

Дифференциальная диагностика хорей

Ю.А. Селивёрстов, С.А. Ключников

Хорея относится к гиперкинетическим двигательным расстройствам и характеризуется избыточными беспорядочными резкими неритмичными насильственными движениями. Ее выраженность может варьировать от легкого двигательного беспокойства с периодически усиливающейся жестикуляцией и чрезмерной двигательной экспрессией (например, беспокойные движения в руках и неуверенная походка с пританцовыванием) до непрекращающихся выраженных насильственных движений во всем теле, приводящих к значительной инвалидизации. Настоящая статья посвящена различным причинам хорей как двигательного расстройства и вопросам диагностики состояний, сопровождающихся рассматриваемым гиперкинезом.

Ключевые слова: наследственная хорея, приобретенная хорея, причины, сбор анамнеза, осмотр, лабораторно-инструментальные обследования, генетическое тестирование и консультирование, медикаментозная коррекция.

Историческая справка

Термин “хорея” происходит от греческого слова χορεία, означающего “танец”. Впервые в медицинском контексте его использовал алхимик Парацельс (1493–1541) при описании Chorea Sancti Viti (пляска святого Витта), которая, возможно, была эпидемическим вариантом истерической хорей у людей, впадавших в религиозный экстаз [24]. Позднее Т. Сиденгам (Т. Sydenham, 1624–1689) в процессе изучения пляски святого Витта выделил форму детской хорей, которая теперь носит его имя. В 1872 г. Дж. Гентингтон (G. Huntington, 1850–1916; в русской транскрипции его фамилия встречается также как Хантингтон) спустя год после получения диплома врача описал наследственный вариант хорей с дебютом во взрослом возрасте, сопровождающийся когнитивными и психическими нарушениями. Впоследствии это заболевание получило название “болезнь Гентингтона” (БГ) (в литературе она нередко обозначается также как “хорея Гентингтона”). На сегодняшний день БГ является наиболее частой причиной наследственной хорей. Мутация, приводящая к ее развитию, была выявлена в 1993 г. благодаря усилиям международной исследовательской группы [19].

Хорея может быть наследственной и приобретенной (табл. 1).

Причины наследственной хорей

Болезнь Гентингтона

Болезнь Гентингтона является неуклонно прогрессирующим аутосомно-доминантным нейродегенеративным заболеванием и самой частой причиной наследственной хорей. Как правило, БГ манифестирует во взрослом возрасте (средний возраст дебюта примерно 40 лет), однако описаны формы этого заболевания с дебютом в детском и пожилом возрасте. Смерть наступает спустя 15–20 лет

В неврологическое отделение ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва.

Юрий Александрович Селивёрстов – аспирант.

Сергей Анатольевич Ключников – канд. мед. наук, вед. науч. сотр.

после появления симптомов заболевания. Болезнь Гентингтона встречается повсеместно. Распространенность ее в популяции Западной Европы составляет в среднем 4–10 случаев на 100 000 населения, что позволяет отнести это заболевание к орфанным [1].

Таблица 1. Причины наследственной и приобретенной хорей (адаптировано из [41])

Причины наследственной хорей
Болезнь Гентингтона (наиболее частая причина наследственной хорей)
Хореоакантоцитоз
Синдром Маклеода
Дентаторубропаллидолюисова атрофия
Доброкачественная наследственная хорея
Спиноцеребеллярные атаксии 1-го, 2-го и 17-го типов
Митохондриальные заболевания
Наследственные прионные заболевания, включая гентингтоноподобное заболевание 1-го типа
Гентингтоноподобное заболевание 2-го типа – связано с мутацией в гене юнктофилина (junctophilin)
Гентингтоноподобное заболевание 3-го типа – мутация неизвестна, очень редкое заболевание
Болезнь Вильсона
Болезнь Фридрейха
Нейродегенерация с накоплением железа в головном мозге
Атаксия-телеангиэктазия
Нейроферритинопатия
Лизосомальные болезни накопления
Нарушения обмена аминокислот
Туберозный склероз
Причины приобретенной хорей
Очаговые поражения вещества головного мозга (например, вследствие инсульта или новообразования)
Применение некоторых лекарственных препаратов (табл. 2)
Хорея беременных
Тиреотоксикоз
Системная красная волчанка/антифосфолипидный синдром
Постинфекционный синдром:
• хорея Сиденгама (вследствие инфекции, вызванной стрептококком группы А);
• детские аутоиммунные нейропсихические расстройства, ассоциированные со стрептококковой инфекцией;
• энцефалит, вызванный вирусом простого герпеса
Истинная полицитемия
Инфекционные заболевания (СПИД, вариантная болезнь Крейтцфельда–Якоба)

Таблица 2. Генетические заболевания с фенотипом, близким к БГ (адаптировано из [41])

Заболевание	Причина
Истинные фенокопии БГ	
Гентингтоноподобное заболевание 1-го типа	Увеличение числа так называемых октапептидных повторов в гене, кодирующем прионный белок
Гентингтоноподобное заболевание 2-го типа	Тринуклеотидная экспансия в гене, кодирующем юнктофилин-3
Гентингтоноподобное заболевание 3-го типа	Мутация не идентифицирована
Спиноцеребеллярная атаксия 17-го типа	Тринуклеотидная экспансия в гене, кодирующем TATA-связывающий белок
Другие наследственные прионные заболевания	Мутации в гене, кодирующем прионный белок
Спиноцеребеллярная атаксия 1-го типа	Тринуклеотидная экспансия в гене, кодирующем атаксин-1
Спиноцеребеллярная атаксия 3-го типа	Тринуклеотидная экспансия в гене, кодирующем атаксин-3
Дентаторубропаллидолюисова атрофия	Тринуклеотидная экспансия в гене, кодирующем атрофин-1
Хореоакантоцитоз	Мутация в гене, кодирующем хореин
Нейроферритинопатия	Мутация в гене, кодирующем легкую цепь ферритина
Нейродегенерация с накоплением железа в головном мозге/пантотенаткиназа-ассоциированная нейродегенерация	Мутации в гене <i>PANK2</i>
Заболевания, клиническая картина которых может быть схожа с БГ	
Болезнь Вильсона	Мутация в гене, кодирующем АТФазу 7В, переносящую медь
Доброкачественная наследственная хорей	Мутация в гене, кодирующем тиреоидный фактор транскрипции-1
Болезнь Фридрейха	Тринуклеотидная экспансия в гене, кодирующем фратаксин
Митохондриальные заболевания	Мутации в митохондриальной ДНК или генах ядерной ДНК, кодирующих митохондриальные белки

