

РАЗДЕЛ 2.**Экстрапирамидные гиперкинезы****2.1. Дистония и тремор****Пароксизмальные дискинезии***В.Л. Голубев**Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова (Москва)*

Пароксизмальные дискинезии (ПД) – гетерогенная группа расстройств, патогенез и классификация которых в последние подвергались существенному пересмотру. Главное проявление ПД – приступы непроизвольных движений и патологических поз, протекающих без нарушения сознания. По характеру насильственных движений приступы могут быть дистоническими, тоническими, хореическими, баллистическими, миоклоническими и смешанными. Каждому больному присущ свой тип приступа(ов). Их часто ошибочно принимают за эпилептические или психогенные припадки.

Для обозначения этих приступов используют разные термины: периодическая дистония, пароксизмальная дистония, пароксизмальная дискинезия, пароксизмальный хореоатетоз, экстрапирамидные припадки, пароксизмальный дистонический хореоатетоз, пароксизмальный кинезиогенный хореоатетоз, стриарная эпилепсия, тонические пароксизмы, припадки непроизвольных движений, пароксизмальная хорей и другие. Всего насчитывается более 16 синонимов, многообразие которых отражает меняющиеся точки зрения на патогенез и этиологию этого синдрома

Анализ клинических проявлений пароксизмальных дискинезий разных типов в тех работах, где он специально проводился, не оставляет сомнений в том, что преобладающим компонентом в структуре моторных проявлений приступов является дистония, реже наблюдается чисто тоническое напряжение мышц или к дистонии присоединяется хореические, баллистические и миоклонические насильственные движения и тогда дискинезии носят смешанный характер [1, 8, 20]. Поэтому многие авторы справедливо критикуют неудачный термин «хореоатетоз». Хорей – далеко не самый частый вариант гиперкинеза в картине ПД, а термин «атетоз» и вовсе устаревший. Неточность таких терминов как «хореоатетоз», «подкорковые припадки» и другие, привела в конце концов к более нейтральному и, по-видимому, более адекватному термину «пароксизмальные дискинезии», который в настоящее время является более предпочтительным и употребляется чаще других.

По данным С.Н. Давиденкова, первыми авторами, описавшими это заболевание, были Troemner (1906) и Rulf (1913). С.Н. Давиденков в 1956 году впервые описывает его в русскоязычной литературе, предлагая называть его «интенционной судорогой Рюльфа» (этот термин «не прижился» в англоязычной литературе), хотя сам Рюльф называл данные приступы «корковой судорогой». Возможно, что самым первым автором, обратившим внимание на своеобразные припадки, был Говерс, который в своей книге об эпилепсии сообщает о трёх случаях, в которых приступы «судорог» без нарушения сознания провоцировались началом ходьбы после сидения. В его наблюдениях дискинезии носили тонический характер и лишь у одного пациента приводили к формированию причудливой позы. Говерс считал, что эти приступы относятся к эпилепсии.

Первое серьёзное исследование подобных приступов было предпринято Mount и Reback, которые в 1940 году описали 23-летнего юношу, с младенчества страдавшего длительными приступами дискинезий с патологическими позами, и, так как подобными приступами страдали 27 членов его семью на протяжении 5 поколений, авторы назвали этот синдром семейным пароксизмальным хореоатетозом,

Kertesz в 1967 году смог описать приступы с несколько иной клинической картиной и на основании 10 собственных наблюдений предложил называть их «кинезиогенными», чтобы противопоставить их той форме, которая была описана Mount и Reback. С тех пор в литературе долго существовала традиционная классификация приступов пароксизмальной дискинезии на 1) «пароксизмальный кинезиогенный хореоатетоз» и 2) «пароксизмальный дистонический хореоатетоз».

В последние годы наблюдается оживление интереса к этой проблеме как в русскоязычной, так и особенно в зарубежной литературе. Представляют несомненный интерес те классификации пароксизмальных дискинезий (ПД), которые были предложены в своё время [12, 14, и др.] и основаны на разных принципах. Эти классификации отражают эволюцию научных представлений о природе ПД.

В основу классификации Lance (1977) положено сразу несколько факторов: длительность приступа (длительные, короткие, промежуточные), наследственность и первичность-вторичность их происхождения. Здесь важно отметить, что в этой классификации Lance как бы поставил знак равенства между длительным приступом и пароксизмальным дистоническим хореоатетозом, а также между короткими приступами и пароксизмальным кинезиогенным хореоатетозом. Этому же автору принадлежит приоритет выделения формы ПД, пароксизмы которой длятся 5–30 мин и провоцируются длительной

физической нагрузкой. Lance предложил называть её «промежуточной» (по длительности приступа и по его связи с движением) формой.

Основная трудность при создании классификации ПД заключается в том, что не всегда известно, какой фактор должен лежать в её основе, чтобы оптимальным образом классифицировать эти приступы. Например, классификация приступов на основании фактора «кинезиогенности» не всегда позволяет надёжно диагностировать тот или иной вариант припадка. Мы, специально проанализировав этот вопрос на материале 22 больных (2000 г.), показали, что встречаются отдельные пациенты с короткими приступами, у которых провоцирующая роль неподготовленных движений не подтверждается клиническими наблюдениями. Помимо типичных случаев, когда неподготовленное (автоматически выполняемое) движение действительно вызывает приступ, можно наблюдать и такие варианты припадков, когда они провоцируются не только внезапным звуком (точнее, вздрагиванием в ответ на него), но и такими движениями, как подъём по лестнице, выход из транспорта, инициация ходьбы, интенсивная физическая нагрузка, изменение темпа ходьбы, а у одного больного вид или даже воображение движущегося предмета было способно спровоцировать иногда приступ насильственных движений. Более того, у этих же пациентов провоцирующими моментами нередко могли служить такие факторы как эмоциональный стресс, холод, интеллектуальное напряжение, массаж, боль; редко приступы могли развиваться и без всякой видимой причины. Поэтому Lance справедливо ставит вопрос о том, что, возможно, длительность приступа является более важным отличительным признаком, чем «кинезиогенность». Кроме того, автору удалось показать, что по длительности приступов последние могут быть разделены не только на короткие (до 5 мин) и длительные (от 2 мин до 4 час); он выделил, как уже говорилось, особую форму (Lance назвал её «промежуточной»), при которой длительность приступа составляла 5–30 мин, а сами приступы провоцировались, строго говоря, не внезапным движением, а длительной физической нагрузкой [14].

Goodenough et al. (1978) игнорируют фактор длительности и делят все приступы ПД на семейные (кинезиогенные и некинезиогенные) и приобретённые. Интересно, что в то время среди возможных причин последних он упоминает только четыре заболевания: рассеянный склероз, детский церебральный паралич, гипопаратиреоз, эпилепсию.

В 1981 г. Lugaresi и Cirignotta описали 5 больных с короткими приступами дистонических движений, возникающих только в медленном сне. Они назвали этот синдром «гипногенной пароксизмальной дистонией» или «ночной пароксизмальной дистонией». Данный синдром по своей клинической феноменологии был похож на уже известные варианты ПД, характерные для состояния бодрствования. Эти приступы также протекали без нарушения сознания и без эпилептической активности на ЭЭГ.

Таким образом разные авторы опирались при создании своих классификаций на разные дифференцирующие признаки: длительность (короткие – длительные), время суток (бодрствование – сон), связь с движением (кинезиогенные – некинезиогенные). В последующие годы была предпринята попытка создать классификацию, основанную на учёте всех упомянутых факторов. Так Benett и Goetz (1982) делят все ПД на две больших категории: ночные и дневные, каждая из которых подразделяется ими на длительные (> 5 мин) и короткие (< 5 мин), которые в свою очередь подразделяются на семейные и спорадические, а каждая из последних – на первичные и вторичные. Здесь в качестве классификационных категорий использованы все ранее обсуждаемые факторы: время суток (дневные – ночные), длительность приступа, наследственность (семейные – спорадические), а также их первичное или вторичное происхождение.

Похожую классификацию предлагают Demirkir и Jankovic (1995), которая до недавнего времени пользовалась большой популярностью.

Поиски оптимальной классификации пароксизмальных дискинезий в настоящее время привели к созданию более простой и удобной классификации, которая предлагает выделять четыре её основные формы. Последняя из них остаётся в значительной степени дискуссионной.

1. Пароксизмальная кинезиогенная дискинезия (ПКД).
2. Пароксизмальная некинезиогенная дискинезия (ПНД).
3. Пароксизмальная дискинезия, индуцированная физической нагрузкой (ПДФН).
4. Пароксизмальная гипногенная дискинезия (ПГД).

Пароксизмальная кинезиогенная дискинезия (ПКД) наследуется по аутосомно-доминантному типу, реже встречаются (около 25 %) спорадические случаи [9]. Мужчины болевают чаще женщин (М:Ж = 4:1). Возраст дебюта болезни обычно варьирует в пределах от 5 до 15 лет при семейных вариантах и более вариабелен в спорадических случаях.

Характерно то, что приступы провоцируются вздрагиванием (startle) или неподготовленным (внезапным, автоматическим) движением, совершаемым после периода покоя. Во время рефрактерного периода (до 20 мин) после приступа внезапные движения уже не провоцируют новую атаку. Приступы появляются очень часто – до 100 и более в день. Длительность их короткая, обычно от нескольких секунд (чаще) до нескольких минут (чаще < 1 мин). Нарушений сознания и болевых ощущений в приступе нет. Довольно часто пациенты сообщают об ауре в виде парестезий, предшествующих или сопровождающих приступ. Весьма характерно и то, что парестезии наблюдаются в тех регионах тела, которые вовлекаются в приступ. Рисунок насильственных движений при ПКД в большинстве случаев носит дистонический характер; реже к дистонии примешиваются хореические и баллистические движения. *Приступ может быть фокальным, сегментарным, генерализованным или протекает по гемитипу.* Чаще приступ ограничивается вовлечением мышц конечностей. Нередко вовлекаются мышцы лица, реже – аксиальная мускулатура (мышцы грудной клетки, живота, спины). По нашим наблюдениям, могут чередоваться левосторонние, правосторонние и двусторонние приступы у одного и того же больного. Частота приступов уменьшается с возрастом. Считается, что идиопатические приступы хорошо откликаются на антиконвульсанты. При идиопатической ПКД количество и интенсивность пароксизмов имеют тенденцию уменьшаться с возрастом. Перечисленные признаки легли в основу новых диагностических критериев ПКД.

Мутация при этой форме чаще всего выявляется в гене *PRRT2*.

Пароксизмальная некинезиогенная дискинезия обычно наследуется по аутосомно-доминантному типу и также встречается чаще у мужчин, чем у женщин (М:Ж=2:1). Возраст дебюта болезни – чаще детство. Частота приступов от 3 в день до 2 в год. Провоцирующими факторами обычно служат утомление, алкоголь, кофеин, эмоциональный стресс. В приступе наблюдаются дистонические или хореические, либо смешанные дискинезии. Длительность приступа составляет от несколько минут до 1 часа (редко менее 5 мин или до 4 часов). Сознание не нарушается. Распределение насильственных движений по регионам тела такое же, как и при кинезиогенных дискинезиях. Даже при частых атаках неврологический статус между ними остаётся нормальным.

Показано, что 98% пациентов с мутацией в гене *MR-1* имели эту форму парадоксальных дискинезий.

Пароксизмальная дискинезия, вызываемая физической нагрузкой, встречается реже других форм. Она, как уже упоминалось выше, впервые выделена Lance и названа им промежуточной формой. Приступы здесь короче, чем при некинезиогенных дискинезиях и дольше, чем при кинезиогенных; они продолжаются от 5 до 30 мин и провоцируются длительной физической нагрузкой, но не холодом, стрессом, алкоголем или тревогой. Их частота от 1 в день до 2 в месяц. Спазмы охватывают главным образом ноги. Описаны спорадические и наследственные формы заболевания. Обычно наследование носит аутосомно-доминантный характер, но описаны и аутосомно-рецессивные случаи. Мутация выявляется в гене *GLUT-1* на хромосоме 1p (локус *DYT18*). Ген кодирует транспортёр глюкозы в эритроцитах.

