

## 2.2. Тремор, хорей и тики.

# Тремор: дифференциальная диагностика и выбор терапии

*Е. Ружичка (Evžen Růžička)*

*Отделение неврологии, Центр клинических нейронаук медицинского факультета, Карлов Университет (Прага, Чешская Республика)*

Тремор характеризуется продолжительными ритмичными осцилляторными движениями в поражённой части тела, нередко сопровождающимися попеременным сокращением реципрокно иннервируемых мышц или мышечных групп. Тремор является наиболее частым видом патологических гиперкинезов и входит в клиническую картину целого ряда заболеваний, сопровождающихся расстройствами движений. Наличие дрожательного гиперкинеза отражает нарушения в системе базальных ядер, но также может являться признаком вовлечения в патологический процесс мозжечка, ствола головного мозга, спинного мозга или периферических нервных стволов.

### Классификация тремора

Ключом к классификации тремора и выбору адекватного терапевтического подхода остаётся простое наблюдение за пациентом. Одним из основных классификационных признаков являются условия возникновения тремора: в покое или во время движения, при статической нагрузке или при движении в поражённой части тела. Дальнейшая дифференцировка дрожательного гиперкинеза строится на основе степени вовлечения в него различных частей тела, его частоты и амплитуды [1].

*Тремор покоя* развивается в поражённой части тела при нахождении её в состоянии покоя, т.е. в отсутствии всяких произвольных движений и при наличии опоры для исключения сопротивления гравитационной силе (нивелирование статической нагрузки). Амплитуда тремора покоя склонна к увеличению при умственной нагрузке, а также при движениях в других частях тела, например, в контралатеральной конечности (приём Фромена). При статической нагрузке и во время произвольных движений, особенно целенаправленных, амплитуда тремора покоя уменьшается либо дрожание может исчезнуть вовсе.

*Акционный тремор (тремор действия)* возникает при всяком произвольном сокращении мышц и подразделяется на 1) *постуральный (или статический) тремор*, развивающийся при удерживании соответствующей части тела против сил гравитации, т.е. на весу, и 2) *кинетический тремор*, сопровождающий произвольные движения. Простой кинетический тремор возникает при ненаправленных движениях. Кинезиоспецифичный (специфичный по задаче, при определённых действиях) тремор проявляется во время специфической деятельности, например, при письме, игре на музыкальных инструментах и т.д. *Интенционный тремор* является разновидностью кинетического тремора, развивающегося при целенаправленных движениях, при котором отмечается увеличение амплитуды дрожательного гиперкинеза при приближении к цели.

Для того, чтобы определить причину развития тремора, необходимо обследовать пациента на предмет наличия таких дополнительных симптомов, как брадикинезия и мышечная ригидность, дистония, спастический мышечный гипертонус, атаксия, постуральные нарушения и изменения ходьбы, признаки полинейропатии и т.д. Применение медикаментозных проб может способствовать уточнению клинического диагноза (например, положительный эффект от применения дофаминергических препаратов при болезни Паркинсона, положительная алкогольная проба при эссенциальном треморе и пр.).

### Патофизиология тремора

Принципиально развитие тремора объясняется наличием осциллятора (источника ритмичной активности) на любом из уровней центральной нервной системы [2]. Это применимо как к физиологическому тремору, так и к различным вариантам патологического тремора. При определённых условиях (например, повышение чувствительности мышечных веретён вследствие действия адреналина или гормонов щитовидной железы) ритмичная активность может появляться даже на уровне периферической рефлекторной дуги. Физиологический смысл

осцилляторов остаётся до конца неясным. Они могут участвовать в более тонкой регуляции мышечного тонуса в покое и при движениях. В условиях патологии повышается нестабильность осциллятора вследствие нарушения функционирования физиологических буферных механизмов, что при всяком внешнем или внутреннем воздействии может приводить к формированию постоянной ритмичной активности, проявляющейся тремором. Различные отделы головного мозга участвуют в генерации разных видов тремора. Так, считается, что паркинсонический тремор развивается вследствие нарушений на уровне базальных ядер, в то время как эссенциальный тремор генерируется, как предполагается, с участием нижних оливок. В то же время, согласно последней информации, как базальные ядра, так и ядра ствола головного мозга могут запускать процесс генерации тремора с участием мозжечковых связей [3]. Классический мозжечковый интенционный тремор развивается вследствие поражения ядер мозжечка и/или проводящих путей, обеспечивающих мозжечку обратную связь.

### Эссенциальный тремор

Эссенциальный тремор (ЭТ) относится к наиболее частым причинам патологического тремора и наиболее распространённым неврологическим заболеваниям взрослого возраста: он встречается в десять раз чаще, чем болезнь Паркинсона при распространённости около 1%. Традиционно ЭТ рассматривался как доброкачественное моносимптомное заболевание, нередко сопровождающееся отягощённым семейным анамнезом [4]. В то же время данные последних исследований позволяют пересмотреть это классическое представление. В настоящее время считается, что ЭТ представляет собой, скорее, группу заболеваний с доминирующим клиническим проявлением в виде тремора, нежели самостоятельную нозологическую единицу [5]. Тщательный осмотр пациентов и длительное наблюдение за ними свидетельствуют о том, что по мере прогрессирования ЭТ к дрожательному гиперкинезу присоединяются дополнительные двигательные и недвигательные проявления. Результаты клинических, нейровизуализационных и патоморфологических исследований свидетельствуют о нарушении функции мозжечка при ЭТ и возможном нейродегенеративном характере патологического процесса. В этом контексте, с клинической точки зрения, дифференциальную диагностику следует проводить не только среди похожих на ЭТ заболеваний, но также и в пределах самой группы ЭТ. Тщательное выделение различных подтипов этого заболевания может помочь в понимании лежащих в его основе патофизиологических механизмов и роли генетических факторов в развитии патологического процесса [6], что поможет сделать терапевтические подходы более дифференцированными. В связи с этим ниже представлен краткий обзор современных взглядов на проблему ЭТ.

#### Диагностические критерии ЭТ

Согласно общепринятым диагностическим критериям, ЭТ характеризуется двусторонним, преимущественно, симметричным постуральным или кинетическим тремором (видимым и постоянным), вовлекающим кисти и предплечья. В дополнение к этому или изолированно может наблюдаться тремор головы, однако в этом случае отсутствует её патологическая установка. Критерии исключения включают в себя иные неврологические проявления, особенно дистонию, усиленный физиологический тремор, признаки психогенного характера расстройства, внезапное или ступенчатое развитие гиперкинеза, а также наличие изолированного тремора, специфичного по позе или задаче [1].

#### Клиническое многообразие ЭТ

Для ЭТ характерен положительный *семейный анамнез*, что, по данным различных исследований, наблюдается в 20–100 % случаев [7]. Согласно предложенной Минором концепции «*status macrobioticus multiparus*», положительный семейный анамнез у больных с ЭТ сопровождается также долгожительством и повышенной фертильностью [8]. И если феномен повышенной фертильности не был подтверждён в семьях с ЭТ [9], то предположение о долгожительстве не было ни окончательно подтверждено, ни опровергнуто [10, 11]. Возможные биологические предпосылки к увеличенной продолжительности жизни, связанные с генетической предрасположенностью к ЭТ, остаются вместе с тем неясными.

ЭТ может *дебютировать* как в детском, так и в пожилом возрасте, причём возраст начала заболевания может варьировать у членов одной и той же семьи. В возрастной группе старше 60 лет показатель распространённости ЭТ повышается от среднего по популяции 1% до 4–6%, увеличивается и уровень заболеваемости [12, 13]. Таким образом, эпидемиологические особенности ЭТ схожи с таковыми у гетерогенных с точки зрения этиологии заболеваний — болезнях Альцгеймера и Паркинсона, при которых на возраст дебюта симптомов и скорость прогрессирования процесса влияют как полигенный характер наследования, так и разнообразные факторы внешней среды [4].

*Характер тремора* варьирует от пациента к пациенту. Несмотря на то, что, согласно диагностическим критериям, диагноз ЭС ставится только в случае двустороннего акционного тремора и невозможен при наличии доминирующего тремора покоя, одностороннего или ярко асимметричного тремора [1], при ЭТ есть и иные особенности дрожательного гиперкинеза, которые не столь специфичны: кинетический компонент тремора чаще превалирует над постуральным, интенционный тремор (усиливающий при завершении целенаправленного движения)

наблюдается в 50% случаев, а тремор покоя может появляться на поздних стадиях заболевания примерно у 20% больных. Тремор головы, как правило, развивается вслед за тремором рук, что чаще наблюдается у женщин, нежели у мужчин [5].

Многообразную клиническую картину ЭТ могут дополнять следующие двигательные и недвигательные проявления.

*Дистония* – серьезная проблема в оценке ЭТ. Несмотря на указанные выше строгие диагностические критерии [1], при тщательном осмотре у пациентов с ЭТ часто обнаруживаются симптомы, не вписывающиеся в картину «чистого» ЭТ. Одним из частых примером тому служит сочетание цервикальной дистонии с тремором головы, которое ретроспективно можно заметить в видео-фрагменте, иллюстрирующем диагностические критерии ЭТ [14]. На примере большого числа семей с ЭТ было показано, что более чем в 20% случаев отмечалось наличие фокальной или сегментарной дистонии как в поражённых, так и не поражённых дрожательным гиперкинезом частях тела [15]. На практике же встаёт вопрос, рассматривать ли у пациентов с ЭТ тортиколлис или дистоническую установку конечности, сочетающиеся с тремором головы или конечностей, в рамках одного заболевания или же как отдельные, сопутствующие друг другу состояния.

В ряде исследований обращалось внимание на наличие у пациентов с ЭТ *постуральных нарушений и нарушений ходьбы* [15–18]. В нашем недавнем исследовании [16] мы обнаружили, что у пациентов с ЭТ имеют место субклинические нарушения поддержания равновесия и расширение базы при ходьбе по сравнению с сопоставимыми по возрасту здоровыми добровольцами. Было показано, что аксиальный тремор (midline tremor) коррелировал со степенью раскачивания тела в тандемной позе (tandem stance; аналог так называемой «усложнённой пробы Ромберга» в России – *прим. перевод.*) и со степенью замедления тандемной ходьбы [16]. Это может отражать действительно имеющиеся ограничения в подвижности у пациентов с ЭТ на поздних стадиях заболевания [17, 18]. Наличие при ЭТ как субклинических, так и явных нарушений ходьбы и поддержания равновесия подтверждает предположения о роли дегенеративного процесса в мозжечке в развитии заболевания [19].

*Когнитивные нарушения* не относятся к классическим проявлениям ЭТ. Более того, согласно концепции Минора о долгожительстве, пациенты с ЭТ остаются когнитивно сохранными до преклонных лет. В то же время, согласно данным нескольких работ, у больных с ЭТ отмечается более высокая распространённость когнитивных нарушений [20], в особенности нарушений исполнительных функций (executive dysfunction), характеризующихся быстрыми темпами прогрессирования и более высоким риском развития деменции по сравнению с группой контроля [21, 22]. Несмотря на то, что причинно-следственная связь между прогрессированием ЭТ и когнитивными нарушениями не установлена и не общепринята [25], можно предположить, что последние развиваются вследствие патологических изменений в ядрах мозжечка, а также в коре и подкорковых отделах лобных долей [23].

*Положительная алкогольная проба* рассматривается как характерный для ЭТ признак и может служить диагностическим инструментом и методом самолечения [24], однако это может привести к распространению алкоголизма среди пациентов с ЭТ [25]. С целью проверки этого предположения мы проанализировали данные по потреблению алкоголя, а также ряд параметров в крови и моче, связанных с метаболизмом алкоголя и функцией печени, у 95 пациентов с ЭТ [26]. Самооценка потребления алкоголя и упомянутые показатели крови и мочи были несколько выше в группе пациентов с ЭТ по сравнению с группой контроля, однако ни у одного из субъектов не отмечалось лабораторной картины, характерной для хронического алкоголизма. Иными словами, нам не удалось подтвердить более высокую распространённость алкоголизма среди больных ЭТ. Уровень потребления алкоголя хорошо ими контролировался и не превышал приемлемых, с точки зрения влияния на здоровье, значений.

#### **Дифференциальная диагностика ЭТ: иные заболевания, при которых тремор выступает ведущим симптомом**

*Изолированный тремор покоя* без признаков и явлений акинезии или мышечной ригидности, наблюдающийся на протяжении как минимум двух лет, рассматривается как обособленная форма тремора [1], не имеющая чёткой связи с ЭТ или болезнью Паркинсона. Несмотря на то, что клиническая симптоматика при отсутствии сопутствующих брадикинезии или мышечной ригидности не является достаточной для постановки диагноза болезни Паркинсона, в большинстве случаев по мере прогрессирования патологического процесса в течение нескольких лет развивается болезнь Паркинсона, а в остальных случаях развивается тремор дистонического характера. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) с применением радиолиганда, имеющего сродство к белку-переносчику дофамина, позволяет поставить правильный диагноз [27]. Напротив, пациентам с ЭТ может ошибочно выставляться диагноз БП, особенно при превалировании в клинической картине одностороннего тремора покоя, что ведёт к ненужному и безрезультатному назначению препаратов леводопы, холиноблокаторов и иных противопаркинсонических препаратов. Тщательный клинический осмотр, как правило, позволяет поставить верный диагноз, а применение ОФЭКТ с радиолигандом к белку-переносчику дофамина в большинстве случаев позволяет подтвердить или исключить нарушение пресинаптического обратного захвата дофамина [28].

Прогрессирующий кинетический/интенционный тремор в сочетании с постуральными и когнитивными нарушениями у мужчин старше 50 лет являются характерными клиническими проявлениями носительства премутации синдрома ломкой X-хромосомы (*FXTAS* – синдром ломкой X-хромосомы с тремором и атаксией), при котором наблюдается экспансия CGG-триплетов в количестве копий от 55 до 200 в гене *FMR1* [29]. При выполнении МРТ головного мозга обнаруживаются диффузная атрофия его вещества и характерное симметричное гиперинтенсивное изменение сигнала на T2-взвешенных изображениях от средних мозжечковых ножек и прилегающего белого вещества мозжечка. Это заболевание, особенно на ранних стадиях, при выраженном треморе ошибочно диагностируются как ЭТ.

При появлении любого вида тремора в возрасте до 45 лет необходимо, проводя соответствующие исследования, исключать болезнь Вильсона (БВ). Дрожательный гиперкинез является наиболее частым проявлением поражения головного мозга при БВ, часто характеризуясь наличием акционного компонента в сочетании с явлениями дистонии, мозжечковыми нарушениями, дизартрией, деменцией и т.д. Примечательно, что присутствие в клинической картине этого заболевания тремора является благоприятным прогностическим признаком в плане ответа на проводимую терапию, в то время как наличие дистонии сопровождается рефрактерностью к лечению [30]. Классическим проявлением БВ является «флоппирующий тремор» (*flapping tremor*, по Н.В. Коновалову, тремор по типу «трепетания крыльев птицы» – прим. перевод.): под этим термином понимают «взмахивающие» движения в руках в неподвижном положении, напоминающие движения крыльев птицы. С точки зрения нейрофизиологии, этот гиперкинез представляет собой, скорее, ритмичный миоклонус или негативный миоклонус (астериксис), нежели тремор.