Суть мутации, приводящей к развитию БГ, заключается в экспансии CAG-повторов (кодирующих глутамин) в 1-м экзоне гена *HTT*, ответственного за синтез белка гентингина [2, 19]. Такой “полиглутаминовый” тип мутации характерен также для спиноцеребеллярной атаксии (СЦА) 1-го типа и ряда других наследственных нейродегенеративных заболеваний [22]. В норме число CAG-повторов в гене *HTT* варьирует от 10 до 29 копий, в то время как при БГ их количество составляет 36 и более. Следует отметить, что при экспансии в 36–39 повторов заболевание имеет неполную пенетрантность [35]. Размер CAG-экспансии имеет тенденцию к увеличению из поколения в поколение, особенно если передача мутации происходит по отцовской линии [25]. Это явление лежит в основе антиципации – усиления выраженности проявлений заболевания в последующих поколениях. Интересно, что в популяции может наблюдаться и явление, обратное антиципации, с уменьшением величины CAG-экспансии в последующем поколении. Существует корреляция между количеством CAG-повторов и возрастом дебюта БГ – чем больше величина этой тринуклеотидной экспансии, тем раньше манифестирует заболевание [5]. У большинства носителей мутации более чем с 50 CAG-повторами симптомы болезни, как правило, развиваются в возрасте до 30 лет. Вместе с тем величина CAG-экспансии определяет возраст дебюта БГ лишь на 60% и не позволяет судить о возможных фенотипических особенностях и темпах прогрессирования заболевания [27]. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга у симптомных носителей мутации выявляется выраженная заместительная гидроцефалия (ex vacuo) за

счет прогрессирующей атрофии вещества головного мозга, в частности хвостатых ядер (рис. 1).

Болезнь Гентингтона характеризуется большим фенотипическим разнообразием. Ее проявления могут изменяться по мере развития патологического процесса. Так, прогрессирование заболевания может сопровождаться постепенным уменьшением выраженности хорей и усилением иных симптомов [26]. Нередко бывает сложно четко определить дебют БГ: у многих пациентов психические и

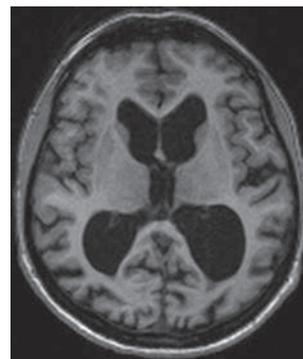


Рис. 1. Атрофия вещества головного мозга при БГ: МРТ пациентки И., 46 лет. Величина CAG-экспансии – 43 повтора, длительность заболевания – 10 лет. На T1-взвешенном изображении (аксиальный срез) отмечается выраженная внутренняя заместительная гидроцефалия за счет атрофии вещества головного мозга; на представленном срезе видна в том числе атрофия головок хвостатых ядер. Здесь и на рис. 2, 3: наблюдение V неврологического отделения ФГБНУ “Научный центр неврологии”.

когнитивные нарушения могут предварять двигательные. Формально клинический диагноз БГ принято выставлять при наличии двигательных симптомов болезни, которые могут манифестировать общим двигательным беспокойством, беспокойными движениями в руках и ногах, провоцируемыми стрессом или ходьбой. Глазодвигательные нарушения являются обязательным и нередко самым ранним двигательным симптомом (например, увеличение латентности и замедление скорости саккадических движений глазных яблок и пр.). По мере прогрессирования заболевания возникают грубые нарушения следящих движений глазных яблок, больному становится практически невозможно зафиксировать взгляд на чем-либо, а к хорее различной степени выраженности присоединяются иные экстрапиримидные нарушения, такие как дистония и паркинсонизм. Одним из ключевых двигательных нарушений является невозможность полностью произвольно контролировать двигательную активность, удерживать какую-либо позу вследствие грубых насильственных движений. На развернутых стадиях БГ больным сложно выполнять движения, требующие тонкой координации; общий темп двигательной активности замедляется; значительно нарушается ходьба; развиваются постуральные нарушения, приводящие к падениям; характерны также дизартрия и дисфагия [41].

Когнитивные нарушения возникают уже на ранних этапах заболевания и служат практически универсальным проявлением БГ, варьируя по своей выраженности. В наибольшей степени страдают исполнительные функции, способность планировать и оценивать действия, а также импульсивное поведение. У многих пациентов отмечается замедление психомоторных процессов, сопровождающееся апатией, снижением инициативности и внимания к себе [14].

Психические нарушения при БГ характеризуются в первую очередь депрессией и тревогой. Также у таких пациентов нередко наблюдается раздражительность, которая иногда является причиной агрессивного поведения. Развитие obsессивно-компульсивных расстройств может значительно ухудшать качество жизни лиц, живущих вместе с такими больными. Реже у больных БГ могут наблюдаться психозы. Реализованные суициды и суицидальные попытки встречаются при БГ в 4 раза чаще, чем в общей популяции, и в 5% случаев являются причиной смерти при этом заболевании [17]. Коррекцию психических нарушений следует проводить с помощью соответствующих лекарственных препаратов, применяемых в психиатрии [4].

Особая форма заболевания – ювенильная БГ: она протекает значительно тяжелее и характеризуется меньшей продолжительностью жизни больных. Наиболее частым вариантом ювенильной БГ является акинетико-ригидный (форма Вестфала), при котором проявления хорей минимальны, а на первый план выходят паркинсонический и дистонический синдромы. У пациентов с ювенильной формой БГ выше ве-

роятность развития эпилептических приступов, чем у больных с дебютом заболевания во взрослом возрасте [26].

