

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

На правах рукописи

УДК:616.8-009.12.08

ХУДОЙБЕРДИЕВА ДИЛОВАР ИМОМНАЗАРОВНА

ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРКИНЕТИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ

Специальность 5А510205 детская неврология

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

На соискание академической степени магистра

Научный руководитель:

к.м.н.Ниёзов Ш.Т..

Самарканд - 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5-9
ГЛАВА 1. Современные данные о клинико-этиологической структуре гиперкинетических синдромов в пубертатном возрасте (обзор литературы)	10-26
1.1. Современные представления о патогенезе гиперкинетических синдромов	10-16
1.2. Клиническая структура и подходы к лечению гиперкинетических синдромов	16-26
ГЛАВА 2. Материал и методы исследования	27-40
2.1. Общая характеристика клинического материала	27-31
2.2. Методы исследования	32-39
2.2.1. Исследование вегетативного тонуса	33-34
2.2.2. Нейрофизиологические методы исследования	35
2.2.3. Клинико-нейровизуализационные методы исследования больных	35-36
2.2.4. Серологические методы исследования	36-39
2.3. Статистическая обработка результатов исследования	39-40
ГЛАВА 3. Клиника и течение гиперкинетических синдромов в возрастном аспекте	41-56
3.1. Клинико-неврологическая семиология ГКС и возрастная клиническая динамика разных форм гиперкинетических синдромов	41-48
3.2. Связь особенностей клинической динамики ГКС с функциональным состоянием ВНС	49-56
ГЛАВА 4. Роль нейрофизиологических, нейровизуализационных факторов в генезе ГКС пубертатного периода	57-80

4.1. Результаты ЭЭГ исследований	57-75
4.2. Результаты КТ и МРТ исследований	75-80
ГЛАВА 5. Терапия различных форм ГКС пубертатного периода	81-90
5.1. Коррекция вегетативных расстройств при тикозных гиперкинезах	82-84
5.2. Коррекция вегетативных расстройств при хореических гиперкинезах	84-86
5.3. Коррекция вегетативных расстройств при торсионно-дистонических гиперкинезах	86-90
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	91-94
ВЫВОДЫ	95
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	96
ЛИТЕРАТУРА	97-109

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГКС	-гиперкинетические синдромы
ПЦР	- полимеразная цепная реакция
ТГК	- тикозные гиперкинезы
ХГК	- хореические гиперкинезы
ТДГК	- торсионно-дистонические гиперкинезы
ЭЭГ	- электроэнцефалограмма
МРТ	- магнитно-резонансная компьютерная томография
КТ	- компьютерная томография
ИФА	- иммуноферментный анализ
ВОД	- вегетативное обеспечение физической деятельности
ВР	- вегетативная реактивность
ВТ	- вегетативный тонус
ВНЕ	- вегетативная нервная система
ЧСС	- частота сердечных сокращений
ПТ	- парасимпатикотония
СТ	- симпатикотония
ЧСР	- средняя частота
АСР	- средняя амплитуда
ИМА	- индекс медленноволновой активности
АД	- артериальное давление
ЦМВ	- цитомегаловирус (герпевирус V типа)
ВПГ	- вирус простого герпеса (герпевирус I и II типа)
СТ	- синдром Туретта

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Гиперкинезы являются одним из наиболее часто встречающихся неврологических синдромов у подростков. По мнению ряда авторов, насильственные движения разной этиологии наблюдаются в 1,5% детей пубертатного возраста (Артемьев Д.В., Голубев В.Л., Яхно Н.Н., 2010).

В Узбекистане весомую лепту в решение проблемы гиперкинезов у детей и подростков внёс Ш.Ш.Шамансуров (1970-1985 гг.) В своей монографии «Тикозные гиперкинезы у детей и подростков» он на основании своего 15 летнего клинического наблюдения за 235 детьми с тикозными гиперкинезами и с 90 с хореическими гиперкинезами представил подробное клиническое описание гиперкинезов. Автором выделены отдельные клинические варианты проявления и течения тикозных гиперкинезов. Была тщательно разработана ЭЭГ - характеристика различных форм гиперкинетических синдромов (Шамансуров Ш.Ш., Гафуров Б.Г., 1981). В частности Ш.Ш. Шомансуровым, по характеру течения были выделены следующие 6 форм клинического течения тикозных гиперкинезов. 1. Ремитирующий тип течения характеризуется подострым началом на фоне инфекционного заболевания. При этой форме течения тиков автором выявлена определенная закономерность в клиническом течении, то есть в большинстве случаев подергивания распространяются сверху вниз (зажмуривание глаз или приподнимание лобных мышц - сокращения мимических мышц нижней части лица - шейных мышц - мышц плеч - мышц туловища и конечностей). При своевременном лечении заболевание проходит бесследно, в случае несвоевременного лечения гиперкинез приобретает волнообразное течение и не поддаётся лечению. 2. Регрессирующий тип характеризуется острым началом с повышением температуры, клинически проявляется тикозным гиперкинезом, которые повторяются в одних и тех же мышечных группах. Заболевание при этой форме начинается остро в течение 1-2 дней, длится 2-4 недели и почти всегда даёт полное вы-

здоровление. 3. Сезонная форма проявляется остро или подостро в течение 5-7 дней, часто обострение при этой форме связано с ангиной, встречается также при ревматизме, гиперкинезы при этой форме локальные, легко регрессируют на фоне противомикробного лечения бициллином в комбинации с антигистаминными препаратами. 4. Стабильная форма с периодической активизацией, встречается при функциональных нарушениях нервной системы. Клинически проявляется серийными тикозными движениями стереотипного характера. 5. Прогрессирующая форма. При ней наблюдаются подергивания мышц распространённого характера и она является одной из наиболее тяжёлых форм гиперкинезов. 6. Тикозно-эпилептическая форма гиперкинеза впервые выделена и описана в 1980 г. Ш.Ш.Шамансуровым. Отличительной особенностью этой клинической формы гиперкинеза является комбинация тикозного гиперкинеза и эпилептических пароксизмов.

