

# Редкие заболевания нервной системы: проблемные вопросы диагностики и лечения

19–20 марта 2015 г. в Харькове прошла Научно-практическая конференция с международным участием «Редкие заболевания нервной системы (диагностика, лечение)», организованная ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии Национальной академии медицинских наук Украины». В ходе конференции рассмотрены проблемные вопросы диагностики и лечения миастенического синдрома, болезни Вильсона — Коновалова, болезни Фабри, мышечной дистрофии, болезни Помпе, синдрома Гийена — Барре, сосудистых, нейродегенеративных и других редких заболеваний, отмечаемых в неврологической практике.



Профессор **Тамара Мищенко**, главный внештатный специалист Министерства здравоохранения (МЗ) Украины по специальности «Неврология», руководитель отдела сосудистой патологии головного

мозга ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии Национальной академии медицинских наук (НАМН) Украины» (далее — Институт), акцентировала внимание на актуальности проблемы редких заболеваний в практике невролога. По данным Европейской организации по редким заболеваниям (European Organisation for Rare Diseases — EURORDIS), в мире насчитывают 5–8 тыс. редких болезней, 80% из которых генетически обусловлены, 20% — другие формы (кардиологические, неврологические, эндокринные, инфекционные, гематологические). Социальное бремя редких заболеваний велико: в 65% случаев для них характерно тяжелое инвалидизирующее течение, в 50% — плохой прогноз, в 35% они являются причиной смерти в возрасте <math>\leq 1</math> года, в 10% — <math>< 5</math>, в 12% — 5–15 лет.

Редкие заболевания требуют пожизненной терапии, но до настоящего времени нет четких критериев установления диагноза и стандартов ведения этих пациентов. Большинство орфанных препаратов являются дорогостоящими, и необходима определенная государственная политика для получения доступа к специальному лечению. С другой стороны, у фармацевтических компаний отсутствует стимул вкладывать финансовые ресурсы в разработку лекарств, не имеющих коммерческого успеха в перспективе.

В настоящее время проблема орфанных заболеваний находится в центре внимания во многих странах, в первую очередь европейских, в связи с возрастающей распространенностью этой патологии. Наша страна не является исключением. Приказ МЗ Украины от 27.10.2014 г. № 778 «Про затвердження переліку рідкісних (орфаних) захворювань» регламентує порядок діагностики і лікування хворих з рідкими захворюваннями.

Согласно этому приказу, к редким заболеваниям нервной системы относят телеангиэктатическую атаксию (синдром Луи — Бар), спинальную мышечную атрофию, боковой амиотрофический склероз, некоторые виды эпилепсии и эпилептических синдромов (синдром Леннокса — Гасто, синдром Драве, ювенильную миоклоническую эпилепсию, пролонгированные судороги у детей), мышечную дистрофию, воспалительную миопатию, синдром Ламберта — Итона. Непосредственное отношение к неврологической практике имеют редкие эндокринные заболевания, нарушения пищеварения, обмена веществ (болезнь Помпе, болезнь Фабри, мукополисахаридоз, болезнь Вильсона — Коновалова).

Все редкие неврологические заболевания можно условно разделить на болезни с преимущественным поражением нервно-мышечного синапса, пирамидной системы, экстрапирамидной системы, мозжечковой системы (наследственные атаксии), нервно-мышечной системы (прогрессирующая мышечная дистрофия, амиотрофия, как результат поражения периферического двигательного нейрона); редкие формы сосудистых заболеваний; заболевания с нарушением метаболизма; наследственно-семейная миотония; наследственные нервно-мышечные заболевания с пароксизмальными состояниями.

Докладчик подробно охарактеризовала каждую из перечисленных групп заболеваний, уделив внимание патогенезу, методам диагностики и лечения некоторых из них. Так, диагностика миастении и миастеноподобных синдромов включает проведение электронейромиографии, электромиографии, прозеринового пробы, биопсии мышц, компьютерной томографии (КТ) переднего средостения и других методов исследования. У 30% больных эффективно применение антихолинэстеразных средств (пиродистигмина бромид, неостигмина бромид, ипидакрин), у некоторых пациентов — удаление тимомы или гиперплазированной вилочковой железы. При отсутствии эффекта назначают преднизолон, цитостатики, препараты иммуноглобулина человеческого, плазмаферез.