Гентингтоноподобные синдромы

Сочетание прогрессирующей хорей, когнитивных нарушений, психических расстройств и аутосомно-доминантного типа наследования в свое время являлось достаточным для диагностирования БГ. Однако с внедрением в рутинную практику генетического тестирования обнаружилось, что примерно в 1% случаев при подозрении на БГ этот диагноз генетически не подтверждался – такие случаи стали относить к фенокопиям БГ (см. табл. 2). Генетическое подтверждение той или иной фенокопии БГ является успешным лишь в 2% случаев [38]. Существует ряд заболеваний, меньше напоминающих БГ, но тем не менее сопровождающихся в ряде случаев хореей с когнитивными и (или) психическими нарушениями.

Гентингтоноподобные заболевания 1–3-го типа

Гентингтоноподобное заболевание (Huntington's disease-like – HDL) 1-го типа (HDL1) является редким наследственным прионным заболеванием (см. ниже). Развитие HDL2 обусловлено CAG/CTG-экспансией в гене, кодирующем юнктофилин-3 (junctophilin-3); это заболевание является еще более редким – исключение составляют жители Африки, где HDL2 встречается почти так же часто, как и БГ [29]. HDL3 – крайне редкое заболевание; мутация, приводящая к его развитию, до сих пор не идентифицирована.

Спиноцеребеллярные атаксии

Спиноцеребеллярные атаксии составляют обширную группу нейродегенеративных заболеваний, ряд из которых имеет аутосомно-доминантный тип наследования и сопровождается мозжечковой атаксией в сочетании с широким спектром других нарушений, включая такой гиперкинез, как хорей. В клиническую картину СЦА 17-го типа входят когнитивные и нейропсихические нарушения – это заболевание, также известное как HDL4, является наиболее частой фенокопией БГ в европейской популяции [36, 38]. Среди прочих атаксий СЦА 1-го и 3-го типов наиболее часто сопровождаются хореей.

Дентаторубропаллидолюисова атрофия

Это заболевание приводит к развитию атаксии, хорей и когнитивных нарушений, но, как правило, отличается от БГ наличием миоклонической эпилепсии [36].

Заболевания, сопровождающиеся накоплением железа в головном мозге

Нейроферритинопатия является редким аутосомно-доминантным заболеванием, обусловленным мутацией в гене *FTL*, кодирующем легкую цепь ферритина. Оно сопровождается патологическим накоплением железа в базальных ядрах, что приводит к развитию хорей и иных двигательных расстройств, а также когнитивных нарушений [12]. Ней-

родегенерация с накоплением железа в головном мозге (пантотенаткиназа-ассоциированная нейродегенерация), ранее известная как болезнь Галлервордена–Шпатца, развивается вследствие мутации в гене *PANK2*, кодирующем пантотенаткиназу-2, имеет аутомно-рецессивный тип наследования и может сопровождаться хореей [21]. При этом заболевании при МРТ головного мозга выявляется характерная картина, носящая название “глаз тигра” (рис. 2).

Нейроакантоцитоз

Нейроакантоцитоз включает в себя группу неврологических заболеваний, при которых в периферической крови выявляются акантоциты – эритроциты с шипообразными отростками [41].

Хореоакантоцитоз – редкое аутомно-рецессивное заболевание, связанное с мутацией в гене *CHAC*, кодирующем белок хореин [40]. Оно характеризуется дебютом во взрослом возрасте с двигательными, когнитивными и психическими нарушениями, которые могут напоминать БГ. Из двигательных расстройств могут наблюдаться хореея, дистония и тики. Характерной является орофациальная дистония с выведением языка и прикусыванием языка и губ. Психические и когнитивные нарушения схожи с таковыми при БГ, однако в отличие от последней у половины пациентов встречаются эпилептические приступы; нередко также отмечаются дистальные амиотрофии или полиневропатия с повышением активности креатинфосфокиназы в сыворотке крови [15].

Синдром Маклеода – X-сцепленное рецессивное заболевание, развивающееся вследствие мутации в гене *HK*, кодирующем белок, необходимый для экспрессии на поверхности эритроцитов антигенов группы Kell. При этом заболевании часто наблюдаются хореея с вовлечением конечностей и лицевые тики, а выраженная дистония встречается реже, чем при хореоакантоцитозе. Синдром Маклеода может также сопровождаться аксональной полиневропатией, деменцией подкоркового типа, психическими нарушениями, кардиомиопатией и гемолитической анемией [15].

Прионные заболевания

HDL1 – особое заболевание из группы семейных прионных болезней, обусловленное увеличением числа так называемых октапептидных повторов в гене, кодирующем прионный белок (*PRNP*). Вместе с тем иные мутации в гене *PRNP* также могут приводить к развитию хореей и когнитивных нарушений и напоминать фенотип БГ.

Болезнь Вильсона

Болезнь Вильсона (болезнь Вильсона–Коновалова, или гепатолентикулярная дегенерация) является аутомно-рецессивным заболеванием, характеризующимся нарушением обмена меди вследствие мутации в гене *ATP7B*, кодирующем медьтранспортирующую АТФазу. Чаще всего неврологические проявления этого заболевания включают

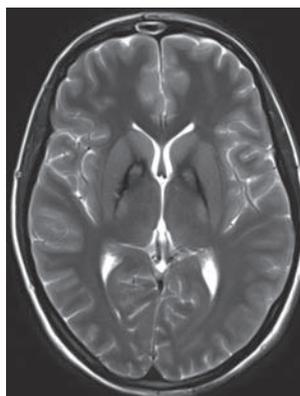


Рис. 2. Феномен “глаз тигра”: МРТ головного мозга пациентки Р., 23 года, с мутацией в гене *PANK2*. “Глазами тигра” называют участки гипоинтенсивного сигнала на Т2-взвешенных изображениях (аксиальный срез) от области бледных шаров с гиперинтенсивным вкраплением в центре (в обоих полушариях большого мозга).

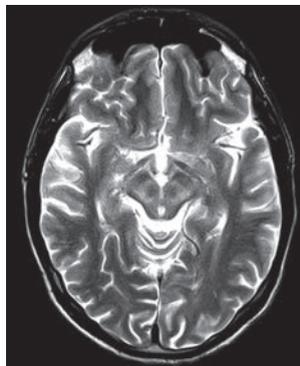


Рис. 3. Феномен “морды большой панды”: МРТ головного мозга пациента П., 27 лет, с болезнью Вильсона. На Т2-взвешенном изображении (аксиальный срез) отмечаются участки гиперинтенсивного сигнала от структур среднего мозга, что создает картину, напоминающую, по мнению некоторых исследователей, морду большой панды.