В монографии приводится подробный обзор литературы и исчерпывающе излагаются взгляды невропатологов на проблему тиков. Отметим лишь, что Ш.Ш.Шамансуров относит болезнь Жилия де ля Туретта к прогрессирующей форме тикозного гиперкинеза, т.е. к наиболее тяжелой по клинической картине и неблагоприятной в прогностическом отношении. У лиц с этой формой патологии, согласно катамнестическим данным, болезнь протекала тяжело, полного излечения не было ни у одного пациента. "Не все виды тикозных гиперкинезов укладываются в картину синдрома Жилия де ля Туретта", - указывает Ш.Ш. Шамансуров.

Несмотря на успехи современной неврологии, до настоящего времени остаются актуальными многие вопросы, касающиеся данной патологии. В частности мало изучена проблема, связанная с уточнением этиологии возникновения обострений гиперкинетических синдромов, причины их длительного течения и излеченности.

Актуальной является также проблема ранней диагностики экстрапиримидной патологии, так как целый ряд гиперкинетических синдромов начи-

нается в детском возрасте, отличается хроническим течением, продолжаясь в пубертатном периоде и, даже после завершения пубертатного развития.

Существование противоречивых точек зрения на многие вопросы этиологии и патогенеза гиперкинезов у детей является причиной недостаточно разработанных методов диагностики синдромов произвольных движений.

Недостаточно полно изучено состояние биоэлектрической активности мозга при гиперкинезах у детей пубертатного возраста. Большинство работ касалось изучения характера биоэлектрических сдвигов при ревматических поражениях нервной системы (Якунова Л.П., Смирнов А.Ю., 2011). Существует тесная зависимость изменений биоэлектрических потенциалов мозга от возрастной динамики нейроонтогенеза, которую следует учитывать при проведении электроэнцефалографического исследования у подростков, страдающих гиперкинетическими синдромами.

В течение последних 10 лет в литературе большое внимание уделяется оценке функционального состояния головного мозга у детей пубертатного возраста, отличительной особенностью которого является онтогенетическая «незрелость» регуляторных систем, что с одной стороны обуславливает компенсаторные возможности подросткового организма, а с другой стороны может видоизменять и усложнять клиническую картину заболевания. Особое значение в патогенезе развития неврологического заболевания играет возрастной фактор (Голубев В.Л., Вейн А.М., 2010).

В большинстве случаев с переходом в подростковый возраст имеется тенденция к ухудшению течения гиперкинетических синдромов.

По данным ряда авторов (Мальмберг С.А., 2011, Масунова Т.Г., 2010) в подростковом возрасте наблюдается тенденция к генерализации гиперкинетических синдромов, есть основания полагать, что на течение заболевания накладывает отпечаток возрастная гормональная перестройка организма с компенсаторным напряжением нейроэндокринной регуляции. Вместе с тем следует отметить, что в вопросах этиологии гиперкинезов детского и под-

росткового возраста мнение исследователей неоднозначно, имеется мнение о преимущественно функциональной природе многих гиперкинетических синдромов.

Однако согласно исследованию отдельных авторов (Шанько Г.Г., Бондаренко Е.С., 2010) существенную роль играет и органическая патология мозга, в основном инфекционной природы, но конкретных данных о роли того или иного инфекционного агента в доступной литературе, за исключением этиологии ревматической хореи, мы не встретили.

Цель исследования: изучить особенности клинико-этиологической и патогенетической структуры ГКС подросткового периода и разработать рациональные подходы к их лечению.

Задачи исследования:

1. Изучить роль органической церебральной недостаточности мозга в генезе гиперкинетических синдромов подросткового периода на основании неврологических и нейровизуализационных исследований.
2. Проанализировать функциональное состояние вегетативной нервной системы и биоэлектрическую активность мозга у подростков страдающих гиперкинетическими синдромами.
3. Проанализировать роль инфекционного фактора в возникновении и хронизации гиперкинетических синдромов подросткового периода и на основании совокупности полученных данных сформулировать рациональные подходы к лечению гиперкинетических синдромов у подростков.

Научная новизна. В работе изучена этиологическая роль инфекционных факторов с применением метода ИФА и ПЦР при ГКС у детей и подростков, изучена клиническая трансформация ГКС на этапе перехода из детского в подростковый возраст.

Апробация работы. Утверждение темы проведено 22.12.2012 г на кафедральном совещании и на факультетском совещании 15.03.2013 г.

Апробация магистерской диссертации проведена на кафедральном заседании 24.10.2013 г, на межкафедральном заседании 9.11.2013 г с участием кафедры психиатрии, III- педиатрии с генетикой, I-госп.педиатрии.

Опубликованность результатов. По теме работы опубликовано 3 журнальные статьи. Диссертация изложена на 109 страницах компьютерного текста. Состоит из введения, обзора литературы, раздела «Материалы и методы исследования», 2 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 135 источников, в том числе 69 русскоязычных и 66 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 22 таблицами.

Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О КЛИНИКО-ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЕ ГИПЕРКИНЕТИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ В ПУБЕРТАТНОМ ВОЗРАСТЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Современные представления о патогенезе гиперкинетических синдромов

В детской неврологической практике проблема ранней диагностики наследственной экстрапирамидной патологии представляется особенно актуальной, в связи с большим удельным весом у детей заболеваний нервной системы, протекающих с гиперкинетическим синдромом (тикозные, хореические гиперкинезы, атетоз, торсионно-мышечная дистония).

Гиперкинезы являются одним из наиболее частых проявлений многих заболеваний нервной системы у детей. Несмотря на успехи современной неврологии, до настоящего времени остаются актуальными многие вопросы, касающиеся данной патологии.

Гиперкинетический синдром может развиваться в любом возрасте, особенно значима эта проблема у детей пубертатного возраста. По данным некоторых авторов насильственные движения разной этиологии наблюдаются в 1,38% детей пубертатного возраста [2, 3, 30].

В основе патогенеза гиперкинетических синдромов лежат нарушения обмена нейромедиаторов базальных ганглиев, в частности нарушения дофаминовой рецепции и дизрегуляция лобно-стриарных взаимосвязей [6, 9, 16, 96].

По мнению Ш.Ш.Шамансурова патогенетически все виды тиков можно сгруппировать в зависимости от функционально-патологических изменений, локализующихся в регионе подкорковых узлов [63]. Для первой ступени

характерно нарушение медиаторно-ферментативных соотношений на уровне синапсов с преимущественным сдвигом медиаторных систем, о чем свидетельствует не только исследования Ш.Ш.Шамансурова но и данные Г.Г. Шанько, Г.А.Миклуш [64, 67]. Эти нарушения у некоторых больных корректируются компенсаторными способностями нервной системы. Тогда гиперкинезы проявляются лишь в так называемых функциональных подергиваниях несистемного характера, возникающих в связи со стрессовыми факторами.

Наблюдения Ш.Ш.Шамансурова показывают, что при ревматических поражениях ЦНС, а также при длительных тонзиллогенных интоксикациях у детей наступает поражения вещества мозга, что расценивается как органический процесс с повреждением мелких клеток передних отделов стриатума и выражается тикозными гиперкинезами (чаще мышц лица) локального характера с очаговыми неврологическими симптомами [63, 64].

Проблема наследственных болезней ЦНС является одной из наиболее сложных в современной неврологии. Большинство из этих страданий характеризуются преимущественным поражением экстрапирамидной, мозжечковой или пирамидной системы [24, 25]

Наиболее распространёнными прогрессирующими заболеваниями из данной группы являются гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона-Коновалова), хорея Гентингтона, торсионная дистония, наследственные мозжечковые атаксии, эссенциальный тремор, спастическая параплегия Штрюмпеля. Все эти заболевания характеризуются различными типами нарушений движений и объединяются в литературе термином "movement disorders" [42, 86, 93].

Изменения формулы движений нередко сопровождаются тяжёлыми нарушениями интеллектуально-мнестических функций и психики (хорея Гентингтона, болезнь Вильсона-Коновалова) [20]. Большинство этих тяжёлых недугов манифестируют в подростковом, молодом или зрелом возрасте и без лечения имеют неуклонно прогрессирующий характер, приводя больных

к тяжелой инвалидности. Диагностика нередко затруднена из-за присущего данным болезням клинического полиморфизма (внутри и межсемейного).

Подробный клинико-генетический анализ и применение арсенала современных лабораторных методов исследования (биохимических, иммунологических, электрофизиологических, рентгенорадиологических) обычно позволяют правильно поставить диагноз, однако настоящим переворотом в области диагностики наследственных моногенных болезней явилось внедрение в медицину идеологии и технологии молекулярной генетики [22, 50, 95, 100].

Гиперкинез является следствием поражения экстрапирамидной системы, а также мозжечка, таламуса, коры больших полушарий головного мозга и их сложных связей. В механизме развития гиперкинезов ведущую роль играют нарушения метаболизма, прежде всего дофамина, норадреналина, гамма-аминомасляной кислоты, глутаминовой кислоты, серотонина, ацетилхолина, вещества Р и мет-энкефалина. Установлено также определенное значение изменений церебральных дофаминовых рецепторов. Эти биохимические изменения, вероятнее всего, являются вторичными и связаны с тяжелым поражением мелких интернейронов ЭПС [3, 30, 53]. Последним придаётся основное значение в интеграции всех связей ЭПС [2, 3].

Н.К.Боголепов считал, что в развитии различных дискинезий имеет значение не только деструкция подкорковых ядер и анатомические разобщения связей между ними, но и нарушение «функциональных» взаимоотношений корково-подкорковых механизмов [6]. Эти взаимоотношения во многом определяют динамику насильственных движений. Необходимо также отметить значение премоторной коры в развитии гиперкинезов, поскольку между этими образованиями и подкорковыми ядрами через систему зрительного бугра существует обратная связь [35, 83, 108].

При гиперкинетическом синдроме находят патоморфологические изменения воспалительного, сосудистого, токсического или дегенеративного характера [51, 60, 78, 111].

В литературе встречаются сообщения о результатах молекулярно-генетических исследований, касающиеся наиболее тяжёлых наследственных заболеваний с преимущественным поражением экстрапирамидной и мозжечковой систем: хореи Гентингтона, доминантных спиноцеребеллярных атаксий, болезни Фридрейха, торсионной дистонии и гепатолентикулярной дегенерации [23, 45, 94].

