

Секция 10

Симптоматические и вторичные расстройства движений. Мультисистемные дегенерации

Сосудистый паркинсонизм

О.С. Левин

*Российская медицинская академия последипломного образования,
Центр экстрапирамидных заболеваний Минздравсоцразвития России (Москва)*

Сосудистый паркинсонизм (СП) — одна из основных форм вторичного паркинсонизма, на долю которого приходится от 3 до 8% случаев паркинсонизма. Диагностика СП наталкивается на двоякого рода сложности. С одной стороны, существуют трудности в дифференциальной диагностике паркинсонизма с другими двигательными нарушениями, возникающими у больных с цереброваскулярными заболеваниями. С другой стороны, отсутствие патогномичных клинических признаков СП, в том числе возможность положительной реакции на препараты леводопы, а также частое наличие сосудистых изменений в подкорковых отделах мозга у пожилых затрудняют дифференциальную диагностику СП с болезнью Паркинсона и мультисистемными дегенерациями.

При сосудистом поражении мозга в результате нарушения связей между лобными долями, подкорковыми структурами, мозжечком и стволовыми образованиями возникает сложная констелляция моторных и психомоторных нарушений, которую нелегко разложить на отдельные синдромы. Двигательный дефект у данного конкретного больного может быть следствием сочетания гипокинезии и ригидности с нарушением постуральных реакций и ходьбы, пирамидной недостаточностью, псевдобульбарными нарушениями, мозжечковой или вестибулярной атаксией и т.д. Паркинсонические симптомы часто лишь «вкраплены» в эту сложную синдромальную структуру и не всегда определяют тяжесть состояния больного. Поэтому термин «СП» целесообразно использовать лишь в том случае, когда паркинсонические симптомы либо представлены изолированно, либо доминируют в клинической картине, которая может напоминать клинику болезни Паркинсона или одного из вариантов паркинсонизма-плюс [2].

СП следует отличать от лобной дисбазии («апраксии» ходьбы), которая имитирует некоторые черты нарушения ходьбы при паркинсонизме и в связи с этим иногда обозначается как «паркинсонизм нижней части тела». У таких пациентов нет признаков паркинсонизма в «верхней части тела»: мимика остается живой, движения рук при ходьбе сохранены и даже усилены, кроме того, движения ногами в положении сидя и лежа (например, «кручение педалей велосипеда») обычно не нарушены, поза не стигматическая, как при паркинсонизме, а скорее выпрямленная или разгибательная. Расширение площади опоры при ходьбе, наружная ротация стоп, малая эффективность коррекции шага с помощью внешних ориентиров, данные постурографии и подометрии свидетельствуют, что, по крайней мере, в значительной части случаев нарушение инициации ходьбы и укорочение длины шага в подобных случаях в основном объясняется не гипокинезией, а постуральной неустойчивостью. Вместе с тем, дифференциация паркинсонизма и лобной дисбазии может быть затруднена, поскольку эти состояния при сосудистом поражении мозга образуют единый спектр.

Отдельные паркинсонические симптомы, не позволяющие согласно общепринятым критериям, диагностировать синдром паркинсонизма, выявляются, по данным некоторых исследований, у четверти пациентов, перенесших инсульт. Для обозначения этих симптомов, которые могут быть связаны не только с сосудистым поражением мозга, но и с ранней стадией нейродегенеративных заболеваний, возрастными изменениями подкорковых структур, по аналогии с легким (умеренным) нарушением когнитивных функций (mild cognitive impairment) предложен термин «легкие паркинсонические

знаки» (mild parkinsonian signs) [3]. В отечественной практике в подобных случаях иногда употребляли термин «легкая экстрапирамидная недостаточность». В связи с этим необходимы четкие критерии, дифференцирующие паркинсонизм и «легкие паркинсонические знаки». К последним предлагают относить случаи, когда являются один симптом паркинсонизма легкой или умеренной степени (оценка по соответствующей рубрике шкалы UPDRS 1 или 2 балла) либо два или более симптомов, оценка которых не превышает 1 балл (к этому представляется необходимым добавить наличие олигобрадикинезии не более чем в одном регионе тела: аксиальный отдел, верхние конечности, нижние конечности).

Хорошо известные клинические особенности СП (например, двустороннее начало заболевания, относительная симметричность симптоматики, отсутствие тремора покоя, преобладание акинезии и ригидности в аксиальных отделах и нижних конечностях, раннее развитие нарушений ходьбы и поструральной неустойчивости, деменции, нейрогенных нарушений мочеиспускания, пирамидные, мозжечковые знаки, низкая эффективность препаратов леводопы) не позволяют отличить СП от мультисистемных дегенераций. Более того, некоторые случаи СП трудно отдифференцировать и от БП, особенно она сопровождается цереброваскулярным заболеванием [1].

В связи с этим ключевой проблемой в диагностике СП является установление причинно-следственной связи между сосудистым поражением мозга и клиническими проявлениями. Подтверждение такой связи может базироваться на анализе особенностей течения и клинико-нейровизуализационных корреляциях. Учет клинико-нейровизуализационных корреляций позволяет повысить информативность структурной нейровизуализации, интерпретация данных которой затруднена гетерогенностью морфологического субстрата СП, частым наличием асимптомных изменений в базальных ганглиях у пожилых лиц, нередким обнаружением тех или иных сосудистых изменений у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, которые могут влиять на их течение или оставаться асимптомными.

Морфологическим субстратом постинсультного варианта СП, обычно развивающимся в течение 6 месяцев после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения, чаще всего являются территориальные инфаркты в подкорковой зоне бассейна средней мозговой артерии или бассейне передней мозговой артерии.

У отдельных больных отмечалось также поражение среднего мозга и таламуса. Морфологическим субстратом безынсультного варианта СП, развивающегося в рамках дисциркуляторной энцефалопатии и характеризующегося постепенным началом и прогрессивным течением, чаще всего являются диффузное поражение глубинных отделов белого вещества полушарий и множественные лакунарные инфаркты, связанные с церебральной микроангиопатией.

Сравнение МРТ-изменений у больных с СП и дисциркуляторной энцефалопатией, не имеющих симптомов паркинсонизма, не выявило статистически значимых различий в средней численности территориальных и лакунарных очагов, распространенности перивентрикулярного и субкортикального лейкоареоза. В то же время у больных с СП чаще, чем у больных без паркинсонических знаков, отмечались лакунарные очаги в задних отделах скорлупы и наружного сегмента бледного шара. У пациентов с СП отмечена также тенденция к большей выраженности лейкоареоза в проекции глубинных отделов лобных долей и более значительному расширению передних рогов. Ширина компактной части черной субстанции, выявляемой с помощью МРТ-морфометрии, при болезни Паркинсона, мультисистемной атрофии и СП широко перекрывается и не может служить дифференциально-диагностическим критерием.

Таким образом, вероятность развития и тяжесть СП в решающей степени зависят не от общего объема поражения мозговой ткани, а от локализации поражения в стратегически значимых зонах (подкорковое белое вещество, задние отделы скорлупы, чечевицеобразное ядро, черная субстанция, лобная доля, таламус). В связи с этим выделены несколько патогенетических вариантов СП, обусловленных поражением различных звеньев моторного лобно-подкоркового круга (фронтостриарного, стриатопаллидарного, нигростриарного, таламофронтального) и имеющих некоторые клинические особенности.

Данный подход был реализован при разработке клинико-нейровизуализационных критериев диагностики СП [1] и нашел подкрепление в последующих клинкопатоморфологических исследованиях СП [4]. Соответствующие варианты критериев диагностики СП представлены в таблице 1.

Исследования последнего десятилетия показали, что в отличие от болезни Паркинсона, для СП не характерны гипоосмия и снижение накопления в сердце изотопа $MiBG$, связывающегося с симпатическими окон-

Таблица 1. Критерии диагностики сосудистого паркинсонизма

| Левин О.С. (1997) [1] | Zijlmans J.C. и соавт. (2004) [4] |
|---|---|
| Синдром паркинсонизма: сочетание гипокинезии не менее чем с одним из следующих симптомов: ригидностью, тремором покоя, постуральной неустойчивостью/нарушением ходьбы. | Синдром паркинсонизма: брадикинезия и не менее одного из следующих симптомов (тремор покоя, ригидность, постуральная неустойчивость, не связанная с первичным нарушением зрения, вестибулярной, мозжечковой или проприоцептивной дисфункцией) |
| Цереброваскулярное заболевание, выявляемое по данным анамнеза, клинического осмотра и нейровизуализации (КТ/МРТ). | Цереброваскулярное заболевание, определяемое по данным КТ и МРТ или наличием очаговой симптоматики, характерной для инсульта или ТИА |
| Причинно-следственная связь между паркинсонизмом и цереброваскулярным заболеванием, доказываемая а) особенностями течения паркинсонизма – острое или подострое начало, флуктуирующее течение с периодами длительной стабилизации и регресса, начало в первые шесть месяцев после инсульта; б) соответствием между клиническими и нейровизуализационными данными: выявление при КТ и МРТ изменений в «стратегических» для паркинсонизма зонах [двусторонних ишемических и/или геморрагических очагов в скорлупе и бледном шаре, двустороннего сливающегося субкортикального лейкоареоза, ишемического или геморрагического очагов в лобных долях (обычно с двух сторон), таламусе и среднем мозге (с одной или двух сторон)]. | Причинно-следственная связь между паркинсонизмом и цереброваскулярным заболеванием, доказываемая: 1) острым или отставленным (в течение 1 года после инсульта) развитием симптомов при локализации очага в области наружного сегмента бледного шара или черной субстанции, вентролатерального таламуса, лобной доли с контралатеральным актинетико-ригидным синдромом; 2) постепенным развитием двусторонних симптомов паркинсонизма при обширном поражении белого вещества, с ранним появлением шаркающей ходьбы и когнитивных нарушений. |
| Отсутствие анамнестических, клинических, нейровизуализационных признаков, указывающих на иную этиологию паркинсонизма. | Исключены: повторные травмы, энцефалит, нейролептическая терапия, опухоль, гидроцефалия или другое объяснение паркинсонизма (на основе данных анамнеза и дополнительного осмотра). |

чаниями. В то же время методы функциональной нейровизуализации, оценивающие пресинаптические маркеры (в частности, ОФЭКТ с изотопами DAT или FP-CIT) не всегда позволяют дифференцировать СП с другими формами паркинсонизма, что показывает ошибочность традиционных представлений о постсинаптическом характере СП [5].

Определение эффективной стратегии лечения СП возможно лишь на основе результатов рандомизированных контролируемых исследований, которые у больных СП до настоящего времени не проводились. Исходя из общеклинических соображений, можно выделить два основных направления в лечении СП: базисную терапию, направленную на предупреждение дальнейшего повреждения мозга, и симптоматическую терапию, направленную на коррекцию паркинсонизма и сопутствующих проявлений. Базисная терапия должна включать коррекцию основных сосудистых факторов риска и проводиться с учетом ведущего механизма повреждения мозга (микроангиопатия, церебральный атеросклероз, кардиоэмболия).

Симптоматическая терапия двигательных наруше-

ний включает применение противопаркинсонических препаратов и немедикаментозные методы коррекции ходьбы и равновесия. В отличие от болезни Паркинсона, средством первого ряда являются препараты леводопы, которые приносят положительный эффект (иногда лишь в высоких дозах), по данным различных исследований, у 26–50% пациентов. Пробная терапия препаратами леводопы должна предусматривать прием высокой дозы (до 1,5 г/сут) в течение не менее 3 месяцев. Если препараты леводопы в адекватной дозе оказались неэффективными, то агонисты дофаминовых рецепторов обычно также не приносят эффекта. Препараты амантадина в части случаев могут усилить эффект леводопы или оказать умеренный эффект при резистентности к леводопе.

В связи с многоочаговым поражением стереотаксические операции в подавляющем большинстве случаев СП неэффективны, однако при локальном вовлечении базальных ганглиев (например, ограничивающимся наружным сегментом бледного шара) показана эффективность вмешательств на медиальном сегменте бледного шара.

Литература

1. Левин О.С. Сосудистый паркинсонизм. Неврол. журн. 1997; 4: 42–51.
2. Левин О.С. Экстрапирамидные синдромы при цереброваскулярных заболеваниях. В кн.: Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению. М.: Мед-пресс-информ, 2002. 503–526.
3. Louis E.D., Bennett D.A. Mild Parkinsonian signs: An overview of an emerging concept. Mov. Disord. 2007; 22: 1681–1688.
4. Zijlmans J.C., Daniel S.E., Hughes A.J. et al. Clinicopathological investigation of vascular parkinsonism including clinical criteria for diagnosis. Mov. Disord. 2004; 19: 630–640.
5. Zijlmans J.C., Evans A., Fontes F. et al. FP-CIT SPECT study in vascular parkinsonism and Parkinson's disease. Mov. Disord. 2007; 22: 1278–1285.

Психогенные двигательные расстройства

Г.М. Дюкова, В.Л. Голубев

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова (Москва)

На неврологическом приеме истерические или психогенные неврологические расстройства (ПНР) занимают 6-е место среди 20 наиболее частых диагнозов [7]. В неврологических клиниках частота ПНР колеблется от 3% до 9%. [5, 6]. Среди разнообразных неврологических проявлений истерии (двигательных, вегетативных, сенсорных, эмоциональных) именно *двигательные нарушения* позволяют чаще всего и в наибольшей степени дифференцировать истерические и близкие по своей феноменологии органические неврологические синдромы.

В рамках психогенных двигательных расстройств (ПДР) рассматривают, прежде всего, параличи и парезы, нарушения походки (дизбазии) и психогенные дискинезии [8].

