

## Раздел 3

### Другие двигательные расстройства

# Расстройства движений при нейродегенеративных деменциях

*Е.Е. Васенина, О.А. Ганькина, О.С. Левин*

*Российская медицинская академия последипломного образования;  
Центр экстрапирамидных заболеваний (Москва)*

Последнее десятилетие активно обсуждается проблема немоторных нарушений при заболеваниях, преимущественно характеризующихся расстройствами движений, прежде всего при болезни Паркинсона (БП). Однако смежная проблема – расстройства движений при заболеваниях, преимущественно характеризующихся деменцией – остается в тени. Между тем, комплексная оценка всего спектра клинических проявлений дает возможность точнее диагностировать и лучше планировать лечение заболеваний [3].

Одна из причин заключается в том, что длительное время заболевания, преимущественно проявляющиеся двигательными или когнитивными нарушениями, не просто составляли разные группы болезней, но и относились к сферам профессиональных интересов различных специальностей: заболевания с ведущими экстрапирамидными расстройствами относились к «епархии» неврологов, а патология в ментальной сфере традиционно считалось уделом психиатрии. Такой подход нашел отражение и в существующей классификации нейродегенеративных заболеваний, согласно которой болезни разделяли феноменологически по преобладанию того или иного клинического синдрома: деменции, экстрапирамидных расстройств, мозжечковой атаксии, поражения мотонейронов. Однако накопившийся со временем клинический опыт продемонстрировал недостаточность подобного подхода ввиду частого сочетания различных синдромов или клинической гетерогенности в рамках единого заболевания.

Не выдерживает критики и чисто топическая классификация поражений нервной системы, согласно которой выделяются поражения базальных ганглиев, мозжечка, коры больших полушарий, поскольку невозможно объяснить весь спектр клинических проявлений поражением одного топического звена [3].

Развитие современных генетических, гистологических, иммунохимических технологий позволяет по иному подойти к классификации нейродегенеративных заболеваний, выделяя среди них болезни, связанные с накоплением альфа-синуклеина (например, болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, мультисистемная атрофия), тау-протеина (прогрессирующий надъядерный паралич, кортикобазальная дегенерация, лобновисочная дегенерация, болезнь Альцгеймера), белка TDP-43 (лобновисочная дегенерация, сопровождающейся болезнью мотонейронов) и т.д. К сожалению, прижизненная диагностика, основанная на выявлении лабораторных биомаркеров и молекулярной визуализации (например ПЭТ с радиолигандами к амилоиду), возможна лишь в отношении болезни Альцгеймера (БА). Тем не менее, прижизненная диагностика нейродегенеративных заболеваний в значительной части случаев возможна при опоре на анализ различной последовательности вовлечения церебральных структур в патологический процесс, предопределяющей клиническую специфику того или иного заболевания. Важную роль в дифференциальном диагнозе могут иметь также генетический анализ, соотношение когнитивных и двигательных расстройств, данные структурной нейровизуализации.

Наиболее часто деменция сопровождается синдромом паркинсонизма. Относительно раннее присоединение симптомов паркинсонизма к синдрому деменции в первую очередь характерно для деменции с тельцами Леви (ДТЛ), диагноз которой подкрепляется специфическим нейропсихологическим профилем деменции с грубыми зрительно-пространственными нарушениями при относительной сохранности сферы памяти, а также наличием зрительных галлюцинаций, нарушением поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз (БДГ), вегетативной недостаточностью [3].

При БА расстройства движений появляются в более позднее время, за исключением случаев смешанной деменции, когда БА сочетается с цереброваскулярной патологией или болезнью телец Леви. Тем не менее, даже при «чистой» (клинически и визуализационно) форме БА на развернутой стадии примерно у трети пациентов можно обнаружить легкие паркинсонические знаки (гипомимия, согбенная поза, микробазия, ригидность), у 12% – первичные нарушения ходьбы и постуральной неустойчивости, у 9% – постурально-кинетический тремор. Нередкое сочетание при БА когнитивных и двигательных нарушений в первую очередь обуславливает необходимость проведения дифференциального диагноза с ДТЛ. Помимо различий в нейропсихологическом профиле когнитивных нарушений (при БА основные нарушения в первую очередь представлены нарушением памяти гиппокампального типа), важное дифференциальное значение имеют парасомнический синдром и вегетативная недостаточность, более типичные для ДТЛ [2].

Наличие экстрапирамидных нарушений у пациентов с БА является неблагоприятным прогностическим фактором. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о характерном для этой категории больных более быстром прогрессировании когнитивного дефекта, более значительной инвалидизации и меньшей продолжительности жизни, чем у пациентов с БА без экстрапирамидных расстройств [2, 3].

Лобновисочные дегенерации представляют собой клинически и патоморфологически гетерогенную группу заболеваний, первично проявляющихся преимущественно либо поведенческими нарушениями (лобновисочная деменция – ЛВД) либо речевыми нарушениями (первичные прогрессирующие афазии).

Поведенческая форма ЛВД клинически характеризуется распадом личности, асоциальным поведением, импульсивностью, расторможенностью либо наоборот апатией и утратой социального взаимодействия.

Более чем 90% случаев ЛВД сопровождаются накоплением тау-протеина или белка TDP-43, чем обусловлено нередкое клиническое «перекрытие» ЛВД с другими формами таупатий (например, с прогрессирующим надъядерным параличом или кортикобазальной дегенерацией), либо TDP-43-патиями (БАС).

В некоторых случаях удалось выявить генетические мутации, которые помогли объяснить сочетание ЛВД с определенными расстройствами движений: ЛВД-БАС, ЛВД-паркинсонизм, БАС-паркинсонизм-деменция. Так, мутация на 9-й хромосоме (ген C9ORF72) может быть причиной сочетания ЛВД с БАС. Помимо клиники ЛВД и БАС у таких больных отмечены и симптомы паркинсонизма (около 30%). Комбинация ЛВД-паркинсонизм может быть также вызвана дефектом гена програнулина на 17-й хромосоме (паркинсонизм выявляется примерно у половины больных с этой мутацией). Симптоматика паркинсонизма наиболее часто представлена при поведенческой форме ЛВД и в подавляющем большинстве случаев имеет акинетико-ригидный характер [3].

Аграмматическая форма первичной прогрессирующей афазии (ППА) характеризуется снижением речевой активности, запинками и собственно аграмматизмами – неправильным употреблением приставок, окончаний, трудностями в согласовании синтаксически сложных предложений и их частей. Постепенно речь обедняется, начинает напоминать «телеграфный» стиль, со временем развивается мутизм. МРТ головного мозга позволяет выявить атрофию лобно-височных отделов, более выраженную в левом полушарии [1].

Эта форма ППА может сочетаться с кортикобазальным синдромом. Более того, наличие хотя бы одного из экстрапирамидных синдромов отмечено более чем в 30% случаев аграмматической формы ППА. В отличие от поведенческой формы ЛВД тремор также встречается достаточно часто, причем как тремор покоя, так и постурально-кинетическое дрожание [1].

Следует учитывать, что одной из причин появления экстрапирамидных нарушений у больных БА, ДТЛ, ЛВД является применения нейролептиков для коррекции поведенческих и психотических симптомов. Характерный признак, по которому следует заподозрить лекарственный паркинсонизм – наличие, наряду с акинетико-ригидным синдромом, насильственных движений в виде, например, оромандибулярной дискинезии (непроизвольные жевательные и/или сосательные движения) или дистонических явлений (спастической кривошеи, окулогирных кризов), стереотипий, акатизии. Тяжелый лекарственный паркинсонизм может сопровождаться выраженной дизартрией и дисфагией.

Классический фенотип кортикобазальной дегенерации включает в себя ассиметричный паркинсонизм, дистонию, миоклонию, постурально-кинетический тремор, апраксию, синдром «чужой руки». Аналогичный симптомокомплекс может быть также проявлением ПНП, ЛВД и БА и обозначается как кортикобазальный синдром (КБС). Таким образом, клиническая манифестация КБС возможна на фоне развивающейся деменции (в рамках ЛВД и БА), либо первично двигательных нарушений (ПНП, КБД). В диагностике КБД также помогают данные нейровизуализации, как правило, выявляющие ассиметричную атрофию височно-теменных отделов. Формы расстройств движения при нейродегенерациях, первично проявляющихся деменцией, представлены в таблице.

У больных деменцией нередко приходится встречаться с неправильной оценкой двигательных нарушений. Проявления гипокинезии могут имитировать кататония, апатия или апраксия (идеомоторная или идеаторная). Из-за нарушения правильной последовательности и пространственной координации движений создается ощущение моторной неловкости или замедленности движений.

Таблица. Формы расстройств движения при нейродегенерациях, первично проявляющихся деменцией.

Дементирующие заболевания/расстройства движений	Паркинсонизм	Дистония	Хорея	Миоклония	Дисбазия	Другие
Болезнь Альцгеймера	+	-	-	+/-	+	Тетраплегия со сгибательной контрактурой
Деменция с тельцами Леви	++	+*	-	+	+	Психомоторное возбуждение во сне с БДГ
Лобновисочная деменция	+/-	-	-	-	+	БАС
Первичная прогрессирующая афазия	+/-	-	-	-	-	Апраксия речи, оральная апраксия
Кортикобазальный синдром	++	+	-	+	+	Идеомоторная апраксия
Болезнь Крейтцфельдта–Якоба	++	+/-	+/-	++	++	Атаксия, псевдобульбарный синдром, акинетический мутизм

Примечание: +/- частота менее 10%, + частота 10–30%, ++ частота более 30%, \*дистония часто имеет орофациальный характер.

Ригидность у больных деменцией может имитировать феномен паратонии. В основе паратонии, которую связывают с дисфункцией лобных долей, лежит непроизвольное сопротивление больного пассивным движениям. Поэтому повышение тонуса при паратонии, в отличие от ригидности, имеет непостоянный характер и зависит от направления движений и прикладывания силы. Паратония часто выявляется с обеих сторон и не имеет асимметрии, часто присущей паркинсонизму [2].

#### Литература

1. Васенина Е.Е., Левин О.С. Первичные прогрессирующие афазии. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2014; 2: 3–12.
2. Гаврилова С.И., Левин О.С., Жданцева Л.В. Неврологические нарушения при болезни Альцгеймера. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2010; 7: 4–8.
3. Merello M., Starkstein S.E. (eds). Movement disorders in dementias. London: Springer-Verlag, 2014.

# Токсическое поражение базальных ядер: диагностика и лечение

*П. Таба (Pille Tabla)*

*Университет Тарту (Эстония)*

Токсическое поражение базальных ядер может быть связано с действием большого числа нейротоксичных субстанций, включая металлы, запрещённые наркотические вещества, органические растворители, окись углерода (угарный газ) и пр. Двигательные расстройства при этом могут проявляться в виде вторичного паркинсонизма или целого ряда гиперкинетических нарушений.

## Металлы

*Марганец* (Mn) является микроэлементом и содержится в тканях организма человека, однако его избыточное поступление извне приводит к развитию хронической интоксикации, что проявляется брадикинезией и мышечной ригидностью, характерной дистонической «петушиной походкой», падениями и нарушениями речи. При этом состоянии описаны также дистония мышц лица и конечностей, когнитивные и поведенческие расстройства. Наиболее частой причиной отравления марганцем у человека является профессиональная вредность — вдыхание его при работе в шахтах, контакт на плавильном производстве, при сварочных работах, а также при производстве стали, аккумуляторов, бактерицидных веществ, бензина и на водоочистных предприятиях. Отравление марганцем может развиваться не только в связи с профессиональной деятельностью, но и, например, при длительном нахождении на парентеральном питании, при хронической почечной недостаточности с необходимостью систематического проведения гемодиализа, острой или хронической печёночной недостаточности, употреблении загрязнённой воды или у пациентов с хроническим дефицитом железа, т.к. это состояние сопровождается повышением абсорбции марганца в желудке. Концентрация марганца в крови отражает текущую экспозицию этого металла в организме человека. В случае повышенной экспозиции марганца при МРТ головного мозга отмечается повышение интенсивности сигнала на T1-взвешенных изображениях от базальных ядер. Развивающийся вследствие марганцевой интоксикации паркинсонизм не чувствителен к терапии леводопой, однако эффективным может быть применение хелатирующих лекарственных препаратов, например, кальциевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (CaNa<sub>2</sub>EDTA). Паркинсонизм, вызванный марганцевой интоксикацией, может прогрессировать даже спустя несколько лет после прекращения экспозиции этого металла.

Употребление «кустарно» произведённого наркотического препарата, содержащего психостимулятор **меткатинон**, является серьёзной социальной проблемой в некоторых восточноевропейских странах. Этот вводимый внутривенно наркотик изготавливается с использованием противокашлевых препаратов на основе псевдоэфедрина, **перманганата калия** и уксуса. К характерным клиническим проявлениям развивающейся вследствие этого марганцевой интоксикации относятся паркинсонизм с ранним появлением падений, выраженная дизартрия, тяжёлая дистония конечностей и постуральные нарушения, которые манифестируют в течение нескольких месяцев

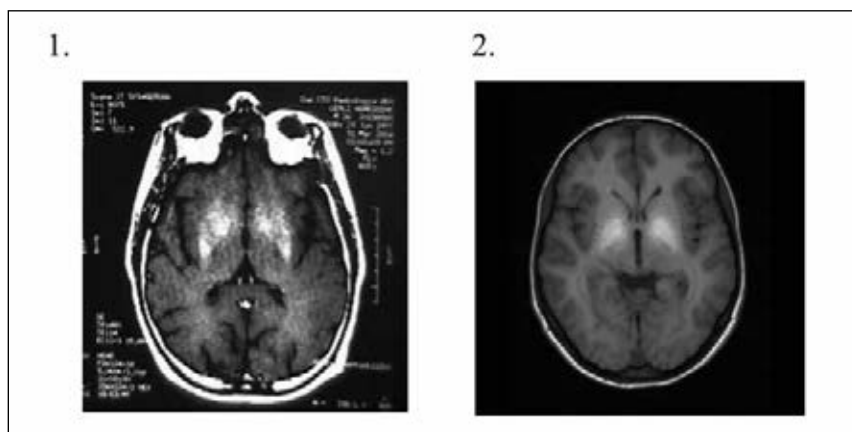


Рисунок 1. МРТ головного мозга при марганцевой интоксикации: у сварщика (1) и вследствие употребления меткатинона (2).

экспозиции марганца. У лиц, употребляющих этот наркотик, повышается содержание марганца в сыворотке и волосах, а при МРТ головного мозга нередко выявляется симметричное повышение интенсивности сигнала на T2-взвешенных изображениях от бледного шара и чёрной субстанции. Применение традиционных противопаркинсонических препаратов неэффективно; более того, симптоматика может нарастать даже после прекращения употребления наркотика. При приготовлении экстракта из листьев коки также применяется перманганат калия, что представляет двойную опасность — как в контексте марганцевой интоксикации, так и в свете употребления содержащегося в экстракте кокаина.

Отравление *ртутью* известно ещё со времён средневековья — этот элемент использовался для очищения благородных металлов от примесей и для золочения на огне. Нитрат ртути использовался в XIX веке в производстве фетра, в связи с чем был описан так называемый «тремор шляпников», или синдром Безумного шляпника, характеризующийся тремором, атаксией, психотическими расстройствами и тревогой, а также стоматитом и диареей. Отравление ртутью описано также у людей, изготавливающих зеркала и термометры, у химиков и рудокопов.

Отравление органической метилртутью впервые было описано в Японии в районе залива Минамата в 1956 году. Болезнь Минамата характеризовалась атаксией, тремором, нарушением походки, мышечной слабостью, дизартрией и зрительными нарушениями вследствие токсического действия метилртути, которая поступала вместе с морепродуктами (в них она накапливалась по мере повышения положения организма в пищевой цепочке), вылавливаемыми недалеко от завода по производству ацетальдегида и ацетилена. Другой случай массового отравления случился в Ираке в 1971 году, когда обработанное ртуть-содержащим фунгицидным средством зерно было импортировано как посевной материал и использовалось для изготовления продуктов питания.

### Запрещённые наркотические вещества

1-метил-4-фенил-1,2,5,6-тетрагидропиридин (МФТП) является побочным продуктом синтеза аналога меперидина со свойствами, близкими к таковым у героина. Употребление этого вещества сопровождается развитием паркинсонизма с мышечной ригидностью, гипокинезией, нарушениями походки и галлюцинациями. Применение леводопы или агонистов дофаминовых рецепторов приводит к клиническому улучшению, однако характеризуется ранним развитием нежелательных явлений, таких как дискинезии и периоды «включения-выключения». По данным ПЭТ с флюородопой [<sup>18</sup>F], употребление МФТП приводит к селективной гибели клеток чёрной субстанции и дофаминергическому дефициту в системе хвостатого ядра и скорлупы. Открытие этого нейротоксина привело к созданию животной модели паркинсонизма, значимой для исследования противопаркинсонических препаратов на нечеловекообразных приматах и мышах.

*Амфетамин и его производные* (метамфетамин, метилendioксиметамфетамин = МДМА = экстази, метилфенидат, меткатинон, а также вещества, выделяющиеся при жевании листьев ката) являются наиболее часто употребляемыми соединениями и представляют тяжёлую социальную проблему во многих странах. Эти вещества являются нейротоксичными и могут приводить к ультраструктурным и молекулярным повреждениям, схожим с изменениями в базальных ядрах при нейродегенеративных заболеваниях. Чаще всего амфетамин и его производные могут вызывать хорею, реже — миоклонии. Нередко также могут наблюдаться стереотипии (жевательные движения, покусывание губ, скрежетание зубами) и пандинг (бесцельные повторяющиеся манипуляции с различными предметами — прим. перевод.).

ПЭТ-исследование с применением [<sup>11</sup>C] WIN 35,428 (2-β-карбометокси-3-β-4-фторфенилтропан — блокатор пресинаптического переносчика дофамина, приводящий к ингибированию обратного захвата последнего — прим. перевод.) показало значительное уменьшение содержания переносчика дофамина в хвостатом ядре и скорлупе у лиц, употребляющих метамфетамин и меткатинон. Это дало основание предполагать, что применение психостимуляторов может повышать риск развития паркинсонизма.

*Метилфенидат* относится к психостимуляторам и применяется для лечения синдрома дефицита внимания и нарколепсии; фармакодинамика этого вещества обуславливает случаи злоупотребления им. Описаны случаи развития хореиформных насильственных движений и дискинезий в конечностях, лицевой и оромандибулярной мускулатуре на фоне употребления метилфенидата.

Употребление *кокаина* может вызывать хореиформные движения в конечностях, беспокойное состояние или акатизию в сочетании с дискинезиями в лицевой и оромандибулярной мускулатуре; такое состояние обозначается как крэк-пляска, или кокаиновая пляска (*crack dancing*) — транзитное состояние, длящееся от 2 до 6 дней. Применение кокаина приводит к развитию широкого спектра двигательных расстройств, включая дистонию, тики, опсоклонус-миоклонус, хореиформные гиперкинезы, тремор и стереотипии, например, пандинг. При острой интоксикации описаны также случаи развития злокачественного нейролептического синдрома и делирия; случаи возникновения паркинсонизма наблюдались спустя три месяца после прекращения употребления этого наркотика.

Передозировка *героина* при его внутривенном или интраназальном введении может приводить к развитию комы, угнетению дыхания и ишемии головного мозга, что может сопровождаться образованием инфарктов в области бледного шара и зон смежного кровоснабжения; в клинической картине при этом могут наблюдаться когнитивные нарушения, окулогирные кризы, тремор, мышечная ригидность, миоклонии, дистония, баллизм и атаксия.

Вдыхание *пиролизата героина* (т.н. «погоня за драконом», или вдыхание паров героина через трубочку – прим. перевод.) может являться причиной губчатой энцефалопатии, сопровождающейся атаксией, апатией и помрачением сознания; могут также развиваться миоклонии, хорея, паразитизм и псевдобульбарный синдром. Редко на поздних стадиях может наблюдаться паркинсонизм.