Одним из самых тяжёлых экстрапирамидных наследственных заболеваний нервной системы является хорея Гентингтона (ХГ). Она наследуется по аутосомно-доминантному типу и характеризуется полной пенетрантностью патологического гена, поздним началом и развитием неуклонно прогрессирующего хореического гиперкинеза и деменции. В 1983 г. ген ХГ был картирован на 4-й хромосоме [45, 89]. Это открытие послужило основой для разработки косвенной ДНК-диагностики ХГ, при этом данное заболевание стало своеобразной моделью для изучения различных аспектов медико-генетического консультирования, основанного на ДНК - тестировании. Согласно нашему опыту, косвенная ДНК-диагностика ХГ возможна не более чем в половине обследуемых семей, тогда как остальные семьи оказываются неинформативными для такого анализа. В начале 1993 г. ген ХГ был идентифицирован [22, 23]. Было показано, что мутация при данном заболевании заключается в экспансии, т.е. патологическом увеличении, числа копий внутригенных tandemных тринуклеотидных повторов цитозин-аденин-гуанин (ЦАГ): в норме числа ГДАГ - триплетов не превышает 30, тогда как при ХГ мутантный аллель содержит от 36 до 121 тринуклеотидного повтора [23]. Нами и рядом других исследователей показана тесная взаимосвязь между степенью экспансии ЦАГ-повторов и основными характеристиками заболевания - возрастом дебюта симптомов, темпом прогрессирования и др. [22].

Установлено, что в результате нарастания числа повторов в каждом последующем поколении заболевание манифестирует во все более молодом возрасте (явление антиципации) [105].

Представления о патогенезе Малой Хореи в настоящее время также подвергнуты существенному пересмотру. Ранее считалось, что МХ является следствием регионарного подкоркового нейроваскулита [22]. Современная гипотеза развития МХ заключается в том, что у генетически предрасположенных детей, которые имели длительный контакт с β -гемолитическим стрептококком группы А, возникает перекрёстная атака аутоантител к клеткам базальных ганглиев, поскольку их антигенная структура по ряду параметров близка к антигенной структуре данного возбудителя. Следствием такой реакции является асептическое воспаление не столько в сосудистой стенке, сколько в самом веществе мозга с развитием гиперчувствительности постсинаптических дофаминовых рецепторов [24, 109]. Результаты однофотонной эмиссионной КТ при МХ показывают, что отражением подкоркового воспалительного процесса служит увеличение перфузии крови в базальных ганглиях [25]. Во время болезни на Т2-взвешенных МРТ - изображениях мозга могут обнаруживаться очаги повышенной интенсивности сигнала в области скорлупы и бледного шара, которые исчезают, когда ребёнок выздоравливает [25]. В некоторых редких случаях признаки очагового поражения мозга, по данным МРТ, сохраняются и после регресса МХ. Так, описана контралатеральная киста в области хвостатого ядра и скорлупы у трёх летнего мальчика с гемихореей, которая обнаруживалась через 4 месяца после достижения полной клинической ремиссии [45].

Последние десятилетия ведутся широкие клинико-биохимические исследования и делаются попытки патогенетического лечения экстрапирамидных нарушений. При исследовании катехоламинов при разных состояниях стрио-паллидарной системы содержание дофамина в мозге и экскреция его с мочой могут быть резко повышены [23, 25].

На эффективность работы дофаминергической системы могут повлиять нарушения внутриутробного развития вследствие гипоксии, инфекции, родовой травмы или наследственная недостаточность обмена дофамина. Имеются указания на аутосомно-доминантный тип наследования; вместе с

тем известно, что мальчики страдают тиками примерно в 3 раза чаще девочек. Возможно, речь идет о случаях неполной и зависимой от пола пенетрации гена [24, 105].

Распространённость тиков достигает приблизительно 20% в популяции. Это наиболее частый вид гиперкинезов, встречающихся у детей.

До сих пор не существует единого мнения о возникновении тиков. Решающая роль в этиологии заболевания отводится подкорковым ядрам - хвостатому ядру, бледному шару, субталамическому ядру, черной субстанции. Подкорковые структуры тесно взаимодействуют с ретикулярной формацией, таламусом, лимбической системой, полушариями мозжечка и корой лобного отдела доминантного полушария [11, 26, 57]. Деятельность подкорковых структур и лобных долей регулируется нейромедиатором дофамином. Недостаточность работы дофаминергической системы приводит к нарушениям внимания, недостаточности саморегуляции и поведенческого торможения, снижению контроля двигательной активности и появлению избыточных, неконтролируемых движений [22, 25, 85], появлению изменений на ЭЭГ [10, 65, 87, 104].

В большинстве случаев первому появлению у детей тиков предшествует действие внешних неблагоприятных факторов. До 64% тиков у детей провоцируются стрессовыми ситуациями - школьной дезадаптацией, дополнительными учебными занятиями, бесконтрольными просмотрами телепередач или продолжительной работой на компьютере, конфликтами в семье и разлукой с одним из родителей, госпитализацией [16, 21, 43].

Объединив все имеющиеся данные и собственные исследования В.П. Зыков предлагает несколько вариантов патогенетических концепций развития тиков [16]:

1. Концепция нейромедиаторной гетерогенности гиперкинезов (нарушение обмена нейромедиаторов дофамина, норадреналина, серотонина на синаптическом уровне) [35, 59, 60].

2. Теория окислительного стресса с дефицитом активности супероксид-дисмутазы [17, 88, 108].
3. Теория дисфункции фронтально-височной коры левого полушария [4, 57, 68, 69].
4. Теория парадигмы испуга с нарушением поведенческого стереотипа [10, 47, 55, 62].
5. Инфекционно-аутоимунная теория [16, 19].

