

# Наследственные болезни с преимущественным поражением экстрапирамидной системы

*И.А. Иванова-Смоленская*

К наследственным болезням с преимущественным поражением экстрапирамидной системы относятся аутосомно-рецессивный ювенильный паркинсонизм, гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона–Коновалова), торсионная дистония, болезнь Гентингтона, эссенциальный тремор и некоторые другие более редкие моногенные синдромы.

Большинство из этих болезней отличаются неуклонно прогрессирующим течением и тяжелой клинической картиной. Адекватные патогенетические методы лечения существуют только для гепатолентикулярной дегенерации и для дофа-зависимой (дофа-чувствительной) формы торсионной дистонии. При остальных же заболеваниях из данной группы лечение не столь эффективно, и хотя в последние годы появляются новые и более действенные препараты, основной акцент должен делаться на профилактику данной патологии в отягощенных семьях.

## Ювенильный паркинсонизм

Ювенильный паркинсонизм (ЮП) является самостоятельным наследственным заболеванием ЦНС и характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования. Тем самым ЮП отличается от спорадической болезни Паркинсона, являющейся классическим мультифакториальным заболеванием с генетической предрасположенностью. ЮП чаще всего обусловлен мутациями гена паркина на хро-

мосоме 6q25.2-q27 (это могут быть делеции и дупликации экзонов либо точковые мутации гена). Заболевание в 80% случаев манифестирует в возрасте от подросткового до 30 лет, в остальных 20% случаев – позднее, вплоть до 60-летнего возраста. В таких поздних случаях для правильного диагноза первостепенное значение имеет ДНК-диагностика.

Клинически ЮП также отличается от болезни Паркинсона, хотя имеет с последней и много общего: брадикардия, ригидность, тремор, традиционное деление на клинические формы (ригидно-дрожательную либо дрожательно-ригидную, акинетико-ригидную). Отличиями ЮП от классической болезни Паркинсона являются: ранний возраст манифестации, симметричность появления симптомов и отсутствие (реже – минимальная выраженность) стадии гемипаркинсонизма. Нередко при ЮП типичный для идиопатического паркинсонизма тремор покоя комбинируется со статокинетическим тремором. Последний нередко бывает доминирующим. Отличает ЮП также частое наличие дистонических симптомов (дистонии стоп и др.). Симптоматика при ЮП флюктуирует в течение дня: отмечается ухудшение состояния к вечеру, улучшение утром или после дневного сна. У всех пациентов с ЮП отмечается отчетливый эффект малых доз леводопы (от 250 до 500 мг/сут дробно в составе комбинированных препаратов), который сохраняется на протяжении многих лет, при длительном течении болезни – с медленным увеличением суточной дозы до 750 мг/сут.

Леводопа-индуцированные дискинезии (нередко весьма размашистые)

появляются при ЮП через 1–10 лет от начала лечения, чаще уже на первом-втором году лечения. Они хорошо контролируются приемом агонистов D2-рецепторов дофамина (прамипексол, пирибедил и др.), что позволяет рационализировать разовую и суточную дозу леводопосодержащих препаратов. Лечение следует начинать с агонистов дофаминовых рецепторов и по возможности долго избегать присоединения препаратов леводопы.

У больных ЮП, в отличие от болезни Паркинсона, на поздних стадиях обычно не возникают когнитивные, вегетативно-трофические и другие немоторные нарушения; при КТ/МРТ нередко выявляется нормальная картина либо обнаруживаются неспецифические изменения, соответствующие возрасту. При морфологическом исследовании мозга больных ЮП характерно отсутствие телец Леви.

В целом течение при ЮП сравнительно медленное, а прогноз более благоприятен по сравнению с классической болезнью Паркинсона.

## Гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона–Коновалова)

Гепатолентикулярная дегенерация (ГЛД) – тяжелое наследственное заболевание ЦНС, характеризующееся циррозом печени, поражением базальных ганглиев мозга, нарушением обмена меди, наличием патогномичного кольца Кайзера–Флейшера на роговице в проекции края радужки зеленовато-бурого цвета (отложение меди).

Без лечения заболевание отличается неуклонно прогрессирующим течением, заканчивающимся летально

**Ирина Анатольевна Иванова-Смоленская** – профессор, заведующая нейрогенетическим отделением ГУ НИИ неврологии РАМН.

через 5–7 лет от момента появления симптомов, а при брюшной острой форме (“фульминантный цирроз печени”) – через несколько месяцев.

ГЛД – моногенное наследственное заболевание с аутосомно-рецессивной передачей. Мутантный ген локализован на 13-й хромосоме в локусе 13q14.3. Позднее было установлено, что этот ген (получивший название АТР7В) кодирует синтез медь-транспортующей АТФ-азы Р-типа. При изучении различных популяций и этнических групп мира у больных ГЛД выявлено свыше 200 различных мутаций гена АТР7В. В российских семьях более чем у половины больных ГЛД выявляется одна и та же (“мажорная”) мутация, локализуемая в 14-м экзоне гена и приводящая к замене в 1069-м положении аминокислоты гистидина на глутамин (His1069Gln). Знание этого факта дает возможность проводить прямую ДНК-диагностику ГЛД не только у больных, но и у клинически здоровых братьев (сестер), что ведет у некоторых из них к доклинической диагностике и возможности проводить самое эффективное превентивное лечение.

Н.В. Коновалов выделил пять клинических форм ГЛД.

#### 1. Брюшная форма.

2. Аритмо-гиперкинетическая, характеризующаяся аритмичными гиперкинезами в мышцах рук, ног, мышцах гортани и глотки. Нередко сопровождается болезненными спазмами конечностей. Характерны охриплость голоса, дисфагия, дизартрия, вплоть до анартрии. Начало в детском и подростковом возрасте.

3. Ригидно-дрожательная форма. Характеризуется повышением мышечного тонуса по экстрапирамидному типу в сочетании с дрожанием конечностей. Начало в юношеском возрасте.

4. Дрожательная форма. Характеризуется крупноамплитудным дрожанием рук, ног, туловища. При целенаправленных движениях и при волнении дрожание резко усиливается, напоминая “трепетание крыльев птицы” (Н.В. Коновалов). Эта форма начинается позднее, чем предыдущие

(в 25–30 лет), и прогрессирует медленнее.

5. Экстрапирамидно-корковая форма. Наряду с повышением мышечного тонуса по экстрапирамидному типу и дрожанием присоединяются эпилептиформные припадки джексоновского типа и пирамидные гемипарезы переходящего характера. Это по существу не отдельная форма ГЛД, а поздняя стадия болезни, в которую может переходить с течением времени любая другая форма с неврологической симптоматикой.

В основе патогенеза ГЛД лежит генетически обусловленное нарушение метаболизма меди, ведущее к избыточному отложению ее в органах-мишенях. Избыток ионов меди в тканях обладает токсическим действием, способствуя окислению белков и липидов клеточных мембран, связыванию белков и нуклеиновых кислот и усилению свободнорадикальных реакций. В патогенезе ГЛД ведущее значение имеют два механизма: 1) нарушение выведения из печени с желчью лизосомальной фракции меди; 2) вторично обусловленное снижение скорости включения меди в белок церулоплазмин и снижение концентрации церулоплазмина в сыворотке крови.

Лабораторные методы диагностики ГЛД:

1. Выявление окулистом с помощью “щелевой лампы” роговичного кольца Кайзера–Флейшера или его фрагментов. Следует учитывать, что в доневрологической стадии кольцо обычно отсутствует. Оно исчезает и после 2–3 лет специфического медедонного лечения.

2. Снижение концентрации медьсодержащего гликопротеида церулоплазмина в сыворотке крови.

