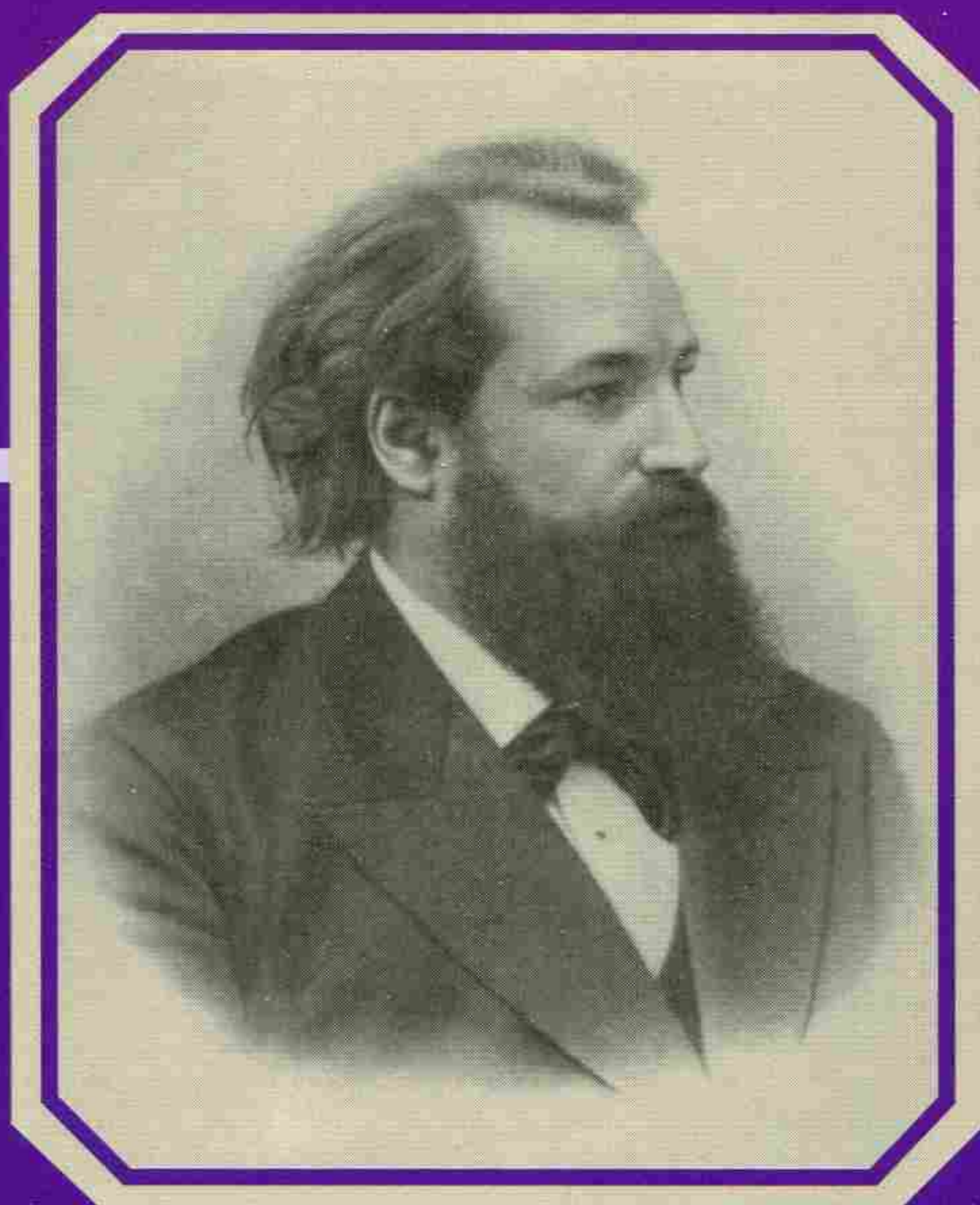


ISSN 1997-7298 (Print)
ISSN 2309-4729 (Online)

ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ

ИМЕНИ С.С. КОРСАКОВА

Том 115



2'2015

Выпуск 2

РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ

МЕДИА



СФЕРА

Клиническое, нейрофизиологическое и нейровизуализационное изучение тремора при рассеянном склерозе

Ф.А. ХАБИРОВ, Л.А. АВЕРЬЯНОВА, Н.Н. БАБИЧЕВА, Е.В. ГРАНАТОВ*, Т.И. ХАЙБУЛЛИН*

ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия», Казань; Республиканский клинико-диагностический центр по демиелинизирующим заболеваниям, Казань, Татарстан

Clinical, neurophysiological and neuroimaging study of tremor in multiple sclerosis

F.A. KHABIROV, L.A. AVERIANOVA, N.N. BABICHEVA, E.V. GRANATOV, T.I. KHAYBULLIN

Kazan State Medical Academy, Kazan; Republican Clinical and Diagnostic Center for Demyelinating Diseases, Kazan, Tatarstan

Цель исследования — выявление клинических вариантов тремора при рассеянном склерозе (РС) и уточнение их патогенеза. **Материал и методы.** Обследовали 124 больных РС, в числе которых были 58 пациентов с тремором. В процессе обследования применяли клинические (включая цифровую спиралографию), нейрофизиологические (электротрёморография, зрительные и соматосенсорные вызванные потенциалы, транскраниальная магнитная стимуляция с перезагрузкой фазы тремора, длиннолатентные рефлекс при стимуляции срединного нерва, электроэнцефалография) и нейровизуализационные (МРТ, морфометрия) методы исследования. **Результаты и заключение.** Выявлено пять вариантов тремора: дистальный постуральный и постурально-интенционный (I вариант); дистальный интенционный (II вариант); проксимальный и дистальный интенционный и интенционно-постуральный (III вариант); Холмса (IV вариант); аксиальный (V вариант). Постуральный тремор (I, II варианты) и тремор покоя (IV вариант) преимущественно обусловлены центральными осцилляторами. Интенционный тремор (II, III варианты), постурально-интенционный тремор (IV вариант), аксиальный (V вариант) преимущественно формируются вследствие нестабильности цепей обратной связи мозжечка. Уточнение механизмов развития тремора позволило разработать схему его дифференцированного лечения у больных РС.

Ключевые слова: рассеянный склероз, тремор, осцилляторы, цепи обратной связи, цифровая спиралография, длиннолатентные рефлекс, перезагрузка фазы тремора, морфометрия, лечение.