В пользу последней концепции говорят результаты нейроиммунологические исследования кафедр неврологии, гематологии, иммунологии РГМУ, которые показали, что у 17% больных имеются антитела к протеинам хвостатого ядра. В большей степени вероятности такие события патогенеза связаны с иммуногенетическими аспектами заболевания, реакции антиген-антитело на мембранах нейронов, которые могут нарушать нейротрансмиссию дофамина и серотонина [59, 85, 105]. Все эти исследования говорят о поражении хвостатого ядра, но по данному вопросу многое ещё предстоит сделать.

1.2. Клиническая структура и подходы к лечению гиперкинетических синдромов

Гиперкинетический синдром (ГКС) объединяет все виды насильственных, произвольных, избыточных движений и встречается в клинике многих неврологических заболеваний.

ГКС характеризуется значительным клиническим полиморфизмом и существенно различается по распространённости, симметричности, темпу, ритмичности, локализации и выраженности. В ряде случаев ГКС - ведущее проявление самостоятельных, преимущественно врождённых неврологических заболеваний. Однако чаще ГКС носит симптоматический характер вследствие воздействия на головной мозг инфекционных, сосудистых, токси-

ческих, гипоксических, метаболических и других патогенных факторов [2, 47, 54, 65, 84, 105, 109].

Единой классификации ГКС не существует. Предложенные классификации учитывают лишь один клинический признак. Существенное значение имеет предложенная систематизация ГКС по уровню моторной интеграции [4]. В зависимости от уровня поражения головного мозга выделяют три группы гиперкинезов:

- I. Гиперкинезы преимущественно стволового уровня: тремор, миоклонии, миоритмии, миокимии, тики, спастическая кривошея, лицевой гемиспазм, параспазм мышц лица. Их характерные особенности - стереотипность, ритмичность и относительная простота насильственных движений.
- II. Гиперкинезы преимущественно подкоркового уровня: атетоз, хорей, торсионная дистония, баллизм, интенционная судорога Рюльфа. Их общие черты - полиморфизм, аритмичность, сложность насильственных движений, наличие дистонического компонента.
- III. Подкорково-корковые гиперкинезы: миоклонус-эпилепсия, миоклоническая диссинергия Ханта, кожевниковская эпилепсия, общими чертами которых являются частая генерализация процесса и эпилептические припадки.

Для лечения различных типов ГКС используются следующие основные группы антигиперкинетических средств [9, 28, 29, 50, 77].

Антиацетилхолинергические средства (холинолитики). Механизм их действия связан со снижением функциональной активности холинергических систем. Отмечен их умеренный положительный эффект при треморе покоя, миоклониях, некоторых фокальных формах торсионной дистонии (писчий спазм). Наиболее часто применяется циклодол (паркопан) по 1-2 мг три раза в сутки. К числу побочных действий препаратов относятся сухость во рту, запоры, задержка мочеиспускания, ухудшение аккомодации, развитие психомоторных нарушений. Холинолитики следует с осторожностью применять у мужчин с аденомой простаты, у лиц с глаукомой и в пожилом возрасте.

Агонисты дофаминовых рецепторов непосредственно стимулируют специфические дофаминовые рецепторы и обеспечивают равномерный синтез и высвобождение дофамина. Одним из препаратов данной группы, умеренно воздействующих на статический тремор, является мирапекс. Лечение целесообразно назначать с малых доз с постепенным наращиванием до 1,5 г/сут в три приёма. К числу побочных эффектов препарата относят ортостатическую гипотензию, тошноту, нарушение сна.

ДОФА-содержащие препараты представляют собой метаболические предшественники дофамина. Их эффективность при ГКС не столь велика, как при паркинсонизме. Применяют наком (мадопар, синимет) при спастической кривошее, торсионной дистонии, начиная с малой дозы 62,5 мг, два раза в день. При положительных результатах доза постепенно увеличивается до 500-750 мг, разделённых на три приёма. К числу побочных свойств препаратов относятся тошнота, ортостатическая гипотензия, психотические нарушения, дискинезии и моторные флюктуации.

Антагонисты дофаминовых рецепторов (нейролептики) влияют на избыточную дофаминергическую активность путём блокирования постсинаптических дофаминовых рецепторов. Препараты широко используют для лечения различных проявлений ГКС: блефароспазма, параспазма, баллизма, атетоза, тиков, хореи, торсионной дистонии и спастической кривошеи. Наиболее часто назначают галоперидол (орап, лепонекс, сульпирид), начиная с дозы 0,25 мг два раза в сутки, постепенно увеличивая дозу до 1,5 мг, разделённых на три приёма. К побочным эффектам препаратов относят признаки синдрома паркинсонизма (брадикинезия, мышечная ригидность), острые дистонические реакции, вегетативные нарушения. В тяжёлых случаях возможен злокачественный нейролептический синдром.

Препараты вальпроевой кислоты оказывают влияние на ГКС путём воздействия на обмен тормозного медиатора гамма-аминомасляной кислоты. Из препаратов этой группы применяют производные натриевой и кальциевой солей вальпроевой кислоты (орфирил, конвулекс, конвульсофин). Наиболее

современным производным вальпроевой кислоты является депакин, который выпускается в дозах 300 и 500 (хроно) мг. Суточная доза препарата обычно составляет 300-1000 мг. Депакин оказывает положительное влияние на миоклонии, миоритмии, тики, лицевой гемиспазм, параспазм, миоклонус-эпилепсию и кожевниковскую эпилепсию. К числу редких побочных эффектов препарата относят тошноту, диарею, возможна тромбоцитопения.

