдавленное. Иногда этот

симптом ошибочно расценивается как бронхиальная астма. Во время речи и пения дыхание обычно улучшается (парадоксальная кинезия).

Генерализованная дистония характеризуется медленными, форсированными, преимущественно вращательными движениями головы, туловища и конечностей. Создается впечатление, что участвующие в гиперкинезе группы мышц вынуждены постоянно, мучительно преодолевать сопротивление мышц-антагонистов. Формирующиеся необычные, неудобные позы могут сохраняться в течение длительного времени. Генерализованная дистония усиливается под влиянием произвольных движений и эмоционального напряжения и исчезает во время сна. Постепенно развивается постоянная дистоническая поза, например, усиление поясничного лордоза (поясничный гиперлордоз) со сгибанием ног в тазобедренных суставах и внутренней ротацией рук и ног. В тех случаях, когда из-за выраженного повышения мышечного тонуса возникает стойкая патологическая дистоническая поза, но гиперкинез отсутствует или больше не выявляется, говоря о миостатической (или фиксированной, ригидной) дистонии.

Клиническая классификация мышечной дистонии

Этиологическая категория	Основные нозологические формы
Первичная (идиопатическая) дистония	Первичная генерализованная дистония; Первичная фокальная/сегментарная дистония; Оромандибулярная (орофациальная) дистония; Блефароспазм; Цервикальная, (спастическая кривошея); Ларингеальная дистония (спастическая дисфония); Дистония конечностей; Туловищная дистония; Особые формы: Профессиональная дистония;

	Пароксизмальные дистонии; Дистония-паркинсонизм Дистония-паркинсонизм, чувствительная к леводопе; Дистония-паркинсонизм с быстрым началом; Х-сцепленные дистония-паркинсонизм; Миоклоническая дистония.
Вторичная (симптоматическая) дистония	Лекарственная дистония; Детский церебральный паралич; Аномалии развития, интоксикации, черепно-мозговая травма, гипоксическая энцефалопатия, инфекционные заболевания головного мозга, цереброваскулярные заболевания, опухоли.
Дистонии при других дегенеративных заболеваниях ЦНС (дистония – плюс)	Наследственные формы; Гепатолентикулярная дегенерация; Болезнь Гентингтона; Нейродегенерации с накоплением железа; Спиноцеребеллярные дегенерации; Наследственная спастическая параплегия; Семейная кальцификация базальных ганглиев; Синдром Леша-Найхана; Митохондриальные энцефаломиопатии; Липидозы, лейкодистрофии, аминокислотурии и др.; <i>Преимущественно спорадические формы:</i> Болезнь Паркинсона

§ 2.3. ТИКОЗНЫЕ ГИПЕРКИНЕЗЫ

Тики (от франц. *tic* – судорожное подергивание) – непроизвольные кратковременные повторяющиеся стереотипные, неритмичные, отрывистые движения, одномоментно вовлекающие отдельные мышцы и напоминающие фрагменты нормальных целенаправленных движений. В отличие от других гиперкинезов тики сохраняются во сне, и больной может легко их имитировать.

Тики иногда относят к полупроизвольным гиперкинезам, так как, с одной стороны, больной может на короткое время их задержать (обычно ценой быстро нарастающего внутреннего напряжения), а с другой стороны, тики могут возникать вследствие непреодолимой потребности совершить движение, которая овладевает больным и ясно им осознается. В отличие от других экстрапирамидных гиперкинезов тики сохраняются во сне.

Современные классификации предполагают разделение тиков по этиологии, клиническим проявлениям, феноменологии, распространенности.

По этиологии выделяют первичные и вторичные тики, а также тики в составе некоторых нейродегенеративных и психических заболеваний. Первичные тики возникают при отсутствии иной патологии, обычно в детском и подростковом возрасте – в связи с нарушением созревания систем двигательного контроля. В происхождении первичных тиков важная роль, по-видимому, принадлежит наследственным факторам.

Вторичные тики встречаются реже и могут возникать в любом возрасте. Причиной вторичных тиков могут быть повреждение головного мозга, прием лекарственных препаратов, черепно-мозговая травма, энцефалит, сосудистые заболевания мозга, отравление угарным газом, психические заболевания. Вторичные тики отличаются от первичных клинически. При них менее выражены императивные позывы к движению и способность к подавлению гиперкинеза, они имеют более стойкий динамичный характер, чаще напоминают иные гиперкинезы (хорею, дистонию). Вторичным тикам

сопутствуют неврологические синдромы и психические нарушения, не характерные для синдрома Туретта и других первичных тиков.

Клиническая классификация тиков предполагает выделение моторных и вокальных гиперкинезов, каждая из которых подразделяются на простые и сложные.

Простые моторные тики представляют собой локализованное подергивание, которое связано с вовлечением только одной группы мышц (например, моргание, зажмуривание, поднятие бровей, пожимание плечами, кивок головой и др.). Они могут быть клоническими (быстрые, внезапные, отрывистые – моргание, кивки головой), дистоническими (более медленные, стойкие, связанные с кратковременным изменением позы – зажмуривание, открывание рта) и тоническими (изометрическое напряжение той или иной мышцы, которое не сопровождается перемещением тела в пространстве или изменением позы).

Сложные моторные тики - более координированное продолжительное движение или жест, в реализацию которого одновременно или последовательно включаются несколько групп мышц. Примерами сложного моторного тика могут быть встряхивание головой с одновременным пожиманием плечами, сгибание туловища, повторяющиеся замахи рукой или ногой, подпрыгивание, гримасы. К сложным моторным тикам относят также гиперкинезы, имитирующие символические движения - жесты, в том числе эхопраксию (повторение жестов других людей), копропраксию (воспроизведение неприличных, вульгарных жестов), жесты отвержения, непроизвольные прикосновения, принюхивание, бросание предметов и др.

Простые вокальные тики представляют собой неартикулированные звуки, непроизвольно издаваемые больными: например, покашливание, свист, фырканье, чавканье, хрюканье. **Сложные вокальные тики** - наиболее редкий вариант тиков, проявляющийся непроизвольно произносимыми или выкрикиваемыми словами или частями слов, изредка целыми фразами (вербализации). К сложным вокальным тикам относят эхоталию (повторение

только что сказанного кем-то слова или фразы), копролалию (непроизвольное произнесение непристойных ругательных слов), палилалию (непроизвольное повторение только что произнесенного самим больным слова, фразы или слога).

Моторным и вокальным тикам могут предшествовать сенсорные тики, которые представляют собой локализованные парестезии или ощущения дискомфорта; после тика эти ощущения на время исчезают. Примером может служить жжение в глазах, прежде чем они начинают мигать, напряжение мышц шеи перед подергиванием, появление заложенности носа перед сопением, заложенности горла перед криком, хрюканьем.

По распространенности тики могут быть локальными, множественными или генерализованными.

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра, критериям Исследовательской группы по классификации синдрома Туретта (1993), а также Руководству по диагностике и статистике психических расстройств (DSM IV), выделяют следующие нозологические формы первичных тиков: транзиторные тики (моторные и(или) вокальные), хронические моторные тики, хронические вокальные тики, синдром Туретта.

Транзиторные тики чаще бывают представлены одиночными моторными тиками (например, зажмуриванием или гримасничанием), реже множественными моторными тиками либо сочетание моторных тиков с вокальными. Крайне редко наблюдаются изолированные транзиторные вокальные тики. Основной признак этого варианта первичных тиков - стойкая спонтанная ремиссия не позже 1 года после их возникновения. Таким образом, диагностика транзиторных тиков может быть только ретроспективной. Кроме того, диагноз транзиторных тиков устанавливается лишь в том случае, когда гиперкинез сохранялся не менее 2 недель.

Хронические моторные или вокальные тики (но не их сочетание) проявляются в течение большей части дня, почти ежедневно или с

перерывами; общая продолжительность – более 1 года; начало тиков – до 18 лет; отсутствуют другие патологические состояния или заболевания.

Синдром Туретта представляет собой вариант первичных хронических тиков, сохраняющихся без длительных ремиссий в течение 1 года и более, при котором моторные и вокальные тики сопутствуют друг другу (не обязательно в одно и то же время). При синдроме Туретта тики появляются в возрасте до 21 года. У 96% пациентов они возникают до 11 лет (в среднем в 5–6 лет) и к 18 годам у большинства прекращаются. Если тики проявились в зрелом возрасте, необходимо исключить вторичные причины их развития: инфекции, травмы, нейроакантоцитоз, применение наркотических средств, нейролептиков. Кроме того, при синдроме Туретта более выражены сопутствующие когнитивные и поведенческие нарушения.

Диагностика. Хотя многообразие и динамичность осложняют диагностику тиков, в типичных случаях она редко вызывает затруднения. Но иногда встречаются диагностически сложные случаи, когда тики бывает нелегко отличить от миоклонии, хореи, дистонии, фокальных эпилептических припадков или психогенных гиперкинезов.

Для точной диагностики тиков необходимо знать их общие отличительные признаки, а также особенности их проявления в разных регионах тела.

1) Возможность временного (на несколько минут и более) подавления гиперкинеза усилием воли - одна из важнейших особенностей тиков, не характерная для психогенных гиперкинезов и большинства больных с миоклонией. Аналогичная способность свойственна и больным с акатизией и стереотипиями.

2) Императивный позыв к движению часто предшествует тиксу, но аналогичный феномен возможен также при акатизии, стереотипиях, синдроме беспокойных ног, пароксизмальной дискинезии, иногда дистонии.

3) Провоцирующие факторы. Произвольные движения обычно ослабляют тики, но усиливают миоклонию и дистонию. Отвлечение внимания

на выполнение умственных или физических действий (работа на компьютере, физическая активность, половой акт) обычно ослабляет тики, но усиливает позднюю дискинезию и не влияет либо усиливает миоклонию, хорею, дистонию. Волнение усиливает любой гиперкинез, но особенностью тиков является то, что они могут усиливаться и в состоянии расслабления после стресса, когда отпадает необходимость сдерживать их.

4) *Локализация.* Для тиков характерна первоначальная локализация в области лица с последующим распространением гиперкинеза в rostro-каудальном направлении.

5) *Возраст начала.* Тики могут начинаться практически в любом возрасте, но в подавляющем большинстве случаев дебютируют в довольно ограниченном возрастном диапазоне (4 - 10 лет). Эта особенность может быть полезной для дифференциальной диагностики, тем более, если учесть, что в этом возрасте реже дебютируют другие заболевания, вызывающие гиперкинез той же локализации (например, дистонический блефароспазм).

6) *Наличие вокализаций.*

Сложные моторные тики могут напоминать и стереотипии - координированные, но бесцельные движения, монотонно выполняемые в течение длительного времени в ущерб нормальной активности (например, раскачивание головой или туловищем, жевательные движения, потирание пальцами, сосание пальцев, кручение волос, вытирание носа и т.д.). В дифференциальной диагностике важно учитывать клинический контекст - стереотипии обычно возникают на фоне умственной отсталости, аутизма, врожденной слепоты и глухоты, невроза, шизофрении, а также у больных с поздней дискинезией.

Но особенно трудно отличить сложные моторные тики от компульсии - повторяющихся простых или сложных («ритуальных») действий, возникающих вследствие внутренней потребности, которую больной ощущает как иррациональную, но не способен ей противостоять. В отличие от тиков, компульсии обычно являются реализацией obsessions - иррациональных,

иногда нелепых навязчивых образов, мыслей или чувств, преследующих больного, и выполняются произвольно с осознанным намерением предотвратить нарастание тревоги и внутреннего дискомфорта или предупредить некое нежелательное событие. Компульсии проявляются действиями, связанными с очищением (например, навязчивое мытье рук), наведением идеального порядка, счетом и т.д.

Тиком иногда ошибочно называют доброкачественную лицевою миокимию - преходящие подергивания мимических мышц, чаще круговой мышцы глаза (с одной или двух сторон), возникающие у вполне здоровых лиц при переутомлении, волнении, повышенном потреблении кофе или курении и не требующие специфического лечения. Обычно проявления доброкачественной лицевой миокимии проходят в течение нескольких дней или недель, но в последующем могут появляться вновь.

Клиническая классификация тиков

Этиологическая категория	Основные нозологические формы
Первичные тики	Преходящие (транзиторные) тики; Хронические тики: Моторные Вокальные Синдром Туретта. Тики взрослых; Сенильные тики
Вторичные (симптоматические) тики	Перинатальная энцефалопатия и детский церебральный паралич; Побочное действие лекарственных средств; Инфекционные: Энцефалиты PANDAS-синдром Черепно-мозговая травма;

	Цереброваскулярные заболевания и васкулиты; Хромосомные аномалии Токсические/метаболические энцефалопатии
Тики при других дегенеративных заболеваниях ЦНС	Болезнь Гентингтона; Прогрессирующий надъядерный паралич; Идиопатическая дистония Нейроакантоцитоз; Нейродегенерации с накоплением железа; Первичная гиперэкplexия
Тики при психических болезнях	Шизофрения; Аутизм

Примечание:

§ 2.4. ХОРЕИЧЕСКИЕ ГИПЕРКИНЕЗЫ

Термин «хорея» происходит от греческого слова choreia, означающего «танец». Впервые в медицинском контексте его использовал алхимик Парацельс (1493 - 1541 гг.) при описании Chorea Sancti Viti (пляска святого Витта), которая, возможно, была эпидемическим вариантом истерической хореи у людей, впадавших в религиозный экстаз. Позднее Томас Сиденгам (Thomas Sydenham, 1624 - 1689 гг.) в процессе изучения пляски святого Витта выделил форму детской хореи, которая теперь носит его имя. В 1872 г. Джордж Гентингтон (George Huntington, 1850 - 1916) описал наследственный вариант хореи с дебютом во взрослом возрасте, сопровождающийся когнитивными и психическими нарушениями. Впоследствии это заболевание получило название «болезнь Гентингтона» (БГ) (в литературе нередко она также обозначается как «хорея Гентингтона»).

Хорея характеризуется сравнительно быстрыми, неритмичными, толчкообразными и некоординированными насильственными движениями, возникающие беспорядочно в различных частях тела. Гиперкинез чаще всего вовлекает дистальные отделы конечностей, мимические мышцы, иногда мышцы глотки, гортани, туловища. Насильственные движения напоминают гримасничанье, кривляние, нарочитые ужимки, танцевальные движения.

Для больных с хореическим гиперкинезом характерно нарушение моторного контроля и наличие «ингибиторных пауз» при произвольном мышечном сокращении, поэтому они не могут неподвижно удерживать выведенный из полости рта язык, постоянно импульсивно меняют позу, роняют предметы. Неспособность к поддержанию постоянной заданной позы является весьма ранним симптомом, способствующим выявлению минимально выраженных форм заболевания.

Хорея, как правило, усиливается при волнении, интенсивной умственной деятельности и перемене положения тела; в этих случаях нередко возникает настоящий «всплеск» непроизвольных движений, носящий

характер «двигательной», или «хореической бури». Попытка удержать гиперкинез усилием воли обычно удается лишь на несколько секунд и в конечном счете только усиливает следующий за этим двигательный пароксизм. Хореический гиперкинез уменьшается в состоянии покоя и полностью исчезает во сне.

По распространенности хореические гиперкинезы могут быть подразделены на гемисиндромы и генерализованные формы. Нозологическая классификация предполагает выделение двух основных групп гиперкинезов: 1) «первичные» хореические гиперкинезы, являющиеся ведущим клиническим проявлением ряда дегенеративных заболеваний ЦНС; 2) хореические гиперкинезы как один из симптомов воспалительных, цереброваскулярных, метаболических и иных системных заболеваний детского или взрослого возраста. Такое подразделение является достаточно условным, однако весьма удобным с практической точки зрения, позволяя акцентировать внимание на особенностях возникновения, течения и ряда других клинических характеристик гиперкинезов, относящихся к указанным группам; все это имеет большое значение в клинической диагностике соответствующих заболеваний.

Клиническая классификация хорей

Этиологическая категория	Основные нозологические формы
Первичная хорей	Болезнь Гентингтона; Наследственная доброкачественная хорей; Сенильная хорей; Идиопатический пароксизмальный хореоатетоз
Вторичная (симптоматическая) хорей	Лекарственная хорей; Малая хорей; Хорей беременных; Энцефалиты, цереброваскулярные заболевания, системная красная волчанка и

	антифосфолипидный синдром, хроническая печеночная энцефалопатия.
Хорея при других наследственных дегенеративных заболеваниях ЦНС	Хореоакантоцитоз; Спиноцеребеллярные атаксии; Нейродегенерации с накоплением железа; Атаксия-телеангиоэктазия; Семейная кальцификация базальных ганглиев; Гепатолентикулярная дегенерация; Болезнь Леша-Найхана; Нарушения обмена аминокислот (аминоацидурии), углеводов (галактоземия, мукополисахаридозы, муколипидозы), липидов (ганглиозидозы, сфинголипидоз, цероид-липофусциноз, лейкодистрофии); Митохондриальные энцефаломиопатии

§ 2.5. МИОКЛОНИЧЕСКИЕ ГИПЕРКИНЕЗЫ

Миоклония, или миоклонус (греч. myoclonus - мышечная судорога) представляет собой внезапные, отрывистые, очень короткие пароксизмы непроизвольного сокращения мышц конечностей, лица и туловища, источником которых является возбуждение в центральной нервной системе.

Миоклония относится к числу наиболее быстрых гиперкинезов у человека. Внешне миоклонические сокращения мышц выглядят как внезапный «удар тока», приводящий к вздрагиванию, неожиданному резкому подбрасыванию двигательного сегмента либо чрезвычайно быстрому перемещению части тела или конечности в пространстве.

В отличие от дистонических спазмов, миоклонические подергивания более кратковременны и не приводят к формированию сколько-нибудь стойких патологических поз. В отличие от хореи, миоклонии более отрывисты и дискретны; они не перетекают с одной мышечной группы на другую. В отличие от тиков, миоклонии не сопровождаются возникновением предшествующего императивного желания совершить определенное движение, в значительно меньшей степени могут быть задержаны усилием воли, но в большей степени нарушают повседневную активность.

Основные клинические типы миоклонии:

1. По распределению гиперкинеза выделяют четыре вида: фокальную, сегментарную, мультифокальную, генерализованную миоклонию.

Фокальная миоклония вовлекает только одну мышечную группу или несколько соседних мышц;

Сегментарная - смежные мышечные группы в одном из регионов тела;

Мультифокальная миоклония характерна одновременным вовлечением отдельных мышц или мышечных групп в различных регионах тела;

Генерализованная - характеризуется диффузным охватом мышечных групп.

2. По механизму возникновения различают:

- спонтанные миоклонии, возникающие в покое;
- рефлекторные миоклонии, возникающие при внезапном звуке, вспышке света, прикосновении, болевом раздражении или быстром растяжении мышцы;
- кинетические (акционные) миоклонии, возникающие только при произвольном движении.

3. По патофизиологическому механизму выделяют:

- позитивные миоклонии, связанные с мышечным сокращением;
- «негативные» миоклонии, вызванные кратковременным выключением мышечного тонуса.

Примером негативной миоклонии является астериксис (от греч. *asterigma* - без поддержки) - быстрые неритмичные колебательные движения конечностей или других частей тела, делающие невозможным удержание определенной позы и вызванные кратковременной атонией мышц, поддерживающих позу. Чтобы выявить астериксис, больного просят вытянуть руки и разогнуть кисти. Через некоторое время наступает быстрое сгибание кистей («кисть падает») и пальцев с последующим медленным их разгибанием. Это повторяется один или несколько раз в минуту. Причиной астериксиса особенно часто служат метаболические энцефалопатии (например, печеночная или уремическая), интоксикация антиконвульсантами. Односторонний астериксис наблюдается при повреждении таламуса, среднего мозга, лобной или теменной коры.

Негативный характер имеет и миоклония, вовлекающая аксиальную мускулатуру и проксимальные отделы конечностей и вызванная гипоксическим повреждением мозга (синдром Ланса–Адамса, см. ниже).

4. По локализации генерирующего очага выделяют: корковую, подкорковую, стволовую, сегментарную (спинальную) миоклонию.

Корковая миоклония может быть результатом эпилептического разряда группы корковых нейронов. Отличительными чертами миоклонии, генерируемой сенсомоторной корой, являются: рефлекторный и кинетический

характер, фокальное или мультифокальное распределение гиперкинеза, – преимущественное вовлечение дистальных отделов конечностей.

Подкорковая миоклония обычно проявляется только при движении (кинетическая миоклония), чаще всего вовлекает мышцы лица, шеи, верхних конечностей и нередко сочетается с дистонией.

Стволовая миоклония обычно бывает генерализованной и имеет преимущественно рефлекторный характер.

Сегментарная миоклония обычно вовлекает мышцы, иннервируемые одним или несколькими смежными уровнями ствола или соседними сегментами спинного мозга. Обычно она характеризуется спонтанными ритмичными мышечными сокращениями частотой 1–3/с, которые сохраняются во сне и не подвержены влиянию изменений позы или сенсорных стимулов.

5. Иногда выделяют также периферическую миоклонию, связанную с поражением корешков спинномозговых нервов, сплетений или периферических нервов.

6. По временному рисунку выделяют: неритмичную, ритмичную миоклонию, (миоритмию). Последняя напоминает тремор.

7. Отдельно рассматривают физиологическую миоклонию, к которой относят:

миоклонию сна - изолированные неритмичные миоклонические подергивания конечностей и туловища, возникающие при засыпании у большинства здоровых людей, особенно в детском возрасте (гипнагогическая, или гипническая миоклония).

миоклонию испуга - внезапные пароксизмы общего «вздрагивания», непроизвольной двигательной реакции защитного типа в ответ на неожиданные раздражители (резкий оклик, вспышка света, неожиданное прикосновение и т.п.). Такие миоклонии представляют собой проявление полисинаптического стартл-рефлекса, дуга которого замыкается на уровне четверохолмия. Стартл-рефлекс сопровождается физиологическими

вегетативными сдвигами - тахикардией, повышением артериального давления, кратковременным апноэ с последующим учащением дыхания. От физиологической миоклонии испуга следует отличать синдром *гиперэкплексии* - особое состояние, характеризующееся патологически усиленным стартл-рефлексом и неадекватно бурными, вычурными, размашистыми двигательными реакциями, подпрыгиванием, различными автоматизмами в ответ на внезапные сенсорные стимулы.

икота - повторяющиеся произвольные сокращения мускулатуры диафрагмы и гортани, обусловленные раздражением соответствующих центров нижних отделов ствола мозга, волокон блуждающего и диафрагмального нервов. Наиболее типичной причиной икоты является перерастяжение желудка, связанное с нарушением пищевого режима. Патологическая икота может быть обусловлена заболеваниями желудочно-кишечного тракта, средостения, перикарда, интоксикациями, а также поражением ствола головного мозга и гипоталамуса различной этиологии.

Клиническая классификация миоклоний

Этиологическая категория	Основные нозологические формы
Первичная миоклония	Эссенциальная миоклония; Ночная миоклония; Первичная гиперэкплексия; Первичная ретикулярная рефлекторная миоклония
Вторичная миоклония	Постгипоксическая миоклония (синдром Ланса-Адамса); Лекарственная миоклония; Миоклония при метаболических/токсических энцефалопатиях, черепно-мозговой травме, энцефалитах, заболеваниях спинного мозга (спинальная/проприоспинальная миоклония)

Миоклонии при других дегенеративных заболеваниях ЦНС	Прогрессирующая миоклоническая атаксия; Болезнь Крейтцфельдта-Якоба; Болезнь Альцгеймера; Болезнь Гентингтона; Мультисистемная атрофия; Кортикобазальная дегенерация
Эпилептическая миоклония	

§ 2.6. ДРУГИЕ ГИПЕРКИНЕЗЫ И РАССТРОЙСТВА ДВИЖЕНИЯ

Баллизм

Баллизм (греч. ballismos - подпрыгивание, бросание) характеризуется резкими, бросковыми, крупноамплитудными движениями в проксимальных отделах конечностей с вращательным компонентом.