Психогенные парезы и параличи

Психогенные парезы и параличи – наиболее частые истерические неврологические феномены, в которых речь скорее идет о «локальном акинезе», «параличе» движения, а не мышцы.

Исходя из клинической практики, можно выделить 5 форм психогенных парезов и параличей:

1. Стабильный и грубый моторный дефект, деформирующий моторный облик (поведение) больного.
2. Негрубые парезы, в рамках полисиндромной истерии, предъявляемые в жалобах больных и выявляемые при осмотре.
3. Преходящие псевдопарезы, возникающие, как правило, после психогенных припадков («паралич Тодда»).
4. Кратковременные псевдопарезы (слабость и онемение), возникающие обычно в руке в ответ на стрессогенную (эмоциогенную) ситуацию и обозначаемые как стигмы.
5. Парезы, не звучащие в жалобах и не предъявляемые больным активно, но возникающие во время осмотра врача и связанные с его косвенным внушением.

Касаясь клинических особенностей психогенных парезов в сравнении с органическими, можно отметить следующее: психогенные больные чаще активно жа-

луются на слабость (62% vs. 18%) [9]; при объективном исследовании слабость в конечностях значительно более выражена и шире по локализации; при тестировании выявляется феномен «ступенчатой слабости»; часто псевдопарезы развиваются на фоне диффузной мышечной гипотонии и симметричной гиперрефлексии, возможны патологические позы и контрактуры; часты сочетания с другими психогенными симптомами на этой же стороне: болевыми, чувствительными, двигательными (тремор, псевдогемиспазм и пр.)

Определенную помощь в позитивной диагностике психогенных парезов оказывают клинические пробы и диагностические тесты. Принципиальной их основой является невозможность больного истерией воспроизвести те неврологические паттерны, которые характерны для органических больных. В частности, больной с психогенными расстройствами не может воспроизвести парез отдельных групп мышц, у него не развиваются локальные атрофии, отсутствуют патологические синкинезии, при этом сохраняются автоматизированные движения, что проявляется в характерных диссоциациях между «невозможностью» выполнения произвольных движений и сохранностью непроизвольных движений (опорных, экспрессивных, оборонительных) в этих же конечностях. Поскольку больной не знаком с неврологической топикой, он (она) предъявляет симптомы, не объяснимые с позиции законов топической диагностики и не наблюдающиеся у органических больных (например, симптом Бабинского, вызываемый с уровня грудной клетки, отсутствие вибрационной чувствительности на половине черепа и т.п.).

Одним из наиболее известных и применяемых тестов, направленных на выявление парезов в ногах, является тест Хувера (Hoover C.F., 1908). Тест основан на феномене физиологических синкинезий, то есть непроизвольно возникающих содружественных движений в одной конечности, сопровождающих выполнение активных движений в другой. Его модификация, позволяющая количественно оценить показатели в псевдопаретичной и интактной ногах с помощью бытовых весов, позволяет использовать тест в рутинной неврологиче-

ской практике [2, 10]. Для выявления психогенных парезов в руке используют тест контралатеральной кивательной (sternocleidomastoideus) мышцы (СКМ-тест) [4]. Тест основан на известном факте, что повороты головы в стороны осуществляются преимущественно с помощью кивательных мышц, каждая из которых получает центральную иннервацию из обоих полушарий мозга. В связи с этим латерализованные церебральные поражения (инсульты, опухоли, очаги демиелинизации и пр.) не приводят к слабости этой мышцы и, соответственно, несмотря на грубый односторонний органический дефицит, движения головы в стороны практически не нарушаются. В противоположность этому больные истерией с латерализованными псевдопарезами предъявляют слабость мышц, поворачивающих голову в сторону, противоположную псевдопарезу.

Таким образом, принимая во внимание клинические особенности и применяя соответствующие пробы и тесты, невролог достаточно надежно может поставить позитивный диагноз истерического паралича.

Психогенная дизбазия

Традиционно в этих случаях применяется термин астазия-абазия (невозможность стоять и ходить при отсутствии парезов и координаторных расстройств), однако на практике истинная астазия-абазия встречается редко, чаще речь идет о именно о дизбазии, т.е. различных вариантах нарушения ходьбы.

На основании данных литературы и собственных исследований нами были выделены наиболее специфичные варианты психогенной дизбазии, которые представлены ниже.

Псевдоатаксия (психогенная атаксия) (рисунок 1):

- с перекрещиванием ног;
- с внезапными шагами в стороны;



Рисунок 1. Псевдоатаксия с перекрещиванием ног



Рисунок 2. Волочение стопы в эквиноварусной позиции

- с выраженной туловищной атаксией.

Походка с волочением ноги (рисунок 2):

- волочение ноги без разгибания стопы;
- подтаскивание стопы с ее тыльным разгибанием и цеплянием пальцев о пол;
- волочение стопы в эквиноварусной позиции.

Походка с подгибанием коленей (рисунок 3):

- постоянная ходьба на полусогнутых или согнутых в коленях ногах;
- эпизодическое внезапное подгибание коленей;
- появление подгибания в коленях в тестах.

Специальные исследования показали, что выделенные паттерны ходьбы можно выявить у 77% больных с психогенными неврологическими расстройствами, однако при обычном осмотре они обнаруживаются только в 52% случаев, а в прочих случаях необходимо анализировать следующие ситуации:

1. анализ походки в соответствующих пробах (ходьба с закрытыми глазами, тандемная ходьба, бег и пр.);
2. появление характерных феноменов на интактной стороне;
3. анамнез больных (по просьбе врача больной мо-



Рисунок 3. Походка с подгибанием коленей

Таблица. Эмоционально-экспрессивное поведение больных с психогенной дизбазией

| |
|--|
| <p>Эмоционально-вегетативные симптомы в момент ходьбы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • плач, всхлипывания, стоны; • гипервентиляционные симптомы; • появление новых симптомов (головокружение, головная боль, тошнота и пр.). |
| <p>Экспрессивные позы и моторика рук:</p> <ul style="list-style-type: none"> • использование рук для перемещения ног в процессе ходьбы; • схватывания рукой ноги как маркирование боли, спазма, невозможности передвижения; • избыточное включение рук в акт ходьбы (руки «летающие», ощупывающие пространство); • тремор или псевдодистоническая поза в руке, появляющиеся в момент осмотра. |
| <p>Экспрессивно-моторное поведение:</p> <ul style="list-style-type: none"> • «сбивание мебели»; • падение исключительно на врача; • цепляние за врача для сохранения равновесия; • цепляние за окружающие предметы. |

жет продемонстрировать характер походки, которая была ранее);

4. появление характерных нарушений походки после припадка.

Существенную помощь в диагностике психогенной дизбазии оказывает анализ сопутствующей симптоматики и эмоционально-экспрессивного поведения в момент ходьбы, основные проявления которого представлены в таблице.

В дифференциальной диагностике психогенных и органических дизбазий может быть использована методика ихнографии [3].

Психогенные дискинезии

Группа психогенных дискинезий (ПД) включает в себя психогенный тремор, психогенный миоклонус, психогенную дистонию, психогенный паркинсонизм и ряд других гиперкинезов. Наиболее часто встречаются психогенные тремор и дистонии.

Диагностика психогенного гиперкинеза осуществляется на основании нижеследующего общего алгоритма [1].

Общий алгоритм дифференциального диагноза психогенных гиперкинезов:

- *Двигательный рисунок* (отличие от стандартных, оригинальность, необычность).
- *Динамика гиперкинеза* (при воздействии некоторых эндогенных и экзогенных факторов: плацебо, реакция на отвлечение, непостоянство частотно-амплитудных характеристик и распределения).
- *Синдромальное окружение* (стигмы, множественные двигательные расстройства, экспрессивное и вегетативное сопровождение).

- *Течение заболевания* (внезапное, часто эмоциональное начало, вариабельность течения, но не медленное прогрессирование).

Двигательный рисунок психогенных гиперкинезов, какую бы форму последние ни принимали, всегда имеет одну важную отличительную особенность: он прежде всего производит впечатление **непохожести** на известные формы органических гиперкинетических синдромов. Подозрение на ПД обычно зарождается у невролога, когда он видит странные, необычные и даже нелепые (с точки зрения привычной логики органического симптомообразования или просто с точки зрения своего клинического опыта) телодвижения и позы. Оригинальность двигательного рисунка, его уникальность, «неузнаваемость», когда он не вписывается в феноменологию известных неврологических синдромов, чрезмерное своеобразие или даже неповторимость – вот то первое впечатление, которое часто производит психогенный гиперкинез. В то же время, несмотря на отмеченную полиморфность психогенных гиперкинезов, у некоторых пациентов они оказались похожими или даже идентичными (полностью или по отдельным элементам, из которых складывался гиперкинетический синдром). Эту категорию психогенных двигательных синдромов поэтому относят к специфическим (патомоничным), легко узнаваемым психогенным феноменам. Сюда можно отнести:

- некоторые варианты астазии-абазии;
- камптокормию (она включает в себя наклон туловища вперед и антропоидную позу, когда голова и туловище параллельны земле, а руки свисают и свободно раскачиваются);
- губо-язычный спазм Бриссо;

- некоторые варианты гиперкинетической походки («сальтаторный спазм» — ходьба с периодическими подпрыгиваниями или приседаниями либо более сложными танцующими движениями; «chorea salutante» — ходьба с поклонами);
- феномен «моторной бури», приближающийся по своей феноменологии к истерическому припадку;
- «кивательно-качательный» гиперкинез (феномен «наездника»).

Наличие этих феноменов облегчает диагностику ПД.

Если психогенный гиперкинез носит ритмичный характер (например, психогенный тремор), то весьма типична вариабельность частоты, амплитуды и распределения в течение одного осмотра или при повторных визитах к врачу, иногда с мигрирующим или альтернирующим распределением по сегментам тела, чередование синхронных и асинхронных паттернов. Эта особенность гиперкинеза характеризует не только его рисунок, но и динамичность.

Динамика гиперкинеза. Большинство форм органических гиперкинезов проявляют некоторую динамичность в зависимости от фазы суточного цикла, положения тела, эмоционального состояния и т.д., и эта динамичность ограничена хорошо известными рамками. Исключением является дистония, которой свойственна весьма разнообразная, яркая, не свойственная другим экстрапирамидным синдромам изменчивость своих проявлений. Не случайно именно дистонию чаще всего ошибочно диагностируют как психогенное расстройство.

Для ПД характерна **необычная** изменчивость или необычный диапазон динамичности. Типичными проявлениями необычной динамики гиперкинеза могут быть, например, внезапное начало и внезапное прекращение клинических проявлений; спонтанные ремиссии на несколько часов или дней; клинические диссоциации в виде избирательной несостоятельности, когда пациент демонстрирует невозможность выполнить какое-либо действие, например, расстёгивание пуговиц, пиьмо и т.п., и в то же время легко выполняет другие действия с участием тех же самых мышц поражённой конечности. Одним из проявлений необычной динамичности является пароксизмальность гиперкинетических проявлений, что встречается примерно в 50% всех психогенных гиперкинезов (пароксизмальные проявления вообще чрезвычайно характерны для всех ПД). Наконец, следует помнить, что психогенные гиперкинезы тяготеют к раз-

вёрнутым, выраженным и демонстративным проявлениям, особенно протекающих пароксизмально, в то время как органические гиперкинезы могут проявляться как выраженными, так и стёртыми, субклиническими или редуцированными формами.

Типичным для психогенных гиперкинезов является откликаемость на плацебо, психотерапию, спонтанные ремиссии. В то же время необычная динамичность может проявляться, наоборот, чрезмерно фиксированной позой, её «несдвигаемостью» и независимостью ни от каких факторов, отсутствием всякой динамики, вплоть до формирования контрактур (так называемый псевдодистонический вариант ПД). Однако в таких случаях отсутствуют и типично дистонические проявления динамичности (корректирующие жесты, парадоксальные кинезии, эффект ночного сна и т.д.).

Синдромальное окружение. В диагностике психогенных гиперкинезов синдромальное окружение имеет очень большое, иногда решающее, значение и проявляется характерными стигмами и функционально-неврологическими феноменами. К ним относятся «ком в горле», псевдопарезы, псевдоприпадки, псевдоатаксия, псевдозаикание, дисфагия, мутизм, диспноэ, разнообразные варианты психогенной дисбазии, зрительные и чувствительные нарушения по ампутационному или гемитипу, алгические феномены (часто в зоне гиперкинеза), спячка, наличие других пароксизмальных расстройств, а также множественная соматизация. Если не в статусе, то в анамнезе они обычно представлены богатым «репертуаром».

Течение заболевания. Психогенные двигательные расстройства, и психогенные гиперкинезы в частности, в типичных случаях характеризуются острым, обычно эмоциогенным началом. Ремиссии и эксацербации часто связаны (но не всегда) с разрешением, дезактуализацией или ухудшением психотравмирующей ситуации. Наконец, при психогенных гиперкинезах возможно спонтанное внезапное выздоровление.

Таким образом, можно отметить, что психогенные двигательные расстройства достаточно широко распространены в неврологической практике, однако до сих пор вызывают значительные затруднения при их диагностике и лечении. Использование диагностических алгоритмов и применение специфических проб и тестов может существенно помочь неврологу в его практической работе с подобными пациентами.