в себя акинетико-ригидный синдром, дизартрию, дистонию, тремор и атаксию. Примерно в 15% случаев может наблюдаться хореоформный гиперкинез. У большинства пациентов с неврологической симптоматикой при обследовании выявляются кольца Кайзера–Флейшера в роговице, изменения в головном мозге при МРТ (при их локализации в области структур среднего мозга картина на МРТ может напоминать морду большой панды – рис. 3). Диагноз подтверждается низким содержанием церулоплазмينا в плазме крови, повышенной экскрецией меди с мочой и высоким содержанием меди в паренхиме печени (при биопсии) [28].

Доброкачественная наследственная хореея

Доброкачественная наследственная хореея является доминантно наследуемым заболеванием, связанным с мутацией в гене *TITF1*, кодирующем тиреоидный фактор транскрипции-1. Эта болезнь характеризуется медленно прогрессирующей хореей с дебютом в раннем возрасте в отсутствие когнитивных нарушений и иных неврологических расстройств [6]. В то же время в ряде случаев могут наблюдаться дистония, миоклонии, дизартрия, нарушения походки и интеллекта [37].

Болезнь Фридрейха

Болезнь Фридрейха – аутомно-рецессивное заболевание, характеризующееся в большинстве случаев прогрессирующей мозжечковой атаксией, полиневропатией, сердечными нарушениями и сахарным диабетом. Хореея является редким неврологическим проявлением этого заболевания [20].

Таблица 3. Лекарственные препараты, применение которых может вызывать хорею [41]

Нейролептики
Леводопа
Противоэпилептические препараты:
• фенитоин;
• карбамазепин;
• препараты вальпроевой кислоты;
• габапентин
Психостимуляторы:
• амфетамины;
• кокаин;
• метилфенидат
Бензодиазепины
Эстрогенсодержащие пероральные контрацептивы
Препараты лития
Агонисты дофаминовых рецепторов

Митохондриальные заболевания

Мутации в генах, кодирующих митохондриальные белки, нередко могут приводить к неврологическим нарушениям. Наиболее частыми из последних являются миоклонии и дистония, однако хорея также может наблюдаться в клинической картине подобных заболеваний, напоминая БГ [7].

Причины приобретенной хорей

Если клиническая картина заболевания позволяет предполагать приобретенный характер хорей, причину двигательного расстройства, как правило, удается идентифицировать (см. табл. 1) [41]. Относительно недавно проведенный анализ случаев приобретенной хорей среди жителей Италии показал, что наиболее частыми причинами этого гиперкинеза были инсульт, применение лекарственных препаратов, СПИД и метаболические нарушения (гипергликемия, гипонатриемия и гипоксия) [34]. Тем не менее наиболее частые причины приобретенной хорей могут варьировать в зависимости от региона: например, в Бразилии таковой является хорея Сиденгама [9].

Сосудистая хорея

Сосудистые очаги в области базальных ядер могут приводить к хорее с острым началом в конечностях на противоположной очагу стороне. Хорея вследствие инсульта чаще всего самостоятельно регрессирует [18].

Постинфекционное аутоиммунное поражение центральной нервной системы

Хорея и нейропсихические нарушения входят в клиническую картину хорей Сиденгама и заболеваний из группы детских аутоиммунных нейропсихических расстройств, ассоциированных со стрептококковой инфекцией (paediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections – PANDAS). Хорея Сиденгама является одним из основных проявлений ревматической лихорадки. Она развивается у детей, преимущественно у девочек, и в настоящее время в развитых странах встречается редко в связи с широким применением противомикробных препаратов. Для этого расстройства характерны хорея, тики,

поведенческие нарушения и обсессивно-компульсивный синдром. Чаще всего хорея Сиденгама разрешается самостоятельно в течение 6 мес, однако в 20% случаев она может иметь возвратное течение. В плазме крови при этом определяются антитела к клеткам базальных ядер [13]. Механизм развития заболевания связывают с перекрестной реакцией антистрептококковых антител с нейронами базальных ядер. В случаях с рефрактерной хореей эффективным может быть применение глюкокортикостероидов, внутривенное введение иммуноглобулина и обмен плазмы [10, 33]. Описаны случаи хорей с антителами к клеткам базальных ядер после перенесенного герпетического энцефалита [30].

Лекарственная хорея

В неврологической практике наиболее частой причиной лекарственной хорей является применение нейролептиков (поздние дискинезии) и леводопы. Тем не менее целый ряд прочих лекарственных препаратов может вызывать этот гиперкинез (табл. 3). Как правило, лекарственная хорея регрессирует при отмене соответствующего препарата, однако в некоторых случаях может персистировать в течение нескольких месяцев и лет (например, при поздних дискинезиях) [41]. Хорея вследствие применения пероральных контрацептивов связана с хореей Сиденгама у детей – ее патогенез также может быть обусловлен выработкой антител к нейронам базальных ядер [31].

Прочие причины приобретенной хорей

- В ряде случаев у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) может развиваться хорея, чаще всего в начале заболевания; она может предшествовать иным проявлениям СКВ на несколько лет. Группу повышенного риска по развитию хорей составляют больные, у которых выявляются антитела к фосфолипидам.
- Антифосфолипидный синдром, характеризующийся сочетанием образования антител к фосфолипидам с повторными тромбозами, невынашиванием беременности и тромбоцитопенией, может наблюдаться независимо от СКВ и являться отдельной причиной возникновения у больного хорей [11].
- В редких случаях хорея может развиваться при тиреотоксикозе, что напрямую связано с повышенной выработкой гормонов щитовидной железы. В этом случае гиперкинез, как правило, регрессирует на фоне лечения основного заболевания [23].
- У больных СПИДом может развиваться гемихорея как первое клиническое проявление заболевания, что чаще всего является следствием формирования токсоплазменного абсцесса [34]. К более редким причинам относятся криптококковая инфекция, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, ВИЧ-энцефалит и лекарственная терапия основного заболевания [39].
- Хорея беременных, как правило, развивается в I триместре беременности и не сопровождается какими-либо дру-

гими нарушениями. Факторами риска ее развития являются наличие в анамнезе ревматической лихорадки, образования антител к клеткам базальных ядер и антифосфолипидного синдрома [16].