Принимая во внимание определенное феноменологическое сходство баллистических двигательных толчков и хореических подергиваний, а также наблюдающуюся в ряде случаев комбинацию данных насильственных движений и их сходную клиническую динамику, некоторые авторы рассматривают баллизм как особую разновидность хореического гиперкинеза.

В большинстве случаев данный вид экстрапирамидного гиперкинеза бывает односторонним (гемибаллизм). При вовлечении обеих сторон, что бывает гораздо реже, говорят о парабаллизме. Возможно вовлечение в гиперкинез одной конечности (монобаллизм), а также генерализованная форма гиперкинеза (бибаллизм).

Наиболее частой причиной гемибаллизма является ишемический, реже геморрагический инсульт в контралатеральном полушарии мозга, затрагивающий область субталамического ядра. Возможно развитие гемибаллизма вследствие венозной ангиомы и артерио-венозной мальформации.

Баллизм характеризуется резкими размахистыми движениями, происходящими, главным образом, в плечевом и (реже) тазобедренном суставах. Несколько чаще в гиперкинез вовлекается левая сторона тела. Иногда мощные бросковые движения приводят к нарушению равновесия и падению больного, повреждению кожи и подкожных тканей. Больные не в состоянии самопроизвольно удерживать гиперкинез даже на короткое время. Как и при классической хоре, эмоциональное напряжение способствует усилению выраженности баллизма. Гиперкинез полностью исчезает во сне.

Более чем у половины больных наряду с баллистическими толчками конечностей наблюдаются гиперкинезы лицевой мускулатуры, часто сопровождающиеся расстройством речи и глотания; может отмечаться также вовлечение аксиальной мускулатуры туловища и шеи.

Фармакотерапия баллизма основывается на использовании блокаторов дофаминовых рецепторов из группы нейролептиков, механизм действия которого связывают с уменьшением высвобождения дофамина из пресинаптических терминалей.

Весьма часто назначение антидофаминовых препаратов имеет «драматический» эффект и приводит к заметному регрессу баллизма уже через 2 - 7 дней после начала лечения. У некоторых больных описано уменьшение выраженности гиперкинеза при назначении ГАМКергических препаратов - вальпроата натрия и прогабида.

Атетоз

Атетоз (греч. athetos - движущийся, меняющийся) представляет собой экстрапирамидный гиперкинез, характеризующийся постоянными медленными червеобразными движениями в дистальных отделах конечностей, шее, языке, мышцах лица. Эти движения обусловлены динамичными спазмами соответствующих мышечных групп, в связи с чем данный гиперкинез иногда называют подвижным спазмом (*spasmus mobilis*). По распространенности гиперкинеза выделяют гемиатетоз и генерализованный атетоз.

Атетоз «в чистом виде» в клинической практике встречается нечасто. При некоторых заболеваниях фазы распространенного атетоидного спазма бывают сравнительно кратковременными, напоминая хореиформные подергивания. В других случаях типичный генерализованный хореический гиперкинез сочетается с атетоидными судорогами в дистальных отделах конечностей. В таких ситуациях, когда четкая идентификация двигательного рисунка затруднена, гиперкинез обозначается термином хореоатетоз. Иногда фаза атетоидного спазма является пролонгированной, и соответствующие

мышечные группы продолжительное время остаются в состоянии сокращения; для обозначения такого гиперкинеза иногда используется термин атетоидная дистония. Таким образом, атетоз может рассматриваться как «промежуточная» - между хореей и дистонией - разновидность экстрапирамидного гиперкинеза.

Чаще всего атетоз является одним из симптомов распространенного поражения базальных ганглиев различной этиологии. Он может наблюдаться при ряде наследственных заболеваний нервной системы. В редких случаях атетоз может быть также проявлением воспалительных, аутоиммунных, травматических, токсических, метаболических, опухолевых поражений головного мозга.

Самостоятельное нозологическое значение имеет так называемый двойной атетоз. Двойной атетоз представляет собой достаточно хорошо изученную форму детского церебрального паралича и наблюдается, по данным ряда авторов, приблизительно у 5 - 25% детей с перинатальными повреждениями головного мозга.

Атетоз может быть односторонним или двусторонним. Атетоидные движения наблюдаются чаще всего в руке и выглядят как непрерывная последовательность сгибания, разгибания, отведения, приведения, медленного вращения пальцев и кисти, постоянное чередование различных вычурных поз дистального сегмента конечности. У больного могут наблюдаться мучительные, волнообразные судороги мышц языка и лица, разнообразные тонические гримасы, нарушается и становится нечленораздельной речь. Любые целенаправленные движения или неблагоприятные эмоциональные факторы приводят к усилению тонических мышечных сокращений. Во сне гиперкинез исчезает и возобновляется после пробуждения.

ГЛАВА 3. ДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

§ 3.1 ЭССЕНЦИАЛЬНЫЙ ТРЕМОР (ESSENTIAL TREMOR)

Эссенциальный тремор (наследственное идиопатическое дрожание, болезнь Минора) - наиболее распространенное наследственное заболевание экстрапирамидной системы, передающееся по аутосомно-доминантному типу.

Эпидемиология. Распространенность эссенциального тремора по данным различных исследователей составляет от 0,41% до 3,92% в общей популяции и существенно возрастает с возрастом. В отдельных этнических группах распространенность эссенциального тремора может быть выше, чем в общей популяции и достигать 7,3%.

Этиология. Факторами риска эссенциального тремора являются возраст, наследственность и этническая принадлежность.

Как известно, половина случаев эссенциального тремора возникает спорадически, а в другой половине случаев прослеживается наследственный анамнез с аутосомно-доминантным типом наследования с вариабельной экспрессивностью (степень выраженности) и неполной пенетрантностью (проявляемость) мутантного гена.

Патогенез. Современная концепция рассматривает ЭТ как “cerebellar tremor network disorder”. Эссенциальный тремор - хроническое прогрессирующее двигательное расстройство, в основе которого лежит патологическая осцилляторная активность вocerebellar-таламо-кортикальной системе. Существует несколько гипотез относительно механизмов возникновения тремора, в том числе нейродегенеративная гипотеза, гипотеза центральной осцилляторной сети, ГАМКергическая гипотеза и гипотеза воздействия бета-карболиновых алкалоидов.

ГАМКергическая гипотеза предполагает четыре основные стадии патогенеза заболевания: дегенерация ГАМКергических клеток Пуркинье в

коре мозжечка (стадия I), которая приводит к снижению ингибирования нейронов его глубоких ядер (стадия II), что в свою очередь вызывает их гиперактивность (стадия III), а следовательно, ритмическую активацию ядер таламуса и повышенную активность таламо-кортикального пути и соответственно моторной коры (стадия IV). В результате возникают альтернирующие или синхронные сокращения мышц-агонистов и мышц-антагонистов, что приводит к появлению дрожания.

Клиника. Большинство авторов рассматривает ЭТ как моносимптомное заболевание, единственным клиническим проявлением которого является дрожание. Для ЭТ наиболее характерным является мелко- или среднеамплитудное дрожание рук при нормальном мышечном тоне. Дрожание охватывает лучезапястные и пястнофаланговые суставы, представляя собой ритмично чередующиеся сокращения мышц-антагонистов (сгибатели-разгибатели кисти и пальцев). Почти у всех больных ЭТ дрожание рук отчетливо выражено при статическом напряжении, поддержании определенной позы (постуральный тремор). Он сохраняется, но не усиливается при удерживании их в положении среднефизиологического сгибания без опоры. Характерным для ЭТ является то, что дрожание сопровождает каждое целенаправленное движение (кинетический тремор), сохраняясь при приближении к цели (терминальный тремор).

Тремор рук у большинства больных появляется раньше дрожания любой другой локализации и у некоторых остается единственным симптомом заболевания от нескольких месяцев до нескольких лет. Практически у всех больных дрожание развивается исподволь, вначале появляясь лишь при волнении. Чаще оно появляется одновременно в обеих руках. Реже начинает дрожать одна рука, причем чаще - правая (у левшей - левая). Дрожание другой руки присоединяется с интервалом от нескольких месяцев до нескольких лет.

Тремор головы наблюдается у 50% больных. У некоторых больных ЭТ дебютирует дрожанием головы, остающимся изолированным на протяжении

нескольких лет, а в дальнейшем к нему присоединяется тремор рук или другой локализации.

Тремор мимических мышц наблюдается очень часто (60% больных). Многие больные сами отмечают дрожание губ, возникающее при улыбке, разговоре. Мимическое дрожание охватывает преимущественно оральную мускулатуру, но может быть и более распространенным - в виде мелких, неритмичных, быстрых подергиваний отдельных мышечных пучков, напоминающих миокимии.

Легкий тремор языка и век встречается очень часто. Тремор этой локализации не всегда можно рассматривать как диагностически значимый ввиду его слабой выраженности; он часто наблюдается у практически здоровых людей, а у больных неврозами выражен всегда отчетливо. У 25-30% больных ЭТ обращает на себя внимание своеобразный дрожащий тембр голоса. Дрожание голоса чаще встречается у больных среднего и пожилого возраста с давностью заболевания более 10 лет. Однако в 20% случаев оно отмечается уже в молодом возрасте (до 20 лет) при относительно небольшой длительности болезни (1-5 лет). Редко наблюдается дрожание диафрагмы, подтвержденное рентгенологически. Комбинация выраженного дрожания голосовых связок, губ, языка и диафрагмы приводит к очень своеобразным изменениям речи и ритма дыхания.

В зависимости от возраста манифестации заболевания выделяют: детскую, юношескую формы, форма зрелого возраста (пресенильный и сенильный варианты). В зависимости от неврологического синдрома различают 1) классическую (моносимптомную), характеризующаяся только дрожанием и составляющая 59,7% всех случаев болезни; 2) две атипичные формы - экстрапирамидная и кинетическая, встречающиеся соответственно в 25,9% и 14,4% случаев.

Экстрапирамидная форма характеризуется тем, что у больных, наряду с дрожанием, могут быть нерезко выражены другие экстрапирамидные симптомы: спастическая кривошея (24,5%), писчий спазм (14,2%), небольшое

повышение мышечного тонуса по пластическому типу. При атипичной кинетической форме тремор, как правило, имеет более высокую амплитуду, чем при классической форме, сопровождается более выраженным интенционным компонентом, иногда легким адиодохокинезом и дисметрией.

Дифференциальная диагностика.

При проведении дифференциальной диагностики с паркинсонизмом следует учитывать, что мышечный тонус у больных ЭТ, как правило, не изменен и лишь изредка бывает незначительно повышен. Это повышение, однако, никогда не достигает степени ригидности, характерной для больных паркинсонизмом. Осанка и походка у больных с наследственным дрожанием не изменены, у них отсутствуют акинезия, гипомимия, гиперсаливация, типичные для паркинсонизма. Дрожание при этих двух заболеваниях также различно по своему характеру. Если для ЭТ типично дрожание напряжения и движения, сопровождающее каждое целенаправленное действие (постуральный и кинетический тремор) и усиливающееся при приближении к цели (интенционный тремор), то для паркинсонизма характерно дрожание покоя, не типичное для ЭТ. Напротив, при целенаправленных движениях у больных паркинсонизмом чаще можно наблюдать подавление тремора.

Важными для дифференциальной диагностики ЭТ и БП (особенно в ранней стадии болезни) являются некоторые фармакологические пробы. Положительный эффект при применении препаратов леводопы подтверждает диагноз БП; напротив, у больных БП отсутствует характерное для ЭТ уменьшение выраженности тремора при приеме алкоголя (отрицательная алкогольная проба).

Особенно важна дифференциальная диагностика между детскими и юношескими формами ЭТ и гепатолентикулярной дегенерацией (ГЛД), чаще всего дебютирующей дрожанием. Особое внимание следует обратить на результаты исследования печени, свертывающей системы крови, а также учитывать изменения психики в виде интеллектуальных нарушений, протекающих на фоне эйфории, что весьма характерно даже для ранних

стадий ГЛД и не типично для больных ЭТ. Важнейшее значение имеют результаты исследования обмена меди, специфические нарушения которого (высокий уровень меди в моче, низкое содержание церулоплазмينا сыворотки, роговичное кольцо Кайзера - Флейшера или его фрагменты, выявляемые с помощью щелевой лампы) патогномоничны для ГЛД и никогда не встречаются при ЭТ.

Тиреотоксический тремор бывает очень похож на эссенциальный. По сравнению с ЭТ, он обычно характеризуется меньшей амплитудой и большей частотой. Решающим для диагностики представляется выявление развернутого симптомокомплекса или отдельных проявлений, типичных для тиреотоксикоза (увеличение щитовидной железы с повышением ее функции, характерные глазные симптомы, похудание, тахикардия, бессонница, резко выраженные вегетативные нарушения симпатно-адреналового типа, характерные изменения гормонального профиля).

Лечение

Цель лечения ЭТ состоит в том, чтобы минимизировать функциональные ограничения, связанные с тремором, уменьшить социальную дезадаптацию. Выбор лечения основывается на потребностях пациента, выраженности тремора, сопутствующей патологии, ранее проводимой терапии. Терапия может включать методы физического воздействия, поведенческие психотерапевтические вмешательства, изменение образа жизни, медикаментозное и хирургическое лечение. Терапия эссенциального тремора является симптоматической, она не приводит к излечению, не предотвращает и не замедляет темп прогрессирования заболевания.

К препаратам первого выбора (уровень доказательности А) относят β -блокатор пропранолол и антиконвульсант примидон.

Пропранолол - неселективный блокатор β -адренорецепторов, преимущественно действующий на постуральный и кинетический тремор рук. По результатам контролируемых исследований, средняя эффективная доза препарата составляла 185 мг/сут. Пропранолол эффективен примерно у 75%

больных, однако только у небольшой части из них он способен полностью или почти полностью подавить тремор. Относительными противопоказаниями к его назначению являются: сердечная недостаточность (в фазе декомпенсации или субкомпенсации), атриовентрикулярная блокада 2 - 3-й степени, тяжелая бронхиальная астма, инсулинзависимый сахарный диабет. У значительной части больных, особенно пожилых, из-за побочного действия дозу препарата не удастся поднять до эффективной. Механизм антитреморного действия пропранолола может быть связан как с периферическим действием (на β_2 -адренорецепторы мышц), так и с центральным действием препарата (возможно, с усилением ГАМКергической передачи).

Примидон - антиконвульсант из группы барбитуратов, который, как и пропранолол, уменьшает амплитуду постурального и кинетического тремора рук примерно на 50%. Диапазон эффективных дозировок: от 125 до 500 мг/сут. Средняя терапевтическая доза составляет 482 мг/сут. Нежелательные явления чаще отмечались при иницировании лечения и были представлены сонливостью, усталостью, тошнотой, рвотой, атаксией, головокружением. Механизм антитреморного эффекта примидона, по-видимому, связан с действием самого препарата, а не его метаболитов. Возможна комбинация пропранолола и примидона, которая эффективна у части больных, недостаточно реагирующих на монотерапию каждым из препаратов.

К препаратам второго выбора (уровень доказательности В) относят алпразолам, соталол, атенолол, габапентин, топирамат.

Алпразолам - высокопотенциальный бензодиазепин короткого действия, уменьшающий тремор конечностей на 25—34%. Терапевтическая доза - 0,125-3 мг/сут в 2—4 приема.

Соталол - неселективный блокатор β -адренорецепторов, наиболее близкий по механизму действия к пропранололу, уменьшает амплитуду дрожания конечностей на 28%.

Атенолол - селективный β_1 -адреноблокатор, эффективен в дозе 50 - 150 мг/сут, однако антитреморный эффект у него ниже, чем у неселективных β -адреноблокаторов.

Топирамат - антиконвульсант, блокирующий натриевые каналы и потенцирующий ГАМК-активность. По данным нескольких плацебо-контролируемых исследований, выявлено, что препарат в дозировке до 400 мг/сут уменьшает тремор в среднем на 20%. Практика показывает, что при применении топирамата у $\frac{1}{2}$ пациентов возникают нежелательные явления (потеря массы тела, парестезии, желчнокаменная болезнь, нарушение внимания), препятствующие достижению эффективной дозы препарата.

В качестве средств второго выбора при треморе конечностей могут быть применены β -блокатор надолол, антагонист кальция нимодипин или антиконвульсант зонизамид.

Ортостатический тремор

Первичный ортостатический тремор (ОТ) - редкое спорадическое заболевание. Клинически ОТ характеризуется субъективным ощущением неустойчивости в положении стоя, а иногда и ощущением слабости в ногах, уменьшающимися при ходьбе или облачивании о стену или мебель. В положении сидя или лежа дискомфорт практически никогда не возникает.

В некоторых случаях больные могут не предъявлять жалоб на собственно тремор ног либо тремор беспокоит их в меньшей степени, чем неустойчивость. Ощущение неустойчивости нередко бывает настолько интенсивным, что пациенты испытывают страх падения в положении стоя, ищут опору, переминаются с ноги на ногу или ходят. Несмотря на это, падения встречаются редко и нехарактерны для изолированного первичного ОТ. Тремор ног имеет очень низкую амплитуду и при осмотре может быть практически невидимым. Нередко такой тремор можно обнаружить лишь при пальпации или аускультации мышц (характерный звук, напоминающий шум от пропеллера вертолета). У большинства пациентов в положении стоя может выявляться также низкоамплитудный постуральный тремор рук.

Указанные особенности (жалобы больных на выраженную неустойчивость при отсутствии очаговой неврологической симптоматики и практически невидимом при осмотре треморе ног) приводят к тому, что без проведения электромиографии (ЭМГ) ОТ диагностируется с большим трудом и нередко расценивается как психогенное двигательное расстройство. К электрофизиологическим характеристикам ОТ относится, в частности, высокая частота треморной активности мышц, составляющая 13–18 Гц. Этот паттерн ЭМГ-активности возникает в вертикальном положении тела, а у некоторых пациентов и в горизонтальном при тонической нагрузке на мышцы ног, причем частота тремора не изменяется в зависимости от положения тела или нагрузки. Еще одна уникальная характеристика ОТ заключается в том, что высокочастотный ЭМГ-паттерн высококогерентен практически во всей произвольной мускулатуре тела.

Лечение

Эффективного лечения ОТ на сегодняшний день не существует. Эффективные лекарства включают бензодиазепины (клоназепам), противосудорожные препараты (габапентин) и, возможно, бета-блокаторы (пропранолол). Реакция на лечение может быть слабой или со временем ослабевать, а побочные эффекты могут ограничивать суточные дозы. Хирургическое лечение, описанное в ограниченном числе случаев рефрактерности к медикаментозной терапии, включает глубокую стимуляцию мозга, которая показала (переменное) улучшение способности стоять неподвижно, возможно, уменьшающееся с течением времени, и побочные эффекты. Двусторонняя стимуляция спинного мозга улучшила способность стоять у большинства пациентов, но у некоторых не дала эффекта. Помощь могут оказать физические приспособления (переносной/высокий табурет), тренировка мышечной силы, физическая подготовка, медицинская справка и брошюра/листовка для пациента.

Первичный писчий тремор (primary writing tremor) - редкое фокальное двигательное расстройство, при котором тремор появляется

исключительно или преимущественно во время письма и практически отсутствует в покое и при других целенаправленных движениях.

Выделяют два клинических варианта: Тип I (task-specific) - тремор возникает только во время письма и тип II (position-specific) - тремор появляется при принятии позы письма, даже без выполнения движений.

Этиология. Первичный писчий тремор относится к идиопатическим двигательным расстройствам. На сегодняшний день единичной доказанной причины не установлено. Основными этиологическими факторами считается: наследственная предрасположенность; хроническая профессиональная нагрузка и психоэмоциональные факторы.

Клиника. Основной клинический симптом тремор руки, возникающий при письме с частотой 5 - 7 Гц, преимущественно в ведущей руке, кинетический или постуральный.

Диагностика. Первичный писчий тремор - диагноз исключения. МРТ проводится для исключения структурной патологии.

§ 3.2 ПЕРВИЧНАЯ ГЕНЕРАЛИЗОВАННАЯ ДИСТОНИЯ

Согласно классификации Movement Disorder Society (2013), первичная генерализованная дистония относится к изолированным дистониям, при которых дистония является ведущим и единственным клиническим проявлением. По распределению мышечного вовлечения ПГД относится к генерализованным формам, а по возрасту дебюта - преимущественно к дистониям с ранним началом.

Этиология и генетика

Основу этиологии ПГД составляют наследственные мутации. К настоящему моменту описано более 20 форм дистонии с четким менделевским наследованием. Генетические локусы наследственных форм дистонии обозначаются аббревиатурой DYT, которой присваивается порядковый номер в соответствии с хронологической последовательностью описания конкретной формы заболевания. Согласно представленным выше принципам классификации дистонии к первичным дистониям отнесены 11 наследственных форм (DYT1, DYT2, DYT4, DYT6, DYT7, DYT13, DYT17, DYT21, DYT23, DYT24, DYT25); к дистонии-плюс - 7 форм (DYT5, DYT11, DYT12, DYT15, DYT16, TH, SPR) и к пароксизмальным дистоническим синдромам - 4 формы (DYT8, DYT9/DYT18, DYT10/DYT19, DYT20), а форму DYT3 рассматривают как отдельный гередодегенеративный дистонический синдром. Наиболее изученной из которых является мутация гена TOR1A (DYT1). Данный ген кодирует белок торсин А, участвующий в регуляции внутриклеточного транспорта и функционирования эндоплазматического ретикулума. Тип наследования - аутосомно-доминантный с неполной пенетрантностью.

Патогенез первичной генерализованной дистонии связан с дисфункцией базально-глиональных сетей и нарушением моторного контроля. Ключевыми механизмами считаются дефицит тормозных ГАМК-ергических влияний, патологическая нейропластичность и расстройство сенсомоторной

интеграции. Функциональная нейровизуализация выявляет аномалии активности в таламо-кортикальных путях при отсутствии структурных повреждений.

Клиника и диагностика.

Заболевание дебютирует в детском или подростковом возрасте, чаще с дистонии стопы или нижней конечности, с последующим генерализованным распространением. Клинически характерны торсионные движения, устойчивые патологические позы, усиление симптоматики при движении и эмоциональном напряжении. Во сне дистонические проявления уменьшаются или исчезают.

Диагноз ПГД является сложной задачей в связи с выраженным клиническим полиморфизмом и гетерогенностью, а также существованием разнообразных фенотипов. Несмотря на эти сложности, знание особенностей клиники, течения, данных лабораторных методов исследования, генетических закономерностей ПГД позволяет в большинстве случаев поставить диагноз, в пользу которого свидетельствуют:

- 1) начало болезни в детском и подростковом возрасте;
- 2) постепенное развитие гиперкинеза вне связи с какой-либо причиной;
- 3) появление изменений тонуса и характерных гиперкинезов в ноге, реже в руке, с медленной постепенной генерализацией симптомов;
- 4) отсутствие признаков поражения иных систем ЦНС (пирамидной, мозжечковой и т.д.);
- 5) отсутствие очаговых изменений при КТ и МРТ;
- 6) наличие в семье повторных случаев, в том числе стертых форм;
- 8) данные молекулярно-генетического исследования, делающие диагноз ПГД несомненным.

Дистония – плюс синдромы.