Objective. To identify clinical types of tremor in multiple sclerosis (MS) and clarify their pathophysiological mechanisms. **Material and methods.** We examined 124 patients with MS, including 58 patients with tremor, using clinical (digital spiralography), neurophysiological (tremor electromyography, visual and sensory evoked potentials, transcranial magnetic stimulation with tremor resetting, long latency reflexes, electroencephalography) and neuroimaging (MRI, morphometry) methods. **Results and conclusion.** Five main variants of tremor were identified: distal postural and postural-intention (variant 1), distal intention (variant 2), proximal and distal intention and postural-intention (variant 3), Holmes (variant 4), axial (variant 5). Postural tremor (variants 1, 3) and rest tremor (variant 4) are caused by the central oscillators. Intention tremor (variants 2, 3), postural-intention tremor (variant 4), axial (variant 5) are caused by the pathology of cerebellar feedback loops. Clarification of mechanisms for the development of tremor in MS allowed to develop a scheme of differential treatment.

Key words: multiple sclerosis, tremor, oscillators, feedback loops, digital spiralography, long latency reflexes, tremor resetting, morphometry, treatment.

Тремор (дрожательный гиперкинез) — типичный и распространенный симптом рассеянного склероза (РС), развивается на том или ином этапе заболевания у 50% пациентов и более [1, 2]. Несмотря на длительность исследования РС [3], многие аспекты тремора остаются недостаточно изученными, а представленные в литературе сведения нередко бывают противоречивы. Тремор, как и другие проявления РС, отличается существенным клиническим полиморфизмом, в то же время об-

щепринятая топическая или описательная клиническая классификация данного расстройства практически не разработаны [1]. С другой стороны, заслуживает особого внимания нередкая в клинической практике диссоциация выраженности тремора у различных больных РС: у одних пациентов дрожание развивается уже в дебюте заболевания и доминирует в последующем, у других — тремор никогда не развивается. Причины, обуславливающие такую диссоциацию, остаются неизвестными.

Между тем прояснение этого аспекта может предоставить дополнительные данные о патогенезе тремора при РС [4].

Малоизученными остаются нейрофизиологические характеристики тремора при РС, в литературе [5] есть лишь единичные исследования, посвященные его клинико-нейрофизиологическому анализу. Столь же немногочисленны и исследования, посвященные установлению топической обусловленности дрожательного гиперкинеза [6]. Традиционно тремор при РС рассматривают в рамках поражения мозжечка или его связей, постулировано, что в его развитии (как, впрочем, и в генезе большинства других вариантов дрожательных гиперкинезов) могут принимать участие как центральные осцилляторы, так и периферические факторы, включая спинальные и супраспинальные рефлекторные осцилляции и нестабильность систем обратной связи, однако их удельный вес, равно как и связь с поражением конкретных мозжечковых, стволовых или иных структур ЦНС, неизвестны [7]. В целом патогенез мозжечковых треморов изучен недостаточно [5], в случае же дрожательного гиперкинеза у больных РС ситуация усугубляется еще и тем, что тремор у них обычно выступает как одно из проявлений более сложного расстройства, включающего мозжечковую или сенситивную атаксию, наслаивающиеся пирамидные парезы и другие неврологические нарушения, что делает его клиническое или нейрофизиологическое изучение, а тем более интерпретацию получаемых данных, еще более сложной задачей [1]. В этой связи не вызывает удивления низкая эффективность лечебных мероприятий при треморе у больных РС [6].

Целью настоящего исследования послужило клиническое, нейрофизиологическое и нейровизуализационное исследование тремора у больных РС с выделением его патогенетических вариантов и разработкой дифференцированной медикаментозной и немедикаментозной коррекции. Исходя из цели исследования, с учетом данных научной литературы и клинического наблюдения за больными РС, были сформулированы три основных гипотезы. Согласно первой тремор при РС гетерогенен как в клиническом отношении, так и в плане патофизиологических механизмов, лежащих в основе его генерации. По второй гипотезе, построенной с учетом существования большого количества данных о патогенетической гетерогенности РС [8], возможно, существуют определенные клинические и/или параклинические особенности тех его вариантов, при которых развивается выраженный и стойкий тремор. Наконец, согласно третьей гипотезе, если существуют определенные устойчивые паттерны тремора при РС, то это потенциально создает основу для более адресной терапии, корректирующей нейрофизиологические и/или нейромедиаторные сдвиги, непо-

средственно участвующие в развитии дрожательно-го гиперкинеза.

Материал и методы

Обследовали 124 пациентов с РС (диагноз выставлен в соответствии с критериями МакДональда, 2005). В 1-ю группу были включены 58 больных РС со стойким (≥ 3 мес) тремором, не связанным с обострением РС (оценка по подшкале «тремор/дисметрия» мозжечковой функциональной системы Курцке ≥ 2 баллов). 2-ю группу составили 66 больных РС без тремора.

Клинические методы, помимо сбора анамнестических данных и исследования неврологического статуса (с оценкой по шкалам EDSS и MSSS), также включали оценку выраженности тремора (по шкале Фана) и мозжечковой атаксии (по шкале для определения степени атаксии, SARA). Комплексному исследованию подвергались нейрофизиологические механизмы, потенциально участвующие в генерации тремора (рис. 1). Для определения характеристик тремора (частота, амплитуда, паттерн осцилляций мышц агонистов/антагонистов) применяли цифровую спиралографию (ЦСГ) и поверхностную электромиографию (ЭМГ) (Нейро-МВП-4, «Нейрософт», Россия). Выраженность рефлекторных сегментарных осцилляций оценивали по параметрам коротколатентного рефлекса (КЛР, рефлекс Хоффмана). Для оценки влияния периферических пертурбаций на рефлекторные осцилляции, генерирующие тремор, проводили пробы с утяжелителем. Для характеристики проводящих путей, потенциально формирующих центральные рефлекторные осцилляции и пути обратной связи, изучали соматосенсорные вызванные потенциалы (ССВП, оценка афферентной части рефлекторных осцилляций), транскраниальную магнитную стимуляцию (ТКМС, оценка эфферентной части рефлекторных осцилляций) и регистрацию длиннолатентных рефлексов (ДЛР) по методике M. Naumann и K. Reiners [9]. Предполагается, что ДЛР участвуют в регуляции тонких движений пальцев и кисти руки и обеспечивают быстрые компенсаторные двигательные ответы на неожиданные нарушения позы или внешние пертурбации, препятствующие выполнению произвольного движения. Рефлекс подвержен значительным изменениям при очаговом поражении нервной системы, при этом для некоторых заболеваний характерны определенные патологические паттерны ДЛР (рис. 2). С целью выявления возможной роли центральных патологических осцилляторов в генерации тремора применяли пробу с перезагрузкой фазы тремора, электроэнцефалографию (ЭЭГ, в том числе когерентный анализ ЭЭГ и ЭМГ) и оценивали паттерн ДЛР. Перезагрузку фазы тремора осуществляли путем нанесения магнитного стимула на кон-