Пароксизмальная гипногенная дискинезия характеризуется приступами дистонии, хореи или баллизма во время фазы медленного сна. Частота приступов от большого к большому варьирует от нескольких раз в год до нескольких раз за ночь. Атакам часто предшествует короткое движение тела с активацией ЭЭГ (пробуждение). Длительность приступа от 30 до 45 секунд, но могут и более длительными. Очень редко у этих пациентов могут отмечаться и дневные приступы дискинезий. По мнению Sethi (1998) пароксизмальная гипногенная дискинезия представляет собой гетерогенную группу ночных приступов разной длительности и клинических проявлений: в то время как длительные ночные приступы, по его мнению, отражают экстрапирамидные расстройства, короткие ночные припадки могут быть проявлением лобно-долевых (*medial frontal lobe*) эпилептических припадков [16, и др.]. Появились наблюдения, в которых приступы пароксизмальной гипногенной дискинезии предшествовали типичным тонико-клоническим эпилептическим припадкам.

Нам также удалось наблюдать случай гипногенной пароксизмальной дискинезии, провести полиграфическое ночное исследование (мы наблюдали 12 приступов за ночь) и опубликовать его [2].

В качестве возможных причин вторичных форм ПД большинство авторов упоминают такие заболевания как рассеянный склероз (чаще в начале болезни), церебральную ишемию, черепно-мозговую травму, ДЦП, энцефалит, тиреотоксикоз, гипогликемию и другие причины, причисляя к ним также эпилепсию и психогенные припадки. С нашей точки зрения, объединение в одной группе столь разных по клиническим проявлениям и этиопатогенезу заболеваний, каковыми являются эпилепсия и психогенные двигательные расстройства, является неоправданным и вряд ли поможет врачу в диагностической работе. Правильнее говорить о том, что при эпилепсии и психогенных расстройствах могут наблюдаться пароксизмы, внешне напоминающие или очень похожие на ПД, которые следует дифференцировать с истинными пароксизмальными дискинезиями.

Генетика пароксизмальных дискинезий

Известны три основных гена, мутации которых ответственных за возникновение пароксизмальных дискинезий: *PRRT2*, *MR-1* и *SLC2A1*. Изучение их мутаций в последние годы привело к неожиданным результатам.

Ген *PRRT2*. После 2011 года было установлено, что мутации в гене *PRRT2* (богатый пролином трансмембранный белок-2) вызывают пароксизмальные кинезиогенные дискинезии (ПКД) и доброкачественные семейные инфантильные спазмы, а также их сочетание, известное как инфантильные конвульсии плюс хореоатетоз (*infantile convulsion plus choreoathetosis* – ICCA). Эти синдромы выявлены у 75% носителей этих мутаций и связаны с одним и тем же регионом на хромосоме 16p11.2-q12.1. Но оказалось, что эти мутации выявляются (редко) также у пациентов с ПД, вызванными физической нагрузкой (ПДФН), пароксизмальными некинезиогенными дискинезиями (ПНД), гемиплетгической мигренью, эпизодической атаксией, эпилепсией с детскими абсансами, пароксизмальным тортиколлисом и фебрильными судорогами.

Описаны также носители этой мутации без пароксизмальных дискинезий.

Ген *MR-1* (регулятор миофибриллогенеза). Мутация этого гена была впервые обнаружена в двух несвязанных семьях с пароксизмальными некинезиогенными дискинезиями (ПНД).

В редких случаях приступы ПНД могут быть осложнены дизартрией, окулогирными кризами, обездвиженностью и/или болью. У пациентов с этой мутацией не развивается эпилепсия. Однако часть этих пациентов имеет мигрень, что отражает наличие связи этой мутации с другими эпизодическими расстройствами. Описаны также носители этой мутации без пароксизмальных дискинезий.

Ген *SLC2A1* Этот ген кодирует GLUT1-протеин, дефицит которого вызывает эпилепсию, особенно абсансы с ранним началом и пароксизмальные дискинезии, вызванные физической нагрузкой (ПДФН).

При этой мутации описан также необычный синдром «пароксизмального хореатетоза/спастичности с эпизодической атаксией (*DYT 9*)».

Проведенные исследования позволили сделать несколько очень важных выводов. Констатирована неполная фенотипически-генетическая корреляция при ПД. Отмечается заметная плейотропия мутаций. Клинические проявления разных мутаций могут перекрывать друг друга. Кроме того, пациенты с клиническими проявлениями ПКД и ПНД могут вообще не иметь мутаций в генах *PRRT2* или *MR-1*. Наконец, оказалось, что семейные формы ПД ассоциированы с другими па-

роксимальными расстройствами эпилептической и неэпилептической природы. Эти факты помогают объяснить давно известное сходство таких расстройств движений, как ПД, и эпилептических припадков, которое до недавнего времени оставалось большой интригой для исследователей и клиницистов.

Патофизиология пароксизмальных дискинезий не ясна. Её патогенез приписывают дисфункции базальных ганглиев. Об этом говорит характерный двигательный рисунок пароксизмальных дискинезий и отсутствие эпилептической активности на ЭЭГ во время припадков в большинстве случаев. Эффект антиконвульсантов наблюдают и при других неврологических расстройствах заведомо неэпилептического характера (невралгия тройничного нерва, лицевой гемиспазм, другие болевые пароксизмы и т.д.). В пользу экстрапирамидной природы приступов говорят также эффект леводопы, описанный в ряде случаев при ПД, данные позитронной эмиссионной томографии, картина аутопсии (обнаружены негрубые изменения в чёрной субстанции и в голубом ядре в двух наблюдениях) [20]. Описано снижение перфузионного кровотока в базальных ганглиях.

Пароксизмальный характер дискинезий позволяет говорить об особой роли нейродинамического фактора в их патогенезе. Высказано предположение, что в основе ПД лежит формирование в мозге нейродинамической патологической системы с вовлечением экстрапирамидных и стволово-гиппокампальных структур, способной к периодической спонтанной или вызванной активации с пароксизмально протекающими двигательными расстройствами [8]. На клеточном уровне предположительно обсуждаются механизмы недостаточной ингибиции или первичной нейрональной гипервозбудимости, связанной с каналопатией [18].

Хотя в большинстве случаев ПД клинически протекает без всяких признаков эпилепсии, в том числе электроэнцефалографических, периодически появляются отдельные указания на обнаружение снижения порога судорожной готовности и даже эпилептическую активность в межприступном периоде. Среди обследованных нами больных с ПД встречались пациенты с указанием на эпилептические припадки в детском анамнезе. Похожая ситуация описана у пациента с ПД, у которого в детстве наблюдались фебрильные судороги [Singh R et al, 1999].

С другой стороны, известно, что при некоторых формах эпилепсии возможно развитие эпилептических приступов, протекающих с дистоническими позами. Описаны также эпилептические припадки, которые индуцируются движениями. Всё это указывает на сложность дифференциального диагноза ПД и эпилепсии.

Однако было обращено внимание и на то, что в редких случаях сочетания ПД и эпилепсии эти формы поражают различных членов одной семьи или протекают независимо друг от друга. Swoboda (2000) с сотрудниками описал инфантильные эпилептические спазмы в 9 семьях из 11, страдающих пароксизмальной кинезиогенной дискинезией, что безусловно говорило против случайной связи этих клинических синдромов. Далее эти клинические наблюдения были подтверждены другими авторами, когда в одной семье наблюдалось необычное сочетание кинезиогенной ПД, мигрени (в том числе гемиплегической) и эпилепсии [Singh R et al, 1999].

Аналогичным образом были описаны случаи необычного сосуществования эпизодической атаксии типа I и эпилептических припадков [Zuberi et al, 1999].

Необычную связь ПД с другими пароксизмальными неврологическими расстройствами стали объяснять генетическими мутациями, нарушающими регуляцию ионных каналов. Действительно, генетические исследования последних лет показали, что как идиопатические эпилепсии у человека, так и ПД связаны определённым образом с каналопатией, которая имеет место в семьях с этими заболеваниями. Показано, что и другие пароксизмальные неврологические расстройства могут иметь в своей основе тот же механизм (периодический паралич, эпизодическая атаксия, мигрень). На сегодняшний день описано пять генов различных ионных каналов, мутация которых приводит к развитию идиопатических эпилепсий у человека. Интересно, что аналогичная ситуация обнаружена в семьях, в которых сосуществуют эпизодическая атаксия типа I и эпилептические припадки. Показано, что мутации в одном и том же ионном канале могут приводить к разным клиническим фенотипическим проявлениям в разные возрастные периоды.

Генетические исследования, упомянутые выше, показали также, что патогенез ПД на самом деле представляет собой более сложную конструкцию, которая включает в себя не только каналопатию, но и так называемые синаптопатию и транспортпатию [Ero et al, 2017].

Дифференциальный диагноз при ПД проводят с эпилептическими припадками, другими пароксизмальными формами расстройств движений и иными двигательными пароксизмами. Диагностика ПД предполагает также дифференциальный диагноз между её первичными (идиопатическими) и вторичными формами.

Чаще всего пароксизмальные дискинезии требуют проведения дифференциального диагноза с психогенными припадками (псевдоприпадками), лобнодолевыми эпилептическими приступами (в частности, с саплементарной или цингулярной эпилепсией) [1]. Иногда пароксизмальные дискинезии (фокальные приступы) приходится дифференцировать с тиками, редко – с синдромом альтернирующей гемиплегии у детей или с синдромом Сандифера. Ещё реже встречаются наблюдения, в которых пароксизмальная дискинезия сочетается с семейной атаксией, усиливающейся во время приступов дискинезии.

Наиболее трудным и дискуссионным является дифференциальный диагноз ПД с эпилепсией. Уже первые случаи ПД, опубликованные в литературе, начиная с работы Говерса, трактовались как проявления эпилепсии. В последние годы было установлено, что большинство случаев пароксизмальной гипногенной дискинезии (особенно это касается приступов короткой продолжительности) обусловлены лобной эпилепсией [16]. По мнению Sethi (1998) гипногенная пароксизмальная дискинезия объединяет гетерогенную группу синдромов. В частности, длительные ночные атаки он по-прежнему относит к экстрапирамидным расстройствам («movement disorders»), а короткие приступы – к эпилептическим лобным припадкам «в большинстве случаев».

О.В. Сухачёва (2000) подчёркивает, что по двигательному рисунку ПД напоминают чаще дистонию, а по пароксизмальному характеру её проявлений похожи на эпилепсию. Действительно, ПД могут напоминать эпилептические припадки тем, что для них характерно внезапное начало, короткая (чаще всего) продолжительность, периодичность возникновения, стереотипность проявлений, наличие «судорог» в качестве основного манифестного знака и, наконец, лечебный эффект антиконвульсантов. Эти особенности ПД не только часто приводят к гипердиагностике эпилепсии, но и заставляют искать возможную патогенетическую общность ПД и эпилепсии. Ситуация усугубляется тем, что нередко у больных ПД выявляются различные отклонения в ЭЭГ и даже очевидные эпилептические электроэнцефалографические и (или) клинические проявления в анамнезе пациентов или у членов их семьи [3, 8, 20, и др.]. Предложенные строгие критерии дифференциальной диагностики на основе ЭЭГ-регистрации самого приступа [12], к сожалению, не решили проблему, так как ЭЭГ во время приступа обычно отражает лишь двигательные артефакты, для преодоления которых требуется телеметрическая регистрация биоэлектрической активности мозга.

Дальнейшее изучение проблемы «эпилепсия – пароксизмальная дискинезия» привело к осознанию того факта, что ПД следует дифференцировать не с эпилепсией вообще, а с эпилепсией лобнодолевого происхождения, которая отличается, как известно, тем, что лобные припадки часто не сопровождаются эпилептической активностью на ЭЭГ, могут протекать без нарушения сознания, характеризуются необычностью двигательных проявлений (так называемые «псевдо-псевдоприпадки», необычные поструральные феномены в приступе и т.д.). Поскольку регистрация ЭЭГ во время приступа методически, как правило, крайне затруднена или невозможна и не всегда решает проблему дифференциального диагноза, была предпринята попытка использования депривации сна и топоселективного картирования ЭЭГ с целью изучения биоэлектрической активности мозга при ПД и эпилепсии [8]. В этой работе было показано, что фоновая мощность ритмов (до депривации сна) у больных ПД характеризуется её повышением по сравнению со здоровыми в медленной части спектра в основном за счёт тета-активности. Полученные результаты, по мнению автора, позволяют говорить об однонаправленных изменениях в фоновой биоэлектрической активности мозга при ПД и эпилепсии и о существовании базовых механизмов, общих как для эпилепсии, так и для ПД, а возможно и других пароксизмальных неврологических синдромов.