*Метадон* является синтетическим опиоидом, зарегистрированным аналогом героина, который применяется у пациентов с хронической болью вследствие доброкачественных причин. При применении метадона описаны лишь редкие дозозависимые нежелательные явления в виде хореоформных гиперкинезов с вовлечением верхних конечностей и туловища, нарушений ходьбы и речи, баллизма (редко). Меперидин (петидин) также является опиоидом, при применении которого могут развиваться тремор, миоклонии, агитация, делирий, галлюцинации и эпилептические приступы. Описан также случай обратимого паркинсонизма вследствие применения меперидина во время хирургической операции.

*Гамма-гидроксимасляная кислота* (ГОМК) относится к агонистам ГАМК-рецепторов и ранее применялась для общей анестезии, а в настоящее время – для лечения нарколепсии. ГОМК доступна в продаже в ряде стран как растворитель, но в большинстве государств она относится к лёгким (т.н. «клубным» – прим. перевод.) наркотикам и запрещена к употреблению. Передозировка ГОМК может приводить к развитию миоклоний, эпилептических приступов, а при приёме с алкоголем – и галлюцинаций.

Ароматический углеводород *толуол* широко используется в качестве растворителя, однако ввиду своих опьяняющих свойств он также применяется как наркотик, вдыхаемый с помощью пакета. При спорадическом вдыхании толуола отмечается эйфория, но при постоянных его ингаляциях описано развитие атаксии, тремора и хореоформных гиперкинезов.

### Органические растворители

*Трихлорэтилен* – хлорированный углеводород, применяемый в промышленности как растворитель, а также в анестезиологии для анестезии. Нейротоксичное действие трихлорэтилена было описано на примере развития паркинсонизма у работников завода, которые в течение длительного периода времени находились в контакте с этим веществом, как вдыхая его, так и работая с металлическими деталями, смоченными в трихлорэтилене.

*Нефть* является естественной смесью различных углеводородов и иных органических соединений. Данные о том, что паркинсонизм может развиваться вследствие случайного проглатывания отходов переработки нефти, свидетельствуют, что подобные токсичные вещества могут содержаться и в других широко используемых нефтяных продуктах. Бензин получается из нефти путём её фракционной перегонки. Вдыхание паров бензина может вызывать поведенческие нарушения (в т.ч. эйфорию и агрессивное поведение), галлюцинации, делирий, нарушения ходьбы и речи, хореоформные гиперкинезы, миоклонии, тремор и атаксию.

Хроническая интоксикация *дисульфидом углерода* (CS<sub>2</sub>, сероуглерод) может вызывать повреждение центральной нервной системы, сопровождаемое когнитивными нарушениями, эмоциональной лабильностью, симптомами паркинсонизма, мозжечковыми нарушениями и острыми инсультподобными эпизодами. При МРТ головного мозга выявляется диффузный гиперинтенсивный сигнал от подкоркового белого вещества, базальных ядер и ствола мозга. «Сероуглеродный психоз» описан как наиболее частое заболевание вследствие работы на производстве по изготовлению резины и вискозы.

### Пестициды

Наличие связи между воздействием пестицидов и развитием паркинсонизма активно обсуждается по итогам проводимых нейроэпидемиологических исследований. Использование фосфорорганических и хлорорганических соединений очень редко ассоциировалось с развитием двигательных нарушений.

### Природные токсины

Некоторые растения содержат в себе галлюциногенные вещества, схожие по структуре с алкалоидами спорыньи и повышающие дофаминергическую активность.

Кактус *нейом* (*Lophophora williamsii*) богат мескалином, обладающим галлюциногенным действием, в связи с чем это растение используется в религиозных обрядах в Мексике и других странах. Однако злоупотребление мескалином-содержащим кактусом может быть причиной холинолитического синдрома, сопровождающегося дискинезиями и хореическим гиперкинезом.

*Цветок «ангельские трубы» (род Datura; бругмансия древовидная – прим. перевод.)* содержит тропановые алкалоиды; употребление в пищу семян или отвара из этого растения может вызывать рвоту, нарушения зрения и речи, галлюцинации, ажитацию и состояние изменённого сознания; реже развиваются хореоформные гиперкинезы, баллизм, атаксия и эпилептические приступы.

*Кава-кава (Piper methysticum, перец опьяняющий – прим. перевод.)* богата кавапиронами и применяется как церемониальный напиток в южно-тихоокеанском регионе и на севере Австралии. К нежелательным явлениям её употребления относятся поражение печени, снижение массы тела, изменение формулы крови, сыпь, эпилептические приступы, хореоатетоз, дистония и паркинсонизм.

### Прочие токсичные вещества

Токсическое действие *оксида углерода (СО)* связано в основном с уменьшением переноса кислорода гемоглобином. Отравление может произойти вследствие работающего в закрытом помещении транспортного средства, неправильного использования кухонной плиты или неисправного подтекающего обогревателя. При отравлении окисью углерода описаны паркинсонизм в сочетании с когнитивными нарушениями и поведенческими расстройствами, а также хорея, дистония, атетоз и тремор. Синдром паркинсонизма характеризуется наличием гипокинезии, мышечной ригидности, гипомимии, постуральных расстройств и нарушений ходьбы, которые развиваются, как правило, спустя около одного месяца после эпизода отравления окисью углерода (в некоторых случаях – спустя 6 месяцев). Эффективность леводопы при этом крайне низка, однако в течение одного года у большинства пациентов происходит самопроизвольное выздоровление. При КТ-исследовании в бледном шаре и белом веществе головного мозга могут выявляться очаги пониженной плотности.

Отравление *метанолом* (метиловым спиртом) может произойти путём его вдыхания, контакта с кожей или, что происходит наиболее часто при его употреблении внутрь. Это крайне токсичный яд, вызывающий помрачение сознания, тошноту, атаксию и зрительные нарушения; впоследствии к этим симптомам могут присоединиться паркинсонизм или дистония. Схожая клиническая картина с паркинсонизмом может развиваться при проглатывании антифриза этиленгликоля.

*Цианиды* могут оказывать своё токсическое действие при их проглатывании, парентеральном введении или вдыхании; цианистый калий использовался при попытках самоубийства. Уровень смертности при остром отравлении составляет 95%. В случае выживания в течение нескольких дней развивается паркинсонизм, сопровождающийся нарушениями ходьбы, гипокинезией, мышечной ригидностью, гипофонией, гипомимией в сочетании с дистонией и небольшим тремором, нечувствительными к терапии леводопой.

### Заключение

Двигательные нарушения вследствие токсического воздействия на нервную систему встречаются относительно редко, однако при этом важно уметь распознавать их на ранних этапах, т.к. целый ряд осложнений при своевременном вмешательстве может быть смягчён или предотвращён.

*Перевод с англ. Ю.А. Селиверстова.*

#### Литература

1. Bowman A.B., Kwakye G.F., Hernández E.H., Aschner M. Role of manganese in neurodegenerative diseases. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2011; 25: 191-203.
2. Brent J., Schaeffer T.H. Systematic review of parkinsonian syndromes in short- and long-term survivors of paraquat poisoning. *J. Occup. Environ. Med.* 2011; 53: 1332-1338.
3. Brust J.C.M. Substance abuse and movement disorders. *Mov. Disord.* 2010; 25: 2010-2020.
4. Caudle W.M., Guillot T.S., Lazo C.R., Miller G.W. Industrial toxicants and Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 2012; 33: 178-188.
5. Cersosimo M.G., Koller W.C. The diagnosis of manganese-induced parkinsonism. *Neurotoxicology* 2006; 27: 340-346.
6. Choi I.S. Parkinsonism after carbon monoxide poisoning. *Eur. Neurol.* 2002; 48: 30-33.
7. Di Filippo M., Tambasco N., Muzi G. et al. Parkinsonism and cognitive impairment following chronic exposure to potassium cyanide. *Mov. Disord.* 2008; 23: 468-470.
8. Espay A.J. Toxic movement disorders: The approach to the patient with a movement disorder of toxic origin. *Clin. Neurotoxicol.* 2009; 98: 115-130.
9. Eto K. Minamata disease. *Neuropathology* 2000; 20: S14-S19.
10. Fox D.A., Garndjean P., de Groot D., Paule M.G. Developmental origins of adult diseases and neurotoxicity: Epidemiological and experimental studies. *Neurotoxicology* 2012; 33: doi:10.1016/j.neuro.2012.12.016.
11. Herrero Hernandez E., Discalzi G. et al. Follow-up of patients affected by manganese-induced Parkinsonism after treatment with CaNa2EDTA. *Neurotoxicology* 2006; 27: 333-339.
12. Iacovelli L., Fulceri F., De Blasi A. et al. The neurotoxicity of amphetamines: Bridging drugs of abuse and neurodegenerative disorders. *Exp. Neurol.* 2006; 201: 24-31.
13. Kamath S., Bajaj N. Crack dancing in the United Kingdom: apropos a video case presentation. *Mov. Disord.* 2007; 22: 1190-1191.
14. Langston J.W., Ballard P. Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science* 1983; 219: 979-980.
15. Lucchini R.G., Riva M.A., Sironi V.A., Porro A. Torvis oculis: Occupational roots of behavioural neurotoxicology in the last two centuries and beyond. *Neurotoxicology* 2012; 33: doi:10.1016/j.neuro.2012.01.006.
16. Miyasaki J.M. Chorea caused by toxins. *Handb. Clin. Neurol.* 2011; 100: 335-346.
17. Sikk K., Haldre S., Aquilonius S.M. et al. Manganese-induced parkinsonism in methcathinone abusers: bio-markers of exposure and follow-up. *Eur. J. Neurol.* 2013; 20: 915-920.
18. Snead O.C., Gibson K.M.  $\gamma$ -Hydroxybutyric acid. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 2721-2732.
19. Taba P. Metals and movement disorders. *Curr Opin. Neurol.* 2013; 26: 435-441.

# Нейродегенерации с накоплением железа в мозге: юношеские и взрослые формы

Г.Е. Руденская, Е.Ю. Захарова

Медико-генетический научный центр (Москва)

Нейродегенерации с накоплением железа в мозге (ННЖМ; в международной литературе NBIA: Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation) – гетерогенная группа редких прогрессирующих болезней ЦНС с выраженным накоплением железа в базальных ганглиях, дающим характерную картину при нейровизуализации. По биохимической классификации ННЖМ принадлежат к нарушениям обмена металлов, клинически их чаще относят к болезням с поражением экстрапирамидной системы, хотя экстрапирамидные расстройства не всегда являются ведущими. В большей или меньшей степени типичны также пирамидные симптомы, дизартрия, атаксия, атрофия зрительных нервов (АЗН) и пигментная дегенерация сетчатки, когнитивные и психические нарушения. Долгое время единственной дифференцированной ННЖМ была болезнь Галлервордена–Шпатца (ННЖМ-1, PKAN). Благодаря развитию методов нейровизуализации и молекулярной генетики в последнее десятилетие выделен ряд других ННЖМ (таблица), хотя значительная часть случаев не расшифрована на молекулярном уровне.

Все ННЖМ, кроме FANN и описанной в 2014 году ННЖМ-6, так или иначе ассоциированы с юношеским или взрослым возрастом: ННЖМ-1 и ННЖМ-2 обычно начинаются в детстве, но имеют поздние варианты и фенотипы; ННЖМ-4 чаще манифестирует в подростковом возрасте; ННЖМ-3 и ацерулоплазминемия – «взрослые» формы; болезнь Куфор-Ракеб – юношеская; при ННЖМ-5 и болезни Вудхауса–Сакати умственная отсталость является ранней, но неврологические симптомы присоединяются гораздо позже. Ориентировочная частота ННЖМ составляет 1–3х10<sup>6</sup> чел. Почти все ННЖМ имеют аутосомно-рецессивное (АР) наследование, кроме ННЖМ-3 и ВРАН с аутосомно-доминантным (АД) и X-сцепленным доминантным (ХД) наследованием, соответственно. Биохимическими методами ННЖМ не диагностируются, за исключением ацерулоплазминемии и частично ННЖМ-3. Анализ ДНК – единственный метод уточнения диагноза и генетической профилактики в семьях больных. На долабораторном этапе главная диагностическая роль принадлежит МРТ.

**ННЖМ-1 (PKAN, болезнь Галлервордена–Шпатца)**, OMIM 234200 (номер по каталогу *Online Mendelian Inheritance in Man*), – самая частая ННЖМ, описанная в еще в 1922 г. В последние годы от эпонима отказываются прежде всего по морально-этическим причинам: оба немецких ученых активно сотрудничали с нацистским режимом. В 2001 г. установлена связь ННЖМ-1 с геном PANK2. Ген кодирует пантотенаткиназу 2, которая катализирует фосфорилирование пантотената (вит. В5) в фосфопантотенат, осуществляя начальный этап регуляции биосинтеза коэнзима А. Описаны более 130 разнообразных мутаций, располагающихся во всех экзонах генах, но две миссенс-мутации (p.Gly411Arg и p.Thr418Met) являются частыми и обнаруживаются повсеместно примерно в трети случаев, что облегчает практическую ДНК-диагностику. Другие мутации PANK2 регистрируют в единичных или немногочисленных семьях.

ННЖМ-1, подтвержденная анализом ДНК, составляет 35–55% в структуре ННЖМ (с учетом молекулярно нерасшифрованных случаев) [11, 15, 18, 34]. Около 90% случаев приходится на «классическую» форму с началом на 1-м десятилетии, чаще в 5–7 лет (к ней относятся и наши наблюдения ННЖМ-1). Наряду с этим известным фенотипом описаны атипичные поздние и «промежуточные» варианты [2, 27, 44, 46]. Общими отличиями атипичных форм являются: начало на 3–4-м десятилетиях и позже; меньшая выраженность двигательных нарушений, ведущим из которых может быть паркинсонизм; различные психические расстройства, иногда опережающие двигательные нарушения; более редкое вовлечение зрения; медленное прогрессирование с утратой ходьбы через 15–40 лет после начала. «Промежуточными» названы формы с ранним началом и медленным течением либо с началом на 2-м десятилетии, но быстрой утратой двигательных функций [35]. У нескольких взрослых больных имели место локальные гиперкинезы. Описаны случаи с картиной «чистого» паркинсонизма [27, 44]. Болезнь у мужчины 36 лет включала прогрессирующую дизартрию, атрофию языка, ЭМГ-признаки поражения бульбарных мотонейронов и расценивалась как БАС; МРТ-картина ННЖМ-1 появилась спустя годы [46]. Описано начало ННЖМ-1 в юношеском и взрослом возрасте с психических расстройств, даже с острого психоза; возможен генерализованный тик, сходный с синдромом Туретта. При этом деменция может отсутствовать в течение многих лет. Эти описания – все с типичной картиной МРТ и мутациями PANK2 – иллюстрируют клиническое разнообразие поздней ННЖМ-1. Четких гено-фенотипических корреляций нет, но возможна связь некоторых мутаций с более «мягкими» фенотипами [2, 14, 18, 40].



МРТ при ННЖМ-1 демонстрирует избирательное отложение железа в бледном шаре и черной субстанции, причем снижение интенсивности Т2-сигнала с них сочетается с повышенной интенсивностью сигнала с передне-медиальной части бледного шара, что дает характерную картину, названную «глазом тигра»: очаг гиперинтенсивности в центре гипоинтенсивного очага. «Глаз тигра» высокоспецифичен, но не патогномоничен для ННЖМ-1: описан у отдельных больных с другими формами [2, 10, 15, 19, 22]. С другой стороны, есть редкие случаи ННЖМ-1 без «глаза тигра». МРТ в режиме Т2 при всех ННЖМ гораздо информативнее, чем в режиме Т1, в частности, для раннего выявления изменений, но режим Т1 помогает дифференцировать очаги накопления железа с кальцинатами и некоторыми другими процессами. Изменения МРТ могут опережать клинические симптомы, но могут развиваться значительно позже, что затрудняет раннюю диагностику. МРТ при типичной и атипичных ННЖМ-1 не различается. Биохимические показатели всегда нормальны. В ряде патоморфологических работ прошлых лет выявлены тельца Леви, но к этим «домолекулярным» данным надо относиться осторожно в плане точности диагноза: в случаях с мутациями-и *PANK2* телец Леви не находят [40].

Как особый фенотип выделен АР синдром HARP (гипопребеталипопротеинемия, акантоцитоз, пигментная дегенерация сетчатки, паллидарная дегенерация), OMIM 607236, описанный в начале 1990-х годов у 2 неродственных женщин. Одна болела с детства, другая с 16 лет, кроме картины ННЖМ-1 имелись акантоцитоз и нарушения липидного обмена; позже у больных нашли мутации *PANK2*. Новых описаний не появилось.

**ННЖМ-2 (PLAN)**, OMIM 256600, – вторая и по условной нумерации, и по частоте. В 2006 г. была описана инбредная семья с ранней ННЖМ, обусловленной мутацией гена *PLA2G6* (PhosphoLipaseA2, Group 6). В 2007 г. выяснилось, что ген ответственен за большинство случаев младенческой нейроаксональной дегенерации (болезни Зейтельбергера), клинически известной с 1950-х гг., был описан ряд сходных детских форм [32]. Ген кодирует белок, участвующий в запуске синтеза свободных жирных кислот и лизофосфолипидов. Мы диагностировали 4 случая ранней ННЖМ-2.

Ген *PLA2G6* ответственен также за АР синдром дистонии–паркинсонизма (паркинсонизм-14). Первые случаи из Индии и Пакистана [33] дополнились наблюдениями из других стран [12, 23, 26, 45, 47]. Болезнь чаще начинается на 3-м десятилетии и быстро прогрессирует. Паркинсонизм, проявляющийся тремором, ригидностью, брадикинезией, хорошо лечится препаратами Л-ДОФА, но у части больных эффект недолгосрочен [23]. Другие признаки – дистония, пирамидные симптомы, глазодвигательные, когнитивные и психические расстройства, однако один больной, болевший с 37 лет, имел картину «чистого» ДОФА-чувствительного паркинсонизма [45].

МРТ-картина ранней ННЖМ-2 характеризуется накоплением железа в бледном шаре (без «глаза тигра») и в меньшей степени в черной субстанции, часто обнаруживается атрофия мозжечка. При паркинсонизме-14 картина МРТ более разнообразна: накопление железа визуализируется далеко не всегда, возможны атрофия лобно-височная долей (но не мозжечка), поражение белого вещества и даже нормальная МРТ [33]. Помимо отсутствия морфологической основы «глаза тигра», патоморфологическим отличием ННЖМ-2 от ННЖМ-1 является наличие телец Леви, что сближает ННЖМ-2 с идиопатическим паркинсонизмом; аналог телец Леви находят и у мышей с экспериментальной моделью ранней ННЖМ-2 [40].

**ННЖМ-3 (нейроферритинопатия)**, OMIM 606159, – АД форма с поздним началом. В 2011 г. болезнь описали в нескольких семьях из Уэльса, происходивших из одного старинного рода, и идентифицировали ген *FTL* [32]. Болезнь описана во многих странах [5, 21, 30,31], но является редкой: менее 1% в структуре ННЖМ; Уэльс – единственный очаг накопления. Ген *FTL* кодирует белок легкой цепи ферритина, при ННЖМ-3 описано всего 7 мутаций, одна из которых, вставка 460insA, является самой частой: с ней связано 80% всех случаев, в том числе, уэльские. Пенетрантность мутаций полная (с учетом возрастозависимости). Средний возраст начала 40 лет с большим разбросом: 15–65 лет. Описаны значительные внутрисемейные различия: во французской семье с 7 больными возраст начала колебался от 28 до 54 лет [5]. В японской семье тремор появился у матери уже в 10 лет, у сына – в 15 лет, но другие симптомы у обоих присоединились после 35 лет [30]. В клинической картине ННЖМ-3 преобладают экстрапирамидные расстройства: хореические гиперкинезы, дистония, брадикинезия, оролингвальная дискинезия, часто асимметричные; в зависимости от их вида болезнь может иметь сходство с болезнью Гентингтона или паркинсонизмом; характерны дизартрия, дисфония; пирамидная система чаще не страдает, атаксия описана в единичных случаях [5]. Больные расторможены, эмоционально лабильны; легкие когнитивные расстройства можно выявить при целенаправленном обследовании уже в начале болезни, на поздних стадиях они становятся явными, но не достигают такой степени, как при болезни Гентингтона.