При дистонии-плюс дистония сочетается с другим двигательным расстройством, например миоклонусом или паркинсонизмом. Признаков нейродегенерации не наблюдается.

Дофа-чувствительная дистония (синдром Сегавы, DYT5/DYT14-форма). Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу, локус картирован на хромосоме 14q22.2. Фенотипически для синдрома Сегавы характерны ранний (в среднем – 6 лет) дебют с первоначальным вовлечением ног, дистония конечностей и туловища, суточная вариабельность симптомов (улучшение состояния после сна), драматическое улучшение на фоне малых доз леводопы и отсутствие леводопа-индуцированных осложнений на фоне многолетней терапии. Клинические проявления также могут включать паркинсонизм, вовлечение краниальной мускулатуры, гиперрефлексию, спастичность, сколиоз, психиатрические нарушения, генерализованную гипотонию с проксимальной мышечной слабостью и др. Эта форма дофа-чувствительной дистонии вызывается мутациями гена GCH1. Пенетрантность гена составляет 35–40%. У пациентов обнаруживается значительное (<20%) снижение уровня активности данного фермента, а весь последующий биохимический каскад в нигральных нейронах может быть эффективно восстановлен при введении предшественника дофамина – леводопы.

Дистония-паркинсонизм с острым началом (DYT12 – форма): представляет собой аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся внезапным появлением дизартрии, дисфагии, дистонических спазмов, брадикинезии и постуральной неустойчивости. Симптомы нарастают обычно на протяжении нескольких часов, дней или недель, без последующего существенного прогрессирования неврологической симптоматики. У отдельных больных в течение ряда лет может наблюдаться негрубо выраженная постоянная дистония конечностей, после чего отмечается характерное острое появление других симптомов заболевания.

Алкоголь-чувствительная миоклонус-дистония (DYT11 – форма). Миоклонус-дистония – редкое непрогрессирующее аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся манифестацией в детском возрасте миоклонического гиперкинеза в сочетании с дистонией мышц шеи, рук и лица, а также уменьшением выраженности симптомов после приема алкоголя.

Клинические проявления могут включать также аномалии костного скелета, лицевую дизморфию, задержку психомоторного развития, сосудистые мальформации, депрессию, тревожность, панические атаки, обсессивно-компульсивные поведенческие расстройства. Локус DYT11 картирован на хромосоме 7q21.3; причина заболевания – мутации в гене SGCE (ε-саркогликан), их к настоящему моменту описано более 50.

Пароксизмальная дистония.

Пароксизмальные дистонии характеризуется кратковременными гиперкинезами и изменениями позы тела, чаще по гемитипу, но иногда и двусторонними, протекающими при ясном сознании.

Пароксизмальная некинезиогенная дискинезия (DYT8 – форма).

Клиническая картина характеризуется началом в детском (подростковом) возрасте, появлением приступов сложных непроизвольных генерализованных движений (хореи, баллизма, атетоза, дистонии), которые обычно провоцируются приемом алкоголя или кофе и возникают в покое. В типичных случаях приступ начинается как гемидистония, но постепенно гиперкинез охватывает все конечности, туловище, шею и речевую мускулатуру. Сознание в момент приступа остается сохранным (как и при всех остальных формах пароксизмальных дискинезий). Приступы длятся от нескольких минут до нескольких часов и нередко сопровождаются аурой (парестезии), частота их возникновения – от нескольких раз в день до нескольких раз в год. Тип наследования аутосомно-доминантный. Локус картирован на хромосоме 2q35.

Пароксизмальная кинезиогенная дискинезия (DYT10/DYT19 – форма). Заболевание дебютирует в детском или подростковом возрасте. Клиническая картина болезни характеризуется короткими (секунды или минуты) и частыми (до 100 эпизодов в сутки) приступами дистонических или хореоформных гиперкинезов, провоцируемых внезапными движениями. Наследуется по аутосомно-доминантному типу. Локус картирован на хромосоме 16p12-q12.

Х - сцепленная дистония – паркинсонизм (синдром Lubag, DYT3 - форма). Относится к гередегенеративным дистоническим синдромам. Данное заболевание эндемично для Филиппин, мужчины болеют чаще женщин в силу характера наследования. Заболевание начинается на 2 - 4-м десятилетии жизни с фокальных дистонических гиперкинезов лица, оромандибулярной мускулатуры, шеи, туловища, конечностей, с постепенным развитием генерализованной формы дистонии. В некоторых случаях дистоническим проявлениям может предшествовать тремор. По мере прогрессирования болезни постепенно присоединяется синдром паркинсонизма, практически не реагирующий на применение леводопысодержащих препаратов. Секционный материал в двух случаях DYT3 продемонстрировал гибель нейронов и астроцитоз в области скорлупы и хвостатого ядра. Наличие клеточной гибели как патоморфологической основы заболевания позволяет выделить этот дистонический синдром в совершенно особую группу и противопоставить его остальным формам первичной дистонии, являющимся не нейродегенеративными, а скорее нейрофункциональными расстройствами. Тип наследования болезни – Х-сцепленный рецессивный, локус картирован на хромосоме Xq13.1.

Блефароспазм

Краниальная дистония – одна из форм сегментарной дистонии, при которой в патологический процесс вовлекаются мышцы лица. Это заболевание часто не диагностируется, особенно у пожилых пациентов, возможно, в связи с тем, что оно может протекать без грубых нарушений и не вызывать значимой инвалидизации, ограничиваясь лишь эстетическим дефектом.

Среди форм краниальной дистонии – блефароспазм, оромандибулярная дистония, тризм, ларингеальная дистония, спастическая дисфагия, лингвальная дистония и их сочетания. Нередко заболевание, начинаясь в одной группе мышц, распространяется на другие. Впервые блефароспазм и иные формы краниальной дистонии описал в 1887 г. американский врач Н.С. Wood.

В 1910 г. французский невролог Н. Meige сообщил о 10 пациентах с двусторонними сокращениями мышц лица и назвал это состояние «срединный лицевой спазм». Поскольку гиперкинезы могут самостоятельно уменьшаться и исчезают во время сна, Н. Meige пришел к выводу, что они носят психогенный характер. В 1972 г. G. Paulson привел 3 случая сочетания блефароспазма и оромандибулярной дистонии и назвал его «синдром Мейжа». В 1976 г. D. Marsden для обозначения синдрома блефароспазма и оромандибулярных гиперкинезов предложил термин «синдром Брейгеля», обратив внимание на патологическое выражение лица, изображенного на картине Питера Брейгеля-старшего «Зевака». С тех пор в литературе начали применяться два эпонимических обозначения.

Этиология. Термин «первичная дистония» объединяет варианты как с наследственной этиологией, так и с генетической предрасположенностью. Блефароспазм и сегментарная краниоцервикальная дистония определенно имеют генетическую детерминированность. По данным ряда исследователей, у 10% пациентов с блефароспазмом и другими формами краниоцервикальной дистонии есть родственники первой или второй линии родства с подобным проявлением. Клинико-генетические корреляции показали возможность



Рис.3 Питер Брейгель старший «Зевака»

формирования краниоцервикальной локализации дистонии при различных DYT-мутациях. Сегментарная краниоцервикальная дистония чаще всего является фенотипическим проявлением мутации DYT6, реже DYT7, DYT13. Возможна этническая специфичность в формировании риска и модификации

клинического фенотипа краниоцервикальной дистонии. Сегментарная краниоцервикальная дистония может быть одним из симптомов дегенеративного заболевания наследственного или спорадического характера, например одной из форм спиноцеребеллярной дегенерации, прогрессирующего надъядерного паралича. Нередко сегментарная краниоцервикальная дистония является следствием медикаментозной блокады дофаминовых рецепторов, инфаркта базальных ядер и других причин.

Клиника. Наиболее часто краниальная дистония манифестирует с блефароспазма и лишь спустя несколько лет присоединяется дистония мышц орального полюса. Приблизительно у четверти пациентов отмечается одностороннее начало, затем заболевание распространяется на второй глаз.

В клинической практике наблюдаются следующие варианты блефароспазма: 1) учащенное моргание – у 10% больных; 2) эпизоды зажмуривания в виде частых кратковременных ритмичных спазмов круговых мышц глаз – у 17%; 3) эпизоды длительного зажмуривания глаз – у 46%; 4) эпизоды частых ритмичных спазмов круговых мышц глаз в сочетании с отдельными подергиваниями век – у 7%; 5) закрывание глаз, называемое больными “опусканием век”, – у 20%.

Для блефароспазма характерны корригирующие жесты (особенно на ранних стадиях болезни) и парадоксальные кинезии, отличающиеся большим разнообразием. Блефароспазм способен прекращаться при определенной деятельности, чаще всего во время тех или иных движений рта (разговор, жевание, сосание, курение и т.д.), после ночного сна, приема алкоголя, в темноте, при прикрывании одного глаза и, особенно, обоих глаз.

Изолированный блефароспазм наблюдается приблизительно у 40% больных. В остальных случаях блефароспазм сочетается с проявлениями дистонии в нижней половине лица, что объединяется под термином “краниальная дистония”. При присоединении оромандибулярной дистонии в гиперкинез вовлекаются круговая мышца рта, мышцы языка, диафрагмы рта,

щек, жевательные, шейные и даже дыхательные мышцы. Вовлечение шейной мускулатуры может проявляться сгибанием головы вперед (антероколлис) вследствие синхронного сокращения кивательных мышц во время блефароспазма.

Оромандибулярная дистония отличается крайним разнообразием своих проявлений, но в типичных случаях приобретает вид одного из трех вариантов:

1) спазм мышц, закрывающих рот и сжимающих челюсти (дистонический тризм);

2) спазм мышц, открывающих рот (классический вариант, изображенный на известной картине Брейгеля «Зевака»), когда больной испытывает постоянное насильственное открывание рта;

3) постоянный тризм с боковыми толчкообразными движениями нижней челюсти, бруксизмом и гипертрофией жевательных мышц.

Оромандибулярная дистония нередко носит асимметричный характер и сопровождается затруднениями глотания, жевания и артикуляции (спастическая дисфония и дисфагия).

При редко встречающемся одностороннем или резко асимметричном дистоническом блефароспазме бывает труден дифференциальный диагноз с лицевым гемиспазмом, при котором гиперкинез первоначально может вовлекать круговую мышцу глаза. Лишь по мере развития заболевания в гемиспазм начинают вовлекаться другие мышцы, иннервируемые лицевым нервом. Общим при этих разных заболеваниях (краниальная дистония — заболевание экстрапирамидной системы, лицевой гемиспазм — результат частичной компрессии периферического ствола лицевого нерва) является феномен блефароспазма, которому при краниальной дистонии свойственна динамичность (наличие корригирующих жестов, парадоксальных кинезий, улучшение после сна и т.д.), тогда как при лицевом гемиспазме динамичность гиперкинеза сведена к минимуму. Лицевой гемиспазм может даже сохраняться во сне, хотя эмоциональные и механические стимулы

(произвольное зажмуривание, жевание, речь, оскал, произвольный тризм и т.д.) могут иногда усилить или спровоцировать пароксизм гемиспазма.

Лечение. Несмотря на прогресс в изучении патогенетических основ дистонии, лечение заболевания остается симптоматическим. Терапия дистонии включает три направления: пероральные лекарственные средства, ботулинотерапия и хирургическое лечение. При выборе методики учитывают возраст пациента, этиологию гиперкинеза, распространенность и тяжесть симптоматики, влияние на повседневную активность и качество жизни.

Ботулинотерапия относится к первой линии лечения дистонии благодаря высокой эффективности и безопасности по сравнению с другими методами.

Пероральные препараты для лечения синдрома Мейжа применяются, как правило, в качестве дополнительной терапии при недостаточном эффекте ботулинотерапии. Используется несколько групп препаратов: антихолинергические средства, бензодиазепины, леводопа, нейролептики, блокаторы дофаминовых рецепторов, агонисты гамма-аминомасляных рецепторов и атипичные антипсихотические препараты.

Эффективность лечения этими препаратами невысока, данных в пользу применения многих из них недостаточно. Наиболее часто используют антихолинергические препараты и клоназепам для лечения блефароспазма.

Показаниями к хирургическому лечению являются нечувствительность к пероральным лекарственным препаратам и ботулотоксину, а также выраженное влияние гиперкинеза на повседневную активность и качество жизни. Использувавшиеся ранее таламотомия и палидотомия в настоящее время вытеснены новым методом – глубокой стимуляцией мозга (Deep Brain Stimulation, DBS).

§ 3.3 СИНДРОМ ТУРЕТТА (*TOURETTE'S SYNDROME*)

Синдром Туретта (СТ) - прогрессирующее заболевание экстрапирамидной системы, характеризующееся разнообразными по своей продолжительности и течению моторными и вокальными тиками, а также нарушениями поведения.

История. Первая публикация синдрома принадлежит французскому клиницисту J. Itard (1825). Автор привел описание больной, у которой в семилетнем возрасте появились тики, а затем вскрикивания и бранные выражения. Больную мучило непреодолимое желание выкрикивать бранные слова на людях. Клинические проявления болезни у больной были необычными и не укладывались в известные в те времена нозологические формы, но тем не менее J. Itard не считал, что наблюдавшийся им случай является новой нозологической формой болезни и рассматривал его как одну из форм тонических судорог. В 1885 г. Жиль де ла Туретт (Gilles de la Tourette) целенаправленно стал изучать разнообразные патологические состояния, сопровождающиеся насильственными движениями. В 1884 г., работая в клинике Ж. Шарко в Salpetriere, Туретт опубликовал работу, основанную на собственных наблюдениях и посвященную изучению явлений эхолалии и копролалии. Он обнаружил своеобразное заболевание, при котором главными симптомами являлись некоординированные подергивания мышц, странные выкрики, эхолалия и копролалия. Жиль де ла Туретт обратил внимание на то, что заболевание манифестирует преимущественно в детском и юношеском возрасте и характеризуется волнообразным и вместе с тем прогрессирующим течением. Ж. Шарко предложил назвать это заболевание, ранее именовавшееся "tic convulsif", именем своего ученика - синдромом Жиль де ла Туретта.

Эпидемиология. Частота встречаемости болезни у лиц мужского пола значительно выше, чем у девочек и женщин - 4:1. Сведения о распространенности СТ в популяции весьма противоречивы, что в

значительной мере связано с различными подходами к оценке эпидемиологических показателей. Оценка распространенности среди населения варьирует от 0,1 до 3,8 %, с указанием на среднюю частоту показателя - приблизительно 0,3 %.

Этиология и патогенез. Несмотря на то, что первая публикация с описанием случаев этого заболевания датируется 1825 годом, этиология и патогенез заболевания и сегодня во многом остаются неясными. В настоящее время исследования в этой области продолжают в направлении поиска генетических маркеров заболевания и выявления морфофункциональных нарушений в центральной нервной системе, а также определения роли коморбидных факторов в развитии и течении СТ.

Несмотря на довольно веские факты, говорящие о генетической детерминированности, попытки картировать ген либо гены, ответственные за развитие синдрома, до настоящего времени оказались безуспешными. Ведется поиск возможного сцепления гена синдрома Туретта с D1 и D2 дофаминовыми рецепторами. Но пока не получено убедительных доказательств, подтверждающих возможность подобного сцепления.

К настоящему времени сформулирован ряд концепций, рассматривающих патогенез синдрома Туретта с позиций нарушений либо нейротрансмиттерной, либо медиаторной функций. Одной из наиболее популярных является дофаминергическая гипотеза патогенеза. Дофамин является главным медиатором и нейротрансмиттером, так или иначе связанным с «запуском» двигательных и поведенческих нарушений при СТ. Дофаминергическая гипотеза базируется на предположении о том, что при синдроме Туретта имеет место либо увеличенная продукция дофамина, либо повышенная чувствительность рецепторов к нему.

Клиника.

Критериями диагноза СТ, согласно проекту Американской ассоциации являются:

✓ В течение болезни в какой-то момент времени наблюдались как множественные моторные, так и 1 или более вокальных тиков, хотя не обязательно одновременно.

✓ Частота тиков может то усиливаться, то ослабевать, но они сохраняются более 1 года с момента первого появления тика.

✓ Начало заболевания до 18 лет.

✓ Нарушение не вызвано прямым физиологическим воздействием вещества или общим заболеванием.

Из критериев диагноза СТ следует, что основными симптомами являются тики. В связи с тем, что тики характеризуются значительным полиморфизмом клинических проявлений и встречаются при многих заболеваниях и патологических состояниях, при клинической оценке тиков необходимо с точностью учитывать все особенности их феноменологии.

СТ, как правило, дебютирует с простых тиков в верхней половине тела, чаще всего с моргания и зажмуривания, реже с движений головой или плечами. Первоначально тики носят преходящий характер, но затем становятся постоянными. У каждого больного имеется индивидуальный репертуар тиков, который со временем меняется: появляются новые тики, тогда как старые могут сохраняться или исчезать. На место морганий и гримасничанья часто приходят шмыганье носом и покашливание, а в более позднем возрасте - движения головы и плечами.

Одновременно происходит усложнение структуры тиков: к простым моторным тикам присоединяются вокальные и сложные моторные тики.

Сложные моторные тики характеризуются прерывистыми движениями, протекающими либо по типу кластерных атак, либо в виде координированных действий. К сложным моторным тикам относятся гримасы, подпрыгивания, касание частей тела, людей или предметов, обнюхивание предметов, «отбрасывание» головы. Иногда встречаются тики с самоповреждением - удары головой, прикусывание губ, надавливания на глазные яблоки. Другими проявлениями сложных моторных тиков являются эхопраксия - имитация

жестов и движений других людей и копропраксия - оскорбительные жесты. Сложные моторные тики нередко носят «принудительный» характер и сопровождаются ощущением серьезного дискомфорта. Пациенты часто скрывают непроизвольный характер тиков добавлением произвольного движения, например тик «отбрасывания» головы произвольным движением приглаживания волос.

Вокальные тики так же разнообразны, как и моторные, и делятся на простые и сложные. К простым вокальным тикам относятся бессмысленные звуки и шумы - кашель, фыркание, бульканье, щелканье, свист, шипение, звуки сосания и др. Сложные вокальные тики заключаются в произношении слов, фраз и предложений, которые имеют определенный смысл.

Копролалия - одно из наиболее тягостных для больных проявление СТ, приводящее к их социальной изоляции и в прошлом считавшееся одним из основных диагностических критериев заболевания, отмечается лишь у небольшой части больных. К тому же у большинства из них она бывает легко выраженной.

Моторные и вокальные тики при синдроме Туретта, как правило, сочетаются с нарушениями поведения и трудностями обучения, вызванными главным образом сопутствующим синдромом дефицита внимания. Наиболее частыми поведенческими нарушениями являются:

1. Обсессивно-компульсивный синдром (синдром навязчивых мыслей и принудительных действий):

Навязчивые мысли определяются как мысли и образы, вмешивающиеся в сознание человека. Они являются непроизвольными и неприятными. Типичными навязчивыми мыслями являются необоснованные страхи о здоровье членов семьи, страх заражения инфекцией, мысли о вине за несчастия, случающиеся с окружающими.

Принудительные ритуалы (действия) проявляются навязчивыми двигательными актами, которые пациент совершает в попытке предотвратить навязчивые мысли и образы. Типичными навязчивыми действиями являются

ритуалы счета, нескончаемые проверки вещей, чрезмерно частого умывания и мытья рук. Наблюдаются также навязчивые действия в виде прикосновения к предметам определенное число раз и многократного выполнения заданий (до тех пор, пока не возникает чувство удовлетворения).

2. Синдром дефицита внимания:

СТ в 50% случаев сочетается с синдромом дефицита внимания, проявляющимся нарушением концентрации внимания, гиперактивностью и трудностями обучения. Синдром дефицита внимания может как предшествовать развитию основных клинических признаков синдрома Туретта, в частности тиков, так и наблюдаться вместе с ними. Возраст манифестации синдрома приходится на 4-6 лет. Синдром дефицита внимания может сохраняться длительно и иметь место у взрослого человека, серьезно нарушая выполнение его работы.

3. Эмоциональная лабильность, импульсивность и агрессивность:

Эмоциональная лабильность, импульсивность и агрессивность также представляют серьезную проблему для детей с СТ, хотя частота их при данном заболевании неизвестна. Резкие перепады настроения, вспышки агрессии с криком, угрозами по отношению к окружающим, ляганием, драчливостью характерны для пациентов с синдромом Туретта и часто сочетаются с синдромом дефицита внимания.

Лечение.

Фармакотерапия синдрома Туретта осуществляется при точно установленном диагнозе.

Арсенал препаратов, предложенных для лечения синдрома Туретта, достаточно велик. Экспериментальные и клинические исследования показали, что позитивного эффекта терапии можно достигнуть, воздействуя на различные звенья патогенеза. Между тем один из главных вопросов - какому из препаратов отдать предпочтение на первом этапе терапии, не решен.

**Европейские клинические рекомендации по СТ и другим тиковым расстройствам – версия 2,0. часть III:
фармакологическое лечение**

Препарат	Показания	Начальная доза (мг)	суточной дозы (мг)	Confidence in the quality of the evidence**	Частые побочные эффекты	Physical and laboratory Examinations at the start and at follow-ups
Альфа-2 адренергические агонисты						
Клонидин	СДВГ/СТ	0,025	0,025-0,3	умеренный	Головокружение, ортостатическая гипотензия, сухость во рту	Артериальное давление, ЭКГ
Антипсихотические препараты первого поколения						
Галоперидол	СТ	0,25-0,5	0,25-3,0	умеренный	Экстрапирамидные симптомы, бессонница, возбуждение	ЭКГ, вес
Пимозид	СТ	0,5-1,	1,0-4,0	низкий	Головокружение, сонливость, ночное мочеиспускание	ЭКГ, вес
Новые антипсихотические препараты						
Арипипразол	СТ	2,50	2,5-30	умеренный	сонливость	Вес, уровень липидов и глюкозы в крови
Рisperидон	СТ/нарушения поведения	0,25	0,25-3,0	умеренный	Диссомния, синдром Паркинсонизма	Вес, уровень липидов и глюкозы в крови
Бензамиды						
Тиаприд	СТ	50-100 (2мг/кг)	100-600	умеренный	Гиперпролактинемия, возбуждение, бессонница	ЭКГ, вес, пролактин
Другие						
Ботулинический токсин	СТ	Вокальные тики: 1-1,25ед. Моторные тики: 50-75ед.	1-1,25 75-250	умеренный	Слабость мышц	

§ 3.4 БОЛЕЗНЬ ГЕНТИНГТОНА

Болезнь Гентингтона (Хорея Гентингтона) – это хроническое прогрессирующее наследственное заболевание нервной системы с поздним дебютом, характеризующееся хореическим гиперкинезом, расстройством психики и деменцией. БГ названа в честь Джорджа Гентингтона (George Huntington), американского врача, подробно описавшего это заболевание в 1872 г.

Эпидемиология. БГ является редким заболеванием, распространённость которого в европейской популяции составляет около 5–10 человек на 100 000 населения. Распространённость БГ меньше в странах Азии и Африки и составляет около 1 человека на 100 000 населения. Мужчины и женщины имеют одинаковые риски унаследовать экспансию, которая приведёт к развитию БГ.

Этиология и патогенез. БГ – наследственное аутосомно-доминантное заболевание центральной нервной системы с полной пенетрантностью мутантного гена. Ген заболевания НТТ, картированный в дистальном участке короткого плеча 4-й хромосомы (область 4p16.3), содержит в 1-м экзоне нестабильную tandemную последовательность тринуклеотидных повторов “цитозин-аденин-гуанин” (CAG), не превышающую в норме 35, тогда как у больных БГ имеет место феномен «экспансии» тринуклеотидных повторов – увеличения числа CAG-триплетов в мутантном гене свыше 36 копий. Считается, что чем выше число копий, то тем более высокая вероятность развития болезни в молодом возрасте. Продуктом гена является белок с неизвестными биологическими функциями гентингтин, содержащий в своем составе полиглутаминовый участок, кодируемый CAG-триплетами.