В то же время 24-часовая депривация сна выявила такие изменения в спектральной мощности, которые оказались прямо противоположными при эпилепсии и при ПД. Если у больных эпилепсией депривация ночного сна резко усиливала тенденцию к синхронизации ЭЭГ в тета-диапазоне (и провоцировала эпилептическую активность на ЭЭГ), то у больных ПД она вызывала снижение исходно повышенной мощности тета-ритма, приближая её к показателям здоровых испытуемых, что иногда сопровождалось улучшением самочувствия больных ПД. Эти данные позволили автору предположить, что ПД, напоминающая эпилепсию по ряду показателей, на самом деле не является эпилептическим феноменом и имеют патогенез, лишь частично перекрывающийся с патогенезом эпилепсии. Общим для этих состояний является пароксизмальность основных клинических проявлений. В остальных отношениях ПД и эпилепсия ведут себя как разные заболевания. Обобщив все выявленные отличия ПД от эпилепсии, Сухачёва О.В (2000) причисляет к ним:

- 1) отсутствие фаз в приступе дискинезии, характерных для типичных эпилептических припадков;
- 2) сохранность сознания;
- 3) отсутствие постиктальных изменений сознания и электроэнцефалограммы;
- 4) особенности двигательного рисунка, не характерные для эпилепсии (например, чередование левосторонних, правосторонних и двусторонних приступов у одного и того же больного или появление перекрёстного синдрома);
- 5) возможность частичного контролирования насильственных движений во время приступа выражена более явно, чем при эпилепсии;
- 6) возможность весьма точной имитации приступа при ПД;
- 7) отсутствие эпилептической активности в ЭЭГ во время приступа в большинстве случаев;
- 8) реакция на депривацию сна (электроэнцефалографическая и клиническая) прямо противоположная при ПД по сравнению с эпилепсией;
- 9) отсутствие при ПД характерных для иктального периода эпилепсии грубых психосенсорных, аффективных и поведенческих проявлений, делающих диагноз эпилепсии несомненным.

Среди всех известных форм эпилептических приступов лобные припадки, особенно ночные, максимально приближены по своей феноменологии к ПД. Алгоритм диагностики ПД заключается прежде всего в умении распознавать типичные дистонические позы в конечностях. Если они кратковременны (несколько секунд) и, особенно, если они провоцируются движением без всяких нарушений сознания, то эти клинические признаки и составляют типичное клиническое ядро пароксизмальной дискинезии, позволяющее правильно поставить диагноз. Тем не менее, по данным Сухачёвой О.В., большинство таких больных (63%) фигурирует в медицинской документации под ошибочными диагнозами. По данным наших наблюдений в диагностически трудных случаях повышается роль других требований к диагностике ПД:

- обязательный учёт семейного анамнеза и, в случае необходимости, осмотр других членов семьи;
- видеорегистрация припадка, которая может служить документом для повторной экспертной оценки всех деталей пароксизма;
- обязательная ЭЭГ-регистрация биоэлектрической активности головного мозга (с гипервентиляцией) в межприступном периоде (так как во время приступа ЭЭГ заполнена артефактами);
- депривация сна (в случае необходимости) с оценкой динамики медленноволновой ритмики, особенно тета-активности, до и после депривации сна.

Возможен редкий вариант сочетания ПД и эпилепсии у одного и того же пациента. Однако в таких случаях у больного чередуются типичные приступы ПД с типичными эпилептическими припадками, что также без труда распознаётся клинически и электроэнцефалографически (собственное наблюдение).

Дифференциальный диагноз с психогенными двигательными расстройствами (прежде всего с психогенными гиперкинезами) проводят с использованием известных критериев. Для них характерны такие черты, как: внезапное начало, часто в эмоциогенной ситуации; переменное, но не прогрессирующее течение; эффект плацебо и психотерапии; странный двыигательный рисунок, непохожий на известные органические модели гиперкинезом; множественные «стигмы» и соматические жалобы и т.п.

Доброкачественный пароксизмальный тортиколлис у младенцев носит семейный характер и развивается в первые месяцы жизни. Приступы гиперкинетического тортиколлеса длятся от нескольких минут (или часов) до нескольких дней. Редко к тортиколлису присоединяются дистонические синдромы в туловище (тортипельвис и др.). Атаки тортиколлеса самопроизвольно прекращаются в возрасте 1–5 лет [19]. Замечено, что у родственников часто встречается мигрень и доброкачественное позиционное головокружение.

Следует отметить, что в настоящее время некоторые исследователи к доброкачественным дискинезиям у младенцев и детей относят также пароксизмальную тоническую девиацию взгляда вверх или вниз, пароксизмальный миоклонус у младенцев, эпизоды «дрожательного вздрагивания» (shuddering), а также spasmus nutans.

Лечение

Пароксизмальная кинезиогенная дискинезия откликается на лечение антиконвульсантами, прежде всего такими как дифенин, финлепсин и фенобарбитал [12]. Используются общепринятые дозировки, но чаще эффект достигается на меньших дозах, чем при лечении эпилепсии. В последние годы с успехом применяют клоназепам [8]. Описан лечебный эффект и других препаратов; к ним относятся вальпроаты, галоперидол (редко), леводопа, тригексифенидил [20].

Лечение **пароксизмальной некинезиогенной дискинезии** строится с учётом выявленных провоцирующих факторов. Больному рекомендуется избегать, например, таких факторов как алкоголь, кофе, стресс и т.п. Здесь ещё более эффективен клоназепам. Иногда оказывают эффект леводопа, гексамидин, галоперидол, оксазепам и холинолитики [20]. Антиконвульсанты, как правило, менее эффективны.

При **пароксизмальных дискинезиях, вызванных физической нагрузкой** важное значение придаётся профилактическим мероприятиям: избеганию длительных физических нагрузок. Лекарственные препараты обычно менее эффективны [20]. В нашей серии наблюдений был пациент с дистонией в ногах, появляющейся только при ходьбе, которому неплохой лечебный эффект оказал ботулотоксин.

Пароксизмальная гипногенная дискинезия в случае коротких приступов хорошо откликается на финлепсин (в низких дозах) или дифенин, а также клоназепам [36 15]. Длительные приступы хуже откликаются на терапию. Описан эффект вальпроевой кислоты, галоперидола, амитриптилина и диакарба [20].

Вторичные (симптоматические) формы ПД требуют лечения основного заболевания (см. выше). Используют также антиконвульсанты, габапентин, диакарб, циклодол, клоназепам, антагонисты NMDA-рецепторов, флунаризин. Описан эффект леводопы и вальпроатов а также клозапина, препаратов кальция и витамина D. Иногда является действенным сочетание нескольких препаратов. У людей, страдающих ожирением, снижение массы тела оказывает положительный эффект на приступы ПД. При вторичных формах ПД прогноз зависит от основной болезни.

Лечение проводится длительными повторными курсами. Описаны случаи ПД, с трудом поддающиеся терапии. Редко при лечении различных форм ПД прибегают к таламо- или паллидотомии.

Литература

1. Голубев В.Л. Пароксизмальные дискинезии. В кн.: Избранные лекции по неврологии. М., 2010.
2. Голубев В.Л., Аверьянов Ю.Н. Гипногенная пароксизмальная дистония. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1993; 6: 25-26.
3. Голубев В.Л., Сухачёва О.В. Пароксизмальная дистония (клинико-электрофизиологическое сопоставление с эпилепсией). В сб.: VIII Всероссийский съезд неврологов. Казань, 2001: 354-355.
4. Голубев В.Л., Сухачёва О.В., Воробьёва О.В. Периодическая дистония. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1996; 3: 20-24.
5. Давиденков С.Н. Интенционная судорога Рюльфа. Клинические лекции по нервным болезням. Л., 1956: 119-130.
6. Кушнир Г.М. Клиника и патогенез интенционной судороги Рюльфа. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1988; 10: 36-40.
7. Левин О.С. Пароксизмальные дискинезии. В кн.: Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению (под ред. В.Н. Штока и др.). М., Медпресс-информ, 2002: 378-389.
8. Сухачёва О.В. Пароксизмальные дискинезии: клинические, нейрофизиологические и психологические аспекты. Автореф. дис. ... канд. Мед. наук, М., 2000.
9. Blakeley J, Jankovic J. Secondary causes of paroxysmal dyskinesia. Adv. Neurol. 2002; 89: 401-420.
10. Demirkir M., Jankovic J. Paroxysmal dyskinesias: clinical features and classification. Ann. Neurol. 1995; 38: 571-579.
11. Fahn S. The paroxysmal dyskinesias. In: Marsden C.D., Fahn S (eds). Movement disorders. Boston: Butterworth-Heinemann, 1994: 310-346.
12. Goudenough D.J., Fariello R.G., Annis B.L., Chun R. Familial and acquired paroxysmal dyskinesias—a proposed classification with delineation of clinical features. Arch. Neurol. 1978; 35: 827-831.
13. Kertesz A. Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis: an entity within paroxysmal choreoathetosis syndrome. Description of ten cases including one autopsied. Neurology. 1967; 17: 680-690.
14. Lance J.W. Familial paroxysmal dystonic choreoathetosis and its differentiation from related syndromes. Ann. Neurol. 1977; 2: 285-293.
15. Lugaresi E., Cirignotta F. Hypnogenic paroxysmal dystonia: epileptic seizure or a new syndrome? Sleep. 1981; 4: 129-138.
16. Meierkord H., Fish D., Smith S. et al. Is nocturnal paroxysmal dystonia a form of frontal lobe epilepsy? Mov. Disord. 1992; 7: 38-42.
17. Mount L., Reback S. Familial paroxysmal choreoathetosis: preliminary report on a hitherto undescribed clinical syndrome. Arch. Neurol. Psychiatry. 1940; 44: 841-847.
18. Ptacek L.J. Channelopathies: ion channel disorders of muscle as a paradigm for paroxysmal disorders of the nervous system. Neuromuscul. Disord. 1997; 7: 250-255.
19. Sanner G., Bergstrom B. Benign paroxysmal torticollis of infancy. Acta Paediatr. Scand. 1979; 68: 219-223.
20. Sethi K.D. Paroxysmal dyskinesias. In: Jankovic J, Tolosa E (eds). Parkinson's disease and movement disorders. Lippincott: Williams & Wilkins, 1998: 701-709.

Отставленная дистония: особенности формирования и лечение ботулотоксином

О.Р. Орлова¹, И.В. Фальковский², Д.А. Красавина³

¹Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва); ²Нейроклиника (Хабаровск);

³Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (Санкт-Петербург)

Введение

Дистония представляет собой двигательное расстройство, характеризующееся стойкими или нерегулярными мышечными сокращениями, обуславливающими появление патологических, как правило повторяющихся, движений и/или патологических поз, нарушающих определенные действия в вовлеченных областях тела. Дистонические движения, как правило, однотипны и имеют вращательный характер; дистонический гиперкинез может также проявляться тремором. Дистония обычно манифестирует или усиливается при произвольных движениях и сопровождается избыточной активацией мышц.

Вторичная дистония – это дистония, которая развивается как результат воздействия внешнесредовых факторов, которые вызывают повреждение мозговой ткани. Термин «вторичная дистония» подразумевает отсутствие известных генетических маркеров и обязательное наличие средовых агентов, оказывающих повреждающее действие на головной мозг. Большинство случаев вторичной дистонии в клинической практике проявляется сочетанием дистонии с другими «недистоническими» неврологическими проявлениями, в отличие от первичной дистонии, «чистой» от посторонней симптоматики.

При лечении вторичных дистоний максимальную эффективность показало лечение препаратами ботулинического токсина. В связи с этим ведущим специалистом у пациентов с таким диагнозом является невролог-ботулинотерапевт, который консультирует, устанавливает диагноз, оценивает состояние и проводит ботулинотерапию.

Отставленная дистония – синдром, возникающий после очагового поражения базальных ганглиев и/или таламуса, характеризующийся непроизвольными движениями и формированием патологических поз, развивающийся через несколько недель, месяцев или лет после инсульта, черепно-мозговой травмы, гипоксического или иного повреждения мозга. Часто возникает на фоне перинатального повреждения структур головного мозга.

