

ГЛАЗОДВИГАТЕЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Клюшников С.А.

Научный центр неврологии, Москва

Качественная клиническая оценка глазодвигательных расстройств крайне важна для выявления и проведения дифференциальной диагностики наследственной нейродегенеративной патологии, включая орфанные нейрометаболические заболевания, при многих формах которых глазодвигательные нарушения являются ключевыми клиническими признаками. Хорошее знание неврологом анатомо-физиологических закономерностей, характеризующих окуломоторную функцию, позволяет поставить точный топический диагноз. Иллюстрация-ми подобных закономерностей являются такие анатомические особенности, как локализация центра горизонтальных содружественных движений глазных яблок в мосту мозга, а центра вертикальных движений глазных яблок – в среднем мозге. Наблюдение у пациента изолированной горизонтальной или вертикальной офтальмоплегии позволяет локализовать очаг поражения. В то же время выявление таких симптомов, как нарушения медленного слежения, плавности произвольных саккад и фиксации взора, бьющий вниз нистагм, нарушение подавления вестибулоокулярного рефлекса (ВОР) при фиксации взора, позволяет локализовать патологический очаг в мозжечке.

Оценка функционирования окуломоторной системы проводится по определенному плану [1]. На первом этапе оценивается положение головы, глазных яблок и их отклонение от центральной оси. Затем проводится оценка медленных плавных содружественных следящих движений глазных яблок. На следующем этапе невролог исследует быстрые содружественные движения глазных яблок в одном направлении – саккады, возникающие в ответ на визуальные или звуковые стимулы (щелчки или движения пальцами). Далее проводится исследование фиксации взора при крайних отведениях глазных яблок, что позволяет выявить разнообразные варианты нистагма, имеющие важное диагностическое значение, затем исследуется функция конвергенции /дивергенции глазных яблок. На заключительном этапе исследуется функционирование вестибулярных структур, для оценки состояния которых проводятся разнообразные тесты (встряхивание головы, повороты головы, подавление ВОР при фиксации взора). По возможности проводится также оценка оптокинетического («железнодорожного») нистагма (ОКН), являющегося физиологической реакцией на быстрое движение различных предметов перед глазами.

Окуломоторные расстройства – типичный симптом при разнообразных наследственных и спорадических формах церебеллярных и спиноцеребеллярных дегенераций, являющихся обширной группой нейродегенеративных заболеваний [2]. По механизму передачи различают прогрессирующие аутосомно-доминантные спиноцеребеллярные атаксии (СЦА), аутосомно-рецессивные спиноцеребеллярные дегенерации (болезнь Фридрейха, атаксии с окуломоторной апраксией, спастические атаксии, многие нейрометаболические и вторичные митохондриальные атаксии – болезнь Ниманна-Пика типа С, GM2-ганглиозидозы, синдром САН-ДО и многие другие), X-сцепленные атаксии. Существуют также спорадические формы мозжечковых дегенераций, при которых не прослеживается наследственный характер заболевания – оливопонтocereбеллярная форма мультисистемной атрофии, поздняя кортикальная мозжечковая атрофия и др. Наиболее распространенными являются СЦА (СЦА 1, СЦА 2, СЦА 3 и другие, всего более 40 форм), относящиеся к тяжелым прогрессирующим нейродегенеративным заболеваниям. Следует отметить, что для многих форм СЦА разработаны методы рутинной ДНК-диагностики, в том числе на пресимптомной стадии заболевания [3]. Для мозжечковых дегенераций типичны нарушения плавного слежения глазных яблок во всех направлениях, что связывают с поражением клочка (флоккулюса) и парафлоккулярной зоны. Ниже будут охарактеризованы и другие патологические феномены окуломоторной функции, наблюдаемые при нейродегенерациях с вовлечением мозжечковых систем.

Нарушения саккад при нейродегенерациях можно разделить на несколько видов. В первую очередь, необходимо охарактеризовать *вертикальный надъядерный паралич взора (ВНПВ)*. Как отмечено выше, изолированное нарушение вертикальных саккад указывает на наличие патологического очага в области среднего мозга, при этом в патологический процесс изолированно вовлекается ростральное интерстициальное ядро медиального продольного пучка (riMLF), известное в отечественной литературе как ядро Даркшевича. ВНПВ наблюдается при болезни Ниманна-Пика типа С, прогрессирующем надъядерном параличе (ПНП), может иметь место при СЦА, также такой лизосомной нейродегенеративной болезни накопления как болезнь Гоше 3-го типа. Наиболее «модельные» проявления ВНПВ наблюдаются при наследственной лизосомной патологии – болезни Ниманна-Пика типа С (БНП-С) [4-6]. ВНПВ при БНП-С регистрируется более чем у 95% всех пациентов с подтвержденным диагнозом, что делает исследование движений глаз ценным инструментом для ранней диагностики этого заболевания, имеющего в настоящее время патогенетическое лечение. Надъядерный характер паралича взора при БНП-С определяется на основании длительной сохранности ВОР – так же, как это происходит при ПНП (так называемый симптом «головой и глаз куклы»). Наблюдение феномена ВНПВ у пациентов с БНП-С и ПНП наглядно иллюстрирует диагностическую ценность клинической феноменологии глазодвигательных расстройств при диагностике и дифференциальной диагностике нейродегенеративных заболеваний.