При МРТ обнаруживают очаги отложения железа в хвостатом ядре, бледном шаре, скорлупе, в поздних стадиях – также кистозные изменения базальных ганглиев, двусторонний некроз бледного шара и атрофия коры. Изменения МРТ могут задолго предшествовать клиническим симптомам, постепенно нарастая и распространяясь.

Биохимическая диагностика имеет ограниченное значение: уровень ферритина в сыворотке гормонозависим и снижен только у мужчин и у женщин в постменопаузе.

**ННЖМ-4 (MPAN)**, OMIM 614298, выделена в 2011 году. Hartig и соавт. [15] обследовали 24 польские семьи с МРТ-картиной ННЖМ и предварительно исключенными мутациями *PANK2*, *PLA2G6*, *FTL* и *CP*. В одной из семей с 3 больными провели картирование по гомозиготности и секвенирование гена-кандидата, которым оказался ген *C19orf12*. Больные оказались гомозиготами по мутации с.204–\_214del11 (Gly69ArgfsX10). Эта мутация найдена в 15 других семьях группы в состоянии гомозиготности или компаунд-гетерозиготности с миссенс-мутациями; в 3 семьях выявлена гомозиготность или компаунд-гетерозиготность по миссенс-мутациям. За короткое время появились описания ННЖМ-4 в семьях самой разной этнической принадлежности [6–9, 18, 19, 34, 42, 43]; мы диагностировали 3 случая у русских больных [1]. Доля ННЖМ-4 в общей структуре ННМЖ оценивается по-разному: если в польской выборке она составила 37% семей [15] и столько же в небольшой иранской [7], то в итальянской группе семей [34] и в международном регистре [18] – всего 3–4%. Во всяком случае, ННЖМ-4 не является большой редкостью. Ген *C19orf12* принадлежит к генам open reading frame (открытая рамка считывания), его небольшие размеры (менее 17 т.п.н.) облегчают ДНК-диагностику. Белок с19orf12, две изоформы которого кодирует ген, локализован в митохондриальной мембране клеток мозга, крови, адипоцитов; предположительно он участвует в биогенезе жирных кислот и распаде ряда аминокислот. У больных белок отсутствует. В мышечном биоптате больных находят тонкие признаки патологии митохондрий, указывающие на их роль в патогенезе [15, 18]. Первая из найденных мутаций Gly69ArgfsX10 остается самой частой и обнаруживается в большинстве семей восточноевропейского происхождения, чаще в гомозиготном состоянии [18,43]; эта мутация найдена и у наших больных: у двоих в гомозиготном состоянии, у одной в гетерозиготном [1]. Другие мутации найдены в единичных семьях, но мутация р.Thr11Met описана неоднократно в семьях разных национальностей [6–8, 15, 43]; очевидно, она является второй по частоте без этнической избирательности. Почти во всех случаях найдены обе аллельные мутации, кроме 5 семей, где вторую мутацию не обнаружили [18, 34], причем родословная одной из них не исключала АД наследование. Вторая мутация не найдена у одной из наших больных, имевшей и другие атипичные особенности [1].

Основные представления о клинической картине ННМЖ-4 сложились при анализе первой группы польских больных от 11 до 31 года [15]. Возраст начала варьировал от 4 до 21 года, более 60% заболели на втором десятилетии; в одном из семейных случаев разница в возрасте начала у родственников достигала 10 лет. Первыми признаками чаще были дизартрия и нарушения ходьбы, в дальнейшем преобладали пирамидные симптомы (особенно) и экстрапирамидные нарушения: ДОФА-резистентные дистония (оромандибулярная или генерализованная) и паркинсонизм. Взрослые больные чаще утрачивали ходьбу на 3-м десятилетии. У большинства имелась АЗН, не ведущая к слепоте. Когнитивные расстройства были умеренными; негрубые расстройства психики имелись лишь у 6 больных. Авторы заключили, что ННМЖ-4 отличается от «классической» ННМЖ-1 более поздним началом, более медленным течением, менее выраженными нарушениями интеллекта и психики, преобладанием пирамидных симптомов над экстрапирамидными; неожиданной стала высокая частота аксональной полинейропатии при ЭНМГ. В международном регистре ННМЖ-4 представлена 19 семьями с 24 больными [18]. Плюсом выборки является этническое (и мутационное) разнообразие, недостатком – неполные клинические данные о части больных. В этой группе по сравнению с польской при сходстве основных симптомов клинический спектр в среднем сдвинут в сторону большей тяжести по возрасту начала («разброс» даже шире – 4–30 лет, но средний возраст начала меньше: 11 лет) и значительно большей частоте и выраженности когнитивных и разнообразных психических расстройств; частым симптомом оказалось недержание мочи; 19 больных достигли 3–4-го десятилетий жизни с разной степенью инвалидизации.

При МРТ обнаруживаются очаги гипоинтенсивности в бледном шаре (у всех больных) и в черной субстанции (у подавляющего большинства) [15, 18]. «Глаз тигра» нехарактерен, но обнаружен у одного польского больного [15] и у обоих больных из турецкой семьи [19]. Кроме того в отдельных случаях находят атрофию коры полушарий [18] и мозжечка [18, 42]. Изменения МРТ не опережают клинические симптомы, а, напротив, появляются позже, нередко спустя годы, причем в динамике не нарастают [1, 15, 18, 34]. В ряде случаев отмечены атипичные симптомы или течение. Описано начало с АЗН, приведшей к слепоте [34]. В двух неродственных турецких семьях болезнь при начале в 25–29 лет протекала атипично быстро: двое из троих больных умерли через 1–3 года [8]. В нескольких случаях выявлена высокая активность КФК при отсутствии других симптомов миопатии [6, 7, 19, 43]. Отличия одного наблюдения – тяжелая полинейропатия (в других случаях – субклиническая) и атрофия мозжечка при МРТ [42]. У больных 17, 20 и 24 лет из двух немецких семей описан атипичный фенотип ННМЖ-4 с преобладающим поражением центральных и периферических мотонейронов (сходный с ювенильным боковым амиотрофическим склерозом) без экстрапирамидных расстройств; при МРТ кроме поражения базальных ганглиев выявлено вовлечение средних ножек мозга [6]. Представления о фенотипах, связанных с геном *C19orf12* еще больше расширились, когда оказалось, что он ответственен за AP наследственную спастическую паралигию, тип 43 (SPG43, OMIM 615043), описанную в 2010 г. в инбредной африканской семье. У сестер 19 и 17 лет кроме спастического паразеза, начавшегося соответственно в 7 и 12 лет, имелись дистальная амиотрофия (особенно

кистей) и снижение вибрационной чувствительности. Ген картировали, но тогда не идентифицировали. В 2013 г. экзомное секвенирование обнаружило в гене *C19orf12* гомозиготность по миссенс-мутации p.Ala63Pro; в возрасте 24 и 22 лет отмечено нарастание прежних симптомов, но экстрапирамидных нарушений, АЗН, когнитивных и психических расстройств не было, а МРТ, впервые проведенная одной из сестер, оказалась нормальной [24]. Ту же мутацию нашли у двух больных из бразильской семьи, особенностью у которых было отсутствие экстрапирамидных симптомов при типичной в остальном ННЖМ-4 [24].

Двое больных их польской выборки имели атипично легкое течение. У одного из них МРТ провели в 14 лет по поводу аденомы гипофиза, и картина ННЖМ стала случайной находкой, а клинически в 14 лет и 5 лет спустя имелась только неловкость тонких движений [15]. МРТ-картина ННЖМ оказалась неожиданной и в одном из наших наблюдений: у больной 35 лет с семейным синдромом Ашера (АР нейросенсорная глухота в сочетании с пигментной дегенерацией сетчатки) МРТ провели из-за головных болей (вскоре прекратившихся); при анализе ДНК найдена частая восточноевропейская мутация *C19orf12* в гетерозиготном состоянии, аллельная мутация не обнаружена; клинические симптомы ННЖМ и другие психоневрологические расстройства в 35 лет и спустя 2 года отсутствовали; у сестры, страдающей синдромом Ашера, мутация *C19orf12* не найдена, МРТ ей не проведена из-за технических противопоказаний. Двое других наших больных, девушка 19 лет и 16-летний юноша, имели типичную картину ННЖМ-4 [1].

Таким образом, клиническая картина ННЖМ-4 весьма разнообразна. Некоторые авторы связывают клинические особенности своих наблюдений с видом мутации, но гено-фенотипические корреляции четко не доказаны, разные фенотипы могут быть связаны с одной и той же мутацией [6, 15, 18, 20, 24]. Интересны два патоморфологических наблюдения ННЖМ-4 с ДНК-диагностикой *post mortem*. Больной с ранним началом и тяжелой клинической картиной с типичным набором симптомов умер в 23 года [15]. У другого больного в 30 лет ухудшилась память, затем развилась деменция, позже появился паркинсонизм, при МРТ нашли признаки ННЖМ, смерть наступила в 40 лет [18]. Кроме изменений, типичных для ННЖМ, в обоих случаях найдены тельца Леви, аксональные сфероиды и тау-положительные включения – морфологические маркеры идиопатического паркинсонизма. В связи с этим Hartig и соавт. [15] провели скрининг на мутации *C19orf12* у 676 больных паркинсонизмом и у одного из них выявили компаунд-гетерозиготность по двум мутациям. У этого больного в 25 лет был галлюцинаторный психоз, паркинсонизм (ДОФА-чувствительный) диагностирован в 49 лет; при КТ в 58 лет отмечена церебральная атрофия; для дообследования, в частности, МРТ, больной был недоступен. На возможную связь ННЖМ-4 с паркинсонизмом есть еще одно косвенное указание: у одного из больных с найденной второй мутацией *C19orf12* отец умер в 47 лет от паркинсонизма с соответствующей патоморфологической картиной [18]. Возможно, ген *C12orf19* является не только причиной ННЖМ-4, но и геном предрасположенности к «обычному» паркинсонизму и другим альфа-синуклеинопатиям [11, 40].

**ННЖМ-5 (BPAH)**, OMIM 300894, молекулярно расшифрована в 2012 году: установлена связь с геном *WDR45* [13]. Болезнь имеет редкий ХД тип наследования. Клинически ее выделили среди ННЖМ в конце 2000-х годов и назвали SENDA (Static Encephalopathy of childhood with NeuroDegeneration in Adulthood; непрогрессирующая детская энцефалопатия с нейродегенерацией во взрослом возрасте). Действительно, болезнь характеризуется выраженной ранней задержкой психоречевого (особенно) и моторного развития с ограниченной положительной динамикой до юношеского или взрослого возраста и последующим регрессом с развитием дистонии, паркинсонизма, деменции. В периоде регресса при МРТ выявляется картина ННЖМ. Болезнь встречается повсеместно, семейных случаев нет, женщины болеют гораздо чаще мужчин, но клинических межполовых различий нет. Naack и соавт. [13] идентифицировали ген *WDR45* и у 20 больных (17 женщин и 3 мужчин) многообразного этнического происхождения нашли 19 разных мутаций, возникших *de novo*. Очевидно, как при многих ХД болезнях, для большинства мужчин мутации летальны, но одинаковая тяжесть у женщин и выживших мужчин не нашла объяснения (для других ХД болезней характерна меньшая тяжесть у женщин). В следующей публикации количество больных женщин увеличилось до 20 [16]. Уточнены клинические характеристики стадий болезни: в раннем возрасте часто наблюдались также эпилепсия, спастичность, расстройства сна; развившийся паркинсонизм у всех был ДОФА-чувствительным, но быстро появлялась лекарственная дискинезия, требовавшая отмены терапии. Saitsu и соавт. [38] диагностировали ННЖМ-5 у пяти японок 28–50 лет, обнаружив 5 новых мутаций *WDR45 de novo*. Больные начали ходить в 1,5–3 года, речь отсутствовала либо были единичные слова (у одной больной – двусложные фразы). Регресс начался с 23–30 лет с деменции, у всех развились дистония и паркинсонизм (акинетико-ригидная форма), при обследовании 4 женщины были лежачими, одна передвигалась в кресле. У двух больных отмечена агрессивность, у одной беспокойство, у двух расстройств поведения не было. МРТ при ННЖМ-5 характеризуется отложением железа в черной субстанции (с «нимбом» гиперинтенсивности в режиме T1) и бледном шаре (без «глаза тигра») в сочетании с нарастающей церебральной атрофией.

Оценка вклада этой формы в структуру ННЖМ, указанная в таблице, предварительна.

**Ацерулоплазминемия.** OMIM 604290, — редкая ННЖМ, связанная с мутациями гена *СР*, кодирующего церулоплазмин. Первые клинические описания относятся к концу 1980-х — началу 1990-х гг., ген идентифицирован в 1995 г. В гене, содержащем 19 экзонов, описано около 50 мутаций, среди которых нет частых. Церулоплазмин играет важнейшую роль в мобилизации железа, и нарушение его функций ведет к накоплению железа в тканях. В отличие от других ННЖМ, при ацерулоплазминемии железо накапливается не только в головном мозге, но и во внутренних органах: печени (особенно), поджелудочной железе и других. Соответственно есть биохимические признаки: церулоплазмин в сыворотке обычно отсутствует, содержание меди и железа снижено, а уровень ферритина в разной степени повышен [28]. Болезнь встречается повсеместно без регионального накопления, начинается во взрослом возрасте, чаще в 30–50 лет. McNeill и соавт. [28]. обобщили 33 наблюдения: средний возраст больных при установлении диагноза составил 51 год с разбросом от 16 до 72 лет. Типичны когнитивные нарушения, атаксия, дизартрия, тогда как гиперкинезы, среди которых преобладают орофациальная дискинезия и блефароспазм, относительно менее характерны. Несмотря на прогрессирующее течение, самостоятельная ходьба долго сохраняется. В большинстве случаев развивается пигментная дегенерация сетчатки, часто — сахарный диабет [29]. Описаны больные — гетерозиготы по мутациям *СР*: у 3 таких сибсов болезнь проявлялась атаксией, в одном несемейном случае — постуральным тремором, в другом — хореоатетоидными гиперкинезами [28]; вместе с тем, клинические симптомы у облигатных гетерозигот — родственников больных гомозигот не зарегистрированы. При МРТ мозга накопление железа обнаруживается не только в базальных ганглиях, но и в таламусе, зубчатых ядрах, коре больших полушарий и мозжечка, при МРТ внутренних органов — в печени и поджелудочной железе, но соматической патологии, кроме нетяжелой анемии, нет.

**Болезнь Куфор–Ракеб (*Kufor-Rakeb*, паркинсонизм-9).** OMIM 606693, — редкая АР ННЖМ, клинически описанная в 1994 г. в инбредной семье из Иордании (названа по месту ее проживания). Ген *АТР13А2* идентифицировали в 2006 г. при обследовании большой чилийской семьи [37]. В дальнейшем были описаны семьи в разных популяциях, чаще инбредных [23, 39, 41]. Ген кодирует одну из лизосомных АТФ-аз, описано около 30 мутаций, частых нет. Большинство больных имеют мутации в гомозиготном состоянии, некоторые — в компаунд-гетерозиготном, несколько являются гетерозиготами.

Основной симптом — ювенильный паркинсонизм. Типично начало в 14–15 лет («разброс» от 10 до 22 лет), препараты Л-ДОФА эффективны, но рано возникают лекарственные дискинезии. Характерен пирамидный синдром, нередко глазодвигательные расстройства: вертикальный офтальмопарез, замедление саккад, окулогирные кризы. Почти всегда развиваются когнитивные нарушения, иногда до явной деменции; возможны психические расстройства (галлюцинации и др.) [23, 37, 41]. Необычна ситуация в итальянской семье: взрослый пробанд, гомозигота по мутации *АТР13А2*, болен с 10 лет, а у брата с тем же генотипом при обследовании в 31 год неврологических симптомов не было [39].

При МРТ находят очаги отложения железа в скорлупе и хвостом ядре, но у отдельных больных они отсутствуют; неспецифичные изменения — умеренная диффузная атрофия коры больших полушарий и мозжечка. Умерший больной из бельгийской семьи имел патоморфологическую картину нейронального цероид-липофусциноза [4]. Связь мутаций *АТР13А2* с нейрональным цероид-липофусцинозом показана и на модели у собак [32].

Представляют интерес больные — гетерозиготы по мутациям *АТР13А2*, известно около 10 таких случаев. АД наследование в семьях не прослеживается, общее отличие — более позднее начало (20–40 лет) и менее тяжелое течение. Такие случаи расценивают по-разному: возможно, гетерозиготное носительство мутаций или полиморфизмов гена *АТР13А2* предрасполагает к «обычному» многофакторному раннему паркинсонизму.

**Болезнь Вудхауса–Сакаати.** OMIM 241080, — редкая АР ННЖМ с вовлечением других органов: помимо экстрапирамидных симптомов она включает умственную отсталость, гипогонадизм, сахарный диабет, нейросенсорную глухоту и алопецию. Болезнь описана в 1983 г. в нескольких инбредных арабских семьях. В 2008 г. в тех же семьях идентифицирован ген *DCAF17* (другое название *C2orf37*): найдена общая мутация, накопление которой связано с эффектом основателя [3]. Затем появились наблюдения семей разного происхождения и с разными мутациями. Функция гена не выяснена. Клиническая картина вариабельна. Типична умственная отсталость с раннего детства, но возможно нормальное умственное развитие с последующим регрессом. Другие симптомы присоединяются в подростковом или молодом возрасте. Характерны дистонические и хореоформные гиперкинезы конечностей, мимические мышцы обычно не вовлечены, частый симптом — дизартрия. Интеллект больных снижен, но психические расстройства редки. Кроме алопеции возможна ранняя адонтия, оба признака важны в диагностике; у части больных есть лицевые дисморфии [32]. МРТ демонстрирует накопление железа в бледном шаре и других базальных ганглиях, а также часто поражение белого вещества.

**Лечение ННЖМ** имеет ограниченные возможности [9, 40, 48]. Как видно из описаний отдельных форм, препараты Л-ДОФА дают эффект лишь в части случаев, причем он бывает непродолжительным либо рано возникают осложнения. При фокальной дистонии используют ботулотоксин, при выраженной спастичности и дистонии — баклофен внутрь или интратекально и другие антиспастические препараты; есть опыт глубокой стимуляции

бледного шара (в основном при ННЖМ-1 с преобладанием гиперкинезов) [48]. При требующих коррекции расстройствах психики назначают психотропные препараты. Надежды на лечение комплексонами (хелатами) железа при ННЖМ и других нейродегенерациях с патогенетической ролью железа пока не нашли убедительного подтверждения, хотя эти препараты считают перспективными [17, 20, 48]. По данным II фазы испытаний деферипрона (пероральный аналог дефероксамина) при ННЖМ-1, содержание железа в бледном шаре снизилось в среднем на 30%, но значимого клинического эффекта не было [40, 48]; однако включение комплексонов в комбинированную терапию считается обоснованным [36]. Есть отдельные наблюдения эффекта дефероксамина и его пероральных препаратов (деферипрона и др.) при ацерулоплазминемии, особенно на ранних стадиях [28], но из-за редкости болезни контролируемых испытаний не было.

**Медико-генетическое консультирование** проводится по обычным принципам. Если при ранних АР формах, подтвержденных анализом ДНК, главная задача – дородовая ДНК-диагностика для потомства родителей, то у больных с поздней АР ННЖМ, чьи родители уже не планируют деторождение, установленный диагноз позволяет дать благоприятный прогноз для их детей. При ННЖМ-3 возможна дородовая и доклиническая ДНК-диагностика для потомства больных. При ННЖМ-5 больные не оставляют потомство из-за тяжести болезни, риск для других членов семьи не повышен.