3. Повышение концентрации “свободной” меди в сыворотке крови.

4. Повышение экскреции меди с суточной мочой.

5. Пункционная биопсия печени с гистологическим и гистохимическим исследованием биоптата, биохимическое определение концентрации меди в печени, регистрирующее резкое повышение ее содержания.

6. УЗИ и МРТ органов брюшной полости (цирроз печени, гепатоспленомегалия), а также МРТ головы (атрофический и очаговый характер изменений).

7. Анализ синтеза церулоплазмина с помощью радиоактивной меди  $Cu^{64}$  и  $Cu^{67}$  – снижение включения в церулоплазмин радиоактивной меди.

#### 8. ДНК-диагностика.

Если лечение больного ГЛД начато своевременно и проводится правильно, то примерно через год исчезают все неврологические симптомы, а цирроз печени при ГЛД чаще протекает латентно.

В настоящее время наиболее распространенным и эффективным препаратом для лечения ГЛД является Д-пеницилламин (Д-ПАМ). В России чаще всего используют Д-ПАМ под названием купренил.

Купренил представляет собой тиоловое соединение, содержащее сульфгидрильные группы, которые образуют комплексы с тяжелыми металлами (в том числе с медью), что способствует выведению избытков меди из организма. В НИИ неврологии РАМН в нейрогенетическом отделении на протяжении многих лет лечение этим препаратом проводится более чем у 1000 больных ГЛД. В течение года на фоне проводимого лечения состояние больных постепенно улучшается, вплоть до полного исчезновения неврологической симптоматики к концу первого года лечения, что дает возможность больным обслуживать себя, выполнять домашнюю работу и даже вернуться к труду и учебе.

Поддерживающую дозу препарата больным необходимо принимать в течение всей жизни (если нет противопоказаний) для стабилизации баланса меди на уровне, близком к физиологическому. По данным НИИ неврологии РАМН, при такой терапии купренилом состояние больных улучшается в 95% случаев. Побочные эффекты наблюдаются в 6–20% случаев. При невозможности лечения купренилом и другими тиоловыми препаратами применяют альтернативный метод терапии препаратом цинка (цинктерал, сульфат

цинка, ацетат цинка, оксид цинка). Препараты цинка действуют несколько слабее и медленнее, но мягче, чем тиоловые соединения. При длительном лечении они обладают меньшей токсичностью, что дает возможность избежать побочных эффектов, вызываемых тиоловыми препаратами. В НИИ неврологии РАМН разработаны дополнительные показания к применению препаратов цинка при ГЛД: а) стойкий остаточный неврологический синдром, не исчезающий при многолетней терапии тиоловыми препаратами; б) резкое усиление неврологической и/или соматической симптоматики на начальной стадии терапии тиоловыми препаратами; в) доклиническая и преневрологическая стадии ГЛД с целью наиболее эффективного превентивного лечения заболевания. Кроме медикаментозных препаратов на всех стадиях ГЛД имеет большое значение диетотерапия, щадящая печень и исключающая богатые медью продукты (шоколад, кофе, бобовые, орехи и др.). Больным ГЛД систематически проводится лечение витаминами группы В, антиоксидантами (аскорбиновая кислота, витамин Е, эссенциале и др.).

При тяжелом течении “брюшной формы” за рубежом осуществляют ортотопическую пересадку печени. Обычно операция дает отличный эффект, и заболевание перестает прогрессировать даже без медикаментозного лечения. Эта операция чрезвычайно сложна, и в нашей стране делаются только первые шаги в этой области. В НИИ неврологии РАМН совместно с Институтом трансплантологии и искусственных органов Росздрава разработан и внедрен новый эффективный метод лечения тяжелых, соматически отягощенных форм ГЛД – так называемый **аппарат “Вспомогательная печень”** (АВП). Метод представляет собой плазмаферез в закрытом контуре с использованием одногруппной плазмы и подключением взвеси ксеногепатоцитов (замороженные гепатоциты свиньи), что усиливает эффект дезинтоксикации и улучшает обменные процессы и функциональное состояние печени.