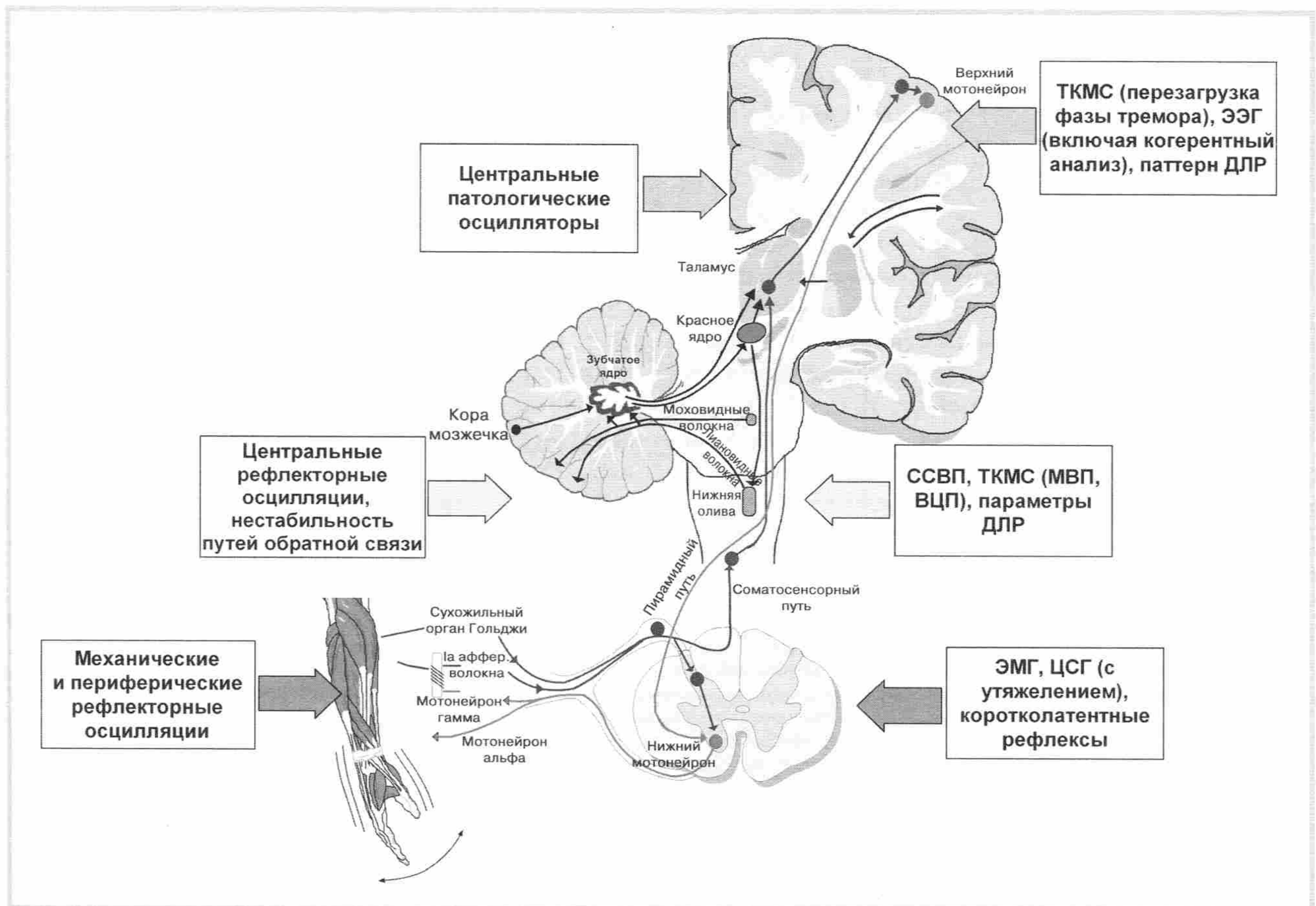


Рис. 1. Схема нейрофизиологического исследования для оценки структур, потенциально участвующих в генезе тремора: периферических и центральных рефлекторных осцилляций, нестабильности в путях обратной связи, центральных патологических осцилляторов.

тралатеральное полушарие головного мозга в области проекции моторной коры для верхней конечности во время ЭМГ-регистрации тремора (рассчитывался индекс перезагрузки [10], значение которого варьирует от 0 — отсутствие влияния до 1 — полная перезагрузка). С целью характеристики очагового и атрофического поражения проводили МРТ головного мозга 1,5 Т («Siemens Magnetom symphony», Германия). Качественная оценка заключалась в визуальном анализе результатов исследования на предмет наличия очагов демиелинизации в предопределенных локациях. Количественный морфометрический анализ с определением очаговой нагрузки проводили с помощью ПО MIPAV 7.0.3 и заключался в определении площади очагов демиелинизации в трех регионах — ствол головного мозга, мозжечок и полушария головного мозга. Для дальнейшего анализа использовался относительный (в %) показатель очаговой нагрузки, высчитываемый как отношение площади поверхности очагов к площади поверхности анализируемого изображения для данного региона. Статистический анализ данных проводили с помощью IBM PC-совместимого компьютера с использованием ПО StatSoft Statistica 7.0 и Excel из пакета MS Office 2003.