- Крайне редко хорее может наблюдаться при истинной полицитемии – миелопролиферативном заболевании, приводящем к увеличению массы циркулирующих эритроцитов и, как следствие, к неврологическим нарушениям [32]. Примечательно, что хорее не наблюдается при вторичной полицитемии. Этот факт свидетельствует в пользу молекулярных нарушений, лежащих в основе хорее при истинной полицитемии [8].

Подходы к обследованию

В основе диагностики этиологии хорее, как и любого другого расстройства, лежат подробно собранный анамнез, детальный осмотр (как общий, так и неврологический) и выстроенный с учетом этого план лабораторно-инструментального обследования.

Особенности сбора анамнеза

В первую очередь необходимо попросить пациента детально описать свои жалобы на насильственные движения. У пациента с легкой хореей на приеме выявить гиперкинез может быть несколько затруднительно, поэтому следует расспросить больного, испытывает ли он чувство двигательного беспокойства или потребность в постоянном движении. Наличие когнитивных нарушений может влиять на оценку больным симптомов своего заболевания. Так, при БГ пациенты часто не замечают за собой каких-либо нарушений и могут всячески отрицать наличие очевидных избыточных движений. Большинство наследственных заболеваний, сопровождающихся хореей, характеризуются медленным, незаметным развитием и постепенным нарастанием гиперкинеза. Его острое, внезапное начало, напротив, наблюдается в случае приобретенной хорее, например вследствие сосудистого заболевания или применения лекарственных препаратов.

Наличие в клинической картине падений иногда может свидетельствовать о наличии сопутствующих нарушений, например атаксии или полиневропатии. Эпиприступы могут наблюдаться при дентаторубропаллидолюисовой атрофии. Миоклонус характерен для клинической картины наследственных и приобретенных прионных заболеваний, а нарушения сна, дизартрия и дисфагия часто отмечаются у пациентов с БГ.

Наличие в анамнезе ряда заболеваний, таких как СКВ с сыпью и артралгиями или тиреотоксикоз, может дать ключ к верному диагнозу. Важно расспросить пациента о возможных факторах риска ВИЧ-инфекции. Недавно перенесенная стрептококковая инфекция или ревматическая лихорадка в анамнезе свидетельствуют в пользу хорее Сиденгама.

Обязательным при осмотре пациента с хореей является сбор семейного анамнеза. При этом следует при-

мать во внимание ряд особенностей. Отягощенность по заболеванию в трех поколениях (т.е. включая родителей и бабушек/дедушек пробаанда) является минимально необходимым условием для предположения аутосомно-доминантного типа наследования болезни, в то время как выявить аутосомно-рецессивный тип наследования нередко затруднительно, поскольку в нескольких поколениях этого заболевания может не наблюдаться; не следует забывать и о расспросе на предмет близкородственных браков и браков между дальними родственниками. Митохондриальные заболевания чаще всего передаются по материнской линии, а не от отцов.

Полностью исключить генетический характер хорее довольно сложно – всегда имеется вероятность возникновения мутаций *de novo* и ложного отцовства. И наоборот, наличие отягощенного семейного анамнеза не исключает альтернативную приобретенную причину хорее. Очень важно принимать эти аспекты во внимание и стараться объективно оценивать анамнестические сведения. Проведение ДНК-тестирования должно предваряться надлежащим генетическим консультированием, что более подробно рассмотрено ниже.

Выяснение фармакологического анамнеза может помочь в выявлении лекарственной хорее (см. табл. 3), однако не следует забывать, что лекарственные препараты могут лишь усугублять уже имеющуюся симптоматику: примером может служить назначение нейролептиков по поводу психических проявлений БГ. В этом случае важно выяснить точную хронологическую последовательность появления симптомов относительно начала приема лекарственного препарата.

Необходимым является уточнение психиатрического анамнеза, при этом особое внимание следует уделить нарушениям, характерным для лобно-подкорковой деменции, таким, например, как трудности в организации и планировании своих действий, повышенная раздражительность и сложности в одновременном выполнении нескольких задач. Выяснение подробностей психиатрического анамнеза может помочь в выявлении депрессии, тревоги или раздражительности, характерных для БГ и ее фенокопий.

Осмотр

Общий и неврологический осмотр является обязательным при обследовании любого пациента с вновь появившимися жалобами. В табл. 4 отражены основные моменты, на которые следует обратить внимание при сборе анамнеза и осмотре, а в табл. 5 представлены сводные данные по дифференциальной диагностике хорее.

В первую очередь необходимо удостовериться в наличии у пациента именно хореей гиперкинеза, который, как правило, виден при наблюдении за пациентом даже во время беседы. При этом полезно обратить внимание на такие детали, как, например, двигательное беспокойство

Таблица 4. Клиническое обследование пациента с хореей

Этап обследования	Содержание этапа обследования	Комментарии
Сбор анамнеза	Описание хореи	<ul style="list-style-type: none"> Дебют (острый/подострый/исподволь) Прогрессирование Замечает ли хорею сам пациент?
	Сопутствующие неврологические симптомы	<ul style="list-style-type: none"> Эпилептические приступы Падения Миоклонии Нарушения сна Дисфагия Дизартрия
	Перенесенные заболевания	<ul style="list-style-type: none"> Высыпания Метаболические нарушения Факторы риска ВИЧ-инфекции
	Семейный анамнез	<ul style="list-style-type: none"> Детализированный анамнез (предпочтительно собрать информацию по меньшей мере о трех поколениях) Наличие браков между родственниками
	Лекарственный анамнез	<ul style="list-style-type: none"> Нейролептики Леводопа Противоэпилептические препараты
	Психиатрический анамнез	<ul style="list-style-type: none"> Раздражительность Депрессия Тревога
	Когнитивные функции	<ul style="list-style-type: none"> Рекомендуется расспросить человека, часто общающегося с пациентом Нарушение способности концентрироваться на деятельности и организовывать ее
	Осмотр	Подтверждение и характеристика хореи
Наличие дополнительных вариантов двигательных расстройств		<ul style="list-style-type: none"> Атаксия Паркинсонизм Дистония Миоклонус
Нарушения движений глаз		<ul style="list-style-type: none"> Нистагм Прерывистые следящие движения Увеличение латентности саккадических движений глаз и их замедление
Полиневропатия Амiotрофии		