Таким образом, арсенал лечебных методов при ГЛД достаточно широк. В настоящее время в связи с клонированием гена ГЛД и детальным изучением первичного биохимического дефекта можно ожидать разработки более совершенных этиотропных методов лечения этой тяжелой болезни.

### Первичная торсионная дистония

Торсионная дистония (ТД) относится к группе наследственных экстрапиримидных заболеваний и характеризуется широким клиническим полиморфизмом и генетической гетерогенностью. Клинический полиморфизм касается возраста манифестации болезни, реакции на фармакологические препараты. Чаще возраст начала заболевания – 5–20 лет. Под многолетним наблюдением НИИ неврологии РАМН находится свыше 300 больных ТД. Заболевание чаще всего впервые проявляется затруднением ходьбы в результате гиперкинезов, периодическим изменением мышечного тонуса и позы ноги (“косолапость”). Постепенно эти симптомы распространяются на другие части тела – другую ногу, руки, шею, туловище. В результате развивается генерализованная форма ТД. У некоторых больных длительное время фокальные формы являются единственным проявлением дистонического гиперкинеза. Интеллект при первичной ТД остается сохраненным. Течение ТД, как правило, прогрессирующее, однако скорость прогрессирования у разных больных варьирует.

Выделяют две основные формы ТД (Маркова Е.Д., Nygaard T.): 1) ригидную форму, характеризующуюся повышением мышечного тонуса (ригидностью) с развитием фиксированных патологических поз, чаще в ногах, но иногда в руках, шее, туловище; 2) дистонически-гиперкинетическую форму с выраженными фокальными или генерализованными дистоническими гиперкинезами.

В настоящее время за ригидной формой в мировой литературе закрепилось название ДОФА-зависимой, или ДОФА-чувствительной дистонии,

а за дистонически-гиперкинетической формой – ДОФА-независимой дистонии. Это связано с тем, что первая форма, как правило, прекрасно поддается лечению малыми дозами ДОФА-содержащих препаратов (наком, мадопар и др.), вплоть до полного исчезновения неврологической симптоматики. При второй форме ДОФА-содержащие препараты неэффективны, они могут лишь ухудшить состояние больных; этим пациентам показаны антидофаминергические средства – нейролептики (галоперидол, тиаприд и др.), бензодиазепины (клоназепам), холинолитики (тригексифенидил, бипериден), ГАМК-ергические средства (баклофен), антиконвульсанты (карбамазепин). Однако все эти препараты не так эффективны, как леводопа, при ДОФА-чувствительной форме.

При фокальных формах дистонии наиболее эффективным методом лечения является применение ботулотоксина А (ботокс, диспорт), блокирующего выделение ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах. Инъекции ботулотоксина А в мышцы, вовлеченные в гиперкинез, дают хороший эффект в течение 2–6 мес, после чего требуется его повторное введение.

При недостаточно эффективном медикаментозном лечении первичной дистонии показано хирургическое лечение – стереотаксическая деструкция VL-ядра зрительного бугра, субталамического ядра и др. Положительный эффект получен, по данным НИИ неврологии РАМН, у 65–80% больных; однако в части случаев наступает рецидив симптоматики, что требует повторных операций. Новый и чрезвычайно перспективный метод хирургического лечения первичной дистонии – высокочастотная электро-стимуляция глубоких подкорковых структур мозга.

ТД значительно чаще передается по аутосомно-доминантному типу с ограниченной пенетрантностью мутантного гена, реже – по аутосомно-рецессивному типу; описаны лишь очень редкие семьи с X-сцепленным типом наследования болезни. Показано, что гены ДОФА-зависимой и

ДФА-независимой форм ТД локализируются на разных хромосомах – в области 14q21-25 и 9q32-34 соответственно; следовательно, эти формы являются генетически самостоятельными заболеваниями. Для обеих указанных форм ТД идентифицированы белковые продукты.