Изолированное выпадение горизонтальных саккад указывает на поражение ствола мозга в области расположения и пилатеральной парамедианной ретикулярной формации (PPRF) моста мозга, что приводит к развитию *горизонтального надъядерного паралича зрения*. Наиболее часто данный симптом наблюдается при первичном митохондриальном заболевании – синдроме Кернса-Сейра, и болезни Гоше типа 3 [7].

Тотальная офтальмоплегия указывает на поражение как среднего мозга в области локализации гiMLF, так и PPRF моста мозга. Наиболее часто подобный вид окуломоторных расстройств встречается при ПНП. При этом по горизонтали и вертикали сохраняется симптом «головы и глаз куклы».

При многих нейродегенерациях можно наблюдать не выпадение, а лишь *замедление вертикальных и горизонтальных саккад*. Топически данный симптом также связан с поражением соответственно гiMLF среднего мозга и PPRF моста мозга. Медленные саккады характерны для болезни Паркинсона, болезни Гентингтона, а так-же СЦА (в первую очередь – СЦА 2 и СЦА7). Данный симптом можно также наблюдать при синдроме Кернса-Сейра и вторичной митохондриальной атаксии – синдроме САНДО (Сенсорная Атактическая Невропатия, Дизартрия, Офтальмопарез) [8].

При СЦА и прочих формах мозжечковых нейродегенераций могут наблюдаться *гиперметрические саккады* – чрезмерные саккады, как бы «перелетающие» цель, что требует генерации корректировочных саккад противоположного направления. Гиперметрические саккады указывают на поражение ядра шатра мозжечка. Напротив, *гипометрические саккады* обусловлены тем, что генерация саккад недостаточна и требуются дополнительные корректировочные саккады. Патологические гипометрические саккады указывают на поражение окуломоторной области червя мозжечка, что наблюдается при СЦА, атаксии с окуломоторной апраксией 1 и 2 (АОА1 и АОА2), GM2-ганглиозидозе (болезнь Тея-Сакса), болезни Гентингтона, болезни Паркинсона.

Особым типом глазодвигательных расстройств, характеризующимся постепенно нарастающими нарушениями движений глаз и век, обусловленным, как правило, мышечной патологией первичного или вторичного митохондриального генеза, является *хроническая прогрессирующая наружная офтальмоплегия*. Данный феномен может наблюдаться при митохондриальной болезни с одноименным названием, он также характерен для синдрома Кернса-Сейра и синдрома САНДО.

Обширной группой окуломоторных расстройств являются различные виды патологического нистагма и нарушений фиксации зрения. При СЦА и других формах мозжечковых дегенераций может наблюдаться *комбинированный горизонтальный и вертикальный установочный нистагм*, указывающий на поражение флоккулюса/парафлоккулюса. Длительно существующий установочный нистагм может быть также связан с поражением глазных мышц при митохондриальных энцефалопатиях (синдром Кернса-Сейра, синдром САНДО).

При различных формах мозжечковых дегенераций встречаются и другие формы патологического нистагма, указывающие на заинтересованность мозжечковых систем. Можно выделить *рикошетный нистагм*. Данный вид нистагма наблюдается при поражении флоккулюса/парафлоккулюса – при исследовании фиксации зрения возникает нистагм при движении глаз в сторону, при возвращении глаз к средней линии при этом может появиться нистагм в противоположном направлении. *Центральный позиционный нистагм* характеризуется вертикальным или диагональным направлением, фиксация зрения не оказывает на него влияния, длительность нистагма распространяется на все время, пока больной находится в положении, при котором он появился. Наличие центрального позиционного нистагма указывает на поражение нодулюса (узелка) или окуломоторной зоны червя мозжечка. *Периодический альтернирующий нистагм* – глазодвигательное расстройство, при котором горизонтальный нистагм спонтанно приобретает обратное направление с периодичностью в несколько минут (обычно 1-3). Как и предыдущая форма, наблюдается при поражении нодулюса или окуломоторной зоны червя мозжечка. *Бьющий вниз нистагм* характерен для пораженных флоккулюса/парафлоккулюса и наиболее часто наблюдается при тех же нейродегенеративных заболеваниях, что и комбинированный горизонтальный и вертикальный установочный нистагм – СЦА и других дегенеративных процессах мозжечка. Необходимо также упомянуть и некоторые другие виды патологического нистагма, которые в клинической практике чаще всего встречаются при демиелинизирующих заболеваниях (рассеянном склерозе), но могут наблюдаться и при нейродегенеративных поражениях ствола головного мозга, в первую очередь среднего мозга. К ним относятся *конвергентно-ретракционный бьющий вверх нистагм* и *приобретенный маятникообразный нистагм*.