Установлено, что в механизмах селективной гибели нейронов при БГ ключевую роль играет патологическое взаимодействие мутантного гентингтина, несущего удлинённый полиглутаминовый тракт, с определенными тканеспецифическими белками ЦНС. Удлинённый

полиглютаминовый участок молекулы способствует формированию патологических межмолекулярных связей с рядом тканеспецифических белков ЦНС и факторов транскрипции, агрегации амилоидогенных белковых комплексов в ядре и цитоплазме, индукции митохондриальных нарушений и апоптоза.

Патогенез двигательных нарушений при БГ определяется дисбалансом нейротрансмиттеров в подкорковых ганглиях. Развитие хореического гиперкинеза обусловлено функциональным преобладанием дофаминергической активности вследствие дегенерации ГАМК-ергических интернейронов полосатого тела и ГАМК-ергического стриопаллидарного пути, результатом чего является уменьшение тормозного влияния ГАМК на дофаминергические нейроны компактной части черной субстанции и повышением активности нигростриарной дофаминергической системы.

Клиника. БГ характеризуется сочетанием двигательных (моторных), поведенческих и когнитивных нарушений, однако могут развиваться и другие симптомы. От пациента к пациенту (даже среди членов одной и той же семьи) симптомы БГ могут отличаться по своей тяжести, возрасту появления и темпу прогрессирования. У одного человека могут быть выраженные двигательные расстройства, но при этом лёгкие поведенческие и когнитивные нарушения, в то время как у другого депрессия и тревога могут наблюдаться за годы до каких-либо двигательных симптомов. Про БГ пишут, что она развивается исподволь, т.к. довольно сложно определить точную дату появления её первых симптомов.

Двигательные симптомы. К двигательным симптомам БГ относятся хорея, брадикинезия и дистония, которые в значительной степени нарушают поддержание физиологической позы, равновесие и ходьбу. К другим распространённым двигательным проявлениям БГ относятся трудности инициации произвольных движений (брадикинезия) и продолжительные сокращения мышц, приводящие к формированию нефизиологических поз, «скручиванию» или подёргиванию тех или иных частей тела (дистония).

Кроме того, у пациентов с БГ часто отмечаются глазодвигательные расстройства, трудности при проглатывании пищи и нечёткая речь, которая с течением времени становится всё более смазанной.

Личностные и поведенческие изменения. К наиболее частым психопатологическим симптомам при БГ относятся апатия, тревога, депрессия, раздражительность, вспышки агрессии, импульсивное поведение, обсессивно-компульсивные нарушения, нарушение сна и социальное отчуждение. Реже встречаются мания и шизофреноподобные проявления, включая бред (ложные убеждения) и галлюцинации (зрительное, слуховое или иное восприятие вещей, не существующих на самом деле). У лиц с БГ могут также отмечаться суицидальные мысли (особенно на ранних стадиях заболевания). Большинство пациентов и ухаживающих лиц считают поведенческие изменения более обременительными, чем двигательные или когнитивные нарушения вследствие БГ.

Когнитивные нарушения. БГ характеризуется постепенным нарушением способности понимания и логического суждения, а также снижением памяти. Когнитивные нарушения включают в себя замедление мышления и затруднение концентрации внимания, сложности в организации, планировании, принятии решений и в ответах на вопросы, снижение краткосрочной памяти в сочетании с затруднениями в решении проблем, понимании и усвоении новой информации.

Выделяют 2 основные клинические формы заболевания - гиперкинетическую и акинетико-ригидную, различающиеся возрастом начала болезни, течением и особенностями экстрапирамидного синдрома.

Гиперкинетическая форма БГ является наиболее частой и типичной для данного заболевания. Симптомы манифестируют в зрелом возрасте, обычно на 4-7-ом десятилетии жизни. Первоначально у больных отмечаются повышенная возбудимость, общая гиперактивность, двигательное беспокойство, изменения в эмоционально-волевой сфере, (депрессия, тревожность, эмоциональная неустойчивость). Окружающие и родственники

отмечают, что больной много жестикулирует, неусидчив. Задолго до развернутой стадии БГ детальное нейропсихологическое обследование «клинически здоровых» носителей мутантного гена позволяет выявить у них ряд достоверных когнитивных и личностных изменений. На этом фоне постепенно появляются типичные хореические гиперкинезы.

На ранней стадии болезни гиперкинезы имеют низкую амплитуду, наблюдаются в дистальных отделах конечностей, мимической мускулатуре, языке. В дальнейшем гиперкинезы нарастают по амплитуде, становятся размахистыми, генерализованными и неконтролируемыми. У больных меняется походка, мимика, жестикуляция, речь и почерк. Характерно нарастание выраженности гиперкинезов при волнении, интенсивной умственной деятельности, произвольных движениях и перемене положения тела (указанные формы активности могут вызвать кратковременную «двигательную бурю»). По мере прогрессирования болезни из-за выраженных гиперкинезов больные теряют способность самостоятельно передвигаться и обслуживать себя.

При классической гиперкинетической форме БГ гиперкинезы достигают своего максимума через 5 - 10 лет после начала болезни; впоследствии гиперкинезы либо сохраняются на прежнем уровне, либо маскируются по мере нарастания экстрапирамидной ригидности. Постепенное развитие экстрапирамидной ригидности при длительном течении БГ знаменует собой переход болезни в так называемую позднюю акинетико-ригидную форму. Данная форма, являющаяся финалом заболевания, составляет около 10% от общего числа больных БГ. На этой стадии нередко отмечаются контрактуры, кахексия и тяжелые вегетативно-трофические расстройства.

Первичный ювенильный акинетико-ригидный вариант болезни (вариант Вестфаля) наблюдается в 5 - 10% случаев БГ. У таких больных заболевание манифестирует на 1 - 2-ом десятилетии жизни и характеризуется особенно неблагоприятным течением. В клинической картине у ребенка

превалирует мышечная ригидность, контрактуры, изменение поведения, нарушение умственного развития.

Хореические гиперкинезы могут быть выражены незначительно (нередко они ограничиваются лишь периоральной мускулатурой, языком и дистальными отделами рук) или вообще отсутствуют. Определенное диагностическое значение у таких больных имеет фармакологическая нагрузка леводопой, при которой минимально выраженный хореоформный гиперкинез усиливается и становится явным. Характерной особенностью ювенильной формы БГ является также развитие эпилептических припадков, миоклонии, дистонии, атетоза, пирамидных симптомов, атаксии. Вариант Вестфalia наблюдается обычно при передаче мутантного гена от больного отца. Этот феномен получил название «эффект отцовской передачи». Максимальная степень экспансии ЦАГ-повторов при БГ (свыше 55 - 60 копий) характерна именно для ювенильного варианта болезни.

Поведенческие и психические расстройства. Психические нарушения часто отмечаются уже на ранней стадии заболевания до появления двигательных симптомов. Процентное соотношение пациентов с психическими нарушениями варьирует между 33 и 76%.

Параллельно двигательным нарушениям постепенно проявляется деменция подкоркового типа, характеризующаяся замедлением когнитивных функций, снижением памяти, ослаблением критики, апатией, депрессией, нередко - суицидальными попытками и одновременно - сохранностью понимания и продукции речи, отсутствием агнозии.

Течение. БГ характеризуется прогрессивным течением; больные обычно погибают от интеркуррентных заболеваний через 15 - 20 лет от момента появления первых симптомов. Особенности течения БГ при всех формах заболевания достоверно коррелируют с тяжестью мутации, т.е. со степенью экспансии тринуклеотидных ЦАГ-повторов. С нарастанием числа копий ЦАГ-повторов мутантного гена заболевание манифестирует в более

молодом возрасте и характеризуется более быстрым прогрессированием как неврологических, так и психических симптомов.

Лечение. Несмотря на знание патогенеза заболевания, БГ все еще не поддается лечению. Поэтому обычно речь идет о симптоматическом лечении и мероприятиях по улучшению качества жизни. Общепринятые лекарственные препараты при хорее - типичные или атипичные нейролептики (блокаторы дофаминовых рецепторов) и тетрабеназин. Эффективны при БГ, особенно в отношении хорей, атипичные нейролептики, клозапин и оланзапин. Применяются также кветиапин, зотепин, зипразидон и рисперидон. Прошел клинические испытания как препарат, уменьшающий хорею, тетрабеназин. Пока не изучено действие нейропротекторов и пересадки эмбриональных клеток. В нескольких случаях при лечении хорей применялось хирургическое вмешательство (глубокая стимуляция головного мозга).

В настоящее время единственным методом профилактики БГ является медико-генетическое консультирование и предотвращение повторных случаев заболевания в отягощенных семьях. Пациентам из группы риска, имеющим 50% риск развития БГ, проводится прямая ДНК-диагностика с целью выявления мутантного гена; лицам с установленным носительством гена болезни рекомендуется воздержаться от деторождения.

У женщин из группы риска возможно проведение пренатальной ДНК-диагностики в первом триместре беременности. Пренатальная ДНК-диагностика у плода осуществляется на основе исследования ДНК ворсин хориона или клеток амниотической жидкости, что дает возможность достоверно устанавливать генетический статус плода и своевременно решать вопрос о возможном прерывании беременности.

Доброкачественная наследственная хорея (Benign Hereditary Chorea)

ДНХ - редкое генетически обусловленное гиперкинетическое расстройство, характеризующееся ранним дебютом, преимущественно в детском возрасте, и относительно благоприятным течением. В последние годы

представления о заболевании существенно расширились: стало очевидно, что клинический спектр включает не только двигательные нарушения, но и эндокринные, респираторные и когнитивные расстройства.

Этиология. В большинстве случаев заболевание связано с мутациями гена NKX2-1, кодирующего транскрипционный фактор, участвующий в эмбриональном развитии базальных ганглиев, щитовидной железы и легочной ткани. Тип наследования - аутосомно-доминантный, однако возможны спорадические мутации. NKX2-1-ассоциированное расстройство нередко описывается как синдром «мозг–легкие–щитовидная железа», отражающий мультисистемный характер патологии. В клинической практике возможны как полные формы синдрома, так и изолированные неврологические проявления.

Патогенез. Нарушение функции NKX2-1 приводит к аномальному формированию нейрональных сетей стриопаллидарной системы, играющей ключевую роль в контроле произвольных движений. Дисбаланс между прямым и непрямым путями базальных ганглиев вызывает снижение тормозного влияния на таламокортикальные структуры, что клинически проявляется гиперкинезами.

Дополнительно предполагается участие дофаминергических механизмов и нарушений нейротрансмиттерного обмена.

Клиника. Дебют заболевания чаще наблюдается в первые годы жизни. Наиболее характерные проявления:

- мышечная гипотония у младенцев;
- задержка моторного развития и начала ходьбы;
- хореические движения;
- дистония, миоклонус, моторные и вокальные тики;
- нарушения равновесия и походки.

Часто наблюдаются:

- гипотиреоз;
- заболевания легких и рецидивирующие инфекции;
- трудности обучения и поведенческие проблемы

Диагностика. Диагноз основывается на сочетании клинической картины и генетического тестирования.

Основные критерии:

- раннее начало хореи, часто после гипотонии;
- наличие тиреоидных или респираторных нарушений;
- подтверждение патогенного варианта гена NKX2-1 при молекулярно-генетическом исследовании.

ХОРЕЯ СИДЕНГАМА

Ревматическая хорея (хорея Сиденгама, малая хорея) - редкое постинфекционное осложнение тонзиллита (ангины) или фарингита, вызванных β -гемолитическим стрептококком группы А, характеризующееся непроизвольными хаотичными движениями в конечностях и поведенческими нарушениями.

Этиология и патогенез. Малая хорея манифестирует в детском возрасте с пиком дебюта между 7-12 годами. Заболеванием чаще страдают девочки старше 10 лет, что может быть связано с гормональными перестройками в этом возрасте. Обычно первые симптомы малой хореи развиваются через 2-7 месяцев после перенесенной стрептококковой инфекции.

В настоящее время считается, что основным патогенетическим механизмом развития заболевания является развитие перекрестного аутоиммунного ответа. При этом образуются перекрестные антитела к мембране β -гемолитического стрептококка группы А и цитоплазме нейронов субталамических и хвостатых ядер. Однако при заболевании иммунологические показатели могут быть в норме, что связано с продолжительным промежутком между перенесенной стрептококковой инфекцией и появлением неврологических расстройств (феномен молекулярной мимикрии). У 80% больных ревматической хореей обнаруживаются антифосфолипидные антитела, но до сих пор их роль в патогенезе заболевания до конца не изучена.

Клиника. Малая хорея, как правило, сочетается с другими клиническими синдромами острой ревматической лихорадки (кардит, полиартрит), однако у 5-7% больных она может быть единственным проявлением болезни.

Обычно манифестными симптомами ревматической хореи являются нарушения поведения (повышенная раздражительность, изменения настроения), неловкость движений и трудности при письме. «...Ребенок с хореей Сиденгама будет трижды наказан прежде, чем ему установят правильный диагноз: один раз за непоседливость, один раз за разбитую посуду и один раз за то, что он «строил рожи» бабушке». Это высказывание Вильсона точно иллюстрирует три главных клинических черты малой хореи: спонтанные и непроизвольные движения, некоординированные произвольные движения и мышечную слабость.

Непроизвольные движения обычно генерализованные, редко могут быть асимметричными и в 20% случаев носят односторонний характер. Обычно гиперкинезы возникают в мышцах лица и дистальных отделах конечностей. Сначала они едва заметны и усиливаются только при волнении. По мере развития заболевания единичные резкие и непродолжительные непроизвольные движения становятся генерализованными. В развернутой стадии болезни хореические гиперкинезы практически не прекращаются, исчезая во сне и при медикаментозной седации.

При неврологическом осмотре наблюдаются 4 характерных симптома:

1) рефлекс Гордона II (при вызывании коленного рефлекса голень в течение нескольких секунд остается в положении разгибания, вызванном сокращением четырехглавой мышцы бедра);

2) симптом хореической руки - патологическое положение кисти, при котором она несколько согнута в лучезапястном суставе, а пальцы находятся в положении гиперэкстензии в пястно- фаланговых суставах и разогнуты или слегка согнуты в межфаланговых суставах;

3) «язык хамелеона» - невозможность высунуть язык при закрытых глазах (при попытке высунуть язык он тут же возвращается в рот);

4) симптом Черни - втягивание брюшной стенки и подъем диафрагмы на вдохе.

Продолжительность течения ревматической хореи - от 1 месяца до 2 лет. Болезнь может рецидивировать при обострении хронической стрептококковой инфекции, однако если в течение первых двух лет симптомов болезни не отмечается, возникновение хореи маловероятно. Прогноз заболевания, как правило, благоприятный. У девочек, перенесших хорею, сохраняется высокий риск ее возникновения во время беременности и при приеме контрацептивов, что может быть связано с повышенной допаминэргической чувствительностью.

ХОРЕЯ БЕРЕМЕННЫХ

Хорея беременных (ХБ) – ассоциированное с наличием беременности состояние, характеризующееся экстрапирамидной симптоматикой: гиперкинезы, дискоординация, дизартрия; а также сопровождающееся психоэмоциональной лабильностью. Может появляться на любом сроке гестации, однако в большинстве случаев симптомы появляются рано: в первом триместре беременности, из-за роста концентрации эстрогенов в крови в этот период.

Предполагается несколько этиологических вариантов хореи беременных: идиопатический вариант, подразумевающий наличие наследственной предрасположенности; ассоциированные с другими заболеваниями варианты, а именно: с острой ревматической лихорадкой, системной красной волчанкой, антифосфолипидным синдромом, нейросифилисом, тиреотоксикозом; либо являющиеся последствием приема лекарственных средств.

Доказано, что стимулировать развитие ХБ может приём до беременности на фоне коморбидной патологии следующих групп лекарственных препаратов: нейролептиков, бензодиазепинов, препаратов

лития, противоэпилептических препаратов, а также приём эстрогенсодержащих оральных контрацептивов.

Предпосылкой для развития ХБ ревматической природы является формирование во время дебюта малой хореи в детском возрасте аутоантител класса IgG к антигенам головного мозга. Необходимым патогенетическим звеном является повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера, что предопределяет взаимодействие аутоантител с антигенами нервных клеток и осуществляется посредством воздействия Th17-лимфоцитов на эндотелий сосудистого звена ГЭБ. Данные процессы приводят к морфологическим изменениям базальных ганглиев, которые не выявляются при применении методов нейровизуализации, однако определяются как *kindling*-синдром, или «хроническая дофаминергическая чувствительность».

Впоследствии, при наступлении беременности, до 75 % женщин, перенесших в детстве острую ревматическую лихорадку с проявлениями хореи Сиденгама, сталкивается с рецидивом хореи. Это обусловлено резким повышением уровня эстрогенов на 3–5 месяце беременности, их воздействием на дофаминовые рецепторы на фоне существующей патологии стриарной системы и наличием повышенной проницаемости ГЭБ. Дополнительные факторы, провоцирующие повышение проницаемости ГЭБ: курение, артериальная гипертензия (возникшая до или во время беременности), эмоциональные стрессы (связанные с ростом уровня адреналина в крови и его вазодилатирующим действием на сосуды головного мозга).

Хорея беременных, как правило, развивается постепенно. Предвестниками являются: диссомния, раздражительность, общая слабость, эмоциональная лабильность. Через 2–3 дня появляются жалобы на усиление непроизвольных движений (чаще односторонних – гемихорея) и на некоординированность движений. Во время сна гиперкинезы прекращаются. Проживающие с пациенткой могут отмечать у нее изменение речи, при котором сочетаются растягивания слов с форсированным их произношением, что вызывает у окружающих определенные реакции, вследствие чего

беременная старается ограничить вербальные контакты; переход к гиподинамии; нарушение концентрации внимания, когнитивных функций.

В трети случаев рецидив хореи во время беременности спонтанно саморазрешается при снижении уровня эстрогенов. В остальных случаях регрессирует после родов. При последующих беременностях рецидивы встречаются у 20 % женщин.

Диагностика ХБ основывается на данных анамнеза о перенесенных или имеющихся заболеваниях, которые могут быть ассоциированы с данным состоянием; на клинической картине; патогномоничными являются симптом Грассе (при попытке поднять обе ноги нога на пораженной стороне опускается), увеличение длительности разгибания голени на пораженной стороне при проверке коленных рефлексов, неспособность к удерживанию высунутого языка при закрытых глазах дольше 15 с, ощущение движения глаз при смыкании век и невозможность удержания сомкнутыми дистальных фаланг пальцев рук.

Для уточнения этиологии заболевания применяются лабораторные исследования (поиск маркёров СКВ в крови: Anti-dsDNA, ANA, Anti-Sm, антифосфолипидных антител, снижение уровня С3, С4 компонентов системы комплемента; нетрепонемные (Rw), специфические трепонемные тесты (РИФ, РИБТ) для диагностики нейросифилиса); данные инструментальных методов (ЭЭГ – выявление патологической биоэлектрической активности головного мозга, характерной для миоклонус-эпилепсии; МРТ – ишемические поражения базальных ганглиев).

Стратегии лечения хореи можно разделить на две категории: симптоматическое лечение хореи и лечение, направленное на основное заболевание.

§ 3.5 ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ МИОКЛОНИЧЕСКАЯ АТАКСИЯ (PROGRESSIVE MYOCLONIC ATAXIA)

Прогрессирующая миоклоническая атаксия (ПМА) представляет собой редкий клинико-генетический синдром, характеризующийся сочетанием прогрессирующей мозжечковой атаксии, миоклонуса и, как правило, умеренно выраженных эпилептических приступов. В отличие от классических прогрессирующих миоклонических эпилепсий (ПМЭ), при данной форме неврологической патологии ведущими проявлениями нередко являются именно двигательные нарушения - атаксия, миоклонус, дизартрия, тремор, нарушение координации и прогрессирующее ограничение самостоятельного передвижения.

Исторически этот синдром описывался как синдром Рамсея Ханта (Ramsay Hunt syndrome), однако в современной литературе всё чаще используется термин *progressive myoclonic ataxia*, подчеркивающий фенотипическую и генетическую неоднородность данного состояния. Классическое определение ПМА как синдрома прогрессирующей атаксии и миоклонуса с редкими судорогами без деменции было сформулировано в обзоре C.D. Marsden и соавт. ещё в 1990 г.

В последние годы ПМА рассматривается как пограничный фенотип между наследственными атаксиями и прогрессирующими миоклоническими эпилепсиями, что особенно важно для клинической практики невролога и эпилептолога. В современной концепции предлагается выделять ПМА как отдельный синдром, требующий самостоятельного диагностического алгоритма. Это подчёркнуто в публикации van der Veen и соавт. (2018), где авторы предложили обновлённое определение ПМА и разграничение её с ПМЭ.

В современной неврологии ПМА рассматривается как клинический синдром, объединяющий ряд наследственных и метаболических заболеваний. Наиболее часто ПМА рассматривается в рамках спектра прогрессирующих

миоклонических эпилепсий, однако в клинической практике она занимает промежуточное положение между наследственными атаксиями и миоклонус-эпилептическими синдромами.

К заболеваниям, которые могут проявляться фенотипом прогрессирующей миоклонической атаксии, относятся:

- ✓ болезнь Унферрихта–Лундборга (EPM1, мутации CSTB);
- ✓ GOSR2-ассоциированная миоклоническая атаксия;
- ✓ сиалидоз I типа (NEU1);
- ✓ MERRF-синдром;
- ✓ отдельные формы нейрональных цероидных липофусцинозов;
- ✓ SCARB2-ассоциированные формы;
- ✓ редкие митохондриальные и дегенеративные синдромы.

Болезнь Унферрихта – Лундборга (син.: прогрессирующая миоклонус-эпилепсия 1-го типа, балтийская миоклоническая эпилепсия) считается тяжелым и инвалидизирующим заболеванием. Впервые эту миоклонус-эпилепсию описали как характерную для Финляндии Н. Unverricht в 1891г. и Н.В. Lundborg в 1903г.

Распространенность. Цифры по распространенности болезни в разных странах варьируют, что связано как с более высокой частотой в регионах с тенденцией к близкородственным бракам, так и с различной доступностью диагностических методов.

Большинство случаев описывается в скандинавском и балтийском регионах, а также в странах вокруг Средиземного моря. Италия, Тунис и Алжир считаются эндемичными по этой болезни, так же как отдельные районы южной Франции. Распространенность в Финляндии наиболее высока и составляет 1,91:100 000.

Генетика. Тип наследования аутосомно-рецессивный. Болезнь в 90% всех случаев вызывается гомозиготной экспансией нуклеотидных повторов (C4GC4GCG) из-за мутации в гене цистатина В (EMP1 или CSTB), локализованного на хромосоме 21q22. По данным недавнего исследования в

Финляндии уровень компаунд-гетерозигот составил 8%. Нормальный уровень нуклеотидных повторов равен 2–3, пограничный составляет 12–17 повторов, вызывающий болезнь – 30 – 80. Тем не менее тяжесть болезни не зависит от числа повторов.

Клинические проявления. Пик дебюта заболевания приходится на возраст 12 – 13 лет. Причиной обращения к врачу часто становятся генерализованные тонико-клонические приступы, как правило, во время сна или при пробуждении. На этом этапе приступы мало отличаются от таковых при юношеской миоклонической эпилепсии. Миоклонус появляется несколько позже – в среднем через 2 года.