Распространенность вторичных дистоний

Нет точных сведений и об эпидемиологии вторичной дистонии и дистонии-плюс. Известно, что дистонии возникают у:

- 40% пациентов с болезнью Паркинсона с ранним началом;
- 100% пациентов с прогрессирующим надъядерным параличом и кортико-базальной дегенерацией;
- 60% больных мультисистемной атрофией;
- 30% пациентов с постинсультными парезами;
- 5–15% больных детским церебральным параличом;
- 20–60% пациентов, перенесших японский энцефалит;
- тардивная дистония формируется у 2–20% пациентов, лечившихся нейролептиками.

В связи с разнообразием клинических форм, временной разорванностью морфологического повреждения и началом проявления заболевания диагностика вторичных дистоний не всегда точна, а эпидемиологические данные противоречивы.

Этиология

Наиболее часто мультифакториальное повреждение структур базальных ганглиев становится причиной возникновения вторичных дистоний. Однако, вторичная дистония также может возникать после повреждения корковых структур и структур мозгового ствола, спинного мозга и даже периферических нервов, нарушая обычную программу управления движениями. Только одна клиническая форма, гемидистония, почти всегда возникает как результат повреждения базальных ганглиев на контралатеральной стороне. Наиболее сложной клинической формой для прогнозирования клинического старта является т.н. отставленная дистония. Перинатальное повреждение может вызвать дистонию как сразу, так и с задержкой во времени до нескольких лет. Убедительных данных о факторах клинической реализации отставленной дистонии пока не представлено.

Наиболее полный перечень этиологических факторов возникновения вторичных дистоний выглядит следующим образом:

1. Поражения ЦНС – врожденные мальформации (артериовенозные мальформации, пахигирия), опухоль, инсульт, гипоксия, травма головы, внутричерепное кровоизлияние, рассеянный склероз, повреждения ствола головного мозга (включая понтинный миелолиз), электротравма, повреждения СМ на шейном уровне (включая сирингомиелию), спинальный стеноз.
2. Травма периферических нервов.
3. Перинатальное церебральное повреждение – ДЦП, отставленная дистония, перинатальная гипоксия, ядерная желтуха.
4. Инфекции, воспаление и их последствия – подострый склерозирующий панэнцефалит, синдром Рэя, вирусные энцефалиты (включая ВИЧ), болезнь Крейтцфельда–Якоба, паранеопластический энцефалит ствола мозга, системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, синдром Шегрена, множественная миелома, синдром Расмуссена.

5. Прием лекарственных средств – леводопа, агонисты дофамина, антагонисты дофамина, производные алкалоидов спорыньи, СИОЗС, ИМАО.

6. Интоксикации – кокаин, метамфетамин, марганец, оксид углерода, дисульфид углерода, укусы ос, цианиды, метанол, дисульфирам, 3-нитропропановая кислота.

7. Метаболические нарушения – гипопаратиреозидизм, нарушение обмена меди (болезнь Вильсона–Коновалова).

8. Хромосомные аномалии – делеции короткого либо длинного плеча 18 хромосомы.

9. Психогенные – конверсионное расстройство, соматоформное расстройство, симулирование.

Основываясь на клинических данных и данных нейровизуализации, можно сказать, что различные клинические проявления вторичной дистонии той или иной локализации не всегда являются последствием повреждения определенной области нервной системы.

Имеются гипотезы, что клинические проявления вторичной дистонии являются результатом аномально работающей нейрональной сети. Нередко, при выявлении нарушений в структуре белого вещества при трактографии, пациенты с дистонией имеют нормальную анатомическую картину на МРТ. Из этого следует вывод, что механизм формирования вторичной дистонии – патологическая нейропластичность, которая характеризуется несколькими аспектами:

- созданием новых ошибочных межнейрональных связей, отсутствующих в норме;
- возникновением генераторов патологического возбуждения;
- постепенным повышением активности сформированных патологических функциональных систем;
- резистентностью к различным воздействиям.

Диагностика дистонии

Распознавание того или иного экстрапирамидного синдрома — только отправная точка сложной диагностической работы, итогом которой может быть установление нозологического диагноза. Диагностика отставленной дистонии, как и других видов дистонии, базируется на идентификации врачом двигательного нарушения как дистонического. В данной ситуации большое значение имеет клинический опыт специалиста.

Диагностика дистонии включает несколько последовательных этапов:

1. Распознавание (идентификация) дистонического синдрома.
2. Уточнение анамнестических данных, выявление сопутствующих синдромов, при необходимости – нейровизуализация и показатели лабораторных исследований.
3. Установление клинического диагноза.

При вторичных (симптоматических) дистониях соответствующий дистонический феномен является симптомом установленного неврологического заболевания. Вторичные дистонии нередко характеризуются более тяжелым течением, чем первичные, при этом быстрее возникают фиксированные контрактуры и скелетные деформации. Вторичные дистонии могут быть генерализованными.

Отставленная дистония

Так называемые «отставленные дистонии» (delayed-onset dystonia) могут начать развиваться и прогрессировать даже спустя годы после повреждения мозга. Это отдельная группа двигательных синдромов в разнообразии вторичных дистоний. Отличаются отставленные дистонии тем, что успешно откликаются на ботулинотерапию в отличие от всех других методов терапевтического и нейрохирургического воздействия.

Можно выделить ряд важных клинических особенностей, характерных для вторичной (отставленной) дистонии:

1. она всегда является следствием установленного неврологического заболевания;
2. имеет более тяжелое и «статическое» течение;
3. проявляет себя даже в состоянии двигательного покоя;
4. характерно раннее развитие ортопедических дефектов в виде суставных контрактур и последующих скелетных деформаций и фиксированных поз;
5. начало отставленной дистонии внезапное, с быстрым прогрессированием;
6. типична гемидистония;
7. характерно начало с шейных мышц у детей, ограничение фокальной или сегментарной дистонией у пациентов с началом заболевания в детстве;
8. начало с дистонии в ногах у взрослых, прогрессирование либо генерализация с началом во взрослом возрасте, выдающееся вовлечение оро-бульбарной группы мышц, другие неврологические знаки.

Сенсорные аспекты при дистониях

Боль, частично связанная с мышечным спазмом – хорошо распознаваемый симптом для любой дистонии, но отставленная дистония имеет некоторые особенности. Боль при отставленной дистонии может сохраняться в покое в положении лежа. Боль является одним из первых симптомов манифестации вторичной дистонии, имеет более выраженный характер и чаще – нейропатическую составляющую.

Большинство пациентов с первичной дистонией отмечают, что некоторые движения или изменение сенсорной нагрузки временно облегчают дистонию, особенно на ранних стадиях. Этот феномен называется корригирующим жестом, или облегчающим маневром. Такой маневр может быть моторным или сенсорным. Большинство пациентов со вторичной дистонией, кто использует облегчающий маневр, отмечают лишь частичное (незначительное) облегчение их дистонической позы или движения, что является отличительной чертой по сравнению с первичной дистонией.

Развитие отставленной дистонии при ДЦП

Этиологическими факторами заболевания являются: недоношенность в сочетании с кровоизлияниями (интравентрикулярные и субэпидермальные, в мозжечок), гипоксически-ишемические повреждения серого вещества, перивентрикулярная лейкомаляция, гипогликемические и тромбоэмболические повреждения (в том числе вторичные васкулиты при инфекциях), билирубиновая энцефалопатия, гипоксия при дыхательных нарушениях (bronхолегочная дисплазия), травматическое повреждение головного и спинного мозга. При сопутствующей цервикальной дисфункции, а также при вынужденном положении шеи (сгибание или разгибание) формируется отставленная дистония, появляются или усиливаются мышечно-скелетные проблемы (в позвоночнике, суставах).

Дистоническая форма ДЦП развивается при поражении глубоких подкорковых ядер в результате гемолитической желтухи или при асфиксии в родах. Она может быть с преобладанием атетоза или дистонии. В последнем случае преобладает повышение мышечного тонуса во всех конечностях (спастичность и ригидность), мышцах спины, фарингеальных мышцах, что формирует со временем отставленную дистонию. Дистонический феномен и боль являются главными причинами инвалидизации пациентов с ДЦП. Наиболее частое начало появления дистонического синдрома – 12–15 лет. Начало дистонического синдрома, как правило, происходит с конечностей одной половины тела (гемидистония) с кранио-цервикальным вовлечением с последующим неуклонным прогрессированием и нарастанием болевой симптоматики. Частота появления отставленной дистонии неизвестна, так как пациенты «выпадают» из медицинских и социальных программ наблюдения.

Лечение отставленной дистонии ботулиническим нейротоксином

Наиболее эффективное лечение отставленных дистоний – инъекции ботулотоксина в мышцы, формирующие патологическую моторную программу. Ботулотоксин не только расслабляет ненормально сокращенные мышцы, но также изменяет периферическую импульсацию путем ослабления интрафузальных мышечных волокон, приводя к ослаблению их восходящих влияний. Применение глубокой стимуляции мозга (DBS) при отставленной дистонии может быть ограничено в связи имеющимся анатомическим дефектом нервной системы, на фоне которого эффективность метода снижается. Применение баклофена и других препаратов системного действия вызывает общее воздействие на все мышечные группы и при наличии, например, гемидистонии вызывает ряд системных нежелательных явлений, в частности, изменение в мышцах, не участвующих в гиперкинезах. На этом фоне применение ботулинотерапии обладает очевидным преимуществом в связи с возможностью локальной перенастройки моторной программы с периферии. Применение препаратов ботулинического токсина также значительно уменьшает сенсорную нагрузку из области введения и ослабляет дистонические паттерны, способствует уменьшению нейропатического и ноцицептивного компонентов боли, модифицируя таким образом моторную программу.

В нашей практике для достижения максимального эффекта и, в то же время, для профилактики возможных нежелательных явлений высокодозной ботулинотерапии, был разработан метод поэтапного устранения дистонических проявлений, который был назван методом «луковой шелухи». На первом этапе устраняется наиболее грубая симптоматика высокими дозами абоботулотоксина А (Диспорт) 1500 ЕД – на примере гемидистонии. Выбирается симптоматика, которая наиболее беспокоит пациента: боль, выраженные спазмы, мышцы, максимально деформирующие позу и мешающие полноценному отдыху и сну пациента. Через 2–3 недели после первой инъекции оценивается состояние пациента, проводится фото- и видеофиксация и решается вопрос о необходимости коррекции менее выраженной остаточной симптоматики. На втором этапе выбирались менее инвалидизирующие, но доставляющие дискомфорт, двигательные симптомы. На этом этапе наиболее часто нами использовалось 500 ЕД абоботулотоксина А (Диспорт). На 3-м этапе проводилась очередная оценка и решался вопрос о необходимости очередной процедуры ботулинотерапии. И при сохранении жалоб у пациента проводилось очередное «снятие шелухи». После такого трехэтапного вхождения в ботулинотерапию пациент получает максимальный эффект и формирует высокую комплаентность к данному методу. Оценка эффективности ботулинотерапии производится после каждого этапа (промежуточная) и по завершении трех этапов. В последующем ведение такого пациента требует стандартных 4 инъекций в год по 500–1000 ЕД на процедуру.

При современных возможностях ботулинотерапии в решении вопроса купирования спастичности у пациентов с ДЦП междисциплинарные команды врачей зачастую получают хороший результат. Ребёнок вследствие правильного подхода приобретает новый паттерн движения и переходит на другой двигательный уровень. Чаще всего это происходит в группах детей I–III уровня по классификации больших моторных дисфункций (GFMS). У таких пациентов паттерн движения при использовании БТА даёт быстрый результат и получение нового стереотипа движения, удовлетворяющего родителей и детей, приводит к ослаблению курации и прекращению скрининговых осмотров врачами пациентов с оценкой биомеханики ходьбы, прыжков, захватов предметов и т.д. Появляются ортопедические дефекты с закреплением моторных дефектных стереотипов. Правильное и своевременное выявление спастических групп мышц имеет большое значение для проведения соответствующего целенаправленного лечения.

Патологическая нейропластичность – механизм формирования отставленной дистонии

Следует отметить, что наряду с полезной (физиологической) нейропластичностью существует и патологическая пластичность.