Таблица 5. Сводная таблица по дифференциальной диагностике хореи в зависимости от сопутствующих ей симптомов (адаптировано из [41])

Заболевание	Полиневропатия	Мозжечковые знаки	Амиотрофии	Глазодвигательные нарушения	Двигательное беспокойство	Тики/вокализации	Паркинсонизм	Дистония	Миоклонус	Оролингвальная дистония	Психические нарушения
Болезнь Гентингтона	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Хореоакантоцитоз	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Синдром Маклеода	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Болезнь Фридрейха	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Митохондриальное заболевание	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Атаксия-телеангиэктазия	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Спиноцеребеллярные атаксии	***	-	-	-	-	-	-	-	-	-	***
Дентаторубропаллидолюсисовая атрофия	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Прионное заболевание	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Болезнь Вильсона	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Нейродегенерация с накоплением железа в головном мозге	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Гентингтоноподобное заболевание 2-го типа	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

* Ювенильная форма и вариант Вестфала.

** Как правило, СЦА 2-го типа.

*** Как правило, СЦА 17-го типа.

Таблица 6. Хорея и схожие с ней по феноменологии гиперкинезы

Гиперкинез	Описание гиперкинеза
Хорея	Неритмичные, отрывистые, кажущиеся произвольными движения
Атетоз	Замедленные, извивающиеся, червеобразные движения
Баллизм	Резкие, размашистые движения, как правило, вовлекающие конечность целиком
Дистония	Неритмичные медленные мышечные сокращения, часто приводящие к формированию патологической позы
Миоклонус	Внезапные, отрывистые движения по типу удара электрическим током

стопы во время разговора, усиливающееся при волнении. Нередко первые проявления хорей отмечаются в пальцах кистей в виде их суетливых движений и (или) щелчков пальцами. Хорею следует отличать от ряда схожих в некоторых случаях гиперкинетических расстройств (табл. 6), однако нельзя забывать и о том, что иногда эти гиперкинезы могут сочетаться друг с другом у одного и того же пациента (особенно при БГ).

В большинстве случаев хорея проявляется с двух сторон и является симметричной. Гемихорея, как правило, наблюдается вследствие наличия сосудистых очагов в контралатеральном полушарии большого мозга (включая СПИД-ассоциированную хорею). Важно обращать внимание на наличие других сопутствующих двигательных расстройств у обследуемого пациента. Мозжечковая атаксия нехарактерна для БГ с началом во взрослом возрасте и может свидетельствовать в пользу иных диагнозов, таких как СЦА, болезнь Фридрейха или хореоакантоцитоз. Дистонический синдром и паркинсонизм развиваются на стадии умеренных клинических проявлений БГ, при ювенильной БГ и форме Вестфала. Оролингвальная дистония более или менее характерна для хореоакантоцитоза.

Лабораторно-инструментальные обследования

План лабораторно-инструментального обследования следует выстраивать на основании сформировавшейся гипотезы о наиболее вероятной причине хорей (рис. 4, табл. 7). При остром/подостром развитии хорей рекомендуется начинать с проведения исследований крови и нейровизуализации. В случае медленно нарастающей хорей и при отягощенном семейном анамнезе, безусловно, необходимо начать с ДНК-тестирования. В некоторых сложных диагностических случаях требуется проведение широкого спектра обследований. Генетическому тестированию должна предшествовать процедура генетического консультирования.

Генетическое тестирование и консультирование

Рекомендуется использовать структурированный, последовательный подход к проведению генетического

Таблица 7. Методы обследования, рекомендуемые для проведения при наличии хорей

Метод	Комментарии
Магнитно-резонансная томография головного мозга	<ul style="list-style-type: none"> Исключение инсульта или очагового поражения вещества головного мозга иного характера При заболеваниях с накоплением железа изменения выявляются на T2* -взвешенных изображениях Режим FLAIR полезен для исключения прионного заболевания При болезни Вильсона выявляется гиперинтенсивный сигнал от различных структур головного мозга на T2-взвешенных изображениях
Общий анализ крови (в том числе определение гематокрита, массы циркулирующих эритроцитов, определение акантоцитов, скорости оседания эритроцитов)	<ul style="list-style-type: none"> Гематокрит повышается при полицитемии Определение массы циркулирующих эритроцитов – специфичный тест для диагностики истинной полицитемии Для исключения нейроакантоцитоза необходимо исследование нескольких мазков крови
Определение уровня церулоплазмينا в сыворотке крови	Снижен при болезни Вильсона
Определение экскреции меди с мочой	Повышена при болезни Вильсона
Биопсия печени	Необходима в ряде случаев для диагностики болезни Вильсона
Тест на беременность	Исключение хорей в I триместре беременности
Тест на ВИЧ	СПИД может дебютировать хореей
Определение антиядерных антител	Чувствительный тест для выявления СКВ
Определение антител к двуцепочечной ДНК	Относительно специфичны для СКВ
Определение волчаночного антикоагулянта и антител к кардиолипину	Исключение антифосфолипидного синдрома
Определение тиреоидного профиля	Исключение тиреотоксикоза
Определение антистрептолизина-О	Недавно перенесенная стрептококковая инфекция может свидетельствовать в пользу хорей Сиденгама/синдрома PANDAS
Определение антител к базальным ядрам	Ассоциированы с постинфекционной хореей, хореей беременных и хореей вследствие применения пероральных контрацептивов
Биопсия мышц	Исследование на предмет рваных красных волокон и нарушений в дыхательной цепи, характерных для митохондриальных заболеваний
Анализ цереброспинальной жидкости	Выполняется с целью исключения воспалительного или неопластического процесса в центральной нервной системе