В достаточно короткий период (от месяцев до нескольких лет) миоклонус, несмотря на адекватную терапию, начинает нарастать. Он провоцируется движением и стрессом, у некоторых пациентов отмечается тактильная, световая и звуковая провокация. Миоклонус менее выражен или полностью отсутствует во сне и во время отдыха, имеет мультифокальный характер, более выражен в начале движения. Кроме миоклоний в конечностях возможны миоклонии век и периоральный миоклонус. В начале болезни мультифокальный миоклонус может иметь флюктуирующее течение на протяжении как одного дня (более выражен после пробуждения и к вечеру, при усталости пациента), так и нескольких дней (могут быть «светлые» промежутки с интервалом в несколько дней). По мере течения болезни эти флюктуации сглаживаются. Параллельно нарастают явления мозжечковой атаксии. На далеко зашедших стадиях болезни трудно различить интенционный тремор и миоклонус. Когнитивные нарушения могут как отсутствовать, так и присутствовать, не достигая тяжелой степени. Нетяжелые изменения памяти и внимания отмечаются более чем у 90% пациентов.

Лечение. Адекватно подобранная противосудорожная терапия может стабилизировать и улучшить состояние пациента. Считается, что бывает легче справиться с генерализованными тонико-клоническими приступами, чем с прогрессирующим миоклонусом. У пациентов с подтвержденным диагнозом

следует избегать аггравировующих течение эпилепсии препаратов – блокаторов натриевых каналов (фенитоина, карбамазепина, окскарбазепина) – и некоторых ГАМКергических препаратов (тиагабина, вигабатрина, габапентина и прегабалина). Кроме усиления миоклонуса некоторые из этих препаратов в отдельных случаях могут усиливать и атаксию у пациентов. Многие авторы также советуют воздержаться от назначения ламотриджина.

Базовым препаратом считается вальпроат натрия, он может купировать большинство генерализованных тонико-клонических приступов, фотосенситивность и, отчасти, миоклонус. Однако у большинства пациентов невозможно ограничиться монотерапией данным препаратом, поэтому к нему добавляют леветирацетам, топирамат или зонисамид (все эти средства обладают антимиоклоническим эффектом).

В последние годы появились публикации об эффективности перампанела в качестве дополнительного препарата в лечении ПМЭ. Как известно, он эффективен при генетических генерализованных эпилепсиях, что предполагает механизм ингибирования кортикально-субкортикальной синхронизации. Существуют преคลินิกские и клинические данные о том, что перампанел помогает не только бороться с приступами при ПМЭ, но и уменьшать кортикальный миоклонус как основную причину инвалидизации пациентов.

Прогноз. Болезнь прогрессирует в подростковом возрасте в течение 5 – 10 лет, уровень инвалидизации разный – от пациентов, ведущих нормальный образ жизни с минимальными ограничениями, до больных, прикованных к инвалидной коляске или даже к кровати. Как правило, самостоятельная ходьба утрачивается в четвертую декаду жизни. Существует вероятность SUDEP (англ. sudden unexpected death in epilepsy – синдром внезапной смерти при эпилепсии), особенно у тех пациентов, которые не лечатся.

Болезнь Лафора (миоклонус-эпилепсия Лафоры) это редкая аутосомно-рецессивная прогрессирующая миоклоническая эпилепсия. МЭ Лафоры была выделена в 1911 г. испанским психоневрологом и

патоморфологом Гонзало Лафора (1887-1971), учеником Рамон-и-Кахаля. Он опубликовал клинико-патоморфологическое описание больного с необычными внутриклеточными включениями в мозге, получившими название телец Лафоры. В отличие от МЭ Унферрихта-Лундборга, чаще встречающейся в скандинавских странах («балтийский миоклонус»), МЭ Лафоры преимущественно распространена на юге Европы (Испания, Италия, Франция), в Южной Азии (Индия, Пакистан) и Северной Африке.

В 1998 г. идентифицирован первый ген МЭ Лафоры (локус 6q24), названный лафорином, как и кодируемый им белок, или EPM2A, как соответствующая форма болезни. В 2003 г. идентифицирован второй ген, наличие которого предполагалось в связи с отсутствием мутаций лафорина у части больных; этот ген NHLRC1 (локус 6p22.3) называют также малином, по названию белка, или EPM2B, как соответствующую форму.

Обычно дебютирует в среднем в 12-15 лет (позже, чем МЭ Унферрихта-Лундборга). Первое проявление - парциальные и генерализованные эпилептические приступы. Характерны парциальные затылочные приступы со зрительной аурой, скотомами, преходящей корковой слепотой. Миоклонии (в основном миоклонии покоя) обычно присоединяются позже и приобретают генерализованный, инвалидизирующий характер. В развернутой стадии болезни появляется негативный миоклонус. Типична также мозжечковая атаксия. Тяжесть болезни усугубляется нарастающей деменцией (еще одно отличие от МЭ Унферрихта-Лундборга).

Заболевание считается тяжелым и прогрессирующим; во многих источниках указывается, что летальный исход нередко наступает в пределах примерно 10 лет от начала симптомов.

Синдром MERRF (Myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibres) - редкое наследственное митохондриальное заболевание. Основные клинические симптомы включают миоклонус с переходом в генерализованную миоклоническую эпилепсию, мозжечковую атаксию, мышечную слабость, непереносимость физических нагрузок.

"Название синдрома "MERRF" представляет собой аббревиатуру, образованную из начальных букв полного наименования болезни: Myoclonus Epilepsy Associated with Ragged-Red Fibres - миоклонус-эпилепсия, ассоциированная с красными рваными волокнами.

Термин «красные рваные волокна» (ragged-red fibers) был предложен В. Олсоном (W. Olson) с соавторами в 1972 г. Исследователи описали 7 пациентов с офтальмоплегией, у которых при биопсии мышечной ткани обнаружались участки скопления нормальных и аномальных митохондрий. При окраске специфическим красителем они приобретали красный цвет. Было сделано предположение о том, что «красные рваные волокна» могут быть признаком митохондриальной миопатии.

"Первое описание синдрома MERRF сделал в 1980 г. японский невролог Н. Фукухара (N. Fukuhara). Он описал двух пациентов с миоклонической эпилепсией, ассоциированной с «красными рваными волокнами». В 1990 г. установлена связь заболевания с мутациями в митохондриальном гене МТ-ТК".

Клиника. Ранними заметными признаками заболевания становятся мышечная слабость и непереносимость физических нагрузок. Другие клинические симптомы включают неврологические нарушения: миоклонус с переходом в генерализованную миоклоническую эпилепсию, мозжечковую атаксию, периферическую нейропатию, нейросенсорную тугоухость, атрофию зрительных нервов. Возможно поражение сердечной мышцы в виде кардиомиопатии. Также характерен липоматоз, который чаще проявляется у взрослых. Локализуются липомы преимущественно вокруг шеи.

Диагностика синдрома MERRF включает сбор анамнеза и осмотр пациента, биохимический анализ крови и спинномозговой жидкости (в них повышается уровень молочной кислоты), биопсию мышечной ткани с обнаружением «красных рваных волокон». Диагноз подтверждается генетическим анализом на мутации в гене МТ-ТК.

Специфического лечения синдрома MERRF в настоящее время не разработано. В отдельных случаях замедлить прогрессирование заболевания помогают добавки коэнзима-Q10, альфа-липоевой кислоты, рибофлавина, а также L-карнитина. Проводится симптоматическая терапия эпилептических приступов.

§ 3.6 ГЕПАТОЛЕНТИКУЛЯРНАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ. (БОЛЕЗНЬ ВИЛСОН-КОНОВАЛОВА).

В 1883 г. С. Westphal и в 1898 г. А. Strumpell описали заболевание, при котором признаки многоочагового поражения центральной нервной системы выявлялись на фоне патологии печени. Они назвали заболевание «псевдосклерозом» из-за сходства с рассеянным склерозом. В 1902 г. В. Kayser, а в 1903 г. Fleischer обнаружили у таких больных отложения зеленовато - бурого пигмента по периметру роговицы (кольцо Кайзера - Флейшера).

В 1912 г. А.К. Wilson в своей работе подробно описал клинические проявления и патоморфологическую характеристику болезни, назвав ее прогрессирующей лентикулярной дегенерацией и которое сегодня известно под его именем. Wilson считал прогрессирующую лентикулярную дегенерацию «семейным нервным заболеванием, связанным с циррозом печени». В 1920 году Spielmeyer пришел к выводу, что с патологической точки зрения «псевдосклероз» Вестфаля и Штрумпелля и болезнь Вильсона были двумя формами одного и того же заболевания, которое Н.С. Hall в 1921 году назвал гепатолентикулярной дегенерацией (ГЛД).

J.N. Cumings в 1948 г., а также I.H. Scheinberg и D.Gitlin (1952) одновременно с A.G. Bearn и F. Kunkel (1952) выявили нарушения медно-белкового обмена в виде дефицита медь-содержащего белка церулоплазмينا в плазме, а также повышенного отложения меди в печени, почках, мозговой ткани и гиперэкскреции ее с мочой. С 1956 г. с именем J.M. Walshe связана новая драматическая эра в лечении больных ГЛД. Им был синтезирован из пенициллина новый высокоэффективный тиоловый препарат Д-пеницилламин, обладающий выраженным медьвыводящим действием.

В России изучение ГЛД связано с именем Н.В. Коновалова. Его заслугой является описание основных клинических форм данной патологии и создание подробной классификации (1960).

Этиология. ГЛД является моногенным заболеванием с аутосомно-рецессивной передачей. Ген заболевания был картирован на длинном плече 13-й хромосомы и обозначен как ATR7B. В 1993 г. он был идентифицирован двумя исследовательскими группами из США и Канады (P.C. Bull et al., R.E. Tanzi et al.). Установлено, что этот ген кодирует синтез медьтранспортирующей аденозинтрифосфатазы Р-типа и при патологии обуславливает генерализованное нарушение обмена меди в организме. Продукт гена ATR7B играет двоякую функциональную роль в клетках печени: одна из них – участие в биосинтезе путем доставки меди к апоцерулоплазмину внутри аппарата Гольджи, другая – транспорт избытка меди из клетки.

После открытия первичного молекулярного дефекта появилась реальная возможность непосредственно анализировать в гене повреждения, ведущие к развитию ГЛД, сопоставлять характер мутаций в разных популяциях и вплотную подойти к разработке прямых методов ДНК-диагностики данного заболевания. К настоящему времени в мире у больных ГЛД из большого числа популяций идентифицировано уже около 300 различных мутаций. Было установлено, что в разных этнических группах спектр мутаций гена ATR7B имеет свои особенности.

Патогенез. В основе патогенеза ГЛД лежит генетически обусловленное нарушение метаболизма меди, ведущее к избыточному отложению ее в органах-мишенях и вызывающее эндогенную интоксикацию медью.

И хотя патогенез ГЛД еще недостаточно изучен, существует несколько его гипотез, две из которых считаются ведущими. Согласно первой, в случаях грубого генетического дефекта синтеза церулоплазмينا активность его снижается или совсем утрачивается. Это, с одной стороны, приводит к компенсаторному увеличению абсорбции меди в кишечнике, с другой – к нарушению поступления меди в печень для синтеза в гепатоците. Тогда возврат меди в кровь обеспечивает поступление ее с током крови к органам-мишеням (мозг, сердце, роговица, почки и др.).

Согласно другой гипотезе, первичным звеном болезни следует считать не дефект синтеза церулоплазмينا, а изменение метаболизма меди в печени из-за нарушения ее выделения из аппарата Гольджи в желчь. Это приводит к накоплению в гепатоците так называемой регуляторной фракции меди. Накапливаясь в печени, медь вновь поступает в кровь и, циркулируя в ней, избирательно захватывается различными тканями и органами. Происходит депонирование ее в органах-мишенях, где она блокирует SH-группы многих ферментов и не может быть использованной.

При нарушении выведения меди с желчью при ГЛД она долгое время депонируется в гепатоцитах. Избыток меди ведет к возникновению каскада патобиохимических реакций, вызывая развитие вильсоновского гепатита (гепатоза) с последующим переходом в атрофический нодулярный цирроз печени.

В патобиохимическом каскаде принято выделять четыре стадии (по A. Deiss et al., 1971). На I стадии по мере постепенного заполнения «медных депо» печени процесс протекает клинически асимптомно. Во II стадии переполнение цитозоля гепатоцитов медью приводит к поступлению ее избытка в кровь. Эта медь, соединенная рыхлой связью с альбуминами и аминокислотами, считается «прямой», в отличие от церулоплазминовой – «непрямой» или связанной меди.

Выход меди из печени в кровь знаменует собой переход ГЛД во II стадию. Клинически II стадия характеризуется началом висцеральных проявлений и гемолитической анемии вплоть до гемолитических кризов (стадия II А). Данные нарушения развиваются в результате токсического действия избытка «прямой» меди на мембраны эритроцитов и возникновения печеночной недостаточности (стадия IIБ) в результате дистрофических изменений гепатоцитов.

На III стадии при отсутствии элиминирующей терапии медь в избытке откладывается в других органах и тканях, в первую очередь в мозге и роговице. Формируются патологические изменения в подкорковых узлах

(скорлупа, хвостатое ядро), появляется неврологическая симптоматика, происходит образование фрагментов роговичного кольца Кайзера – Флейшера.

Для IV стадии характерно постепенное нарастание неврологической симптоматики, возникающей в результате эндогенной интоксикации медью тканей нервной системы и нарушения ее функций. Полностью формируется роговичное кольцо Кайзера – Флейшера.

Клиника. Разнообразие и изменчивость клинических проявлений ГЛД представляют собой особую проблему для диагностики. В зависимости от клинической картины, пациент с ГЛД может обратиться или быть направлен на обследование к семейному врачу, терапевту, гастроэнтерологу, неврологу, психиатру или другому специалисту, и все они должны быть готовы к возможности диагностирования ГЛД. Хотя процесс ГЛД начинается с печени, печеночная дисфункция не всегда является его первоначальным клиническим проявлением.

Печеночные проявления. Печеночная дисфункция обычно считается наиболее частым проявлением начальной стадии ГЛД. Примерно у 40 - 50% пациентов с ГЛД печеночные симптомы являются первыми проявлениями заболевания.

Поражение печени при ВД может проявляться в нескольких формах. Наиболее частым проявлением является медленно прогрессирующая печеночная недостаточность с циррозом, асцитом, варикозным расширением вен пищевода и спленомегалией. По мере прогрессирования печеночной недостаточности может развиваться печеночная энцефалопатия. На ранних стадиях у пациентов с таким проявлением заболевания может наблюдаться просто бессимптомное увеличение печени и селезенки в сочетании с отклонениями в результатах функциональных проб печени.

Примерно в 25% случаев развивается острая преходящая форма гепатита, во многих аспектах схожая с гепатитом, вызванным вирусом. У пациентов может развиваться желтуха, потеря аппетита, тошнота, усталость,

боли в мышцах и суставах. Наличие в семейном анамнезе ГЛД или даже необъяснимых заболеваний печени, нервной системы или психических расстройств должно насторожить лечащих врачей и заставить их задуматься о возможности ГЛД как причины нарушения функции печени.

Еще одним возможным проявлением печеночной дисфункции, наблюдаемым у 10-30% пациентов, является клиническая картина, очень похожая на аутоиммунный (хронический активный) гепатит. У этих пациентов могут наблюдаться как клинические, так и лабораторные признаки аутоиммунного гепатита, и может наблюдаться первоначальная реакция на стероиды или другую иммунологическую терапию. Диагноз ГЛД при таком проявлении может быть затруднен также тем фактом, что уровень церулоплазмينا в сыворотке крови, как реактив острой фазы, у некоторых пациентов может повышаться до нижней границы нормы.

Наиболее опасным, но и наименее распространенным проявлением печеночной дисфункции в детском и подростковом возрасте является острая молниеносная (фульминантная) печеночная недостаточность, которая встречается примерно у 5% пациентов. Это проявление характеризуется быстрым развитием печеночной недостаточности, сопровождающейся коагулопатией, энцефалопатией с отеком головного мозга, почечной недостаточностью и метаболическими нарушениями. Даже при своевременной постановке диагноза и интенсивной терапии прогноз при фульминантном гепатите у больных с ГЛД крайне неблагоприятен.

Иногда заболевание может дебютировать лейкопенией и тромбоцитопенией. Они сопровождаются кровотечениями из десен, повторными носовыми кровотечениями, появлением специфических «сосудистых звездочек» на коже груди и живота или своеобразных полосок в области бедер (белых с периодической сменой окраски на красно-синюшную).

У ряда пациентов с ГЛД возникает поражение почечных канальцев (из-за отложения меди в их проксимальных отделах). Это может проявлять

себя аминоацидурией, глюкозурией, повышенной экскрецией мочевой кислоты и кальция, снижением фильтрации и почечного кровотока.

Накопление меди в суставах приводит к остеоартритам. Наблюдается широкий спектр поражений опорно-двигательного аппарата: остеопороз, рахит, остеомалация, спонтанные переломы, остеохондроз. Деминерализация костей обусловлена гипокальциемией и гипофосфатемией, которые развиваются вследствие потерь кальция и фосфора через почки, а также дистоническими контрактурами и иммобилизацией.

Неврологические проявления. Неврологическая симптоматика является вторым по частоте начальным клиническим проявлением ГЛД, хотя оценки этого показателя варьируются от 40 до 60%, и, по опыту некоторых специалистов, неврологические проявления встречаются чаще, чем печеночные. Считается, что когда неврологические симптомы появляются раньше печеночных, то средний возраст появления симптомов более поздний, чем в случае, когда первоначальным проявлением является поражение печени. Средний возраст появления симптомов болезни с поражением печени составляет 11,4 - 15,5 лет, по сравнению с 18,9 - 20,2 годами для неврологических проявлений. При ГЛД может развиваться целый ряд неврологических симптомов – от дисфункции базальных ганглиев - как гиперкинетические, так и гипокинетические, а также проявления поражения мозжечка и других отделов центральной нервной системы.

Характер неврологических симптомов у больных ГЛД характеризуется экстрапирамидными и мозжечковыми нарушениями: мелкоамплитудный тремор, ригидность мышц пластического типа, гипертонус экстензоров ног, приводящий к изменению походки, изменение голоса и дизартрия, писчий спазм, гипомимия, гипокинезия, атаксия. Тремор обычно крупноразмашистый и нерегулярный, чаще наблюдается в проксимальных отделах конечностей и голове, может проявляться в покое, определенной позе и при произвольных движениях. Нарушения речи и глотания могут обуславливаться развитием как псевдобульбарного синдрома, так и дистонии в соответствующих группах

мышц. Нарушения речи при отсутствии лечения постепенно прогрессируют – от монотонности и нечеткости в произношении до полной анартрии.

Согласно классификации Н.В. Коновалова (1960), ГЛД подразделяется на 5 форм:

1. Брюшная форма наблюдается как самостоятельная, так и в комплексе с другими в так называемой преневрологической стадии болезни. Заболевание развивается в возрасте от 5 до 17 лет и характеризуется несколькими вариантами поражения печени.

2. Аритмогиперкинетическая (ранняя) форма манифестирует преимущественно в возрасте от 7 до 15 лет. Она характеризуется аритмичными гиперкинезами, чаще торсионно-дистонического характера. Гиперкинезы охватывают различные мышечные группы (конечностей, туловища, а также мышцы, ответственные за артикуляцию и глотание) и приводят к изменению позы тела, позиции конечностей, дизартрии и дисфагии.

3. Дрожательно-ригидная форма отличается от аритмогиперкинетической более поздним началом (15 - 25 лет) и более доброкачественным течением. Она встречается чаще других. Для данного варианта характерно одновременное развитие ригидности и дрожания. Часто отмечается дисфагия и дизартрия. Соотношение ригидности и дрожания варьирует. В одних случаях преобладает синдром паркинсонизма с развитием в первую очередь ригидности при менее выраженном дрожании, в других – при нерезко выраженной ригидности превалирует типичное дрожание, которое усиливается в среднефизиологическом положении сгибания при удерживании рук на весу, а также при целенаправленных движениях.

4. Дрожательная форма (соответствующая форме Вестфали) отличается наиболее доброкачественным (10–15 лет) течением и более поздним началом (в среднем в возрасте 20 - 25 лет, но известны случаи и дебюта заболевания в 40 и даже в 50 лет). Основным клиническим проявлением является дрожание. Мышечный тонус не изменен или снижен. По мере прогрессирования болезни

дрожание резко усиливается, становится крупноамплитудным с резко выраженным интенционным компонентом. При любой попытке активного движения оно нарастает, достигая степени двигательной бури, и превращается в генерализованное. Интеллект длительное время сохранен. Однако по мере прогрессирования болезни наряду с повышением мышечного тонуса возникают изменения психики, отличающиеся развитием аффективных расстройств.

5. Экстрапирамидно-корковая форма не является самостоятельной. Она может развиваться с течением времени или под воздействием внешних факторов (например, черепно-мозговой травмы) из любой основной неврологической формы ГЛД. Характеризуется присоединением к имеющимся типичным нарушениям остро развивающихся пирамидных парезов и эпилептических припадков, чаще очагового характера. Быстро прогрессируют психические нарушения.

Психоэмоциональные проявления. Часто болезнь дебютирует нерезким снижением интеллекта, эмоциональными нарушениями, ухудшением успеваемости в школе, изменениями поведения или психическими проявлениями, которые отличаются большим полиморфизмом и клинически не имеют каких-либо специфических признаков, и заболевание длительно может оставаться нераспознанным.

Патология колеблется от незначительной раздражительности, дисфорий и дисцимий до выраженных дефектов психики – абсессий, компульсий, депрессий, истерических синдромов, психозов и деменции. Поэтому лица молодого возраста, у которых в какой-либо комбинации встречаются перечисленные психопатологические проявления, особенно при наличии гепатита в анамнезе или больного в семье (родные братья и сестры), составляют первую группу риска для биохимического и молекулярно-генетического обследования с целью подтверждения или исключения ГЛД в преневрологической стадии.

Офтальмологические проявления. Офтальмологическим признаком ГЛД является образование кольца Кайзера-Флейшера - отложение зеленовато-бурого пигмента в десцеметовой мембране роговицы. Кольцо не ухудшает зрение и практически всегда двустороннее. Цвет их варьируется от золотистого до коричневого и зеленого, но были описаны и более необычные цвета - рубиново-красный, ярко-зеленый, ультрамариновый синий. Благодаря своему цвету кольцо часто можно легко обнаружить у людей с голубыми глазами, но их может быть трудно или невозможно увидеть у людей с карими глазами без помощи щелевой лампы.

Кольца появляются в верхней части роговицы, затем в нижней части; затем заполняются медиальная и латеральная части кольца. Из-за такой схемы развития кольца важно при поднятии века во время клинического обследования не пропустить неполное образование кольца. Образование кольца начинается на периферии роговицы и распространяется к центру, к зрачку. Кольца Кайзера-Флейшера практически всегда присутствуют у лиц с ГЛД, у которых развились неврологические или психические симптомы, но они могут еще не сформироваться у лиц, у которых наблюдается только поражение печени.

Хотя наличие колец очень наводит на мысль о диагнозе ГЛД, оно не является патогномоничным. Фактически, пигментированные кольца роговицы, неотличимые от колец Кайзера-Флейшера, были описаны при ряде состояний, характеризующихся печеночной дисфункцией. Примеры включают первичный билиарный цирроз, аутоиммунный гепатит, возможную частичную билиарную атрезию, криптогенный цирроз и хроническая холестатическая желтуха. Процессы, отличные от заболеваний печени, также могут приводить к отложению меди в роговице и образованию колец, хотя расположение колец может не совпадать с тем, которое наблюдается ГЛД.