Литература

1. Голубев В.Л. Психогенные гиперкинезы. В кн. В.Н. Шток, И.А. Иванова-Смоленская, О.С. Левин (ред.) Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению. М.: МЕДпресс-информ, 2002: 464–472.
2. Дюкова Г.М., Ляховицкая Н.И., Беглярова М.А., Вейн А.М. Простой количественный способ измерения теста Хувера у больных с психогенными и органическими парезами. Неврол. журн. 2000; 5: 19–22.
3. Diukova G.M., Titova E.Yu. Comparative quantitative analysis of psychogenic vs. organic gait disorders. In: Proceedings of the 9th Congress of the European Federation of Neurological Societies. Athens, 2005: 1250.
4. Diukova G.M., Stolajrova A.V., Vein A.M. Sternocleidomastoid (SCM) muscle test in patients with hysterical and organic paresis. J. Neurol. Sci. 2001; 187 (Suppl.1): S108.
5. Keane I.R. Hysterical gait disorders. Neurology 1989; 39: 586–589.
6. Lempert T., Dieterich M., Huppert D., Brandt T. Psychogenic disorders in neurology. Frequency and clinical spectrum. Acta Neurol. Scand. 1990; 82: 335–340.
7. Perkin G.D. Neurology in General Practice. Lundbeck: Martin Dunitz LTD, 2002.
8. Psychogenic movement disorders (Hallett M., Fahn S., Jankovic J. et al., eds.) Lippincott: Williams & Wilkins, 2006.
9. Stone J., Warlow C., Sharpe M., Deary I. Functional or psychogenic paresis – a case control study of 107 subjects. Mov. Disord. 2004; 19 (Suppl.9): 348.
10. Ziv I., Djaldeiti R., Zoldan Y. et al. Diagnosis of “non-organic” limb paresis by a novel objective motor assessment: the quantitative Hoover’s test. J. Neurol. 1998; 245: 797–802.

Особенности двигательных и нейропсихологических расстройств при деменции с тельцами Леви

О.С. Левин, Н.А. Амосова, М.А. Касатова

*Российская медицинская академия последипломного образования,
Центр экстрапирамидных заболеваний Минздравсоцразвития России (Москва)*

Деменция с тельцами Леви (ДТЛ) — прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, протекающее с образованием в нейронах различных отделов головного мозга особых внутриклеточных включений — телец Леви и проявляющееся нарастающими когнитивными нарушениями, которые сопровождаются психотическими, экстрапирамидными и вегетативными расстройствами. По распространенности ДТЛ занимает третье место в списке причин деменции, уступая болезни Альцгеймера и смешанной деменции (комбинации болезни Альцгеймера с цереброваскулярным заболеванием), но, по видимому, встречается чаще, чем чисто сосудистая деменция. По данным различных исследований, на долю ДТЛ приходится от 5 до 25% случаев деменции [2, 3].

Первоначально описанное патоморфологами, заболевание в настоящее время может быть диагностировано прижизненно — благодаря своеобразным клиническим проявлениям, позволившим разработать критерии клинической диагностики (McKeith I.G. et al., 1996, 1999, 2005). Данные критерии делают акцент на дифференциации ДТЛ с болезнью Альцгеймера, но ее соотношение с болезнью Паркинсона, которая также связана с формированием в головном мозге телец Леви, остается недостаточно изученным. В течение ряда лет существо-

вало «правило 1 года»: диагноз ДТЛ устанавливался лишь в том случае, когда деменция и другие психические расстройства развивались не позднее чем через год после появления признаков паркинсонизма. В соответствие с переработанным вариантом критериев [4], ДТЛ следует диагностировать, если деменция проявляется до паркинсонизма или одновременно с ним, а болезнь Паркинсона с деменцией (БПД) если деменция возникает на фоне развернутой картины болезни Паркинсона [4].

Мы провели сравнительное исследование 42 пациентов с диагнозом ДТЛ (согласно критериям I.G. McKeith, 1999), 48 больных БПД и 36 больных болезнью Паркинсона без деменции. Дифференциация ДТЛ и БПД основывалась на «правиле 1 года». Примерно у двух третей пациентов ДТЛ когнитивные и двигательные симптомы развивались параллельно, тогда как у трети больных ДТЛ и всех пациентов с болезнью Паркинсона первыми появлялись двигательные нарушения. У 4 пациентов (9%) клинические проявления ДТЛ развивались у пациентов с длительно (от 1 до 10 лет) существовавшим постуральным (постурально-кинетическим) тремором в руках, которым был установлен диагноз эссенциального тремора. В половине этих случаев отмечался положительный семейный анамнез по эссенциальному тремору.

Мы не обнаружили статистически значимых различий между тремя исследуемыми группами по общей выраженности симптомов паркинсонизма. В то же время у больных ДТЛ реже отмечался тремор покоя (19%), чем у больных БПД (58%) и болезнью Паркинсона без деменции (78%), при том что различий в частоте акционного тремора не было. Тремор покоя при ДТЛ наблюдался чаще в тех случаях, когда заболевание началось до 65 лет. Гипокинезия, аксиальные двигательные нарушения и постуральная неустойчивость при ДТЛ и БПД были тяжелее, чем при болезни Паркинсона без деменции, однако между группами ДТЛ и БПД статистически значимых различий в выраженности этих расстройств не было. Тем не менее, для ДТЛ была характерна тенденция к более быстрому развитию аксиальных двигательных нарушений при умеренной гипокинезии в конечностях, дисфонии, дисфагии, нарушений ходьбы, более частым падениям. При ДТЛ чаще отмечался двусторонний дебют, чем при БПД и болезни Паркинсона без деменции; тем не менее, у 86% больных ДТЛ наблюдалась та или иная степень асимметрии симптомов, причем преобладание правосторонней симптоматики отмечено в 43% случаев, тогда как при БПД и болезни Паркинсона без деменции — соответственно, в 52% и 67% случаев. Парез взора вверх достоверно чаще встречался у больных с БПД, чем при болезни Паркинсона без деменции, а у больных ДТЛ чаще, чем в обеих группах с болезнью Паркинсона (соответственно, 27%, 5% и 59%). У 23% пациентов с ДТЛ и 21% пациентов с БПД наблюдалась выраженная сгибательная поза вплоть до камптокормии. При ДТЛ достоверно чаще (26%) выявлялась спонтанная или акционная миоклония, наиболее заметная в пальцах кистей, которая «наслаивалась» акционный тремор в руках. Орофациальные дискинезии при ДТЛ были достоверно чаще, чем при БПД и болезни Паркинсона без деменции.

У 21% пациентов с ДТЛ первоначальный эффект на препараты леводопы был хорошим, у 50% — умеренным, у 29% — незначительным или отсутствовал. У всех больных с болезнью Паркинсона первоначально отмечалась хорошая реакция на препараты леводопы. При динамическом наблюдении за больными с ДТЛ мы отметили неравномерность нарастания симптоматики у части больных скорость нарастания двигательного дефекта несколько замедлялась, при том, что когнитивные нарушения продолжали быстро прогрессировать.

При нейропсихологическом исследовании во всех трех группах больных выявлены нейродинамические и регуляторные нарушения в виде снижения внимания, замедленности, повышенной истошаемости, трудностей включения в задания и переключения от одного этапа задания к другому, которые были значительно более выраженными при ДТЛ и БПД. Обеднение спонтанной речи, затруднения при подборе слов и понимании сложных грамматических конструкций, наличие парафазий отсутствовали у больных болезнью Паркинсона без деменции, но выявлялись у 33% больных БПД и 41% больных ДТЛ. У больных с БПД и ДТЛ достоверно чаще, чем при болезни Паркинсона без деменции, встречались расстройства организации серийных движений, реципрокной координации, праксиса позы, конструктивного праксиса. Больные ДТЛ достоверно хуже, чем больные БПД, выполняли тесты на внимание, грамматически и, в меньшей степени, семантически опосредованные ассоциации, зрительно-пространственные функции. Вместе с тем, нейропсихологический профиль у пациентов с ДТЛ и БПД был типологически сходен. Для него была характерна тройная диссоциация:

- между грубым снижением речевой активности (особенно в тесте на фонетически опосредованные ассоциации) и относительно сохранной функцией называния;
- между тяжелым нарушением зрительно-пространственных функций и относительно легкими мнестическими расстройствами;
- в самой мнестической сфере — между нарушением воспроизведения, особенно отсроченного, и относительной сохранностью узнавания запомненного материала.

У 71% пациентов с ДТЛ и 46% больных БПД отмечаются флуктуации психического статуса — своеобразные колебания психического состояния, выражающиеся в преходящих эпизодах спутанности сознания и ареактивности, когда больной бодрствует, но недостаточно ясно осознает окружающее. Во время такого эпизода пациенты неожиданно впадают в своего рода «прострацию», внезапно становясь невнимательными, сонливыми или спутанными, перестают вступать в контакт или высказываются крайне невнятно, могут более или менее длительное время оставаться в одном положении.

Симптомы депрессии выявлялись у половины пациентов с ДТЛ и БПД — достоверно чаще, чем при болезни

Паркинсона без деменции. Между больными ДТЛ и БПД не было различий в средней оценке по шкале депрессии Бека, однако при ДТЛ депрессия чаще отмечалась в дебюте заболевания (соответственно, у 19% и 8% больных). Поведенческие нарушения при ДТЛ и БПД были более выражены, чем при болезни Паркинсона без деменции, но между ДТЛ и БПД различий не выявлено.

Психотические расстройства отмечены у всех больных с ДТЛ, 52% больных БПД и 8% больных болезнью Паркинсона без деменции и чаще всего были представлены экстракампильными или развернутыми зрительными галлюцинациями. Тяжесть психотических расстройств у больных ДТЛ была достоверно выше, чем у больных БПД. Она коррелировала с давностью заболевания у больных с БПД, но не у больных с ДТЛ. Бредовые нарушения наблюдались достоверно чаще при ДТЛ, чем при БПД. Примерно у трети пациентов с ДТЛ наблюдаются бредовые идеи, связанные с нарушением идентификации. Например, пациенты утверждали, что персонажи, которых они видели по телевизору, приходили к ним домой. У 6 пациентов с ДТЛ и 2 пациентов с БПД наблюдался синдром Капгра — не поддающаяся переубеждению вера больного, что его родственники или близкие друзья «подменены» двойниками. Галлюцинации и сопровождающие их бредовые расстройства при ДТЛ имели более стойкий характер, персистируя на протяжении нескольких лет, иногда в течение всей оставшейся жизни. При БПД наличие психотических нарушений коррелировало с депрессией, при ДТЛ аналогичной закономерности установить не удалось.

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) у 92% больных ДТЛ и 100% больных с БПД отмечена це-

ребральная атрофия, которая в обеих группах преобладала в лобной и теменно-височной области. При МРТ у 33% пациентов с ДТЛ выявлены сосудистые изменения в головном мозге. Больные ДТЛ с сосудистыми изменениями отличались от пациентов без сосудистых изменений более выраженной постуральной неустойчивостью, в то же время между ними не было существенных различий в выраженности нейропсихологических и поведенческих нарушений.

Полученные данные указывают на типологическое сходство признаков ДТЛ и БПД. В связи с этим ДТЛ и болезнь Паркинсона следует рассматривать как разные точки единого спектра (болезни телец Леви), а их своеобразие может объясняться неодинаковой последовательностью вовлечения тех или иных мозговых структур, что, в свою очередь, может зависеть от модифицирующего влияния внутренних или экзогенных факторов [1].

Наметившиеся в научных исследованиях последних лет тенденции дают основания полагать, что существующие нозологические границы в будущем подвергнутся весьма существенной реконструкции. Возможно, что нозологические границы будут проведены не между болезнью Паркинсона и ДТЛ, а внутри болезни Паркинсона: в единую форму будут объединены ДТЛ и часть случаев болезни Паркинсона с ранним развитием деменции (патоморфологически для них, помимо накопления телец Леви в лимбической системе и неокортексе, характерны отложения амилоида). Подобная «перестройка» будет иметь смысл, если удастся выявить существенные различия в патогенезе этих состояний, уточняющие направление поиска нейропротекторной терапии [3].

Литература

1. Левин О.С., Амосова Н.А., Наймушина Т. В. и др. Сравнительное исследование болезни Паркинсона и деменции с тельцами Леви. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С.Корсакова 2004; 1: 37–42.
2. Левин О.С. Деменция с тельцами Леви. Практические вопросы диагностики и лечения. М., 2006.
3. Aarsland D., Kurz M., Beyer M. Early discriminatory diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2008; 25: 195–205.
4. McKeith I.G., Dickson D.W., Lowe J. et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Third report of DLB consortium. *Neurology* 2005; 65: 1–10.

Вторичныеocerebellарные дегенерации позднего возраста

Г.Р. Хузина, Э.И. Богданов

Казанский государственный медицинский университет (Казань)

Спектр приобретенных мозжечковых заболеваний позднего возраста чрезвычайно широк и включает в себя сосудистые, инфекционно-воспалительные, посттравматические, опухолевые, дисэмбриогенетические и дегенеративные процессы с преимущественным поражением мозжечковых структур и задней черепной ямки. Дегенеративные заболевания мозжечка являются наиболее частой причиной развития в клинике синдрома прогрессирующей мозжечковой атаксии и включают в себя 3 основные группы мозжечковых дегенераций позднего возраста: наследственные спиноцереbellарные атаксии, вторичные (симптоматические) цереbellарные дегенерации и идиопатические мозжечковые атаксии.

Вторичные цереbellарные дегенерации позднего возраста, или поздние приобретенные (симптоматические) цереbellарные дегенерации (ППЦД), представляют собой группу приобретенных заболеваний мозжечка, характеризующихся следующими признаками [6]: дегенеративным характером патологического процесса, прогрессирующим течением, ограничением или преобладанием патологического процесса в цереbellарной коре, постоянной клинической и патологоанатомической картиной, отдельными этиологически значимыми факторами патогенеза. Распространенность ППЦД в среднем составляет 4,5 случаев на 100 000 населения.