Патологическая пластичность способствует возникновению генераторов патологического возбуждения в двигательной и сенсорной системах. С позиции пластической перестройки деятельности мозга этим можно объяснить патогенез различных двигательных и болевых феноменов, которые обусловлены сигналами возбуждения по вновь сформирован-

ным нейронным сетям. Постепенно под влиянием патологической пластичности повышается активность патологических функциональных систем, и они становятся резистентными к различным, в том числе медикаментозным, воздействиям. Формирование патологического двигательного паттерна при отставленной дистонии обеспечивается вследствие создания новых «ошибочных» межнейронных связей, что приводит к усугублению церебральных нарушений. Вероятно, таков механизм большинства двигательных нарушений (отставленных дистоний) при ДЦП и постинсультной дистонии. Длительное существование патологических моторных программ и отсутствие адекватной терапии формируют резистентность к различным видам воздействия. С течением времени активность патологических функциональных систем нарастает, способствуя появлению новых двигательных нарушений, что требует от невролога внимательного наблюдения за пациентом для своевременного проведения коррекции новых патологических движений ботулиническим токсином. В представленной парадигме ботулотоксин – единственный патогенетически оправданный препарат для модификации движений с возможностью тонкой регуляции процессов возбуждения и торможения в моторных и сенсорных нейронных сетях.

Следует заметить, что избыточная реабилитация создает патологическую моторную активацию и ведет к усугублению дистонических проявлений. Предотвратить это можно с помощью раннего начала ботулинотерапии.

Применение ботулотоксина при отставленной дистонии способствует профилактике механизма патологической нейропластичности, которая лежит в основе заболевания. Ботулинотерапия способствует снижению проявлений симптомов вторичной (отставленной) дистонии. Применение препарата абоботулотоксин А (Диспорт) одинаково эффективно в лечении как первичной так и вторичной цервикальной дистонии

Описание клинического случая (пациентка Я., 15 лет)

Родители пациентки обратились в клинику впервые в июне 2015 года. На тот момент пациентка жаловалась на грубое нарушение походки, выраженные боли в правой кисти, правой ноге, чувство страха, тревоги. Со слов родителей, заболевание началось с возраста 4 лет, когда мама отметила неправильную установку пальцев правой кисти, а через 1,5 месяца возникло нарушение установки правой стопы. По мере прогрессирования заболевания возникли насильственные движения в правых конечностях и правой половине лица.

При осмотре были отмечены асимметрия глазных щелей D>S, повышение тонуса в правых конечностях по дистоническому типу. Установка правых конечностей вынужденная. При эмоциональных нагрузках происходило повышение мышечного тонуса в правых конечностях, заметно нарушалась ходьба из-за выраженного приведения бедра. Ходьба гемипаретичная. Корректирующий жест был неэффективен. Была заподозрена вторичная дистония. Была назначена медикаментозная терапия баклосаном, клоназепамом. Определены показания к ботулинотерапии. После прохождения обследования, через 1,5 месяца после обращения в клинику был проведен первый этап ботулинотерапии (1500 ЕД абоботулотоксина А (Диспорт) по методу «луковой шелухи». Через 30 дней был проведен второй этап ботулинотерапии – 1000 ЕД абоботулотоксина А (Диспорт). Постепенно происходило уменьшение дистонических проявлений, одновременно менялся сам дистонический паттерн. В последствии ботулинотерапия проводилась в той же дозировке 1 раз в 3–4 месяца. Пациентка отмечала заметный положительный эффект, стала более самостоятельна в повседневной жизни, добиралась до клиники сама. Было решено провести очередной этап ботулинотерапии для коррекции мелких двигательных нарушений в конечностях. Количество ботулотоксина на инъекцию было решено снизить до 500 ед.

После первой инъекции ботулотоксина полностью ушла боль (с 8 до 0 баллов по шкале ВАШ), появилась опора на полную стопу, заметно улучшились походка и осанка. После второго этапа ботулинотерапии: облегчение движений в конечностях, уменьшение дистонических явлений. Однако для коррекции остающихся, все еще беспокоящих пациентку двигательных нарушений требуется регулярное низкодозовое использование локальной терапии абоботулотоксина А (Диспорт) 500 ЕД на процедуру.

Заключение

Долгие годы эффективность лечения дистонии была очень низкой, но в связи с возможностью применения ботулинотерапии она значительно выросла. Данный вид терапии снижает риск инвалидизации, повышает качество жизни, устраняя боль и двигательные нарушения. Ботулинотерапия является терапией выбора в лечении дистоний, так как позволяет локально воздействовать на мышцы, задействованные в дистоническом паттерне, уменьшает периферическую афферентацию, приводящую к формированию патологической нейропластичности, облегчает боль и не имеет центральных эффектов, которые присущи препаратам системного действия.

Применение препарата абоботулотоксин А (Диспорт) высокоэффективно в лечении как первичной, так и вторичной цервикальной дистонии.

Литература

1. Залялова З.А. Современные классификации мышечных дистоний, стратегия лечения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013; 3: 20–25.
2. Warner T.T. Bressman S.B. Clinical Diagnosis and Management of Dystonia, 2007.
3. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Дрожательные гиперкинезы: руководство для врачей. М.: Атмосфера, 2011.
4. Иллариошкин С.Н. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование. М.: МИА, 2004.
5. Wolters E.Ch., van Laar T., Berendse H.W. Parkinsonism and related disorders. Amsterdam, 2007.
6. Alvares M.-V., Grogan P.M. Treating primary and secondary cervical dystonia. Toxicon. 2015; 93: S2-S67.
7. Cerovac N. Delayed-onset dystonia due to perinatal asphyxia: a prospective study. Mov. Disord. 2007; 22: 2426-2429.
8. Sokal P. Deep anterior cerebellar stimulation reduces symptoms of secondary dystonia in patients with cerebral palsy treated due to spasticity. Clin. Neurol. Neurosurg. 2015; 135: 62-68.

Психогенная дистония кисти

О.А. Шавловская

Первый МГМУ им. И.М.Сеченова (Москва)

Психогенные двигательные расстройства (ПДР) нередко маскируются под экстрапирамидные расстройства и могут принять форму любого известного двигательного синдрома с органической природой. Так, частота встречаемости психогенного тремора составляет 52,5%, дистонии – 43,3%, миоклонуса – 28,3%, психогенный паркинсонизм встречается в 7% [1]. Психогенная дистония – одна из наиболее трудно диагностируемых среди ПДР. Среди пациентов, обращающихся к врачу по поводу дистонии, психогенная дистония встречается в 2,1%–2,9% случаев [2].

Сама дистония, являясь формой двигательного расстройства, обусловленного патологией экстрапирамидной нервной системы, представляет собой один из наиболее сложных разделов клинической неврологии. Почти 90% случаев дистонии составляет идиопатическая (первичная) дистония, которая проявляется исключительно дистоническим гиперкинезом. Трактовка двигательных симптомов вызывает особые затруднения, которые связаны с многообразием проявлений, индивидуальной изменчивостью и динамичностью дистонии, отсутствием чётких клинических и параклинических критериев распознавания синдромов и определения их нозологической принадлежности, недостаточной изученностью вопросов этиологии и патогенеза, неразработанностью методов лечения [3]. Нередко взаимосвязь между воздействием психологического фактора, который наблюдается в дебюте у пациентов с идиопатической дистонией кисти (писчем спазме), является дополнительным фактором, затрудняющим трактовку дистонии. Психологический сбой у больных с идиопатической дистонией лишь усугубляет проявления заболевания.

Клинические проявления идиопатической дистонии представлены продолжительными мышечными сокращениями, приводящими к устойчивым повторяющимся искривляющим движениям и патологическим позам в вовлечённой области. Дистония имеет специфические клинические черты, которые можно оценить только при детальном неврологическом осмотре, а нейрофизиологические методы и нейровизуализация не могут быть использованы ни для диагностики, ни для классификации дистонии. Отличительной чертой ПДР является внезапное начало проявлений, наличие несочетаемых симптомов, отвлекаемость и внушаемость пациента, присоединение новых симптомов, отсутствие ответа на применение эффективных препаратов (табл.1).

Таблица 1. Дифференциально-диагностические критерии психогенной и идиопатической дистонии (по Lang, 1995, с сокращениями) [4].

Психогенная дистония	Идиопатическая дистония
Начало с дистонии покоя	Начало с дистонии действия
Начало во взрослом возрасте с дистонии в ноге	При начале во взрослом возрасте – редкое вовлечение ноги
Часто фиксированный спазм	Мобильный спазм
Непостоянство дистонических движений во времени	Устойчивость во времени
Нет корригирующих жестов	Есть корригирующие жесты
Частые боли, усиливающиеся при прикосновении и пассивных движениях	Обычно протекает без боли (исключение – цервикальная дистония)
Отсутствие улучшения после сна	Нередко уменьшение после сна
Возможны другие психогенные двигательные расстройства	Возможны другие двигательные расстройства
Возможны другие психогенные неврологические симптомы	Дистония может наслаиваться на другие органические нарушения движений
Обычно внезапное начало	Нехарактерно внезапное начало
Ремиссии – спонтанные или при применении плацебо	Возможны спонтанные ремиссии при цервикальной дистонии
Отсутствует семейный анамнез	Нередко имеется семейный анамнез

Одним из самых частых проявлений ПДР являются парез, который, как правило, сопровождаются снижением мышечного тонуса, отсутствием асимметрии рефлексов, отсутствием мышечных атрофий [5]. По-прежнему нет единого мнения в отношении терминологии ПДР. Наиболее часто зарубежными коллегами используется термин «функциональные/психогенные» двигательные расстройства [6]. В МКБ-10 и согласно последней обновлённой версии ICD-10 (2016) психогенные двигательные расстройства могут кодироваться в рубрике F 45.8 «Другие соматоформные расстройства», в DSM-V – в рубрике 300.81 «Соматоформное расстройство неуточненное». Согласно обсуждаемой в настоящее время версии ICD-11, психогенные двигательные расстройства входят в рубрику 7B4Z «Расстройства телесных ощущений неуточненные (Bodily distress disorder, unspecified)», основным проявлением которого являются соматоформные расстройства. В итоге, в DSM-V функциональные/психогенные двигательные расстройства включены в широкую категорию «функциональных неврологических симптомов расстройства» и удалены из категории «соматоформных расстройств» [7]. Таким образом, ПДР реально существуют, но пока не получило широкого одобрения использование единой терминологии.

Клинический случай

Совместно с к.м.н. А.И. Байдаулетовой (Казахстан) нами описан клинический случай больного с психогенными двигательными расстройствами в правой руке [8]. Пациент А., 46 лет, обратился с жалобами на медленное сгибание пальцев правой кисти в кулак в течение 30–40 с: попытка удержать небольшие плотные предметы (клей-карандаш) сопровождается ещё большим сведением кисти; не может удержать пластиковый мягкий стаканчик, так как моментально раздавливает из-за насильственного сведения пальцев кисти. Пациент так описывает проявления своего двигательного расстройства: «ночью во сне, кисть расслаблена, пальцы не сведены, через 15–30 мин после пробуждения начинается вся симптоматика – сводит спастически кисть» (рис. 1). Кисть разгибается безболезненно, но с усилием. Пациент выполняет все бытовые (ест, умывается и пр.), профессиональные (печатает) и другие действия левой рукой. Если ему надо что-то продемонстрировать, то он разжимает левой рукой пальцы правой кисти, а затем вкладывает в них какой-либо предмет. Связи между травмой, стрессом и развитием двигательного расстройства сам больной не наблюдает.

Вышеуказанные симптомы появились 5 лет назад, до этого времени в течение 2 лет пациент отмечал только напряжение в руке при письме. Напряжения в предплечье и плече не ощущает. За период болезни в качестве компенсаторных приспособлений и для отдыха кисти пациент использовал кожаные перчатки разной степени плотности и толщины, а также придуманное им деревянное приспособление (пальцерасширитель) (рис. 2). Болезненные ощущения возникают от того, что ногти впиваются в ладонь. И поэтому пациент руку держит либо в деревянном приспособлении, либо надевает во время работы кожаную перчатку. Все приспособления пациент придумал сам, когда появилась мацерация кожи ладоней.