Окрашивание роговицы может быть связано не только с отложением меди. «Arcus senilis» (старческая дуга) распространенное состояние, вызванное отложениями липидов в периферической части роговицы, легко

отличить благодаря своему беловато-серому окрасу. Однако, если у человека также наблюдается гиперкаротинемия из-за чрезмерного потребления каротиноидов, «Arcus senilis» может приобрести желтоватый оттенок и быть ошибочно принятым за кольцо Флейшера.

Лабораторная и инструментальная диагностика.

Диагностика ГЛД проводится на основании данных клинического обследования, генеалогического анализа и дополнительных методов исследования.

При исследовании обмена меди типично снижение содержания церулоплазмينا и "общей" меди в крови, повышение количества "прямой" меди в крови, меди в ткани печени, ликворе и увеличение экскреции меди с мочой. Магнитно-резонансная томография выявляет области повышенной интенсивности сигнала в T-2 - режиме еще на до неврологической стадии болезни. На аксиальных срезах среднего мозга на уровне верхнего четверохолмия может выявляться типичный вид для ГЛД «симптом мордочки панды». За счет повышения интенсивности сигнала на T-2 взвешенных изображениях среднего мозга и низкой интенсивности сигнала в проекции красных ядер формируется картина, внешне напоминающая голову панды.

Если результаты этих тестов оказываются сомнительными, необходима пункционная биопсия печени. После чего проводится гистологическое и гистохимическое исследование биоптата, а также производится определение концентрации меди в печени. Если сомнения в диагнозе остаются и после исследования концентрации меди в печени, следует провести изучение синтеза церулоплазмينا с помощью радиоактивной меди (Си64 или Си67), назначаемой per os или внутривенно.

Критерии постановки диагноза:

- сочетанное поражение мозга и внутренних органов, в первую очередь печени;
- аутосомно-рецессивный тип наследования;

- дебют заболевания в детском, подростковом и юношеском возрасте;
- симптомы, свидетельствующие о поражении экстрапирамидной системы: тремор, ригидность, патологические позы, болезненные тонические спазмы, дизартрия, дисфагия, снижение интеллекта;
- экстраневральные симптомы: боли в области печени, гепатоспленомегалия, кровоточивость десен, носовые кровотечения, боли в костях и суставах, раннее разрушение зубов;
- нарушения медно-белкового обмена:
 - а) роговичное кольцо Кайзера–Флейшера;
 - б) снижение концентрации церулоплазмينا в сыворотке крови (нижняя граница нормы – 20 мг/дл или 1,3 ммоль/л);
 - в) гиперэкскреция меди с мочой (более 80 мг/сутки или 1,25 ммоль/сутки);
 - г) повышение концентрации свободной меди в сыворотке;
 - д) снижение концентрации связанной меди в сыворотке крови;
 - е) повышение концентрации меди в биоптатах печени (в норме менее 50 мг/кг сухого веса и менее 10 мг/кг сырого веса);
- ДНК-диагностика.

Выявление мутаций в гене АТР7В позволяет проводить прямую ДНК-диагностику ГЛД, что особенно важно для установления диагноза на пресимптоматической стадии болезни в связи с необходимостью как можно более раннего начала превентивной медь-элиминирующей терапии. Поскольку ген АТР7В характеризуется довольно сложной молекулярной организацией и большим числом различных мутаций, до сегодняшнего времени прямая ДНК-диагностика ГЛД представляет собой весьма трудоемкую задачу. Однако, в конкретных популяциях возможно проведение сравнительно экономного скрининга на носительство характерных для этих популяций наиболее частых мутаций, что значительно упрощает

молекулярную диагностику ГЛД, включая пресимптоматическое и пренатальное ДНК-тестирование.

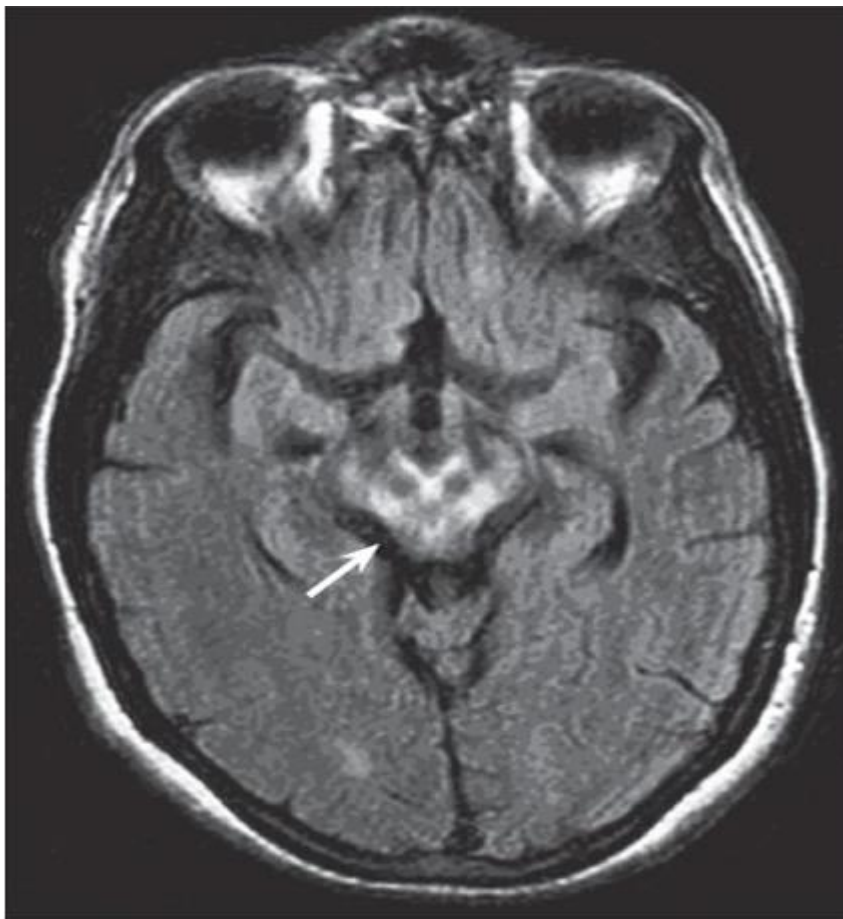


Рис.4. МРТ головного больного с гепатолентикулярной дегенерацией. Повышение МР-сигнала от среднего мозга по типу «мордочки панды».

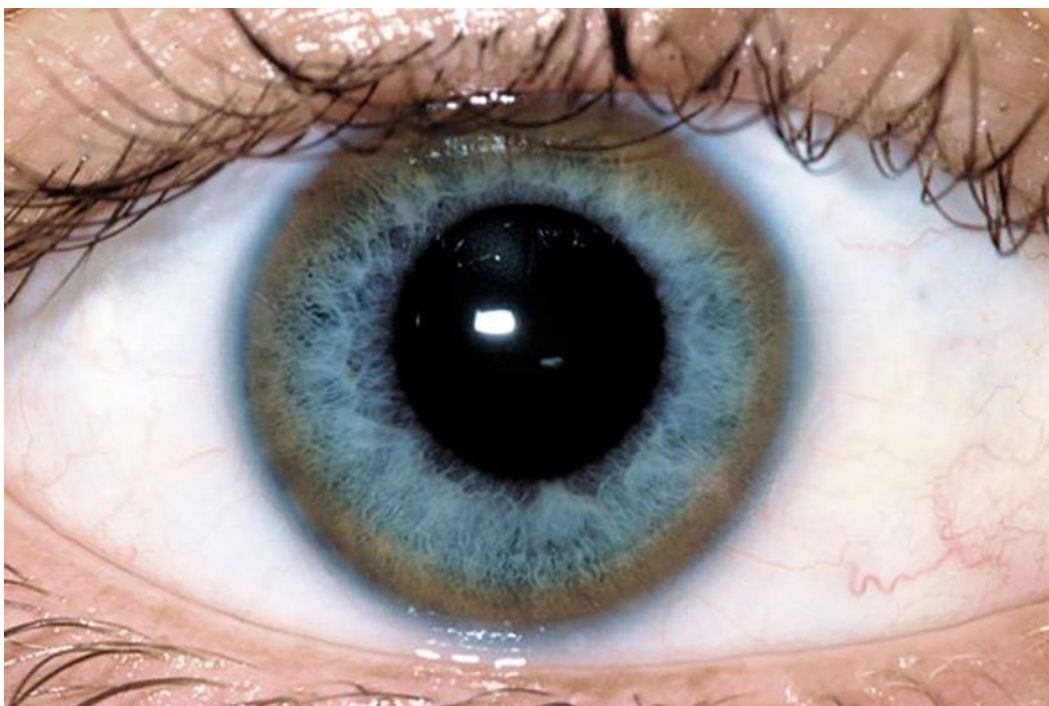


Рис.5. Кольцо Кайзера – Флейшера

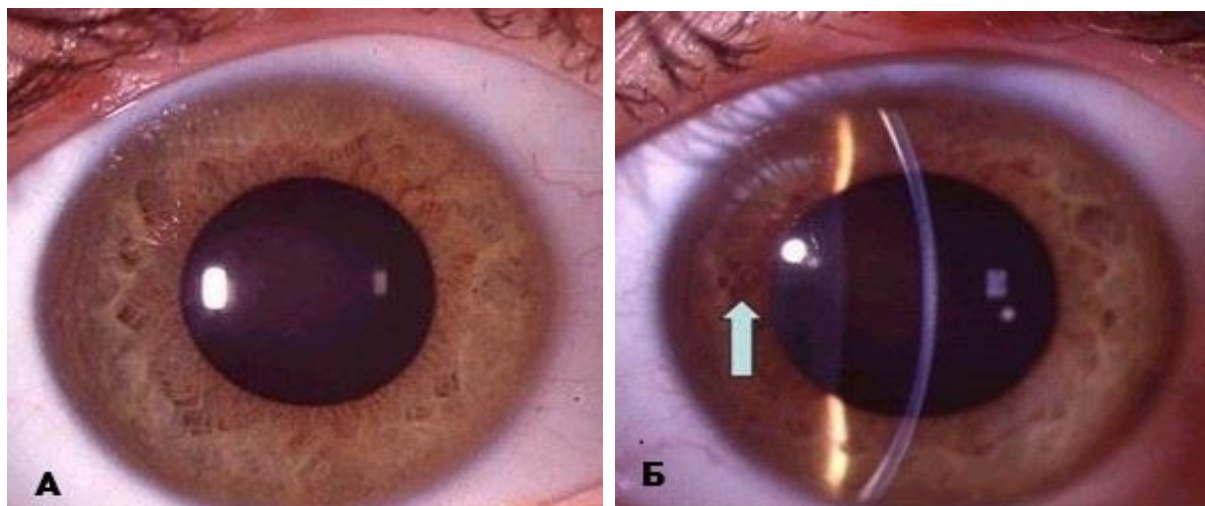


Рис.6. Выявление элементов кольца Кайзера – Флейшера при помощи щелевой лампы (А – глаз при обычном освещении; В – тот же глаз при освещении щелевой лампой, стрелкой обозначены элементы кольца Кайзера – Флейшера) (источник: <http://www.neurosar.ru/>)

Лечение.

Наиболее распространенным и эффективным препаратом для лечения больных ГЛД является D-пеницилламин – тиоловый препарат, содержащий сульфгидрильные группы, образующие комплексы с медью (купренил, артамин, металлкаптаза и др.). Лечение D-пеницилламином является патогенетическим, поддерживающие дозы препарата необходимо принимать в течение всей жизни для стабилизации баланса меди на уровне, близком к физиологическому. Кроме клинического мониторинга, осуществляется также биохимический контроль с определением свободной меди в сыворотке крови и динамики экскреции меди с мочой.

Возможны побочные действия D-пеницилламина (в 2% случаев) - развитие лейкопении, тромбоцитопении, анемии, агранулоцитоза, нефротического синдрома, дерматита, лекарственного гепатита. Не лишенный негативных свойств, купренил может оказывать дополнительный повреждающий эффект на ткань печени и усугублять ее поражение, поэтому важен постоянный пожизненный контроль клинических и биохимических

показателей функции печени, анализа крови, мочи для своевременной диагностики и лечения возможных осложнений.

Поскольку препараты D-пенициллина являются специфическими антагонистами пиридоксина, последний назначают больному ежедневно. Показаны витамины группы В, С, антиоксиданты – витамин Е.

Альтернативным методом является применение препаратов цинка (сульфат цинка, ацетат цинка). Соли цинка активно ингибируют рецепторы энтероцитов слизистой тонкой кишки, вызывают образование металлотионинов, блокируя поступление меди с пищей. В результате образования металлотионинов всасывание меди уменьшается. Образовавшиеся комплексы экскретируются с фекалиями. Показаниями к альтернативной терапии цинком являются также поздние токсические реакции на D-пеницилламин, прогрессирующий синдром гемодепеницилламин, прогрессирующий синдром гемодепрессии и недостаточность эффекта D-пенициллина в виде выраженных резидуальных симптомов. Большое значение во всех стадиях ГЛД имеет диета, щадящая печень: исключение продуктов, богатых медью (шоколад, кофе, бобовые, орехи и др.).

§ 3.7 НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИЯ С НАКОПЛЕНИЕМ ЖЕЛЕЗА В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ (ННЖМ)

Нейродегенерация с накоплением железа в головном мозге (ННЖМ), известная больше под названием Neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA), представляет собой гетерогенную группу наследственных нейродегенеративных заболеваний, характеризующихся экстрапирамидными двигательными расстройствами и аномальным накоплением железа в глубоких ядрах базальных ганглиев головного мозга.

До недавнего времени единственной дифференцированной ННЖМ была болезнь Галлервордена – Шпатца (современные названия – ННЖМ-1 или PKAN). На сегодняшний день идентифицировано десять генов ННЖМ: восемь являются аутосомно - рецессивными, один – аутосомно - доминантным и один - X-сцепленным доминантным. Номенклатура ННЖМ еще не устоялась, все чаще их обозначают не по условным порядковым номерам, а по названиям генов или белков.

	Ген	Наследования	
Нейродегенерация, связанная с пантотенат-киназой (PKAN)	PANK2	Аутосомно рецессивный	- 50%
Нейродегенерация, связанная с фосфолипазой A2 (PLAN))	PLA2G6	Аутосомно рецессивный	- 20%
Нейродегенерация, связанная с митохондриальными мембранными белками (MPAN)	C19orf12	Аутосомно рецессивный	- 10%
Нейродегенерация, связанная с бета-пропеллерным белком (BPAN)	WDR45	X-сцепленный доминантный	7%
Нейродегенерация, связанная с гидроксилазой жирных кислот (FAHN)	FA2H	Аутосомно рецессивный	– <1%
Нейродегенерация, связанная с белком коэнзим А-синтазы (CoPAN)	COASY	Аутосомно рецессивный	– <1%
синдром Куфора-Ракеба	ATP13A2	Аутосомно рецессивный	– <1%
синдром Вудхауса-Сакати	DCAF17	Аутосомно рецессивный	– <1%
Нейроферритинопатия	FTL	Аутосомно доминантный	- <1%
Ацерулоплазминемиа	CP	Аутосомно рецессивный	- <1%

Нейродегенерацию с отложением железа в мозге (PKAN), впервые описали двое немецких невропатологов – Юлиус Галлерворден и Уго Шпатц в 1922 году. На открытие нового нейродегенеративного заболевания их натолкнул случай одного семейства, в котором сразу у пяти сестер обнаружили признаки деменции и дизартрии – затруднения в произношении слов. После смерти сестер при вскрытиях врачи обнаружили коричневые пятна в различных областях головного мозга. В особенно больших количествах их обнаружили в бледном шаре и черной субстанции – составных частях базальных ганглий. Этими загадочными пятнами оказались отложения железа.

Выяснилось, что немецкие неврологи Юлиус Галлерворден и Хуго Шпатц (Julius Hallervorden and Hugo Spatz) во время нацистского режима сотрудничали с программой эвтаназии T4 (1939 - 1945), в рамках которой уничтожались пациенты с психическими и неврологическими заболеваниями. Галлерворден использовал мозговую ткань казнённых пациентов для научных исследований. Существуют документальные свидетельства получения им образцов мозга от жертв программы эвтаназии. Это вызвало серьёзную международную дискуссию о допустимости использования эпонимов, связанных с неэтичной медицинской практикой.

Поэтому в настоящее время предлагается термин «болезнь Галлервордена - Шпатца» в научной и практической деятельности врачей не использовать и вместо него применять термины «нейродегенерация с накоплением в головном мозге железа» или «болезнь Марты - Альмы» по именам сестер, головной мозг которых был исследован.

Нейродегенерация, связанная с пантотенат-киназой (PKAN - pantothenate kinase associated neurodegeneration или ННЖМ/PKAN), традиционно делится на быстро прогрессирующую «классическую» форму и более медленно прогрессирующую «атипичную» форму, которая имеет более позднее начало и более медленное прогрессирование.

Классический тип заболевания характеризуется прогрессирующей экстрапирамидной дисфункцией в возрасте до 10 лет (обычно в 5-6 лет) и потерей способности передвигаться через 10-15 лет после начала заболевания. Дистония является характерной чертой этого расстройства, при этом преимущественно поражаются нижние конечности. В случаях оромандибулярной дистонии за ней часто следуют затруднения речи и дизартрия. Другие признаки включают поражение кортикоспинального тракта (гипертонус, гиперрефлексия, спастичность), атрофию зрительного нерва, пигментную ретинопатию. Прогрессирование классической РКАН не линейное, а скорее ступенчатое, с периодами быстрого ухудшения, обычно без явной причины. По мере поражения туловища у ребенка может наблюдаться выраженная опистотоническая поза, являющаяся характерным признаком классической ННЖМ/РКАН.

Атипичная форма ННЖМ/РКАН - заболевание с поздним началом, преимущественно проявляющееся паркинсонизмом. Ранние симптомы атипичной РКАН могут включать нейропсихиатрические проявления, дистонию или паркинсонизм. Нарушения речи часто проявляются на ранних стадиях заболевания и могут включать дизартрию, гипофонию, палилалию или явное заикание. Чем позже возраст начала заболевания, тем выше вероятность того, что паркинсонизм будет доминировать в двигательном фенотипе; у пациентов с началом заболевания во втором десятилетии жизни обычно наблюдается смешанная дистония и паркинсонизм. Среди нейропсихиатрических проблем, испытываемых людьми с атипичной ННЖМ/РКАН, наиболее распространены импульсивность и обсессивно-компульсивное расстройство.

Таким образом, отличия атипичных форм: начало на 3–4-м десятилетиях и позже; расстройства психики, которые могут опережать двигательные нарушения; меньшая выраженность двигательных нарушений, ведущим из которых может быть паркинсонизм; более редкое вовлечение зрения; медленное прогрессирование с утратой ходьбы через 15–40 лет после начала.

Диагностика. Характерная картина на МРТ головного мозга при ННЖМ/РКАН является типичной и обычно диагностически значимой. На Т2-взвешенных последовательностях в бледном ядре наблюдается центральная гипертенсивная область сигнала, окруженная гипоинтенсивным сигналом. Эта картина на корональном срезе была названа признаком «глаза тигра». Данный феномен высоко специфичен для ННЖМ/РКАН, но не патогномоничен: он описан в единичных случаях ННЖМ-4, некоторых молекулярно нерасшифрованных случаях, особенно поздних, у отдельных больных с мультисистемной атрофией. С другой стороны, есть редкие случаи ННЖМ-1 без данного симптома.

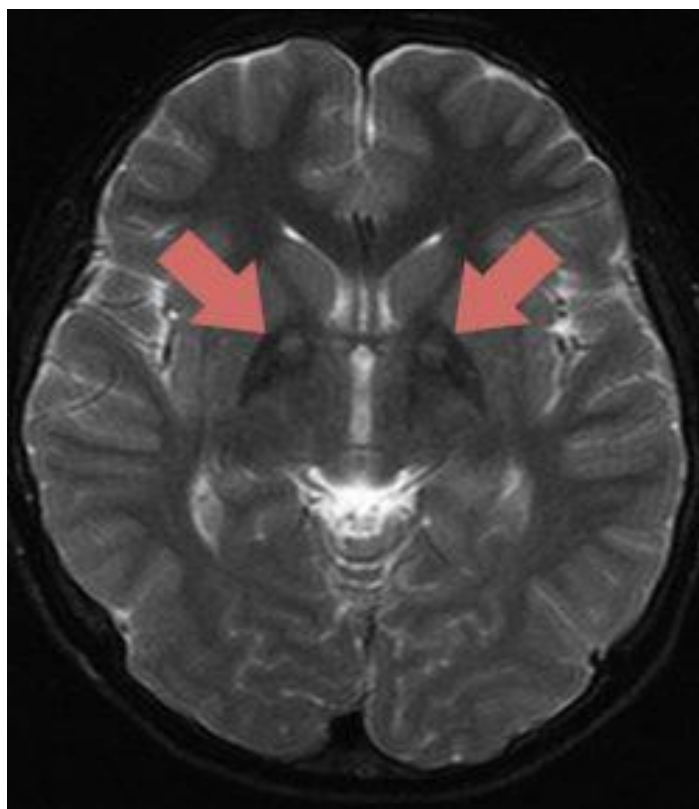


Рис. 7. Симптом «глаз тигра» на МРТ

Нейродегенерация, ассоциированная с фосфолипазой A2 (PLAN - phospholipase a2-associated neurodegeneration или ННЖМ/PLAN). Причиной ННЖМ/PLAN является мутации в гене кальций-независимой фосфолипазы A2 PLA2G6, играющем, как считается, критическую роль в

гомеостазе фосфолипидов клеточной мембраны. Доля ННЖМ/PLAN в структуре всех ННЖМ составляет около 20%.

Когда ННЖМ/PLAN проявляется в раннем детстве, его называют инфантильной нейроаксональной дистрофией, которая характеризуется очень ранним началом, прогрессирующими атаксией и спастичностью на фоне выраженной аксиальной гипотонии, утратой психомоторных навыков, с потерей зрения; возможна эпилепсия; больные погибают до 10 лет.

Открытие гена PLA2G6 и достижения в области молекулярно-генетической технологии привели к выявлению взрослой формы ННЖМ/PLAN или PLAN, проявляющейся дистонией-паркинсонизмом и спастичностью, а также когнитивными и психиатрическими нарушениями. Паркинсонизм часто хорошо поддается лечению дофаминергическими препаратами, но двигательные флуктуации, как правило, возникают быстро и осложняют лечение.

Типичная МРТ-картина ранней ННЖМ/PLAN – очаговое накопление железа в бледном шаре без «глаза тигра» и в меньшей степени в черной субстанции, часто обнаруживается атрофия мозжечка. При паркинсонизме изменения МРТ более разнообразны: накопление железа в мозге визуализируется далеко не всегда, возможны лобно-височная атрофия, поражение белого вещества. Патоморфологическим отличием ННЖМ/PLAN от ННЖМ/PKAN помимо отсутствия морфологической основы «глаза тигра» является наличие телец Леви, что сближает ННЖМ/PLAN с идиопатическим паркинсонизмом.

Нейродегенерация, связанная с белками митохондриальной мембраны (MPAN - mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration, ННЖМ/MPAN). Нейродегенерация, связанная с митохондриальным мембранным белком, вызывается мутациями в гене c19orf12. Функция этого белка изучена недостаточно, но предварительные функциональные эксперименты и его субклеточная ассоциация с

митохондриальной мембраной предполагают его роль в клеточной энергетике и метаболизме жирных кислот.