Современная классификация ППЦД (E. Mancall, 1975, с дополнениями) [4, 6] основана на этиологическом принципе и включает следующие шесть клинических форм:

- алкогольная кортикальная цереbellарная дегенерация;
- паранеопластическая (карциноматозная) цереbellарная дегенерация;
- эндокринная цереbellарная дегенерация (ассоциированная с гипотиреозом);
- цереbellарная дегенерация, ассоциированная с экзогенными интоксикациями (лекарственными препаратами, солями тяжелых металлов, летучими химическими соединениями);

- цереbellарная дегенерация, ассоциированная с глютеновой чувствительностью;
- дисметаболическая цереbellарная дегенерация, ассоциированная с нарушениями пищевого поведения (нервной/психической анорексией).

Наиболее частой формой ППЦД является *поздняя алкогольная кортикальная цереbellарная дегенерация (АКЦД)* – её удельный вес составляет около 60% от общего числа дегенеративных заболеваний мозжечка позднего возраста. Этиологически значимым фактором в развитии АКЦД является хроническая этаноловая интоксикация (в течение 10 лет и более). Ведущее патогенетическое значение в развитии АКЦД отводится прямому токсическому действию этанола на клетки коры мозжечка с прогрессирующим уменьшением количества и плотности клеток Пуркинье червя мозжечка, которое достоверно коррелирует с увеличением количества ежедневного употребления алкоголя [1, 2]. АКЦД более распространена среди мужчин (в соотношении 10:1), чаще развивается после 40 лет (средний возраст начала заболевания составляет $44,4 \pm 1,4$). Начало носит подострый характер с нарастанием симптомов в течение нескольких недель или месяцев и развитием максимального неврологического дефицита в течение полугода. Типично достижение определенного клинического «плато», после которого прогрессирование болезни прекращается, остаточный клинический дефицит чаще не меняется и течение заболевания приобретает стационарный характер. Иногда может наблюдаться некоторое клиническое улучшение, которое зависит от стадии алкоголизма, отказа от приёма алкоголя, улучшения питания и сопутствующей терапии. Клиническая картина АКЦД достаточно стереотипна и характеризуется сочетанием выраженных статиколокомоторных расстройств, асинергии и дискоординации в нижних конечностях – то есть наблюдается типичный для этой формы синдром рострального вермиса с распределением координаторных нарушений в виде треугольника (туловище и нижние конечности). Наблюдается также мышечная гипо-

тония, титубация (осцилляции туловища), дисдиадохокинез и нистагм. Нарушения речи не типичны и никогда не бывают резко выражены [4]. Нейровизуализационные данные демонстрируют поражение верхних отделов мозжечка уже с первых месяцев появления клинического синдрома мозжечковой атаксии и характеризуются стереотипной картиной атрофического процесса рострального отдела червя мозжечка и прилежащих отделов передней доли полушарий мозжечка. Терапия АКЦД базируется на полном отказе от приема алкоголя, улучшении питания и витаминотерапии (альфа-токоферола ацетат 15 мг/кг/сут, глицин 10 мг/кг/сут, тиамин хлорид 1 мг/сут через день, пиридоксин 2,5 мг/сут — 60-дневными курсами 3–4 раза в год).

Карциноматозная (паранеопластическая) церебеллярная дегенерация (ПЦД) встречается у 1% раковых больных и относится к паранеопластическим синдромам аутоиммунного происхождения. При ПЦД наиболее часто выявляются анти-Уо (поликлональные антитела класса IgG к клеткам Пуркинье) и анти-Ну (антинейрональные нуклеарные аутоантитела типа 1) противопухолевые антитела, которые распознают антигены, образующие группы с молекулярной массой примерно 62 и 34 kD, и иммунофлуоресцентно реагируют с клетками Пуркинье мозжечка [6, 7]. Наиболее часто ПЦД связана с мелкоклеточной карциномой легких (60%) и бронхокарциномой (40%), реже — с карциномой яичника (27%), карциномой молочной железы (12%) и лимфомой (10% случаев). В 66-70% случаев ПЦД предшествует обнаружению опухоли за 36 месяцев и более, то есть является *первым проявлением* опухоли (!); поэтому диагностика ПЦД и знание других паранеопластических синдромов лежит в основе ранней диагностики новообразований. ПЦД развивается в позднем возрасте (55-65 лет), женщины поражаются несколько чаще, чем мужчины (3:1). Начало обычно подострое, реже наблюдается острое начало, маскирующееся под сосудистый процесс. Заболевание очень быстро, неумолимо прогрессирует, доводя больных до высокой степени инвалидизации в течение 4-10 месяцев. Клиническая манифестация ПЦД — это выраженная атаксия туловища и конечностей, дизартрия, гипотония, нистагм и нарушения функции черепных нервов; развивается *панцеребеллярный синдром*, который может сопровождаться дополнительными неврологическими расстройствами при сочетании ПЦД с другими паранеопластическими неврологическими синдромами. Характерна серопозитив-

ность сыворотки крови и ликвора по специфичным аутоантителам [3, 6, 7]. Нейровизуализация на 3–5-м месяце болезни выявляет атрофические изменения мозжечка от легкой до выраженной степени в зависимости от стадии процесса, типа новообразования и степени серопозитивности. Лечение ПЦД обычно неэффективно. Имеются сообщения о положительных эффектах плазмафореза, в/в иммуноглобулинотерапии, иммуноадсорбции, иммуносупрессивной терапии кортикостероидами, а также 5-10% эффективности удаления первичной опухоли [8, 9].

Эндокринная церебеллярная дегенерация (ЭЦД), или поздняя мозжечковая дегенерация, ассоциированная с гипотиреозом, характеризуется развитием атрофического процесса, преобладающего в церебеллярной коре у пациентов с пониженным уровнем в сыворотке крови тиреоидных гормонов щитовидной железы. Гипотиреоз может быть как первичным, так и вторичным (вследствие хронического аутоиммунного тиреоидита, атрофического тиреоидита или идиопатической атрофии щитовидной железы, субтотальной тиреоидэктомии, хромофобной аденомы гипофиза). ЭЦД начинается подостро в позднем возрасте (от 40 до 76 лет) и неврологические нарушения, как правило, предшествуют симптомам гипотиреоза за 10-16 месяцев. Клинически наблюдаются статиколокомоторные нарушения, дискоординация в конечностях, адиадохокинез, нистагм. Характерно быстрое и полное рассеивание симптомов мозжечковой атаксии у большинства больных после ранней (в течение 1-2 лет от начала координаторных нарушений) заместительной терапии тиреоидными гормонами, тогда как поздняя диагностика гипотиреоза у больных с неуклонно прогрессирующими координаторными нарушениями приводит к стойкой выраженной инвалидизации. При нейровизуализации выявляется различная степень атрофии червя и полушарий мозжечка. Терапия ЭЦД включает гормонозаместительную терапию L-тироксином в дозе 50–100 мг/сут (под контролем сывороточного уровня ТТГ, Т3 и Т4 каждые 3 месяца) в сочетании с витаминотерапией (альфа-токоферола ацетат 15 мг/кг/сут, глицин 10 мг/кг/сут, пиридоксин 2,5 мг/сут и тиамин хлорид 1 мг/сут через день).

Поздняя церебеллярная дегенерация, ассоциированная с экзогенными интоксикациями (лекарственными препаратами, солями тяжелых металлов, летучими химическими соединениями), или токсическая церебеллярная дегенера-

ция (ТЦД) — обусловлена прямым токсическим поражением клеток Пуркинью коры мозжечка, обладающих избирательной тропностью к некоторым экзогенным ядам. Наиболее значимой для возникновения лекарственно индуцированных мозжечковых синдромов является роль антиконвульсантов (дифенин, карбамазепин, барбитураты) при их длительном применении у больных эпилепсией [5]. Достоверной церебеллотоксичностью обладают также другие лекарственные препараты (нитрофурантоин, 5-флюороурацил, цитозин-арабинозид, соединения лития, брома), промышленные органические растворители (тетрахлорид углерода, толуин, толуол, этилацетат, трихлорэтилен, хлорофенотан) и тяжелые металлы (свинец, германий, висмут, литий, ртуть, марганец). Клиническая картина характеризуется подострым началом и неуклонно прогрессирующим развитием панцеребеллярного синдрома, сопровождающимся диффузной атрофией церебеллярной коры при нейровизуализации. Лечение ТЦД заключается в исключении экзогенной интоксикации и витаминотерапии. Препаратами выбора для противоэпилептической терапии являются новые антиконвульсанты, не обладающие феноменом «модуляции дегенеративного процесса» (топирамат, тиагабин, леветирацетам, ламотриджин, габапентин).

Глютеновая атаксия (ГА), или поздняя церебеллярная дегенерация, обусловленная глютеновой чувствительностью, характеризуется подострым развитием кортикального атрофического процесса на фоне повышенного иммунологического ответа на глютен у генетически предрасположенных лиц. В настоящее время убедительно доказана сильная взаимосвязь глютеновой энтеропатии и глютеновой атаксии с аутоантителами типа иммуноглобулина А, включающих AR1RA (anti-R1-reticulin antibody), AEA (anti-endomysial antibody), AJA (anti-jejunal antibody), ATTG (anti-tissue transglutaminase) [10]. Указанные аутоантитела являются уникальными и специфичными для глютеновой чувствительности, предсказуемо определяются у больных, подозреваемых на целиакию и глютен-ассоциированные болезни, исчезают через несколько месяцев строгой безглютеновой диеты и появляются вновь при включении глютеносодержащих продуктов в рацион (глютен содержится в зерновых культурах: пшеница, ячмень, рожь). С другой стороны, AGA (anti-gliadin antibody — антитела антипшеничных протеинов) типа иммуноглобулина G не являются патогномичными для глютен-

ассоциированных заболеваний, не специфичны и обнаруживаются у более чем 10% здоровых лиц в популяции. Глютеновая атаксия начинается в позднем возрасте (35–48 лет) и клинически проявляется подострым развитием прогрессирующего мозжечкового синдрома со статиколокомоторной и динамической атаксией, речевыми и зрительными нарушениями, периферической полинейропатией. При этом желудочно-кишечные симптомы наблюдаются лишь у 13% больных. У 80% больных выявляется атрофия мозжечковых структур при нейровизуализации. У большинства больных ГА выявляется DQw2-тип HLA-комплекса гистосовместимости. Безглютеновая диета имеет решающее терапевтическое значение как в отношении обратимости мозжечковых симптомов, так и в отношении нейрофизиологических проявлений сопутствующей периферической полинейропатии.

Дисметаболическая церебеллярная дегенерация (ДЦД), обусловленная нарушениями пищевого поведения (нервной/психической анорексией) — это выделенная нами новая клиническая форма поздней приобретенной мозжечковой дегенерации, которая полностью удовлетворяет критериям ППЦД, описанных E. Mancall, и развивается у лиц с нарушениями пищевого поведения по типу нервной или психической анорексии с потерей массы тела 25–35% и выраженными вторичными соматическими и неврологическими нарушениями. Ведущим патогенетическим звеном развития кортикальной церебеллярной атрофии при ДЦД является вторичная гипо- или α - β -липопротеинемия, развивающаяся на фоне резкого снижения уровня общего холестерина, триглицеридов, α -токоферрола и полного отсутствия в липопротеиновом профиле липопротеинов низкой и очень низкой плотности. Клиническая картина ДЦД зависит от типа анорексии. *При нервной анорексии (anorexia nervosa)* наблюдается резкое ограничение приёма пищи (реже — полный отказ от еды) в целях похудения или для профилактики набора лишнего веса под влиянием сверхценных или бредовых идей соответствующего содержания. Чаще встречается у девушек в возрасте от 13 лет и старше. Характерно медленное нарастание мозжечковых нарушений после достижения дефицита веса в 25–35% и достижения менструального порога (аменореи), с ранним развитием нейровизуализационных признаков церебеллярной атрофии. *При психической анорексии (anorexia psychica)* имеет место полный отказ от еды ввиду резкого угнетения аппетита

под влиянием бредовых идей отравления либо при депрессивных и катотонических состояниях. Характерно подострое начало и постепенное неуклонное (в течение нескольких месяцев) прогрессирование мозжечковой атаксии до достижения высокой степени инвалидизации. Кроме того, у пациентов наблюдается весь спектр вторичных соматических нарушений: гипопротеинемия, анемия, анацидный гастрит, атония кишечника, вторичный синдром мальабсорбции, гипогликемия, авитаминоз, артериальная гипотензия, брадикардия, гипотермия, гипотиреоз, периферические отеки, аменорея (у женщин), сердечно-сосудистая недостаточность, периферическая нейропатия. КТ/МРТ на 5-6-м месяце болезни демонстрирует выраженную степень атрофии цереbellарных структур.

Вторичные приобретенные цереbellарные дегенерации характеризуются морфологическим феноменом

«кортикальной мозжечковой атрофии» с интактностью стволовых структур и проводящих трактов т.е. локальным поражением цереbellарной коры, обладающей избирательной тропностью к воздействию целого ряда токсических, иммунологических и биохимических факторов, выступающих в качестве модуляторов дегенеративного процесса [4]. Учитывая стереотипность локального дегенеративного процесса при различных этиопатогенетических механизмах, нам представляется целесообразным обозначить представленную группу вторичных приобретенных цереbellарных дегенераций как *симптоматические цереbellопатии* — для разграничения данной большой группы мозжечковых атаксий позднего возраста с собственно дегенеративными наследственными спиноцереbellарными дегенерациями и идиопатическими цереbellарными атаксиями неизвестной этиологии.