При СЦА и других формах мозжечковых дегенераций, в первую очередь, при атаксиях с окуломоторной апраксией, можно наблюдать *расстройства фиксации зрения* в виде *нарушений подавления ВОР*. В норме человек может подавлять ВОР при помощи фиксации зрения на предмете, однако при поражении мозжечка в клочке (флоккулюсе) и парафлоккулярной зоне при АОА данная способность нарушается. Умение выявлять данный симптом является хорошим подспорьем в дифференциальной диагностике различных видов спиноцеребеллярных атаксий.

Выпадение или ослабление ОКН в одном или нескольких направлениях может быть при поражении его рефлекторной дуги на любом уровне. Изолированное нарушение вертикального ОКН указывает на поражение среднего мозга и, как правило, наблюдается у больных ПНП и при БНП-С.

последние годы получили распространение инструментальные методы оценки глазодвигательных нарушений – видеонистагмография, вестибулоокулография по технологии EyeSeeCam и некоторые другие.

помощью данных методов возможно диагностировать окуломоторные расстройства на субклинической стадии,

что имеет большое значение для ранней диагностики заболеваний. Помимо этого, инструментальные методы оценки окуломоторных расстройств позволяют оценивать течение и степень прогрессирования заболевания путём проведения повторных исследований в динамике. Данные методы исследований являются надёжным инструментом врача в диагностике и дифференциальной диагностике глазодвигательных нарушений при различных нейро-дегенеративных заболеваниях.

Литература

- Клюшников, С.А. Глазодвигательные расстройства в практике невролога / С.А. Клюшников, Г.А. Азиатская // Нервные болезни. – 2015. – № 4. – С. 41-46.
- Иллариошкин, С.Н. Наследственные атаксии и параплегии / С.Н. Иллариошкин, Г.Е. Руденская, И.А. Иванова-Смоленская, Е.Д. Маркова, С.А. Клюшников // М.: МЕДпресс-информ. – 2006. – 416 С.
- Иллариошкин, С.Н. Пресимптомная ДНК-диагностика спиноцеребеллярной атаксии 1-го типа / С.Н. Иллариошкин, И.А. Иванова-Смоленская, С.А. Лимборская, И.В. Овчинников, Е.Д. Маркова, П.А. Сломинский, С.А. Клюшников, Н.И. Миклина // Генетика. – 1997. – Т. 33. – С. 693-698.
- Клюшников, С.А. Алгоритм диагностики болезни Ниманна–Пика, тип С / С.А. Клюшников // Нервные болезни. – 2012. – № 4. – С. 8-12.
- Salsano, E. Vertical supranuclear gaze palsy in Niemann-Pick type C disease / E. Salsano, C. Umeh, A. Rufa, D. Pareyson, D.S. Zee // *Neurol. Sci.* – 2012. – V. 33. – P. 1225–1232.
- Strupp, M. Centraloculomotor disorders, including gaze palsy and nystagmus / M. Strupp, O. Kremmyda, C. Adamczyk, N. Wittcher, C. Muth, C.W. Yip, T. Bremova // *JNeurol.* – 2014. – V. 261. – Suppl. 2. – S542-558.
- Zimran, A. How I treat Gaucher disease / A. Zimran // *Blood.* – 2011. – V. 118. – № 6. P. 1463–1471.
- Mancuso, M., Filosto, M., Bellan, M., Liguori, R., Montagna, P., Baruzzi, A., DiMauro, S., Carelli, V. POLG mutations causing ophthalmoplegia, sensorimotor polyneuropathy, ataxia, and deafness / M. Mancuso, Filosto M., M. Bellan, R. Liguori, P., Montagna, A. Baruzzi, S. Di Mauro, V. Carelli // *Neurology.* – 2004. – V. 62. – P. 316-318.