Кроме классических форм ТД описаны более редкие наследственные дистонические синдромы: пароксизмальная дистония, миоклоническая дистония, дистония-паркинсонизм. Все эти формы, как показано в последние годы, имеют самостоятельную генетическую основу. Молекулярно-генетический анализ различных форм ТД и выявление тех или иных генных дефектов (точковые мутации, делеции) ведет к внедрению наиболее совершенных методов диагностики, изучению первичного белкового дефекта и, в перспективе, разработке принципиально новых методов лечения.

### Болезнь Гентингтона

Болезнь Гентингтона (БГ) – тяжелое наследственное нейродегенеративное заболевание, названное по имени автора, описавшего в конце прошлого столетия его основные клинические проявления.

БГ наследуется по аутосомно-доминантному типу с практически полной пенетрантностью мутантного гена. Ген локализован на коротком плече 4-й хромосомы и был идентифицирован в 1993 г. (Huntington's Disease Collaborative Research Group, 1993). Он кодирует синтез белка гентингина. Мутация при БГ носит “динамический” характер и заключается в патологическом увеличении числа копий тринуклеотидных повторов “цитозин–аденин–гуанин” (ЦАГ), входящих в состав кодирующей области гена: в норме число копий ЦАГ-повторов составляет до 35 повторов, у больных – от 36 до 120 и более. Этот феномен получил специальное название – **экспансия тринуклеотидных повторов**. Число повторов усиливается при передаче гена в последующие поколения, что приводит к утяжелению клинической картины и омоложению возраста ма-

нифестации болезни (**антиципация**). Наиболее тяжелые и ранние случаи болезни развиваются чаще при наследовании мутации по отцовской линии, особенно если отцовская передача гена имеет место в двух и более последовательных поколениях родословной (“эффект отцовской передачи”).

Нуклеотидный триплет ЦАГ кодирует аминокислоту глутамин, поэтому экспансия ЦАГ-повторов приводит к синтезу аномального белка, содержащего резко удлиненный полиглутаминовый участок. Это приводит к формированию патологических межмолекулярных связей с рядом тканеспецифических белков ЦНС и формированию в клетке нейротоксичных гентингтин-положительных нерастворимых белковых агрегатов, что и лежит в основе гибели нейронов, характерной для БГ.

Основой клинической картины БГ являются хореические гиперкинезы, нарушения в эмоционально-волевой и интеллектуальной сферах. Симптомы, как правило, манифестируют в зрелом возрасте, на 4–7-м десятилетии жизни. Первоначально появляются повышенная возбудимость, тревожность, эмоциональная неустойчивость, депрессия. Задолго до развернутой стадии БГ детальное нейропсихологическое исследование “клинически здоровых” носителей мутантного гена позволяет выявить у них ряд достоверных когнитивных и личностных изменений – снижение памяти, нарушение практического и абстрактного мышления, нарушение концентрации внимания, повышение уровня реактивной и личностной тревожности, а также нарушение когнитивных вызванных потенциалов Р300. Одними из первых исследователей, обративших внимание на первичность этих изменений при БГ, были сотрудники нейрогенетического отделения НИИ неврологии РАМН (Иллариошкин С.Н., Ключников С.А., Иванова-Смоленская И.А.).

Таким образом, при болезни Гентингтона существует достаточно продолжительная многолетняя стадия “предболезни”, связанная с постепенным нарастанием субклинических нейродегенеративных и биохимических

изменений в веществе мозга. На этом фоне постепенно развиваются гиперкинезы, локализующиеся преимущественно в дистальных отделах конечностей, мимической мускулатуре, языке. В дальнейшем гиперкинезы нарастают по амплитуде, становятся размахистыми, генерализованными и неконтролируемыми. По мере прогрессирования гиперкинезов больные теряют способность самостоятельно передвигаться и обслуживать себя.