Функциональный (психогенный) тремор (ФТ) является одной из наиболее частых форм функциональных (психогенных) двигательных нарушений и обладает многими их характерными чертами [31]. Он может наблюдаться как в состоянии покоя, так и при статической нагрузке или во время движения, вовлекая любые части тела и имея тенденцию к генерализации. При ФТ часто наблюдается большая вариабельность его частоты и амплитуды, что не характерно для «органического» тремора. В частности, при отвлечении внимания ФТ может уменьшиться или вовсе исчезнуть, а при фиксации внимания на «поражённой» части тела, её иммобилизации или нагрузке весом он, наоборот, усиливается [32]. Для органического тремора не характерно его уменьшение при отвлечении внимания, а нагрузка весом конечности приводит к уменьшению выраженности дрожательного гиперкинеза в ней. Вариабельность частоты и амплитуды тремора может быть точно зафиксирована с использованием акселерометров или при анализе сделанных видеозаписей [33]. Данные электромиографических исследований свидетельствуют об одновременной тонической активации разгибателей и сгибателей при ФТ, в то время как при треморе органического происхождения наблюдается поочерёдное сокращение разгибателей и сгибателей. Комплекс нейрофизиологических исследований может помочь дифференцировать ФТ и органический тремор [34], однако в большинстве случаев для того, чтобы верно диагностировать ФТ, бывает достаточно тщательного клинического осмотра с проведением видеозаписи.

### Симптоматическое лечение тремора

#### Медикаментозное лечение

С точки зрения нейрофармакологии, стимуляция бета-адренорецепторов усиливает тремор, а активация ГАМК-системы приводит к подавлению дрожательного гиперкинеза [35]. С учетом этого, первым лекарственным препаратом, для которого была доказана эффективность при ЭТ, стал пропранолол. Этот препарат относится к неселективным блокаторам бета-адренорецепторов и остаётся препаратом выбора при ЭТ. Противосудорожный препарат примидон, относящийся к агонистам ГАМК-рецепторов класса А центрального действия, имеет сопоставимую с пропранололом эффективность в лечении ЭТ. В то же время в большинстве случаев при лечении ЭТ профиль безопасности примидона характеризуется высокой вероятностью развития седации в начале терапии. В отличие от примидона применение габапентина сопровождается меньшей эффективностью, но лучшей переносимостью. Наконец, бензодиазепины, в особенности клоназепам, могут подавлять практически все виды тремора, возможно, за счёт своего анксиолитического действия, однако при длительном применении их эффективность снижается. Клозапин, относящийся к атипичным нейролептикам, показал эффективность в ряде случаев ЭТ, рефрактерного к лечению.

#### Функциональная нейрохирургия

В случае, если инвалидизирующий тремор рефрактерен к медикаментозному лечению, следует рассмотреть возможность его хирургического лечения [35]. Вентральное промежуточное ядро таламуса (VIM) является основной целью при проведении стереотаксических нейрохирургических операций для уменьшения тремора любого происхождения. Хроническая двусторонняя стимуляция глубоких структур головного мозга (*deep brain stimulation* – *DBS*) с использованием электродов, стереотаксически имплантируемых в VIM, доказала свою эффективность и безопасность не только при ЭТ, но также и при дрожательных гиперкинезах вследствие иных причин. Так, нами

впервые было показано, что DBS VIM может быть эффективна при невропатическом треморе, что доказывает роль центральных осцилляторов в развитии тремора периферического генеза [36]. *Односторонняя термокоагуляция VIM* является относительно более простой и быстрой процедурой, позволяющей с высокой эффективностью и низким риском развития осложнений уменьшать тремор контралатеральной конечности. В то же время двусторонние деструктивные операции на подкорковых структурах сопровождаются значительно большим риском развития осложнений, включая дизартрию, когнитивные нарушения, нарушение полей зрения, остаточный парез и парестезии. В ряде последних работ сообщалось об эффективности МРТ-направленной односторонней VIM-таламотомии без нарушения целостности тканей черепа с использованием сфокусированного ультразвука для лечения тремора контралатеральной конечности. Вместе с тем, данная методика обладает более высоким риском распространения повреждения вещества таламуса за пределы выбранной цели [37].

**Благодарность:** Работа поддержана грантом PRVOUK P26/LF1/4 Карлова Университета в Праге.  
*Перевод с англ. Ю.А. Селиверстова.*

#### Литература

1. Deuschl G., Bain P., Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov. Disord.* 1998; 13 (Suppl. 3): 2-23.
2. Hallett M. Overview of human tremor physiology. *Mov. Disord.* 1998; 13 (Suppl. 3): 43-48.
3. Hallett M. Parkinson's disease tremor: pathophysiology. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2012; 18 (Suppl. 1): S85-S86.
4. Critchley M. Observations on essential (heredofamilial) tremor. *Brain* 1949; 72: 113-139.
5. Louis E.D. 'Essential tremor' or 'the essential tremors': is this one disease or a family of diseases? *Neuroepidemiology* 2014; 42: 81-89.
6. Schmouth J.F., Dion P.A., Rouleau G.A. Genetics of essential tremor: From phenotype to genes, insights from both human and mouse studies. *Prog. Neurobiol.* 2014.
7. Jimenez-Jimenez F.J., Alonso-Navarro H., Garcia-Martin E. et al. Update on genetics of essential tremor. *Acta Neurol. Scand.* 2013; 128: 359-371.
8. Minor L.S. Neue Beobachtungen ber das erbliche Zittern. *Russk. Klin.* 1929; 12: 713-725.
9. Louis E.D. Fertility in essential tremor. Data from population-based and clinical sources. *Neuroepidemiology* 2008; 31: 185-190.
10. Jankovic J., Beach J., Schwartz K., Contant C. Tremor and longevity in relatives of patients with Parkinson's disease, essential tremor, and control subjects. *Neurology* 1995; 45: 645-648.
11. Louis E.D., Benito-Leon J., Ottman R. et al. A population-based study of mortality in essential tremor. *Neurology* 2007; 69: 1982-1989.
12. Rajput A.H., Offord K.P., Beard C.M., Kurland L.T. Essential tremor in Rochester, Minnesota: a 45-year study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1984; 47: 466-470.
13. Louis E.D., Ferreira J.J. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov. Disord.* 2010; 25: 534-541.
14. Quinn N.P., Schneider S.A., Schwingenschuh P., Bhatia K.P. Tremor – some controversial aspects. *Mov. Disord.* 2011; 26: 18-23.
15. Hedera P., Phibbs F.T., Fang J.Y. et al. Clustering of dystonia in some pedigrees with autosomal dominant essential tremor suggests the existence of a distinct subtype of essential tremor. *BMC Neurol.* 2010; 10: 66.
16. Hoskocova M., Ulmanova O., Sprdlik O. et al. Disorders of balance and gait in essential tremor are associated with midline tremor and age. *Cerebellum* 2013; 12: 27-34.
17. Stolze H., Petersen G., Raethjen J. et al. The gait disorder of advanced essential tremor. *Brain* 2001; 124: 2278-2286.
18. Arkadir D., Louis E.D. The balance and gait disorder of essential tremor: what does this mean for patients? *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2013; 6: 229-236.
19. Bares M., Husarova I., Lungu O.V. Essential tremor, the cerebellum, and motor timing: towards integrating them into one complex entity. *Tremor Other Hyperkinet. Mov. (NY)* 2012; 2.
20. Lombardi W.J., Woolston D.J., Roberts J.W., Gross R.E. Cognitive deficits in patients with essential tremor. *Neurology* 2001; 57: 785-790.
21. Louis E.D. Functional correlates of lower cognitive test scores in essential tremor. *Mov. Disord.* 2010; 25: 481-485.
22. Louis E.D., Benito-Leon J., Vega-Quiroga S. et al. Faster rate of cognitive decline in essential tremor cases than controls: a prospective study. *Eur. J. Neurol.* 2010; 17: 1291-1297.
23. Louis E.D., Vonsattel J.P. The emerging neuropathology of essential tremor. *Mov. Disord.* 2008; 23: 174-182.
24. Knudsen K., Lorenz D., Deuschl G. A clinical test for the alcohol sensitivity of essential tremor. *Mov. Disord.* 2011; 26: 2291-2295.
25. Schroeder D., Nasrallah H.A. High alcoholism rate in patients with essential tremor. *Am. J. Psychiatry* 1982; 139: 1471-1473.
26. Ulmanova O., Vinopalova M., Zima T., Ruzicka E. Biomarkers demonstrate increased consumption, but not abuse, of ethanol in essential tremor. *J. Neurol.* 2012; 259: 1177-1180.
27. Brooks D.J., Playford E.D., Ibanez V. et al. Isolated tremor and disruption of the nigrostriatal dopaminergic system: an 18F-dopa PET study. *Neurology* 1992; 42: 1554-1560.
28. Schneider S.A., Edwards M.J., Mir P. et al. Patients with adult-onset dystonic tremor resembling parkinsonian tremor have scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDDs). *Mov. Disord.* 2007; 22: 2210-2215.
29. Aparis E., Blancher A., Meissner W.G. et al. FXTAS: new insights and the need for revised diagnostic criteria. *Neurology* 2012; 79: 1898-1907.
30. Burke J.F., Dayalu P., Nan B. et al. Prognostic significance of neurologic examination findings in Wilson disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2011; 17: 551-556.
31. Bhatia K.P., Schneider S.A. Psychogenic tremor and related disorders. *J. Neurol.* 2007; 254: 569-574.
32. Deuschl G., Koster B., Lucking C.H., Scheidt C. Diagnostic and pathophysiological aspects of psychogenic tremors. *Mov. Disord.* 1998; 13: 294-302.
33. Uhrkova Z., Ruzicka E., Hlavac V., Nugent C.D. TremAn: a tool for measuring tremor frequency from video sequences. *Mov. Disord.* 2010; 25: 504-506.
34. Schwingenschuh P., Katschnig P., Seiler S. et al. Moving toward "laboratory-supported" criteria for psychogenic tremor. *Mov. Disord.* 2011; 26: 2509-2515.
35. Deuschl G., Raethjen J., Hellriegel H., Elble R. Treatment of patients with essential tremor. *Lancet Neurol.* 2011; 10: 148-161.
36. Ruzicka E., Jech R., Zarubova K. et al. VIM thalamic stimulation for tremor in a patient with IgM paraproteinemic demyelinating neuropathy. *Mov. Disord.* 2003; 18: 1192-1195.
37. Elias W.J., Huss D., Voss T. et al. A pilot study of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 640-648.

# Нейрофизиологические маркеры преклинической стадии болезни Гентингтона и их зависимость от тяжести мутаций в гене ГЕНТИНГТИНА

*Н.В. Пономарева, С.А. Ключников, Н.Ю. Абрамычева, Д.Д. Малина, Н.С. Щеглова,  
В.Ф. Фокин, И.А. Иванова-Смоленская, С.Н. Иллариошкин*

*Научный центр неврологии РАМН (Москва)*

Болезнь Гентингтона (БГ) – аутосомно-доминантное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся хореическим гиперкинезом, когнитивными и поведенческими расстройствами. В этиологии БГ основную роль играет увеличение числа CAG-повторов в экзоне 1 гена гентингтина (*HTT*), локализованного на хромосоме 4 (4p16.3) [41]. БГ относят к группе полиглутаминовых болезней, для которых характерно формирование кодируемых триплетом CAG полиглутаминовых цепей в составе белков, что приводит к накоплению в амилоидоподобных комплексов [3]. При БГ в составе амилоидоподобных агрегатов, локализующихся в ядре, а также в аксонах и дендритах нейронов стриатума, выявляется мутантный гентингтин.

Предполагается, что гентингтин играет важную роль на ранних стадиях нейрогенеза [22]. Мутации *HTT* вызывает развитие нейродегенерации преимущественно в неостриатуме, глубоких слоях коры, миндалине и гиппокампе [21, 34]. Недавно показано, что гентингтин необходим для формирования возбуждающих синаптических связей в нейросетях стриатума и коры, причем в случае мутаций в гене *HTT* эта функция страдает. У мышей с такими мутациями в возрасте 3 недель, что приблизительно соответствует возрасту 2 лет у человека, происходит ускоренное формирование синапсов коры, но в возрасте 5 недель наблюдается гибель возбуждающих синапсов коры и корковых проекций в стриатуме [22].

БГ относится к заболеваниям с практически полной пенетрантностью. Болезнь может дебютировать в широком возрастном диапазоне, но чаще в возрасте от 30 до 50 лет и имеет неуклонно прогрессирующее течение. Число тринуклеотидных CAG-повторов коррелирует с возрастом начала заболевания и скоростью нарастания клинических расстройств [19, 39]. Генетическое тестирование позволяет выявлять носителей мутаций *HTT* на преклинической стадии БГ, что создает возможности для целенаправленной профилактики заболевания уже на этой стадии. Ранее обнаружение морфо-функциональных изменений в мозге у носителей мутантного *HTT* может быть использовано для выявления патологического процесса и, потенциально, для оценки эффективности профилактических мероприятий.

Морфо-функциональные изменения возникают за несколько десятилетий до клинической манифестации БГ. К настоящему времени получены результаты, свидетельствующие об изменениях на преклинической стадии БГ морфологических показателей (воксел-ориентированная МРТ морфометрия), церебрального метаболизма, D2-дофаминовых рецепторов и кровотока (ПЭТ, фМРТ), нейропсихологических характеристик, которые могут быть использованы как биомаркеры у носителей мутаций в гене *HTT* [1, 4, 7, 8, 14, 29]. Поскольку развитие БГ затрагивает многие биохимические, морфологические и функциональные процессы в мозге и в других органах носителей мутаций в гене *HTT*, невозможно охарактеризовать происходящие изменения с помощью одного или нескольких биомаркеров. По современным представлениям для оценки прогрессирования патологического процесса необходима интегральная оценка множества биомаркеров.

Перспективным методом для оценки дисфункции мозга на преклинической стадии БГ является количественная ЭЭГ. Это неинвазивный и относительно недорогой метод, в основе которого лежит регистрация электрической активности нейронов, представляющий собой базовый механизм их взаимодействия. Ритмы ЭЭГ, в частности, альфа- и тета-, отражают нейрофизиологические процессы, лежащие в основе когнитивных функций [2, 20, 30]. Изменения ЭЭГ у больных БГ характеризуются значимым снижением спектральной мощности альфа-ритма и повышением относительной спектральной мощности бета и дельта-активности [9, 12, 28]. Изучению ЭЭГ у носителей мутаций в гене *HTT* посвящено небольшое количество работ и их результаты неоднозначны. Изменения альфа-активности были найдены в ЭЭГ спокойного бодрствования на преклинической стадии БГ [13], но эти результаты не были подтверждены другими авторами [42], которые обнаружили, что у носителей мутантного *HTT*

спектральная мощность альфа- достоверно снижена по сравнению с нормой только при мнестической нагрузке. Результаты наших исследований свидетельствуют о перспективности анализа показателей количественной ЭЭГ, в особенности, на границе тета- и альфа- диапазонов для оценки нейрофизиологических изменений на преклинической стадии БГ [31].

Так как возраст начала, и скорость прогрессирования БГ зависят от тяжести генетического дефекта, который определяется по числу тринуклеотидных CAG-повторов в гене *HTT*, ключевое значение имеет выявление нейрофизиологических показателей, коррелирующих с числом CAG-повторов. Для оценки вероятности клинической манифестации БГ используется балл по шкале отягощенности по заболеванию (БОЗ) [40]. Выявлен ряд нейрофизиологических показателей (латентный период компонента P3 ольфакторных вызванных потенциалов (ВП), амплитуда ранних компонентов соматосенсорных ВП и др.), изменения которых коррелируют с числом CAG-повторов в гене *HTT* [Nguyen et al., 2010].