**Заключение.** Несмотря на быстрый прогресс в идентификации генов ННЖМ, значительная часть случаев не расшифрована [1, 2, 10, 15, 18, 65, 78]: в международном регистре их доля составила почти 40% [18]. Механизмы действия генов, ответственных за ННЖМ, активно изучаются, тем более что это может пролить свет на патогенез и подходы к терапии ряда частых нейродегенераций. Роль железа в нейродегенеративных процессах недостаточно изучена, но известно его участие в патогенезе паркинсонизма, болезни Альцгеймера, атаксии Фридрейха, дентаторубропаллидолоуисовой дегенерации и других. Большинство генов ННЖМ не связаны прямо с обменом железа (кроме генов *FTL* и *CP*, ответственных за очень малую долю случаев) и имеют разные функции: ген *PANK2* обеспечивает первый этап регуляции синтеза коэнзима А, ген *PLA2G6* кодирует белок, участвующий в запуске синтеза свободных жирных кислот и лизофосфолипидов, ген *ATP13A2* кодирует лизосомную АТФ-азу, ген *FA2H* тоже участвует в метаболизме липидов и керамидов. Каким образом мутации этих разных генов ведут к локальному накоплению железа, пока не выяснено. Одна из теорий – митохондриальная дисфункция: гены *PANK2*, *PLA2G6*, *C19orf12*, *FTL*, *COASY* кодируют митохондриальные белки [20, 25, 40]. Митохондриальная локализация этих белков, иммуногистоморфологические данные (тельца Леви и другие маркеры идиопатического паркинсонизма при ННЖМ-2, ННЖМ-4, болезни Куфор–Ракеб), клиническая картина паркинсонизма при ряде ННЖМ указывают на общие патогенетические звенья с частыми нейродегенерациями, что может помочь в разработке новых подходов к лечению.

Таблица. Нейродегенерации с накоплением железа в мозге (ННЖМ).

Название (синонимы)	Ген	Локус	Наследование	Доля среди ННЖМ*
ННЖМ-1 (PKAN, болезнь Галлервордена–Шпатца)	<i>PANK2</i>	20p13	АР	35–50%
ННЖМ-2 (PLAN)#	<i>PLA2G6</i>	22q12	АР	15–20%
ННЖМ-3 (нейроферритинопатия)	<i>FTL</i>	19q13	АД	< 1%
ННЖМ-4 (MPAN)##	<i>C19orf12</i>	19q12	АР	6–10%
ННЖМ-5 (SENDA, BPAN)	<i>WDR45</i>	Xp11	ХД**	1–2% (?)
ННЖМ-6	<i>COASY</i>	17q21	АР	? (2 семьи)
Ацерулоплазминемия	<i>CP</i>	3q23	АР	< 1%
FAHN (SPG35)###	<i>FA2H</i>	16q23	АР	< 1%
Болезнь Куфор–Ракеб (паркинсонизм-9)	<i>ATP13A2</i>	1p36	АР	< 1%
Болезнь Вудхауса–Сакати	<i>DCAF17</i> ( <i>C2orf37</i> )	2q22	АР	< 1%

Примечание: АР – аутомосомно-рецессивное, АД – аутомосомно-доминантное, ХД – Х-сцепленное доминантное; PKAN – Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration; PLAN – PLA2G6-Associated Neurodegeneration; MPAN – Mitochondrial membrane Protein-Associated Neurodegeneration; SENDA – Static Encephalopathy of childhood with NeuroDegeneration in Adulthood (непрогрессирующая детская энцефалопатия с нейродегенерацией во взрослом возрасте); BPAN – Beta-Propeller scaffold protein-Associated Neurodegeneration; FAHN – Fatty Acid Hydroxylase-associated Neurodegeneration.

\* с учетом молекулярно не расшифрованных случаев; \*\* все случаи – мутации *de novo*; # аллельные формы: младенческая нейроаксональная дистрофия, дистония–паркинсонизм (паркинсонизм 14); ## аллельная форма: SPG43 (спастическая парапарезия, тип 43); ### аллельные формы: SPG35 (спастическая парапарезия, тип 35), лейкодистрофия со спастическим парапарезом и дистонией.

## Литература

1. Е.Ю. Захарова, Г.Е. Руденская. Новая наследственная нейродегенерация с накоплением железа в мозге: клинические и молекулярно-генетические характеристики. Журн. неврол. психиатрии им. С.С. Корсакова 2014; 1: 4-12.
2. Aggarwal A., Schneider S., Houlden H. et al. Indian-subcontinent NBIA: unusual phenotypes, novel PANK2 mutations, and undetermined genetic forms. *Mov. Disord.* 2010; 25: 1424-1431.
3. Alazami A., Al-Saif A., Al-Semari A. et al. Mutations in C2orf37, encoding a nucleolar protein, cause hypogonadism, alopecia, diabetes mellitus, mental retardation, and extrapyramidal syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 2008; 83: 684-691.
4. Bras J., Verloes A., Schneider S. et al. Mutation of the parkinsonism gene ATP13A2 causes neuronal ceroid lipofuscinosis. *Hum. Molec. Genet.* 2012; 12: 2646-2650.
5. Chinnery P. Neuroferritinopathy. *GeneReviews.* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1141>.
6. Deschauer M., Gaul C., Behrmann C. et al. C19orf12 mutations in neurodegeneration with brain iron accumulation mimicking juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol.* 2012; 259: 2434-2439.
7. Dezfouli M., Alavi A., Rohani M. et al. PANK2 and C19orf12 mutations are common causes of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Mov. Disord.* 2013; 28:228-232.
8. Dogu O., Krebs C., Kalegasi H. et al. Rapid disease progression in adult-onset mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration. *Clin. Genet.* 2013; 84: 350-355.
9. Dusek P., Schneider S. Neurodegeneration with brain iron accumulation. *Curr. Opin. Neurol.* 2012; 25: 499-506.
10. Fekete R. Late Onset Neurodegeneration with Brain-Iron Accumulation Presenting as Parkinsonism. *Case Rep. Neurol. Med.* 2012; 387095.
11. Gregory A., Hayflick S. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation Disorders Overview. *GeneReviews* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK121988/>
12. Gui YX., Xu ZP., Wen-Lv et al. Four novel rare mutations of PLA2G6 in Chinese population with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2013; 19: 21-26.
13. Haack T., Hogarth P., Kruer M. et al. Exome sequencing reveals de novo WDR45 mutations causing a phenotypically distinct, X-linked dominant form of NBIA. *Am. J. Hum. Genet.* 2012; 91: 1144-1149.
14. Hartig M., Hörtnagel K., Garavaglia B. et al. Genotypic and phenotypic spectrum of PANK2 mutations in patients with neurodegeneration with brain iron accumulation. *Ann. Neurol.* 2006; 59: 248-256.
15. Hartig M., Iuso A., Haack T. et al. Absence of an Orphan Mitochondrial protein, C19orf12, causes a distinct clinical subtype of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Am. J. Hum. Genet.* 2011; 89: 543-550.
16. Hayflick S., Kruer M., Gregory A. et al. Beta-propeller protein-associated neurodegeneration: a new X-linked dominant disorder with brain iron accumulation. *Brain* 2013; 136 (Pt 6): 1708-1717.
17. Hider R., Roy S., Ma Y. et al. The potential application of iron chelators for the treatment of neurodegenerative diseases. *Metallomics* 2011; 3: 239-249.
18. Hogarth P., Gregory A., Kruer M. et al. New NBIA subtype: genetic, clinical, pathologic, and radiographic features of MPAN. *Neurology* 2013; 80: 268-275.
19. Horvath R., Holski-Feder E., Neeve V. et al. A new phenotype of brain iron accumulation with dystonia, optic atrophy, and peripheral neuropathy. *Mov. Disord.* 2012; 27: 789-793.
20. Keogh M., Chinnery P. Current concepts and controversies in neurodegeneration with brain iron accumulation. *Semin. Pediatr. Neurol.* 2012; 19: 51-56.
21. Keogh M., Jonas P., Coulthard A. et al. Neuroferritinopathy: a new inborn error of iron metabolism. *Neurogenetics* 2012; 13: 93-96.
22. Kumar N., Boes C., Babovic-Vuksanovic D., Boeve B. The "Eye-of-the-Tiger" sign is not pathognomonic of the PANK2 mutation. *Arch. Neurol.* 2006; 63: 292-293.
23. Lai H., Lin C., Wu R. Early-onset autosomal-recessive parkinsonian-pyramidal syndrome. *Acta Neurol. Taiwan* 2012; 21: 99-107.
24. Landouré G., Zhu P., Lourenço C. et al. Hereditary spastic paraplegia type 43 (SPG43) is caused by mutation in C19orf12. *Hum Mutat.* 2013; 34: 1357-1360.
25. Leoni V., Strittmatter L., Zorzi G. et al. Metabolic consequences of mitochondrial coenzyme A deficiency in patients with PANK2 mutations. *Mol. Genet. Metab.* 2012; 105: 463-471.
26. Lu C., Lai S., Wu R. et al. PLA2G6 mutations in PARK14-linked young-onset parkinsonism and sporadic Parkinson's disease. *Am. J. Med. Genet.* 2012; 159B: 183-191.
27. Mak C., Sheng B., Lee H. et al. Young-onset parkinsonism in a Hong Kong Chinese man with adult-onset Hallervorden-Spatz syndrome. *Int. J. Neurosci.* 2011; 121: 224-227.
28. McNeill A., Pandolfo M., Kuhn J. et al. The neurological presentation of ceruloplasmin gene mutations. *Eur. Neurol.* 2008; 60: 200-205.
29. Ogimoto M., Anzai A., Takenoshita H. et al. Criteria for early identification of aceruloplasminemia. *Intern. Med.* 2011; 50: 1415-1418.
30. Ohta E. Clinical feature of neuroferritinopathy. *Rinsho Shinkeigaku* 2012; 52: 951-954.
31. Ondo W., Adam O., Jankovic J., Chinnery P. Dramatic response of facial stereotype/tic to tetrabenazine in the first reported cases of neuroferritinopathy in the United States. *Mov. Disord.* 2010; 25: 2470-2472.
32. On-line Mendelian Inheritance in Man (OMIM) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>
33. Paisán-Ruiz C., Bhatia K., Li A. et al. Characterization of PLA2G6 as a locus for dystonia-parkinsonism. *Ann. Neurol.* 2009; 65: 19-23.
34. Panteghini C., Zorzi G., Venco P. et al. C19orf12 and FA2H mutations are rare in Italian patients with neurodegeneration with brain iron accumulation. *Semin. Pediatr. Neurol.* 2012; 19: 75-81.
35. Pellicchia M., Valente E., Cif L. et al. The diverse phenotype and genotype of pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Neurology* 2005; 64: 1810-1812.
36. Pratini N., Sweeters N., Vichinsky E., Neufeld J. Treatment of classic pantothenate kinase-associated neurodegeneration with deferiprone and intrathecal baclofen. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2013; 92: 728-733.
37. Ramirez A., Heimbach A., Grundemann J. et al. Hereditary parkinsonism with dementia is caused by mutations in ATP13A2, encoding a lysosomal type 5 P-type ATPase. *Nat. Genet.* 2006; 38: 1184-1191.
38. Saito H., Nishimura T., Muramatsu K. et al. De novo mutations in the autophagy gene WDR45 cause static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood. *Nat. Genet.* 2013; 45: 445-449.
39. Santoro L., Breedveld G., Manganelli F. et al. Novel ATP13A2 (PARK9) homozygous mutations in a family with marked intrafamilial variability. *Neurogenetics* 2011; 12: 33-39.
40. Schneider S., Bhatia K. Syndromes of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Semin. Pediatr. Neurol.* 2012; 19: 57-66.
41. Schneider S., Paisán-Ruiz C., Quinn N. et al. ATP13A2 mutations (PARK9) cause neurodegeneration with brain iron accumulation. *Mov. Disord.* 2010; 25: 979-984.
42. Schottmann G., Stenzel W., Lützkendorf S. et al. A novel frameshift mutation of C19ORF12 causes NBIA4 with cerebellar atrophy and manifests with severe peripheral motor axonal neuropathy. *Clin. Genet.* 2014; 85: 290-292.
43. Schulte E., Claussen M., Jochim A. et al. Mitochondrial membrane protein associated neurodegeneration: A novel variant of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Mov. Disord.* 2013; 28: 224-227.
44. Seo J., Song S., Lee P. A Novel PANK2 Mutation in a patient with atypical pantothenate-kinase-associated neurodegeneration presenting with adult-onset parkinsonism. *J. Clin. Neurol.* 2009; 5: 192-194.
45. Shi C., Tang B., Wang L. et al. PLA2G6 gene mutation in autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Neurology* 2011; 77: 75-81.
46. Vasconcelos O., Harter D., Duffy C. et al. Adult Hallervorden-Spatz simulating amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2003; 28: 118-122.
47. Yoshino H., Tomiyama N., Tachibana N. et al. Phenotypic spectrum of patients with PLA2G6 mutation and PARK14-linked parkinsonism. *Neurology* 2010; 75: 1356-1361.
48. Zorzi G., Zibordi F., Chapparini L., Nardocci N. Therapeutic advances in neurodegeneration with brain iron accumulation. *Semin. Pediatr. Neurol.* 2012; 19: 82-86.

# Аутосомно-рецессивные мозжечковые атаксии

С.В. Копишинская<sup>1</sup>, А.В. Густов<sup>1</sup>, М.А. Радюк<sup>2</sup>, С.Н. Светозарский<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Нижегородская государственная медицинская академия (Нижний Новгород);

<sup>2</sup>Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград)

*Аутосомно-рецессивные мозжечковые атаксии (АРМА)* — это гетерогенная группа неврологических заболеваний с поражением как центральной, так и периферической нервной системы [1–3]. Начало заболевания — обычно до 20 лет. На данный момент в рамках аутосомно-рецессивных атаксий различают врожденные синдромы, атаксии, ассоциированные с метаболическими заболеваниями, атаксии с дефектом восстановления ДНК, дегенеративные атаксии и атаксии, ассоциированные с другими признаками [4–6].

Самыми распространенными формами АРМА являются:

- глютенная атаксия;
- болезнь (атаксия) Фридриха;
- атаксия-телангиоэктазия;
- болезнь Вильсона;
- лизосомальные болезни накопления;
- атаксия с дефицитом витамина Е;
- абеталипопротеинемия;
- атаксии с окуломоторной апраксией (формы АОА1, АОА2);
- атаксия, ассоциированная с дефектом коэнзима Q10;
- аутосомно-рецессивная спастическая атаксия.

*Глютенная атаксия* — это аутосомно-рецессивное аутоиммунное заболевание, возникающее при употреблении глютена. Часто это состояние встречается при целиакии. Согласно нашему исследованию, доля пациентов с клинической атаксией среди больных с целиакией составила 14,2%, в группе сравнения такие пациенты отсутствовали ( $p < 0,001$ ). При этом субклиническая атаксия в основной группе встречается в 2,6 раза чаще ( $p < 0,001$ ), чем в группе сравнения. При характеристике пациентов с клинической атаксией при целиакии установлено преобладание доли женщин (в 9 раз больше, чем мужчин), средний возраст начала атаксии — 48 лет, средняя длительность атаксии составила 10 лет. Желудочно-кишечные симптомы (типичная форма целиакии) определены у 60% больных, глазодвигательные симптомы — у 70%, атаксия в конечностях — у 80%, атаксия при стоянии, нарушение походки и дизартрия — в 100% случаев. По результатам МРТ головного мозга, атрофия мозжечка зарегистрирована в 65% случаев, а поражение белого вещества — у каждого пятого пациента. Выраженность атаксии по шкале ICARS составила в среднем 18 баллов, при этом в большинстве случаев (в 80%) определена умеренная атаксия. У 45% пациентов имеется аксональная сенсорная полиневропатия по результатам электронейромиографии (ЭНМГ), у 63,6% — выявленная с помощью биопсии кожи и подсчета С-волокон, в 80% случаев — по результатам ЭНМГ или биопсии кожи.

Диагностическими критериями *болезни Фридриха*, по Harding (1981), являются начало заболевания до 25 лет, прогрессирующая и неремиттирующая атаксия, дизартрия, гипотрофия/атрофия мышц нижних конечностей, симптом Бабинского, аксональная сенсорная полиневропатия по данным ЭНМГ [7]. Туловищная атаксия может быть первым симптомом, за которым следуют дизметрия конечностей и кинетический тремор. Также у пациентов имеются экстракраневральные проявления. Почти у всех больных наблюдается поражение сердца, иногда бессимптомное. У 10% пациентов имеется сахарный диабет, а снижение толерантности к глюкозе выявляется у одной трети пациентов. К характерным костным проявлениям относятся кифосколиоз, полая стопа (*pes cavus*), конская стопа (*pes equinus*), молоткообразный палец стопы.

*Атаксия-телангиоэктазия, или синдром Луи–Бар* — очень частая форма АРМА [8]. Это самая частая атаксия у детей до 5 лет. Заболевание начинается в 2–4 года и характеризуется прогрессирующей мозжечковой атаксией, окуломоторной апраксией и хореоатетозом/дистонией. В возрасте от 2 до 9 лет появляются очень заметные телангиоэктазии в области глаз и век. У большинства больных отмечаются гипотония мышц лица и слюнотечение. Вследствие переменного иммунодефицита типичны частые синуситы и легочная инфекция. Также пациенты имеют высокий риск малигнизации, особенно характерны лейкемии и лимфомы, солидные опухоли различных органов. К другим признакам относится сахарный диабет с мягким течением, преждевременное поседение волос и задержка физического и сексуального развития.

*Атаксия с дефицитом витамина Е (АДВЕ)* распространена в странах Средиземноморья и в популяции Северной Африки. АДВЕ характеризуется прогрессирующей сенсомозжечковой атаксией с дебютом в возрасте 18 лет.

Часто имеются нарушения вибрационной чувствительности и мышечно-суставного чувства, а также дисдиадохокинез, положительные симптомы Ромберга, Бабинского, арефлексия. Большинство пациентов имеют титубацию головы и снижение остроты зрения, могут быть дистонические проявления. Редко отмечаются эпизоды психоза и снижение интеллекта. Фенотип АДВЕ очень похож на фенотип болезни Фридрейха, но кардиомиопатия и нарушение толерантности к глюкозе встречаются при АДВЕ существенно реже, чем при болезни Фридрейха.

*Спастическая атаксия Шарлевуа—Сагене* возникает в возрасте от 14 лет и характеризуется ранней спастической атаксией, демиелинизирующей полиневропатией и гипермиелинизацией нервных волокон сетчатки. Часто имеется полая стопа. В большинстве случаев первым симптомом является неустойчивость при ходьбе. У некоторых пациентов имеются припадки. Интеллект не нарушен.

*Атаксия с окуломоторной апраксией (АОА1)* возникает в возрасте 2–16 лет, в среднем примерно в 7 лет. У пациентов имеется медленно прогрессирующее нарушение походки с дизартрией, дисметрией верхних конечностей и легким кинетическим тремором. Окуломоторная апраксия появляется у 80% пациентов после возникновения атаксии. У пациентов имеется затруднение как фиксации глаз, так и движения глазных яблок за движущейся мишенью. Если врач фиксирует шею, движения глазных яблок часто становятся невозможными. Окулоцефалический рефлекс снижен с момента дебюта заболевания. Результатом поражения периферических нервов является арефлексия. Вибрационная чувствительность длительно сохраняется. Полая стопа выявляется у 30% больных. У половины пациентов появляется хорея или дистония. Имеются когнитивные нарушения различной степени выраженности.

*Атаксия с окуломоторной апраксией (АОА2)* возникает в возрасте от 11 до 22 лет. В дополнение к мозжечковой атаксии и окуломоторной апраксии (имеется у 45% пациентов и ассоциируется со страбизмом) у пациентов отмечаются хореоатетоз и дистония. Писчий спазм может быть первым признаком заболевания. Часто отмечается арефлексия, редко — легкие когнитивные нарушения, потеря глубокой чувствительности, отсутствие подошвенных рефлексов и нарушение работы сфинктеров.

*Мозжечковая атаксия*, ассоциированная с дефицитом коэнзима Q10, имеет несколько фенотипов. Атактический фенотип является самым частым. Симптомы начинаются в детстве или во взрослом возрасте. Кроме мозжечковой атаксии у больных могут быть припадки, задержка развития, пирамидность, арефлексия.