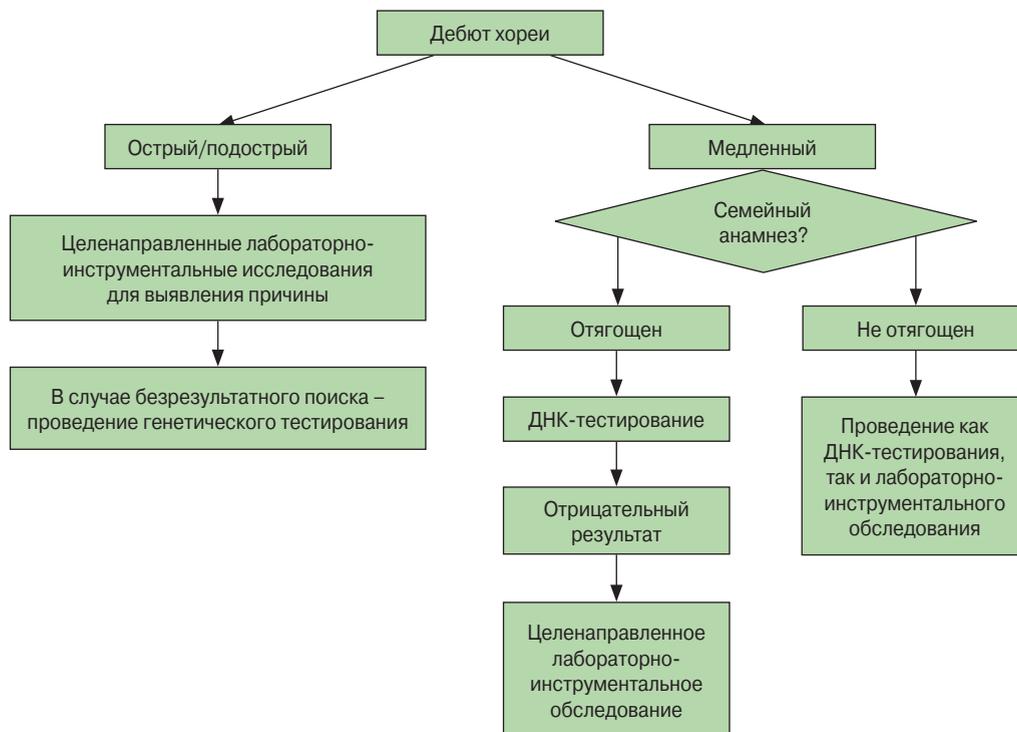


Рис. 4. Формирование диагностического подхода к пациенту с хореей.

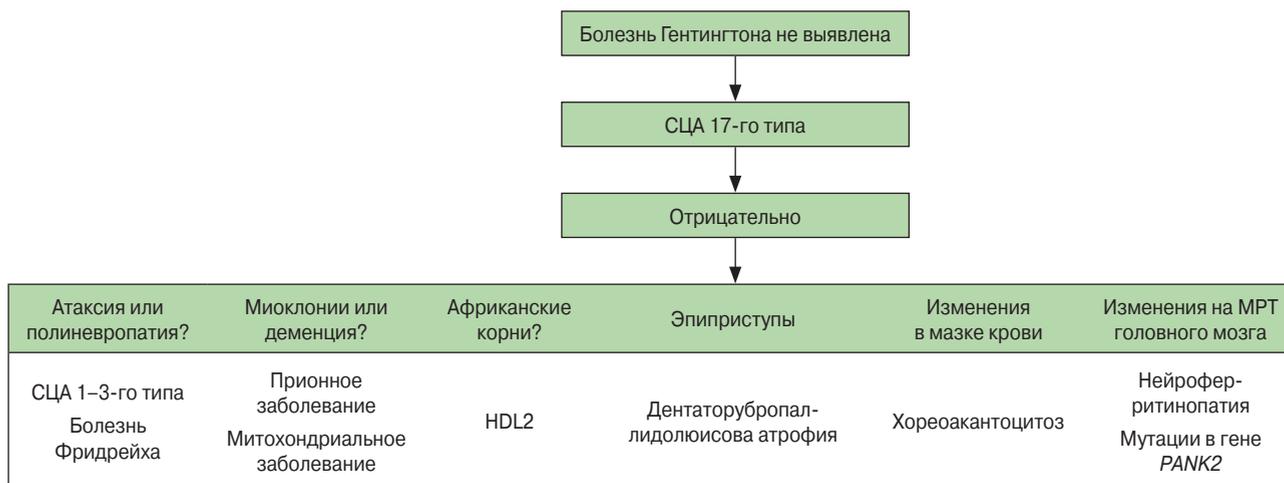


Рис. 5. Генетическое тестирование в случае отсутствия мутации БГ.

тестирования с учетом имеющихся клинических данных (рис. 5). Важным аспектом этой процедуры является то, что подтверждение генетической причины хореи автоматически делает причастным к заболеванию не только самого пациента, но также и членов его семьи. Положительный результат ДНК-тестирования на БГ у человека без отягощенного семейного анамнеза означает, что у всех его братьев/сестер и детей имеется 50% вероятность наличия такого же заболевания. Процедура генетического тестирования на любое заболевание является потенциальным источником для сильного стресса; она не должна проводиться без предварительного генетического консультирования.

Большинство врачей помнят о его необходимости при работе с клинически здоровыми лицами из группы риска по носительству мутации, однако не следует забывать, что это же правило применимо и к уже больным пациентам. Нередко генетическое консультирование и тестирование проводятся при участии невролога – важно помнить, что о положительном результате ДНК-тестирования пациенту следует сообщать только после предварительной подготовительной беседы.