В последние годы показано, что во многих случаях узкие частотные диапазоны ЭЭГ могут быть более информативны по сравнению с традиционными широкими диапазонами (т.е. дельта-, тета-, и др.), т.к. традиционный подход может маскировать функционально значимые частотные поддиапазоны [6, 23, 33]. Изменения спектральных характеристик в узких частотных диапазонах ЭЭГ у носителей мутантного *HTT* остаются мало изученными.

Целью работы являлось выявление возможных изменений спектральной мощности и когерентности ЭЭГ спокойного бодрствования как в традиционных частотных диапазонах (дельта-, тета-, альфа-, бета1-, бета2), так и в узких частотных диапазонах (1 Гц) у носителей мутантного *HTT*, а также оценка зависимости изменений ЭЭГ от числа CAG-повторов в гене *HTT* и БОЗ.

### Методы

*Испытуемые.* Обследованы 29 у носителей мутаций в гене *HTT* (средний возраст  $30,1 \pm 1,6$ , из них 12 мужчин и 17 женщин) и 29 здоровых людей – с нормальным геном *HTT* (средний возраст  $28,2 \pm 1,7$  лет, из них 11 мужчин и 18 женщин). Носители мутаций в гене *HTT* не имели моторных нарушений по шкале UHDRS. При ДНК-диагностике у всех этих испытуемых было выявлено наличие мутаций в гене *HTT*, причем число CAG-повторов было больше 37. У них определяли БОЗ по стандартной формуле: Возраст – (число повторов CAG – 35,5). Критериями исключения являлись наличие сопутствующей неврологической или психической патологии, прием медикаментов или наличие моторных проявлений БГ.

У здоровых испытуемых не было родственников с БГ или другими нейродегенеративными заболеваниями. Они проходили неврологическое и психометрическое обследование. Критериями исключения было наличие неврологической или психической патологии, включая сердечно-сосудистые, эндогенные заболевания, эпилепсию, наличие психиатрических или неврологических заболеваний в анамнезе.

Носители мутаций в гене *HTT* и здоровые испытуемые проходили нейропсихологическое обследование, включавшее следующие тесты: мини-тест оценки психического состояния – Mini Mental State Examination (MMSE) [15], исследование скорости и качества счетных операций в серийном вычитании «от 100 по 7» [24], модифицированный тест запоминания 10 картинок [42], тест вербальной беглости [10], тест ситуационной и личностной тревожности Спилбергера [36]. Достоверных различий по этим психометрическим показателями между группами носителей мутаций в гене *HTT* и нормой не было.

*Исследование ЭЭГ.* ЭЭГ регистрировали в течение 3 минут в состоянии спокойного бодрствования при закрытых глазах на электроэнцефалографе 4217 G (Nihon Kohden) в 16 стандартных отведениях. Проводился анализ относительной спектральной мощности односторонних поддиапазонов ЭЭГ в интервале 2–13 Гц, а также ЭЭГ в традиционных частотных диапазонах дельта (2,00–3,99 Гц), тета (4,00–7,99), альфа (8,00–12,99), бета1 (13,00–19,99), бета2 (20,00–30,00). Вычисляли усредненную по всем отведениям относительную спектральную мощность ЭЭГ для каждого частотного диапазона. Подробно методика описана ранее [31].

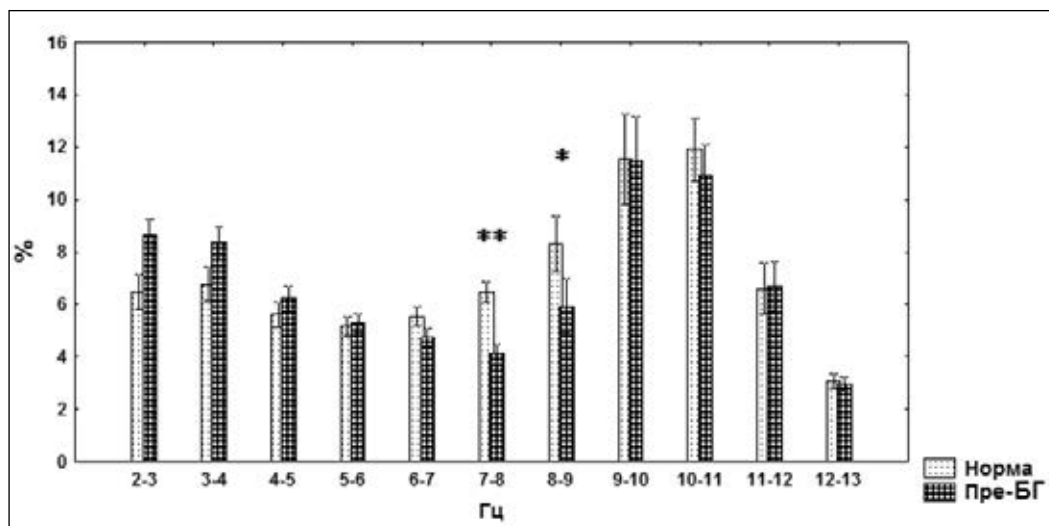
*Статистическая обработка.* Оценка параметров ЭЭГ в каждой из групп с помощью теста Wilk-Shapiro показала, что они имели нормальное распределение. Значимость различий между группами носителей мутантного аллеля *HTT* и здоровых испытуемых проводилась с помощью ANOVA в GLM. Различия нейропсихологических показателей анализировали с помощью ANOVA в случаях нормального распределения или теста Манна-Уитни. Для оценки взаимосвязи между показателями ЭЭГ, с одной стороны, и числом БОЗ, с другой стороны, использовали коэффициент корреляции Пирсона. В связи с множественными сравнениями уровень значимости для коэффициентов корреляции устанавливали  $p < 0,01$ .

### Результаты

#### *Различия показателей ЭЭГ на преклинической стадии БГ и в норме*

В соответствии с полученными ранее данными, относительная спектральная мощность дельта-, тета-, альфа-, бета1- и бета2- не отличались на преклинической стадии БГ от возрастной нормы [31, 42]. Анализ спектральной

мощности 1-Гц поддиапазонов дельта-, тета- и альфа-активности (2 – 13 Гц) показал, что у носителей мутаций в гене *HTT* относительная спектральная мощность значимо снижена по сравнению с нормой на границе тета- и альфа- 7 – 8 Гц ( $p < 0,01$ ) и альфа- 8 – 9 Гц ( $p < 0,05$ ). В других частотных поддиапазонах достоверных различий между группами не было, хотя имелась тенденция к повышению мощности медленноволновой активности 2 – 4 Гц (рис. 1). У носителей мутации с числом повторов CAG > 41 (20 человек) отличия от нормы в поддиапазонах дельта 2 – 3 Гц и 3 – 4 Гц были статистически значимы ( $p < 0,05$ ).



**Рисунок 1.** Относительная спектральная мощность одногерцовых частотных диапазонов ЭЭГ у носителей мутантного аллеля НТТ на преклинической стадии БГ (Пре-БГ) и здоровых испытуемых. \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$  – достоверные различия между носителями мутаций в гене НТТ и нормой.

Снижение относительной спектральной мощности на границе тета- и альфа- (7 – 8 Гц), а также в низкочастотном альфа-диапазоне (8 – 9 Гц) на преклинической БГ указывает на нарушение баланса тормозных и возбуждающих процессов в коре с преобладанием процессов возбуждения, что может быть связано с дисфункцией ГАМК-эргических стриатокортикальных систем. ГАМК-эргические тормозные механизмы играют важную роль в синхронизации активности нейрональных систем, в частности, активности пирамидных клеток коры, участвующих в генерации ритмов ЭЭГ [17, 37]. Поражение этих систем может вызывать десинхронизацию ЭЭГ, сопровождающуюся снижением спектральной мощности ЭЭГ активности.

При БГ происходит селективная прогрессирующая потеря ГАМК-эргических нейронов стриатума и корковых интернейронов [18, 35]. В экспериментальных исследованиях показано, что дисфункция ГАМК-эргических нейронов стриатума и стриато-кортикальных систем играет ключевую роль развитию ЭЭГ-нарушений и в частности, в снижении альфа-активности при БГ [26]. На ранних стадиях ГАМК-эргическая дисфункция, вероятно, может вызывать избирательное снижение спектральной мощности в частотном диапазоне 7 – 9 Гц.

Полученные результаты согласуются с данными ПЭТ, указывающим на повышенную активацию коры в состоянии спокойного бодрствования у Пре-БГ по сравнению с нормой [14]. При этом нарушения энергетического обмена могут являться одной из причин повышенной церебральной возбудимости [5].

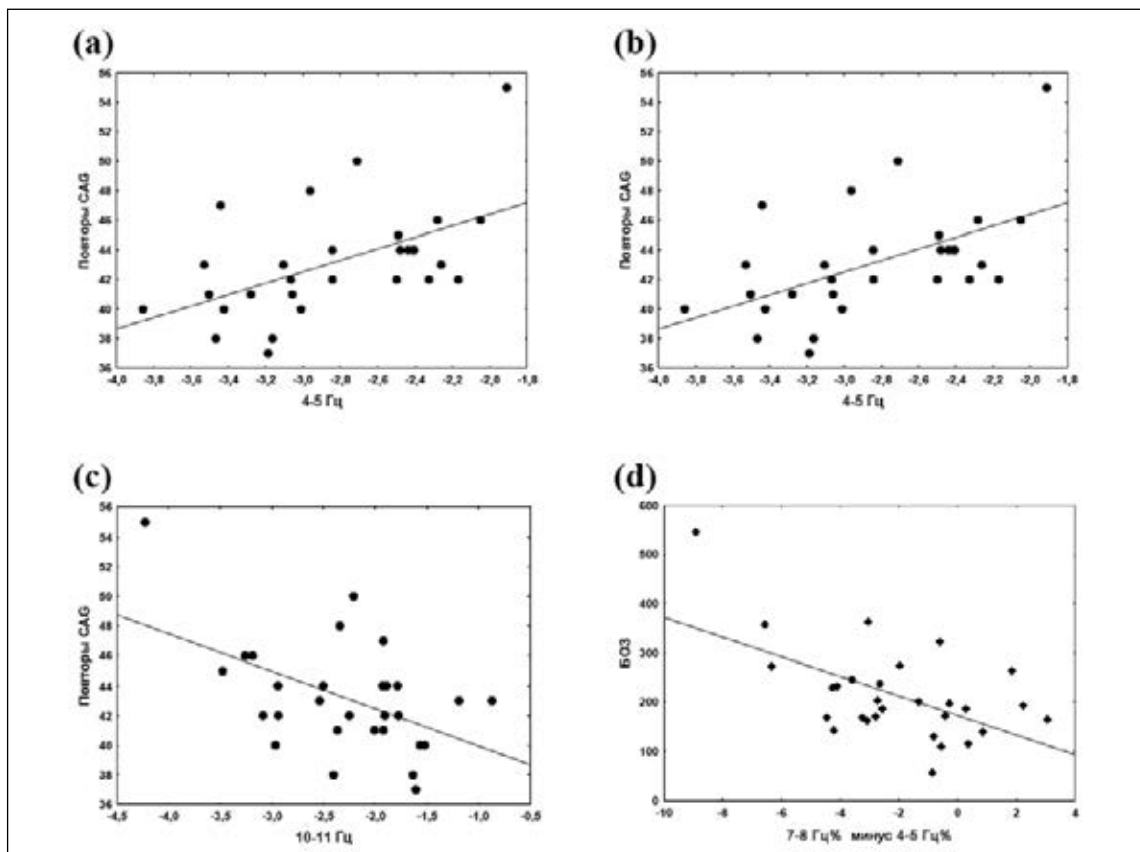
Выявленные нами изменения наблюдаются в области низкочастотного альфа-ритма, модуляция которого в большей мере связана с корково-подкорковыми механизмами, в частности, кортико-таламическими и кортико-стриатными, в то время как высокочастотный альфа-ритм преимущественно отражает кортико-гиппокампальные и другие кортико-кортикальные механизмы. В состав корково-подкорковых нейросетей входят фронто-стриатные системы, которые играют ключевую роль в обеспечении вербальной беглости. Как было показано нами ранее, снижение мощности низкочастотной альфа-активности 8 – 9 Гц, а также разности 7 – 8 Гц и 4 – 5 Гц, коррелирует с ухудшением вербальной беглости [31]. Полученные результаты свидетельствуют, что на преклинической стадии БГ страдают преимущественно корково-подкорковые системы, в то время как корково-корковые механизмы остаются относительно интактными.

#### *Корреляционный анализ зависимости ЭЭГ показателей от тяжести генетических нарушений в гене НТТ*

Выявлено, что увеличение CAG-повторов в гене НТТ связано положительной корреляцией с относительной спектральной мощностью дельта- и тета- ( $r = 0,49$ ,  $p = 0,008$ ;  $r = 0,53$ ,  $p = 0,003$ , для дельта и тета, соответственно), а также поддиапазона дельта 3 – 4 Гц ( $r = 0,53$ ,  $p = 0,003$ ) и тета- 4 – 5 Гц, 5 – 6 Гц и 6 – 7 Гц ( $r = 0,54$ ;  $p = 0,003$ ;  $r = 0,54$ ,



$p=0,002$ ;  $r=0,5$ ,  $p=0,006$ , соответственно) (рис. 2). Ассоциация повышения спектральной мощности дельта- и тета- и их поддиапазонов с числом копий CAG-повторов в мутантном аллеле указывает то, что мутации в гене HTT ответственны за увеличение медленноволновой активности у носителей мутантного гена HTT, хотя отличие этих показателей ЭЭГ от нормы было достоверно лишь для поддиапазонов дельта с числом копий повторов CAG > 41.



**Рисунок 2.** Корреляция числа CAG-повторов в гене *HTT* и балла по шкале отягощенности по заболеванию (БОЗ) с показателями относительной спектральной мощности поддиапазонов дельта- (3–4 Гц), тета- (4–5 Гц), альфа- (10–11 Гц) и разности поддиапазонов 7 – 8 Гц и 4 – 5 Гц у носителей мутаций в гене *HTT* на преклинической стадии БГ. Для (а), (б), (с) представлены логарифмированные значения относительной спектральной мощности

Повышение тета- и дельта-активности в состоянии спокойного бодрствования найдено при многих заболеваниях, сопровождающихся повреждением мозга, таких как болезнь Альцгеймера, церебральные сосудистые заболевания, черепно-мозговые травмы и т.д. Показано, что такие изменения ЭЭГ связаны с нарушением информационных процессов в мозге [2, 20, 32]. Повышение медленноволновой активности найдено у больных БГ. Ассоциация CAG-повторов со спектральной мощностью дельта- и тета- у Пре-БГ испытуемых, вероятно, указывает на то, что более высокие показатели медленноволновой активности отражают более выраженную церебральную дисфункцию на ранних стадиях патологического процесса. В пользу этого предположения свидетельствует связь повышения медленноволновой активности с ухудшением когнитивных показателей (ВБ) на преклинической стадии БГ [31].

Увеличение числа CAG-повторов коррелировало со снижением относительной мощности альфа- и альфа-поддиапазона 10 – 11 Гц ( $r = -0,5$ ;  $p=0,006$  в обоих случаях), что может указывать на роль мутаций в гене *HTT* в генезе гиперактивации коры на преклинической стадии БГ (рис. 2).