Параллельно двигательным нарушениям постепенно прогрессируют интеллектуально-мнестические расстройства (вплоть до деменции “подкоркового” типа), характеризующиеся замедлением когнитивных функций, снижением памяти, ослаблением критики, апатией, депрессией, нередко – суицидальными попытками и одновременно – сохранностью понимания и продукции речи, отсутствием агнозии. При длительном течении болезни развивается тотальная деменция с распадом личности. На фоне нарастающей деменции могут наблюдаться аффективные, бредовые или галлюцинаторно-бредовые психозы. Развитие деменции обусловлено первичной дегенерацией хвостатого ядра и прерыванием волокон, следующих от префронтальной коры больших полушарий к хвостатому ядру.

При классической гиперкинетической форме БГ гиперкинезы достигают своего максимума через 5–10 лет после манифестации болезни, впоследствии гиперкинезы либо сохраняются на прежнем уровне, либо маскируются по мере нарастания экстрапирамидной ригидности – постепенный переход болезни в так называемую позднюю акинетико-ригидную форму.

Самостоятельную форму БГ представляет собой первичный ювенильный акинетико-ригидный вариант БГ (вариант Вестфалю), наблюдаемый в 10–15% случаев БГ. У таких больных заболевание манифестирует на 1–2-м десятилетии жизни и характеризуется особенно неблагоприятным течением. В клинической картине у больного в детском или юношеском возрасте преобладают мышечная ригидность,

контрактуры, изменение поведения, нарушение умственного развития. Хореические гиперкинезы чаще выражены незначительно, могут комбинироваться с миоклониями; иногда гиперкинезы совсем отсутствуют. Характерной особенностью ювенильной формы БГ является развитие эпилептических припадков, дистонии, атетоза, пирамидных симптомов, атаксии. Такое разнообразие клинических проявлений при варианте Вестфала, существенно затрудняющее клиническую диагностику болезни, обусловлено большей распространенностью патологического процесса в головном мозге со значительной выраженностью дегенеративных изменений в клетках стриопаллидарного комплекса и массивным глиозом. Вариант Вестфала наблюдается чаще при передаче мутантного гена по отцовской линии от мужчин в нескольких поколениях – «эффект отцовской передачи». Максимальная степень экспансии ЦАГ-повторов (свыше 55 копий) при БГ характерна именно для ювенильного варианта болезни.

Довольно редко при БГ в клинической картине заболевания на протяжении длительного времени могут преобладать разнообразные психические проявления, в то время как нарушения моторики остаются минимальными или даже отсутствуют в течение ряда лет – «психическая» форма БГ. В этих случаях затруднен дифференциальный диагноз с различными психическими заболеваниями, и больные, как правило, становятся пациентами психиатрических стационаров.

БГ характеризуется прогрессирующим течением; больные обычно погибают от интеркуррентных заболеваний через 15–20 лет от начала заболевания. Нередкой причиной смерти являются суицидальные действия, обусловленные депрессией. При ювенильной акинетико-ригидной форме длительность болезни значительно меньше. При поздней манифестации БГ (после 60–70 лет), наблюдающейся обычно при минимальной экспансии тринуклеотидных повторов, заболевание прогрессирует очень медленно, а выра-

женная деменция развивается редко. Это наблюдается чаще при наследовании болезни по материнской линии.

Важным дополнительным методом исследования является МРТ головного мозга, при которой выявляется общая атрофия головного мозга, при этом наиболее четко визуализируются атрофия головки хвостатого ядра и расширение передних рогов боковых желудочков. Степень выраженности гидроцефалии коррелирует с тяжестью клинической картины заболевания.