Спастическая параплегия Штрюмпеля обусловлена дегенерацией пирамидных

путей, тонких пучков и мозжечковых связей. Начальные ее признаки появляются в возрасте 10–15 лет: возникает нижняя спастическая параплегия с резким повышением тонуса мышц и сухожильных рефлексов. Характерными признаками являются преобладание спастики над парезом, сохранение кожных рефлексов, отсутствие нарушения функции тазовых органов. При данном заболевании применяют миорелаксанты (тизанидин, баклофен, толперизон гидрохлорид); специфического лечения нет.

Фокальная (локальная) дистония чаще появляется в среднем возрасте или позже, редко спонтанно исчезает и редко распространяется на другие части тела. Наиболее эффективный метод лечения состоит в введении ботулинического токсина в невысоких дозах в двигательные точки мышц, что уменьшает спазм на несколько месяцев. В крайних случаях возможно проведение хирургической денервации пораженных мышц.

Т. Мищенко обратила внимание на существующие организационные и медицинские проблемы редких заболеваний, связанные с трудностями диагностики, отсутствием стандартов лечения, опыта изнаний у врачей, необходимостью создания профессиональной службы, межрегиональных центров и регистров редких болезней, с проблемами лечения и реабилитации больных, клиническими испытаниями лекарств, недостатком отечественных препаратов для лечения пациентов с редкими заболеваниями.



Большой интерес участников конференции вызвал доклад **Натальи Маруты**, заместителя директора по научной работе Института, посвященный современным возможностям диагностики и тера-

пии посттравматического стрессового расстройства (ПТСР). Она подчеркнула, что необходимость адаптации системы медико-психологической и психиатрической помощи лицам с психическими и поведенческими расстройствами, развившимися вследствие военных конфликтов,

обусловлена длительностью экстремальных событий, значительной вовлеченностью населения (различные контингенты) и наличием информационно-психологической составляющей «гибридной» войны. Клиническая картина может быть представлена широким спектром различных по структуре и выраженности расстройств — от психологически понятных реакций и предболезненных состояний до клинически очерченных форм патологии.

ПТСР — отсроченная и/или затяжная реакция на экстремальное (травматическое) событие угрожающего или катастрофического характера. Критерии диагностики ПТСР включают:

- экстремальность события (человек стал очевидцем или непосредственной жертвой травматического события, связанного с гибелью/тяжелыми ранениями или их угрозой);
- «флешбеки» (навязчивые повторяющиеся воспоминания экстремальных событий, вызывающие тяжелые эмоциональные переживания, повторяющиеся кошмарные сновидения о пережитом событии);
- избегание мыслей, разговоров, мест, событий и людей, связанных или напоминающих о травме;
- гиперактивация (нарушения сна, раздражительность, вспышки гнева, трудности с сосредоточением внимания, постоянное ожидание угрозы, гипертрофированная реакция испуга);
- длительность 1–6 мес;
- нарушение социального функционирования (расстройство обуславливает клинически значимый дистресс или нарушение адаптации в социальной, профессиональной или других важных сферах жизнедеятельности).

Терапия при ПТСР включает фармакотерапию и психотерапию. В соответствии

с рекомендациями Канадской сети по проблемам лечения аффективных и тревожных расстройств (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments — CANMAT), препаратами 1-й линии терапии являются сертралин, флуоксетин, пароксетин, венлафаксин, 2-й — флувоксамин, миртазапин, моклобемид (дополнительно респеридон, оланзапин), 3-й — amitриптилин, имипрамин (дополнительно карбамазепин, ламотригин, вальпроевая кислота и др.).

Наиболее распространенными методами психотерапии при ПТСР являются когнитивно-поведенческая и психодинамическая. Когнитивно-поведенческое воздействие включает формирование позитивного отношения к симптому, контроль над травмой и уменьшение выраженности поведения избегания. Важным является психообразование пациентов и их родственников с предоставлением им информации о клинических признаках ПТСР, длительности и особенностях его течения, принципах поведения членов семьи.



Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины». Он обратил внимание на то, что ноотропы — единственная группа нейротропных средств, идеология создания и механизм действия которых предусматривают возможность применения в качестве как фармакотерапии, так и фар-

макопрофилактики. Однако мнение о том, что ноотропы — одни из самых безопасных фармакологических средств, является ошибочным. Такое отношение приводит к их бессистемному, необоснованному и неконтрольному применению, что влечет серьезные риски и последствия.

С. Бурчинский подробно остановился на критериях эффективности и безопасности некоторых ноотропных препаратов. К примеру, пирacetам обладает нейротропным, антиоксидантным, нейромедиаторным, нейропластическим, антигипоксическим и вазотропным эффектами;  $\frac{3}{4}$  назначений ноотропов в мире приходится на этот препарат. В то же время при его применении возможны такие побочные явления, как повышенная возбудимость, раздражительность, беспокойство, агрессивность, нарушения сна, головкружение, тремор, аллергические, диспептические реакции, повышение судорожной активности (особенно у лиц пожилого возраста), усиление проявлений коронарной недостаточности, из-за чего он противопоказан широкому спектру пациентов с неврологической и сопутствующей кардиологической патологией. Применение пирacetамов в низких дозах (<1,8 г/сут) безопасно, но неэффективно, в то время как высокие дозы препарата (1,8–2,4 г/сут) оказывают эффективное влияние, но резко ухудшают параметры его безопасности.

Аминалон, несмотря на кажущуюся безопасность, может вызывать ощущение жара и/или повышение температуры тела, диспепсию, колебания артериального давления (риск неадекватной диагностики и необоснованного лечения антигипертензивными или кардиотоническими препаратами), а также усиливать эффекты транквилизаторов, снотворных и противосудорожных средств.

При инфузионном введении вазотропные средства с ноотропным компонентом действия (ницерголин, винпоцетин, нимодипин, инстенон) могут вызвать нарушения со стороны сердечно-сосудистой (тахикардию, экстрасистолию, преходящие колебания артериального давления, покраснение лица) и центральной нервной системы (головную боль, сонливость, слабость).

Церебролизин обладает минимальным количеством побочных эффектов, однако при быстром внутривенном введении может возникнуть выраженная гиперпиретическая реакция, иногда в сочетании с головкружением и аритмией.

Говоря о комбинированных препаратах пирacetамов и циннаризина, С. Бурчинский отметил, что последний вызывает индуцированный паркинсонизм (до 43% всех случаев лекарственного паркинсонизма; четкая связь между дозой и длительностью применения; неблагоприятный прогноз — продолжительность сохранения симптомов и низкая приверженность терапии), тремор, седацию, заторможенность, развитие циннаризинзависимой депрессии.

Говоря о комбинированных препаратах пирacetамов и циннаризина, С. Бурчинский отметил, что последний вызывает индуцированный паркинсонизм (до 43% всех случаев лекарственного паркинсонизма; четкая связь между дозой и длительностью применения; неблагоприятный прогноз — продолжительность сохранения симптомов и низкая приверженность терапии), тремор, седацию, заторможенность, развитие циннаризинзависимой депрессии.





По мнению докладчика, путями повышения безопасности ноотропной фармакотерапии являются разработка и внедрение в практику новых препаратов на основе новых молекул, усовершенствование уже имеющихся препаратов путем изменения их химической структуры, а также улучшение состава комбинированных препаратов.



**Ольга Коваленко**, профессор кафедры семейной медицины и амбулаторно-поликлинической помощи Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика

(Киев), коснулась вопросов взаимодействия семейных врачей и неврологов в оказании помощи больным неврологического профиля. Она отметила, что в своей практической деятельности врачи первичного звена сталкиваются в том числе с такими редкими заболеваниями, как гепатолентикулярная дегенерация, ювенильная форма болезни Паркинсона, хореза Гентингтона, синдром мышечной слабости, атипичные формы острых нарушений мозгового кровообращения. Объективизация заболевания на первичном уровне необходима для оказания в дальнейшем своевременной высококвалифицированной помощи невролога. Поэтому тактика семейного врача в отношении выявления неврологических изменений должна включать:

- неврологический осмотр в составе комплексного клинического осмотра, который начинается с момента переступления больным порога кабинета врача;
- определение наличия и степени отклонения от нормы функций нервной системы и их интерпретация;
- сбор анамнеза, определение причинно-наследственной связи;
- при более раннем возникновении объективных и субъективных симптомов — определение их динамики, которая может зависеть от прогрессирования основного заболевания, вредных привычек, отсутствия или неадекватного лечения, побочных эффектов и др.