Из анамнеза известно, что при прохождении военной службы получил контузию от разрыва снаряда внутри бронетранспортера. При первичном осмотре на лице и теле имеются последствия перенесённой травмы, правая (пораженная рука) находится в фиксированном положении и больной демонстративно не использует её при жестикуляции, но при этом отмечается приподнимание правого плеча. Слух, глотание, фонация не нарушены. При ходьбе отмечается элементы походки «на широкой базе» с размашистыми движениями рук и небольшим наклоном вперед. Все координаторные пробы выполняет уверенно, тремора рук нет. Чувствительных нарушений не выявлено. Активные движения рук сохранены в полном объёме, безболезненны (болезненных ощущений нет, ни спонтанных, ни при пальпации). Мышечный тонус в верхних и нижних конечностях не изменён. Сила мышц кисти достаточная. Сухожильные рефлексы с руки и ног равновеликие, живые. Патологических кистевых и стопных знаков нет. Атрофии мышц конечностей не выявлено (рис. 3). Обращает на себя внимание, что если пациент скрещивает 3–4 пальцы правой кисти, то ему чуть легче удерживать кисть в свободном, разогнутом состоянии (рис. 4).

Анализ видеозаписи больного с двигательными расстройствами является важным диагностическим приёмом. Был проведён ряд тестов.

Тест 1. Оценка двигательного феномена в кисти при выполнении моторного задания (длительность 45 с). На момент удержания правой кисти (в состоянии покоя) на столе изолированно сгибается только дистальная фаланга указательного пальца, через несколько секунд сгибаются дистальные фаланги всех пальцев (рис. 5). Со слов пациента, «пальцы сгибаются сами по себе». Сгибание пальцев происходит за счёт флексии только дистальных фаланг. При сгибании пальцев больной приподнимает кисть над столом, разводя пальцы веером, демонстрируя феномен «затёкших пальцев» от оставшегося напряжения в кисти. Далее пытается удержать небольшие предметы (клей-карандаш), используя корригирующий жест (захват запястья правой кисти левой рукой), ослабляющий флексию пальцев. После чего сообщает, что имеется напряжение в области правого тенара, демонстрируя, что рука находится в «скрюченном» положении по типу «когтистой лапы». При этом пациент может самостоятельно сгибать и разгибать пальцы кисти.

Тест 2. Удержание мягкого пластикового стаканчика (1,5 мин). В момент передачи стаканчика правая кисть приобретает форму «когтистой лапы». В течение 10–15 сд пациент перебирает пальцами удерживаемый стаканчик, то сгибая, то разгибая пальцы, после чего периодически отводит локоть правой руки в сторону, удерживая предплечье ровно. На 30-й секунде теста происходит «непроизвольное» сжатие стаканчика и удержание его в сжатом состоянии около 5 с (рис. 6). При этом через несколько секунд пациент расслабляет пальцы и свободно удерживает стаканчик. Затем вновь демонстрирует уже усиленное «непроизвольное» сжатие стаканчика. В течение всего теста пациент демонстрирует, то расслабление кисти, то её чрезмерное сжатие. Также в процессе тестирования пациент демонстрирует влияние корригирующего жеста в виде касания запястья правой кисти левой рукой. При удержании стаканчика левой кистью изменения тонуса нет, при этом правую кисть пациент разгибает и свободно её встряхивает. Кроме того, при удержании стаканчика в руке, находящейся в состоянии супинации (ладонью вверх), не наблюдается ни сгибания пальцев, ни усиленного сжатия стаканчика (рис. 7).

Тест 3. Акт письма шариковой ручкой (длительность 1 мин). В момент инициации акта письма пациент сразу удерживает руку в неестественном положении, сильно подгибая большой и указательный пальцы, и начинает использовать корригирующий жест в виде касания-подталкивания пишущей руки или усиленного прижимания листа бумаги левой рукой. Через 15 с от начала письма появляется необходимость сделать перерыв, встряхнуть кисть. Сразу после того, как пациент кладёт руку на стол, в течение нескольких секунд формируется «когтистая лапа». Пациент прижимает правую кисть и столу и, разгибая её, держит как под прессом. При этом пациент может приподнять кисть над столом и удержать её в согнутом положении, затем вновь продолжает писать. Пациент сообщает, что больше 2 минут писать не может, устает кисть, надо её распрямить и встряхнуть. Почерк пациента ровный, разборчивый, петли букв хорошо сформированы. Рисование фигур, цифр не нарушено: пациент может свободно (без напряжения в кисти) нарисовать мелкие фигуры (круг, квадрат, треугольник) сразу после написания текста.

Параклинические методы исследования (ЭНМГ, МРТ головного мозга и шейного отдела позвоночника) не выявили ка-

ких-либо изменений, так же как и данные лабораторных исследований. От консультации у психиатра и назначения лекарственных препаратов пациент в категорической форме отказался без объяснения причин. За период наблюдения характер жалоб остался прежним, отрицательной динамики в неврологическом статусе не выявлено.

Обсуждение

Психогенные двигательные расстройства являются результатом психического, а не неврологического расстройства. Категория недифференцированного соматоформного расстройства, о котором идёт речь в данном наблюдении, используется в случаях, когда предъявляемые симптомы носят длительный, нестойкий, множественный характер, однако полная клиническая картина соматизированного расстройства не формируется. В первую очередь, в клинической картине ПДР у данного пациента имеется ряд особенностей, которые вносят дополнительные трудности в распознавание и трактовку проявлений данного страдания. Психогенная дистония подразумевает наличие психогенных обстоятельств и характерных личностных расстройств у пациента, в то время как на практике лишь в 20% случаев истерические синдромы развиваются у больных с истерической личностью, а в ряде случаев при тестировании таких пациентов отсутствуют различия в результатах психологических тестов. Как правило, истерические двигательные расстройства сопровождаются снижением мышечного тонуса, отсутствием асимметрии рефлексов, отсутствием мышечных атрофий. Один из самых частых истерических неврологических феноменов – парезы. По сути этот своеобразный псевдопарез можно рассматривать как «локальный акинез» или паралич движения, а не мышцы или группы мышц.

В зарубежной литературе используется термин «фиксированная дистония», которая может включать проявления комплексного регионарного болевого синдрома (КРБС) и психогенной дистонии [9]. Нередко «фиксированная болезненная дистония кисти» упоминается в контексте с травмой (лёгкой степени у женщин) с повреждением «поражённой области», и, как правило, сопряжена с развитием КРБС. В проведённых исследованиях упоминается, что фиксированная дистония правой кисти чаще встречается у женщин, от 51% до 85% случаев, при этом у более 50% этих больных имеются данные о нервно-психическом расстройстве. Фиксированная дистония кисти встречается в 68% случаев. Наиболее часто аномальная установка кисти представлена сгибанием пальцев в межфаланговых или метакарпально-фаланговых суставах. Как правило, в наибольшей степени выраженности в формировании фиксации участвуют 4 и 5, нежели 2 и 3 пальцы кисти; большой палец или участвует в наименьшей степени, или же вообще не участвует. Как правило, улучшение состояния отмечается менее чем у 25% пациентов, ремиссии основных симптомов встречаются только у 6%, продолжение ухудшения наблюдается в 1/3 случаев.

Представленный клинический случай является сложным не только с точки зрения трактовки проявлений двигательного феномена в целом, но и с точки зрения глубины погружения пациента в собственную проблему. Пациент использует жесты-антагонисты, которые в настоящее время принято считать характерным признаком дистонии, согласно новой классификации 2013 года «Общества изучения двигательных расстройств» (Movement Disorder Society) [10]. В клинической картине заболевания у данного пациента ни в анамнезе, ни в жалобах не удалось выявить ряда весьма типичных для истерического расстройства симптомов (наличие других пароксизмальных состояний, нарушения голоса и речи, полиморфные психологические расстройства, множественные соматические жалобы, боли в поражённой конечности при пассивных движениях). Однако имеют место другие характерные для психогенной дистонии особенности (внезапное начало с дистонии покоя, фиксированный спазм мышц, отсутствие характерной для дистонии динамичности двигательного рисунка). В данном клиническом случае имеется отрицательная диссоциация между предъявляемыми жалобами и клиническими проявлениями. А именно, у пациента ведущий и единственной жалобой является его моторный дефицит в правой кисти – непроизвольное сжимание в кулак, при этом в момент осмотра предъявляется (демонстрируется) ряд особенностей в проявлении этого феномена (как, например, драматическое скрючивание пальцев кисти по типу «когтистой лапы»). Другой двигательный феномен, предъявляемый пациентом в момент письма, это элементы фокальной дистонии кисти – писчего спазма. Следует отметить, что у всех пациентов с идиопатическим писчим спазмом имеются некий ритуал-подготовка перед началом письма, характерная дистоническая поза кисти и пальцев, динамичность двигательного рисунка, изменение характерных черт почерка, которые могли сформироваться за период болезни. В данном же случае отсутствуют характерные для писчего спазма проявления и этапность формирования дистонии [3].

Пациентом «разработана» целая система мероприятий, уменьшающих «непроизвольное» сжатия кисти в кулак, куда входит: использование кожаных перчаток или пальцераширителя; удержание скрещенными 3 и 4 пальцев правой кисти; удержание предмета рукой, находящейся в супинаторном положении; распрямление кисти при письме путём придавливания её к столу. Особое внимание привлекают такие феномены, как скрещивание 3 и 4 пальцев и вычурное положение руки в положении супинации при удержании предмета. Каждый из этих феноменов крайне неудобен с точки зрения как его исполнения, так и при удержании в таком положении. При наличии таких двигательных изменений в руке, существенно нарушающих жизнедеятельность, пациент отказывается от консультации психиатра и от предлагаемого лечения. Отметим, что в неврологическом статусе при наличии демонстрируемых вынужденных «непроизвольных» поз кисти не отмечается какого-либо (по спастическому или пластическому типу) повышения мышечного тонуса в кисти и руке; нет асимметрии сухожильных рефлексов; отсутствуют атрофии мышц кисти и предплечья; ни клинически, ни анамнестически нет болевого синдрома. По данным ЭНМГ периферических нервов правой руки, также не выявлено никаких отклонений; проведение данного исследования в диагностике психогенной дистонии не целесообразно [11].

Литература

11. Штульман Д.Р., Голубев В.Л., Дюкова Г.М., Артемьев Д.В., Обухова А.В. Психогенная дистония. Неврологический журнал. 1997; 3: 34–38.
12. Rosset-Llobet J, Fàbregas-Molas S. Musician's dystonia. A practical manual to understand and take care of the disorder that affect the ability to play music. Rome: D.M.G. PANAMIR, 2010.
13. Шавловская О.А. Писчий спазм: клиника, диагностика, лечение. Дис... докт. мед. наук. М., 2011..
14. Lang A.E. Psychogenic dystonia: a review of 18 cases. Can. J. Neurol. Sci. 1995; 22: 136–143.
15. Дюкова Г.Д. Конверсионные и соматоформные расстройства в общей медицинской практике. Медицинский совет. 2013; 2: 50–58.
16. Edwards M.J., Stone J., Lang A.E. Functional / psychogenic movement disorders: Do we know what they are? Mov. Disord. 2014; 29: 1696–1697.
17. Dallochio C., Marangi A., Tinazzi M. Functional or psychogenic movement disorders: an endless enigmatic tale. Front. Neurol. 2015; 6: 37.
18. Байдаулетова А.И., Шавловская О.А. Психогенная дистония кисти (клиническое наблюдение). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016; 8(2): 62–67.
19. Ibrahim N.M., Martino D, van de Warrenburg B.P. et al. The prognosis of fixed dystonia: a follow-up study. Parkinsonism Relat. Disord. 2009; 15: 592–597.
20. Albanese A., Bhatia K., Bressman S.B. et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. Mov. Disord. 2013; 28: 863–873.
21. Kamble N., Prashantha D.K., Jha M. et al. Gender and age determinants of psychogenic movement disorders: a clinical profile of 73 patients. Can. J. Neurol. Sci. 2016; 13:1–10.