*Церебротендинозный ксантоматоз* характеризуется диареей с момента новорожденности, катарактой, ксантомами на сухожилиях, прогрессирующим неврологическим дефицитом во взрослом возрасте. У пациентов отмечается комбинация деменции, психиатрических нарушений, пирамидного дефицита, экстрапирамидных проявлений (дистония), мозжечковых симптомов, припадков и полиневропатии. Среди психиатрических симптомов могут быть нарушения поведения, галлюцинации, агитация, депрессия, склонность к суициду. Ксантомы появляются на 2–3-й декаде жизни. Их можно обнаружить на ахилловых сухожилиях, сухожилиях разгибателей верхних конечностей и надколенника. Ксантомы также могут быть в легких и в костях. Описан ранний атеросклероз и поражение коронарных сосудов.

*Аутосомно-рецессивная мозжечковая атаксия типа 1* — это мозжечковая атаксия с началом в среднем возрасте от 17 до 46 лет. Характерны медленное прогрессирование, выраженная дизартрия, легкие глазодвигательные нарушения и гиперрефлексия с нижних конечностей.

*Болезнь Рефсума*, или дефицит оксидазы фитановой кислоты, возникает как в раннем детстве, так и до 50 лет. У большинства пациентов симптомы возникают уже до 20 лет. К основным клиническим признакам относятся пигментный ретинит, хроническая полиневропатия и мозжечковая атаксия. Большинство пациентов имеют аносмию, сенсоневральную тугоухость, аритмии, почечную недостаточность, патологию костей и кожи. Некоторые пациенты имеют укороченные кости в пальцах рук и ног или визуально укороченный четвертый палец стопы. Инфантильная форма болезни Рефсума манифестирует с тяжелой сенсоневральной тугоухости, атипичного пигментного ретинита, задержки умственного развития и роста, лицевого дисморфизма, полиневропатии, мозжечковой атаксии, высокой концентрации белка в цереброспинальной жидкости и гепатомегалии.

*Спиноцеребеллярная атаксия с дебютом в раннем детском возрасте* характеризуется очень ранним началом атаксии (между 1-м и 2-м годами), атетозом и гипорефлексией. Офтальмопатия, потеря слуха и сенсорная полиневропатия возникают позже. Возможно развитие рефрактерного эпилептического статуса, мигренеподобной головной боли и выраженной психиатрической патологии. Поздней манифестацией является женский гипогонадизм. Может отмечаться снижение когнитивных функций. Пациенты обычно передвигаются в коляске уже с подросткового возраста.

*Мозжечковая атаксия с ранним началом и сохраненными сухожильными рефлексиями* начинается с первой или второй декады жизни. Первой манифестацией является нарушение походки по атактическому или спастико-атактическому типу. У большинства пациентов имеется установочный нистагм, медленные следящие движения глаз и дисметрические саккады. Реже бывает дисфагия, гиперрефлексия или гипорефлексия с ног. Около 60% пациентов имеют снижение вибрационной чувствительности в нижних конечностях. Могут отмечаться атрофия



мышц, деформация стоп, сколиоз, кардиомиопатия. У пациентов могут наблюдаться также когнитивные нарушения различной степени выраженности и зрительно-пространственный дефицит.

*Спиноцереbellарная атаксия с аксональной полиневропатией*, кроме мозжечковой атаксии и сенсорно-моторной аксональной полиневропатии, может быть представлена припадками, легкой атрофией головного мозга по данным МРТ.

Несколько форм мозжечковых атаксий сопровождаются глухотой. *Синдром Ричардса–Рандла* называют синдромом атаксии, глухоты и задержки развития. У пациентов могут отсутствовать вторичные половые признаки вследствие гипогонадизма. По данным кохлео-вестибулярных исследований выявляется бульбопонтинная кохлеовестибулярная дисфункция. *Синдром Лихтенштейна–Кнорра* представлен комбинацией атаксии, потери слуха и полиневропатии при отсутствии задержки умственного развития и катаракты. *Синдром Бермана* характеризуется задержкой умственного развития, прогрессирующей атаксией, сенсоневральной тугоухостью и полиневропатией; может быть дефицит роста. *Синдром Колецко* напоминает синдром Бермана при отсутствии дефицита роста. *Болезнь Еюне–Томасси* характеризуется триадой из атаксии, глухоты и задержки умственного развития; могут быть также врожденные пороки сердца. *Синдром Флинне и Эйрда* характеризуется отсутствием задержки умственного развития и представлен катарактой.

*Синдром Вольфрама* относится к мозжечковой атаксии с глазными проявлениями, которые сочетаются с несхарактерным диабетом и ювенильным сахарным диабетом. Неврологический дефицит включает атаксию, миоклонус, задержку умственного развития и полиневропатию, типичны также атрофия зрительных нервов и глухота. Данные синдромы манифестируют в детстве.

*Атаксия Кайман* характеризуется задержкой психомоторного развития и непрогрессирующей мозжечковой атаксией. В неврологическом статусе – нистагм, дизартрия, кинетический тремор и атактичная походка. Гипотония выявляется с раннего детского возраста.

*Болезнь Вильсона–Коновалова* характеризуется неврологическими и экстраневральными проявлениями, связанными с генетически обусловленным нарушением обмена меди. К неврологическим симптомам относится любая экстрапирамидная патология (чаще тремор – отмечается у половины пациентов, а также дистония и паркинсонизм), атаксия, когнитивные нарушения и другая психиатрическая патология. В подростковом периоде болезни могут быть припадки. К экстраневральным проявлениям относятся поражение печени и почек, роговичные кольца Кайзера–Флейшера, артропатия и др.

*Ацерулоплазминемиа* возникает в 30–50 лет и, кроме атаксии, характеризуется деменцией и экстрапирамидными проявлениями: блефароспазмом, дистонией, хореей. Возможна дегенерация сетчатки в 70% случаев. На глазном дне выявляются желтоватые помутнения и атрофия пигментного эпителия сетчатки. Часто у пациентов выявляется диабет. У гетерозигот может отмечаться гипоцерулоплазминемиа и легкая атаксия.

Мозжечковая атаксия также может наблюдаться при таких аутосомно-рецессивных *лизосомальных болезнях накопления*, как GM1- и GM2-ганглиозидозы, метохроматическая лейкодистрофия, болезнь Гоше, болезнь Краббе, болезнь Ниманна–Пика типа С, альфа-маннозидоз, фукозидоз, сиалидоз типа 1, цистиноз, нейрональный цероидный липофусциноз [9].

Таким образом, дифференциальный диагноз синдромов в рамках гетерогенной группы АРМА достаточно сложен ввиду схожести фенотипов разных генетических заболеваний. Тем не менее, знание типичных признаков той или иной атаксии может помочь правильно идентифицировать конкретную форму и назначить (если это возможно) адекватное патогенетическое лечение.

#### Литература

1. Иллариошкин С.Н., Руденская Г.Е., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д., Ключников С.А. Наследственные атаксии и паралигии. М.: МЕДпресс-информ, 2006.
2. Berciano J., Garcia A., Infante J. Peripheral nerve involvement in hereditary cerebellar and multisystem degenerative disorders. *Handb. Clin. Neurol.* 2013; 115: 907-932.
3. Wolf N.I., Koenig M. Progressive cerebellar atrophy: hereditary ataxias and disorders with spinocerebellar degeneration. *Handb. Clin. Neurol.* 2013; 113: 1869-1878.
4. Manto M.U. Cerebellar disorders. A practical approach to diagnosis and management. Cambridge Univ. Press, 2010.
5. Sandford E., Burmeister M. Genes and genetic testing in hereditary ataxias. *Genes* 2014; 5: 586-603.
6. Hershenson J., Haworth A., Houlden H. The inherited ataxias: genetic heterogeneity, mutation databases, and future directions in research and clinical diagnostics. *Hum. Mutat.* 2012; 33: 1324-1332.
7. Koeppe A.H., Mazurkiewicz J.E. Friedreich ataxia: neuropathology revised. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2013; 72: 78-90.
8. Ambrose M., Gatti R.A. Pathogenesis of ataxia-telangiectasia: the next generation of ATM functions. *Blood* 2013; 121: 4036-4045.
9. Vanier M.T. Niemann-Pick diseases. *Handb. Clin. Neurol.* 2013; 113

# Болезнь Ниманна-Пика типа С — молекулярная генетика и патогенез, клинические фенотипы, возможности диагностики и терапии

С.А. Ключников

Научный центр неврологии РАМН (Москва)

Болезнь Ниманна-Пика типа С (НП-С) — наследственная лизосомная болезнь накопления, передающаяся по аутосомно-рецессивному типу, в основе патогенеза которой лежат нарушения интрацеллюлярного транспорта холестерина и других липидов с накоплением неэстерифицированного холестерина и гликолипидов в эндосомах и лизосомах [12, 20–22].

НП-С встречается во всех этнических группах, однако оценка истинной заболеваемости весьма затруднена вследствие сложностей диагностики нозологии. В настоящее время минимальная оцениваемая заболеваемость НП-С — 1 случай на 120 000 живых новорожденных [26], при оценке частоты в популяции 1:1,25 млн.

Причиной развития данной метаболической патологии являются мутации в генах *NPC1* (локус 18q11.2) или *NPC2* (локус 14q24.3) [4, 17]. Продукт гена *NPC1* — интегрированный трансмембранный протеин *NPC1*, локализованный в так называемых «поздних эндосомах». Белок *NPC2* является растворимым переносчиком холестерина. Установлено, что физиологическая роль белков *NPC1* и *NPC2* — модуляция внутриклеточного перераспределения холестерина и гликофинголипидов и регуляция интрацеллюлярного гомеостаза стеролов опосредованно через метаболизм оксистеролов [9, 11, 18, 20]. Мутации гена *NPC1* (описано свыше 300) встречаются в 95% семей, в значительно меньшем числе случаев (примерно 4% семей) обнаруживают мутации в гене *NPC2* (описано около 20). Считается, что примерно в 1% случаев имеют место до сих пор неидентифицированные мутации [19]. Мутации в любом из описанных выше генов приводят к сходному клеточному дефекту, включающему нарушения эстерификации холестерина [21, 22] и внутриклеточного транспорта липидов [13, 24], развитие апоптоза [16]. Происходит

Таблица 1. Клинические симптомы и синдромы при НП-С (по Mengel E. et al., 2013, с изменениями).

Висцеральный синдром	Изолированная спленомегалия неясного генеза Гепатоспленомегалия Длительная холестатическая неонатальная желтуха Водянка плода или фетальный асцит Легочные нарушения (аспирационная пневмония, альвеолярный липидоз, интерстициальная пневмония) Тромбоцитопения
Неврологический синдром	Вертикальный супрануклеарный паралич зрения Атаксия Дистония Хореоатетоз Миоклонии Тремор Брадикинезия Дизартрия Дисфагия Мышечная гипотония Пирамидный синдром Неуклюжесть Геластическая катаплексия Задержка психомоторного развития Эпилептические припадки Потеря слуха
Психические нарушения	Ранние когнитивные расстройства Аффективные расстройства (депрессии и мании) Первичные шизофреноподобные психозы Обсессивно-компульсивный синдром Агрессивное поведение Неуклонное прогрессирование психических нарушений, резистентных к терапии

интрацеллюлярное накопление различных липидов с развитием вторичного нарушения метаболизма сфинголипидов с постепенной гибелью клеток органов-мишеней, преимущественно ЦНС и ретикулоэндотелиальной системы (РЭС), что и вызывает развитие НП-С. В клетках РЭС выявляются маркерные, так называемые, «пенистые клетки» — нагруженные липидами макрофаги.

НП-С — хроническое, неуклонно прогрессирующее заболевание всех возрастных групп с тенденцией к дебюту в детском и юношеском возрасте [19, 26], приводящее к инвалидности и преждевременной смерти. Клиническая картина НП-С весьма разнообразна, что обусловлено сочетанием различных неврологических, психических и висцеральных проявлений, варьирующих как по возрасту дебюта, так и по степени выраженности [15, 19, 26] (табл. 1). Полиморфизм клинической симптоматики, отсутствие симптомов, облигатно патогномичных для данной патологии, являются источником трудностей и ошибок его диагностики. Тщательный анализ клинической картины заболевания с выделением ведущего клинического синдрома являются основой для успешной постановки диагноза НП-С. Цели первичного клинического скрининга пациентов с высокой вероятностью развития НП-С служит применение индекса вероятности НП-С [27], разработанного международной группой экспертов по проблеме НП-С в 2011–2012 годах. Данная оценочная шкала позволяет количественно (в баллах) ранжировать клинические проявления заболевания и данные анамнеза, чтобы помочь специалистам отобрать пациентов с высокой степенью вероятности наличия НП-С для проведения дальнейшей лабораторной диагностики [1, 2, 27]. При сумме баллов более 70 диагноз НП-С считается высоковероятным, менее 40 — маловероятным. НП-С требует обязательного лабораторного подтверждения с помощью современных биохимических (филипиновый тест определения накопления неэстерифицированного холестерина в фибробластах кожи) и молекулярно-генетических (выявление мутаций в соответствующих генах) методов исследований. В настоящее время для первичного скрининга широко применяется исследование уровня оксистеролов (D7-3,5,6-triol и 3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ , Trihydroxycholestane-d7) в плазме крови. Прямое секвенирование всех экзонов генов *NPC1* и *NPC2*, доступное специализированным лабораториям, в настоящее время является «золотым стандартом» диагностики НП-С. В ряде стран, в том числе и в России, ДНК-анализ является методом выбора в лабораторной верификации диагноза НП-С [1–3].

С целью систематизации клинической синдромологии НП-С предложена классификация клинических фенотипов в зависимости от возраста дебюта заболевания (M.T. Vanier M.T., 2010) [26]. *Перинатальная форма* НП-С дебютирует до двух месяцев жизни, *ранняя младенческая* — от 2 месяцев до 2 лет, *поздняя младенческая* — от 2 до 6 лет, *юношеская форма* — от 6 до 12 лет, *подростковая* и *взрослая формы* дебютируют после 12 лет. Данная классификация использована при разработке клинических рекомендаций по диагностике и лечению НП-С [19]. Характерной особенностью НП-С является наличие висцеральных проявлений преимущественно при ранних дебютах с постепенным нарастанием выраженности неврологических и психических нарушений по мере увеличения возраста дебюта заболевания. Как правило, чем раньше дебют заболевания, тем более скоротечно и фатально оно протекает. Манифестации НП-С в раннем периоде жизни неспецифичны — фетальный асцит в анамнезе, гепатоспленомегалия новорожденных с желтухой или холестазом, легочные инфильтраты, судороги, мышечная гипотония. Как правило, ранние формы НП-С для младенцев летальны. У детей обычно наблюдается изолированная спленомегалия или гепатоспленомегалия, способная регрессировать по мере взросления. Выжившие дети в дальнейшем демонстрируют прогрессирующие неврологические нарушения и задержку психомоторного развития. Следует отметить, что изолированная спленомегалия, часто носящая «деликатный» характер и выявляемая только при ультразвуковом исследовании (УЗИ) внутренних органов, в сочетании или без сопутствующей гепатомегалии наблюдается у большинства пациентов с НП-С [8, 19]. Выраженность спленомегалии варьирует от легкой до значительной, и ее степень не коррелирует с неврологическим дефицитом, тяжестью или стадией заболевания. Юношеская форма НП-С (составляет более 60% всех манифестаций заболевания) считается «классической» по своим клиническим проявлениям, дебютируя нередко неуклюжестью, нарушением походки с развитием в дальнейшем атаксии и дистонии, по мере развития заболевания возможно развитие паркинсоноподобного синдрома, появление хореоатетоидных гиперкинезов, миоклоний, различных видов тремора. Таким образом, для классических проявлений НП-С характерны разнообразные двигательные нарушения, позволяющие с полным правом отнести данное заболевание к группе расстройств движений. Весьма характерной ранней манифестацией НП-С является супрануклеарный офтальмопарез с нарушением вертикального взора, встречающийся более чем у 80% пациентов. В дальнейшем присоединяются дизартрия, дисфония и дисфагия на фоне развития бульбарных и псевдобульбарных расстройств, прогрессирует когнитивный дефицит вплоть до развития выраженной деменции. Задержка психомоторного и речевого развития являются характерными психоневрологическими проявлениями заболевания у детей. У 30–50% пациентов возникают парциальные или генерализованные припадки, также у половины больных детей встречается геластическая катаплексия — приступы генерализованной мышечной атонии, иногда приводящие к падениям пациентов без утраты сознания, провоцируемые позитивными психоэмоциональными реакциями (смехом и др.), у 15–20% пациентов присоединяется нейросенсорная тугоухость. Подрост-

ковые и взрослые формы могут дебютировать сходными неврологическими нарушениями, хотя и с более медленным прогрессированием, вплоть до 7-й декады жизни. У подростков и взрослых могут также иметь место явные психические нарушения [10] по типу большой депрессии, биполярных расстройств, обсессивно-компульсивных проявлений или шизофреноподобного синдрома с галлюцинациями и бредом, агрессивным поведением, иногда перекрывая по своей выраженности неврологическую симптоматику.

НП-С, оставаясь прогрессирующим неизлечимым заболеванием, является предметом пристального внимания ученых. Успехи нейробиологии, фармакологии и молекулярной биологии последних лет позволили разработать препарат Миглустат (*n-butyldeoxynojirimycin*), являющийся единственным разрешенным в ряде стран средством для лечения НП-С и болезни Гоше 1 типа у детей и взрослых. Миглустат, предназначенный для длительного (пожизненного) приема в качестве специфической субстратредуцирующей терапии, официально зарегистрирован в Российской Федерации в 2009 году. Препарат является N-алкилированным иминосахаром, конкурентно ингибирующим глюкозилцерамидсинтазу, катализирующую первый этап синтеза большинства гликофинголипидов, что уменьшает их интрацеллюлярное накопление. Эффективность препарата показана в клинических исследованиях и практике — миглустат улучшает или стабилизирует глазодвигательные функции, когнитивную сферу, глотание, нивелирует двигательные нарушения, увеличивает продолжительность жизни пациентов, эффективен при психических нарушениях [5–7, 14, 23, 25, 28]. Необходимым и достаточным показанием для терапии миглустатом является наличие у пациента неврологических нарушений [19]. С целью стабилизации или замедления прогрессирования неврологических расстройств, терапия миглустатом должна начинаться при минимальных неврологических проявлениях заболевания [19]. Пациентам без неврологических расстройств терапия миглустатом не показана. Препарат принимается внутрь независимо от приема пищи в дозе 200 мг 3 раза в день (для взрослых и детей старше 12 лет). Для детей в возрасте до 12 лет расчет суточной дозы проводится на единицу площади поверхности тела. Препарат обычно переносится удовлетворительно, типичным побочным эффектом является потеря веса, наблюдаемая у 60% пациентов, максимально нарастая в течение первого года приема миглустата, в дальнейшем обычно масса тела стабилизируется и восстанавливается до исходной. Кроме того, возможно развитие диареи и других диспепсических явлений, связанных с ингибированием дисахаридазы желудочно-кишечного тракта, поддающихся коррекции с помощью диеты со сниженным содержанием в рационе олигосахаридов, а также приемом пробиотиков и ферментных препаратов.

Нами получен первый опыт применения миглустата у пациентки взрослого возраста с НП-С. Приводим клиническое наблюдение:

**Больная Н.Л.**, 27 лет, находится под наблюдением специалистов НЦН РАМН с 2012 года. Заболевание дебютировало в 6–7-летнем возрасте с появления неуклюжести, затем в начальной школе возникли значительные проблемы с усвоением школьного материала. Болезнь медленно прогрессировала: с 9 лет — дисфагия, глазодвигательные расстройства, нарушение почерка, когнитивные нарушения, с 13–14 лет — атаксия, дизартрия. В дальнейшем продолжалось медленное, неуклонное прогрессирование когнитивных и неврологических нарушений. Около 5 лет назад появилась апатия с потерей привычных интересов и мотиваций, дистония левой руки, двигательное беспокойство, эпизоды раздражительности, нарастание глазодвигательных и координаторных нарушений, частично нарушилась социальная адаптация, отмечается инфантилизм.