Этот фенотип ННЖМ/МРАН был впервые выявлен и описан в восточноевропейской когорте. Заболевание обычно проявляется в первое десятилетие жизни, но может также начаться в раннем возрасте. В детстве наиболее ранним признаком обычно является развитие спастической походки с разгибательными подошвенными рефлексам, часто сопровождающейся атрофией зрительного нерва, трудностями в обучении, дизартрией, а иногда и поведенческими и психиатрическими особенностями. Дистония, если она присутствует, как правило, ограничивается стопами и кистями рук. Начальные проявления во взрослом возрасте более вариабельны, но обычно проявляются когнитивными и поведенческими изменениями, паркинсонизмом и смешанными нарушениями походки.

Как правило, заболевание прогрессирует медленно, и большинство людей с началом заболевания в детстве доживают до 20 лет и старше. Однако у некоторых людей может наблюдаться быстрое и терминальное прогрессирование, либо сразу после начала заболевания, либо после периода медленного ухудшения.

На ранних стадиях заболевания на МРТ обычно обнаруживаются признаки повышенного содержания железа в базальных ганглиях, хотя в редких случаях сообщалось и об отсутствии накопления железа в головном мозге. Для T2-взвешенных последовательностей характерен гипоинтенсивный сигнал в бледном ядре и черной субстанции. Признаком, который может помочь отличить МРАН, является T2-гиперинтенсивная линейная полосатость медиальной медуллярной пластинки между наружным и внутренним бледным ядром.

Нейродегенерация, ассоциированная с бета-пропеллерным белком (ВРАН - Beta-Propeller scaffold protein-Associated Neurodegeneration, ННЖМ/ВРАН). Болезнь имеет редкий тип наследования: Х-сцепленный доминантный. До открытия причинного гена ВРАН описывалась как

«непрогрессирующая детская энцефалопатия с нейродегенерацией во взрослом возрасте» (SENDA - Static Encephalopathy of childhood with NeuroDegeneration in Adulthood;), но теперь она названа в соответствии с установленной системой наименования.

Болезнь характеризуется выраженной ранней задержкой психоречевого и моторного развития с ограниченной положительной динамикой до юношеского или взрослого возраста и последующим регрессом с развитием дистонии, паркинсонизма, деменции. В периоде регресса при МРТ выявляется картина ННЖМ. Болезнь встречается повсеместно, семейных случаев нет, женщины болеют значительно чаще мужчин. Заболевание вызывается мутациями в WDR45.

МРТ при ВРАН может быть нормальной в раннем детстве, но к моменту проявления двигательного расстройства выявляются явные, достаточно специфические отклонения. Характерные изменения включают гипоинтенсивный сигнал на T2-взвешенных изображениях в черной субстанции и бледном ядре в результате накопления железа. Гипоинтенсивность наиболее выражена в черной субстанции, где она выглядит как дискретная линейная полоса. Эта же область на T1-последовательностях окружена гипертенсивным «галом», простирающимся до ножек головного мозга, которое, как полагают, представляет собой высвобождение нейромеланина из дегенерирующих нейронов.

Нейродегенерация, ассоциированная с белком коэнзим-а-синтазой (CoPAN - coenzyme a synthase protein-associated neurodegeneration).

CoPAN - аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутациями в гене COASY, кодирующем CoA-синтазу. CoPAN проявляется в первое десятилетие жизни с трудностями походки и легкими когнитивными нарушениями. Затем следуют оромандибулярная дистония, дизартрия и прогрессирующая спастичность, а также появление аксональной нейропатии. К более поздним проявлениям относятся паркинсонизм, обсессивно-компульсивное расстройство и периферическая нейропатия. На МРТ-снимках

при CoPAN наблюдается гипоинтенсивный сигнал в бледном ядре и чёрной субстанции.

Нейродегенерация, связанная с гидроксилазой жирных кислот (FAHN - fatty acid-2 hydroxylase-associated neurodegeneration). Продукт гена FA2H отвечает за гидроксилирование жирных кислот и играет ключевую роль в производстве миелина в центральной нервной системе и, возможно, в регуляции клеточного цикла. Мутации в этом гене первоначально были описаны как вызывающие лейкодистрофию и осложненную форму наследственной спастической параплегии (HSP35). Последующие исследования выявили наличие гипоинтенсивности T2 в бледном шаре у некоторых пациентов с мутациями FA2H и привели к обозначению нейродегенерации, связанной с гидроксилазой жирных кислот (FAHN), как подтипа ННЖМ.

Заболевание обычно проявляется в первое десятилетие жизни с трудностями при ходьбе и падениями. Прогрессирующая спастичность, дистония и дисфункция мозжечка приводят во многих случаях к потере способности к передвижению, наряду с дизартрией и дисфагией. При осмотре часто обнаруживается атрофия зрительного нерва с различной степенью сопутствующего нарушения зрения. У большинства детей наблюдается прогрессирующее снижение когнитивных функций МРТ головного мозга выявляет очаги белого вещества, яркие на T2-взвешенных изображениях, истончение мозолистого тела и прогрессирующую атрофию мозжечка, моста, продолговатого мозга и спинного мозга.

У многих детей, страдающих ННЖМ/FAHN, содержание железа в головном мозге проявляется в среднем и позднем детском возрасте. У большинства людей с мутациями в гене FA2H со временем развивается повышенное содержание железа в базальных ганглиях. Железо повышается преимущественно в бледном ядре, что проявляется в виде гипоинтенсивного сигнала на T2-взвешенных срезах. Другие особенности МРТ включают

изменения белого вещества и прогрессирующую атрофию мозжечка и среднего мозга.

ННЖМ, связанные с дефектами белков гомеостаза железа – ацерулоплазминемия и нейроферритинопатия.

Ацерулоплазминемия и нейроферритинопатия, связаны с дефектами генов, кодирующих белки, регулирующие гомеостаз железа, церулоплазмин и ферритин соответственно. Эти заболевания рентгенологически отличаются от других заболеваний, связанных с НЖА, главным образом более обширным накоплением железа в головном мозге, затрагивающим области, которые обычно богаты железом, включая хвостатое ядро, скорлупу, таламус, зубчатое ядро и красное ядро, помимо бледного ядра и чёрной субстанции.

Ацерулоплазминемия – редкая ННЖМ, связанная с мутациями гена СР, кодирующего церулоплазмин. Первые клинические описания относятся к концу 1980-х–началу 1990-х гг., ген идентифицирован в 1995 г. Церулоплазмин играет важнейшую роль в мобилизации железа, и нарушение его функций ведет к накоплению железа в тканях. В отличие от других ННЖМ, при ацерулоплазминемии железо накапливается не только в головном мозге, но и во внутренних органах: печени (особенно), поджелудочной железе и др. Соответственно, есть биохимические признаки: церулоплазмин в сыворотке обычно отсутствует, содержание меди и железа снижено, а уровень ферритина в разной степени повышен.

Болезнь начинается во взрослом возрасте, чаще в 30–50 лет. Типичны когнитивные нарушения, атаксия, дизартрия, а гиперкинезы, среди которых преобладают орофациальная дискинезия и блефароспазм, относительно менее характерны. Несмотря на прогрессирующее течение, самостоятельная ходьба долго сохраняется. Многие больные страдают сахарным диабетом, что может служить диагностической подсказкой. При МРТ мозга очаги накопления железа обнаруживаются не только в базальных ганглиях, но и в таламусе, зубчатых ядрах, коре больших полушарий и мозжечка, а также в печени и

поджелудочной железе. При этом соматической патологии, помимо нетяжелой анемии, нет.

Нейроферритинопатия – форма с аутосомно-доминантным наследованием и поздним началом. Заболевания обусловлено мутацией в гене FTL, кодирующем легкую цепь ферритина.

В клинической картине нейроферритинопатии преобладают неврологические симптомы, включая хорею и дистонию с началом во взрослом возрасте, отражающие области мозга, в которых накапливается железо. Помимо двигательных расстройств, у пациентов часто наблюдаются когнитивные и поведенческие нарушения. Уровень ферритина в сыворотке крови может быть низким, но при наличии клинических подозрений следует проводить МРТ-исследование и генетическое тестирование. При МРТ обнаруживаются очаги отложения железа в хвостатом ядре, бледном шаре, скорлупе, а в поздних стадиях – также кистозные изменения базальных ганглиев, двусторонний некроз бледного шара и атрофия коры.

Болезнь Куфора – Ракеба (Kufor-Rakeb) – редкая аутосомно-рецессивная ННЖМ. Заболевание вызвано мутациями в гене APT13A2, кодирующем лизосомальную АТФазу и также известном как PARK9.

Ведущим в клинической картине является ювенильный паркинсонизм. Типичный возраст начала – 14–15 лет, препараты Л-ДОФА эффективны, но рано появляются лекарственные дискинезии. Характерен пирамидный синдром, нередко глагодвигательные расстройства: вертикальный офтальмопарез, замедление саккад, окулогирные кризы. Почти всегда развиваются когнитивные нарушения, иногда выраженная деменция; возможны психические расстройства (галлюцинации и др.). На МРТ находят очаги отложения железа в скорлупе и хвостатом ядре.

Болезнь Вудхауса – Сакати (Woodhouse-Sakati) – редкая аутосомно-рецессивная ННЖМ с вовлечением других органов: помимо экстрапирамидных симптомов она включает умственную отсталость, гипогонадизм, сахарный диабет, глухоту и алопецию.

Лечение. В настоящее время лечение носит симптоматический характер. Дистония и спастичность обычно лечатся антихолинергическими препаратами, бензодиазепинами и другими противоспастическими средствами. Инъекции ботулотоксина также могут обеспечить целенаправленное облегчение дистонии и спастичности. Глубокая стимуляция мозга показала многообещающие результаты, но исследования ограничены отдельными описаниями случаев, небольшими сериями случаев и ретроспективным исследованием. Постоянное участие физиотерапевтов, эрготерапевтов и логопедов может отсрочить развитие осложнений заболевания.

§ 3.8 СИНДРОМ ЛЕША-НИХАНА

Синдром Леша-Нихана (СЛН) - наследственное заболевание, которое возникает при нарушении обмена пуринов, избыточном накоплении мочевой кислоты в организме. Развивается вследствие генетической мутации, вызывающей дефицит фермента ГФРТ. Заболевание регистрируется с частотой 1 случай на 235-380 тыс. населения, болеют преимущественно мужчины.

Синдром назван в честь американского педиатра и генетика Вильяма Нихана (Michael Lesch) и его студента Майкла Леша (William Nyhan), которые в 1964 г. первыми описали типичную клиническую картину двух братьев 4 и 8 лет, у которых наблюдалось двигательное расстройство, первоначально диагностированное как церебральный паралич, умственная отсталость, гиперурикемия, камни в почках и самопокусывание, приводящее к членовредительству. В 1967 г. Сигмиллер (J. Edwin Seegmiller) и др. определили, что заболевание связано с метаболическим нарушением пуринового обмена, возникающим в результате дефицита фермента гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы (ГФРТ), восстанавливающего пурины.

Этиология. Заболевание возникает вследствие мутаций гена HPRT1, который отвечает за образование фермента гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы (ГФРТ). Описано более 400 вариантов дефектов генетического кода, вызывающих СЛН. Мутация расположена на X-хромосоме в локусе Xq26.2-q26.3. Наследование синдрома происходит по X-сцепленному типу, поэтому практически все пациенты – представители мужского пола, а женщины в основном являются бессимптомными носителями гена.

Патогенез. Главную роль в патогенезе болезни играет повышенное образование мочевой кислоты. Она синтезируется из гуанина и гипоксантина, которые накапливаются внутри клеток вследствие дефицита ГФРТ, а затем

подвергаются биохимическим превращением под действием фермента ксантиноксидазы. Ведущим в развитии синдрома является усиленное образование новых пуринов, что в сочетании с нарушениями реутилизации существующих пуриновых соединений утяжеляет состояние больного.

Патогенез неврологических и поведенческих расстройств до сих пор остается не вполне понятным. Клинические проявления болезни, результаты патологоанатомических исследований головного мозга пациентов, многочисленные исследования, проведенные на культурах клеток больных, изучение животных моделей этого заболевания указывают на преимущественное нарушение функционирования дофаминергических нейронов головного мозга и особенно базальных ганглиев.

Клиника. СЛН, как правило, манифестирует не с рождения. Первые признаки болезни (гипотония и задержка развития) неспецифичны и становятся заметными обычно в возрасте 3 - 6 мес. Отчетливые непроизвольные движения обращают на себя внимание к 6 - 12 мес жизни. После 1 года формируется значительная задержка моторного и речевого развития ребенка с наличием мышечной гипотонии, генерализованных дистонических и атетоидных гиперкинезов и иногда спастического гипертонуса, который чаще всего наблюдается в мышцах нижних конечностей.

В течение первых нескольких лет жизни двигательные расстройства могут медленно прогрессировать. При попытке сидеть или стоять у больных часто возникает аркообразное выгибание шеи и туловища; сильные продолжительные выгибания туловища могут сопровождаться дистоническим тремором, и это может напоминать эпилептический приступ. Тяжесть СЛН определяется степенью выраженности двигательных расстройств, которые напоминают дистонический церебральный паралич.

Для больных характерно аутоагрессивное поведение – повторяющиеся попытки нанести вред самим себе. Наиболее часто наблюдается кусание губ и языка, может быть кусание пальцев рук, а также других частей тела, бывают

попытки ударить себя или травмировать свои глаза. Иногда больные кусают и пытаются ударить окружающих или употребляют в речи бранные слова. Аутоагрессивное поведение появляется в среднем в возрасте между 1-м и 8-м годом жизни.

У всех детей с СЛН имеются когнитивные нарушения. В среднем уровень IQ при этом заболевании соответствует легкой или умеренной степени интеллектуального недоразвития. У них относительно хорошая память и речевое развитие. Особенностью является выраженный дефицит активного внимания.

Еще одной особенностью СЛН является мочекишечная нефропатия, обусловленная гиперпродукцией мочевой кислоты. Уратная нефропатия обычно выявляется в первые годы жизни, часто бывают эпизоды микро- и макрогематурии.

Соответственно степени остаточной активности фермента ГФРТ условно выделяют 3 формы синдрома. При показателе меньше 1,5% развивается полный спектр расстройств, включающий тяжелые нарушения пуринового обмена и неврологические симптомы. Значение 1,5-8% соответствует менее интенсивным неврологическим проявлениям, а при уровне ГФРТ больше 8% преобладают расстройства обмена мочевой кислоты при нормальном функционировании ЦНС.

Диагностика. При биохимическом исследовании в крови больных выявляется высокое содержание мочевой кислоты и повышение экскреции уратов с мочой. Результаты методов нейровизуализации - неспецифичны. У некоторых больных выявляли негрубо выраженные атрофические изменения в полушариях мозга, уменьшение общего объема больших полушарий и объема структур базальных ядер. При позитронно-эмиссионной томографии головного мозга у всех больных определяется снижение уровня дофамина, активности ферментов биосинтеза дофамина и потребления дофамина клетками базальных ядер.

При наличии характерного симптомокомплекса диагноз подтверждается выявлением мутации в гене HPRT1 с помощью прямого автоматического секвенирования кодирующей области гена. Диагноз также может быть подтвержден исследованием активности фермента ГФРТ в эритроцитах, культурах фибробластов или лимфобластов.

Лечение. Терапия синдрома Леша - Найхана включают нормализацию уровня мочевой кислоты в крови, профилактику и лечение мочекаменной болезни и подагры (у взрослых) и коррекцию неврологических расстройств.

Поддерживающая терапия начинается со специальной диеты для ограничения поступления пуринов в организм. Из рациона исключаются мясные и рыбные бульоны, копчености, консервы, также пациентам запрещено давать шоколад, кофе, соленые сыры. Основу питания составляют овощи, молочные продукты, правильный питьевой режим (отвары сухофруктов, щелочные минеральные воды).

С целью снижения гиперпродукции мочевой кислоты, наряду с диетой, больным с СЛН назначают медикаментозный препарат аллопуринол, который является ингибитором ксантиноксидазы и предотвращает переход гипоксантина в ксантин и образование из него мочевой кислоты. Рекомендуемая дозировка аллопуринола составляет от 3,7 до 9,7 мг кг в сутки. При необходимости проводят индивидуальную коррекцию дозы, в зависимости от наличия побочных действий препарата и формирования ксантиновых камней в почках.

Специфическая медикаментозная терапия неврологических нарушений до настоящего времени не разработана и носит симптоматический характер. Лечение включает назначение препаратов, уменьшающих мышечный гипертонус, – баклофена, бензодиазепинов (диазепам, клоназепам). С целью уменьшения проявлений аутоагрессии, других поведенческих расстройств, депрессии иногда показано назначение нейрорепрессантов и антидепрессантов.

§ 3.9 МУЛЬТИСИСТЕМНАЯ АТРОФИЯ (MULTIPLE SYSTEM ATROPHY).

Мультисистемная атрофия (МСА) - медленно прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся сочетанием вегетативной недостаточности и различных двигательных нарушений, включая паркинсонизм и/или мозжечковую атаксию в качестве ключевых признаков, а также дистонические и пирамидные симптомы.

Термин МСА впервые был введен в 1969 году Graham и Oppenheimer для объединения трех ранее описанных неврологических состояний: оливопонтocerebellарной атрофии, синдрома Шая - Дрейджера и стриатонигральной дегенерации. В настоящее время все они рассматриваются как клинические варианты одного заболевания, имеющие единую этиологию, патогенез и морфологию, но различающиеся преимущественной локализацией поражения.

МСА - редкое заболевание. Предполагаемая средняя заболеваемость составляет от 0,6 до 0,7 случаев на 100 000 человек. Начало заболевания обычно приходится на шестое десятилетие жизни, и оно в равной степени поражает оба пола. Средняя продолжительность жизни с момента появления симптомов составляет от 6 до 10 лет, при этом лишь немногие пациенты доживают до 15 лет.

Этиология МСА до сих пор остается неизвестной. Чаще всего это заболевание считают спорадическим, однако достоверно известно, что мутация в гене *COQ2* (кодирующем фермент, участвующий в синтезе кофермента Q10) с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным типами наследования была зарегистрирована у пациентов и в Европе, и в Азии, а также в спорадических случаях заболевания и на сегодняшний день является единственной идентифицированной причиной моногенной МСА.

Патогенез. Несмотря на то, что патогенез МСА остается в значительной степени неизвестным, считается, что накопление неправильно свернутого α -синуклеина (α -Syn) играет ведущую роль в развитии заболевания. Макроскопически МСА характеризуется аномальным накоплением α -Syn в цитоплазме олигодендроцитов, в так называемых глиальных цитоплазматических включениях, что отличает МСА от болезни Паркинсона, при которой α -Syn накапливается преимущественно в нейронах, образуя тельца Леви. Данное накопление в олигодендроцитах при МСА может индуцировать их дисфункцию, приводящую к снижению трофики, их повреждению и демиелинизации аксонов центральной нервной системы.

Клиника. N. Quinn (1989) впервые предложил набор диагностических критериев и выделил два моторных подтипа: паркинсонический (МСА-П) и мозжечковый (МСА-М), которые связаны с поражением либо базальных ганглиев (стриатонигральная дегенерация), либо мозжечка (оливопонтocerebellарная атрофия). В настоящее время синдром Шая - Дрейджера, подразумевающий прогрессирующую вегетативную недостаточность, отдельно не выделяется, учитывая, что вегетативные нарушения присутствуют в любой из форм.

Двигательные проявления.

МСА-П чаще дебютирует симметрично (не проходит типичную для БП стадию гемипаркинсонизма). У большинства больных отмечается тремор, но классический тремор покоя наблюдается только в 10% случаев. Часто выявляется иррегулярный постурально-кинетический тремор, возникающий вследствие наложения на дрожательный гиперкинез легких миоклонических подергиваний пальцев (миоклонический тремор).

Характерно отсутствие устойчивого эффекта дофаминергических препаратов. Паркинсонизм при МСА в части случаев сопровождается дистоническими феноменами уже с самого начала болезни. Это может быть тортиколлис, фокальная дистония в конечностях, орофациальная дискинезия.

При назначении препаратов леводопы эти дистонические феномены обычно усиливаются, в то время как симптомы паркинсонизма не уменьшаются.

При мозжечковом типе МСА мозжечковые расстройства развиваются параллельно с паркинсонизмом, но они часто скрываются за выраженной ригидностью и акинезией, что затрудняет их диагностику. Самым частым признаком считается атаксия ходьбы, проявляющаяся увеличением площади опоры (широкая постановка стоп). Постуральные нарушения дополнительно затрудняют ходьбу. У половины больных МСА имеется постуральный тремор в конечностях, усиливающийся при приближении к цели. В некоторых случаях в начале заболевания признаки поражения мозжечка достаточно четко выражены, а затем угасают по мере нарастания паркинсонизма. Речь у пациентов с МСА часто имеет скандированный и смазанный характер. Кроме того, к этому присоединяются монотонность, замедленность и приглушенность голоса.

Пирамидная симптоматика чаще всего проявляется развитием псевдобульбарного синдрома, оживлением глубоких рефлексов и наличием патологических кистевых и стопных знаков. При этом развитие выраженных парезов совершенно нехарактерно.

Немоторные проявления.

Ранняя и тяжелая вегетативная недостаточность является ключевой особенностью МСА, при этом наиболее часто поражаются мочеполовая и сердечно-сосудистая системы. Эректильная дисфункция обычно возникает в начале заболевания у мужчин. Нарушения мочеиспускания включают учащенное и неотложное мочеиспускание, недержание мочи при позывах, ночное мочеиспускание и, реже, неполное опорожнение мочевого пузыря. При этом нарушения мочеиспускания обусловлены изменениями периферической и центральной иннервации мочевого пузыря с участием крестцовых вегетативных ядер, таких как ядро Онуфа, и мостовых центров мочеиспускания.

Тяжелая ортостатическая гипотензия, определяемая как снижение артериального давления на 30 мм рт. ст. систолического или 15 мм рт. ст. диастолического в течение 3 минут после пассивного подъема головы или вставания из положения лежа, является основным признаком сердечно-сосудистой вегетативной недостаточности при клинически установленной МСА. Она проявляется в виде рецидивирующих обмороков, головокружения, слабости, тошноты, тремора, головной боли или «боли в области шеи и плеч» (боль в области шеи и плеч) при вставании, но может также протекать бессимптомно. Ортостатическая гипотензия появляется в результате дегенерации вегетативных ядер ствола головного мозга, грудного отдела бокового промежуточного столба спинного мозга, симпатических ганглиев и в меньшей степени постганглионарных волокон.

Одним из частых проявлений заболевания является инспираторный стрidor, который связан с развитием дистонии голосовых связок или частичным парезом мышц гортани, что может способствовать асфиксии. Первым признаком этого осложнения является возникающий во время сна громкий инспираторный стрidor. Впоследствии присоединяется удушье во сне. С прогрессированием болезни стрidor и одышка становятся постоянными и присутствуют как во время сна, так и в период бодрствования. Для своевременной диагностики этого расстройства необходима ларингоскопия.

Для МСА характерны также когнитивные и аффективные нарушения. Несмотря на то, что деменция считается исключаящим признаком при МСА, следует помнить о том, что у 1/3 пациентов наблюдается умеренно выраженное снижение когнитивных функций, как правило, лобного типа. На поздних стадиях у 4,5% пациентов возможно развитие деменции, что не должно исключать диагноз МСА при условии медленного темпа прогрессирования. Среди эмоциональных нарушений при МСА встречаются депрессия, тревожность и панические атаки, которые могут оказывать существенное влияние на жизнедеятельность больного и нуждаются в

своевременной диагностике и коррекции. Мультидисциплинарные проявления МСА представлены на рисунке.