Бензодиазепины обладают противосудорожной, миорелаксирующей и анксиолитической активностью. К их числу относятся феназепам (диазепам, нозепам) и производные, в частности клоназепам (антелепсин, ривотрил). Показаниями к их назначению являются тики, миоклонии, хорей, динамический тремор, параспазм, спастическая кривошея. Дозировка подбирается индивидуально и составляет максимально 4-6 мг/сут. В случаях недостаточного эффекта возможно сочетание бензодиазепинов с анаприлином (40 мг/сут), баклофеном (50 мг/сут) или нейролептиками. Побочные эффекты бензодиазепинов - головокружение, сонливость, замедление реакции, возможно привыкание.

Ноотропы - препараты выбора ГАМКергические средства - пантокальцин, пикамилон, фенибут и др. [29, 31, 49, 50].

В комплекс лечения больных с ГКС целесообразно включать психотерапию, иглотерапию, озокеритовые аппликации, обучение приёмам постизометрической релаксации. Одним из современных методов лечения является применение производных ботулотоксина (ботокс, диспорт), вызывающих местную химическую денервацию. Препараты вводятся в поражённые мышцы при блефароспазме, лицевом гемиспазме, спастической кривошее [72].

Хирургическое лечение (стереотаксическую таламо- и паллидотомию) проводят в медикаментозно резистентных случаях тремора, торсионной дистонии и при генерализованном тике. При лицевом гемиспазме выполняется нейрохирургическое выделение корешка лицевого нерва от ветвей базилярной артерии.

Несмотря на то, что диагностика и лечение ГКС является сложной задачей, её своевременное решение улучшает качество жизни у больных с этой патологией.

Ярким примером гиперкинезов преимущественно стволового уровня являются тики.

Тиковые гиперкинезы, являются одной из актуальных проблем детской невропатологии, так как встречаются у 4,8-6% детского населения. Причём, среди них, удельный вес занимают хронические моторные тики и синдром Туретта [51, 58, 83, 104, 110, 111]. Тики у детей до 50% случаев сопровождаются синдромом дефицита внимания и гиперактивности, который также требует коррекции, так как препятствует обучению и социальной адаптации [15, 17, 32, 66, 89, 108].

Тики представляют собой быстрое, "отрывистое", повторяющееся движение в отдельных группах мышц в результате краткой одновременной активации агонистов и антагонистов. Моторные тики по структуре гиперкинеза разделяют на простые и сложные, по локализации - на генерализованные и фокальные (в мышцах лица, головы, конечностей, туловища). Генерализованные сложные тики могут внешне напоминать целенаправленный двигательный акт. Кроме моторных, выделяют и фонические тики: простые - с элементарной вокализацией и сложные, когда больной выкрикивает целые слова, иногда ругательства (копролалия). [30, 31, 88, 90, 103, 110]

Классификация тиков (утверждена МЗ РФ, 2000) G 25.6 Тик - это стереотипный гиперкинез в результате сокращения различных мышц, напоминающий произвольное движение, которое способно распространяться на несколько мышечных групп; со стороны больного возможна его имитация и самоконтроль.

1. Этиология:

- первичные (наследственные) аутосомно-доминантный тип наследования, промежуточный с феноменами аддитивности;
- вторичные, симптоматические, лекарственные (амфетамин, вальпроаты);

- криптогенные (без установленной этиологии или спорадические).

2. Топико-клиническое проявление тиков:

- локальный - в одной мышечной группе (лицевые);
- распространенный - более двух мышечных групп;
- генерализованный в сочетании с вокальными тиками - синдром Туретта F95.2;
- инфантильная доброкачественная форма синдрома Туретта (дополнения от 2005 г.).

3. Тяжесть (подсчет исследователем за 20 минут наблюдения):

- единичные < 10
- серийные > 10 < 30
- статусные > 30.

Общее количество = моторные + вокальные. Выводится соотношение моторные/вокальные для уточнения семиотики гиперкинезов.

4. Течение:

- транзиторное - полная обратимость гиперкинезов, наблюдение за больным в течение 3 лет;
- ремитирующее: снижение до единичных или полный регресс тиков на недели и месяцы;
- стационарное;
- прогрессивное нарастание симптомов, ремиссии отсутствуют, резистентность к препаратам.

5. Стадии:

- дебюта (3-7 лет);
- экспрессии симптомов (8-12 лет), наиболее часто обострения заболевания в виде статусных моторно-вокальных гиперкинезов;
- резидуальная (13-15 лет). Критерии синдрома Туретта DSM-1V

1. Генерализованные моторные, один или более вокальные тики, которые присутствуют в картине заболевания, хотя и не обязательно в одно и то же время.

2. Тики возникают много раз в день (обычно сериями), почти ежедневно или периодами в течение одного года и более.
3. Локализация, количество, частота, сложность и тяжесть тиков меняется.
4. Начало заболевания до 21 года.
5. Симптоматика возникает без связи с интоксикацией психоактивными веществами или в результате известных болезней нервной системы, таких как хорея Гентингтона или вирусный энцефалит.

Мы выделяем группу больных СТ, у которых имеется доброкачественное течение заболевания с полной ремиссией или регрессом гиперкинезов до единичных после 14-15 лет. Для инфантильной доброкачественной формы СТ характерны:

- аутосомно-доминантный тип наследования по мужской линии тиков или «мягкой формы синдрома Туретта»;
- дебют в 5-7 лет, течение заболевания с ремиссиями;
- самоконтроль гиперкинезов;
- отсутствие стойких обсессивно-компульсивных и когнитивных расстройств.