**Неврологический статус.** Не может назвать текущее число и время. При спонтанном взгляде — вертикальный парез взора, больше вверх. Сглажена правая носогубная складка. Отмечаются элементы псевдобульбарного синдрома — дизартрия, периодическое поперхивание при приеме твердой и жидкой пищи, навязчивая улыбка, двусторонний рефлекс Маринеску–Радовичи. Девиация языка вправо. Не удерживает выведенный из полости рта язык более 3 секунд. Мышечный тонус несколько повышается в руках и ногах по пластическому типу при контралатеральной активации. Вызываются кистевые и стопные патологические знаки (рефлексы Россолимо, Гофмана, Бабинского). Наблюдаются периодические мягкие хореоформные гиперкинезы в пальцах рук, ног, общее двигательное беспокойство, непостоянная дистония левой руки, постуральный тремор пальцев рук. Пальцевосовую пробу выполняет с небольшим интенционным тремором, пяточно-коленную — с дискоординацией и дисметрией с двух сторон. Дисдиадохокинез с двух сторон. Пальцевой тэппинг замедлен, неритмичен, с низкой амплитудой. Походка неуверенная, осторожная, с элементами брадикинезии. Умеренная апраксия в руках, элементы пространственной апраксии.

**Нейропсихологическое обследование** с использованием тестов MMSE, MoCA, исследования беглости речи, сопоставления изображений и цифр, теста прокладывания пути, рисования часов, копирования изображений — у пациентки имеются умеренные нарушения мнестических функций, выраженные лобные нарушения, особенно страдают функции пространственного анализа и синтеза.

**Психический статус.** Клинически значимая задержка психического развития, сочетающаяся с симптомами прогрессирующего органического снижения когнитивных функций до степени умеренной деменции, сопровождающегося тревогой, неустойчивостью настроения, снижением побуждений и инициативности.

*Инструментальные обследования.* При УЗИ внутренних органов выявлена «деликатная» спленомегалия (селезенка размерами 120 × 50 мм, площадь окружности 48 мм<sup>2</sup>); магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга — очаговых изменений вещества головного мозга не выявлено, признаки диффузного дегенеративного процесса.

В рассматриваемом клиническом случае суммарный балл по индексу вероятности НП-С составил 216, что позволило оценить риск наличия НП-С у пациентки как высокий и целенаправленно провести *молекулярно-генетическое исследование*. Диагноз НП-С верифицирован в лаборатории наследственных болезней обмена МГНЦ РАМН методом прямого секвенирования 18-22 экзонов гена *NPC1*. Выявлена мутация СМ992942, приводящая к замене с.3019С>G (р.Р1007А — замена пролина на аланин) в гомозиготном состоянии.

Пациентке назначен миглустат с 3-й декады июня 2013 года, в настоящее время прием препарата продолжается. Лечение начато с минимальной дозы 100 мг/сут с постепенным повышением суточной дозировки на 100 мг 1 раз в неделю до рекомендуемой дозы 600 мг/сут. На фоне лечения диспепсических расстройств не наблюдалось, отмечена потеря веса до 7% от исходного к концу 3-го месяца терапии. Снижение суточной дозы миглустата до 400 мг и повышение калоража питания способствовало началу восстановления исходной массы тела, после чего произведен возврат к рекомендованной дозе 600 мг/сут. Оценка неврологического, когнитивного и психического статуса проведена спустя 8 месяцев от начала лечения. Отмечается заметное уменьшение двигательных нарушений у пациентки — тремора, атаксии, дистонии, хореiformных гиперкинезов, брадикинезии, апраксии. При проведении нейропсихологического тестирования наблюдается минимальная положительная динамика (табл. 2), в частности, при рисовании часов (рис. 1). Родители пациентки отметили улучшение коммуникативных навыков дочери, ее более взвешенные и аргументированные суждения и ход мыслей.

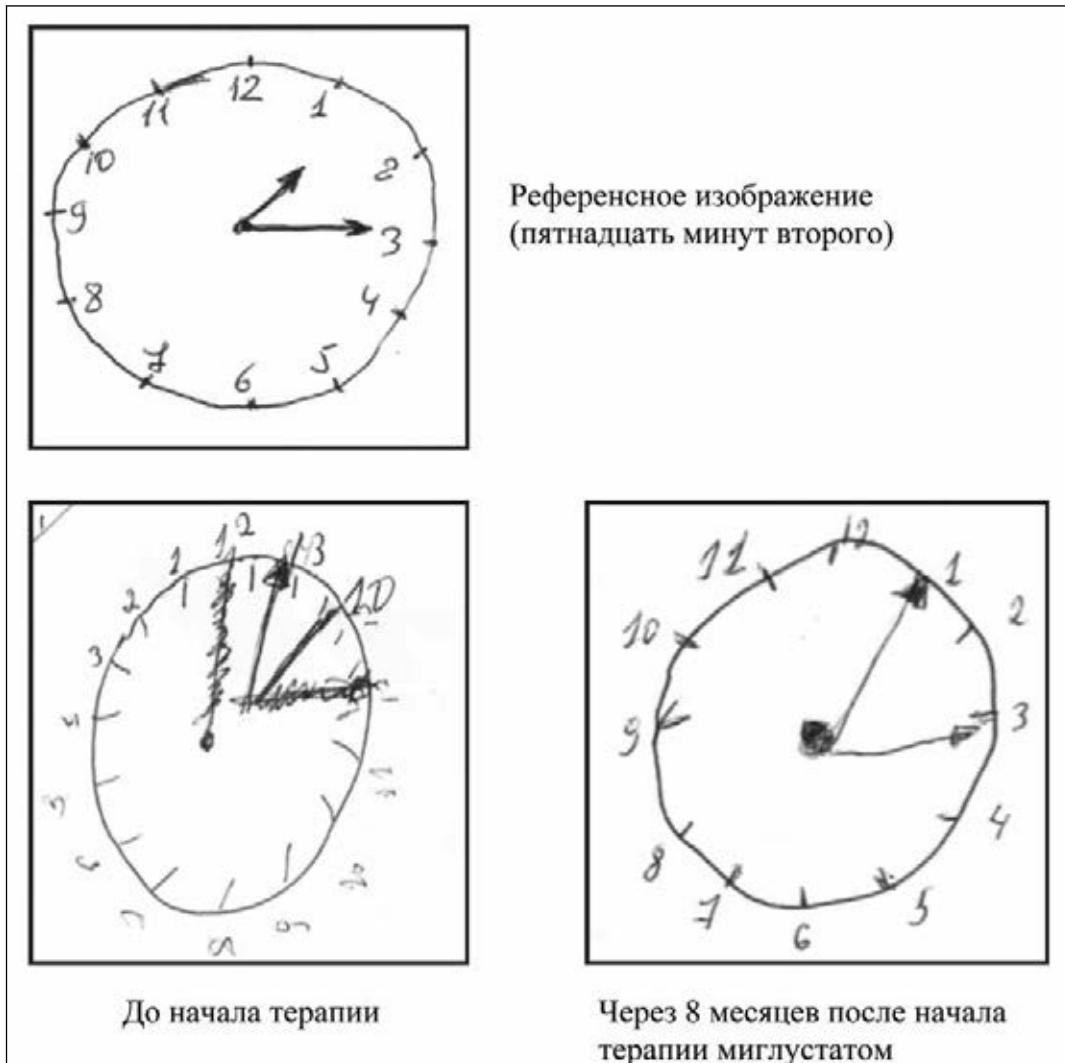


Рисунок 1. Выполнение пациенткой Н.Л. теста рисования часов.

Таблица 2. Сравнение результатов нейропсихологического тестирования больной Н.Л. до начала терапии миглустатом и через 8 месяцев непрерывного лечения.

Нейропсихологические тесты	Результаты	
	до начала терапии миглустатом	через 8 месяцев после начала терапии миглустатом
Беглость речи (буквы):		
Л (норма – 11)	5	5
А (норма – 11)	5	4
С (норма – 11)	3	6
Беглость речи (категории): животные (норма – 15)	10 (ошибок – 0)	12 (ошибок – 0)
Сопоставление изображений и цифр (норма – 53,6±6,6)	18 (ошибок – 2)	20 (ошибок – 1)
Прокладывание пути:		
путь А (норма – 24,4±8,7 с)	150 с (завершено 25, ошибок – 2)	150 с (завершено 25, ошибок – 0)
путь Б (норма – 50,68±12,36 с)	240 с (завершено 7 из 25, ошибок – 2)	240 с (завершено 9 из 25, ошибок – 2)
Тест МоСА (норма ≥ 26)	15	17

В настоящее время терапия миглустатом проводится еще одному пациенту, А.С., 19 лет, страдающему НП-С с 9-летнего возраста. Особенностью данного клинического случая является наличие выраженных психических и личностных нарушений, грубых расстройств когнитивных функций, сопровождающихся раздражительностью, агрессией и расторможенностью, в анамнезе — перенесенный в 14-летнем возрасте острый психотический эпизод навязчивого инфантильного фантазирования. В неврологическом статусе — вертикальный парез взора, псевдобульбарный синдром, выраженная атаксия, генерализованная дистония, пирамидный синдром. При проведении УЗИ выявлена гепатоспленомегалия — правая доля печени увеличена до 16 см, размер селезенки 130x60 мм. Диагноз НП-С также подтвержден с помощью ДНК-диагностики: при полном сиквенсе 24 экзонов гена *NPC1* выявлены мутации СМ992941 (замена с.2861С>Т (р.С954L) в гетерозиготном состоянии и с.1625\_1626insTG. Лечение пациента в рекомендованной референсной дозе миглустата (600 мг/сут) проводится с ноября 2013 г., побочных эффектов приема препарата не наблюдается. Состояние пациента стабильное, детальную оценку динамики неврологического, когнитивного и психического статуса планируется провести позднее.

Рассмотренные клинические примеры — юношеские формы НП-С, наблюдаемые у взрослых пациентов старше 18 лет. Сложности диагностики заболевания в значительной степени нивелируются при максимальной информированности педиатров, неврологов и психиатров, врачей других специальностей об особенностях клинической синдромологии НП-С и возможностях его диагностики. Максимально раннее выявление случаев заболевания — залог проведения успешной специфической субстратредуцирующей терапии, способной улучшить качество жизни пациентов и прогноз.

**Благодарность.** Работа поддержана грантом РФФИ № 13-04-01718.

#### Литература

1. Ключников С.А. Алгоритм диагностики болезни Ниманна–Пика, тип С. Нервные болезни 2012; 4: 8-12.
2. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю. Болезнь Ниманна-Пика тип С: методическое пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
3. Руденская Г.Е., Букина Т.М., Захарова Е.Ю. Болезнь Ниманна-Пика, тип С: взрослая форма с преобладанием психических расстройств. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С.Корсакова 2011; 7: 71-75.
4. Carstea E.D., Morris J.A., Coleman K.G. et al. Niemann-Pick C1 disease gene: homology to mediators of cholesterol homeostasis. Science 1997; 277: 228-231.
5. Chien Y.H., Peng S.F., Yang C.C. et al. Long-term efficacy of miglustat in paediatric patients with Niemann-Pick disease type C. J. Inherit. Metab. Dis. 2013; 36: 129-137.
6. Fecarotta S., Amitrano M., Romano A. et al. The videofluoroscopic swallowing study shows a sustained improvement of dysphagia in children with Niemann-Pick disease type C after therapy with miglustat. Am. J. Med. Genet. 2011; 155A: 540-547.
7. Fecarotta S., Astarita L., Bruschini D. et al. Efficacy of miglustat on the neurological involvement in Italian patients with Niemann-Pick disease type C. Mol. Genet. Metab. 2009; 98: 70.
8. Imrie J., Wraith J.E. Isolated splenomegaly as the presenting feature of Niemann-Pick disease type C. Arch. Dis. Child. 2001; 84: 427-429.
9. Ioannou Y.A. Guilty until proven innocent: the case of NPC1 and cholesterol. Trends Biochem. Sci. 2005; 30: 498-505.
10. Josephs K.A., Van Gerpen M.W., Van Gerpen J.A. Adult onset Niemann-Pick disease type C presenting with psychosis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2003; 74: 528-529.
11. Kwon H.J., Abi-Mosleh L., Wang M.L. et al. Structure of N-terminal domain of NPC1 reveals distinct subdomains for binding and transfer of cholesterol. Cell 2009; 137: 1213-1224.
12. Liscum L. Niemann-Pick type C mutations cause lipid traffic jam. Traffic 2000; 1: 218-225.
13. Lloyd-Evans E., Platt F.M. Lipids on trial: the search for the offending metabolite in Niemann-Pick type C disease. Traffic 2010; 11: 419-428.
14. Lyseng-Williamson K.A. Miglustat: a review of its use in Niemann-Pick disease type C. Drugs 2014; 74: 61-74.
15. Mengel E., Klumpp H.-H., Lourenco C.M. et al. Niemann-Pick disease type C symptomatology: an expert-based clinical description. Orphanet J. Rare Dis. 2013; 8: 166.
16. Mukherjee S., Maxfield F.R. Lipid and cholesterol trafficking in NPC. Biochim. Biophys. Acta 2004; 1685: 28-37.
17. Naureckiene S., Sleat D.E., Lackland H. et al. Identification of HE1 as the second gene of Niemann-Pick C disease. Science 2000; 290: 2298-2301.
18. Neufeld E.B., Wastney M., Patel S. et al. The Niemann-Pick C1 protein resides in a vesicular compartment linked to retrograde transport of multiple lysosomal cargo. J. Biol. Chem. 1999; 274: 9627-9635.
19. Patterson M.C., Hendriksz C.J., Walterfang M. et al. Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C: An update. Mol. Genet. Metab. 2012; 106: 330-344.
20. Patterson M.C., Vanier M.T., Suzuki K. et al. Niemann-Pick disease type C: a lipid trafficking disorder. In: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8th ed. (eds. C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly et al.) New York: Mc Graw Hill, 2001: 3611-3634.

21. Pentchev P.G., Brady R.O., Blanchette-Mackie E.J. et al. The Niemann–Pick C lesion and its relationship to the intracellular distribution and utilization of LDL cholesterol. *Biochim. Biophys. Acta* 1994; 1225: 235-243.
22. Pentchev P.G., Comly M.E., Kruth H.S. et al. A defect in cholesterol esterification in Niemann-Pick disease (type C) patients. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1985; 82: 8247-8251.
23. Pineda M., Wraith J.E., Mengel E. et al. Miglustat in patients with Niemann-Pick disease Type C (NP-C): a multicenter observational retrospective cohort study. *Mol. Genet. Metab.* 2009; 98: 243-249.
24. Rosenbaum A.I., Maxfield F.R. Niemann-Pick type C disease: molecular mechanisms and potential therapeutic approaches. *J. Neurochem.* 2011; 116: 789-795.
25. Szakszon K., Szegedi I., Magyar A. et al. Complete recovery from psychosis upon miglustat treatment in a juvenile Niemann-Pick C patient. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2014; 18: 75-78.
26. Vanier M.T. Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J. Rare Dis.* 2010; 5: 16.
27. Wijburg F.A., Sedel F., Pineda M. et al. Development of a suspicion index to aid diagnosis of Niemann-Pick disease type C. *Neurology* 2012; 78: 1560-1567.
28. Wraith J.E., Vecchio D., Jacklin E. et al. Miglustat in adult and juvenile patients with Niemann-Pick disease type C: long-term data from a clinical trial. *Mol. Genet. Metab.* 2010; 99: 351-357.

# Эффективность ботулинотерапии при спастичности

*Д.В. Похабов, В.Г. Абрамов, Ю.В. Нестерова*

*Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого;  
Сибирский клинический центр ФМБА России (Красноярск)*

Нарушения движений после перенесенного инсульта чаще всего проявляются гемипарезом или монопарезом конечности с повышением мышечного тонуса по типу спастичности [2, 5, 13]. Спастичность — это моторное расстройство, характеризующееся зависимым от скорости увеличением тонических рефлексов растяжения (мышечного тонуса), с повышенными сухожильными рефлексам, вследствие гипервозбудимости рефлекса растяжения как компонента синдрома верхнего мотонейрона [11].

Спастичность, вызванная поражением верхнего мотонейрона, развивается примерно у 65% пациентов, перенесших инсульт [7]. По имеющимся в литературе данным, спастичностью страдают более чем 12 миллионов больных во всем мире [10].

Спастичность формируется, как правило, к концу первого месяца после перенесенного инсульта; сравнительно редко наблюдается спонтанное уменьшение спастичности. Выраженная спастичность нивелирует оставшуюся мышечную силу, способствует развитию контрактуры и деформации конечности, появлению болезненных флексорных спазмов, существенно инвалидизирует пациентов, затрудняет уход за обездвиженным больным [1, 2, 4, 5, 13, 14]

Нормальный мышечный тонус поддерживается благодаря балансу между возбуждающим влиянием медиального ретикулоспинального тракта (МРСТ) и вестибулоспинального тракта (ВСТ) и тормозным влиянием дорсального ретикулоспинального тракта на спинальные нейроны. При развитии синдрома верхнего мотонейрона этот баланс нарушается в пользу повышенной возбудимости цепей нейронов спинного мозга. Этот процесс, медиаторами которого служат возбуждающие нейротрансмиттеры аспартат и глутамат, приводит к уменьшению порога и усилению спинальных рефлексов. Клинической манифестацией мышечной спастичности являются повышение спинальных стреч-рефлексов, увеличение сухожильного рефлекса (с клонусом или без него) и разгибательного подошвенного рефлекса [8].

Главная цель лечения спастичности во всех случаях — уменьшить аномальный сенсорный вход для уменьшения повышенной активности  $\alpha$ -мотонейрона (патогенетический принцип).

Основные подходы в лечении спастичности — физические методы (уход, физиотерапия, эрготерапия, лечение положением, кинезотерапия, лечение растяжением, ортезирование, шинирование, устранение боли), медикаментозная терапия (миорелаксанты), хирургические методы и ботулинотерапия [3].

Лечебная гимнастика — ведущее направление в лечении спастичности; при использовании других методов, например, лекарственной терапии или ботулинотерапии, лечебная гимнастика комбинируется с ними [2, 4, 5].

Миорелаксанты назначают для уменьшения спастичности. Оральные препараты, такие, как баклофен и тизанидин, применяются при генерализованной спастичности, однако их использование существенно ограничено неизбежностью действия, побочными эффектами и снижением толерантности пациента к физическим нагрузкам [1, 7].

Более перспективны в таком случае инъекции ботулотоксина, что позволяет релаксировать спазмированные мышцы четко в соответствии с патологическим паттерном.

Использование ботулинического токсина показано, если у больного, перенесшего инсульт, имеются мышцы с повышенным тонусом без контрактуры, а также отмечаются боль, мышечные спазмы, снижение объема движений и нарушение двигательной функции, связанные со спастичностью этой мышцы [2, 4, 5, 9–13].

Основными задачами лечения ботулотоксином спастичности у взрослых являются: улучшение функциональных возможностей, лечение боли и мышечных спазмов, облегчение реабилитационных мероприятий, облегчение ухода за обездвиженным больным, устранение косметического дефекта, обеспечение максимального функционального взаимодействия с окружающей средой [3].

Действие ботулинического токсина при внутримышечном введении вызвано блокированием нервно-мышечной передачи, обусловленным подавлением высвобождения нейромедиатора ацетилхолина в синаптическую щель.



Клинический эффект после инъекции ботулинического токсина отмечается спустя несколько дней и сохраняется в течение 2–6 месяцев, после чего может потребоваться повторная инъекция. Лучшие результаты отмечаются при использовании ботулинического токсина в ранние сроки (до года) с момента заболевания и легкой степени пареза конечности.

Функциональные результаты применения ботулотоксина в лечении спастичности очевидны: увеличение скорости ходьбы, длины шага, увеличение функциональных возможностей руки, улучшение управления инвалидной коляской, облегчение обслуживания обездвиженных больных, предупреждение скелетно-мышечных осложнений (контрактур, подвывихов, мышечных спазмов и др.) и косметических дефектов.

Основными клиническими паттернами постинсультной спастичности верхней конечности являются: аддукция/внутренняя ротация плеча, согнутый локоть, пронированное предплечье, согнутое запястье, сжатый кулак и большой палец в ладони. К основным паттернам спастичности нижней конечности относятся: эквиноварусная деформация, экстензия большого пальца, разогнутое или согнутое колено, аддукторная спастичность. Применение ботулинического токсина может быть особенно эффективно в тех случаях, когда имеется эквино-варусная деформация стопы, вызванная спастичностью задней группы мышц голени, или высокий тонус мышц сгибателей запястья и пальцев, ухудшающий двигательную функцию паретичной руки [2, 4, 5, 14].