Семейному врачу необходимо выяснить, впервые ли появилось заболевание или отмечалось ранее, не являются ли неврологические расстройства осложнением других заболеваний проявлением центральных вегетативных расстройств или вегетативно-висцеральных синдромов. Затем планируют тактику дальнейшего ведения пациента (дополнительное обследование, определение показаний для направления к неврологу и др.). К неврологу пациента направляют в случае подозрения на инсульт, впервые выявленных очаговых неврологических синдромов, при усилении проявлений существующего неврологического дефицита, а также

при неэффективности профилактических лечебных мероприятий, применяемых на этапе первичного звена.



В своем выступлении **Ольга Дубенко**, профессор кафедры невропатологии и нейрохирургии Харьковской медицинской академии последипломного образования, подробно охарактеризовала синдром Ламберта — Итона, аутоиммунное нервно-мышечное заболевание, вызванное патогенными аутоантителами к потенциалзависимым кальциевым каналам пресинаптической мембраны нейронов. Частота этой патологии составляет 1 случай на 100 тыс. населения. У половины пациентов этот синдром сочетается с мелкоклеточной карциномой легких (паранеопластический синдром), которую у 90% пациентов выявляют в течение 2 лет после диагностики заболевания.

Диагностика синдрома Ламберта — Итона включает:

- оценку клинических симптомов (слабость проксимальных мышц, вегетативные симптомы, снижение сухожильных рефлексов, уменьшение слабости после упражнений);
- определение антител к потенциалзависимым кальциевым каналам;
- электромиографию, КТ и позитронно-эмиссионную томографию грудной клетки (при отсутствии опухоли повторные исследования проводят через 3 и 6 мес, 2 года).

Говоря о лечении указанного заболевания, **О. Дубенко** обратила внимание на то, что наряду с удалением опухоли (у пациентов с паранеопластической формой синдрома Ламберта — Итона) проводят иммуномодулирующую или иммуносупрессивную терапию (преднизолон, азатиоприн, ритуксимаб, иммуноглобулин человеческого, плазмаферез), а также симптоматическое лечение (пиридостигмин, 3,4-диаминопиридин, амифампридин).



**Владислав Мищенко**, ведущий научный сотрудник отдела нейрорепсихокриберетики Института, рассказал о клинических проявлениях, диагностических критериях и принципах лечения синдрома CADASIL. Это заболевание представляет собой наследственную форму преимущественно болезни малых сосудов, вызывающей инсульт и поражение белого вещества с минимальной вовлеченностью крупных сосудов головного мозга. В 95% случаев при синдроме CADASIL выявляют миссенс-мутации (замена одного основа-

ния в кодоне на другое, изменяющая его смысл и приводящая к замене одной аминокислоты на другую), что приводит к потере или наращиванию цистеинового остатка определенного домена трансмембранного белка, вызывает изменение третичной структуры белка и соответственно — нарушение его функции.

Основным диагностическим критерием при данном состоянии является магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. Структурные изменения, отмечаемые при нейровизуализации, даже при отсутствии клинических симптомов заболевания, наблюдают у всех носителей патологического гена в возрасте старше 35 лет, независимо от клинической картины. Характерные изменения головного мозга включают комбинацию небольших лакунарных инфарктов в белом веществе больших полушарий и моста с диффузными изменениями белого вещества по типу лейкоареоза. Достаточно специфичным МРТ-признаком считается вовлечение височной доли. Лейкоареоз в области височных долей, отмечаемый у всех больных, является нейровизуализационным маркером синдрома CADASIL.