Обнаружена также отрицательная корреляция разности относительной спектральной мощности 7 – 8 Гц и 4 – 5 Гц с увеличением числа повторов CAG в гене *HTT*, а также с БОЗ, который характеризует отягощенность, связанную с близостью клинического дебюта БГ ( $r=0,6$ ;  $p=0,001$  и  $r=0,57$ ,  $p=0,001$ ) (рис. 2). Разность спектральной мощности поддиапазонов 7–8 Гц и 4–5 Гц характеризует разнонаправленные изменения этих параметров ЭЭГ, в основе которых лежат значимые для развития БГ процессы. Снижение спектральной мощности 7–8 Гц зависит от гиперактивации корково-подкорковых, в частности, корково-стриатных систем, в то время как повышение

мощности тета- 4 – 5, вероятно, связано с усилением дисфункции мозга в результате патологического процесса. Данный показатель достоверно отличается у носителей мутантного *HTT* от нормы и имеет наиболее высокую корреляцию с тяжестью генетических нарушений.

Поскольку эти изменения ЭЭГ у носителей мутантного аллеля *HTT* имеют генетическую основу, они могут рассматриваться в качестве возможного эндофенотипа – наследственного маркера, который проявляется на доклинической стадии заболевания. Необходимы проспективные исследования, чтобы изучить динамику изменения нейрофизиологических показателей на различных стадиях доклинического патологического процесса и на ранних стадиях клинической манифестации БГ.

Нейрофизиологические нарушения на преклинической стадии БГ могут отражать течение патологического процесса и быть связанными с эндофенотипом БГ. Недавно было показано, что ряд физиологических и морфологических изменений на продромальной стадии БГ могут быть связаны с особенностями церебрального онтогенеза у носителей мутаций в гене *HTT* или зависеть как от нейродегенеративного процесса, так и от особенностей онтогенеза [16, 25]. К таким изменениям относят в частности, расширение ряда извилин и нарушение их конфигурации у Пре-БГ [27].

Таким образом, исследование позволило выявить значимое снижение относительной спектральной мощности на границе тета- и альфа-диапазонов, а также в диапазоне низкочастотной альфа-активности на преклинической стадии ХГ по сравнению с возрастной нормой и корреляцию изменений ЭЭГ с тяжестью генетических нарушений, БОЗ и когнитивными показателями у носителей мутантного аллеля *HTT*. Полученные результаты указывают на перспективность анализа узких частотных диапазонов ЭЭГ, в особенности, на границе тета- и альфа-диапазонов, для выявления биомаркеров продромальной стадии БГ. Количественная ЭЭГ может быть использована для оценки прогрессирования патологического процесса на преклинической стадии БГ, а в будущем, возможно, для контроля эффективности профилактической терапии.

#### Литература

1. Баранова Т.С., Коновалов Р.Н., Юдина Е.Н., Иллариошкин С.Н. Воксел-ориентированная морфометрия: новый метод прижизненного мониторинга нейродегенеративного процесса. В кн.: Современные направления исследований функциональной межполушарной асимметрии и пластичности мозга. М.: Научный мир, 2010: 540-543.
2. Зенков Л.Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии). Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2011.
3. Иллариошкин С.Н. Конформационные болезни мозга М.: Янус-К, 2003.
4. Ключников С.А. Диагностика хорей Гентингтона на доклинической стадии и при атипичных вариантах заболевания (клинические и молекулярно-генетические сопоставления). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1998.
5. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Энергетическая физиология мозга. М.: Антидор, 2003.
6. Anderson C., Horne J.A. Presleep relaxed 7-8 Hz EEG from left frontal region: marker of localised neuropsychological performance? *Physiol Behav.* 2004; 81: 657-664.
7. Antonini A., Leenders K.L., Eidelberg D. [11C]raclopride-PET studies of the Huntington's disease rate of progression: relevance of the trinucleotide repeat length. *Ann. Neurol.* 1998; 43:253-255.
8. Aylward E.H., Codori A.M., Rosenblatt A. et al. Rate of caudate atrophy in presymptomatic and symptomatic stages of Huntington's disease. *Mov. Disord.* 2000; 15: 552-560.
9. Bellotti R., De Carlo F., Massafra R. et al. Topographic classification of EEG patterns in Huntington's disease. *Neurol. Clin. Neurophysiol.* 2004; 2004: 37.
10. Benton A.L., Hamsler K. *Multilingual Aphasia Examination manual.* University of Iowa, 1976.
11. Bohanna I., Georgiou-Karistianis N., Hannan A.J., Egan G.F. Magnetic resonance imaging as an approach towards identifying neuropathological biomarkers for Huntington's disease. *Brain Res. Rev.* 2008; 58: 209-225.
12. Bylsma F.W., Peyser C.E., Folstein S.E. et al. EEG power spectra in Huntington's disease: clinical and neuropsychological correlates. *Neuropsychologia* 1994; 32: 137-150.
13. De Tommaso M., De Carlo F., Difruscolo O. et al. Detection of subclinical brain electrical activity changes in Huntington's disease using artificial neural networks. *Clin. Neurophysiol.* 2003; 114: 1237-1245.
14. Feigin A., Tang C., Ma Y. et al. Thalamic metabolism and symptom onset in preclinical Huntington's disease. *Brain* 2007; 130: 2858-2867.
15. Folstein M., Folstein S., McHugh P. 'Mini-Mental State': a practical method for grading the cognitive state of patients for clinician. *J. Psychiatry Res.* 1975; 12: 189-198.
16. Gómez-Tortosa E., MacDonald M.E., Friend J.C. et al. Quantitative neuropathological changes in presymptomatic Huntington's disease. *Ann. Neurol.* 2001; 49: 29-34.
17. Gonzalez-Burgos G., Lewis D.A. GABA neurons and the mechanisms of network oscillations: implications for understanding cortical dysfunction in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2008; 34: 944-961.
18. Gu X., Li C., Wei W. et al. Pathological cell-cell interactions elicited by a neuropathogenic form of mutant Huntingtin contribute to cortical pathogenesis in HD mice. *Neuron* 2005; 46: 433-444.
19. Illarioshkin S.N., Igarashi S., Onodera O. et al. Trinucleotide repeat length and rate of progression of Huntington's disease. *Ann. Neurol.* 1994; 36: 630-635.
20. Klimesch W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res. Rev.* 1999; 29: 169-195.
21. Li S., Li X.J. Multiple pathways contribute to the pathogenesis of Huntington disease. *Mol. Neurodegener.* 2006; 1: 19.
22. McKinstry S.U., Karadeniz Y.B., Worthington A.K. et al. Huntingtin is required for normal excitatory synapse development in cortical and striatal circuits. *J. Neurosci.* 2014; 34: 9455-9472.
23. Michels L., Bucher K., Lichinger R. et al. Simultaneous EEG-fMRI during a working memory task: modulations in low and high frequency bands. *PLoS One* 2010; 22: e10298.
24. Milstein V., Small J.G., Small I.F. The Subtraction of Serial Sevens Test in psychiatric patients. *Arch. Gen. Psychiatry* 1972; 26: 439-441.
25. Molero A.E., Gokhan S., Gonzalez S. et al. Impairment of developmental stem cell-mediated striatal neurogenesis and pluripotency genes in a knock-in model of Huntington's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2009; 106: 21900-21905.
26. Nguyen L., Bradshaw J.L., Julie C. et al. Electrophysiological measures as potential biomarkers in Huntington's disease: Review and future directions. *Brain Res. Rev.* 2010; 64: 177-194.
27. Nopoulos P., Magnotta VA, Mikos A., Paulson H., Andreasen NC, Paulsen JS. Morphology of the cerebral cortex in preclinical Huntington's disease. *Am. J. Psychiatry* 2007; 164: 1428-1434.
28. Painold A., Anderer P., Holl A.K. et al. Comparative EEG mapping studies in Huntington's disease patients and controls. *J. Neural Transm.* 2010; 117: 1307-1318.
29. Paulsen J.S., Zimbelman J.L., Hinton S.C. et al. fMRI biomarker of early neuronal dysfunction in presymptomatic Huntington's Disease. *Am J Neuroradiol.* 2004; 25:1715-1721.
30. Ponomareva N.V., Korovaitseva G.I., Rogaev E.I. EEG alterations in non-demented individuals related to apolipoprotein E genotype and to risk of Alzheimer disease. *Neurobiol. Aging* 2008; 29: 819-827.
31. Ponomareva N.V., Klyushnikov S.A., Abramychina N.Yu. et al. Alpha-theta border EEG abnormalities in preclinical Huntington's disease. *J. Neurol. Sci.* 2014. doi: 10.1016/j.jns.2014.06.035. [Epub ahead of print].
32. Rangaswamy M., Porjesz B. Uncovering genes for cognitive (dys)function and predisposition for alcoholism spectrum disorders: a review of human brain oscillations as effective endophenotypes. *Brain Res.* 2008; 1235: 153-171.
33. Razumnikova O.M., Tarasova I.V., Volf N.V. Characteristics of cortical activity in persons with high and low verbal creativity: analysis of alpha1,2 rhythms. *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. Im I.P. Pavlova.* 2009; 59: 581-586.
34. Rosas H.D., Salat D.H., Lee S.Y. et al. Cerebral cortex and the clinical expression of Huntington's disease: complexity and heterogeneity. *Brain* 2008; 131: 1057-1068.
35. Spampinato J., Gu X., Yang X.W., Mody I. Progressive synaptic pathology of motor cortical neurons in a BAC transgenic mouse model of Huntington's disease. *Neuroscience* 2008; 157: 606-620.
36. Spielberger C.D., Gorsuch R.L., Lushene R.E. *Manual for the State-Trait Anxiety.* Palo Alto: Consulting Psychologists Press, 1970.
37. Steriade M., Llinás R.R. The functional states of the thalamus and the associated neuronal interplay. *Physiol. Rev.* 1988; 68: 649-742.
38. Stine O.C., Pleasant N., Franz M.L. et al. Correlation between the onset age of Huntington's disease and length of the trinucleotide repeat in IT-15. *Hum. Mol. Genet.* 1993; 2: 1547-1459.
39. Tabrizi S.J., Reilmann R., Roos R.A. et al. Potential endpoints for clinical trials in premanifest and early Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 24 month observational data. *Lancet Neurol.* 2012; 11: 42-53.
40. The Huntington's disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 1993; 72: 971-983.
41. Van der Hiele K., Jurgens C.K., Vein A.A. et al. Memory activation reveals abnormal EEG in preclinical Huntington's disease. *Mov. Disord.* 2007; 22: 690-695.

# Морфофункциональные изменения головного мозга при болезни Гентингтона

*Е.Н. Юдина, С.Н. Иллариошкин, Р.Н. Коновалов, В.В. Гнездицкий*

*Научный центр неврологии РАМН (Москва)*

Болезнь Гентингтона (БГ) – тяжелое аутосомно-доминантное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся нарастающей атрофией базальных ганглиев и других отделов центральной нервной системы (ЦНС). Заболевание обусловлено экспансией полиглутамин-кодирующих tandemных тринуклеотидных CAG-повторов в гене *HTT* на хромосоме 4p16.3 и характеризуется полной пенетрантностью мутантного гена [8]. Отсутствие патогенетического лечения, многолетнее прогрессирующее течение БГ, нередко с выраженными психиатрическими проявлениями (агрессивность, суицидальность), а также наличие группы риска среди родственников накладывает огромный груз на всю семью пациента, обуславливая социальную значимость заболевания [1]. БГ находится в центре внимания исследователей также в связи с возможностью идентификации латентной стадии нейродегенерации у «асимптомных» носителей мутантного аллеля, что особенно важно в контексте задач превентивной нейропротекции [5]. Созданные в последние годы уникальные международные платформы для взаимодействия врачей, биологов и фармакологов с семьями,отягощенными БГ, позволяют проводить многоцентровые прикладные и фундаментальные исследования с участием сотен пациентов и специалистов различного профиля. Результатом подобного опыта стала разработка принципиально новых экспериментальных подходов к лечению БГ, в том числе различных методов инактивации мутантного гена или его продукта [6].

Анализ закономерностей течения БГ и контроль эффективности проводимой терапии требуют внедрения тонких количественных методов мониторинга заболевания. В настоящее время разнообразные новейшие методы нейровизуализации остаются ведущими с точки зрения объективизации нейродегенеративного процесса [4]. В ряду таких методик к числу наиболее перспективных относится *воксель-ориентированная морфометрия (ВОМ)*.

ВОМ – это технология специальной математической обработки МРТ-изображений с целью выявления изменений объёмов серого и/или белого вещества головного мозга, а также корреляционного анализа между объёмом головного мозга (его отдельных субрегионов) и определёнными клиническими признаками [3]. Метод воспроизводим, имеет достаточную специфичность и чувствительность, а также хороший потенциал для дальнейшего совершенствования за счёт новых программ обработки данных. ВОМ хорошо зарекомендовала себя как в срезовых, так и в продолженных исследованиях при ряде наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний (болезни Альцгеймера, Паркинсона и др.). Применительно к БГ было показано, что тонкие признаки атрофического процесса головного мозга могут выявляться за много лет до явного начала заболевания [7]; однако по-прежнему не вполне ясны детальные характеристики микроструктурных изменений ЦНС при БГ, которые позволили бы разработать соответствующие диагностические и прогностические алгоритмы на основе ВОМ. Представляет значительный интерес использование ВОМ в комплексе с другими технологиями нейровизуализации и нейрофизиологическими методами для более широких анатомо-функциональных сопоставлений.

Учитывая вышесказанное, мы произвели оценку изменений головного мозга у носителей гена БГ на разных этапах нейродегенеративного процесса методами ВОМ и когнитивных вызванных потенциалов Р300, а также оценку взаимосвязи между выявленными изменениями и клиническими характеристиками заболевания на российской популяции носителей гена БГ.

## Пациенты и методы

В работе обследованы 24 пациента с развернутой клинической стадией БГ, 11 доклинических носителей мутантного гена *HTT* и 35 клинически здоровых добровольцев. Все участники перед выполнением исследовательских процедур прошли процедуру подписания информированного согласия.

Участникам проводился неврологический осмотр со сбором семейного анамнеза. пациентам из целевых групп – дополнительно следующие специальные обследования:

- осмотр по двигательной шкале UHDRS (максим. балл по шкале – 128, больший балл соответствует большему неврологическому дефициту);
- когнитивный тест MoCa (максим. балл: 30 – норма);
- опрос по шкале функциональной активности (максим. балл: 24 – норма);
- генетическое тестирование (метод фрагментного анализа);

- когнитивные вызванные потенциалы Р300 в двух парадигмах – выделение ответов в условиях опознания исследуемыми значимого редкого стимула и выделение ответов в условиях опознания исследуемыми значимого редкого стимула с определением времени двигательной реакции;
- МРТ головного мозга и ВОМ (см. далее).

По итогам клинического обследования и после подтверждения носительства экспансии CAG-повторов в гене *HTT* участник относился либо к доклиническим носителям гена БГ, либо к манифестным пациентам.

С целью динамического наблюдения пациенты проходили повторные вышеуказанные исследования в среднем через  $19 \pm 4$  месяцев.