Треморография в дифференциальной диагностике дрожательных гиперкинезов

Д.Д. Похабов¹, М.С. Сербаяева¹, В.Г. Абрамов^{1,2}, В.Л. Сахаров³, В.В. Котляров³, Д.В. Похабов^{1,2}

¹Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого;

²Сибирский клинический центр ФМБА России, Центр инновационной неврологии, экстрапирамидных заболеваний и ботулинотерапии (Красноярск);

³Научно-медицинская фирма «Нейротех» (Таганрог)

Тремор – непроизвольные колебания какой-либо части тела, вызванные альтернирующими или синхронными сокращениями реципрокно иннервируемых мышц. Изучением этого процесса занимались с древних времен: явления тремора были описаны еще в Древнем Египте в VII в. до н.э. с помощью иероглифа «дрожание», а также в Древней Индии, в Аюрведе, где слово «камра» обозначало дрожательные движения. Гиппократ описывал тремор, связанный с делирием, а Клавдий Галлен отмечал наличие дрожания у гладиаторов, имевших травмы головы. В XVII веке Франциском де ла Бойе впервые тремор был разделен на гиперкинез в состоянии покоя и в состоянии движения. Затем в 1817 году Джеймс Паркинсон опубликовал знаменитую работу «Эссе о дрожательном параличе» с описанием 6 случаев болезни, детально охарактеризовав симптом дрожания с его типичными для болезни Паркинсона (БП) характеристиками. После этого велись исследования семейных случаев эссенциального тремора (ЭТ), было предложено множество классификаций различных видов тремора, а в конце XX века была сформирована окончательная версия классификации (TRIG and NINDS workshop criteria) [1].

В клинической неврологической практике большую часть двигательных расстройств занимают различные варианты дрожательных гиперкинезов. Прежде всего, тремор подразделяется на физиологический и патологический. Физиологический тремор – быстрый тремор пальцев рук при мышечном напряжении, утомлении, охлаждении или эмоциональном возбуждении. Физиологический тремор – бессимптомный, низкоамплитудный, как правило с частотой 8–12 Гц. Причины, провоцирующие физиологический тремор: физическая нагрузка, усталость, эмоциональное напряжение, а также некоторые заболевания (тиреотоксикоз, гипогликемия, феохромоцитома). Феменологическая классификация включает в себя тремор покоя и тремор действия (постуральный, кинетический, изометрический). Этиологическая классификация охватывает возможные причины развития тремора и постоянно дополняется (рис.1).

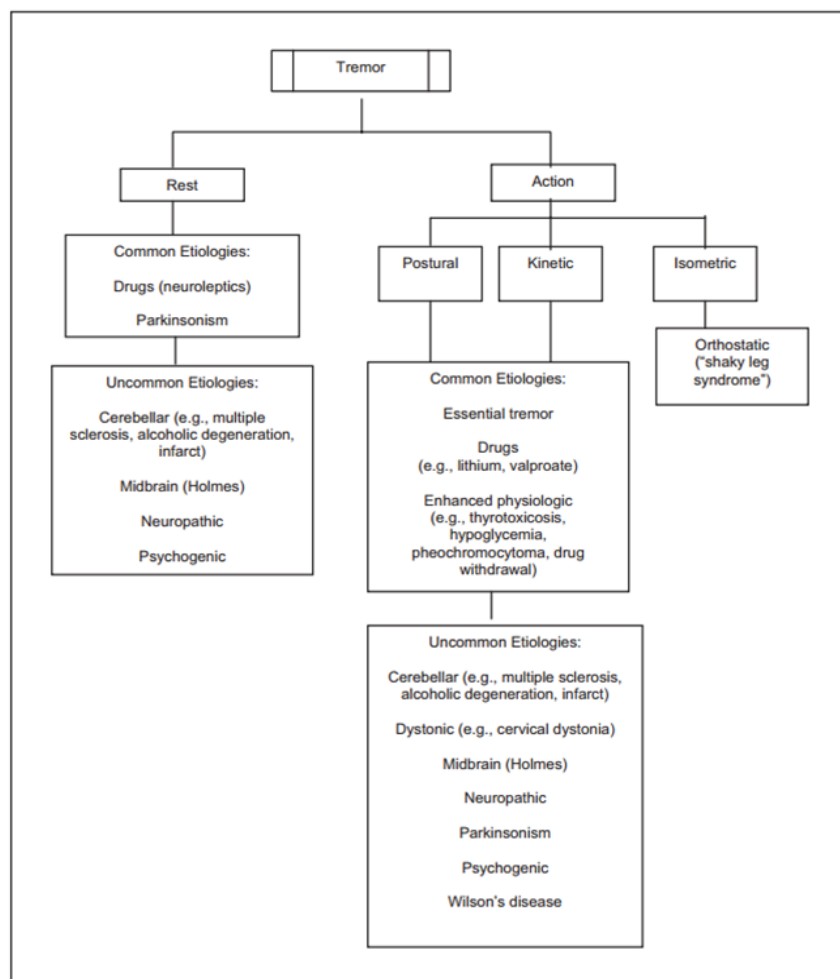


Рисунок 1. Классификация тремора по Chen et al. [2].

Среди всех типов патологического тремора наиболее часто встречаются ЭТ и тремор при БП. В общей популяции населения США ЭТ имеет место у 2,2% лиц, а среди пациентов старше 65 лет – у 6,3% [3]. Заболеваемость БП составляет 1 случай на 1000 человек, старше 65 лет и 1 случай на 100 человек, старше 75 лет; в США живут около 1 млн пациентов с БП. Редко, до 10 случаев заболевания на 1 млн человек, БП диагностируется у пациентов моложе 40 лет. По прогнозам экспертов, заболеваемость БП достигнет к 2020 году 40 млн человек [4].

Дифференциальная диагностика заболевания, вызывающего тремор, требует комплексного подхода, с учетом клинической картины и результатов целого ряда исследований [5]. Современные инструментальные методы диагностики являются необходимой частью при обследовании пациентов с различными двигательными расстройствами. «Золотой стандарт» включает в себя методы функциональной нейровизуализации (ПЭТ, ОФЭКТ), но эти исследования остаются труднодоступными в связи с высокой стоимостью, а также ограниченным количеством учреждений с необходимым оборудованием. Данная проблема обуславливает необходимость применения более удобных и доступных электрофизиологических методов: электромиографии и треморографии с использованием акселерометрических и гироскопических датчиков [6].

В связи с этим, цель нашего исследования: оценка клинической значимости применения методов треморографии в дифференциальной диагностике различных видов тремора. Задачами исследования явились:

1. Апробация треморографа в трех группах обследуемых: у пациентов с установленным диагнозом «эссенциальный тремор», у пациентов с верифицированным диагнозом «болезнь Паркинсона» и в группе «здоровых испытуемых» (т.е. у лиц без указанных диагнозов).
2. Определение значимых параметров тремора, случайно выявленных в условно «здоровой» группе испытуемых.
3. Определение рекомендаций по дальнейшей диагностической и профессиональной ориентации у испытуемых с выявленным тремором.

Для проведения треморографического исследования использовался беспроводной комплекс мониторинга электрофизиологических сигналов «Колибри». Устройство имеет следующие преимущества: возможность проведения одновременно трех исследований (поверхностной электромиографии, акселерометрии и гироскопии) при беспроводной дистанционной записи, регистрации параметров тремора со всех конечностей в движении и в покое. При анализе результатов исследований возможно получение таких параметров тремора, как частота и амплитуда. Беспроводной комплекс «Колибри» сертифицирован, предоставлен нам на апробацию компанией «Нейротех» и содержит:

1. Модуль приема-передачи (рис. 2).
2. Зарядное устройство с переходником на micro-USB.
3. Модуль регистрации.
4. Комплект одноразовых поверхностных электродов.
5. DVD диск с программным обеспечением.
6. Руководство по эксплуатации.
7. Описание на программное обеспечение на DVD-носителе.
8. Паспорт устройства.

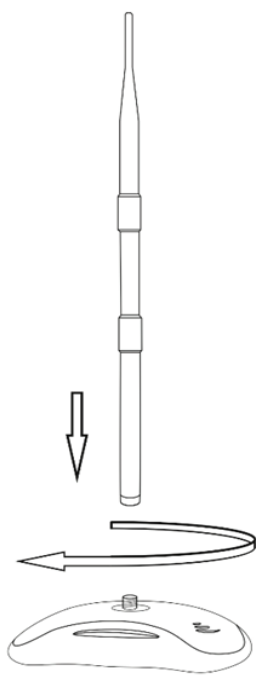


Рисунок 2. Схематическое изображение сборки модуля приема-передачи.

На данном этапе (пилотное исследование) в обследовании приняло участие 25 человек обо-его пола: 5 испытуемых с верифицированным диагнозом БП (на основании критериев клинической диагностики общества болезни Паркинсона в Великобритании) и 5 испытуемых с подтвержденным диагнозом ЭТ (по критериям Tremor Investigation Group, 1995), а также 15 человек без сопутствующих общих соматических и неврологических заболеваний, старше 18 лет, которые составили контрольную группу.

Нами исследовались параметры частоты (Гц) и амплитуде ЭНМГ (в мкВ) тремора покоя и постурального тремора. Полученные данные представлены в таблице.

Таблица. Результаты треморографического анализа в исследованных группах.

	Обследуемые с БП (N=5)	Обследуемые с ЭТ (N=5)	Контрольная группа (N=15)
Тремор покоя с рук (амплитуда ЭНМГ, среднее), мкВ	6,2	22,1*	4,13+
Тремор покоя с рук (частота среднее), Гц	3,9	7,1*	5,11
Постуральный тремор с рук (амплитуда ЭНМГ, среднее), мкВ	6,0	21,2*	5,4+
Постуральный тремор с рук (частота, среднее), Гц	6,7	7,9	9,1

Примечание: * $p < 0,05$ (U-критерий Манна–Уитни, сравнение между группой БП и ЭТ), ** $p < 0,05$ (U-критерий Манна–Уитни, сравнение между группой БП и контрольной группой), + $p < 0,05$ (U-критерий Манна–Уитни, сравнение между группой ЭТ и контрольной группой).

В наибольшей степени для дифференцирования ЭТ и БП пригодны амплитуда ЭНМГ в покое и амплитуда ЭНМГ постурального тремора, а также частота тремора покоя. Указанные показатели в группе ЭТ существенно выше в сравнении с группой БП. В свою очередь для дифференцирования между группой БП и группой контроля наилучшим образом подходит рценка амплитуды ЭНМГ в покое и амплитуды ЭНМГ постурального тремора.

Выводы. Исходя из полученных результатов пилотного исследования, уже на данном этапе можно отметить эффективность использования портативного беспроводного комплекса «Колибри» в дифференциальной диагностике тремора. Вместе с тем, необходимо продолжение исследований в данном направлении.

Литература

1. Deuschl G., Bain P., Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov. Disord.* 1998; 13: 2-23.
2. Chen J.J., Swope D.M. Essential tremor: diagnosis and treatment. *J. Pharm. Practice.* 2007; 20; 458.
3. Louis E.D., Ottman R. How many people in the USA have essential tremor? Deriving a population estimate based on epidemiological data. *Tremor Other Hyperkinet. Mov.* 2014; 4: 259.
4. Harris M.K., Borazanci A., Korniychuk E. et al. Movement disorders. *Med. Clin. North Am.* 2009; 93: 371-388.
5. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Дрожательные гиперкинезы М.: Атмосфера, 2011.
6. Mansur P.H.G. A review on techniques for tremor recording and quantification. *Critical Rev. Biomed. Eng.* 2007; 35: 343-362.

Глубокая стимуляция мозга в лечении редких форм гиперкинезов

В.М. Тюрников, С.Н. Иллариошкин, Д.М. Низаметдинова, С.А. Ключников, А.О. Гуца

Научный центр неврологии (Москва)

Глубокая стимуляция мозга (ГСМ) (англ.: *Deep Brain Stimulation*, DBS) заняла прочное место в алгоритмах лечения болезни Паркинсона и дистонии, однако ее можно с успехом использовать и при лечении более редко встречающихся гиперкинезов, таких как генерализованные формы тиков, сложные варианты хореодистонии/хореоатетоза, редкие виды дрожательных гиперкинезов и др.

Синдром Жиль де ла Туретта (СТ) – прогрессирующее заболевание экстрапирамидной системы, характеризующееся разнообразными по продолжительности и течению моторными и вокальными тиками, а также нарушениями поведения. Спектр препаратов, используемых для лечения СТ, достаточно широк, и в целом у значительной части пациентов с данным заболеванием возможно достижение состояния социальной адаптации [1]. Однако у части больных СТ консервативное лечение малоэффективно. В таких случаях приходится прибегать к хирургическому лечению.