Критерии диагностики включают:

- возраст в дебюте заболевания моложе 50 лет;
- наличие хотя бы двух из следующих клинических симптомов: инсульт, мигрень, нарушение настроения, субкортикальная деменция;
- отсутствие сосудистых факторов риска;
- очевидность наследственной аутодоминантной передачи поражения белого вещества полушарий головного мозга;
- соответствие критериям вероятности CADASIL и выявление генетической мутации и/или артериопатии с характерными гранулярными осмиофильными включениями при биопсии кожи/мышцы;
- характерные изменения вещества головного мозга при нейровизуализации.

**В. Мищенко** подчеркнул, что в настоящее время не существует эффективной терапии синдрома CADASIL, лечение является симптоматическим. Для предотвращения тромбоцитозной окклюзии назначают ацетилсалициловую кислоту, однако следует помнить, что ее применение может повысить риск внутричерепного кровоизлияния. У пациентов с синдромом CADASIL антикоагулянтная терапия может быть нецелесообразной с учетом склонности к микрогеморрагиям, поэтому у них следует избегать применения варфарина.

Наиболее значимый симптом данного заболевания — когнитивные нарушения различной степени выраженности, вплоть до деменции. У пациентов с синдромом CADASIL отмечают постепенное начало заболевания, часто когнитивные нарушения носят латентный характер, происходит неуклонное нарастание когнитивного дефицита. Особенности когнитивных нарушений во многом зависят от локализации и количества лакунарных инфарктов, пре-

обладает лобно-подкорковый профиль деменции с ранним развитием регуляторных, когнитивных, эмоциональных и поведенческих нарушений, включая депрессию и апатию; новые инфаркты усиливают когнитивный дефицит.

При когнитивной дисфункции применяют ингибиторы ацетилхолинэстеразы (донепезил, галантамин, ривастигмин), антиоксиданты (витамин Е, селегилин), антагонисты рецепторов NMDA (мемантин), другие препараты (церебролизин, цитиколин, ницерголин, экстракт гинкго билоба, пирацетам, нимодипин, винкамин).



Опытном диагностики и лечения болезни Вильсона — Коновалова поделился **Иван Волошин-Гапонов**, старший научный сотрудник отдела нейропсихобиоинформатики Института. Он обратил внимание

на то, что данная патология имеет большой полиморфизм клинических проявлений и часто маскируется под такими заболеваниями как хронический гепатит, энцефалит, черепно-мозговая травма, психологическая травма, детский церебральный паралич, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, шизофрения, торсионная дистония. С момента первых клинических проявлений до установления правильного диагноза проходит в среднем 4–5 лет. Изначально устанавливают неправильный диагноз, назначают некорректное лечение, вследствие чего заболевание прогрессирует, приводит к развитию нейродегенеративного процесса и в итоге — к смерти пациента.

Докладчик отметил, что сегодня не существует единого маркера, позволяющего диагностировать болезнь Вильсона — Коновалова. Диагностика заболевания включает проведение инструментальных и лабораторных методов диагностики: определение уровня церулоплазмينا, меди в плазме крови и моче, выявление колец Кайзера — Флейшера, проведение биопсии печени, генетического исследования, МРТ головного мозга, спиральной КТ, ультразвукового исследования органов брюшной полости.

Поскольку ведущую роль в патогенезе заболевания играет нарушение баланса между поступлением и экскрецией меди, пациентам с болезнью Вильсона — Коновалова рекомендована диета, ограничивающая поступление продуктов, богатых медью. Патогенетическое лечение включает применение пенициллина с титрованием дозы (65–750 мг), в случае непереносимости — цинка сульфата (124–496 мг). Показана эффективность комбинированного лечения пенициллинамином и цинка сульфатом, направленного на все звенья патогенеза заболевания.



**Ольга Плехова**, доцент кафедры невропатологии и нейрохирургии Харьковской медицинской академии по следипломного образования, в своем выступлении уделила внимание особенностям

терапии синдрома Гийена — Барре, обычно развивающегося в течение нескольких недель после перенесенного инфекционного заболевания и включающего:

- парестезии (часто являются первыми симптомами заболевания);
- симметричную восходящую мышечную слабость, вовлекающую нижние конечности, затем верхние, мышцы лица и вегетативные отделы нервной системы;
- гипо-/арефлексию;
- симметричные нарушения чувствительности в виде гипестезии, отсутствия вибрационной чувствительности, снижения мышечно-суставного чувства;
- белково-клеточную диссоциацию.