Наиболее совершенным методом диагностики БГ (а также методом выявления пресимптомного носительства мутантного гена у клинически здоровых родственников) является ДНК-тестирование с исследованием тринуклеотидного ЦАГ-участка гена. Обнаружение экспансии повторов в гене (свыше 36 копий ЦАГ-триплетов) позволяет с абсолютной точностью подтвердить наличие мутации. Это имеет особое значение в атипичных и спорадических случаях БГ, в практике медико-генетического консультирования при обследовании лиц из группы высокого риска, а также в случаях пренатальной диагностики (ДНК-тестирование хориона или амниотической жидкости при беременности для определения носительства или отсутствия мутантного гена у плода).

Эффективное патогенетическое лечение БГ не разработано. Для уменьшения выраженности хореического гиперкинеза применяются антидофаминергические средства из группы нейролептиков: галоперидол, тиаприд и др. Эти же препараты обладают антипсихотическим действием. В тяжелых случаях для уменьшения гиперкинезов и седативного эффекта целесообразно комбинировать их с бензодиазепиновыми препаратами, в первую очередь – с клоназепамом и др.

Интенсивные поиски новых эффективных средств лечения этого тяжелейшего недуга продолжают во всем мире.

### Эссенциальный тремор

Эссенциальный тремор (наследственное идиопатическое дрожание,

болезнь Минора) – наиболее распространенное наследственное заболевание экстрапирамидной системы, передающееся по аутосомно-доминантному типу. Распространенность эссенциального тремора (ЭТ) колеблется в разных регионах мира от 0,3 до 17%.

Анализ родословных с генетико-математической обработкой данных свидетельствует, что ЭТ характеризуется вариабельной экспрессивностью и неполной пенетрантностью мутантного гена. Пропорция семейных случаев ЭТ, по данным разных авторов, составляет 17–83%. Спорадические случаи объясняются неполной пенетрантностью гена в семье, генетической гетерогенностью и наличием фенкопий. В ряде семей наблюдается феномен антиципации, т.е. в последующих поколениях заболевание проявляется в более молодом возрасте и протекает более тяжело. В настоящее время показано существование более двух мутантных генов, вызывающих развитие ЭТ. В 16 обследованных обширных исландских семьях, отягощенных ЭТ, мутантный ген был локализован на 3-й хромосоме в локусе 3q13; средний возраст манифестации болезни составил 26,7 года, каких-либо клинических особенностей, отличающих эту форму от классического ЭТ, обнаружено не было. На примере обширной американской семьи показано существование другого локуса ЭТ на 2-й хромосоме (2p22-25); в данной семье наблюдался феномен антиципации.

Клинически ЭТ чаще всего представляет собой моносимптомное заболевание, единственным клиническим проявлением которого является дрожание. С другой стороны, ЭТ присущ клинический полиморфизм. Дрожание при ЭТ широко варьирует по степени выраженности, характеристике (частота и амплитуда тремора), локализации, распространенности, возрасту манифестации. Для ЭТ типично дрожание рук, отчетливо выраженное при статическом напряжении, поддержании определенной позы (постуральный тремор). Характерным для ЭТ является то, что дрожание сопровождается

каждое целенаправленное движение (кинестический тремор), сохраняясь при приближении к цели (терминальный тремор). Легкий интенционный компонент в виде некоторого усиления дрожания рук в конце движения типичен для ЭТ, но он гораздо менее выражен, чем при мозжечковых атаксиях. Тремор покоя при ЭТ, в отличие от болезни Паркинсона, встречается значительно реже (обычно у больных старше 60 лет). Изменения почерка также различны у больных ЭТ и болезнью Паркинсона: если для паркинсонизма характерна микрография, то у больных ЭТ, наоборот, буквы крупные, заостренные, угловатые, с волнистыми контурами, часто не соединенные между собой. Тремор появляется исподволь, вначале только при волнении, как правило, медленно прогрессирует, увеличиваясь по амплитуде, уменьшаясь по частоте (6–12 Гц) и распространяясь на другие части тела – голову (тремор типа “нет” и “да”), мимические мышцы, губы, язык, голосовые связки (дрожащий тембр голоса). Редко в поздних стадиях присоединяется тремор диафрагмы, при этом речь становится толчкообразной, неразборчивой. Тремор ног и туловища – редкий симптом при ЭТ и чаще возникает при волнении. Степень прогрессирования ЭТ чаще усиливается после 40 лет. Помимо тремора, при ЭТ у отдельных больных могут наблюдаться фокальные дискинезии в виде легкой спастической кривошеи, блефароспазма, оромандибулярной дистонии, писчего спазма. Во всех этих случаях необходим дифференциальный диагноз между ЭТ и торсионной дистонией, которая нередко сопровождается тремором.