Тикозный статус

- серийные тики в течение суток
- >30-200 за 20 минут
- затрудняют самообслуживание
- не поддаются самоконтролю
- мышечные боли.

В.П.Зыков (1998) впервые предложены клинические критерии тикозного статуса [1998] и описаны критерии наследственного СТ:

- ранний дебют 3-5 лет,
- полиморфизм тиков: ретроколлис, сокращение мышц живота, подпрыгивания и приседания, движения в пальцах рук,
- полиморфизм паратиков и ритуалов,
- статусные тики,

- когнитивные расстройства.

Клинические закономерности тикозных гиперкинезов у детей:

1. Стадийность развития.
2. Возрастная зависимость - у 50% больных регресс симптомов после 14 лет.
3. У детей выделена доброкачественная форма СТ без обсессивно-компульсивных расстройств, которая характеризуется регрессом статусных моторно-вокальных симптомов к подростковому возрасту [17, 18].

Наиболее распространенными гиперкинезами преимущественно подкоркового уровня являются Хорея и Дистония.

Дистония - тип непроизвольного насильственного движения, обусловленного медленным сокращением мышц конечностей, туловища, шеи, лица. Может быть дистальной, проксимальной, генерализованной, односторонней и фокальной. Поражение скорлупы, центромедианного ядра зрительного бугра, вызывает торсионную дистонию, спастическую кривошею, спазмы мускулатуры лица. При поражении стриатум наблюдаются атетоз и тонические формы дистонии. Нарушение взаимодействия хвостатого ядра, скорлупы и моторной коры вызывает хорею и тики; поражение субталамического ядра и его связей с внутренним членником бледного шара - баллизм; нарушение взаимодействия в стволово-мозжечковом "треугольнике" (зубчатые ядра мозжечка - красные ядра - оливы продолговатого мозга) - миоклонии [13, 44, 86, 109].

Торсионная дистония (идиопатическая генерализованная дистония, деформирующая мышечная дистония) передаётся по аутосомно-доминантному и аутосомно-рецессивному типу. Чаще начинается в период полового созревания, но возможно и более позднее начало. На первых этапах может проявляться локальной формой - блефароспазмом, или сегментарной формой - спастической кривошеей. В течении болезни могут быть спонтанные ремиссии. Выделяют два клинических варианта: при гиперкинетически-дистонической форме повышение пластического тонуса непостоянно, усиливается при произвольных движениях, в положении стоя и при ходьбе (особенно

дистония мышц туловища - торсио); дистония уменьшается в положении лежа. При ригидно-гипокинетической форме повышение пластического тонуса, различное в отдельных мышечных группах, приводит к патологическим установкам позы (деформирующая дистония). Ко второй форме примыкает врождённая медленно прогрессирующая дистония, сочетающаяся с признаками паркинсонизма и выраженной флюктуацией симптомов в течение дня (синдром Segawa, юношеский дистонический паркинсонизм) [42, 43, 93].

При ригидно-гипокинетической форме торсионной дистонии применяют ДОФА-содержащие препараты, которые особенно эффективны при юношеском дистоническом паркинсонизме. При гиперкинетически-дистонической форме можно рекомендовать такую последовательность назначения препаратов: 1) холинолитики (тригексифенидил); 2) баклофен; 3) карбамазепин; 4) клоназепам; 5) резерпин, истощающий запасы дофамина в пресинаптических депо; 6) нейролептики - блокаторы дофаминовых рецепторов (галоперидол); 7) комбинация из более эффективных перечисленных средств. Симптоматическая (приобретенная) торсионная дистония обычно бывает проявлением детского церебрального паралича. Фармакотерапевтические подходы те же, что и при торсионной дистонии [13, 46, 93, 106, 108].

Хорея. Хореический гиперкинез представляет собой произвольные насильственные нерегулярные движения, совершающиеся в быстром темпе. Рисунок хореического гиперкинеза определяется числом участвующих в гиперкинезе мышц лица, туловища, конечностей. В то же время эти, подчас сложные, гиперкинезы никогда не складываются в целенаправленные координированные действия, хотя внешне иногда напоминают умышленные гримасничанье, кривляние и нарочистые ужимки [40, 45, 78, 110].

Хорея Гентингтона - прогрессирующее наследственное заболевание нервной системы, передающееся по аутосомно-доминантному типу. Начинается чаще на 4-м десятилетии жизни и медленно прогрессирует. Морфологическим субстратом является атрофия коры лобной и теменной области, базальных узлов (особенно полосатого тела). Биохимическим субстратом явля-

ется снижение уровня ГАМК и синтезирующего ее фермента - глутаматдекарбоксилазы, увеличение содержания дофамина и повышение активности тирозингидроксилазы, а по мере развития болезни - снижение активности холинергических систем. Хореический гиперкинез постепенно становится генерализованным и развёртывается на фоне снижения мышечного тонуса. По мере развития болезни присоединяется деменция, переходящая в дементную эйфорию. При юношеской форме на первый план может выступать акинетико-ригидный синдром, что затрудняет дифференциальную диагностику (торсионная дистония, паркинсонизм, гепатоцеребральная дистрофия) [74, 95, 101, 103]. Для лечения применяют нейролептики, препараты раувольфии, агонисты D2-рецепторов (бромокриптин), а при акинетико-ригидных формах и выраженном тоническом компоненте хороатетоидного гиперкинеза - малые дозы ДОФА-содержащих средств. Для коррекции депрессии назначают трициклические антидепрессанты (но не ингибиторы моноаминоксидазы) [45, 72, 61, 67, 84].