О. Плехова подчеркнула, что даже в легких случаях к синдрому Гийена — Барре следует относиться как к неотложному состоянию, поскольку декомпенсация с развитием тяжелой дыхательной недостаточности, требующей искусственной вентиляции легких, и опасного нарушения сердечного ритма может развиваться в течение нескольких часов. Поэтому всех пациентов с подозрением на синдром Гийена — Барре следует немедленно госпитализировать в стационар с наличием реанимационного отделения.

Сегодня в лечении этого заболевания применяют программный плазмаферез и пульс-терапию с внутривенным введением иммуноглобулинов класса G. Эффект плазмафереза связан с удалением циркулирующих в крови иммунных факторов (антител, компонентов комплемента, провоспалительных цитокинов), оказывающих повреждающее действие на нервные волокна. Ранний плазмаферез снижает вероятность развития тяжелой дыхательной недостаточности, общую продолжительность госпитализации и рекомендован стационарным больным с нарастанием неврологической симптоматики до 4 нед, а также амбулаторным пациентам с более мягким нарастанием симптоматики до 2 нед. Стандартный сеанс составляет замену 60% объема циркулирующей плазмы крови, заменяемой физиологическим раствором, альбумином, плазмозамещающими препаратами. Эффективно проведение 4 сеансов плазмафереза. Относительными противопоказаниями к его проведению являются печеночная недостаточность, электролитные нарушения, высокий риск кардиоваскулярных осложнений.

Внутривенное введение иммуноглобулина человеческого рекомендовано ста-

ционарным больным с парезами, нарушением ходьбы, нарастанием неврологической симптоматики до 2 нед или наличием неврологических симптомов с прогрессированием заболевания до 4 нед. Иммуноглобулин вводят внутривенно из расчета 0,4 г/кг массы тела в сутки в течение 5 дней (курсовая доза — 2 г/кг). Возможно введение той же курсовой дозы по более быстрой схеме: 1 г/кг/сут в течение 2 дней (начальную дозу с учетом риска анафилактики не рекомендовано повышать более 0,2 г/кг). У пациентов могут отмечаться такие побочные эффекты, как лихорадка, тромбоз, головная боль, гемолитическая анемия.

О. Плехова отметила, что применение пульс-терапии с внутривенным введением иммуноглобулина человеческого более безопасно и считается методом выбора у пациентов с синдромом Гийена — Барре.



**Ольга Егоркина**, научный сотрудник отдела нейроинфекций и рассеянного склероза Института, ознакомила слушателей с клиническими проявлениями, критериями диагностики и терапии

оптического нейромиелиита (болезни Девика). Она отметила, что радикального лечения этого заболевания на сегодня не существует. Основная цель лечения — терапия рецидивов, долгосрочная стабилизация течения заболевания и симптоматическое лечение. При долгосрочной терапии оптического нейромиелиита препаратами 1-й линии являются азатиоприн, ритуксимаб, 2-й — мофетила микофенолат, митоскантрон, метотрексат, 3-й — тоцилизумаб. Комбинированное лечение глюкокортикоидами и цитостатиками применяют редко.

Особое внимание в ходе конференции было уделено вопросам дифференциальной диагностики, профилактики и лечения сосудистых, нейродегенеративных заболеваний, поздних осложнений инсульта, эпилепсии, мышечной дистрофии и других заболеваний нервной системы.

Большой интерес участников конференции вызвали мастер-классы «Цервикогенные атаксии (диагностика, принципы лечения)» **Ольги Морозовой** и «Миофасциальные и биомеханические аспекты цервикогенных атаксий» **Александра Ярошевского**. Познавательной также стала видеолекция **Макса Хильца** (Германия), посвященная болезни Фабри у детей и взрослых.

Мероприятие вызвало большой интерес неврологов и семейных врачей, подтвердив необходимость проведения подобных конференций и в дальнейшем.

**Марина Колесник,**  
фото автора