Результаты и обсуждение

Тремор развивался при ремиттирующем (58,6%) или вторично-прогрессирующем (41,4%) течении РС (случаев дрожательного гиперкинеза при первично-прогрессирующем течении РС в исследуемой выборке не наблюдали) и обычно дебютировал у больных более молодого возраста в сроки от 0 до 101 мес от начала заболевания, при этом среди больных было больше мужчин (41,4% по сравнению с 30,3% у больных 2-й группы). Тремор начинался остро или подостро (во время обострения с последующей персистенцией в качестве стойкого остаточного явления — 70,7%), реже медленно постепенно (отражая процесс нейродегенерации — 29,3%) и характеризовался либо стационарным (44,8%), либо прогрессирующим (46,6%) течением. В последнем случае нарастание выраженности тремора могло происходить ступенеобразно (вследствие очередного обострения — 15,5%) или медленно постепенно (вследствие нейродегенерации — 31,0%). Для больных РС со стойко выраженным тремором (1-я группа) характерна большая среднегодовая частота обострений (3,1 по сравнению с 1,9 у больных 2-й группы, $p < 0,05$), в том числе со стойкой остаточной симпто-

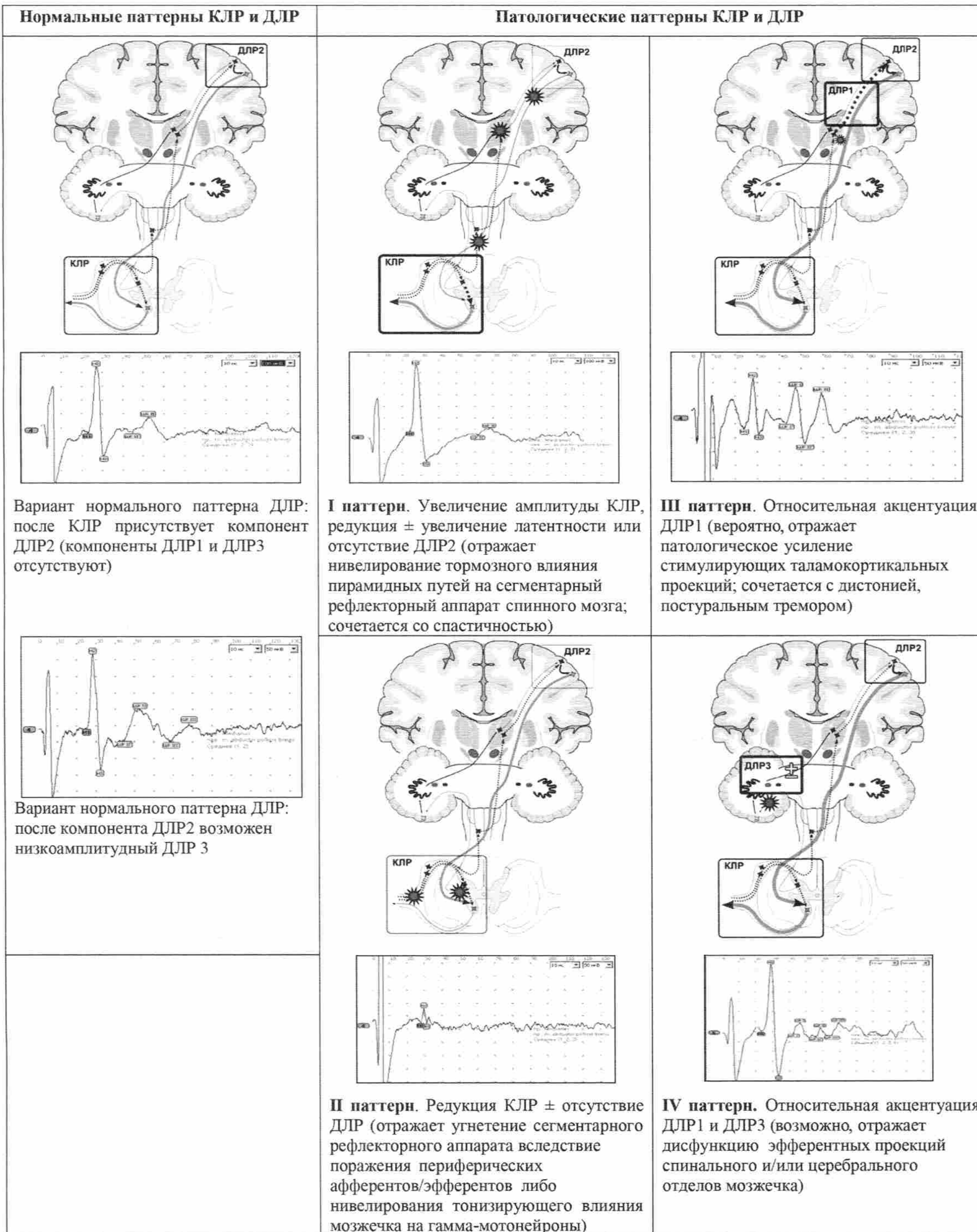


Рис. 2. Схема рефлекторной дуги КЛР и ДЛР.

КЛР — рефлекс спинального происхождения. ДЛР — полисинаптический транскортикальный рефлекс; афферентная часть соответствует путям проприоцептивной чувствительности; эфферентная — пирамидному пути; замыкается вставочными нейронами между первичной сенсорной и моторной корой. Представлены нормальные и патологические паттерны КЛР и ДЛР.

матикой (1,16 по сравнению с 0,38 у больных 2-й группы, $p < 0,05$), и большая скорость прогрессирования (оценка по шкале MSSS 5,64 балла по сравнению с 4,64 балла у больных 2-й группы, $p < 0,05$), не

смотря на получаемую патогенетическую терапию (табл. 2). Как в дебюте, так и в развернутой стадии РС с тремором среди клинических проявлений доминировали мозжечковая атаксия и ствольные на-

рушения. Хотя тремор при РС часто ассоциировался с мозжечковой дисметрией, но прямой связи между этими двумя симптомами не наблюдали: амплитуда кинетического тремора по данным ЦСГ лишь умеренно коррелировала с выраженностью атаксии по шкале SARA ($r=0,36$).

У больных 1-й группы прослеживается относительная сохранность зрительных, сенсорных и пирамидных функций: меньшая латентность и межочулярная асимметрия латентности пика P100 ЗВП (126,4 мс и 10,7% по сравнению со 144,2 мс и 15,8% у больных 2-й группы, $p<0,05$), меньшая частота выпадения кортикальных пиков ССВП (0% по сравнению с 16,7% у больных 2-й группы, $p<0,05$) и меньшее значение двигательного ВЦП (13,8 мс по сравнению с 16,7 мс у больных 2-й группы, $p<0,05$). В то же время латентность компонента N20 и сенсорное ВЦП оказались выше в 1-й группе ($p<0,05$), что свидетельствует о существенном расстройстве проприоцептивной афферентации к таламусу и коре головного мозга (но без ее полного выпадения).