Литература

1. Estrin W.J. Alcoholic cerebellar degeneration is not a dose-dependent phenomenon. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 1987; 11: 372–375.
2. Gilman S., Koeppe R., Adams K. et al. PET studies of cerebral benzodiazepine receptor binding in chronic alcoholics. *Ann. Neurol.* 1996; 40: 163–171.
3. Graus F., Delattre J.Y., Antoine J.C. et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2004; 75: 1135–1140.
4. Huzina G.R., Bogdanov E.I., Ibatullin M.M. Comparative clinico-magnetic research imaging (MRI) study of late alcoholic and idiopathic cerebellar degeneration. *Eur. J. Neurol.* 2004; 11: 176–177.
5. Lee S.K., Mori S., Kim D.J. et al. Diffusion tensor MRI and fiber tractography of cerebellar atrophy in phenytoin users. *Epilepsia* 2003; 44: 1536–1540.
6. Mancall E. L. Late (acquired) cortical cerebellar atrophy. In: Vinken P.S., Bruyn G.W. (eds.) *Handbook of clinical neurology*, Vol. 22. Amsterdam: Elsevier, 1975: 477–508.
7. Posner J.B. Paraneoplastic cerebellar degeneration. *Can. J. Neurol. Sci.* 1993; 20 (Suppl. 3): 117–122.
8. Shamsili S., Grefkens J., de Leeuw B. et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50 patients. *Brain* 2003; 126: 1409–1418.
9. Scheid R., Vóltz R., Briest S. et al. Clinical insights into paraneoplastic cerebellar degeneration. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2006; 77: 529–530.
10. Tengah D., Wills A. Questions and answers about the neurology of gluten sensitivity. *Practical Neurol.* 2003; 3: 354–357.

Гепатолентикулярная дегенерации: новые аспекты патогенеза, диагностики и лечения

*В.В. Полещук, И.А. Иванова-Смоленская, С.Г. Морозов, Е.Д. Маркова,
А.В. Карabanов, С.Н. Иллариошкин*

Научный центр неврологии РАМН, НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН (Москва)

Гепатолентикулярная дегенерация (ГЛД), или болезнь Вильсона-Коновалова — тяжелое наследственное прогрессирующее заболевание, характеризующееся сочетанным поражением внутренних органов и мозга (в первую очередь печени и подкорковых узлов) вследствие патологического депонирования меди в органах-мишенях [11].

В основе патогенеза ГЛД лежат несколько основных механизмов:

- 1) мутация гена медной АТФ-азы Р-типа, расположенного на 13-й хромосоме;
- 2) нарушение секвестрации из печени фракции меди с желчью — так называемой регуляторной меди, поддерживающей в физиологических условиях отрицательный баланс меди в организме;
- 3) вторично обусловленное снижение скорости включения меди в церулоплазмин;
- 4) постепенное поражение органов-мишеней (печень, почки, мозг);
- 5) присоединение энцефалопатии смешенного типа (гепатогенная энцефалопатия) + специфическое

поражение подкорковых структур, имеющих высокую аффинность к ионам меди;

- б) развитие аутоиммунных реакций с появлением повышенных титров аутоантител (а-АТ) к нейроспецифическим белкам, с последующей аутоиммунной агрессией и прорывом гематоэнцефалического барьера (ГЭБ).

Несмотря на то что токсическое действие меди связывают с блокадой сульфгидрильных групп оксидаз, приводящей к нарушениям внутриклеточных окислительно-восстановительных процессов, есть основания полагать, что в поражении ткани мозга при этом заболевании немалую роль играет аутоиммунный компонент. Выявлены различные изменения иммунных показателей при ГЛД [1, 2, 7], которые коррелируют с клиническим течением заболевания и эффективностью лечебных мероприятий. В ряде работ было показано, что обработка срезов нервной ткани сыворотками пациентов с ГЛД и последующее проведение непрямой реакции Кунса приводит к интенсивному свечению срезов. К сожалению, конкретные антигены нервных клеток, являющиеся мишенями аутоантител при ГЛД, идентифицированы не были.

При различной патологии нервной системы наблюдаются многообразные нарушения клеточного и гуморального иммунитета [1, 3, 5, 9]. Однако роль этих нарушений во многом остается неясной. В настоящее время одним из ключевых вопросов нейроиммунологии является поиск специфических для отдельных нозологических форм изменений в иммунной системе.

Множество работ посвящено исследованию аутоантител (а-АТ) к белкам нервной ткани в норме и при патологии, а также их влиянию на различные физиологические и патофизиологические процессы [5, 13]. В то же время лишь для некоторых заболеваний, таких как миастения гравис и синдром Ламберта-Итона, идентифицированы специфические а-АТ, гиперпродукция которых приводит к развитию болезни [6]. Для большинства же неврологических заболеваний вопрос о роли аутоантител в патогенезе остается открытым. Тем не менее, поиск специфических для конкретных нозологических форм а-АТ имеет первостепенное значение. Выполнение данной задачи позволит не только расширить знания об интеграции деятельности иммунной и нервной систем организма, но и откроет новые возможности в разработке эффективных методов лечения.

В настоящее время основные усилия исследователей сосредоточены на и на других вопросах патогенеза

ГЛД и их взаимосвязи с двигательными расстройствами, в первую очередь на молекулярно-генетических аспектах болезни [8]. При этом проблема иммунообусловленных нейродеструктивных процессов при ГЛД остается нерешенной.

Целью исследования было изучение аутоантител класса IgG к антигенам головного мозга у больных ГЛД при различных стадиях и клинических формах болезни, анализ их взаимосвязи с двигательными расстройствами и поиск маркеров тяжести аутоиммунного поражения ЦНС.

Пациенты и методы исследования

Исследуемые образцы ткани мозга и печени человека были получены по итогам аутопсий, образцы органов и биологических жидкостей кроликов и крыс получены из вивария фонда «Чернобыль-Тест». Образцы сыворотки здоровых доноров и больных получали на станциях переливания крови, в Научном центре неврологии РАМН, НИИ наркологии Минздрава РФ, ГКБ №29 Комитета здравоохранения г. Москвы.

Для характеристики сывороток и антисывороток, препаратов антител (АТ) и антигенов (АГ) применяли методы иммунохимического анализа: иммуноблоттинг и иммуноферментный анализ (ИФА). С помощью последних определяли также уровень/аффинность (иммунореактивность) исследуемых сывороточных антител класса IgG.

В качестве контрольной использовали сыворотку здорового донора с уровнями а-АТ ко всем используемым в работе белкам, приближающимися к средним в популяции.

Результаты

Выполнение данной работы было начато с тестирования с помощью твердофазного ИФА различных растворимых и мембранных фракций вещества головного мозга человека с сыворотками больных ГЛД с развившейся неврологической симптоматикой. Наблюдали высокую степень связывания сывороточных антител, в первую очередь, с фракцией мембранных гепарин-связывающих белков головного мозга человека.

При проявлении иммуноблоттинга с сыворотками пациентов с ГЛД наблюдали две интенсивно окрашенные полосы, отсутствующие при проявлении иммуноблоттинга с сыворотками здоровых доноров. Молекулярная масса выявленных антигенов составляла 37 ± 3 кДа, 43 ± 3 кДа. Данные выявленные белки были обо-

Таблица 1. N-концевая аминокислотная последовательность Hbmp-1

| № | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|--------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Аминокислота | Met | Val | Leu | Glu | Thr | Gln | Ile | Glu | Val | Gly |

значены Hbmp-1 и Hbmp-2 (heparin binding membrane protein 1, 2)

Последующее проявление иммуноблоттингом с сыворотками больных ГЛД подтвердило присутствие среди них антигена с молекулярной массой 37 ± 3 кДа, который интенсивно реагировал с данными сыворотками. Таким образом, данный антиген является субъединицей сложного белка.

Была определена N-концевая аминокислотная последовательность субъединицы с массой 37 ± 3 кДа на газофазном секвенаторе – белка Hbmp-1 (таблица 1).

На основании выявленной последовательности был проведен поиск гомологичных последовательностей по базам данных Swiss-PRO и PIR с помощью программы DNS-star, однако последовательностей с гомологией более 50% обнаружено не было. Было сделано предположение о том, что данный белок является не описанным ранее.

Второй белок – Hbmp-2 – состоит из единственной субъединицы с массой 43 ± 3 кДа. Нами была определена N-концевая аминокислотная последовательность исследуемого белка на газофазном секвенаторе (таблица 2).

Проведен поиск гомологичных последовательностей по базам данных Swiss-PRO и PIR с помощью программы DNS-star. Последовательностей с гомологией более 50% обнаружено не было. Было сделано предположение о том, что выявленный белок является новым и ранее не описан.

Следующим этапом работы было изучение фракции солюбилизованных мембран печени, полученной также, как из вещества мозга. Однако полос, соответствующих субъединице с молекулярной массой 37 ± 3 кДа белка Hbmp-1 и белку Hbmp-2, выявлено не было. На основании полученных данных было сделано заключение о том, что данные белки, вероятно, отсутствуют в ткани печени.

Для дальнейшего изучения уровней аутоантител к

белкам Hbmp-1 и Hbmp-2 при ГЛД, а также при других заболеваниях, были разработаны стандартные твердофазные иммуноферментные тест-системы, отличающиеся специфичностью, высокой точностью и надежностью.

Для того чтобы установить, является ли повышение уровней аутоантител к Hbmp-1 и Hbmp-2 характерным признаком ГЛД или же он наблюдается и при другой патологии нервной системы, с помощью разработанных тест-систем были исследованы уровни аутоантител к указанным белкам в сыворотках пациентов с ГЛД (n=63), болезнью Паркинсона (n=15), рассеянным склерозом (n=12), шизофренией (n=13) и болезнью Шарко-Мари (n=13). В качестве контроля использовали 24 образца сыворотки здоровых доноров.

Статистически значимое повышение уровней аутоантител к белкам Hbmp-1 и Hbmp-2 выявлялось только у пациентов с ГЛД. При другой патологии не было выявлено значимого повышения уровней а-АТ к исследуемым белкам. Однако, примерно, у 30% здоровых доноров и пациентов с болезнью Паркинсона наблюдалось повышение уровней а-АТ к Hbmp-2 более 15% относительно эталона.

Поскольку для ГЛД характерно также поражение печени, в качестве контроля специфичности наблюдаемых отклонений было решено исследовать с помощью разработанных тест-систем, а также иммуноблоттинга, образцы сыворотки больных с различными поражениями печени другой этиологии. С этой целью были взяты образцы сыворотки больных алкоголизмом II III стадии с циррозом печени (n=12) и больных гепатитом В (n=14). Повышения уровней а-АТ к белкам Hbmp-1 и Hbmp-2 выявлено не было ни методом ИФА, ни с помощью иммуноблоттинга.

Для того чтобы сделать заключение о специфичности повышения аутоантител к полученным белкам при ГЛД,

Таблица 2. N-концевая аминокислотная последовательность Hbmp-2

| № | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|--------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Аминокислота | Arg | Leu | Gln | Leu | Pro | Ile | Ile | Arg | His | Lys |

Таблица 3. Иммунореактивность сывороточных антител к различным белкам у здоровых доноров и больных с различными неврологическими заболеваниями

| Нозологическая форма | АТ к S-100 | АТ к GFAP | АТ к ОБМ | АТ к Hbmp-1 | АТ к Hbmp-2 |
|--|------------------|------------------|------------------|-------------|-------------|
| ГЛД (невролог. форма); n=63 | 11,9±20,3* | 10,3±17,7 | 5,3±1,3 | 74,9 ±0,1 | 60,1±17,9 |
| Болезнь Паркинсона; n=15 | 43,6±21,3 | 32,4±26,8 | 46,9±22,3 | 3,2±1,3 | 9,5±2,7 |
| Болезнь Шарко-Мари; n=13 | 4,7±1,3 | 0,6±0,1 | 6,8±4,2 | 0,4±0,2 | 0,2±0,1 |
| Рассеянный склероз; n=12 | 51,0±34,3 | 40,1±20,2 | 63,0±19,4 | 0,5±0,2 | 4,5±1,8 |
| Шизофрения; n=13 | 8,7±28,8 | 2,8±16,4 | 38,7±14,2 | 2,3±1,3 | 0,9±0,1 |
| Алкоголизм II–III стадии с циррозом печени; n=12 | 37,9±17,2 | 20,1±11,5 | 37,7±12,7 | 0,7±0,4 | 1,3±0,5 |
| Здоровые доноры; n=24 | 0,3±0,1 | 1,3±0,4 | 0,6±0,2 | 0,4±0,1 | 9,2±1,4 |
| Гетерозиготы по ГЛД | 3,7±1,3 | 0,7±0,1 | 5,8±3,2 | 0,6±0,2 | 0,4±0,1 |

Примечание: * – стандартные отклонения. Выделенным шрифтом обозначены средние показатели распределений, достоверно отличающихся от нормы при $p < 0,05$.

необходимо рассмотреть вопрос о том, наблюдается ли при данной патологии повышение уровней а-АТ к другим белкам нервной ткани. С этой целью были использованы коммерческие препараты белков S-100, ОБМ и GFAP (Sigma, США), для определения антител к которым были разработаны иммуноферментные стандартные тест-системы. Согласно литературным данным [1, 12, 13], повышенные уровни аутоантител к данным белкам определяются у пациентов с различными неврологическими заболеваниями. Поскольку у пациентов с ГЛД наблюдаются различные деструктивные поражения нервной ткани, нельзя исключить, что аутоиммунный процесс будет затрагивать и вышеперечисленные нейроантигены и, следовательно, в сыворотках пациентов будут наблюдаться повышенные уровни а-АТ к данным белкам.

Было проведено комплексное исследование с помощью разработанных тест-систем сывороточных уровней аутоантител к вышеперечисленным белкам у пациентов с ГЛД и с другими неврологическими заболеваниями.