**МРТ-исследование и препроцессинг данных.** На первом этапе проводилась МРТ-исследование в стандартных режимах (T2, T1, T2d-f последовательности). Дальнейшая обработка последовательности T1-MPR проводилась в программе SPM8 (Statistical Parametric Mapping). Она заключалась, во-первых, в нормализации полученных результатов в стереотаксическом MNI-пространстве (Montreal Neurological Institute template). Во-вторых, проводилась сегментация (разделение) изображений на серое, белое вещество и цереброспинальную жидкость при помощи итерационного нелинейного алгоритма регистрации DARTEL [2]. Чтобы нивелировать индивидуальные особенности строения и провести групповой анализ, перед статистической обработкой изображения серого вещества каждого обследуемого были подвергнуты сглаживанию («smoothing») с изотропией Гауссова ядра 8 мм полной ширины на полувысоте (рис. 1 см. вкл. вкладку). Расчёт общего объёма серого вещества производился при помощи утилиты Easy Volumes ([http://www.sbirc.ed.ac.uk/LCL/LCL\\_M1.html](http://www.sbirc.ed.ac.uk/LCL/LCL_M1.html)).

**Морфометрия регионов интереса.** Для решения вопроса о наличии асимметрии нейродегенеративного процесса необходимо было подсчитать объём структур в правом и левом полушарии. Исходя из данных группового анализа, мы задали для расчёта объёма так называемые «маски» – зоны интереса с помощью утилиты WFU\_PickAtlas (рис. 2 см. вкл. вкладку). Таким образом, мы получили по 9 зон интереса в каждом полушарии: хвостатое ядро, скорлупа, бледное ядро, таламус, нижняя лобная извилина, средняя лобная извилина, островок, прецентральная извилина, постцентральная извилина. После этого для каждой структуры был рассчитан объём отдельно справа и слева, значения использовались для выполнения Т-теста между объёмом справа и слева в программе IBM SPSS 20.

#### Оценка клинических проявлений нейродегенеративного процесса у пациентов с БГ и доклинических носителей мутантного гена *HTT*

Все обследованные пациенты с БГ имели положительный семейный анамнез по данному заболеванию. Практически у всех пациентов наблюдалась классическая гиперкинетическая форма БГ и только у одной пациентки была диагностирована тяжёлая акинетико-ригидная форма заболевания.

Таблица 1. Данные клинического и генетического обследования больных БГ.

Параметр	Данные
Возраст, лет*	$48 \pm 11$ (27–69)
Мужчин/женщин	11/13
Правши/левши	22/2
Возраст начала заболевания, лет*	$43 \pm 11$ (21–59)
Длительность заболевания, лет*	$5,5 \pm 3,3$ (1–15)
Число копий CAG-повторов*	$43 \pm 3$ (39–50)
Балл по шкале UHDRS*	$42 \pm 14$ (19–73)
Балл по функциональной шкале*	$21 \pm 3$ (12–24)
Балл по когнитивной шкале MoCa*	$19 \pm 4$ (11–26)

Примечание: \*данные приведены как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение, в скобках – диапазон значений.

**Доклинические носители мутантного гена *HTT*.** Хотя клинической манифестацией БГ принято считать появление двигательных симптомов, на практике определение того, является ли уже носитель мутации «манифестным» больным или ещё нет, может представлять большие трудности. В нашей работе мы, с учетом результатов комплексного обследования, решающим фактором для отнесения носителя мутации к группе заболевших считали функциональную адаптацию пациента. Сводные данные об обследованных доклинических носителях мутантного гена *HTT* приведены в таблице 2.

Таблица 2. Данные клинического и генетического обследования доклинических носителей мутантного гена *HTT*.

Параметр	Данные	Пациенты vs. носители, p
Возраст, лет*	<b>33±10 (24–59)</b>	<b>p=0,013</b>
Мужчин/женщин	2/9	-
Правши/левши	11/0	-
Число копий CAG-повторов*	42±3 (39–51)	-
Балл по UHDRS*	<b>5±5 (0–17)</b>	<b>p=0,000</b>
Балл по функциональной шкале	<b>24</b>	<b>p=0,000</b>
Балл по когнитивной шкале MoCa*	<b>27±3 (23–30)</b>	<b>p=0,000</b>

Примечание: \* среднее значение ± стандартное отклонение, в скобках – диапазон значений. Жирным шрифтом выделены значения, для которых  $p < 0,05$  при выполнении *t*-теста.

При математическом анализе группа доклинических носителей мутантного гена *HTT* была статистически значимо моложе, имела значимо менее выраженные двигательные, функциональные и когнитивные нарушения по сравнению с группой больных БГ.

#### Исследование когнитивных вызванных потенциалов P300 у пациентов с БГ и доклинических носителей мутантного гена *HTT*

Поскольку группа доклинических носителей мутантного гена *HTT* была статистически значимо моложе группы обследованных пациентов с БГ, в нашей работе были сформирована самостоятельная контрольная группа, сопоставимая с доклиническими носителями мутации по возрасту и отличная от основной группы контроля. Таким образом, результаты оценки показателей когнитивных ВП P300 у пациентов с БГ сравнивались с соответствующей по возрасту группой «контроль 1», а у доклинических носителей мутантного гена *HTT* – с группой «контроль 2». В таблице 3 приведены результаты сравнения показателей P300.

В таблице 4 сопоставлены нейрофизиологические показатели между группами пациентов с БГ и доклинических носителей мутантного гена *HTT*.

Таким образом, как видно в таблицах 3 и 4, у доклинических носителей мутантного гена *HTT* выявлялось значимое увеличение латентности P300, что свидетельствует в пользу нарушения усвоения информации уже на стадии «предболезни».

Таблица 3. Показатели когнитивных ВП в исследуемых группах.

Показатели	Пациенты	Контроль 1	Пациенты vs. контроль 1	Доклинич. носители	Контроль 2	Доклинич. носители vs. контроль 2
Возраст, лет	48±11 (27–69)	43±14 (22±70)	p=0,097	33±10 (24–59)	34±8 (22–47)	p=0,158
Мужчин/женщин	11/13	7/16	–	2/9	4/8	–
Латентность P300, мс	<b>469±71</b>	342±38	<b>p=0,000</b>	<b>350±32</b>	319±31	<b>p=0,014</b>
Амплитуда N2/P3, мкВ	<b>6,61±3,9</b>	9,05±4,2	<b>p=0,044</b>	9,36±4,6	10,11±3,9	p=0,288
Латентность P300 (с двигат. реакцией), мс	<b>468±81</b>	342±46	<b>p=0,000</b>	323±38	314±27	p=0,504
Амплитуда N2/P3 (с двигат. реакцией), мкВ	<b>5,95±3,4</b>	9,79±6,12	<b>p=0,044</b>	12,4±6,1	13,7±4,9	p=0,762

Таблица 4. Сравнение показателей когнитивных ВП между группами пациентов с БГ и доклинических носителей мутантного гена *HTT*.

Показатели	Пациенты	Доклинич. носители	Пациенты vs. носители, p
Возраст, лет	37±6 (27–43)	33±10 (24–59)	p=0,133
Мужчин/женщин	3/6	2/9	–
Латентность P300, мс	<b>489±82</b>	350±32	<b>p=0,002</b>
Амплитуда N2/P3, мкВ	6,52±2,22	9,36±4,6	p=0,102
Латентность P300 (с двигат. реакцией), мс	<b>483±79</b>	323±38	<b>p=0,000</b>
Амплитуда N2/P3 (с двигат. реакцией), мкВ	6,74±4,32	12,4±6,12	p=0,051

Через  $19 \pm 4$  месяцев после первого обследования 7 пациентов обследовались повторно: наблюдалось статистически значимое ухудшение по двигательной шкале UHDRS, остальные показатели существенно не изменились (табл. 5).

Таблица 5. Нейрофизиологические показатели у пациентов с БГ в динамике.

Признак	Обследование 1	Обследование 2	Обследование 1 vs. обследование 2, p
UHDRS, баллы	$36 \pm 11$	$42 \pm 10$	$p=0,042$
MoCa, баллы	$20 \pm 3$	$21 \pm 2$	$p=1,000$
Функциональная шкала, баллы	$23 \pm 2$	$21 \pm 2$	$p=0,197$
Латентность P300, мс	$449 \pm 79$	$447 \pm 69$	$p=0,686$
Латентность P300 (с двигат. реакцией), мс	$435 \pm 57$	$439 \pm 101$	$p=0,893$

#### Общая оценка нейродегенеративного процесса у пациентов с БГ и доклинических носителей мутантного гена *HTT* с помощью метода ВОМ

Первоначально нами был вычислен общий объём серого вещества для каждой из обследованных групп. Сформированные при оценке ВП группы возрастных контролей были использованы и при анализе данных ВОМ (табл. 6).

Таблица 6. Сравнение общих объёмов серого вещества в обследованных группах.

Показатели	Пациенты	Контроль 1	Пациенты vs. контроль 1	Доклинич. носители	Контроль 2	Доклинич. носители vs. контроль 2
Возраст, лет	$48 \pm 11$ (27–69)	$43 \pm 19$ (26–78)	$p=0,097$	$33 \pm 10$ (24–59)	$29 \pm 6$ (25–47)	$p=0,158$
Мужчин/женщин	11/13	11/20	–	2/9	7/13	–
Общий объём серого вещества, мл	$652,4 \pm 65,9$	$695,4 \pm 61,6$	$p=0,019$	$662,2 \pm 49,8$	$716,8 \pm 54,0$	$p=0,009$

Как видно из таблицы 6, уже у доклинических носителей мутантного гена *HTT* наблюдается снижение общего объёма серого вещества.

В таблице 7 и на рисунках 3–5 (см. цв. вкладку) представлены различия между группами по выраженности локального атрофического процесса. Для всех зон значение  $p$  скорректировано по семейной ошибке FWE. Также приведены значения  $T$ -критерия, которые в условиях значения  $p$ , схожего до 3-го знака после запятой, позволяют дополнительно судить об уровне значимости.

Таким образом, автоматизированный анализ показал четкие локальные изменения: атрофия серого вещества в обследованных группах выражена в стриатуме с двух сторон, а у пациентов с БГ широко распространена и в корковых регионах, входящих в ассоциативную лобно-подкорково-таламическую петлю.

Группа доклинических носителей мутантного гена *HTT* в нашей выборке была неоднородна по ряду признаков, но ВОМ выявила уменьшение общего объёма серого вещества уже на этой стадии процесса, а также локальную атрофию в скорлупе и островке, что соотносится с топикой атрофии у больных БГ. Можно заключить, что при БГ объективизация наиболее ранних изменений мозга возможна уже на клинически «латентной» стадии нейродегенерации.

Между собой пациенты и доклинические носители мутации отличались объёмом хвостатого ядра и скорлупы с двух сторон, что даёт предпосылки к разработке градации стадийности процесса и прогнозированию его течения.

#### Оценка взаимосвязи клинических и нейрофизиологических данных с изменениями серого вещества головного мозга у пациентов с БГ и у доклинических носителей мутантного гена *HTT*

При поиске зон головного мозга, объём которых коррелирует с теми или иными клиническими показателями, практически во всех случаях были получены зоны, значимые только на статистическом уровне нескорректированного  $p < 0,001$ .

Таблица 7. Зоны локальной атрофии серого вещества у обследованных.

Зона головного мозга	Правое/левое полушарие	Т-критерий	Координаты MNI пространства			pFWE*
			x	y	z	
<b>Пациенты vs. контроль</b>						
Хвостатое ядро	П	14,7	21	16	6	0,000**
Хвостатое ядро	Л	14,7	-9	13	10	0,000**
Скорлупа	П	14,5	25	15	-3	0,000**
Скорлупа	Л	14,2	-23	10	5	0,000**
Постцентральная извилина	Л	6,9	-47	-15	36	0,008×10 <sup>-1</sup>
Прецентральная изв.	Л	6,0	-47	8	35	0,007
Островок	Л	6,2	-41	-14	5	0,007
Область шпорной борозды	П	6,1	11	-71	12	0,009
Средняя лобная извилина	Л	6,1	-27	33	39	0,013
Нижняя теменная доля	Л	5,8	-38	-47	50	0,027
<b>Доклинические носители мутации vs. контроль</b>						
Скорлупа	П	7,6	33	2	3	0,005
Островок	Л	6,5	-35	-2	6	0,046
<b>Пациенты vs. доклинические носители мутации</b>						
Хвостатое ядро	Л	8,4	-9	11	13	0,004×10 <sup>-1</sup>
Хвостатое ядро	П	8,2	9	14	11	0,006×10 <sup>-1</sup>
Скорлупа	Л	7,5	-23	17	-3	0,003
Скорлупа	П	6,9	26	17	-3	0,011

Примечание: \* p – скорректированное на пиковом уровне; \*\* нули до 10<sup>-20</sup>.

В таблице 8 приведены зоны головного мозга, для которых у пациентов с БГ выявлена статистически значимая отрицательная связь объема серого вещества с длительностью заболевания.

Таблица 8. Данные регрессионного анализа связи длительности заболевания у больных БГ с объемом серого вещества головного мозга.

Зона головного мозга	Правое/левое полушарие	Т-критерий	Координаты MNI пространства			p
			x	y	z	
Средняя лобная изв., орбитальная часть	Л	5,2	-20	50	-18	0,002×10 <sup>-2</sup>
Верхняя лобная изв., орбитальная часть	Л	3,8	-18	33	-8	0,005×10 <sup>-1</sup>

В таблице 9 приведены зоны головного мозга, для которых у пациентов с БГ была продемонстрирована связь объема серого вещества с числом баллов по двигательной шкале UHDRS. С уменьшением объема этих структур неврологические показатели обследованных пациентов ухудшались.

Таблица 9. Данные регрессионного анализа связи показателей по шкале UHDRS у больных БГ с объемом серого вещества головного мозга.

Зона головного мозга	Правое/левое полушарие	Т-критерий	Координаты MNI пространства			p
			x	y	z	
Нижняя лобная изв.	Л	4,69	-50	45	10	0,007×10 <sup>-2</sup>
Прецентральная изв.	Л	4,41	-30	-11	60	0,001×10 <sup>-1</sup>
Супрамаргинальная изв.	Л	3,74	-50	-32	35	0,006×10 <sup>-1</sup>
Постцентральная изв.	П	4,02	29	-41	56	0,003×10 <sup>-1</sup>
Постцентральная изв.	Л	3,77	-48	-8	48	0,006×10 <sup>-1</sup>

В табл. 10 приведены зоны головного мозга, для которых у пациентов с БГ была показана статистически значимая взаимосвязь объема серого вещества и показателей шкалы функциональной активности (худший балл по этой шкале соответствовал большей атрофии в указанных областях).

**Таблица 10. Данные регрессионного анализа связи показателей шкалы функциональной активности у больных БГ с объемом серого вещества структур головного мозга.**

Зона головного мозга	Правое/левое полушарие	Т-критерий	Координаты MNI пространства			p
			x	y	z	
Поясная изв., передн. часть	Л	4,4	2	47	5	0,001×10 <sup>-2</sup>
Поясная изв., передн. часть	П	3,9	2	35	18	0,004×10 <sup>-1</sup>
Верхняя лобная изв.	П	3,9	11	57	20	0,004×10 <sup>-1</sup>
Островок	Л	5,0	-47	-11	5	0,003×10 <sup>-2</sup>
Оперкулум	Л	4,8	-57	-8	8	0,005×10 <sup>-2</sup>
Верхняя височная извил.	Л	4,4	-45	-13	-3	0,001×10 <sup>-1</sup>
Средняя лобная изв.	Л	5,7	-33	2	54	0,006×10 <sup>-3</sup>
Средняя лобная изв.	П	5,7	29	51	23	0,006×10 <sup>-3</sup>
Островок	П	4,7	35	30	-2	0,006×10 <sup>-2</sup>
Скорлупа	П	4,3	26	20	-5	0,001×10 <sup>-1</sup>

В таблице 11 представлены зоны головного мозга, для которых у пациентов с БГ выявлена статистически значимая связь объема серого вещества с показателями когнитивной шкалы МоСа.