По результатам МРТ у больных РС с тремором (1-я группа) очаги демиелинизации чаще локализовались в продолговатом мозге (29,3% по сравнению с 6% во 2-й группе, $p<0,05$), мосте (75,8 и 39,4%, $p<0,05$), нижней мозжечковой ножке (34,5 и 6%, $p<0,05$), верхней мозжечковой ножке (37,9 и 3%, $p<0,05$), черве мозжечка (22,4 и 0%, $p<0,05$), среднем мозге (58,6 и 21,2%, $p<0,05$) и области таламуса (70,6 и 39,3%, $p<0,05$). В 1-й группе отмечен более высокий показатель относительной очаговой нагрузки для ствола головного мозга (2,76 и 0,95%, $p<0,05$); для мозжечка и полушарий указанный показатель в группах статистически значимо не различался, хотя и прослеживалась тенденция к его более высоким значениям в 1-й группе (4,35 и 3,97% и 1,47 и 1,11% соответственно). Следовательно, случаи РС, при которых развивается тремор, характеризуются относительно селективной концентрацией очагов демиелинизации в области стволовых структур и таламуса.

Клинически при РС доминировал акционный тремор в конечностях (96,6%), представленный интенционным (53,4%), постурально-интенционным (31,0%) и постуральным (5,2%) типами. Акционный тремор локализовался в одной (12,1%) или обеих руках (27,6%), в руке и ноге по гемитипу (15,5%), либо в трех или четырех конечностях (20,7%), а по длиннику конечности — в дистальных (51,7%) или дистальных и проксимальных (44,8%) отделах. В 20,7% случаев тремор в конечностях сочетается с аксиальным тремором (титубацией), который в 3,4% случаев был изолированным. Тремор покоя наблюдали только в рамках тремора Холмса (6,9%). Выраженность тремора существенно варьировала — от легкого до очень грубого, оценки по шкале Фана колебались от 16 до 140 баллов.

На основании классификационной схемы, учитывающей доминирующие типы тремора, их относительную выраженность и локализацию (конечностная и аксиальная, и по длиннику конечности) у больных РС выделено V основных вариантов дрожательного гиперкинеза: дистальный постуральный и постурально-интенционный тремор (I вариант, 24,1%); дистальный интенционный тремор (II вариант, 29,3%); проксимальный и дистальный интенционный и интенционно-постуральный тремор (III вариант, 36,2%); тремор Холмса (IV вариант, 6,9%); аксиальный тремор (титубация) (V вариант, 24,1%) (табл. 1).

По данным ЦСГ и ЭМГ варианты тремора различались, во-первых, доминирующей частотой дрожательных осцилляций (средняя частота тремора в I—V вариантах 5,5; 4,8; 4,1; 3,9 и 3,5 Гц соответственно), во-вторых, их чувствительностью к периферическим воздействиям: при I варианте она отмечена в 14,3% случаев; при II варианте — в 76,4%; при III варианте для постурального компонента — в 28,6%, для интенционного — в 71,4%; при IV варианте для тремора постурального и интенционного — в 75% случаев, для тремора покоя — в 0%. Таким образом, потенциальный вклад осцилляций в перифе-

Таблица 1. Основные анамнестические и клинические данные больных РС

Показатель	1-я группа (n=58)	2-я группа (n=66)
Возраст начала заболевания [M(SD)], годы	22,8 (6,86)*	26,1 (8,19)
Продолжительность заболевания [M(SD)], мес	100,31 (68,1)*	128,7 (78,00)
Тип течения заболевания, абс. (%)		
ремиттирующий	34 (58,6)*	27 (40,9)
вторично-прогрессирующий	24 (41,4)	32 (48,5)
первично-прогрессирующий	0 (0)*	7 (10,6)
EDSS, баллы (Me [LQ;UQ])	4,0 [3,5; 5,0]	4,5 [3,5; 5,0]
Частота обострений (среднегодовая) [M(SD)]	3,1 (1,9)*	1,9 (1,4)
Частота обострений (среднегодовая) со стойкой остаточной симптоматикой [M(SD)]	1,16 (0,32)*	0,38 (0,17)
Оценка тяжести течения РС по шкале MSSS (Me [LQ; UQ]), баллы	5,64 [4,30; 7,93]*	4,64 [1,77; 4,95]
Оценка по модифицированной шкале SARA (Me [LQ; UQ]), баллы	14 [10; 17]*	5 [0;12]

Примечание. * — значимое межгрупповое различие ($p<0,05$).

Таблица 2. Варианты тремора у пациентов 1-й группы с РС: клинические, нейрофизиологические и нейровизуализационные характеристики

Показатель	Вариант I (n=14)	Вариант II (n=17)	Вариант III (n=21)	Вариант IV (n=4)	Вариант V (n=14)*
Клинические характеристики					
Тип тремора и его выраженность	Постуральный или поструральный ≥ интентционный	Интентционный	Интентционный или интентционный > поструральный	Интентционный > поструральный > покоя	—
Локализация по длине конечности	Дистальные отделы, дистальные и проксимальные отделы	Дистальные отделы	Дистальные и проксимальные отделы	Дистальные и проксимальные отделы	—
Выраженность тремора по шкале Фана (Me[LQ; UQ]), баллы	31 [20; 42]	35 [29; 46]	73 [59; 85]	78 [66,5; 112,5]	84 [69; 89]
по данным ЦСГ [M(SD)], RMS (на стороне большей выраженности тремора)	2,1 (1,0)	3,6 (1,5)	7,9 (2,9)	8,1 (0,9)	—
Нейрофизиологические показатели					
ЭМГ-паттерн тремора, % синхронный	Постуральный компонент (85,7), интентционный компонент (78,6)	70,6	Постуральный компонент (19,1), интентционный компонент (33,3)	Тремор покоя (75,0), поструральный и интентционный (50,0)	14,3
альтернирующий	Постуральный компонент (7,1)	5,9	Постуральный компонент (9,5), интентционный компонент (14,3)	0	50,0
переходный	0	5,9	Интентционный компонент (4,8)	0	21,4
доминирование активности в одной из пары мышц	0	5,9	0	Постуральный и интентционный компонент (50,0)	0
неопределенный	Постуральный компонент (7,1)	11,8	Постуральный компонент (4,8), интентционный компонент (14,3)	Тремор покоя (25,0)	14,3
Доминирующая частота [M(SD)], Гц*	5,5 (1,4)	4,8 (1,1)	4,1 (2,0)	3,9 (0,6)	3,5 (0,7)
Чувствительность к периферическим воздействиям, %	14,3	76,4	Постуральный компонент (14,3), интентционный компонент (71,4)	Постуральный и интентционный тремор покоя (0)	—
Влияние положения тела или зрительного контроля, %	Нет	Зрительный контроль усилен вал тремор (29,4)	Зрительный контроль усиливал интентционный тремор (71,4)	Зрительный контроль усиливал интентционный компонент (75,0)	В покое нет (64,3), или минимальная (35,7), усиливалась в положении сидя, стоя, при ходьбе (100)
Позитивная проба с перезагрузкой при ТКМС, %	Постуральный тремор (92,9)	35,3	Постуральный тремор (85,7), интентционный тремор (23,8)	Тремор покоя и поструральный (50,0)	0

См. продолжение табл. 2 на след. стр.