Как видно из таблицы 3, у пациентов с ГЛД уровни аутоантител ко всем вышеперечисленным белкам не отличались от здоровых доноров, в отличие от пациентов с другими неврологическими заболеваниями. Это является еще одним из доказательств специфичности повышения уровней а-АТ к Hbmp-1 и Hbmp-2 при ГЛД.

В ходе исследований было отмечено, что уровни аутоантител к белкам Hbmp-1 и Hbmp-2 в самой группе

пациентов с ГЛД существенно различаются. Поэтому было проведено исследование зависимости между уровнями аутоантител к белкам Hbmp-1 и Hbmp-2 и клинической формой болезни, типом ее течения. Результаты приведены в таблице 4. Были исследованы сыворотки пациентов с двумя формами заболевания – дрожательной (n=33) и ригидно-дрожательной (n=30). Ригидно-дрожательная форма характеризуется более выраженной неврологической симптоматикой. При каждой форме были исследованы три типа течения – прогрессивно-ремиттирующий, равномерно-прогрессивный и стационарный. Определяемые параметры для двух первых типов течения достоверно не отличались, поэтому пациенты с данными типами течения были объединены в одну группу при обработке результатов.

Наиболее высокие уровни а-АТ к исследуемым белкам наблюдались при ригидно-дрожательной форме ГЛД с прогрессивно-ремиттирующим и равномерно-прогрессивным течением. При стационарном типе течения ригидно-дрожательной формы уровни исследуемых а-АТ были значимо ниже. При дрожательной форме с прогрессивно-ремиттирующим и равномерно-прогрессивным течением уровни а-АТ к Hbmp-1 и Hbmp-2 были значимо ниже, чем при ригидно-дрожательной форме с таким же типом течения. При стационарной форме течения исследуемые показатели были еще более низкие, однако они значимо (для Hbmp-1) превышали норму.

Таблица 4. Иммунореактивность сывороточных антител к белкам Нbmp-1 и Нbmp-2 в зависимости от типа течения ГЛД

| | АТ к Нbmp-1 | АТ к Нbmp-2 |
|--|------------------|------------------|
| 1) Здоровые доноры; n=24 | 0,4±0,1 | 9,2±1,4 |
| 2) Дрожательная форма ГЛД с прогрессивно-ремиттирующим и равномерно-прогрессивным течением; n=16 | 75,0±8,1 | 58,0±7,5 |
| 3) Дрожательная форма ГЛД со стационарным типом течения; n=17 | 30,5±7,8 | 22,0±7,4 |
| 4) Дрожательно-ригидная форма ГЛД с прогрессивно-ремиттирующим и равномерно-прогрессивным течением; n=16 | 95,8±18,7 | 82,2±10,5 |
| 5) Ригидно-дрожательная форма ГЛД со стационарным типом течения; n=14 | 56,0±9,1 | 44,0±6,3 |

Примечание: X в группах 2 и 4 означает статистически значимое различие средних показателей распределения от аналогичных показателей в группах 3 и 5, соответственно; X – статистически значимое различие средних показателей распределения в группах 4 и 5 от аналогичных показателей в группах 2 и 3, соответственно.

Таким образом, установлено, что уровни а-АТ к белкам Нbmp-1 и Нbmp-2 четко коррелируют с формой и типом течения заболевания. Вероятно, это косвенно свидетельствует об участии аутоантител к полученным белкам, прежде всего к белку Нbmp-1, в патогенезе ГЛД.

Согласно литературным данным, клиническим проявлениям некоторых заболеваний предшествуют изменения в спектре циркулирующих аутоантител [10]. Мы полагали, что выявленные в нашей работе а-АТ, вероятно, специфичные для больных ГЛД, могут с одной стороны быть маркерами-предвестниками первых клинических симптомов поражения нервной системы при данном заболевании, а с другой – непосредственными участниками развития соответствующих поражений. Поэтому нами было проведено исследование уровней а-

АТ к белку Нbmp-1 у больных ГЛД с отсутствием неврологической симптоматики.

Нами обследована также группа из 15 больных ГЛД с отсутствием клинических признаков поражения ЦНС, у которых в последующем следовало ожидать развития неврологической симптоматики. У этих пациентов было выявлено статистически значимое повышение уровней а-АТ к выявленным антигенам [4]. Полученные данные служат экспериментальным подтверждением предположения о том, что повышение уровней а-АТ к указанным антигенам является предвестником неврологической симптоматики и двигательных расстройств при ГЛД и, возможно, патогенетически вовлечено в механизмы деструкции нервной ткани при данном заболевании.

Литература

1. Ганнушкина И.В., Жирнова И.Г., Торопова Н.Г. и др. Журн. невропатол. и психиатрии им С.С. Корсакова 1981; 81: 1009–1013.
2. Ганнушкина И. В., Жирнова И. Г., Хлонковская А. и др. Журн. невропатол. и психиатрии им С. С. Корсакова 1990; 90: 49–52.
3. Морозов С.Г. Антитела к белкам нервной ткани при нервных и психических заболеваниях (иммунохимическое и клинико-иммунологическое исследование). Дис. докт. мед. наук. М., 1997.
4. Морозов С.Г., Усанова М.П., Полещук В.В. и др. Аутоантитела с направленностью к белкам нервной ткани при гепатолентикулярной дегенерации. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2001; 7: 101–107.
5. Полетаев А.Б., Морозов С.Г., Ковалев И.Е. Регуляторная метасистема (иммунонейроэндокринная регуляция гомеостаза). М.: Медицина, 2002.
6. Усанова М.П., Морозов С.Г., Полетаев А.Б., Полещук В.В. Аутоантитела к гепарин- связывающим белкам головного мозга человека при гепатолентикулярной дегенерации. Нейрохимия 2000; 17: 271–274.
7. Чехонин В.П. Специфические белки нервной ткани человека и животных (идентификация, выделение, физико-химическая характеристика и клинико-лабораторные исследования). Дис. ... докт. мед. наук. М., 1989.
8. Cox D.W. Am. J. Hum. Genet. 1995; 56: 828–834.
9. Hartung H.P., Pollard J.D., Harvey G.K., Toyka K.V. Immunopathogenesis and treatment of the Guillain-Barre syndrome. Muscle Nerve 1995; 18: 137–164.
10. Hoogenraad T.U. Abstr. of Symp. «Management in Wilson's disease». Warsaw, 1990: 20–21.
11. Hung I.H.M., Suzuki M., Yamaguchi Y. et al. Biochemical characterization of the Wilson disease protein and functional expression of haH1, a novel human gene involved in copper homeostasis. J. Biol. Chem. 1997; 272: 21461–21466.
12. Poletaev A.B., Morozov S.G., Gnedenko B.B. et al. Serum anti-S100b, anti-GFAP and anti-NGF autoantibodies of IgG class in healthy persons and patients with mental and neurological disorders. Autoimmunity 2007; 32: 33–38.
13. Samuelsson U., Sundkvist G., Borg H. et al. Islet autoantibodies in the prediction of diabetes in school children. Diabetes Res. Clin. Pract. 2001; 51: 51–57.
14. Scheinberg I.H. Wilson's disease. Med. Int. 1988; 58: 2397–2399.
15. Singh V.K. Studies of neuroimmune markers in Alzheimer's disease. Mol. Neurobiol. 1994; 9: 73–81.
16. Terryberry J.W., Thor G., Peter J.B. Autoantibodies in neurodegenerative diseases: antigen-specific frequencies and intrathecal analysis. Neurobiol. Aging 1998; 19: 205–216.

Дифференциальный диагноз эпилептического и неэпилептического миоклонуса у детей

С.О. Айвазян, Ю.С. Ширяев, А.А. Троицкий

*Научно-практический центр медицинской помощи детям с пороками развития черепно-лицевой области и врожденными заболеваниями нервной системы
Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва)*

Миоклонус (*myoclonus*; мио- + греч. *klonos* беспорядочное движение) – это внезапное, короткое, толчкообразное, произвольное подергивание, вызываемое сокращением одной или группы мышц. Мышечные сокращения могут сменяться периодическими, неожиданными падениями мышечного тонуса, приводя к утрате исходной позы («негативный» миоклонус) [1]. Таким образом, различают две разновидности миоклонуса: «позитивный» и «негативный». Оба варианта миоклонуса могут наблюдаться у одного и того же пациента, а также в одной и той же группе мышц. Одним из критериев диагностики миоклонуса, используемых в эпилептологии, является продолжительность мышечного сокращения, которая не должна превышать 100 мс (ПАЕ). Этот критерий, очевидно, касается коркового и подкоркового миоклонуса, тогда как спинальный и, в особенности, периферический нередко имеют большую продолжительность (до 400 мс). В зависимости от причин и других факторов, миоклонии могут возникать многократно или изредка, появляться при специфических обстоятельствах (например, при произвольных движениях или в ответ на специфические внешние сенсорные стимулы), а также вовлекать самые разные группы мышц. Как известно, миоклонус может быть не только симптомом широкого спектра заболеваний нервной системы, но и физиологическим состоянием, не требующим коррекции. В большинстве случаев характер миоклоний практически не зависит от их этиологии, что значительно затрудняет дифференциальный диагноз и нередко приводит к неверной трактовке патологических состояний или к гипердиагностике.

Для систематизации миоклонуса было разработано множество классификаций, основной целью которых была идентификация этиологии и патофизиологии миоклоний, играющих решающую роль в выборе тактики лечения [2].

«Физиологическая классификация» миоклонуса [3]

базируется на принципе локализации повреждения и включает:

1. *Корковый миоклонус*, генерируемый сенсомоторной корой – наиболее частый вид миоклонуса, обычно ритмичный, представляет собой фокальные или мультифокальные мышечные сокращения, которые могут быть спонтанными или индуцируются рефлекторно, или движениями. Во время миоклоний часто регистрируются гигантские соматосенсорные вызванные потенциалы и электроэнцефалографические разряды в сенсомоторной коре, которые быстро проводятся по пирамидным путям, из ростральных отделов к каудальным. Корковый миоклонус обычно наблюдается при прогрессирующих миоклонических эпилепсиях (5 наиболее частых из них – болезнь Унферрихта–Лундборга, болезнь Лафора, синдром MERRF, нейрональный цероидный липофусциноз и сиалидоз), синдроме Ангельмана, болезни Гентингтона, синдроме Ретта, болезни Крейтцфельда–Якоба, болезни Гоше, оливопонтocerebellарной дегенерации, целиакии, инфекционных, метаболических и токсических поражениях мозга.

2. *Подкорковый миоклонус*. Подкорковыми структурами, генерирующими этот вид миоклонуса, являются таламус и ствол мозга. Обычно подкорковый миоклонус имеет генерализованный характер и чувствителен к различным видам стимулов. Примерами этого являются гиперэксплексия и влопалатинный миоклонус, связанные с заинтересованностью ствола, синдром Lance Adams, возникающий вследствие гипоксического поражения, демиелинизирующие поражения в области моста. Миоклонус, исходящий из таламуса в результате инсульта или другого повреждения, часто проявляется неритмичным тремором в руке. Типичными причинами подкоркового миоклонуса являются гипоксия и метаболические нарушения, например вследствие почечной или печеночной недостаточности.

3. *Спинальный миоклонус* обычно возникает в результате очагового повреждения спинного мозга. Продолжительность мышечных сокращений часто более длительная и вариабельная, чем при корковом или подкорковом вариантах миоклонуса. Выделяют сегментарный и проприоспинальный типы миоклонуса. Сегментарный спинальный миоклонус обычно ритмичен и не чувствителен к стимулам, распространенность мышечных сокращений ограничена смежными сегментами спинного мозга. Спинальные генераторы проприоспинального миоклонуса, возникающего в результате поражения полисинаптических проприоспинальных путей, находятся обычно на уровне грудного отдела, вовлекая аксиальную мускулатуру. Мышечные сокращения часто более обширные, чем те, которые наблюдаются при сегментарном спинальном миоклонусе и могут быть ритмичными или аритмичными. Для проприоспинального миоклонуса типичны медленные, билатеральные, синхронные сокращения мышц сгибателей туловища и нижних конечностей с частотой от 20 до 180 в минуту, продолжительностью каждого сокращения — от 50 до 200 мс, персистирующие во время сна. Обычная причина — это очаговые спинальные поражения, такие как рассеянный склероз, синингомиелия, травма, ишемическая миелопатия или инфекция (например, *Herpes zoster*, боррелиоз, *Escherichia coli*, ВИЧ).

4. *Периферический миоклонус*. Несмотря на существующее мнение, что миоклонус может иметь исключительно центральное происхождение, F.Assal с соавторами (1996) продемонстрировал возможность появления миоклонуса в результате поражения периферических нервов. Периферический миоклонус не провоцируется стимулами и характеризуется аритмичными мышечными сокращениями. Наиболее часто встречающимся видом периферического миоклонуса является гемифациальный спазм, этиология которого может быть идиопатической или симптоматической, вследствие компрессии лицевого нерва. Мышечные сокращения продолжительностью 200–400 мс могут персистировать в диапазоне от нескольких дней или недель до месяцев. В отличие от большинства других вариантов миоклонуса, периферический миоклонус сохраняется во время сна.

Существует также «клиническая классификация» миоклонуса, базирующаяся на характеристике ряда клинических признаков:

- анатомическая распространенность, или распространенность в различных мышечных группах —

фокальный, сегментарный, мультифокальный и генерализованный миоклонус;

- чувствительность к провоцирующим факторам — спонтанный, чувствительный к стимулам (слуховым, соматическим, вербальным), рефлекторный и вызванные двигательной активностью;
- ритм мышечных сокращений — ритмичные, аритмичные и осцилляторные.