В табл. 8 представлены наиболее важные рекомендации касательно генетического тестирования – из нее видно, что эта процедура требует затрат времени, которого

Таблица 8. Рекомендации по проведению медико-генетического консультирования по БГ и иным аутосомно-доминантным нейродегенеративным заболеваниям

- ДНК-тестирование на БГ не является рутинным методом обследования при хорее – необходимо предложить пациенту пройти тестирование, представив надлежащую информацию об этом исследовании и самом заболевании, подготовив тем самым обследуемого к возможному положительному результату анализа
- Следует предложить пациенту выбрать для себя сопровождающее лицо – человека, который будет сопровождать обследуемого на всех этапах тестирования
- Необходимо проинформировать пациента и членов его семьи о том, как положительный результат ДНК-тестирования отразится на существовании потенциального риска носительства мутации другими членами семьи
- Следует согласовать план дальнейшего наблюдения за пациентом
- Крайне важными при проведении ДНК-тестирования являются получение от обследуемого письменного информированного согласия, подписанного пациентом и врачом, и соблюдение строгой конфиденциальности (так, для участия в процессе медико-генетического консультирования членов его семьи необходимо согласие обследуемого)
- Пациент имеет право отказаться от сообщения ему результатов ДНК-тестирования или от его проведения вообще
- Спустя примерно 1 мес после сообщения положительного результата ДНК-тестирования рекомендуется проведение повторной встречи для обсуждения возможных появившихся у пациента вопросов
- В случае положительного результата ДНК-тестирования следует предоставить пациенту более подробную информацию относительно клинических проявлений БГ (или иного подтвержденного заболевания), социальных и психологических последствий выставляемого диагноза, подходов к планированию семьи, доступных на текущий момент методов лечения заболевания

может быть недостаточно при рутинном поликлиническом приеме.

Медикаментозная коррекция хореи

Хорея может приводить к значительному ограничению повседневной активности больных не только из-за двигательных нарушений *per se* – пациенты с хореей могут чувствовать себя неловко и даже стесняться своего состояния. Тем не менее в первую очередь о необходимости корректировать двигательное расстройство заявляют, как правило, родственники пациентов. К назначению препаратов для уменьшения выраженности хореи следует подходить крайне осторожно из-за потенциальных нежелательных реакций от их применения. Нередко более важным является лечение сопутствующих психических и когнитивных нарушений, нежели симптоматическая коррекция хореи. Более подробно вопросы медикаментозной коррекции хореи освещены нами в статье “Современные подходы к медикаментозной коррекции хореи при болезни Гентингтона” [3].

Список литературы

1. Бунятян Н.Д. и др. // Ремедиум. 2013. № 11. С. 47.
2. Иллариошкин С.Н. и др. // Генетика. 1995. № 31. С. 1478.
3. Селивёрстов Ю.А. и др. // Нервные болезни. 2014. № 3. С. 24.
4. Bonelli R.M. et al. // Expert Opin. Pharmacother. 2007. V. 8. P. 141.
5. Brandt J. et al. // Neurology. 1996. V. 46. P. 527.
6. Breedveld G.J. et al. // Neurology. 2002. V. 59. P. 579.
7. Caer M. et al. // Mov. Disord. 2005. V. 20. P. 490.
8. Cao M. et al. // Arch. Pathol. Lab. Med. 2006. V. 130. P. 1126.
9. Cardoso F. et al. // Mov. Disord. 1997. V. 12. P. 701.
10. Cardoso F. et al. // Mov. Disord. 2003. V. 18. P. 1374.
11. Cervera R. et al. // Medicine (Baltimore). 1997. V. 76. P. 203.
12. Chinnery P.F. et al. // Brain. 2007. V. 130. P. 110.
13. Church A.J. et al. // Neurology. 2002. V. 59. P. 227.
14. Craufurd D., Snowden J. Neuropsychological and neuropsychiatric aspects of Huntington's disease // Huntington's Disease (Oxford Monographs on Medical Genetics). 3rd ed. / Ed. by G. Bates et al. N.Y., 2002. P. 62–94.
15. Danek A. et al. // Curr. Opin. Neurol. 2005. V. 18. P. 386.
16. Dike G.L. // Md. Med. J. 1997. V. 46. P. 436.
17. Farrer L.A. et al. // Am. J. Med. Genet. 1986. V. 24. P. 305.
18. Ghika-Schmid F. et al. // J. Neurol. Sci. 1997. V. 146. P. 109.
19. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. The Huntington's Disease Collaborative Research Group // Cell. 1993. V. 72. P. 971.
20. Hanna M.G. et al. // Mov. Disord. 1998. V. 13. P. 339.
21. Hartig M.B. et al. // Ann. Neurol. 2006. V. 59. P. 248.
22. Illarioshkin S.N. et al. // J. Neurol. 1996. V. 243. P. 506.
23. Isaacs J.D. et al. // Mov. Disord. 2005. V. 20. P. 1656.
24. Krack P. // Neurology. 1999. V. 53. P. 2169.
25. Kremer B. et al. // Am. J. Hum. Genet. 1995. V. 57. P. 343.
26. Kremer B. Clinical neurology of Huntington's disease // Huntington's Disease (Oxford Monographs on Medical Genetics). 3rd ed. / Ed. by G. Bates et al. N.Y., 2002. P. 30.
27. Li J.L. et al. // Am. J. Hum. Genet. 2003. V. 73. P. 682.
28. Machado A. et al. // Mov. Disord. 2006. V. 21. P. 2192.
29. Margolis R.L. et al. // Ann. Neurol. 2004. V. 56. P. 670.
30. Marschitz I. et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2007. V. 78. P. 105.
31. Miranda M. et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2004. V. 75. P. 327.
32. Nazabal E.R. et al. // Postgrad. Med. J. 2000. V. 76. P. 658.
33. Perlmutter S.J. et al. // Lancet. 1999. V. 354. P. 1153.
34. Piccolo I. et al. // J. Neurol. 2003. V. 250. P. 429.
35. Rubinsztein D.C. et al. // Am. J. Hum. Genet. 1996. V. 59. P. 16.
36. Schöls L. et al. // Lancet. Neurol. 2004. V. 3. P. 291.
37. Schrag A. et al. // Mov. Disord. 2000. V. 15. P. 280.
38. Stevanin G. et al. // Brain. 2003. V. 126. P. 1599.
39. Tse W. et al. // Parkinsonism Relat. Disord. 2004. V. 10. P. 323.
40. Ueno S. et al. // Nat. Genet. 2001. V. 28. P. 121.
41. Wild E.J. et al. // Pract. Neurol. 2007. V. 7. P. 360.