Таким образом, у пациентов с БГ данные регрессионного анализа представляют структурированную картину атрофических изменений головного мозга. Постепенное вовлечение верхней и средней лобной извилин отражает распространение нейродегенерации по подкорково-кортикальным путям с течением времени. Двигательный дефицит был связан преимущественно с моторными зонами. Зоны атрофических изменений коры, коррелирующие с когнитивными и функциональными нарушениями, практически совпали (лобные, теменно-височные области и некоторые части лимбической системы).

**Таблица 11. Данные регрессионного анализа связи показателей шкалы МоСа у больных БГ с объемом серого вещества головного мозга.**

Зона головного мозга	Правое/левое полушарие	Т-критерий	Координаты MNI пространства			p
			x	y	z	
Поясная извилина	Л	5,2	2	47	5	0,001×10 <sup>-2</sup>
Поясная извилина	П	3,9	2	35	18	0,004×10 <sup>-1</sup>
Островок	Л	5,0	-47	-11	5	0,003×10 <sup>-2</sup>
Оперкулум	Л	4,8	-57	-8	8	0,005×10 <sup>-2</sup>
Верхняя височная изв.	Л	4,4	-45	-14	-3	0,001×10 <sup>-1</sup>
Средняя лобная изв.	Л	5,7	-33	2	54	0,006×10 <sup>-3</sup>
Средняя лобная изв.	П	5,7	29	51	23	0,006×10 <sup>-3</sup>
Верхняя лобная изв.	П	3,9	26	56	9	0,009×10 <sup>-3</sup>
Островок	П	4,7	34	30	-2	0,006×10 <sup>-2</sup>
Скорлупа	П	4,3	26	20	-5	0,001×10 <sup>-1</sup>

Ввиду однотипности молекулярного дефекта пациенты с развернутой клиникой БГ и доклинические носители мутантного гена *HTT* были объединены в одну группу при проведении регрессионного анализа связи числа CAG-повторов с атрофией серого вещества. Для этого признака результаты регрессии прошли коррекцию на



множественное сравнение, и их значимость составила  $p_{FWE} < 0,05$  на пиковом уровне. В таблице 12 приведены структуры, для которых в общей группе носителей мутантного гена *HTT* была найдена отрицательная связь объема серого вещества с числом копий CAG-повторов мутантного гена (т.е. с тяжестью мутации).

Таблица 12. Данные регрессионного анализа связи тяжести мутации у носителей мутации с объемом серого вещества головного мозга.

Зона головного мозга	Правое/левое полушарие	Т-критерий	Координаты MNI пространства			pFWE
			x	y	z	
Скорлупа	П	6,8	21	17	5	0,016
Хвостатое ядро	П	6,4	12	17	9	0,046
Скорлупа	Л	6,8	-19	14	2	0,016
Хвостатое ядро	Л	6,5	-12	11	15	0,03

Тесную связь тяжести мутации с атрофией базальных ядер подтверждают и данные морфометрии регионов интереса: так, нами была установлена значимая корреляция тяжести мутации с объемом хвостатого ядра: коэффициент корреляции для левого хвостатого ядра (по Спирману) составил  $r = -0,454$ ,  $p = 0,007$ , для правого —  $r = -0,436$ ,  $p = 0,010$ . Копийность CAG-повторов, в отличие от клинических и нейрофизиологических характеристик БГ, не зависит от большого числа существенных для течения болезни факторов (функционального состояния больного, приёма лекарств и т.д.). Таким образом, высокая значимость статистической регрессии указанного признака с данными ВОМ даёт основания рассматривать морфометрию в качестве удобного и ценного биомаркера БГ.

В работе проводился регрессионный анализ по сопоставлению объема серого вещества с результатами нейрофизиологического обследования — параметрами когнитивных ВП Р300. Результаты приведены в таблице 13.

Таблица 13. Данные регрессионного анализа связи латентностей пика Р300 у больных БГ с объемом серого вещества структур головного мозга.

Зона головного мозга	Правое/левое полушарие	Т-критерий	Координаты MNI пространства			p
			x	y	z	
<i>Зоны, объём которых коррелирует с латентностью Р300 (распознавание сигнала)</i>						
Дополнит. двигат. обл.	Л	4,63	-2	17	67	$0,001 \times 10^{-1}$
<i>Зоны, объём которых коррелирует с латентностью Р300 (распознавание сигнала с определением времени двигательной реакции)</i>						
Прецентральная изв.	Л	3,98	-47	3	33	$0,004 \times 10^{-1}$
Прецентральная изв.	П	3,93	44	-4	39	$0,004 \times 10^{-1}$
Верхняя лобная изв.	П	3,91	14	63	23	$0,005 \times 10^{-1}$
Верхняя височная изв.	Л	3,71	-63	0	-2	$0,007 \times 10^{-1}$

У доклинических носителей мутантного гена *HTT* корреляций объема серого вещества с показателями отягощённости по заболеванию и когнитивной шкалы MoCa не выявлено. Регрессионный анализ с данными шкалы функциональной активности не проводился ввиду её нечувствительности у данной группы лиц. Для этих лиц в таблицах 14 и 15 показана связь показателей по двигательной шкале UHDRS и латентности пика Р300 с объемом серого вещества.

Таблица 14. Данные регрессионного анализа связи показателей шкалы UHDRS у доклинических носителей мутации с объемом серого вещества структур головного мозга.

Зона головного мозга	Правое/левое полушарие	Т-критерий	Координаты MNI пространства			p
			x	y	z	
Бледный шар	П	7,81	17	0	-6	$0,005 \times 10^{-2}$
Верхнее височное поле	Л	7,67	-56	11	-2	$0,005 \times 10^{-2}$
Среднее височное поле	Л	5,84	-34	14	-42	$0,003 \times 10^{-1}$
Область шпорной борозды	Л	5,80	-12	-75	17	$0,003 \times 10^{-1}$

Таким образом, у доклинических носителей мутации данные регрессионного анализа выглядят несколько неоднородно ввиду малой выборки и её вариабельности, а использованные клинические шкалы малочувствительны к негрубым проявлениям заболевания. Тем не менее, в работе удалось выявить ряд регионов, атрофия которых связана с ухудшением по двигательной шкале.

**Таблица 15. Данные регрессионного анализа связи латентности пика Р300 у доклинических носителей мутации с объемом серого вещества.**

Зона головного мозга	Правое/левое полушарие	Т-критерий	Координаты MNI пространства			p
			x	y	z	
<i>Зоны, объём которых коррелирует с латентностью Р 300 (распознавание сигнала).</i>						
Верхняя височная изв.	П	7,77	52	-33	15	0,005×10 <sup>-2</sup>
Супрамаргинальная изв.	П	7,09	66	-32	35	0,009×10 <sup>-2</sup>
Постцентральная изв.	П	6,36	32	-30	69	0,002×10 <sup>-1</sup>
Постцентральная изв.	Л	5,89	-39	-24	53	0,003×10 <sup>-1</sup>
<i>Зоны, объём которых коррелирует с латентностью Р 300 (распознавание сигнала с определением времени двигательной реакции).</i>						
Верхняя лобная изв.	Л	9,95	-18	26	63	0,002×10 <sup>-1</sup>

В обеих группах удлинение латентности Р300 в целом соответствовало уменьшению объема серого вещества в лобных и височных отделах. Заинтересованность при БГ прецентральной извилины, скорее всего, обусловлена нарушением двигательного контроля (проба с определением времени двигательной реакции), вовлечение постцентральной и супрамаргинальной извилин – нарушением обработки сенсорной информации.

Совместное применение нейрофизиологических и визуализационных методик позволяет качественно улучшить интерпретацию результатов и охарактеризовать данные как со структурной, так и с функциональной стороны. В перспективе такой комбинированный подход может облегчить градацию изменений при оценке состояния больного и прогрессирования патологического процесса. Таким образом, при БГ нами показана значимая связь функциональных параметров с морфологическими характеристиками головного мозга по данным ВОМ.

#### Сравнение объёмов регионов интереса в правом и левом полушарии

Для оценки асимметрии нейродегенеративного процесса были подсчитаны объёмы 9 регионов – хвостатого ядра, нижней и средней лобной извилин, островка, бледного шара, скорлупы, таламуса, постцентральной и прецентральной извилин – в обоих полушариях с помощью морфометрии регионов интереса.

При оценке объема выбранных структур в контрольной группе значимых различий между правым и левым полушарием получено не было.

В таблице 16 приведены результаты сравнения объёмов структур правого и левого полушарий в группе пациентов с БГ, жирным шрифтом выделены структуры со статистически значимыми межполушарными различиями.

Практически для всех структур со значимыми межполушарными различиями объёмов серого вещества левые регионы были меньше правых.

**Таблица 16. Сравнение объёмов структур правого и левого полушарий у пациентов с БГ.**

Структура	Общий объём слева, мл	Общий объём справа, мл	p
Хвостатое ядро	2,73±0,51	2,72±0,41	0,665
Нижняя лобная извилина	10,13±1,71	9,2±1,83	0,187
<b>Средняя лобная извилина</b>	<b>14,16±2,96</b>	<b>15,74±3,3</b>	<b>0,043</b>
Островок	8,01±0,99	7,56±0,97	0,187
<b>Бледный шар</b>	<b>0,04±0,01</b>	<b>0,07±0,03</b>	<b>0,006</b>
Постцентральная изв.	9,34±1,47	8,67±1,54	0,322
<b>Прецентральная извилина</b>	<b>7,77±1,1</b>	<b>7,65±0,97</b>	<b>0,043</b>
<b>Скорлупа</b>	<b>1,71±0,43</b>	<b>2,03±0,3</b>	<b>0,001</b>
Таламус	2,46±0,36	2,42±0,24	0,650

Таблица 17. Сравнение объёмов структур правого и левого полушарий у доклинических носителей мутантного гена *HTT*.

Структура	Общий объём слева, мл	Общий объём справа, мл	p
Хвостатое ядро	3,25±0,6	3,39±0,62	0,496
Нижняя лобная изв.	9,91±0,61	9,39±0,84	0,174
Средняя лобная изв.	14,69±1,48	15,62±1,51	0,151
Островок	7,75±0,52	7,51±0,55	0,112
<b>Бледный шар</b>	<b>0,08±0,02</b>	<b>0,10±0,02</b>	<b>0,028</b>
Постцентральная изв.	9,89±1,08	8,99±0,88	0,082
Прецентральная изв.	8,6±1,22	7,9±1,03	0,226
Скорлупа	2,31±0,39	2,42±0,36	0,450
Таламус	2,13±0,24	2,13±0,22	1,000

Аналогичные данные были получены и для доклинических носителей мутации (табл. 17). Таким образом, в обеих целевых группах атрофия больше затрагивала структуры в левом, доминантном для нашей выборки, полушарии.

#### Динамика морфометрических показателей у пациентов с БГ

В таблице 18 представлены зоны серого вещества с прогрессированием атрофии через 19±4 месяцев после первого исследования.

Таблица 18. Зоны нарастания атрофических изменений мозга у пациентов с БГ.

Зона головного мозга	Правое/левое полушарие	T-критерий	Координаты MNI простран.			p
			x	y	z	
Ср. лобная изв., орбитальн. часть	П	11,04	5	51	-2	0,001×10 <sup>-3</sup>
Верх. лобная изв., медиал. часть	П	9,47	3	55	8	0,004×10 <sup>-2</sup>
Верхняя лобная извилина	Л	7,80	-21	-6	60	0,001×10 <sup>-1</sup>
Поясная изв., передняя часть	П	9,08	6	52	11	0,005×10 <sup>-2</sup>
Прецентральная извилина	Л	6,56	-27	-10	54	0,003×10 <sup>-1</sup>
Средняя височная извилина	П	16,58	63	-39	6	0,002×10 <sup>-3</sup>

Таким образом, ВОМ позволяет с высокой степенью воспроизводимости регистрировать уменьшение объема серого вещества головного мозга у носителей мутантного гена *HTT* на различных этапах нейродегенеративного процесса – от доклинической стадии до стадии развернутой клинической картины БГ. Наиболее ранним морфометрическим изменением головного мозга, выявляемым у доклинических носителей мутации, является уменьшение объема серого вещества в скорлупе и островке. По мере прогрессирования процесса у пациентов с клинической стадией БГ церебральная атрофия усиливается в базальных ганглиях и распространяется на ряд корковых регионов, в основном, входящих в подкорково-таламо-кортикальные пути. Нейродегенеративные изменения, как правило, больше выражены в доминантном полушарии. Кроме того, у всех носителей мутантного гена *HTT* – как на доклинической стадии, так и при развернутых клинических проявлениях БГ – имеет место статистически значимая прямая корреляция между тяжестью мутации (числом копий tandemных CAG-повторов) и выраженностью атрофических изменений хвостатого ядра и скорлупы с двух сторон. У пациентов с БГ определяется четкая взаимосвязь двигательных, когнитивных и функциональных нарушений с уменьшением объема серого вещества в определенных регионах головного мозга – лобных (включая моторные зоны коры), теменно-височных областях, лимбической системе и др. Это позволяет уточнить генез и структурные основы отдельных симптомов заболевания, а также временные закономерности их появления и особенности общей динамики нейродегене-

ративного процесса. Увеличение латентности когнитивных вызванных потенциалов Р300, свидетельствующее о нарушении восприятия и обработки информации, характерно как для доклинических носителей мутантного гена *HTT*, так и для пациентов в развернутой клинической стадии БГ. В обеих группах пациентов совместное применение воксель-ориентированной морфометрии и вызванных потенциалов выявляет тесную взаимосвязь между анатомическими и функциональными изменениями головного мозга.

**Литература**

1. Ключников С.А., Иванова-Смоленская И.А., Никольская Н.Н. и др. Этические проблемы медико-генетического консультирования на примере хореи Гентингтона. Росс. мед. журн. 2000; 2: 32-36.
2. Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage* 2007; 38: 95-113.
3. Ashburner J., Friston K.J. Voxel-based morphometry – the methods. *Neuroimage* 2000; 11: 805-21.
4. Aylward E.H. Change in MRI striatal volumes as a biomarker in preclinical Huntington's disease. *Brain Res. Bul.* 2007; 72: 152-158.
5. Schapira A.H.V., Lang E.T.A., Fahn S. Blue books of Neurology. Movement Disorders 4. NY, 2010.
6. Southwell A.L., Patterson P.H. Gene therapy in mouse models of Huntington disease. *Neuroscientist* 2011; 17: 153-162.
7. Vandenberghe W., Demaerel P., Dom R., Maes F. Diffusion-weight versus volumetric imaging of striatum in early symptomatic Huntington disease. *J. Neurol.* 2009; 256: 109-114.
8. Walker R. The differential diagnosis of chorea. Oxford University Press, 2011.