Однако наиболее важной и информативной в отношении выработки тактики лечения, является, с нашей точки зрения, классификация миоклонуса на основе этиологии [3]. Согласно «этиологической классификации», выделяют следующие виды миоклонуса:

1. *Физиологический миоклонус* — это нормальное явление, не приводящее к нарушению каких-либо функций. Примерами физиологического миоклонуса являются: а) мышечные сокращения во время сна, иначе известные, как «старты сна», наблюдающиеся, как правило, при засыпании; б) икота, возникающая в результате ритмичного сокращения диафрагмы и редко требующая вмешательства; в) доброкачественный младенческий миоклонус сна, который обычно возникает в постнатальном периоде и часто ошибочно диагностируется как эпилепсия. Лечение этого физиологического феномена антиконвульсантами часто приводит к бессмысленной седации и, нередко, нарастанию миоклоний. Ключевая особенность доброкачественного младенческого миоклонуса сна — это приуроченность в начале сна.

2. *Эссенциальный (идиопатический) миоклонус*. Может возникнуть спонтанно или на фоне наследственной отягощенности. Тип наследования, вероятно, ауто-сомно-доминантный. Диагностические критерии эссенциального миоклонуса описаны G.Lundemo и H.E.Persson (1985), наблюдавшими семью, страдающую миоклонусом в пяти поколениях. Клинические проявления заболевания характеризовались миоклониями, локализующимися в верхней аксиальной мускулатуре туловища, шее и проксимальных отделах верхних конечностей без каких-либо признаков поражения ЦНС.

3. *Миоклонус как проявление прогрессирующих миоклонических эпилепсий*, о которых говорилось выше, а также *миоклонических эпилепсий* с определенным возрастом дебюта.

4. *Вторичный или симптоматический миоклонус* встречается наиболее часто и является следствием большого количества патологических состояний, таких как врожденные дефекты обмена веществ, травмы, нейро-

дегенеративные заболевания, инфекции ЦНС, митохондриальные энцефалопатии, нарушения метаболизма, фармако-индуцированные синдромы, токсические поражения, целиакия.

5. *Другие формы миоклонуса:*

- Ночной миоклонус, который предпочтительнее называть «периодические движения конечностей во сне» (PLMS).
- Миоклонус-дистония. Диагностическими критериями являются дебют на первой или второй декаде жизни; у всех пациентов – миоклонус, вовлекающий преимущественно верхние и, в меньшей степени, нижние конечности, у половины пациентов – дистония; одинаковая заболеваемость у мужчин и женщин; в большинстве случаев доброкачественное течение; аутосомно-доминантный тип наследования; отсутствие других признаков поражения ЦНС [5].
- Опсоклонус-миоклонус, также известный как синдром Kinsbourne, синдром танцующих глаз или миоклоническая энцефалопатия младенцев. Начальные симптомы включают прерывистые движения глазных яблок в различных направлениях, носящие непроизвольный, нерегулярный характер, провоцируемые переменой положения глаз, и миоклонус в мимической мускулатуре, конечностях, пальцах и туловище. Возраст начала заболевания обычно до 2 лет, хотя в некоторых случаях первые проявления могут возникнуть и в более позднем возрасте, даже у взрослых. Причинами заболевания являются опухоли (нейробластома, карцинома), инфекционные поражения ЦНС.

В большинстве случаев патофизиология миоклонуса неизвестна, хотя заинтересованность нейротрансмиттерных рецепторов, включая серотониновые [7], ГАМК [8], опиатные и дофаминовые, кажется наиболее вероятной причиной [9]. Помимо этого, идентифицированы гены, мутации в которых являются причинами развития миоклонус-дистонии (7q21 – форма DYT11 [ген SCGE]; 18p11 – DYT15), миоклонус-эпилепсий (семейная миоклоническая эпилепсия взрослого возраста – хромосома 8q24, MERRF – мутация G8363A в митохондриальной ДНК, болезнь Унферрихта–Лундборга – 21q22.3 [ген CSTB], болезнь Лафора – 6p24 [гены EPM2A, EPM2B] и некоторых других (наследственный вариант болезни Крейтцфельда–Якоба [ген прионного

белка PRNP, мутация H187R], MELAS – мутация 3242A>G в митохондриальной ДНК).

В клинической практике детского эпилептолога и специалиста по расстройствам движений необходима удобная и, с другой стороны, информативная классификация, адаптированная к детскому возрасту. Классификация N.Fejerman (1991) наиболее полноценно отражает информацию о широком спектре физиологических и патологических состояний именно детского возраста, сопровождающихся миоклониями различного генеза, и подразделяет их на 5 групп:

1. Миоклонус без энцефалопатии и эпилепсии. Эта группа включает различные варианты физиологического миоклонуса, в том числе «доброкачественный миоклонус сна новорожденных» и «доброкачественный миоклонус раннего детства».

2. Энцефалопатии с неэпилептическим миоклонусом – опсоклонус-миоклонус и определенные типы гиперэксплексии, вызывающие проблемы при дифференциальной диагностике с рефлекторными миоклоническими эпилепсиями.

3. Прогрессирующие энцефалопатии с миоклоническими приступами, к которым относится группа прогрессирующих миоклонус-эпилепсий.

4. Эпилептические энцефалопатии с миоклоническими приступами, включающие тяжелые формы эпилепсии, приводящие к нарушению когнитивных функций, такие как синдромы Отахары, Веста, Леннокса–Гасто, а также некоторые другие виды эпилепсий, иногда сопровождающиеся миоклоническими приступами, например синдром Ландау–Клеффнера.

5. «Истинные» миоклонические эпилепсии, подразделяющиеся на идиопатические (доброкачественная миоклоническая эпилепсия детского возраста, рефлекторная форма доброкачественной миоклонической эпилепсии детского возраста, миоклония век с абсансами, периоральный миоклонус с абсансами и ювенильная миоклоническая эпилепсия), криптогенные (тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества, миоклоническая-астатическая эпилепсия и эпилепсия с миоклоническими абсансами) и симптоматические (непрогрессирующая миоклоническая энцефалопатия).

Несмотря на существование множества классификаций, предлагающих определенные критерии систематизации различных видов миоклонуса в клинической практике, дифференциальная диагностика эпилептического и неэпилептического миоклонуса часто вызы-

вает большие сложности, что нередко приводит к серьёзным диагностическим ошибкам.

Цель исследования

Изучить частоту и причины диагностических ошибок, касающихся интерпретации различных видов миоклонуса среди пациентов, поступивших в детский эпилептологический стационар с направляющим диагнозом «эпилепсия», разработать дифференциально-диагностические критерии эпилептического и неэпилептического миоклонуса.

Пациенты и методы исследования

В качестве диагностических методов применялись клиническое обследование, включающее исследование неврологического статуса и видео-ЭЭГ (ВЭЭГ)-мониторинг. Метод ВЭЭГ-мониторинга использовался для продолжительной непрерывной регистрации ЭЭГ и поведения пациента. Исследование выполнялось на оборудовании BMSI 6000 и «Nic-One» («Nicolet», США). ЭЭГ регистрировалась при помощи 32-канального компьютерного электроэнцефалографа с использованием 21

канала по международной системе отведений «10–20» с применением дополнительных полиграфических каналов – ЭМГ и ЭКГ. Продолжительность непрерывной записи колебалась в пределах от 6 до 96 часов. Средняя продолжительность записи ВЭЭГ соответствовала 10 часам. Детальный, постраничный анализ результатов ВЭЭГ позволял подробно исследовать характер клинических пароксизмальных событий и их ЭЭГ-паттернов.

Исследуемая группа состояла из 1914 пациентов, поступивших в отделения психоневрологии нашего Центра за период с 2003 по 2007 годы с направляющим диагнозом «эпилепсия». Возраст пациентов варьировал в диапазоне от 1 месяца до 21 года. Пациенты были разделены на следующие возрастные группы: 0–3 года – ранний возраст, 3–7 лет – дошкольный, 7 лет и старше – школьники и подростки.

Результаты

В результате обследования пациенты были распределены на 3 группы: I – диагноз эпилепсии подтвердился; II – диагноз эпилепсия исключен, пациенты признаны здоровыми; III – диагноз эпилепсии исключен,

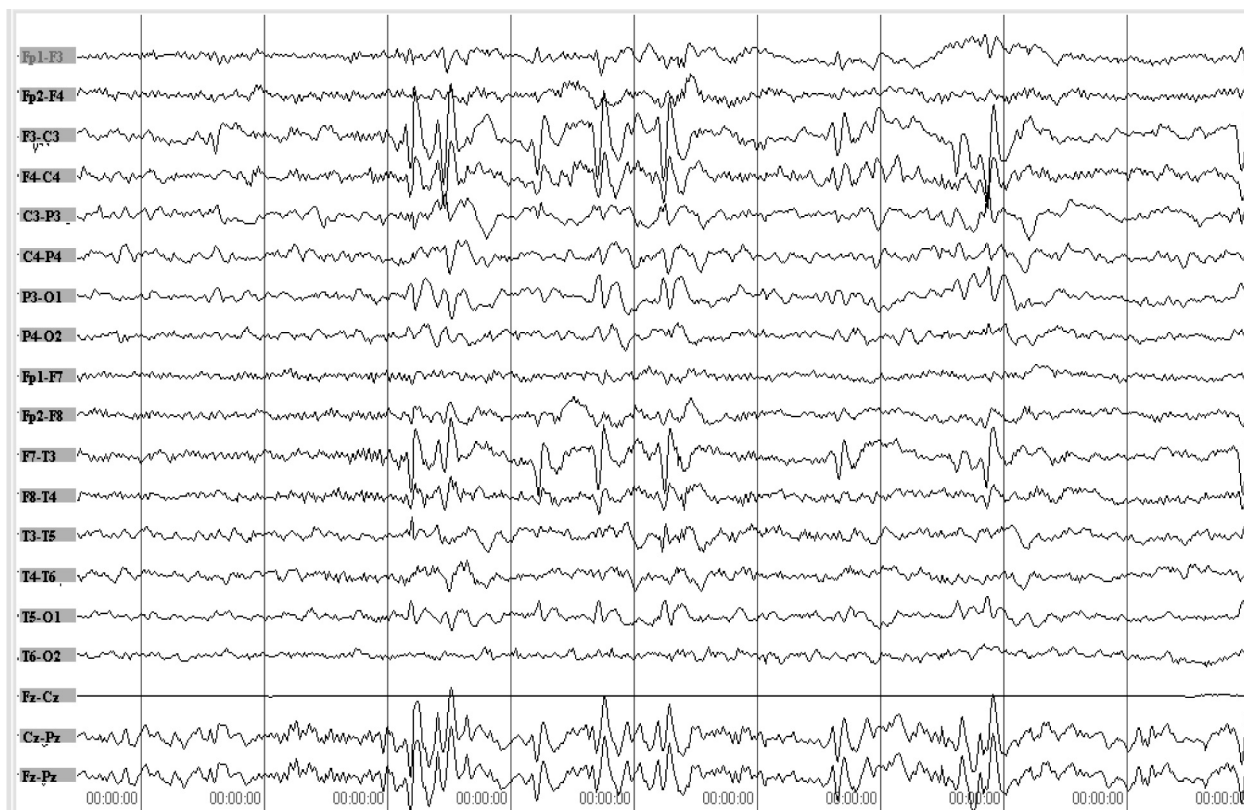


Рисунок 1. Пациент К., 6 лет. Диагноз: симптоматическая фокальная лобная эпилепсия. Приступы: негативный, фокальный, эпилептический миоклонус в правой ноге. ЭЭГ приступа: региональные пик-волновые комплексы, исходящие из левой центральной области

диагностированы различные неврологические/соматические расстройства, имитирующие эпилепсию с миоклоническими приступами.

I. Диагноз «эпилепсия» был подтвержден у 1469 пациентов (76,8%). Среди них эпилепсии различной этиологии с миоклоническими приступами наблюдались у 139 пациентов (9,5%), в числе которых почти половину составляла симптоматическая фокальная эпилепсия (включая синдром инфантильных спазмов) с преимущественной локализацией фокуса в передних отделах полушарий. Во всех случаях миоклонические эпилептические приступы имели вполне определенные, специфические проявления на ЭЭГ. Как правило, энцефалографические паттерны представляли собой региональные или генерализованные (в зависимости от формы эпилепсии), высокоамплитудные пик-, полипик-волновые комплексы (рис. 1, 2). Исключение составляли миоклонические инфантильные спазмы, проявлявшиеся на ЭЭГ коротким разрядом быстрой низкоамплитудной активности и «электрокрементом» (рис. 3).

II. У 211 пациентов из 1914 (11%) диагноз «эпилепсия» был исключен и они признаны здоровыми. Эта

группа вызывает особый интерес, так как большая часть из них, а именно 124 человека (58%), принимали от 1 до 6 противоэпилептических препаратов одновременно, будучи совершенно здоровыми людьми.

Имитировали миоклонические приступы в группе здоровых детей, в зависимости от возраста, следующие физиологические состояния:

Возраст от 0 до 3 лет:

– Физиологические рефлексы новорожденного (29 пациентов), в первую очередь, рефлекс Моро, который ошибочно трактовался как миоклонический или тонический эпилептический спазм. Помимо этого, гипердиагностика касалась: асимметричного шейно-тонического рефлекса, схожего с асимметричным тоническим приступом; сосательного рефлекса, который расценивался в рамках оперкулярного припадка с ороалиментарными автоматизмами; хватательного рефлекса, симулировавшего тонический припадок. В ЭЭГ выявлялась нормальная фоновая ритмика, двигательные и миографические артефакты.