Практика показывает, что инъекции, особенно в глубокие мышцы, не всегда эффективны. В таких случаях часто предполагают недостаточность дозы ботулотоксина и идут по пути её наращивания. Однако причина неудачи может быть связана не с дозой препарата или низкой чувствительностью пациента к препарату, а с затруднением четкого попадания в целевые мышцы. Наиболее часто используемым методом идентификации мышечных мишеней для проведения инъекций ботулотоксина является клиническое выявление мышц с использованием общепринятых пособий (анатомический или электромиографический атласы). Для локализации мелких или глубоко расположенных мышц использует электромиографию, реже визуализационные методы (УЗИ-контроль или МРТ-контроль) [6]. Существуют методы контроля введения с помощью игольчатого электрода, вводимого в заинтересованные мышцы, и последующей электростимуляции, что позволяет четко оценить по сокращениям мышц точность попадания.

Целью нашего исследования являлось определение эффективности ботулотоксина с использованием метода игольчатой электростимуляции и без таковой у больных с постинсультной спастичностью.

В исследование включались пациенты со спастичностью верхней конечности (146 пациентов), обязательным было наличие паттернов «пронация» и «сгибание пальцев», а также пациенты со спастичностью нижней конечности (70 пациентов), обязательным было наличие «эквиноварусного» паттерна (другие паттерны могли существовать и быть предметом инъекирования, но информация не анализировалась). Выраженность спастичности у данных пациентов составляла 2 и более баллов по модифицированной шкале спастичности Эшуорта (далее – mAS).

Все пациенты были разделены на 2 группы. В группе А (107 больных со спастичностью в верхней конечности, 39 – в нижней конечности) пациенты получали терапию исключительно основываясь на субъективном опыте инъектора, без объективного контроля. В группе Б (41 больной со спастичностью в верхней конечности, 29 – в нижней конечности) инъекции проводилась под электростимуляционным контролем.

В обеих группах инъекции ставили опытные специалисты, имеющие опыт работы более 5 лет. Использовались инкоботулотоксин (в дозах 20–40 Ед.) или аботулотоксин (в дозах 60–120 Ед.). Необходимую дозу определяли независимо от того, к какой группе будет отнесен пациент. В дальнейшем дозы анализировались отдельно для каждого ботулотоксина.

Контрольный осмотр проводился через 1 месяц. Оценивались спастичность по шкале mAS, анализировались дозы препаратов.

В группе А средний исходный уровень спастичности по mAS был  $2,48 \pm 0,60$ , в группе Б –  $2,56 \pm 0,63$  (различия не существенны). Средние дозы аботулотоксина для мышц целевого паттерна составили: в группе А –  $184,4 \pm 44,6$  Ед., в группе Б –  $183,3 \pm 41,1$  Ед. Средние дозы для инкоботулотоксина в группе А –  $85,7 \pm 15,1$  Ед., в группе Б –  $89,3 \pm 14,8$  Ед. Таким образом, средние дозы в обеих группах были статистически сопоставимы.

Через 1 месяц средний балл mAS в группе А был равен  $1,52 \pm 0,87$ , разница в сравнении с исходным уровнем в среднем 49 % (различия достоверны,  $p < 0,05$ ).

В группе Б средний балл mAS через 1 месяц составил  $1,19 \pm 0,75$ , разница в сравнении с исходным уровнем в среднем 64%. Таким образом, в обеих группах был достоверный эффект со снижением уровня спастичности при инъекциях ботулотоксина. Если сопоставить результаты оценки спастичности (через 1 месяц) между группами, то имеется статистически достоверная большая эффективность в группе с применением объективного контроля, в среднем на 22%. Различия между группами достоверны ( $p < 0,05$ ).

Можно предполагать что у менее опытных инъекторов результаты работы без объективного контроля будут еще менее успешными.

Таким образом, использование объективного контроля методом игольчатой электрической стимуляции повышает эффективность введения ботулотоксина в глубокие мышцы верхней и нижней конечностей даже у опытных врачей.

**Литература**

1. Белова А.Н., Прокопенко С.В. Нейрореабилитация. М., 2010: 576-617.
2. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А. и др. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В кн.: Болезни нервной системы. Рук. для врачей / Под ред. Н.Н. Яхно. М.: Медицина, 2005; Т. 1: 232-303.
3. Орлова О.Р. Возможности и перспективы использования ботулотоксина в клинической практике. Русский мед. журн. 2006; 23: 3-10.
4. Парфенов В.А. Постинсультная спастичность и ее лечение. Русский мед. журн. 2006; 9: 689-693.
5. Парфенов В.А. Спастичность. В кн.: Применение ботокса (токсина ботулизма типа А) в клинической практике: Рук. для врачей / Под ред. О.Р. Орловой, Н.Н. Яхно. М.: Каталог, 2001: 91-122.
6. Тимербаева С.Л., Завалишин И.А., Иллариошкин С.Н. Спастичность. В кн.: Болезни движений: медицинские и социальные аспекты / Под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. М., 2010: 273-280.
7. Тул Дж.Ф. Сосудистые заболевания головного мозга (пер. с англ.). М.: ГЭТАР-Медиа, 2007.
8. Bakheit A.M.O. Botulinum toxin treatment of muscle spasticity. 2nd ed. Milton Keynes: Authorhouse Publishing, 2007.
9. Bayram S., Sivrioglu K., Karli N. et al. Low-dose botulinum toxin with short-term electrical stimulation in poststroke spastic drop foot: a preliminary study. Am. J. Phys. Med. Rehabil. 2006; 85: 75-81.
10. Brin M.F. Botulinum toxin: chemistry, pharmacology, toxicity, and immunology. Muscle & Nerve 1997; 20: 146-168.
11. Lance J.W. The control of muscle tone, reflexes, and movement: Robert Wartenberg Lecture. Neurology 1980; 30: 1303-1313.
12. Ozcakir S., Sivrioglu K. Botulinum toxin in poststroke spasticity. Clin. Med. Res. 2007; 5: 132-138.
13. Formisano R., Pantano P., Buzzi M.G. et al. Late motor recovery is influenced by muscle tone changes after stroke. Arch. Phys. Med. Rehabil. 2005; 86: 308-311.
14. Ward A.B. A summary of spasticity management – a treatment algorithm. Eur. J. Neurol. 2002; 9: 48-52.

# Двигательные расстройства в психиатрии

*В.Л. Голубев*

*Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Москва)*

Все двигательные расстройства в психиатрии с клинико-патогенетической точки зрения можно разделить на три большие группы. Первая включает двигательные нарушения, которые являются ведущим или одним из основных проявлений психического заболевания. В эту группу можно включить такие синдромы как кататония, психомоторная заторможенность, обсессивно-компульсивные проявления, ритуалы, стереотипии и др. Второй блок двигательных расстройств объединяет ряд гиперкинетических синдромов ятрогенного происхождения и, в первую очередь, разнообразные нейролептические синдромы. Наконец, говоря о двигательных расстройствах в психиатрии, нельзя не упомянуть о третьей группе двигательных феноменов. Речь идёт о своеобразных моторных особенностях невербального поведения пациентов психиатрического профиля. В данной группе больных именно моторные компоненты поведения (мимика, поза, походка, жесты, особенности взгляда, интонация и т.п.), являются теми «дистантными» симптомами, которые в первую очередь обращают на себя внимание врача.

Невербальное поведение или «язык тела» наиболее труден для объективного анализа. Тем не менее известен целый ряд унифицированных и стандартизованных тестов разной степени сложности и более простых клинических рекомендаций, предназначенных для оценки отдельных компонентов невербального поведения. Такая методология позволяет, например, фиксировать такие типы мимической экспрессии как *staring* (пристальный немигающий взгляд с широко открытыми глазами, обычно наблюдаемый в картине психоза) или, наоборот, избегание контакта глазами (часто при невротических расстройствах), асимметричная или Вольтеровская улыбка (улыбка лишь одной частью лица); редуцированная улыбка, при которой кинематика бровей и век отсутствует, но слегка приподняты углы рта (улыбка Джоконды); «блаженная» улыбка, сдержанная улыбка, улыбка Пьеро (печальное выражение глаз сопровождается улыбкой) и т.д. Некоторые типичные варианты патологической улыбки давно описаны при шизофрении. Например, улыбка с отворачиванием, так называемая хоботковая улыбка, насильственная улыбка. Известны также такие типы мимической экспрессии, которые с трудом поддаются адекватному вербальному описанию, например «Васнецовские глаза» при эпилепсии (Сухаревский, 1966). Можно найти большое количество публикаций, описывающих невербальное поведение в психиатрии (см. Корнетов и соавт., 1990), в том числе и при психогенных заболеваниях нервной системы, включая такие расстройства как разнообразные психогенные гиперкинезы, диссоциативные фуги, псевдопараличи, псевдоприпадки, псевдоатаксия, псевдозаикание и другие аналогичные синдромы.

Для невролога наиболее важны двигательные расстройства первой и второй группы, которые упоминались выше. В классической литературе «донеуролептической эры» моторные симптомы считались характерной чертой шизофрении. В дальнейшем внедрение в практику классических, а затем и атипичных, нейролептиком сместило интерес исследователей к ятрогенным двигательным расстройствам, которые клинически сегодня достаточно хорошо изучены. В настоящее время наибольшее внимание исследователей привлекают моторные симптомы у больных шизофренией, никогда не принимавших нейролептики. Чаще всего речь идёт о первом эпизоде шизофрении. Здесь описывают такие феномены как кататония, стереотипии, паркинсонизм, произвольные движения, так называемые «мягкие неврологические знаки», негативные симптомы, психомоторная заторможенность и др.

Среди «моторных» симптомов шизофрении хронологически первым в 19-м веке было описано двигательное нарушение, получившее название кататонии. Почти сразу же возникли принципиальные разногласия в трактовке этого феномена, но по авторитетному мнению Блейлера кататонию стали рассматривать как преимущественно расстройство побуждений, а не как поломку самого моторного аппарата. С тех пор вопрос о том, является ли кататония психическим или неврологическим синдромом, остаётся для многих врачей предметом явных или неявных сомнений. Современная практика нейролептической терапии в психиатрии продолжает интриговать клиницистов сходством или даже аналогией между нейролептической ригидностью мышц и кататоническим синдромом при нелеченой шизофрении. В последнем случае описывают нарушения тонуса мышц и позы с характерной тенденцией к флексии, особенно в области шеи (симптом «подушки»), трудности инициации движения, ограничение моторного репертуара в целом, разнообразные аномальные движения. Контекстом кататонии обычно служат отчётливые психические нарушения с негативизмом, мутизмом или выраженным психомоторным возбуждением.

В литературе, опубликованной до 1955 года (до «эры нейролептиков») описывают патологические позы при шизофрении, используя такие дескрипторы как гротескные, фиксированные, кататонические, странные, при-

чудливые позы и даже как кривляние и гримасничанье. Описывали и особые позы, такие как, например, длительное удержание головы наклонённой в одну сторону, падение на пол в крестообразную позицию (поза «распятия»), стояние на одной ноге или неподвижное стояние в течении нескольких часов с неизменной экспрессией внимания на лице и многие другие. Эти описания подтверждают поведенческую природу двигательных феноменов, которые могут быть крайне разнообразными и наблюдаться в конечностях, туловище, глазодвигательной и лицевой мускулатуре (Rodgers, 1985). Более сложной для интерпретации до сих пор остаётся природа самого кататонического синдрома. Для кататонии характерен феномен «восковой гибкости», заданные «застывающие позы» (катаlepsия), «странная моторика», паракинезии, которые всегда выявляются на фоне грубых психотических проявлений в картине шизофрении и некоторых других психических заболеваний. С неврологической точки зрения кататонический синдром следует дифференцировать с мутизмом другой этиологии, с синдромом «запертого человека», синдромом ригидного человека, акинетической формой паркинсонизма, нейролептическим злокачественным синдромом, серотониновым синдромом.

Единичные описания кататонии в картине грубого органического поражения головного мозга нуждаются в подтверждении и синдромальном дифференциальном диагнозе. Похожие синдромы описаны при метаболических расстройствах и эндокринопатиях, интоксикации опиатами, повреждениях лобной и теменной доли головного мозга. Кататония представляет особую форму повышения мышечного тонуса, которая во многих отношениях аналогична экстрапирамидной ригидности. Новейшие работы в психиатрии, проведенные с привлечением нейроанатомических, нейрохимических, нейровизуализационных и экспериментальных исследований и на животных моделях, показывают, что моторные и психические нарушения при шизофрении имеют общие церебральные механизмы, связанные с вовлечением премоторной и моторной коры, базальных ганглиев и таламуса, а также их связей в подкорковом белом веществе головного мозга (Walther, Strik, 2012).

Упоминания о паркинсонизме в картине кататонического синдрома требуют сегодня критического анализа. Большинство таких описаний сделано в период, когда ещё не было разработано современных критериев диагностики синдрома паркинсонизма. Отдельные якобы паркинсонические синдромы нередко преждевременно называют паркинсоническими. Например, обеднение и снижение уровня двигательной активности может быть проявлением не только паркинсонизма, но и самых разных непаркинсонических синдромов, таких как акинетический мутизм, лобная аспонтанность, ступор, абулия, психогенная ареактивность и другие так называемые негативные неврологические синдромы. Аналогичным образом мышечная ригидность может быть проявлением как паркинсонизма, так кататонии. Точно также появление тремора покоя без других симптомов паркинсонизма не является достаточным основанием для диагноза синдрома паркинсонизма. Предложенные на сегодняшний день измерительные шкалы также не позволяют дифференцировать эти синдромы. В основе многих диагностических ошибок в клинической неврологии и психиатрии лежит ошибочный синдромальный диагноз, обусловленный объективным сходством и патогенетической близостью многих синдромов. Что же касается проблемы кататонии и паркинсонизма, то необходимо учитывать, что возможна и коморбидность этих синдромов, когда одновременно с кататонией может иметь место и истинный паркинсонизм разного, в том числе нейролептического, происхождения.

Среди спонтанных патологических движений при шизофрении и других психозах встречаются также стереотипии, моторные персеверации, так называемые манерные движения, эхофеномены, спонтанные оральные дискинезии (впрочем, как и тардивные) и некоторые другие. Может наблюдаться непроизвольный хватательный рефлекс (чаще всего при кататонии и деменции).

Термин «стереотипии» применяют по отношению к характерным элементарным движениям (прикосновения к чему-либо, потирания, постукивания, ритмические кивания, периодические повороты тела, стереотипные сжимания пальцев в кулак и т.п.) или более сложноорганизованному поведению, иногда имитирующему какую-то деятельность, которое многократно и бессмысленно повторяется. Вариантом речевой стереотипии является вебиргерация (непрестанное и бессмысленное повторение одного и того же слова или предложения). Когда описывают стереотипии, то используют такие типичные дескрипторы, как повторяющиеся движения, ритмичные, странные, координированные, организованные в стереотипный паттерн, предсказуемые и т.п. Стереотипии чаще встречаются в детском возрасте, в том числе и у нормально развивающихся здоровых детей (физиологические стереотипии) (Singer, 2009). Стереотипии могут иметь и ятрогенное происхождение при лечении нейролептиками или дофаминсодержащими (редко) препаратами. Диагностика стереотипий требует исключения других синдромов, таких как привычные действия, манерность, сложные моторные тики, обсессивно-компульсивные расстройства и пароксизмальные дискинезии. Феноменологически стереотипии похожи на персеверации. Но если стереотипии возникают спонтанно, то персеверации индуцируются каким-либо специфическим целенаправленным движением. Персеверации, в отличие от стереотипий — сугубо неврологический симптом, указывающий на лобное повреждение. Речевые персеверации наблюдаются либо в виде логоклонии (повторяется последний слог последнего слова, либо в виде палилалии, когда пациент повторяет персеверированное слово с нарастающей частотой).

Манерность – одна из разновидностей двигательной активности, которая изредка встречается и у здоровых людей. В этом случае у человека можно отметить периодически возникающие «любимые» движения, которые можно расценить не иначе как причуду или проявление некоторой эксцентричности (Лис, 1989). При шизофрении эти движения приобретают вид утрированных, бессмысленных шаржированных жестов и ужимок, бросающихся в глаза своей нелепостью и напыщенностью.

Эхофеномены (эхолалия и эхопраксия) в картине шизофрении в настоящее время встречаются редко. Нечасто эхолалию можно обнаружить и у больных с транскортикальной моторной афазией. Вариантами эхопраксии являются также такие феномены как *mitmachen* (симптом «кооперации»), когда больной в точности повторяет все движения и позы врача или соседа по палате, даже если его просят не делать этого, и близкий феномен *mitgehen*.

Что касается спонтанных оральных дискинезий у пожилых, то вряд ли они имеют какое-либо отношение к шизофрении или другим психозам, так как обнаруживают более тесную связь с возрастом, а не с психическими нарушениями и встречаются только в популяции пожилых людей старше 70 лет.

Расстройства импульсного контроля (например, kleptomания, патологическая игра, пиромания, трихотилломания) невозможно отнести к расстройствам движений, но некоторые компульсивные ритуалы, например, при синдроме Туретта, часто похожи на непонятное двигательное расстройство, нередко эпатазирующее врача, и требуют проведения дифференциального диагноза с другими двигательными расстройствами. Для лечения самих компульсивных расстройств чаще всего используют современные антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина.

В целом можно сделать вывод о том, что моторные расстройства в психиатрии могут затрагивать как экспрессивные движения («язык тела»), так и реактивные (в ответ на стимул), а также целенаправленные двигательные акты, речь и позы. Кроме того может наблюдаться спонтанная плохо контролируемая и не контролируемая двигательная активность, в том числе гиперкинетические синдромы, связанные с лечением.

Некоторые микросимптомы, иногда описываемые как «мягкие неврологические знаки» при шизофрении и психозах шизофренического спектра, с нашей точки зрения, мало похожи на достоверные проявления текущего мозгового повреждения или вызывают сомнения, требующие доказательного уточнения их природы.

Более определённой, лучше изученной и намного понятней является вторая группа расстройств движений в психиатрии, объединённая общим названием нейролептические синдромы. **Нейролептические синдромы** – это ятрогенные расстройства, обусловленные применением нейролептиков с лечебной целью при различных психических, неврологических и соматических заболеваниях. В медицинской практике достаточно широко используются все известные представители класса нейролептиков, в том числе аминазин, мажептил, флуфеназин (модитен-депо), неуптил, трифтазин (стелазин), терален, френолон, этаперазин, хлорпротиксен, галоперидол, дроперидол, триседил, эглонил (сульпирид), пимозид (орап), тизерцин, клозапин (лепонекс, азалептин), тиаприд, оланзепин и многие другие.

Все нейролептики (антипсихотики) объединяются общей способностью блокировать дофаминовые (в основном D<sub>2</sub>) рецепторы в различных отделах головного мозга. Поскольку дофаминовые рецепторы имеются не только в лимбической, нигростриарной и гипоталамо-гипофизарной системах, но и в лобной коре, а также других отделах мозга, в том числе в сетчатке, побочные эффекты нейролептиков могут проявляться, соответственно, психическими, двигательными, эндокринными, вегетативными и другими нарушениями. «Выбор» тех или иных побочных эффектов зависит в первую очередь от преимущественного влияния нейролептика на конкретную дофаминергическую систему мозга. (Мы не обсуждаем здесь побочные эффекты нейролептиков, имеющие «вне-мозговое» происхождение: кардиотоксическое влияние, аллергический дерматит, лейкопения, агранулоцитоз, дисфункция печени и другие).

Место максимальной активности нейролептика в мозге зависит от его сродства с теми или иными дофаминовыми рецепторами. В настоящее время известно 5 типов дофаминовых рецепторов (у некоторых из них имеются подтипы), которые неодинаково распределены в разных отделах мозга. В свою очередь некоторые нейролептики имеют преимущественное сродство с отдельными типами дофаминовых рецепторов. Причём сила нейролептика определяется его способностью блокировать дофаминовые рецепторы.