Факторы, модифицирующие дрожание при ЭТ:

- эмоциональное напряжение, которое не только усиливает тремор любой локализации, но также приводит к его временной генерализации;

- переохлаждение (усиливает тремор);
- физическая нагрузка (усиливает тремор);
- употребление крепкого кофе (усиливает тремор);
- алкоголь – уменьшает или полностью подавляет ЭТ в день его приема (алкогольная проба) и часто усиливает на следующий день;
- бóльшая выраженность тремора в утренние часы.

ЭТ характеризуется различным возрастом манифестации заболевания. Выделяют детскую, юношескую формы, форму зрелого возраста (пресенильный и сенильный варианты). Дебют заболевания в детском и юношеском возрасте не является редкостью.

Л.С. Минор (1927, 1936) считал, что в семьях больных ЭТ с повышенной частотой наблюдаются многодетность и долгожительство (*status multiparus macrosicticus*), затем это положение было расширено другими авторами, отметившими, что многие из больных ЭТ имеют повышенный индекс интеллектуальности и многие из них добиваются больших профессиональных достижений. В последние годы, однако, появились работы, отмечающие, наоборот, наличие нерезких когнитивных нарушений при ЭТ.

Показано, что при КТ и МРТ у больных ЭТ не выявляется какой-либо отчетливой патологии. При исследовании больных с помощью позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) были получены достоверные данные, свидетельствующие о повышении при ЭТ активности нейронов мозжечка, активации церебеллооливарных связей и связей моторной коры со зрительным бугром и спинным мозгом.

При ЭМГ-исследовании показано, что ЭТ не является усиленным по амплитуде физиологическим тремором, но отличается по ряду параметров как

от физиологического тремора, так и от тремора при болезни Паркинсона. Тремор при ЭТ имеет характерный ЭМГ-паттерн.

При лечении больных ЭТ традиционно используют  $\beta$ -блокаторы общего и селективного действия (анаприлин, атенолол, метопролол и др.). Механизм их действия является преимущественно центральным, хотя он, по-видимому, комбинируется и с периферическим действием на  $\beta$ -рецепторы мышечных веретен поперечно-полосатых скелетных мышц. Благоприятное действие на тремор оказывают препараты из группы антиконвульсантов – как хорошо известные (клоназепам, гексамидин и др.), так и новые (топирамат, кеппра).

Есть данные, что постепенному замедлению прогрессирования ЭТ может способствовать курсовое применение больших доз витамина В<sub>6</sub>, который вводят внутримышечно два раза в день в течение месяца (от 200 до 400 мг/сут), по 2 курса в год.

Вопрос о деторождении в семьях с ЭТ при проведении медико-генетического консультирования решается положительно, поскольку заболевание имеет медленное прогрессирование и, как правило, не инвалидизирует больных.

Таким образом, в последние годы произошел прорыв в изучении этиологии и патогенеза, внедрении методов ранней диагностики, лечения и профилактики (медико-генетического консультирования) при наследственных заболеваниях с преимущественным поражением экстрапирамидной системы – и в первую очередь, благодаря внедрению молекулярно-генетических методов исследования. Дальнейший прогресс нейрогенетики будет способствовать разработке принципиально новых подходов к коррекции имеющихся молекулярных дефектов. ●