Стереотаксические абляции для лечения СТ применялись с 1960 года, Hassler в качестве точки-цели использовал таламические ядра [2]. Результаты 60 деструктивных операций, при которых использовались разные точки-цели, были обобщены Temel и Visser-Vandewalle в 2004 году [3].

ГСМ для СТ впервые применили Vandewalle с коллегами в 1999 г [4]. Они использовали таламические точки-цели, которые ранее использовал Hassler. В течение 11 лет в 19 нейрохирургических центрах 10 стран мира было проведено 55 операций ГСМ при СТ. В качестве точки-цели использовались 9 различных подкорковых образований: anterior internal capsule, globus pallidus externus, dorsomedial thalamus, subthalamic nucleus, nucleus accumbens, antero-medial GPi, posteroventral GPi, centrum medianum parafascicular, centrum medianum ventral oral internus [5]. Результаты оперативного лечения во всех случаях были положительные: тики уменьшались на 25–85% (для оценки результатов использовалась шкала YGTSS).

Тремор Холмса (ТХ) (рубральный, мезенцефальный тремор) – нерегулярный, низкочастотный (<4,5 Гц) тремор, возникающий в покое, при поддержании позы, а также при движениях. ТХ характеризуется крупной и нерегулярной амплитудой гиперкинеза, чаще затрагивающего проксимальные отделы конечностей. Патофизиология ТХ остается не вполне ясной, поражение захватывает мозжечково-таламо-кортикальный и денто-рубро-оливарный пути. Развивающаяся дисфункция в нигростриарном пути может быть причиной тремора покоя, однако не все исследователи согласны с этой точкой зрения. ТХ может возникать вторично при мозговом кровоизлиянии, опухолях, кавернозных ангиомах, инфекциях, рассеянном склерозе или травматическом повреждении мозга. Медикаментозное лечение ТХ часто неэффективно. В литературе приводятся результаты ГСМ с имплантацией электродов в вентральное промежуточное ядро таламуса (Vim). Имеются единичные описания результатов стимуляции внутреннего сегмента бледного шара (GPi): улучшение показателей тремора, оцененного по шкале FTM, составило в среднем 78,9%, что превышало эффективность DBS-Vim, оцененную ранее другими авторами [6].

В отечественной литературе число публикаций, посвященных хирургическому лечению СТ, крайне ограничено [7], а по хирургическому лечению тремора Холмса работ и какого-либо опыта отечественных специалистов нет.

Мы приводим три собственных клинических наблюдения хирургической нейромодуляции у таких пациентов: двум больным с СТ были имплантированы электроды в GPi и одному пациенту с медикаментозно устойчивым ТХ – в Vim.

Клиническое наблюдение №1.

Больной 18 лет, поступил с жалобами на выраженные моторные и вокальные тики. Моторные тики у больного характеризовались короткими, быстро повторяющимися стереотипными действиями (шмыганье носом, высовывание языка, передергивание плечами, подергивания в руках, подергивания головы и резкое «отбрасывание» головы назад, брыкания, лягание, «выгибание» тела назад в положении лежа на спине). Другим проявлением сложных моторных тиков была эхопраксия – имитация жестов и движений других людей. Сложные моторные тики имели «принудительный» характер и сопровождалась ощущением серьезного психологического дискомфорта. Пациент часто скрывал непроизвольный характер тиков добавлением произвольного движения. Вокальные тики у больного проявлялись бессмысленными звуками и шумами по типу фыркания и громкими нечленораздельными криками. Сложные вокальные тики иногда проявлялись фразами и предложениями, которые имели определенный смысл. Вокальные нарушения проявлялись также речевыми ритуалами (повторение одной и той же фразы несколько раз), эхолалией (повторением звуков, слов, частей слов, произносимых другими). Моторные и вокальные тики сочетались с обсессивно-компульсивным синдромом. Отмечались принудительные ритуалы (действия) в виде прикосновения к предметам определенное число раз и многократного выполнения прикосновений (до тех пор, пока не возникает чувство удовлетворения). Иногда пациент мог кратковременно тормозить свои тики, особенно в присутствии новых людей или во время посещения врача. Но после нескольких минут такого торможения тики принимали «лавинообразный» характер. Заболевание у пациента проявилось в возрасте 6–7 лет, когда впервые появились простые моторные тики (передергивание плечами, шмыганье носом, чуть позже – запрокидывание головы назад). В течение первого года заболевания появились вокальные тики (фыркание, непонятные звуки). Постепенно, несмотря на проводимое лечение, интенсивность и частота моторных и вокальных тиков нарастала.

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

В течение последних 12 лет больной находился под наблюдением неврологов. Принимал бензодиазепины (клоназепам), нейролептики (пимозид, галоперидол – по 10 мг до трех раз в день), рисперидон. В течение последнего года от приема препаратов появились общая слабость, нарушения памяти, раздражительность, бессонница. Прием препаратов практически не вызывал уменьшения тиков.

В связи с неэффективностью консервативного лечения больному проведено хирургическое лечение – имплантация электродов для ГСМ в GPi с двух сторон. Перед имплантацией электродов с целью нейрофизиологического картирования границ и оценки индивидуальной протяженности GPi интраоперационно проводилась микроэлектродная регистрация нейрональной активности (MER) при помощи системы интраоперационного нейромониторинга ISIS (Inomed, Германия). После имплантации электродов проводилось программирование. Параметры стимуляции: сила тока 3,5 V, ширина импульса – 90 мс, частота – 180 Гц.

После операции состояние больного значительно улучшилось, уменьшились частота и выраженность моторных тиков, пациент стал в большей степени контролировать гиперкинезы. Вокальные тики прекратились. Больной принимает 2 мг рисперидона утром.

Через 6 месяцев после операции эффективность стимуляции сохраняется, моторные тики возникают крайне редко их выраженность незначительна, пациент может контролировать эти тики. Вокальных тиков нет. Продолжает нерегулярно принимать рисперидон (2 мг утром). При оценке по шкале YGTSS уменьшение тиков достигает 85%. Через 20 месяцев после операции эффективность стимуляции сохраняется. Через 12 месяцев после операции пациент поступил в университет на физико-математический факультет, успешно сдал первую сессию. Моторные тики незначительны. Вокальных тиков нет. Продолжает прием рисперидона, прием препарата 2 мг в день, нерегулярно.

В последующем больной стал периодически отключать стимуляцию. Периоды отключения увеличивались. По прошествии 5 лет после операции стимуляция не проводится. В настоящее время моторных тиков нет, незначительные вокальные проявления возникают при волнении и в стрессовых ситуациях. Так, в период защиты диплома стал регулярно принимать рисперидон (2 мг утром). Несмотря на длительное отключение системы для ГСМ, от предложения удалить систему категорически отказался.

Клиническое наблюдение №2.

Больной 25 лет, при поступлении предъявлял жалобы на выраженные моторные и вокальные тики. Отмечались удары ладонью по лбу, встряхивание и запрокидывание головы, сопровождавшиеся открыванием рта и высовыванием языка, выпячиванием губ. Вокальные тики проявлялись хрюканием, шмыганием носом, всхлипываниями, хмыканием, смешками, эхолалией.

Заблевание началось в 5-летнем возрасте, когда впервые появилось периодически возникающее «закатывание глаз», затем выпячивание губ. Несмотря на проводимое консервативное лечение, заблевание прогрессировало, симптоматика постепенно изменялась: к моторным тикам присоединились вокальные. Позже появились абессивно-компульсивные расстройства, ухудшилась социальная адаптация. Несмотря на прием миорелаксантов, нейролептиков, седативных препаратов состояние больного ухудшалось: выраженность моторных и вокальных тиков нарастала, ухудшился сон. В связи с неэффективностью консервативного лечения в 2015 году проведено оперативное лечение – имплантация электродов для ГСМ в GPi с двух сторон. Через год после продолжающейся стимуляции сохраняется уменьшение тиков и вокальных проявлений по шкале YGTSS на 75%.

Клиническое наблюдение №3.

В Научном центре неврологии в 2016 г. успешно прооперирован пациент с тремором Холмса. *Больной 28 лет*, поступил в клинику с жалобами на невозможность самостоятельно передвигаться из-за выраженного тремора рук и ног, резко усиливающегося при малейших произвольных движениях, беспокоили также нарушения координации движений, нарушение речи.

Из анамнеза известно, что заблевание началось в возрасте 13 лет с тремора в руках. Течение болезни прогредиентное. Наследственный и соматический анамнез не отягощены. На МРТ головного мозга на протяжении многих лет сохранялась относительно стабильная картина диффузно-очаговых изменений в обоих полушариях большого мозга, стволе, мозжечке, генез которых неясен. За время болезни исключены митохондриальные патологии, X-сцепленная адренолейкодистрофия, заблевания, связанные с дефектами лизосомных гидролаз, рассеянный склероз. Для исключения возможности редких форм лейкодистрофий планируется проведение молекулярной диагностики с использованием секвенирования нового поколения (NGS).

Ядро клинической картины – полиморфная симптоматика в виде грубого кинезиогенного крупноамплитудного нерегулярного тремора рук, головы, туловища, ног. При попытке принять вертикальное положение резко усиливались частота и амплитуды тремора, возникали элементы дистонического гиперкинеза в кистях рук, дальнейшее перемещение требовало постоянной помощи. Пациент самостоятельно не стоял, любые движения провоцировали и усиливали тремор. Выполнение пальценосовой и других координаторных проб невозможно. В положении сидя также отмечался грубый тремор головы, туловища, рук, однако пациент мог перемещаться в инвалидном кресле самостоятельно. В положении лежа тремор затухал, вплоть до исчезновения. Также у больного отмечались грубые нарушения речи: дизартрия, скандированная, замедленная речь, которая большей частью была неразборчивой. Были выявлены глазодвигательные нарушения: ограничен-

ние взора при взгляде в стороны, вверх, замедление и прерывистость следящих движений глазных яблок, горизонтальный и вертикальный нистагм. Отмечалась легкая пирамидная симптоматика в виде оживления сухожильных и периостальных рефлексов в руках и ногах, непостоянный двусторонний рефлекс Бабинского.

По итогам обследования у пациента констатировано наличие выраженного инвалидирующего гиперкинетического синдрома по типу тремора Холмса, который на фоне патологии белого вещества являлся основным проявлением заболевания. Учитывая неэффективность консервативной терапии (клоназепам и др.), проведена имплантация электродов для ГСМ в вентральное промежуточное ядро таламуса (Vim) с обеих сторон.

В послеоперационном периоде при проведении стимуляции Vim отмечена положительная динамика в виде существенного уменьшения амплитуды тремора головы, рук, туловища, улучшения речи. В течение года наблюдения на фоне ГСМ состояние остается стабильным, медикаментозную терапию не получает.

Таким образом, что метод ГСМ может эффективно использоваться для лечения редко встречающихся тяжелых форм СТ с выраженными инвалидирующими тиками, а также тремора Холмса, которые не поддаются традиционному консервативному лечению.

Литература

1. Зыков В.П. Возможности применения антиэпилептических препаратов в лечении тиковых гиперкинезов и синдрома Туретта у детей. Русский Журнал Детской Неврологии. 2016; 4: 20–26.
2. Hassler R., Dieckmann G. Stereotaxic treatment of tics and inarticulate cries or coprolalia considered as motor obsessional phenomena in Gilles de la Tourette's disease. *Rev. Neurol. (Paris)*. 1970; 123: 89–100.
3. Temel Y., Visser-Vandewalle V. Surgery in Tourette syndrome. *Mov. Disord.* 2004; 19: 3–14.
4. Vandewalle V. Stereotactic treatment of Gilles de la Tourette syndrome by high frequency stimulation of thalamus. *Lancet*. 1999; 353: 724.
5. Hariz M.I., Robertson M.M. Gilles de la Tourette syndrome and deep brain stimulation. *Eur. J. Neurosci.* 2010; 32: 1128–1134.
6. Kilbane C. Pallidal stimulation for Holmes tremor: clinical outcomes and single-unit recordings in 4 cases. *J. Neurosurg.* 2015; 122: 1306–1314.
7. Тюриков В.М., Федоренко И.И., Иллариошкин С.Н. и др. Глубокая стимуляция мозга при синдроме Туретта с выраженными инвалидирующими тиками и генерализованной дистонией. В кн.: Руководство для врачей по материалам II Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений. М.: 2011: 284–286.9. Тюриков В.М. et al. Микроэлектродная