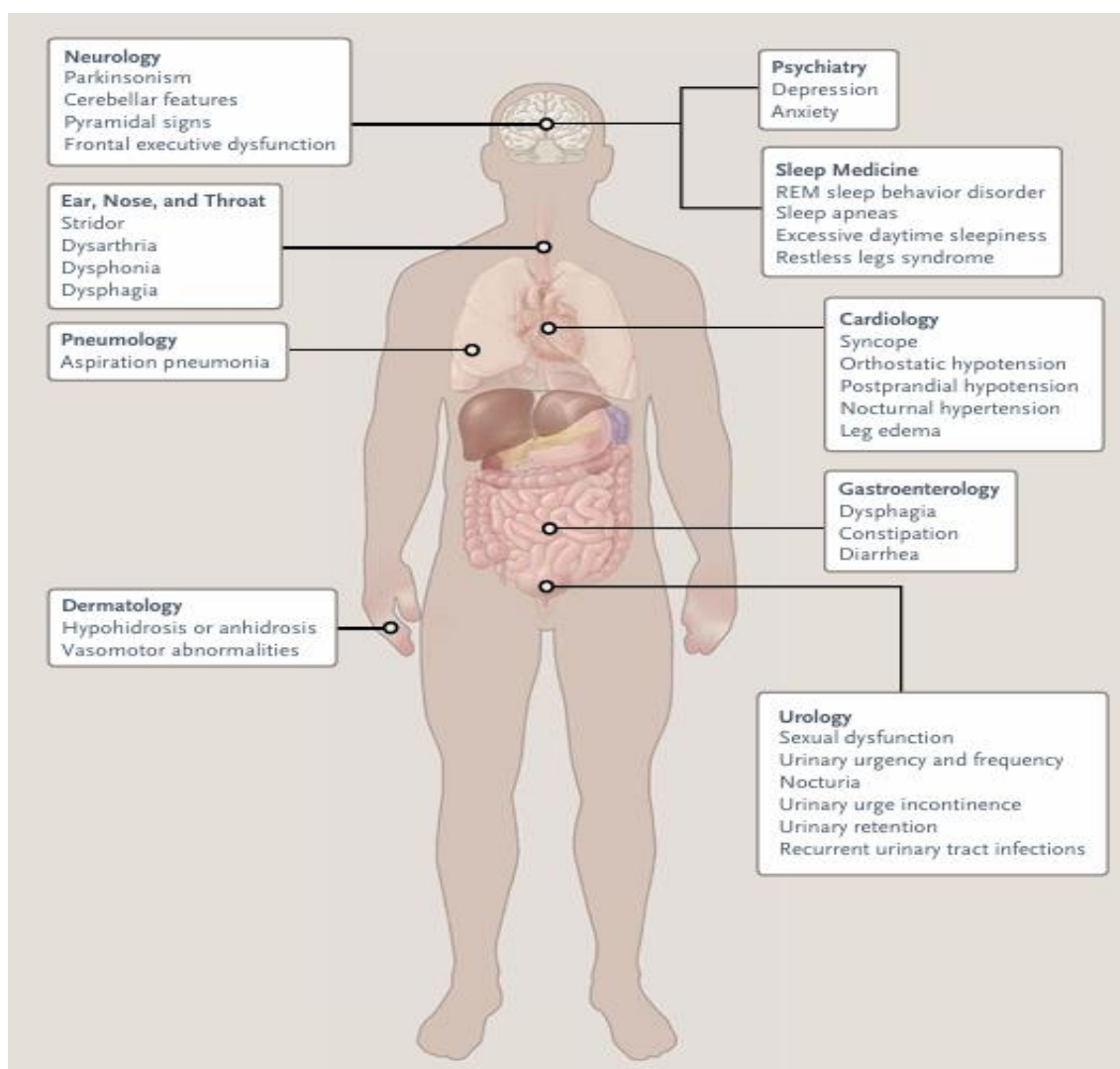


Рис.8. Мультидисциплинарные проявления МСА Ист. Fanciulli, Alessandra, and Gregor K. Wenning. "Multiple-system atrophy." *New England Journal of Medicine*, 2015.

Диагностика. Основным методом диагностики МСА является магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. Несмотря на отсутствие строго специфичных признаков, нейровизуализационные методики могут быть весьма полезными при дифференциальной диагностике.

У пациентов с МСА выявляются атрофия червя и полушарий мозжечка, моста (особенно нижней половины его основания), средних ножек мозжечка и скорлупы, а также компенсаторное расширение IV желудочка. При МСА-М на аксиальных срезах моста в режимах T2 и FLAIR может наблюдаться "симптом креста" в виде сочетания полосы повышенного сигнала от дегенерирующих

поперечных волокон моста с перпендикулярной полоской от волокон шва. При МСА-П в T2-режиме отмечается характерное снижение сигнала от скорлупы, а также формирование полосы гиперинтенсивного сигнала по ее дорсолатеральному краю – признак, высокоспецифичный для МСА, но имеющийся у небольшого числа пациентов. Кроме стандартных режимов интересные данные получены при использовании диффузионно-взвешенных изображений: выявлен такой характерный для заболевания признак, как повышение коэффициента диффузии в скорлупе и средних ножках мозжечка, что наблюдается уже на ранних стадиях заболевания и позволяет дифференцировать МСА с БП и прогрессирующим надъядерным параличом.



Рис. 9. Симптом «креста» на МРТ.

Диагноз МСА следует рассматривать у лиц в возрасте 30 лет и старше, у которых наблюдается спорадическое начало и прогрессирующее ухудшение неврологических функций, характеризующееся сочетанием вегетативной

дисфункции, паркинсонизма и/или мозжечковой атаксии. Следует отметить, что вегетативная дисфункция может проявляться за годы до появления мозжечковых или паркинсонических симптомов.

Разнообразие клинических проявлений определяет сложность диагностики МСА.

Гетерогенный и вариабельный характер клинических проявлений создает трудности в точной диагностике МСА. В связи с этим в 2022 MDS были предложены диагностические критерии МСА, согласно которым выделяют клинически достоверную и клинически вероятную МСА. Хотя критерии МДС обеспечивают клиническую основу для диагностики МСА, могут возникать ситуации, когда диагностика остается затруднительной.

Лечение. Эффективного лечения МСА на сегодняшний день не существует. Основные научные направления, на которые возлагаются определенные надежды, включают иммунизацию, трансплантацию и цитотерапию.

В клинической практике применяется симптоматический подход и организуется соответствующий уход за пациентами:

1. Коррекция симптомов паркинсонизма осуществляется препаратами леводопы и ингибиторами МАО-Б, которые, к сожалению, не оказывают желаемого эффекта. Переносимость леводопы у пациентов с МСА хуже, чем при БП, раньше и чаще возникают дискинезии, резко усиливается ортостатическая гипотензия, тошнота.

2. Коррекция ортостатической гипотензии (ОГ) происходит посредством лекарственных препаратов (мидодрина гидрохлорид, пиридостигмина бромид, флудрокортизон) и немедикаментозных рекомендаций (резко не вставать, принимать пищу частыми маленькими порциями, лежать после приема пищи или лекарств, долго не стоять, физические упражнения стараться делать сидя, а также сидя мочиться, принимать душ и вытираться, спать полусидя, избегать жары, носить хирургические поддерживающие чулки или эластичные бинты).

3. Нейрогенные нарушения мочеиспускания в виде императивных позывов лечатся холинолитиками (Дриптан), трициклическими антидепрессантами, толтероидом. При затрудненном мочеиспускании и задержке мочи, напротив, следует отменить все препараты с холинолитическим эффектом и назначить терапию блокаторами $\alpha 1$ -адренорецепторов, например тамсулозином или холиномиметическими препаратами (ацеклидин, амиридин, прозерин и пр.). Необходимо помнить, что препараты этих групп могут усилить ОГ. При неэффективности медикаментозной терапии применяется периодическая или постоянная катетеризация мочевого пузыря для отведения мочи и предотвращения развития инфекции. Появление первых признаков развивающейся инфекции требует назначения антибактериальной терапии.

4. На развернутых стадиях заболевания возникает необходимость в коррекции дыхательных и желудочно-кишечных нарушений, профилактике и лечении инфекционных осложнений (пневмоний, восходящих инфекций мочевыделительной системы, пролежней).

К сожалению, на данный момент, несмотря на активный научный поиск, не разработано эффективной нейропротекторной терапии, способной затормозить развитие нейродегенераций, но адекватное и своевременно проводимое симптоматическое лечение может продлить жизнь больного и улучшить ее качество.

ВЫВОДЫ:

1. Гиперкинезы представляют собой клинически и патогенетически гетерогенную группу экстрапирамидных расстройств, возникающих вследствие нарушения функционирования базальных ганглиев, таламо-кортикальных, мозжечково-кортикальных и стволовых нейрональных сетей.

2. Основными клиническими формами гиперкинезов являются тремор, дистония, хорей, атетоз, баллизм, миоклонус, тики, дискинезии, каждая из которых имеет характерные феноменологические особенности, что требует тщательной синдромологической оценки при неврологическом осмотре.

3. Дифференциальная диагностика гиперкинезов должна базироваться на анализе характера движения, условий его возникновения, связи с позой и действием, темпа, ритмичности, стереотипности, возможности волевого подавления, а также наличия сопутствующих неврологических и соматических симптомов.

4. Существенное значение в клинической практике имеет разграничение первичных (идиопатических, генетически детерминированных) и вторичных (сосудистых, метаболических, токсических, лекарственно-индуцированных, инфекционных, аутоиммунных, посттравматических) форм гиперкинезов.

5. Современные методы диагностики гиперкинетических синдромов включают клинический анализ двигательного феномена, видеофиксацию, нейровизуализацию, электроэнцефалографию, электромиографию, лабораторные и метаболические исследования, молекулярно-генетическую диагностику, что позволяет повысить точность нозологической верификации.

6. Для магистров-неврологов освоение темы гиперкинезов имеет ключевое значение, поскольку формирует клиническое мышление в области двигательных расстройств, развивает навыки синдромологической диагностики и позволяет применять современные алгоритмы ведения пациентов с экстрапирамидной патологией.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ:

1. Что понимают под экстрапирамидной системой?
2. Какие структуры входят в состав базальных ганглиев?
3. Что такое гиперкинез?
4. Какие формы гиперкинезов выделяются в клинической неврологии?
5. Чем тремор отличается от миоклонуса?
6. Какие клинические признаки характерны для дистонии?
7. В чем особенности хореи?
8. Каковы основные признаки атетоза?
9. Что такое тики и каковы их клинические особенности?
10. Когда следует подозревать наследственный гиперкинетический синдром?
11. Какова роль ЭЭГ в диагностике гиперкинезов?
12. Какова роль ЭМГ в оценке миоклонуса?
13. В каких случаях показана МРТ головного мозга?
14. Когда следует направлять пациента на генетическое обследование?
15. Когда применяется ботулинотерапия?
16. Каковы основные принципы персонализированного подхода к лечению гиперкинетических расстройств?

ПРАКТИЧЕСКИЕ НАВЫКИ, КОТОРЫЕ ДОЛЖЕН ОСВОИТЬ МАГИСТР-НЕВРОЛОГ

1. Проводить синдромологическую оценку гиперкинеза.
2. Дифференцировать тремор, дистонию, хорею, миоклонус, тики, баллизм.
3. Выявлять «красные флаги» вторичных и наследственных гиперкинезов.
4. Формировать алгоритм дополнительного обследования.
5. Определять показания к:
ЭЭГ; ЭМГ; МРТ; генетическому обследованию; ботулинотерапии.
6. Составлять персонализированный план ведения пациента.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Тест 1

Какой из перечисленных гиперкинезов характеризуется ритмичными колебательными движениями?

- A. Хорея
- B. Дистония
- C. Тремор
- D. Миоклонус

Тест 2

Для дистонии наиболее характерно:

- A. Кратковременные неритмичные подёргивания мышц
- B. Устойчивые или интермиттирующие мышечные сокращения, приводящие к патологическим позам
- C. Быстрые беспорядочные движения в дистальных отделах конечностей
- D. Ритмичные движения в покое

Тест 3

Наиболее типичной причиной гемибаллизма является поражение:

- A. Черной субстанции
- B. Субталамического ядра
- C. Хвостатого ядра
- D. Мозжечка

Тест 4

Какой гиперкинез чаще всего можно временно подавить усилием воли?

- A. Миоклонус
- B. Баллизм
- C. Тики
- D. Атетоз

Тест 5

Какой метод наиболее информативен для подтверждения коркового миоклонуса?

- A. Рентгенография черепа
- B. Электромиография и вызванные потенциалы
- C. Эхоэнцефалография
- D. Спирометрия

Тест 6

Для хореи наиболее характерны:

- A. Медленные червеобразные движения
- B. Быстрые, нерегулярные, «танцующие» движения
- C. Ритмичные движения с постоянной частотой

D. Стереотипные вокализации

Тест 7

Эссенциальный тремор чаще всего относится к:

- A. Тремору покоя
- B. Интенционному тремору
- C. Постурально-кинетическому тремору
- D. Рубральному тремору

Тест 8

Какой из перечисленных гиперкинезов наиболее характерен для болезни Гентингтона?

- A. Дистония
- B. Хорея
- C. Тремор покоя
- D. Тики

Тест 9

Основным методом локальной терапии фокальной дистонии является:

- A. Вальпроат натрия
- B. Ботулинотерапия
- C. Карбамазепин
- D. Галоперидол

Тест 10

Какой признак наиболее характерен для миоклонуса?

- A. Медленное выкручивание конечности
- B. Краткие внезапные мышечные сокращения
- C. Ритмичное дрожание в покое
- D. Длительная патологическая поза

Тест 11

Какой из перечисленных гиперкинезов чаще связан с поражением базальных ганглиев и нарушением дофаминергической регуляции?

- A. Хорея
- B. Атаксия
- C. Периферический тремор
- D. Фасцикуляции

Тест 12

Для атетоза наиболее характерны:

- A. Быстрые бросковые движения
- B. Медленные червеобразные движения пальцев и кистей
- C. Краткие генерализованные подёргивания

D. Ритмичное дрожание головы

Тест 13

Какой метод наиболее важен для исключения структурного поражения головного мозга при вторичных гиперкинезах?

- A. УЗИ щитовидной железы
- B. МРТ головного мозга
- C. ЭКГ
- D. ФГДС

Тест 14

Какой гиперкинез чаще усиливается при целенаправленном движении и приближении к цели?

- A. Тремор покоя
- B. Интенционный тремор
- C. Тики
- D. Баллизм

Тест 15

Что из перечисленного относится к вторичным гиперкинезам?

- A. Идиопатическая генерализованная дистония
- B. Эссенциальный тремор
- C. Лекарственно-индуцированная дискинезия
- D. Первичные тики

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача №1

У пациента 62 лет внезапно появились грубые размашистые движения в левых конечностях. По данным анамнеза - перенесённый инсульт.

Вопрос: Какой гиперкинез наиболее вероятен?

Задача №2

У молодой женщины отмечаются повторяющиеся повороты головы вправо, усиливающиеся при эмоциональном напряжении.

Вопрос: Какой синдром наиболее вероятен?

Задача №3

У подростка наблюдаются множественные двигательные подёргивания лица и плечевого пояса, периодически присоединяются вокализации. Симптомы частично подавляются усилием воли.

Вопрос: Какой диагноз наиболее вероятен?

Задача №4.

У ребёнка отмечаются быстрые, неожиданные, размашистые движения, совершаемые без напряжения и лишённые стереотипности. В них принимают участие мышцы лица и конечностей. Мышечный тонус снижен.

1. Как называется тип нарушения движений?

Задача №5.

У больного отмечаются насильственные, ритмические колебания пальцев рук, вызывающие их смещение на несколько миллиметров.

1. Как называется двигательный синдром?

Ответы на тестовые задания:

Тест 1. Ответ: С. Тремор

Тест 2. Ответ: В. Устойчивые или интермиттирующие мышечные сокращения, приводящие к патологическим позам

Тест 3. Ответ: В. Субталамического ядра

Тест 4. Ответ: С. Тики

Тест 5. Ответ: В. Электромиография и вызванные потенциалы

Тест 6. Ответ: В. Быстрые, нерегулярные, «танцующие» движения

Тест 7. Ответ: С. Постурально-кинетическому тремору

Тест 8. Ответ: В. Хорея

Тест 9. Ответ: В. Ботулинотерапия

Тест 10. Ответ: В. Краткие внезапные мышечные сокращения

Тест 11. Ответ: А. Хорея

Тест 12. Ответ: В. Медленные червеобразные движения пальцев и кистей

Тест 13. Ответ: В. МРТ головного мозга

Тест 14. Ответ: В. Интенционный тремор

Тест 15. Ответ: С. Лекарственно-индуцированная дискинезия

Ответы на ситуационные задачи:

Задача №1. Ответ: Гемибаллизм, вероятнее всего вследствие поражения субталамического ядра или его связей.

Задача №2. Ответ: Фокальная дистония (цервикальная дистония, спастическая кривошея).

Задача №3. Ответ: Тиковое расстройство / синдром Туретта (при сочетании моторных и вокальных тиков).

Задача №4. Ответ: Хореические гиперкинезы. Малая хорея.

Задача №5. Ответ: Атетоз.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белоусова Е.Д. Болезнь Унферрихта – Лундборга как часть синдрома прогрессирующих миоклонус – эпилепсий // Альманах клинической медицины. – 2022. - №50(5). – С.329 – 334.
2. Бобылова М.Ю., Некрасова И.В., Ильина Е.С., Кваскова Н.В. Миоклонус у детей: дефиниции и классификации, дифференциальный диагноз, принципы терапии (лекция) // Русский журнал детской неврологии. – 2014. - №9(2). – С.32 – 41.
3. Васильев Ю.Н., Быков Ю.Н., Бендер Т.Б. Экстрапирамидные расстройства: учебное пособие для врачей. - Иркутск: ИГМУ, 2018. – 84 с.
4. Говорова Т.Г., Таппахов А.А., Попова Т.Е., Антипина У.Д. Тремор: классификация, клиническая характеристика // Consilium Medicum. – 2018. - №20(9). – С. 95–100.
5. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. Неврология и нейрохирургия. Учебник: в 2 т. 5-е изд., доп. М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2022.
6. Ершова М.В., Ахмадуллина Д.Р., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. Современные представления о мультисистемной атрофии // Нервные болезни. – 2018. - №4. – С. 3-13.
7. Заваденко Н.Н., Доронина О.Б., Нестеровский Ю.Е. Хронические тики и синдром Туретта у детей и подростков: особенности диагностики и лечения // журнал неврологии и психиатрии. – 2015. - № 1. – С. 102-109.
8. Котов С.В., Сидорова О.П. Хорея Гентингтона. Учебное пособие. - М.: Издательство «Перо». - 2021. - 24 с.
9. Левин О.С., Иллариошкин С.Н., Голубев В.Л. Экстрапирамидные синдромы. Руководство для врачей. - М.: МЕДпресс-информ. - 2022.
10. Лихачев С.А., Чернуха Т.Н., Рушкевич Ю.Н., Сидорович Э.К. и др. Редкая форма наследственной нейродегенерации, ассоциированная с геном мембранного белка митохондрий с накоплением железа в мозге // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2021. - №4, Т.11. – С.530-539

11. Масленников Д.Н. Синдром MERRF: [Электронный ресурс] // ГЕНОКАРТА Генетическая энциклопедия. 2021. – URL: https://www.genokarta.ru/disease/Sindrom_MERRF.
12. Нарушения обмена меди (Болезнь Вильсона). Клинические рекомендации РФ, 2024г.
13. Национальный клинический протокол по ведению пациентов с дистонией при экстрапирамидных и пирамидных расстройствах. – Ташкент, 2020.
14. Попова Т.Е., Говорова Т.Г., Таппахов А.А. и др. Генетика эссенциального тремора: обзор литературы // Доктор.Ру. - 2019. - № 6(161). - С.18 - 22.
15. Синельников Р.Д., Синельников Я.Р. Атлас анатомии человека в четырех томах. Т.4. Учение о нервной системе и органах чувств. – М.: Медицина, 1996.
16. Толмачева В.А. Краниальная дистония // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. - №10(1). – С.90 – 95.
17. Топузова М.П., Терновых И.К., Шустова Т.А., Михеева А.Ю. с соавт. Мультисистемная атрофия // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2023. №123(2). – С.144 – 150.
18. Труфанов Е.А. Эссенциальный тремор: стандарты диагностики и лечения // East European Journal of Parkinson's Disease and Movement Disorders. – 2016. – Vol.2, No.1.
19. Шток В.Н., Левин О.С. Клиническая синдромологическая классификация экстрапирамидных расстройств: учебный справочник. - М.: ГБОУ ДПО РМАПО, 2013. – 73 с.
20. Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению / Под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина. - М.: МЕДпресс-информ, 2002. - 608 с.

21. Aminoff M.J., Boller F.O., Swaab D.F. Handbook of Clinical Neurology, Vol. 100 (3rd series) Hyperkinetic Movement Disorders / W.J. Weiner and E. Tolosa. – 2011. – 743p.
22. Blumenfeld H. *Neuroanatomy through Clinical Cases*, 3rd ed. - Sinauer/Oxford University Press, 2020.
23. Fanciulli A., Wenning G.K. Multiple-System Atrophy // N Engl J Med. – 2015. – V.372. – P.249 - 263.
24. Hayflick S.J., Kurian M.A., Hogarth P. Neurodegeneration with brain iron accumulation // Handb Clin Neurol. – 2018. – V.147. – P. 293 – 305.
25. Hogarth P. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation: Diagnosis and Management // J Mov Disord. – 2015. – V.8(1). – P.1 – 13.
26. Johnson K.A., Worbe Y., Foote K.D. et al. Tourette syndrome: clinical features, pathophysiology, and treatment // The Lancet Neurology. – 2023. - V. 22, I. 2. - P. 147 – 158. (DOI: [10.1016/S1474-4422\(22\)00303-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00303-9))
27. Méneret A., Garcin B., Frismand S. et al. Treatable Hyperkinetic Movement Disorders Not to Be Missed // - 2021. – V.12. - doi: [10.3389/fneur.2021.659805](https://doi.org/10.3389/fneur.2021.659805)
28. Nandanwar D., Truong D.D. Multiple system atrophy: Diagnostic challenges and a proposed diagnostic algorithm // Clinical Parkinsonism & Related Disorders/ - 2024. – V.11. – P.1 – 7.
29. Okelberry T., Lyons K.E., Pahwa R. Updates in essential tremor // Parkinsonism and Related Disorders. – 2024. – V.122. – P.1 – 7.
30. Pandita N., Ganguly J., Kumar H. Approach to movement disorders // International Review of Movement Disorders. – 2024. – V.8. – P. 1 – 27.
31. Ramteke A, Lamture Y. Tics and Tourette Syndrome: A Literature Review of Etiological, Clinical, and Pathophysiological Aspects // Cureus. – 2022. – V.14(8) (e28575. DOI [10.7759/cureus.28575](https://doi.org/10.7759/cureus.28575))
32. Roessner Veit et al. “European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment” // European child & adolescent psychiatry. – 2011. – V.20(4). – P.173 - 196.

33. Shribman S., Poujois A., Bandmann O. et al. Wilson's disease: update on pathogenesis, biomarkers and treatments // Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2021. – V.92. – P.1053–1061.

34. van der Veen S., Zutt R., Elting J.W.J. et al. Progressive myoclonus ataxia: Time for a new definition? // Mov Disord. - 2018. – T.33, № 8. – P. 1281-1286.