Генез всех нейролептических синдромов связан непосредственно с блокированием дофаминовых рецепторов в тех или иных отделах мозга, либо с формированием на этой основе гиперчувствительности тех же рецепторов. Среди основных нейролептических синдромов, с которыми часто сталкивается невролог, доминируют двигательные (экстрапирамидные) нарушения: острая дистония, паркинсонизм, поздняя дискинезия, поздняя дистония, акатизия, стереотипии. В последние годы всё чаще описываются случаи злокачественного нейролептического синдрома. Относительно недавно выделены в качестве отдельных нейролептических синдромов поздний миоклонус, поздний тремор (в том числе и такой его вариант как «рэббит-синдром» – синдром кролика). Чуть реже встречаются эндокринные (синдром галактореи-аменореи) и сенсорные (нейролептический сенсорный син-

дром) расстройства. К редким синдромам можно отнести синдром падающей пизанской башни и его антипод — синдром метронома.

**Острая дистония** — (синонимы: ранняя дискинезия, острые дистонические реакции) проявляется более или менее генерализованными дистоническими спазмами чаще в мышцах лица, языка, шеи, аксиальной мускулатуре: окулогирные кризы, блефароспазм, тризм, форсированное открывание рта, атаки протрузии или скручивания языка, тортиколлис, кризы опистотонуса, «салаамовы приступы». Около 90% острых дистонических реакций возникают в первые 5 суток терапии нейролептиками, причём 50% всех случаев — в первые 48 часов («синдром 48 часов»). Острая дистония чаще встречается среди лиц молодого возраста. Она хорошо поддаётся лечебной коррекции холинолитиками либо спонтанно исчезает после отмены нейролептиков.

**Нейролептический паркинсонизм** относится к одному из самых частых вариантов нейролептического синдрома и развивается чаще всего в интервале от второй до четвёртой недели лечения нейролептиками. Он может включать в себя всю тетраду основных знаков паркинсонизма: гипокинезию (самый частый симптом нейролептического паркинсонизма), ригидность, тремор и постуральные нарушения, напоминая тем самым картину болезни Паркинсона. Это сходство становится особенно заметным в тех случаях, когда нейролептики вызывают картину гемипаркинсонизма.

В дифференциальном диагнозе с болезнью Паркинсона важное значение имеют анамнестические сведения о предшествующем лечении нейролептиками, скорость нарастания симптомов, возраст начала болезни, тип тремора, распределение симптомов, обратное их развитие после отмены препарата. Необходимо, однако, помнить, что при использовании фенотиазинов синдром может персистировать до 3 месяцев после отмены нейролептика. Кроме того встречаются случаи, когда нейролептики способствуют клинической манифестации истинной болезни Паркинсона, протекавшей до того на субклиническом уровне. Диагностика нейролептической природы паркинсонизма существенно облегчается, если одновременно с ним выявляются другие нейролептические синдромы: акатизия, стереотипии, оральные гиперкинезы.

**Поздняя дискинезия** — нейролептический синдром, чаще всего развивающийся на фоне длительного лечения нейролептиками (от нескольких месяцев до нескольких лет). Критическим моментом для появления симптомов поздней дискинезии часто является снижение дозы нейролептика или полная его отмена. Возобновление лечения нейролептиком или повышение его дозы приводит к уменьшению поздней дискинезии или полному её прекращению. Холинолитические препараты, как правило, не помогают таким больным и часто усиливают проявления поздней дискинезии. Указанные особенности считаются весьма типичными для поздней дискинезии и имеют важное диагностическое значение.

Насильственные движения при поздней дискинезии обычно начинаются в мышцах лица и языка. Наиболее характерна триада патологических движений — так называемый щёчно-язычно-жевательный (букко-лингво-мастикаторный) синдром. Реже в гиперкинез вовлекаются мышцы туловища и конечностей. Типично незаметное начало в виде едва уловимых движений языком и двигательного беспокойства в перiorальной области. В более выраженных случаях эти движения принимают вид произвольных автоматизмов облизывания, сосания, жевания с чавкающими, причмокивающими, жующими и лакающими движениями, иногда с губными прищёпывающими звуками, придыханием, побрякиванием и другой вокализацией. Характерны избыточные движения губами, высовывания языка и другие гримасы преимущественно в нижней половине лица. Часто на фоне оральных гиперкинезов выявляется гипомимия. В конечностях дискинезия охватывает главным образом дистальные отделы и изредка может быть односторонней.

В тяжёлых случаях дискинезия становится генерализованной с хореическими, реже — баллистическими бросками, дистоническими спазмами и позами. Таким образом в картине прогрессирующей поздней дискинезии причудливым образом сочетаются хореические, дистонические, миоклонические и другие типы насильственных движений, а также могут иметь место акатизия и стереотипии. При тяжёлых формах поздней дискинезии возможно вовлечение диафрагмы с нарушением дыхания (оно становится нерегулярным) и речи, дисфагия а также грубые нарушения походки с периодическими падениями, наблюдаются прикусы языка и губ, бруксизм, ломание зубов и др.

На всех этапах заболевания в клинических проявлениях поздней дискинезии весьма активное участие принимает язык (ритмическая или постоянная протрузия, форсированное выталкивание его изо рта и т.п.). Описан также «знак конфеты» — характерное движение языком при закрытом рте (заметна типичная выпуклость щеки то с одной, то с другой стороны). В связи с этим рекомендуется для ранней диагностики поздней дискинезии особое внимание обращать на язык. Обычно больной не в состоянии удерживать в спокойном состоянии высунутый изо рта язык более 20–30 секунд. Отмена нейролептика может приводить к увеличению тяжести проявлений поздней дискинезии или развитию новых дискинетических симптомов. Во многих из этих случаев спустя несколько недель наблюдается спонтанное выздоровление (исчезновение дискинезий), хотя у части больных поздняя дискинезия может быть необратимой. Позднюю дискинезию принято считать необратимой, если она персистирует

спустя 3–6 месяцев после отмены нейролептика. Прогноз лучше у лиц молодого возраста, а также у больных, получавших нейролептики относительно короткое время.

Патогенез поздней дискинезии связывают, как уже говорилось выше, с хронической блокадой дофаминовых рецепторов нейролептиками, которая приводит к формированию денервационной гиперчувствительности.

**Стереотипии**, как осложнение нейролептической терапии, относятся к вторичным стереотипиям и обычно сочетаются с другими нейролептическими синдромами, чаще всего – с поздней дискинезией. В прошлом, до эры нейролептиков, стереотипии рассматривали как нарушение поведения в рамках шизофрении, аутизма, задержки психического созревания. Стереотипии в картине нейролептического синдрома внешне ничем не отличаются от стереотипий при психотическом поведении, но, в отличие от последнего, как бы вписываются в картину ярко выраженного гиперкинетического синдрома и иногда обозначаются как тардивные стереотипии. Эти стереотипии классифицируют на простые (элементарные движения типа качания, постукивания, поднимания-опускания рук, сжимания-разжимания пальцев и т.п.) и сложные, приближающиеся по своей феноменологии к ритуалам. Стереотипии следует дифференцировать с другими похожими синдромами (ритуалы при обсессивно-компульсивных расстройствах, сложные тики, сложные парциальные эпилептические припадки).

Нейролептические стереотипии лечатся так же, как и поздняя дискинезия. Сначала решается вопрос о возможности отмены нейролептика, что легче достигается у непсихотических пациентов. Отмена нейролептика у части больных приводит к положительному результату. Повышение его дозы часто устраняет гиперкинез, но ухудшает долгосрочные перспективы по механизму порочного круга. В настоящее время часто используется в таких случаях клозапин (от 25 до 100 мг в день), бензодиазепины типа клоназепама (при слабо выраженной дискинезии), витамин Е, диакарб, пропранолол. Ограниченный терапевтический эффект дают блокаторы кальциевых каналов и баклофен. Холинолитики могут вызвать обострение поздней дискинезии и должны быть отменены.

**Акатизия** – синдром, который распознаётся относительно труднее чем, например, острая дистония, паркинсонизм и другие экстрапирамидные расстройства. Акатизия обычно развивается на 1–8-й неделе (чаще в первые недели) нейролептической терапии и проявляется неспособностью оставаться в состоянии покоя в связи с ощущением внутреннего беспокойства. Сидящий пациент, например, испытывает компульсивную тягу менять позицию, вставать через каждые несколько секунд, совершить несколько шагов, снова садиться и т.д. Во время стояния такой пациент переминается с ноги на ногу или буквально ходит на месте. Любая деятельность, требующая соблюдения двигательного покоя или определённой позы (просмотр телепередачи, разговор с собеседником, засыпание и т.п.) может стать затруднительной для больного. Акатизия внешне также иногда напоминает поведение психотического больного. При нейролептической акатизии возможно появление синдрома «периодических движений конечностей» во время ночного сна и синдрома беспокойных ног.

Акатизия и выраженное беспокойство субъективно сопровождается ощущением тревоги. Этот психомоторный синдром, вызванный нейролептиками, может персистировать в течение длительного периода после отмены нейролептика. Патофизиологические механизмы акатизии остаются не совсем ясными; обсуждается дисбаланс между дофаминергической и холинергической системами в его генезе. Акатизия, индуцированная нейролептиками, поддаётся лечению низкими дозами  $\alpha$ -адреноблокаторов (обзидан, атенолол, надолол и др). Имеются сообщения об успешном применении холинолитиков (в случае сочетания акатизии и паркинсонизма), бензодиазепинов, мидантана, препаратов со слабыми нейролептическими свойствами. Апробируются средства, влияющие на опиатные системы мозга.

**Поздняя дистония** развивается при длительном лечении нейролептиками и считается самостоятельным нейролептическим синдромом, хотя и была выделена в своё время из поздней дискинезии, так как отличается от последней своей клинической феноменологией, а также некоторыми эпидемиологическими, прогностическими и фармакологическими особенностями

Дистонические движения при поздней дистонии клинически идентичны тем, которые свойственны идиопатической дистонии. Здесь также выявляются корригирующие жесты и парадоксальные кинезии. Чаще всего вовлекаются мышцы лица и рта, затем – шеи. Ретроколлис является характерным синдромом для каждого второго больного с поздней дистонией. Реже вовлекаются дыхательные (респираторная дискинезия), глазодвигательные (окулогирные кризы) и жевательные (тризм) мышцы. Поздняя дистония иногда может сосуществовать с проявлениями поздней дискинезии, знаками нейролептического паркинсонизма, акатизии и миоклонуса. Как и при идиопатической дистонии, поздняя дистония тяготеет к генерализованным проявлениям в молодом возрасте и локальным формам – в зрелом (нейролептический тортиколлис, синдром Брейгеля, изолированный блефароспазм и др.). Поздняя дистония в отличие от идиопатической дистонии является как правило более стрессогенным и дезадаптирующим расстройством. Другая особенность поздней дистонии заключается в том, что для её возникновения требуется менее длительный период применения нейролептиков по сравнению с поздней дискинезией. Наконец, при поздней дискинезии холинолитики являются фактором риска её развития и способствуют

экзацербации последней, в то время как поздняя дистония откликается на лечение холинолитическими средствами, как и все варианты идиопатической дистонии.

Лечение поздней дистонии начинают с отмены нейролептиков. Однако их отмена в большинстве случаев не приводит к ожидаемому обратному развитию поздней дистонии. Определённые возможности терапии заключаются в применении холинолитиков, бензодиазепинов, баклофена. Нейролептики также способны подавить позднюю дистонию, но это достигается ценой возможного ухудшения состояния в дальнейшем. Поэтому их применяют лишь временно и по специальным показаниям. Исключением здесь является клозапин и тиаприд. Возможно применение также ботулотоксина, витамина Е и, наконец, стереотаксической хирургической технологии.

В числе других возможных нейролептических синдромов в последние годы всё чаще упоминается синдром Туретта (туреттизм), реже – поздний миоклонус и поздний тремор.

**Нейролептический (тардивный) туреттизм** клинически изучен достаточно хорошо. Он может проявляться всеми классическими симптомами синдрома Туретта. В отличие от идиопатического синдрома Туретта, который обычно начинается до 15-летнего возраста, тардивный туреттизм развивается у взрослых и имеет нейролептическое происхождение.

Миоклонус в качестве осложнения длительного лечения нейролептиками (**тардивный миоклонус**) описан относительно недавно (в 1987 году) и нуждается в дальнейшем накоплении клинических наблюдений и изучения этого синдрома (Little, Jankovic, 1987). **Тардивный тремор** – также нечастое осложнение применения нейролептиков. Обычно это тремор действия, но он может персистировать и в покое. Данный термин применяют по отношению к тому варианту нейролептических осложнений, когда указанный тремор выявляется при отсутствии каких-либо других признаков паркинсонизма, а в семейном анамнезе не удаётся обнаружить указаний на эссенциальный тремор. Этот синдром также требует дальнейших наблюдений и тщательного изучения.

**Злокачественный нейролептический синдром** – опасное осложнение нейролептической терапии, при котором смертность может достигать 20%. Кардинальными проявлениями этого синдрома являются гипертермия, мышечная ригидность пластического типа и повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) в сыворотке крови. Эти клинические проявления, считающиеся основными, обычно сопровождаются нарушением сознания (оглушённость, ступор, ажитация) и вегетативными расстройствами (бледность, тахикардия, аритмии, лабильность артериального давления, гипергидроз). Двигательные неврологические проявления могут включать дизартрию и дисфагию, окулогирные кризы, опистотонус и эпилептические припадки.

Злокачественный нейролептический синдром обычно развивается через вариабельный промежуток времени от нескольких дней до нескольких недель от начала терапии нейролептиками, но примерно у 90% больных злокачественный нейролептический синдром развивается в течение 2 недель от начала терапии или повышения дозы нейролептика. После появления первых симптомов злокачественный нейролептический синдром прогрессирует в течение 1–3 суток, а затем его клинические проявления медленно спадают в течение 1–3 недель. Злокачественный нейролептический синдром описан в качестве осложнения нейролептической терапии при использовании самых разных нейролептиков, в том числе современных типа оланзепина (зипрекса), клозапина, тиаприда и даже церукала. Он может развиваться при лечении не только психических, но и любых других, в том числе неврологических, заболеваний. Наконец, злокачественный нейролептический синдром иногда наблюдается у пациентов с болезнью Паркинсона при отмене таких препаратов как леводопа и мидантан (во время «лекарственных каникул»).

Наиболее частым и серьёзным осложнением злокачественного нейролептического синдрома является рабдомиолиз, который проявляется острым диффузным распадом мышечной ткани, приводя к крайне высокому уровню КФК, гиперкалиемии, миоглобулинемии и острой почечной недостаточности, требующей временного диализа. Его осложнением является также острая респираторная недостаточность, причины которой менее ясны (аспирация, инфекция, эмболия лёгочной артерии и др.). В качестве других осложнений описаны инфаркт миокарда, печёночная недостаточность, синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания, сепсис. После успешного лечения и смене нейролептика злокачественный нейролептический синдром как правило вновь не развивается.

При дифференциальном диагнозе злокачественного нейролептического синдрома рекомендуют исключить другие возможные причины рабдомиолиза (повреждения от сдавления, злоупотребление алкоголем, тепловой удар, длительная иммобилизация), а также злокачественную гипертермию, тяжёлые дистонические спазмы, летальную кататонию (синдром аналогичный злокачественному нейролептическому синдрому, встречающийся у психотических больных, не получающих лечения), серотониновый синдром. Иногда злокачественный нейролептический синдром приходится дифференцировать с инфекционным поражением ЦНС, аллергической реакцией на препарат, гипертиреозом, тетанией и болезнью Паркинсона. Наличие лихорадки и ригидности у психотического больного не всегда указывает на злокачественный нейролептический синдром.



Патогенез злокачественного нейролептического синдрома остаётся во многих отношениях неясным, однако все авторы единодушно обсуждают значение дофаминовой недостаточности в его происхождении. В связи с этим был даже предложен новый термин для этого синдрома — «синдром острого истощения дофамина».

Лечение злокачественного нейролептического синдрома должно начинаться прежде всего с незамедлительной отмены всех нейролептических препаратов. В современной литературе общепринятых или унифицированных рекомендаций по лекарственной терапии злокачественного нейролептического синдрома не существует. Чаще всего применяют дантролен (от 0,8 до 2,5 мг/кг каждые 6 часов), бромкриптин (от 5 до 15 мг три раза в день), используют также комбинацию этих препаратов, а в последнее время — электросудорожную терапию. Однако не все авторы подтверждают достаточную эффективность этих терапевтических подходов. В последнее время всё большее предпочтение отдаётся агонистам дофаминовых рецепторов и леводопе. Замечено, что агонисты дофаминовых рецепторов не усиливают психотические расстройства в этой ситуации. Появляются сообщения об успешном применении плазмофереза. Описан драматический эффект финлепсина. Используют витамины Е и В6.

Существенным в процессе лечения считается акцент на мероприятиях по борьбе с дегидратацией, так как последняя часто предшествует появлению симптомов злокачественного нейролептического синдрома. Не менее важной задачей является снижение лихорадки и организация питания больного. Как и в других случаях гипертермии, обеспечивают прохладу в помещении, обкладывают тело больного резиновыми ёмкостями со льдом, орошают полость рта ледяной водой. При снижении ректальной температуры до 38°С эти действия, направленные на охлаждение тела, могут быть приостановлены. Необходимо энергично лечить вторичные осложнения, такие как гипоксия, ацидоз и почечная недостаточность. Последняя, наряду с пневмонией, может служить причиной смерти больного. Так как больной обычно иммобилизован и прикован к постели, показаны низкие дозы гепарина для профилактики тромбэмболических осложнений. Необходимо тщательно избегать применения других антагонистов дофамина, в том числе и церукала.

У выживших после злокачественного нейролептического синдрома возможны персистирующие неврологические последствия в виде паркинсонизма, дискинезий, деменции и атаксии.

**Синдром галактореи-аменореи** относится к нейроэндокринным нейролептическим синдромам и здесь не обсуждается, также как и некоторые другие (кожные, зрительные, психические) нейролептические синдромы.

У многих пациентов, особенно имеющих симптомы органического поражения нервной системы, нейролептики вызывают гиперсомническое состояние, на фоне которого могут усиливаться клинические проявления таких неврологических синдромов как, например, гипокинезия, расстройства функций тазовых органов, дизартрия и атаксия.

Дискинезии, индуцированные нейролептиками, обычно уменьшаются и прекращаются при отмене соответствующего препарата. При поздней дискинезии, часто отличающейся упорным течением, профилактика является наилучшим «лечением». Для профилактики поздней дискинезии рекомендуют более осторожно и взвешенно относиться к длительному назначению нейролептиков; искать альтернативные подходы в лечении неврозов и других непсихотических расстройств; стремиться по возможности к минимальной дозе, особенно при лечении пожилых больных; отменять, если это возможно, антипаркинсонические средства (холинолитики); уведомлять больного о риске и пользе лечения нейролептиками; уменьшать их дозу при первых признаках дискинезии.

Обсуждая двигательные расстройства в психиатрии, нельзя забывать, что существует целый ряд неврологических синдромов, моторные проявления которых настолько необычны, что нередко ошибочно трактуются как проявления психического заболевания. В эту группу синдромов можно отнести некоторые варианты синдрома чужой руки, камптокормию, расстройства поведения, связанные с быстрым сном, гипногенную пароксизмальную дистонию, некоторые эпилептические синдромы и ряд редких синдромов, таких как дистонический «танец живота», гиперэксплексия, синдром прыгающего француза из штата Мэн и другие. В этих, не таких уж редких, ситуациях знание упомянутых неврологических синдромов становится чрезвычайно актуальным.

#### Литература

1. Корнетов А.Н., Самохвалов В.П., Коробов А.А., Корнетов Н.А. Этология в психиатрии. Киев: «Здоров'я», 1990.
2. Лис А.Дж. Тики (пер. с англ.). М.: Медицина, 1989.
3. Singer H.S. Motor Stereotypies. Sem. Pediatr. Neurol. 2009; 12: 77-81.
4. Rogers D. The motor disorders of severe psychiatric illness: A conflict of paradigms. Br. J. Psychiatr. 1985; 147: 221-232.
5. Walthers S., Strik W. Motor symptoms and schizophrenia. Neuropsychobiology 2012; 66: 77-92.