# Синдром Туретта у детей и подростков

*В.П. Зыков, Е.Б. Новикова, Э.С. Каширина*

*Российская медицинская академия полседипломного образования (Москва)*

Синдром Туретта (СТ) – двигательно-поведенческое расстройство, характеризующееся генерализованными моторными тиками, а также одним или более вокальными феноменами. Согласно критериям диагноза, они наблюдаются у больного сериями, обычно ежедневно, в различных сочетаниях гиперкинезов, в течение 12 месяцев; дебют в детском возрасте, ремиссии не должны превышать трех месяцев, состояние не связано с приемом лекарственных средств или заболеванием нервной системы [1]. Впервые описание дано в 1882 г. Жиль де ла Туреттом – ассистентом Жана-Мартена Шарко, на примере 9 взрослых пациентов, у которых были множественные моторные тики и копролалия. Благодаря авторитету Шарко болезнь Туретта была выделена в отдельную нозологическую форму. В XX столетии название *болезнь* трансформировалась в *синдром Туретта*, были разработаны критерии заболевания, принятые во всем мире, изучены коморбидные синдромы, эпидемиология и генетические основы синдрома. Заболевание далеко не всегда осложняет жизнь человека, в большинстве случаев прогноз обусловлен коморбидными синдромами – такими как обсессивно-компульсивный синдром, депрессия, синдром дефицита внимания, алкоголизм и наркомания, которые диагностируются у взрослых пациентов. Согласно опросу больных СТ в возрасте 19 лет по шкале оценки общего состояния, только 20% указали, что заболевание оказывало среднее и значительное влияние на бытовую и социальную адаптацию [2].

Средний возраст дебюта СТ составляет 5–7 лет, аналогично тикам детского возраста, которые у половины детей исчезают после 15 лет. В первые месяцы и даже годы не всегда бывает понятно, как будет развиваться ситуация – по сценарию СТ или хронических моторных либо вокальных тиков. Диагноз СТ в большинстве случаев устанавливается после 10 лет. Распространенность СТ среди детей Московского региона составляет 1 на 1000, что в 50 раз реже, чем распространенность изолированных тиковых расстройств [3], аналогичные данные приводятся в отчетах Американской переписи населения за 2004 год и в Северной Дакоте за 1986 год [4, 5]. Исследования в Швеции выявили значительно большее число детей СТ – 6–8 на 1000 [6]. Среди взрослых число больных СТ снижается, особенно после 20 лет – в пределах 1 на 10000 [7]. Данный факт, вероятно, объясняется возрастным эволюционным формированием нервной системы, которое завершается к 20–22 годам жизни человека. В лечебных подходах к заболеванию целесообразно представлять множественные варианты тиковых гиперкинезов, которые систематизированы в классификации.

Классификация тиков детского возраста обсуждена на Международном Конгрессе детских неврологов (Киев, 2009), Панславянском конгрессе (Блэд, 2012), Научной конференции Королевского института неврологии и нейрохирургии (Лондон, 2013). Тики представляют собой фрагменты расторможенных нормальных моторных и вокальных поведенческих актов, усиливаются эмоциональными и соматосенсорными стимулами. Гиперкинезы носят стереотипный характер, напоминают произвольные движения в результате сокращения различных мышц, тики подвержены волевому контролю больного и демонстрируются им по просьбе врача с зеркальной точностью.

#### *Клинические формы тиков:*

1. Транзиторные тики.
2. Хронические моторные тики.
3. Хронические вокальные тики.
4. Хронические моторные и вокальные тики.
5. Детская доброкачественная форма синдрома Туретта.
6. Синдром Туретта.

#### *Этиология тиков:*

- Первичные (наследственные) – аутосомно-доминантный тип наследования, с феноменами антиципации, спорадические случаи.
- Вторичные: симптоматические, лекарственные.
- Криптогенные (вероятно, спорадические случаи мутаций).

#### *Топико-клиническое проявление тиков (семиотика гиперкинезов):*

1. Моторные тики:

- локальный (гиперкинез в одной мышечной группе, например, лицевые тики);
- распространенный (охвачено более двух мышечных групп);
- генерализованный (мышцы конечностей и туловища).

## 2. Вокальные тики:

- простые;
- сложные.

## 3. Сочетание моторных и вокальных тиков.

*Классификация по тяжести (подсчет исследователем за 20 минут наблюдения):*

- единичные, <10 (для моргания – до 30);
- серийные, от >10 до < 30 (для моргания – до 50);
- статусные, от >30 до 600–1200.

*Течение тиков:*

- транзиторное;
- ремитирующее;
- стационарное (хронические тики);
- прогрессирующее.

*Возраст-зависимые стадии у детей:*

- дебют, первые 3–7 лет;
- экспрессии симптомов в течение 8–12 лет;
- резидуальная стадия, 13–15 лет.

При оценке тиковых гиперкинезов обращают внимание также на социальную адаптацию (посещение школы, колледжа) и наличие/отсутствие самоповреждений от гиперкинезов.

Для тиков детского возраста, согласно нашим наблюдениям, характерна возрастная стадийность и усложнение гиперкинезов. Стадия дебюта составляет от 5 до 7 лет, стадия экспрессии симптомов – 8–12 лет, а в 13–15 лет имеется регресс симптомов в 1/3 случаев. Тики усложняются с возрастом, пик клинических проявлений приходится на 8–12 лет, именно в этом возрасте наблюдаются обострения, которые мы описываем как тиковые статусы: гиперкинезы не прекращаются в течение дня, не поддаются самоконтролю, приводят к болям в мышцах, при подсчете могут достигать 1000–1200 за 20 минут. В таблице 1 представлена возрастная семиотика моторных тиков.

Из таблицы 1 видно, что такие тики, как сгибание рук и пальцев, разгибание туловища, сокращения мышц живота, подпрыгивания и приседания, присоединяются к тикам «лицо-туловище» через несколько лет после дебюта болезни, что может послужить важным критерием для дифференциального диагноза с другими гиперкинезами. Вокальные тики также имеют возрастную эволюцию – от простых подкашливаний и шмыганий до сложных: мяуканий, лая, эхололии, палиллии и копроллии, выкрикивания отдельных слов и фраз в подростковом и юношеском периоде. Наблюдения за больными хроническими тиками юношеского возраста показали, что после

Таблица 1. Семиотика моторных тиков у детей.

Симптомы тика	Дебют (3–7 лет), % больных	Стадия экспрессии (8–12 лет), % больных
Учащенное мигание	72	70
Зажмуривание	8	24
Заведение взора	15	34
Подергивание угла рта	6	22
Движения крыльев носа	4	17
Повороты головы	7	49
Наклоны головы вперед	33	30
Разгибание головы назад	28	13
Движение плеча вверх назад	70	39
Движение плеча назад	39	6
Сгибание-разгибание рук	–	33
Сгибание-разгибание пальцев рук	–	4
Сокращение мышц живота	–	9
Разгибание туловища	–	6
Вздрагивание	1	13
Подпрыгивания	–	16
Внезапные приседания	–	9

18–20 лет у большинства из них симптомы смягчаются или исчезают; если этого не происходит, то тики остаются на всю жизнь [8].

У больных иногда наблюдается вид движений, которые редко имеют серийный характер и могут быть обозначены как «медленные тики», или двигательные стереотипии – открывание рта, облизывание губ, подтягивание брюк, вытягивание шеи. Двигательные стереотипии воспринимаются как ритуалы поведения и занимают промежуточное положение между гиперкинезами и компульсиями. Когда больные сообщают о чувстве дискомфорта и внутреннего напряжения, которое снимается двигательным актом, тогда эти проявления целесообразно рассматривать в рамках обсессивно-компульсивного синдрома. Двигательные стереотипии в 20% случаев являются первыми симптомами заболевания, варианты которых представлены в таблице 2. Усложнение стереотипий наступает в периоды тиковых статусов и при других обострениях болезни. Можно отметить общую тенденцию: при регрессе тиков после 12–14 лет у больных почти в 2 раза нарастают стереотипии, они как бы «вытесняют» короткие быстрые гиперкинезы. Стереотипии лучше поддаются самоконтролю, исчезают при вовлечении мышц участников в другую деятельность, спорт, двигательные игры.

Таблица 2. Семиотика двигательных стереотипий.

Симптомы	Локальный тик, %	Распространенный тик, %	Синдром Туретта, %
Открывание рта	6	18	41
Щелкание зубами	8	13	7
Щелкание языком		5	2
Сосательные движения губами	5	6	9
Прикусы ногтей	12	13	30
Вытягивание шеи	12	10	24
Вытягивание пальцев			5
Напряжение ягодиц			4
Вращение стоп			4
Медленное сгибание пальцев ног			4

Обсессивно-компульсивный синдром в большинстве случаев присоединяется к тикам через несколько лет, как и вокальные феномены. Для детского возраста, по нашим наблюдениям, проявления обсессий и компульсий неустойчивы во времени, не приводят к социальной дезадаптации и нарушению обучения [9]. Дети в общении легко делятся своими ощущениями, свободно обсуждают неприятные мысли. В этой связи необходимо чуткое понимание в семье проблем ребенка и проведение отвлекающих занятий. Обсессивно-компульсивная симптоматика (навязчивые состояния) проявляется навязчивыми мыслями (обсессии), ощущениями, необоснованными страхами или стереотипиями, повторяющимися движениями, нередко носят вид ритуала (компульсии). Обсессивно-компульсивная симптоматика выявляется у трети больных. У 25% больных преобладали обсессии, которые достоверно чаще встречались среди больных с семейными формами заболевания. Преобладание компульсий отмечалось лишь у 11,3% больных. Только у больных СТ были ритуалы касания предметов, трения палец о палец, нога о ногу, причем трущие движения и скусывание ногтей приводили к микроповреждениям кожи с элементами аутоагрессии (таблица 3).

Среди симптомов часто встречаются: страх загрязнения, навязчивые мысли, навязчивое ощущение тревоги, навязчивое соблюдение строгого распорядка дня, определенный порядок при умывании и одевании, проверка и перепроверка своих действий, навязчивый счет. Жалобы на боли в ногах могут свидетельствовать о навязчивых ощущениях и не требуют рентгенологических обследований. Обсессивно-компульсивная симптоматика преобладает у больных СТ и значительно ухудшает качество жизни взрослых пациентов.

Сложности в дифференциальной диагностике представляют психогенные тики, в основе которых лежит тяжелый стресс. Для психогенных расстройств характерно следующее [10]:

- быстрое начало и внезапная ремиссия;
- семиотика гиперкинезов включает лицо, шею, язык;
- сочетание с тревогой;
- сочетание с депрессией;
- сочетание с нарушениями сна;
- исходно нормальное развитие;
- эффективны психотерапия, антидепрессанты, анксиолитики.

Таблица 3. Семиотика обсессии и компульсии у больных с синдромом Туретта.

Семиотика обсессий и компульсий	Частота, %
Навязчивые мысли	10
Ощущения тревоги	10
Перепроверка своих действий	9
Страх загрязнения	8
Строгий распорядок дня	7
Навязчивый счет	10
Порядок умывания и одевания	6
Облизывание губ, рук	30
Обнюхивание предметов	5
Касание предметов	4
Трение рук, палец о палец, нога о ногу	10
Давление пальцем о предметы	5

В лечении СТ имеется ряд принципиальных подходов с учетом возраста.

В стадии дебюта (5–7 лет) возможно использовать пантокальцин 1–1,5 г в сутки, педагогические методы. Наши исследования с группой контроля показали высокую эффективность препарата пантокальцин в лечении моторных тиков с локализацией лицо-шея-плечи, было обнаружено также повышение уровня внимания по тестам кратковременной памяти. В стадии экспрессии симптомов целесообразно использовать клоназепам, топирамат, леветирацетам [11, 12], нейролептики [9, 13]. Опыт применения рисперидона в России у детей до 15 лет ограничен; необходимо информированное согласие от родителей, показан контроль ЭКГ-интервала QT после подбора дозы и затем проведение ЭКГ 1 раз в 6 месяцев [14, 15]. Общими побочными эффектами нейролептиков являются прибавка в весе, снижение полового влечения, что является важным аспектом качества жизни взрослых пациентов. Длительность лечения СТ одним из препаратов варьирует от 6 до 12 месяцев, мы располагаем многолетними наблюдениями за больными СТ при использовании антиконвульсантов и нейролептиков. Имеется опыт применения ботулотоксинов [16], иммуноглобулинов. Иммуноглобулины, согласно нашим исследованиям, показаны в случаях четкой связи с респираторной инфекцией и резистентности к нейролептикам, при наличии антител к клеткам хвостатого ядра в крови пациента [17]. Коррекция когнитивных нарушений может быть осуществлена энцефаболом в дозе 10 мг/кг [18], нами показано, что назначение этого препарата в течение 2 месяцев после подбора антиконвульсивной терапии приводит к достоверному улучшению кратковременной памяти и концентрации внимания, у больных СТ повышается успеваемость в школе с формированием социальной адаптации. Энцефабол обладает антиоксидантными свойствами, «мягким» центральным холиномиметическим действием на уровне кортикальных связей, во время приема препарата аггравации тиковых гиперкинезов не установлено.

Нарушения сна наблюдаются у 40–50% больных СТ, препараты валерианы (персен) оказывают сомнологическое действие за счет ГАМК-ергического эффекта [19]. Обсессивно-компульсивный синдром значительно регрессирует в случае приема флуокситина в дозе 5–10 мг, который может сочетаться с нейролептиками [20]. У детей старше 10 лет возможно использование поведенческой терапии, наиболее адекватна методика самоподсчета гиперкинезов за 20 минут (№10) в течение месяца. Такой метод доступен в домашних условиях, время выполнения не фиксируется в любом варианте: ежедневно или через день ребенок самостоятельно подсчитывает тики моторные или вокальные, и выбирается один гиперкинез, наиболее заметный для окружающих. В один месяц подсчитывается моторный тик, в другой – вокальный. Важный момент: не подавлять гиперкинезы по время подсчетов.

В несложных случаях моторная и вокальная тяжесть тика достигает максимума в начале второго десятилетия у большинства больных и снижается к 20 годам.

Мы выделяем группу больных СТ, у которых имеется доброкачественное течение заболевания с полной ремиссией или регрессом гиперкинезов до единичных тиков после 14–15 лет. Для детской доброкачественной формы СТ характерно:

- аутосомно-доминантное наследования по мужской линии моторных и вокальных тиков;
- дебют в 5–7 лет, течение заболевания с ремиссиями до 2–3 месяцев;
- самоконтроль гиперкинезов;
- отсутствие стойких обсессивно-компульсивных и когнитивных расстройств.



Самые серьезные случаи развиваются у взрослых, наличие синдрома дефицита внимания и обсессивно-компульсивных расстройств значительно влияет на качество жизни. Копролалия с 4–8% в детском возрасте увеличивается до 40–60% на третьем десятилетии жизни [21]. В литературе приводятся положительные результаты лимбической лейкотомии в тяжелых случаях СТ с аутоагрессией и самоповреждением у взрослых больных [22, 23].

В случае резистентности к медикаментозной терапии пациенты с СТ могут быть рассмотрены как кандидаты для глубокой стимуляции мозга после 25 лет. Мы надеемся, что будущие исследования патогенеза нарушений обмена нейромедиаторов, нейропептидов и нейростероидов четче раскроют перспективы медикаментозных вмешательств.