Таблица 2 (продолжение)

Показатель	Вариант I (n=14)	Вариант II (n=17)	Вариант III (n=21)	Вариант IV (n=4)	Вариант V (n=14) ^{1*}
Индекс перезагрузки, [M(SD)] ^{3*}	0,73 (0,20)	0,59 (0,13)	Постуральный тремор — 0,65 (0,22), интенционный тремор — 0,42 (0,11)	Тремор покоя — 0,79 (0,71), постуральный тремор — 0,61 (0,55)	—
Когерентность между ЭЭГ и ЭМГ на доминирующей стороне тремора	28,5%	Не типична	Не типична, возможна для постурального компонента	Не типична	Не типична
Паттерн ДЛР, %	C1 C2	C1 C2	C1 C2	C1 C2	C1 C2
1	0 14,3	0 11,8	0 9,5	0 25,0	0 14,3
2	0 21,4	0 11,8	9,5 0	25,0 25,0	28,6 28,6
3	78,6 50,0	17,6 11,8	38,1 38,1	25,0 25,0	14,3 7,1
4	14,3 7,1	70,6 47,1	52,4 47,6	50,0 25,0	57,1 50,0
Нормальный паттерн	7,1 7,1	11,8 17,7	0 4,8	0 0	0 0
Локализация очагов по данным МРТ^{4*}, %					
Продолговатый мозг и нижние мозжечковые ножки	7,1	5,9	19,0	25,0	35,7
Мост и средние мозжечковые ножки	21,4	88,2	52,4	25,0	42,9
Полушария мозжечка	42,9	70,6	61,9	50,0	42,9
Червь, передняя доля мозжечка	7,1	11,8	28,6	50,0	57,1
Верхние мозжечковые ножки и средний мозг	0	35,3	66,7	100	64,3
Таламус, околоталамическая область	42,9	17,6	38,1	75,0	50,0

Примечание. ^{1*} — изолированная титубация отмечена только в 2 случаях, при этом отмечался паттерн ДЛР 2-го или 4-го типов с двух сторон, в одном случае обнаружены очаги в нижней ножке мозжечка и продолговатом мозге, во втором — в передних отделах червя мозжечка; в остальных 12 случаях титубация сочеталась с паттернами тремора 3 и 4, соответственно данные паттернов ДЛР и локализация очагов отчасти дублируют столбцы для вариантов тремора 3 и 4; ^{2*} — для доминирующего компонента; ^{3*} — для подающихся количественной интерпретации и анализу ЭМГ-тремограмм (n=28); C1 — рука с тремором, либо большей его выраженностью; C2 — рука без тремора, либо с меньшей его выраженностью; при изолированной титубации C1 — справа, C2 — слева; ^{4*} — анализу подвергались в первую очередь те области, для которых было выявлено статистически значимое преобладание частоты очагов демиелинизации; при строго одностороннем треморе (в одной руке или по гемитипу) учитывались только потенциально клинически значимые очаги, т.е. полушария мозжечка, его нижние и средние ножки на стороне тремора; верхние ножки мозжечка, продолговатый мозг, мост — на обеих сторонах; средний мозг, таламус и околоталамическая область (субталамическая зона, внутренняя капсула, стенки III желудочка) — на противоположной тремору стороне.

рических или центральных рефлекторных петлях минимальный при I варианте и для постурального компонента III варианта, существенный — при II варианте или для интенционного компонента при III и IV вариантах. В пользу роли периферических факторов также свидетельствует высокая частота зависимости интенционного тремора (при III и IV вариантах) от зрительного контроля (усиление амплитуды дрожания при выполнении пробы под контролем зрения отмечено в 71,4 и 75,0% соответственно).

Большим разнообразием отличались типы тремора по ЭМГ. Доминирующим был синхронный паттерн (типичен для большинства акционных треморов), который отмечен у 85,7% пациентов с I вариантом (постуральный компонент), 70,6% пациентов с II вариантом, 33,3% пациентов с III вариантом (интенционный компонент), 50% пациентов с IV вариантом (интенционный и постуральный компоненты). При треморе покоя у 75% пациентов с IV вариантом также отмечалась синхронная активность мышц-антагонистов в отличие от тремора покоя при болезни Паркинсона, для которого типичен альтернирующий паттерн. Последний оказался весьма типичным для титубации, при которой наблюдался в 50% случаев. Наконец, атипичный ЭМГ-паттерн в форме доминирования активности в одной из мышц-антагонистов отмечен у 50% пациентов при постуральном и интенционном компоненте IV варианта тремора.

Выраженная вариабельность прослеживалась по результатам пробы с перезагрузкой фазы тремора с помощью ТКМС. Так, при I варианте проба была позитивной у большинства пациентов (для постурального тремора — у 92,9%), причем индекс перезагрузки был высоким — 0,73. Реже отмечалась перезагрузка фазы тремора при II (35,3%) и III вариантах (28,6% — для постурального компонента, 23,8% — для интенционного компонента), индекс перезагрузки был ниже (0,59, 0,65 и 0,42 соответственно). При IV варианте тремор покоя и постуральный тремор удавалось перезагрузить в 50,0% случаев, индекс перезагрузки составил 0,71—0,79 и 0,55—0,61 соответственно. При титубации проба с перезагрузкой неизменно оказывалась отрицательной. Таким образом, можно констатировать, что центральные механизмы (центральный осциллятор) играли важную роль в генезе дрожания при I, III вариантах (только для постурального компонента) и IV варианте (только для тремора покоя), существенно меньшее значение — при II и III вариантах (для интенционного компонента) и особенно при V варианте.

Особый интерес вызывают изменения ДЛР, которые до этого оставались малоизученными. Выявлено несколько стойких паттернов ДЛР, отличающихся от нормальных (см. рис. 2). I паттерн (с акцентуацией КЛР и редукцией ДЛР2) чаще регистри-

ровали у больных со спастичностью в конечностях в рамках пирамидного синдрома. II паттерн (с редукцией КЛР и ДЛР2) отмечен при диффузной мышечной гипотонии при мозжечковой патологии. III паттерн (с относительной акцентуацией ДЛР1) и IV паттерн (с относительной акцентуацией ДЛР3) преимущественно регистрировали у больных РС с тремором. С учетом феноменологии изменений ДЛР при других заболеваниях [11], акцентуация ДЛР1, вероятно, отражает патологическое усиление стимулирующих таламокортикальных проекций, а ДЛР3 — дисфункцию эфферентных проекций спинального и/или церебрального отделов мозжечка. Соответственно, по данным ДЛР, у больных РС с тремором прослеживается дисфункция таламокортикальных и дентато-таламокортикальных проекций на фоне относительной сохранности функций пирамидных и сенсорных проприоцептивных путей ЦНС.