– Дрожание, тремор (20 пациентов). Возникали спонтанно, но чаще провоцировались тактильными или



Рисунок 2. Пациент С., 5 лет. Диагноз: миоклоническая-астатическая эпилепсия (синдром Дузе). ЭЭГ генерализованного миоклонического приступа: генерализованный, высокоамплитудный разряд пик-волновых комплексов с последующим диффузным замедлением



Рисунок 3. Пациент Б., 7 месяцев. Диагноз: генерализованная симптоматическая эпилепсия, синдром инфантильных спазмов. На ЭЭГ представлен паттерн миоклонического инфантильного спазма (выделен прямоугольником) – короткий разряд быстрой низкоамплитудной активности на фоне «электродекремента»

звуковыми стимулами. Могут подавляться «сдерживанием» этих движений или переменой положения, что отличает их от эпилептического миоклонуса. В ЭЭГ – нормальная фоновая ритмика, двигательные и миографические артефакты.

– Доброкачественный неонатальный миоклонус сна (9 пациентов). Повторные миоклонические подергивания, возникающие в фазе non-REM сна. Миоклонии обычно манифестировали на первых неделях жизни и исчезали в возрасте 2–3 месяцев. Как правило, они носили билатеральный и симметричный характер, вовлекая руки и ноги, но наряду с этим могли быть фокальными и мигрировать от одной группы мышц к другой. При дифференциальной диагностике с миоклоническими приступами следует учитывать, что доброкачественный миоклонус возникает только во сне, отсутствуют другие виды приступов, нет отклонений в неврологическом статусе ребенка. В ЭЭГ – нормальная ритмика фазы медленного сна, возможно совпадение двигательной активности с К-комплексами, иногда – двигательные артефакты.

– Доброкачественный младенческий миоклонус сна (26 пациентов). В ЭЭГ – нормальная ритмика фазы медленного сна, клинические события могли сопро-

вождаться появлением К-комплексами, иногда – двигательными артефактами.

Возраст от 3 лет и старше:

– Вздрагивания при засыпании (59 пациентов). В ЭЭГ – нормальная ритмика 1–2-й фаз медленного сна, клинические события могли сопровождаться появлением К-комплексов и вертексных потенциалов, иногда – двигательными артефактами.

III. У 234 пациентов (12,2%) диагноз «эпилепсия» не был подтвержден, но эпилепсию в данной группе имитировали различные неврологические и соматические расстройства, среди которых проявляли сходство с миоклоническими приступами и требовали дифференциального диагноза следующие состояния в зависимости от возраста:

Возраст от 0 до 3 лет:

– Патологический неэпилептический миоклонус (43 пациента). Наблюдался у детей с тяжелой церебральной дисфункцией, вызванной гипоксически-ишемической энцефалопатией, нейроинфекцией. Миоклонии могли быть фокальными, мультифокальными, генерализованными. Возникали как в бодрствовании, так и во сне. Для пациентов была характерна выраженная гиперсенсиitivность к различного вида стимулам (выраженное

повышение «стартл-рефлекса»).

– Ранний младенческий доброкачественный миоклонус (2 пациента). Именуется еще как доброкачественные неэпилептические инфантильные спазмы [11]. Двигательные феномены были аналогичны серийным флексорным или экстензорным инфантильным спазмам, что крайне затрудняло дифференциальный диагноз, но без патологических проявлений на ЭЭГ. У одного пациента отмечалось нарушение нервно-психического развития вследствие преинатального поражения ЦНС. Нейровизуализация не обнаруживала значимых патологических изменений. Данный вид миоклонуса самопроизвольно исчезает ко 2–3-му годам жизни вне зависимости от проводимого лечения. В нашем наблюдении также не отмечалось реакции на лечение вальпроатом, бензодиазепинами.

– Опсоклонус (27 пациентов). Суть опсоклонуса заключается в беспорядочных, конъюгированных, колебательных движениях глаз («пляшущие глаза»). Эти двигательные феномены часто длительно персистируют, могут усиливаться и ослабевать по интенсивности, никогда не встречаются во сне. В случае опсоклонуса слабкой интенсивности возможна непродолжительная фиксация взора на объекте. В данной группе опсоклонус отмечался изолированно, без миоклонуса, и наблюдался преимущественно у детей с поражениями ЦНС различной степени тяжести.

– Приступы дрожания («Shuddering attacks») – 5 пациентов. Дебют наблюдался в младенческом или раннем детском возрасте. Пароксизмы характеризовались быстрым тремором головы, плеч, туловища, напоминающим крупно-амплитудный озноб. Продолжительность приступов дрожания невысокая, около нескольких секунд, в то же время частота их в течение дня велика. Атаки часто были связаны с приемом пищи. Патогенез приступов дрожания, вероятно, связан с переизбытком стимулирующих воздействий на ребенка раннего возраста [12]. Отсутствовали какие-либо дополнительные неврологические симптомы. Пароксизмы не требуют лечения и спонтанно исчезают с возрастом. По данным литературы семейный анамнез у многих детей с приступами дрожания отягощен эссенциальным тремором, однако в нашем случае не удалось выявить наследственную отягощенность. ЭЭГ – нормальная фоновая ритмика.

Возраст от 3 лет и старше:

– Гиперэплексия (6 пациентов). Проявляется в виде

чрезмерно выраженных, защитных реакций на непредвиденные сенсорные стимулы (зрительные, акустические, тактильные). Пароксизмы характеризовались сокращением мышц шеи, туловища, конечностей, приводящим к прыжкам, иногда падениям и непроизвольному крику. В случае выраженных проявлений может развиваться синкопе. Заболевание генетически обусловлено, характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования, имеются также спорадические случаи. В ЭЭГ – отмечалась нормальная фоновая ритмика, в момент пароксизма – двигательные и миографически артефакты. Обращает на себя внимание выраженное сходство с рефлекторной эпилепсией. Пожалуй, единственным дифференциально-диагностическим тестом может служить запись ЭЭГ в момент пароксизма.

– Тики, включая синдром Туретта (9 пациентов). ЭЭГ в момент гиперкинезов – нормальная фоновая ритмика, двигательные артефакты. Основным дифференциально-диагностическим критерием, помимо ЭЭГ, является возможность временно контролировать гиперкинезы усилием воли.

– Ночной миоклонус, или периодические движения конечностей во сне (29 пациентов). Большинство из них не требовало медикаментозной коррекции.

Обсуждение

У 23,2% (445) наблюдаемых нами пациентов была выявлена гипердиагностика эпилепсии. Состояния, имитирующие миоклонические приступы среди этих пациентов, отмечались у 59% (264 человека) и представлены в таблице 1. Наиболее часто ошибочный диагноз «эпилепсия с миоклоническими приступами» выставлялся в следующих случаях:

- вздрагивания при засыпании («стары сна») – 59 пациентов;
- патологический неэпилептический миоклонус – 43 пациента;
- физиологические рефлексы новорожденного – 29 пациентов;
- ночной миоклонус (периодические движения конечностей во сне) – 29 пациентов;
- доброкачественный младенческий миоклонус сна – 26 пациентов;
- опсоклонус – 27 пациентов;
- дрожание, тремор у младенцев – 20 пациентов.

Очевидно, что многие из перечисленных состояний не требуют медикаментозного лечения. Однако, как

Таблица 1. Физиологические и неврологические состояния/расстройства, имитирующие миоклонические приступы

| | Число пациентов |
|---|---|
| Физиологические состояния, имитирующие миоклонические приступы (n=211) | <i>Дети от 0 до 3 лет</i> |
| | Физиологические рефлексы новорожденного29 |
| | Доброкачественный младенческий миоклонус сна26 |
| | Дрожание, тремор20 |
| | Доброкачественный неонатальный миоклонус сна9 |
| | <i>Дети 3 года и старше</i> |
| Вздрагивания при засыпании (старты сна)59 | |
| Неврологические расстройства, имитирующие миоклонические приступы (n=234) | <i>Дети от 0 до 3 лет</i> |
| | Патологический неэпилептический миоклонус43 |
| | Опсоклонус27 |
| | Приступы дрожания («Shuddering attacks»)5 |
| | Ранний младенческий доброкачественный миоклонус («доброкачественные неэпилептические инфантильные спазмы»)2 |
| | <i>Дети 3 года и старше</i> |
| | Ночной миоклонус (PLMS).....29 |
| | Гиперэкplexия6 |
| | Тики, включая синдром Туретта9 |

указывалось выше, 124 совершенно здоровых пациента принимали антиконвульсанты в количестве от 1 до 6 одновременно. В подавляющем большинстве случаев причины гипердиагностики эпилепсии основывались на недостаточно полном и точном сборе анамнеза, неправильной трактовке результатов ЭЭГ, а в ряде случаев – психологическом давлении родственников пациента на врача. Хотя с другой стороны, такие расстройства как «ранний младенческий доброкачественный миоклонус» («доброкачественные неэпилептические инфантильные спазмы»), а также гиперэкplexия, патологический неэпилептический миоклонус и опсоклонус часто клинически неотличимы от миоклонических эпилептических приступов и требуют ВЭЭГ-мониторирования. Драматизм ситуации, в которой эпилепсия диагностируется ошибочно, заключается в том, что проводимое противосудорожное лечение абсолютно не эффективно, а в большинстве случаев наносит вред здоровью пациентов. Отсутствие эффекта при лечении одним препаратом вынуждает врача назначать комбинацию из 2 и более атиконвульсантов, увеличивать дозы препаратов. В конечном итоге пациент ошибочно попадает в группу фармакорезистентных больных. Помимо ущерба здоровью наносится экономический ущерб семье, а во многих случаях и государству (многие пациенты получают лекарства бесплатно). Родители и родственники пациента, напуганные диагнозом и отсутствием эффекта от проводимого лечения, страдают не меньше самого пациента и в панике начинают «бросаться» от одного врача к другому, обращаются к нетрадиционным методам лечения и т.д. В результате в семье индуцируется тревога, формируется гиперопека над

псевдобольным человеком. Не следует недооценивать также моральный ущерб, испытываемый врачом, поскольку все усилия, направленные на лечение, не имеют успеха. Возникает неуверенность врача в собственных силах. Необходимо отметить, что, нередко, гипердиагностика провоцируется родителями ребенка (преимущественно матерями). В некоторых случаях уверенность матери в наличии у ребенка эпилепсии приобретает характер сверхценной идеи, что в свою очередь формирует синдром Мюнхаузена, при котором болезнь культивируется искусственно.

С другой стороны, однако (это встречалось гораздо реже), мы наблюдали случаи гиподиагностики эпилепсии с миоклоническими приступами, когда заболевание ошибочно квалифицировалось в рамках тиков, рефлексов новорожденных и «стартл»-рефлексов (фокальный негативный эпилептический миоклонус, генерализованный эпилептический миоклонус, миоклонические инфантильные спазмы).

Выводы

1. Ошибочный диагноз «эпилепсия с миоклоническими приступами» был выставлен в 13,7% случаев (264 человек) из 1914 пациентов, направленных с диагнозом «эпилепсия». Это наиболее частая причина гипердиагностики.
2. Большинство состояний, имитирующих миоклонические эпилептические приступы, являются физиологическими и не требуют лечения.
4. Основным дифференциально-диагностическим методом при обследовании пациентов с подозрением на миоклонические эпилептические припадки является ВЭЭГ-мониторинг. Критерием исключения эпилептического генеза

пароксизмов является отсутствие эпилептиформных разрядов на ЭЭГ в момент клинического события.

5. Причинами ошибочной диагностики в большинстве случаев являются недостаток объективной информации

при сборе анамнеза, идентичность пароксизмов эпилептическим, неправильная интерпретация ЭЭГ, а в ряде случаев — «давление» родственников пациента на врача.

Литература

1. Fahn S., Marsden C.D., Van Woert M.H. Definition and classification of myoclonus. *Adv. Neurol.* 1986; 43: 1–5.
2. Caviness J.N. Myoclonus. *Mayo Clin. Proc.* 1996; 71: 679–688.
3. Toro C., Hallett M. Pathophysiology of myoclonic disorders. In: Watts R. L., Koller W.C. (eds.) *Movement Disorders: Neurologic Principles & Practice*, 2004.
4. Assal F., Magistris M.R., Vingerhoets F.J. Post-traumatic suppressible myoclonus of peripheral origin. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1998; 64: 673–675.
5. Lundemo G., Persson H.E. Hereditary essential myoclonus. *Acta Neurol. Scand.* 1985; 72: 176–179.
6. Kock N., Kasten M., Schule B. et al. Clinical and genetic features of myoclonus-dystonia in 3 cases: A video presentation. *Mov Disord.* 2004; 19: 231–234.
7. Pappert E.J., Goetz C.G., Vu T.Q. et al. Animal model of posthypoxic myoclonus : effects of serotonergic antagonists. *Neurology* 1999; 52: 16–21.
8. Marumoto R.R., Truong D.D., Nguyen K.D. et al. Involvement of GABA(A) receptors in myoclonus. *Mov. Disord.* 2000; 15 (Suppl. 1): 47–52.
9. Pranzatelly M.R. The pharmacology of antimyoclonic drags. *Clin. Neurosci.* 1995; 3: 246–252.
10. Fejerman N. Myoclonus and epilepsies in children. *Rev. Neurol. (Paris)*. 1991; 147: 782–797.
11. Lombroso C.T., Fejerman N. Benign myoclonus of early infancy. *Ann. Neurol.* 1977; 1: 138–143.
12. Holmes G.L., Russman B.S. Shuddering attacks. Evaluation using electroencephalo-graphic frequency modulation radiotelemetry and videotape monitoring. *Am. J. Dis. Child.* 1986; 140: 72–73.