#### Литература

1. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4 Ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
2. Walkup J.T, Mink J.W., Hollenbeck P.J. *Advances in Neurology*, Vol. 99. Lippincott Williams, Wilkins, 2006.
3. Назарова Е.К. Клинико-генетическая характеристика тиков у детей. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2003.
4. Burd L., Kerbeshian J., Wikenheiser M. et al. Prevalence of Gilles de la Tourette's syndrome in North Dakota children. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 1986; 25: 552-553.
5. United States Census Bureau. Population estimates NC-EST2003-01. Available at: <http://www.census.gov>.
6. Khalifa N., von Knorring A.L. Prevalence of tic disorders and Tourette syndrome in a Swedish school population. *Dev. Med. Child Neurol.* 2003; 45: 315-319.
7. Robertson M., Trimble G., Марри N.M. The clinical features of 53 British-born patients with Gilles de la Tourette syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1984; 47: 1.
8. Leckman J.F. Tourette's syndrome. *Lancet* 2002; 360 (9345): 1577-1586.
9. Зыков В.П. Тики и синдром Туретта у детей. Лечение заболеваний нервной системы у детей. Клиническое руководство. М., 2009: 166-190.
10. Singer H.S., Mink J.W., Gilbert L.D., Jankovic J. *Movement disorders in childhood*, Elsevier, 2010.
11. Awaad Y. Long term follow-up use of levitiracetam to treat tics in children. *J. Neuropediatrics* 2006; S66.
12. Oulis P., Karapoulos E., Masdrakis V.G. et al. Levetiracetam in the treatment of antipsychotics-resistant Tourette syndrome. *World J. Biol. Psychiatry* 2007; 8: 1-2.
13. Robertson M. Tourette syndrome, associated conditions and the complexities of treatment. *Brain* 2000; 123: 425-462.
14. Зыков В.П., Комарова И.Б., Назарова Е.К. и др. Состояние вегетативной-сердечно-сосудистой регуляции у больных тиками и синдромом Туретта. *Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2005; 9: 8-12.
15. Зыков В.П., Кабанова С.И., Бегашева О.И. Рisperолепт в лечении синдрома Туретта у детей. В сб.: IV Российский конгресс современных технологий в педиатрии и детской хирургии. М., 2005: 111-112.
16. Marras C., Andrews D., Sime E., Lang A.E. Botulinum toxin for simple motor tics: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Neurology* 2001; 56: 580-581.
17. Зыков В.П., Новикова Е.Б., Иммуномодулирующая терапия у больных тиками и синдромом Туретта. В сб.: Материалы Конгресса педиатров России. М., 2005: 57.
18. Зыков В.П., Бегашева О.И. Когнитивные нарушения у больных тикозными расстройствами и их коррекция энцефалом. *Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2003; 11: 37-41.
19. Meltzer-Rrody S.E. John's wort: clinical status in psychiatry. *CNS Spectrums* 2001; 6: 835-840.
20. Scahill L., Riddle M.A., King R.A. et al. Fluoxetine has no marked effect on tic symptoms in patients with Tourette's syndrome: a double-blind placebo-controlled study. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 1997; 7: 75-85.
21. Singer C. Tourette syndrome. Coprolalia and other coprophomina. *Neurol. Clin.* 1997; 15: 299-308.
22. Rauch S.L., Baer L., Cosgrove G.R., Jenike M.A. Neurosurgical treatment of Tourette's syndrome: a critical review. *Compr Psychiatry* 1995; 36: 141-156.
23. Robertson M., Doran M., Trimble M., Lees A.J. The treatment of Gilles de la Tourette syndrome by limbic leucotomy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1990; 53: 691-694.

# Глубокая стимуляция мозга при синдроме Туретта с выраженными инвалидизирующими тиками и генерализованной дистонии

*В.М. Тюрников, И.И. Федоренко, С.Н. Иллариошкин, Е.Ю. Федотова,  
Л.П. Метелкина, А.О. Гуца*

*Научный центр неврологии РАМН (Москва)*

## Синдром Туретта

Синдром Жиль де ла Туретта (СТ) – прогрессирующее заболевание экстрапирамидной системы, характеризующееся разнообразными по продолжительности и течению моторными и вокальными тиками, а также нарушениями поведения [1].

Распространенность СТ у детей на примере Московской области – 1:1000 [1, 2], мальчики заболевают в 5–6 раз чаще. Критериями диагноза СТ являются:

- дебют заболевания в возрасте до 20 лет;
- наличие повторных, непроизвольных, быстрых, нецеленаправленных движений, вовлекающих многие мышечные группы;
- наличие одного или большего числа вокальных тиков;
- продолжительность симптомов более года.

В подавляющем большинстве публикаций, посвященных СТ, прослеживался аутосомно-доминантный тип наследования. Так, Wilson и соавт. в 1978 году показали, что среди родственников пробандов, страдающих СТ, 30% имеют тики либо СТ [8]. Несмотря на веские факты, говорящие о генетической детерминированности СТ, попытки картировать ген, ответственный за развитие данного заболевания до настоящего времени оказались безуспешными.

Не вызывает сомнений роль экстрапирамидных структур в детерминации клинических признаков СТ. Одной из наиболее распространенных является дофаминергическая гипотеза патогенеза болезни [2, 3]. Эта теория подтверждается наличием препаратов, блокирующих синтез либо выделение в синаптическую щель дофамина, которые при их назначении пациентам с СТ способствуют подавлению моторных и фонетических тиков. Арсенал таких препаратов, предложенных для лечения СТ (главным образом, из группы нейролептиков, в том числе атипичных), достаточно велик, и в целом у значительной части больных при проведении тщательно подобранной систематической терапии возможно достижение состояния социальной адаптации.

Тем не менее, у части пациентов с СТ консервативное лечение малоэффективно. В таких случаях приходится прибегать к хирургическому лечению. Стереотаксические абляции для лечения СТ применялись с 1960 года. Так, Hassler в качестве точки цели использовал таламические ядра [5]. Результаты опубликованных в печати 60 деструктивных операций, при которых использовались таламические ядра и некоторые другие точки цели, были обобщены Temel и Visser-Vandewalle в 2004 году [6]. Отмечается, что при наличии достаточно благоприятных эффектов таких операций в отношении двигательной сферы, после двусторонних деструктивных вмешательств (что требуется чаще всего) частота псевдобульбарного синдрома с нарушениями речи и глотания наблюдалась в среднем у 30% пациентов [3].

Современной тенденцией в функциональной нейрохирургии является переход от деструктивных операций (паллидотомия, таламотомия) к недеструктивной глубокой стимуляции мозга (ГСМ). Преимуществом этого метода является обратимость и регулируемость ГСМ, что позволяет избежать стойких неврологических осложнений, наблюдающихся после двусторонних деструктивных операций.

ГСМ для СТ впервые применили Vandewalle и соавт в 1999 году [7]. Они использовали те же таламические мишени, на которые воздействовал Hassler при абляциях. В течение 11 лет в 19 нейрохирургических центрах 10 стран мира было проведено 55 операций ГСМ при СТ. В качестве точки цели использовались 9 различных подкорковых образований: anterior internal capsule, globus pallidus externus, dorsomedial thalamus, subthalamic nucleus, nucleus accumbens, antero-medial GPi, posteroventral GPi, centrum medianum parafascicular, centrum medianum ventral oral internus [4]. Результаты оперативного лечения практически во всех случаях были положительными, тики уменьшались на 25-85% (для оценки результатов использовалась шкала YGTSS) [4].

Мы представляем собственное клиническое наблюдение пациента с СТ, которому в 2012 году в Научном центре неврологии РАМН была проведена успешная операция ГСМ (первая операция такого рода в нашей стране).

**Больной 18 лет** поступил с жалобами на выраженные моторные и вокальные тики. Моторные тики у больного характеризовались короткими, быстро повторяющимися стереотипными действиями (шмыганье носом, высовывание языка, передергивание плечами, подергивания в руках, подергивания головы и резкое «отбрасывание» головы назад, брыкания (лягание), в положении лежа на спине «выгибание» тела назад. Другими проявлениями сложных моторных тиков была эхопраксия — имитация жестов и движений других людей. Сложные моторные тики имели «принудительный» характер и сопровождалась ощущением серьезного психологического дискомфорта. Пациент часто пытался скрывать непроизвольный характер тиков добавлением произвольного движения.

Вокальные тики у больного проявлялись бессмысленными звуками и шумами типа фыркания и громкими нечленораздельными криками. Сложные вокальные тики иногда проявлялись фразами и предложениями, которые имеют определенный смысл. Вокальные нарушения проявлялись также речевыми ритуалами (повторение одной и той же фразы несколько раз), эхолалией (повторение звуков, слов, частей слов, произносимых другими). Моторные и вокальные тики сочетались с обсессивно-компульсивным синдромом. Имели место принудительные ритуалы (действия) в виде прикосновения к предметам определенное число раз, в том числе многократного выполнения таких прикосновений — до тех пор, пока не возникает чувство «удовлетворения». Иногда пациент мог кратковременно тормозить свои тики, особенно в присутствии новых людей или во время посещения доктора. Но после нескольких минут такого торможения тики принимали «лавинообразный» характер.

Заболевание у пациента дебютировало в возрасте 6–7 лет, когда впервые появились простые моторные тики (передергивание плечами, шмыганье носом, чуть позже — запрокидывание головы назад). В течение первого года заболевания появились вокальные тики (фыркание, «непонятные» звуки). Постепенно, несмотря на проводимое лечение, интенсивность и частота моторных и вокальных тиков нарастали.

Из анамнеза известно, что у матери больного в детстве и юности также были тики по типу блефароспазма. У тетки по материнской линии диагностирован СТ, у второй тетки — моторные тики.

В течение последних 12 лет больной находился под постоянным наблюдением неврологов. Принимал бензодиазепины (клоназепам), нейролептики (пимозид, галоперидол — 10 мг до 3 раз в день, рисперидон). В течение последнего года на фоне приема препаратов появились общая слабость, нарушения памяти, раздражительность, бессонница. В последнее время прием препаратов практически не вызывал уменьшения выраженности тиков.

В связи с неэффективностью консервативного лечения больному проведено хирургическое вмешательство — имплантация электродов для ГСМ в медиальный членик бледного шара с двух сторон (posteroventral GPi). Параметры стимуляции: сила тока 3,5 В, ширина импульса — 90 мс, частота импульсов — 180 Гц.

После операции состояние больного значительно улучшилось, уменьшилась частота и выраженность моторных тиков, пациент стал в большей степени контролировать эти насильственные проявления болезни. Вокальные тики прекратились. Выписан с рекомендацией продолжать прием 2 мг рисперидона утром.

Через 6 месяцев после операции эффективность стимуляции сохраняется, моторные тики возникают редко и их выраженность незначительна, пациент может контролировать эти тики. Вокальных тиков нет. Продолжает прием рисперидона в указанной дозе. При оценке состояния пациента по шкале YGTSS — достигнуто уменьшение тиков на 85%.

Через 20 месяцев после операции эффективность стимуляции сохраняется. Пациент 8 месяцев назад стал студентом физико-математического факультета университета, хорошо сдал первую сессию. Моторные тики незначительны. Вокальных тиков нет. Продолжает прием рисперидона (нерегулярно, по мере необходимости).

### Дистония

Дистония — двигательное расстройство, характеризующееся своеобразными изменениями мышечного тонуса, медленными вычурными гиперкинезами с одновременным вовлечением мышц-агонистов и антагонистов, формированием патологических поз [9]. Поскольку дистония не имеет каких-либо специфических морфологических, электрофизиологических, компьютерно-томографических и других параклинических маркеров, ее диагностика осуществляется преимущественно клинически. В последние годы становится доступной и молекулярно-генетическая верификация отдельных форм дистонии.

Согласно нашему многолетнему (с 1965 года) опыту хирургического лечения дистонии с использованием стереотаксических деструктивных операций у 170 больных с фокальной и генерализованной формами идиопатической дистонии, в ближайшем послеоперационном периоде улучшение получено у 78% больных, в отдаленном периоде — у 66% больных. Осложнения после стереотаксической криоталамотомии отмечены нами у 14,8% больных, причем частота их развития в 4 раза выше после повторных (двусторонних) операций. Сходные результаты и в других нейрохирургических центрах мира. Именно поэтому при тяжелых генерализованных формах дистонического гиперкинеза, когда консервативное лечение ограничено и малоэффективно, а применение ботулинотера-

пии невозможно, ведущую роль играет метод ГСМ. Можно без преувеличения сказать, что ГСМ по-настоящему «революционизировала» лечение дистонии и сегодня уже прочно занимает свое место в арсенале современной неврологии и нейрохирургии.

Методика ГСМ отличается от деструктивных операций при дистонии последним этапом: вместо деструкции в выбранную структуру (в подавляющем большинстве случаев это медиальный членник бледного шара – GPi) имплантируется электрод с количеством контактов от 1 до 4 для хронической высокочастотной электростимуляции. Механизмы действия электростимуляции при дистонии до конца не известны. Учитывая высокую частоту стимуляции при достигаемом терапевтическом эффекте (130–150 Гц), предполагается, что она оказывает тормозящее влияние на таламофронтальные нейронные сети и подкорково-спинальную систему.

В нашем Центре в течение последних двух лет в хирургическом лечении дистонии (3 пациентов) и других экстрапирамидных заболеваний (свыше 20 пациентов) для проведения ГСМ стали с успехом использоваться система Libra и подзаряжаемая система Brío (St. Jude Med. Comp.). Эти системы весьма удобны и надежны, они состоят из четырех основных компонентов: IPG (стимулятор), электроды, удлинители (коннекторы) и внешнее устройство для программирования. IPG обеспечивает поступление постоянного электрического тока на электроды через коннекторы для стимуляции выбранной мишени. После имплантации электрода в точку цели последний очень надежно фиксируется во фрезевом отверстии специальной заглушкой. Большим преимуществом подзаряжаемой системы Brío является долговечность работы нейростимулятора (до 10 лет). Это важно в случаях, когда предполагается высокоинтенсивная стимуляция подкорковых структур – а именно высокоинтенсивный режим ГСМ применяется у пациентов с дистонией (в отличие, например, от болезни Паркинсона). Немаловажное значение имеет и миниатюрный размер нейростимулятора Brío, что уменьшает вероятность осложнений в области его имплантации.

### Заключение

Метод ГСМ может эффективно использоваться для лечения тяжелых форм СТ с выраженными инвалидизирующими тиками, которые не поддаются традиционной консервативной терапии с помощью антидофаминовых препаратов. Метод ГСМ может также применяться в лечении различных форм дистонии, резистентных к консервативной и химической денервации с помощью инъекций ботулотоксинов.

#### Литература

1. Зыков В.П. Распространенность тиковых гиперкинезов среди детского населения. Вестник практич. неврол. 2003; 7: 106-107.
2. Зыков В.П., Назарова Е.К. Тики детского возраста. М., 2002.
3. Goldman M.S., Kelly P.J. In: The surgical treatment of tremor disorders (ed. by L.J. Findley, W.C. Koller). NY: Marsel Dekker, 1995: 521-562.
4. Hariz M.I., Robertson M.M. Gilles de la Tourette syndrome and deep brain stimulation. Eur. J. Neurosci. 2010; 32: 1128-1134.
5. Hassler R., Dieckmann G. Stereotaxic treatment of tics and inarticulate cries or coprolalia considered as motor obsessional phenomena in Gilles de la Tourette's disease. Rev. Neurol. (Paris) 1970; 123: 89-100.
6. Temel Y., Visser-Vandewalle V. Surgery in Tourette syndrome. Mov. Disord. 2004; 19: 3-14.
7. Vandewalle V., van der Linden C., Groenewegen H.J., Caemaert J. Stereotactic treatment of Gilles de la Tourette syndrome by high frequency stimulation of thalamus. Lancet 1999; 353: 724.
8. Wilson R.S., Garron D.C., Klawans H.L. Significance of genetic factors in Gilles de la Tourette syndrome: a review. Behav. Genet. 1978; 8: 503-510.
9. Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению (под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина). М.: МЕДпресс-информ, 2002.