Относительно специфичной оказалась и преимущественная локализация очагов демиелинизации. При I варианте чаще всего обнаруживались очаги в белом веществе медиальных отделов полушарий мозжечка (42,9%) и области таламусов (42,9%). При II варианте — в полушариях мозжечка (70,6%), в мосту и средних мозжечковых ножках (88,2%). При III варианте наряду с мостом и средними мозжечковыми ножками (52,4%) и полушариями мозжечка (61,9%) очаги часто обнаруживались в верхних мозжечковых ножках и среднем мозге (66,7%). При IV варианте неизменно обнаруживались крупные сливные очаги, вовлекающие средний мозг, верхние мозжечковые ножки (100%) и область таламуса (75%), а также атрофии этих структур. V вариант часто ассоциировался с очагами в передней доле мозжечка или черве (57,1%) и продолговатом мозге/нижних мозжечковых ножках (35,7%).

Таким образом, выделенные варианты тремора обладали относительно специфичными клиническими и нейрофизиологическими характеристиками и ассоциировались с поражением определенных структур ствола и/или мозжечка, а также таламуса, что позволяет предположить, что их развитие связано с различными патофизиологическими механизмами.

I вариант обладал характеристиками, типичными для тремора центрального генеза: отсутствием влияния зрительного контроля и утяжелением конечности, доминирующим синхронным ЭМГ-паттерном тремора, умеренной ЭЭГ—ЭМГ-когерентностью на доминирующей частоте осцилляций (у 25% пациентов), положительной пробой на перезагрузку фазы тремора с высоким индексом перезагрузки. Наконец, типичный регистрируемый паттерн ДЛР с акцентуацией ДЛР1 является нейрофизиологическим показателем усиления стимулирующих таламокортикальных проекций. Таким обра-

зом, можно предположить, что ведущее значение в генерации данного типа тремора имеет центральный осциллятор, а вклад периферических и центральных рефлекторных осцилляций незначителен. С учетом частой ассоциации с поражениями таламуса и прилежащих структур можно предположить, что патологический осциллятор располагается именно там. Другая типичная локализация очагов демиелинизации — глубокое белое вещество медиальных отделов полушарий мозжечка в области проекции зубчатого ядра. В таких случаях развитие тремора можно объяснить нарушением проекций клеток Пуркинье на зубчатое ядро. Выпадение нормального тормозного действия нейронов Пуркинье может обуславливать патологически усиленную возбуждающую эфферентную импульсацию зубчатого ядра, проецирующегося на вентролатеральное ядро таламуса, что может способствовать формированию патологического центрального осциллятора.

II вариант в большей степени был зависим от периферических воздействий: имел тенденцию к усилению при наличии зрительного контроля, проба с утяжелением конечности оказалась позитивной у 76,4%, паттерн ЭМГ чаще был синхронным. Проба на перезагрузку фазы тремора была позитивна лишь у некоторых пациентов, а индекс перезагрузки был относительно низким. При исследовании ДЛР чаще всего регистрировался паттерн 4, т.е. с акцентуацией как ДЛР3, так и ДЛР1. Данный вариант преимущественно ассоциировался с поражением моста и средних мозжечковых ножек. Иначе говоря в первую очередь нарушались лобно-мосто-мозжечковые связи, относящиеся к церебральному мозжечку. Примечательно, что у части больных ($n=4$) интенционный тремор развился в отсутствие инфратенториальных очагов, ассоциируясь с очагами в лобной доле на противоположной стороне. В связи с этим более вероятным объяснением развития интенционного тремора в данном случае представляется нестабильность лобно-мосто-мозжечковых путей, а сам тремор отражает дефектную двигательную программу активации агонистов и антагонистов, приводящую к неравномерности и отрывистости произвольного движения, которые индуцируют дрожательные осцилляции в руке. Последние, вероятно, усиливаются за счет включения периферических рефлекторных осцилляций (растормаживание спинальных рефлексов на растяжение при дефиците пирамидного влияния).

При III варианте постуральный и интенционный компоненты дрожания характеризовались определенно различными патофизиологическими механизмами. Постуральный компонент по своим клиническим и нейрофизиологическим характеристикам был близок к I варианту. С учетом высокой частоты очагов в области таламуса и околоталамической области патофизиологические механизмы

постурального компонента, вероятно, близки к таковым при I варианте. В то же время интенционный компонент нельзя считать аналогичным II варианту. В частности, доминирующая частота данного варианта оказалась ниже (4,1 против 4,8 Гц), а наряду с синхронным паттерном ЭМГ нередко отмечался и альтернирующий или переходный от синхронного к альтернирующему. Интенционно-постуральный тремор ассоциировался с III паттерном ДЛР, а интенционный тремор — преимущественно с IV паттерном ДЛР. По данным МРТ III вариант чаще всего ассоциировался с очагами в верхних мозжечковых ножках и среднем мозге, реже — в полушариях мозжечка и в мосту/средних мозжечковых ножках. Иначе говоря, данный вариант тремора в первую очередь ассоциировался с дисфункцией эфферентных проекций мозжечка. В отличие от II варианта генез дистального и проксимального интенционного тремора, в части случаев может быть объяснен нестабильностью в спинально-мозжечковых обратных связях, в других случаях — неадекватной обратной модели произвольного движения, т.е. нарушением лобно-мосто-мозжечковых или зубчато-таламически-корковых проекций и спинальными рефлекторными осцилляциями.

При IV варианте отдельные компоненты дрожательного гиперкинеза имели различный генез. Тремор покоя определенно был связан с центральным осциллятором, так как на него не влияли положение тела, зрительный контроль, он был не чувствительным к периферическим воздействиям. ТКМС перезагружала тремор покоя в половине случаев, индекс перезагрузки при этом был высоким. Постуральный и интенционный компоненты чаще были чувствительны к периферическим воздействиям, постуральный компонент перезагружался в 50% ТКМС. ЭМГ-паттерн при треморе покоя обычно был синхронным, а при интенционном и постуральном вариантах, наряду с синхронным, отмечался и атипичный в виде доминирования активности в одной паре мышц антагонистов. Поскольку тремор Холмса неизменно ассоциировался с обширными очагами и атрофиями в области среднего мозга с вовлечением как таламуса, так и верхних ножек мозжечка, то генерация тремора покоя, по всей видимости, отражает поражение черной субстанции и ее связей (в частности, нигростриатных проекций). Судя по ЭМГ-паттерну (активация одной из мышц антагонистов, преимущественно оказывающей антигравитационное действие) и ассоциации с обширными очагами в области эфферентных проекций мозжечка на двигательные центры (красное ядро, через таламические ядра — на моторную кору) генез как постурального, так и интенционного тремора связан с тяжелым нарушением функции спинально-мозжечковых рефлекторных путей, стабилизирующих конечность при поддержании определенной позы или произ-

вольном движении, т.е. преимущественно с поражением спинального мозжечка.

В генезе V варианта с учетом низкой доминирующей частоты титубации (3,5 Гц), преобладания альтернирующего паттерна ЭМГ (50,0%), явной зависимости от положения тела, невозможности изменить фазу осцилляций с помощью ТКМС, лежат нарушения длинно-петлевых спинально-мозжечковых рефлексов, стабилизирующих положение головы и туловища. Возможно, генез титубации близок к таковому постурального и интенционного компонентов тремора Холмса (IV вариант), но вовлекает те части спинального мозжечка или его афферентных или эфферентных путей, которые связаны с аксиальной мускулатурой. В этой связи примечательно, что титубация часто ассоциировалась с поражениями не только в области червя и передней доли мозжечка, но также в области продолговатого мозга и нижних мозжечковых ножек, в которых проходят основные афферентные пути от мышц и суставно-связочного аппарата шеи и верхнего отдела туловища к спинальному мозжечку.

Выделенные варианты тремора клинически и нейрофизиологически различаются между собой в зависимости от удельного веса в развитии того или иного варианта дрожания патологического центрального осциллятора, спинальных и супраспинальных рефлекторных осцилляций и нестабильности в цепях обратной связи. Установление топической обусловленности и ведущих патофизиологических механизмов развития выделенных клинико-нейрофизиологических вариантов тремора при РС позволили разработать схему их дифференцированной терапии, направленной на компенсацию и коррекцию нарушений, непосредственно обуславливающих развитие дрожательного гиперкинеза. Набор конкретных лечебных методов зависит от доминирующего механизма развития дрожательного гиперкинеза. При I варианте, где важную роль играет усиление глутаматергических проекций ядер мозжечка,

показаны мероприятия, направленные на снижение повышенной глутаматергической нейротрансмиссии. В связи с этим наиболее оправданными представляются антиглутаматергические средства (амантадин), в качестве дополнительных (при недостаточной эффективности основного) оправдано использование ГАМКергических средств (топирамат). II вариант отражает нарушение обратной внутренней модели движений, преимущественно вследствие нарушения лобно-мосто-мозжечковых связей. Таким образом, основным корректирующим мероприятием представляется улучшение их функций с применением нейромедиаторных средств (холина альфосцерат) и неинвазивной нейромодуляции лобных двигательных центров ТКМС. III вариант в наибольшей степени связан с нестабильностью в спинально-мозжечковых путях обратной связи и существенно зависит от периферической афферентации, поэтому патогенетически оправдано применение тиоктовой кислоты (помимо холинергических и ГАМКергических средств), улучшающей функцию центральных сенсорных путей [12]. С учетом того что IV вариант связан как с центральным осциллятором (выпадение дофаминергических nigrostriatalных проекций), так и дисбалансом стабилизирующих спинально-мозжечковых рефлексов, то для коррекции первого нарушения оправдано применение дофаминергических средств (прамипексол), второго — сочетание холинергических, ГАМКергических препаратов и средств, улучшающих функции сенсорных проводящих путей, которые при необходимости дополняют ТКМС. Сочетание ГАМКергических, холинергических средств и препаратов, улучшающих функции сенсорных проводящих путей, также применимо и при изолированной титубации (V вариант). По необходимости при III и IV вариантах целесообразно использование ортопедических устройств (ортезы, утяжелители), гасящих дрожательные колебания в наиболее функционально важных суставах верхней конечности.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Labiano-Fontcuberta A., Benito-Leon J.* Understanding tremor in multiple sclerosis: prevalence, pathological Anatomy, and pharmacological and surgical approaches to treatment. Tremor other hyperkinet mov (NY) 2012; 2: 2: <http://tremorjournal.org/article/view/109>.
2. *Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н.* Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. М: Миклош 2004; 540.
3. *Murray T.L.* Multiple sclerosis: the history of a disease. NY: Demos 2005; 594.
4. *Bitsch A., Bruck W.* Differentiation of multiple sclerosis subtypes: implications for treatment. CNS Drugs 2002; 16: 6: 405—418.
5. *Grimaldi G., Manto M.* Tremor: from pathogenesis to treatment. Morgan & Claypool Publishers series 2008; 223.
6. *Feys P., Maes F., Nuttin B. et al.* Relationship between multiple sclerosis intention tremor severity and lesion load in the brainstem. Neuroreport 2005; 16: 12: 1379—1382.
7. *Wastensson G.* Quantitative methods for evaluation of tremor and neuromotor function: application in workers exposed to neurotoxic metals and patients with essential tremor. Goteborg: Geson Hylte Tryck 2010; 83.
8. *Хайбуллин Т.И., Хабиров Ф.А., Девликамова Ф.И. и др.* Патогенетическая гетерогенность рассеянного склероза: ключ к пониманию клинического полиморфизма заболевания и разработке индивидуализированной терапии. Неврологический вестник 2010; 43: 1: 54—65.
9. *Naumann M., Reiners K.* Long-latency reflexes of hand muscles in idiopathic focal dystonia and their modification by botulinum toxin. Brain 1997; 120: 409—416.
10. *Chen J.T., Lin Y.Y., Shan D.E. et al.* Effect of transcranial magnetic stimulation on bimanual movements. J Neurophysiol 2005; 93: 53—63.
11. *Deuschl G.* Physiology and clinical applications of hand muscle reflexes. In: G. Deuschl, C.H. Lucking. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl 1990; 41: 84—101.
12. *Хабиров Ф.А., Есин Р.Г., Хайбуллин Т.И. и др.* Сенсорные расстройства при рассеянном склерозе и возможности их коррекции тиоктовой кислотой. Неврологический вестник 2010; 43: 1: 37—40.