Симптоматические формы хореи (гемихореи)

Наблюдаются при разных заболеваниях, сопровождающихся поражением полосатого тела: ревматизме, системной красной волчанке, дисциркуляторной энцефалопатии, черепно-мозговой травме, энцефалитах, интоксикациях ЦНС, при лечении ДОФА-содержащими средствами и нейролептиками [12, 45, 97, 108].

В качестве самостоятельных форм описаны: врожденная хорея при поражении подкорковых узлов в перинатальном периоде, малая хорея Сиденхема у детей как церебральное осложнение ревматизма, хорея беременных на II или III триместре (токсикоз? нераспознанный ревматизм?) и сенильная хорея [45].

Сенильная хорея возникает в пожилом возрасте на почве дисциркуляторной энцефалопатии. Отличием от хореи Гентингтона является отсутствие данных о наследственном характере заболевания и сведений о неуклонном медленно прогрессирующем нарастании как хореи, так и деменции. Для симп-

томатического лечения хорей применяют бензодиазепиновые препараты (диазепам, клоназепам), препараты вальпроевой кислоты, ГАМКергические средства (баклофен, пантокальцин) [29, 31, 76, 78].

Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика клинического материала

Проводимое лечение у 68 обследованных больных попали под наше наблюдение на фоне предшествующей проводимой терапии. У 45 больных были впервые выявленные гиперкинетические синдромы. Лечение осуществлялось исходя из общих традиционных подходов, включая симптоматическую терапию (седативные препараты растительного происхождения, бензодиазепины в возрастной дозировке), этиологическая - в случае предполагаемого инфекционного фактора, курсы антибиотикотерапии, а также метаболическая терапия (церебролизин, актовегин, пирацетам)

Следует отметить, что использованные стандартные подходы к лечению в 100% случаях были недостаточно эффективными с временным эффектом. Наши наблюдения показали, что основным решающим фактором определяющим динамику гиперкинезов явился возраст, то есть этап перехода из детского в подростковый. Именно в этом отрезке времени наблюдалось выраженная динамичность гиперкинетических синдромов с вероятностью в отдельных случаях ухудшения, в других случаях по мере завершения пубертатного развития улучшения. Поэтому в данной работе при дальнейшем описании полученных данных мы не останавливаемся детально на проводимой терапии, а фиксируем основное внимание на течении болезни. Вопросы подходов к лечению на основании всей совокупности полученных данных по клинике и этиопатогенезу гиперкинетических синдромов излагаются в заключительной главе диссертации.

Исследование основано на результатах обследования 68 подростков в возрасте от 7 до 14 лет, страдающих гиперкинетическими синдромами манифестация которых проявилась после перенесённого инфекционного процесса, такие как лихорадка неясной этиологии, ОРВИ подобный синдром, инфекционный мононуклеоз, госпитализированных, а также получавших лечение в

амбулаторном и стационарном порядке в детском неврологическом отделении клиники СамМИ.

Все дети обследованы методом ИФА и ПЦР на TORCH-инфекцию в лаборатории Областной Скрининг центры мать и детства.

По клиническим признакам гиперкинетических синдромов все обследованные больные были разделены на 3 группы. 1 группу составили 20 больных из них 58,6% мальчиков и 41,4% девочек, страдающих тикозными гиперкинезами, синдромом Туретта. Средний возраст больных составил $10,5 \pm 1,3$ лет. Вторую группу составили 26 больных из них 62,9% мальчика и 37,1% девочек, страдающие хореическими формами гиперкинезов. Средний возраст больных составил $9,6 \pm 1,1$ лет. Третью группу составили 22 пациента из них 55,9% мальчиков и 44,1% девочек страдающие торсионно- дистоническими формами гиперкинезов. Средний возраст больных составил $10,5 \pm 1,3$ лет.

По клиническим признакам гиперкинетических синдромов все больные были разделены по формам: 1 - тикозные гиперкинезы; 2 - хореические типы гиперкинезов; 3 - дистонический тип гиперкинезов.

Таблица 2.1

Распределение обследованных детей в зависимости от пола и клинических форм гиперкинетических синдромов

Клиническая форма гиперкинезов	Пол		Всего
	Мальчики	девочки	
	%	%	%
Тикозные	58,6	41,4	29,6
Хореические	62,9	37,1	35,7
Дистонические	55,9	44,1	34,7
Всего	59,2	40,8	100,0

Анамнез содержал в себе сведения о давности возникновения признаков заболевания, характере течения ГКС, возраст начала, зависимость проявления от психо-эмоционального и инфекционно-воспалительного фактора, частота ГКС, о течении беременности и родов данного пациента (в разговоре с родителями), течение перинатального периода, наличие наследственной отягощённости по данному заболеванию.

При клинической оценке состояния больных помимо уточнения клинической формы и тяжести ГКС для более детальной оценки использовалась количественная шкала на основе модификации 5 бальной шкалы Tourette Syndrome Global Scale (TSGS) предложенная в 1987 году *Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3 d revised edition. Washington: Am Psychiat Ass, 1987; 567. Dsm -111-R*. Пятибальная шкала Tourette' Syndrome Global Scale (TSGS) расценивается в основном для оценки тикозных гиперкинезов, однако в ней соблюден универсальный принцип. Клиническое проявления гиперкинеза анализируются по трём основным признакам:

А - распространение

Б - частота

С - выраженность

Оригинальная шкала выглядит следующим образом

Таблица 2.2

Шкала Tourette' Syndrome Global Scale (TSGS)

Баллы	Показатели
А. Распространение	
1	Локальные тики на лице (моргание)
2	Распространенные тики на лице (несколько движений на лице)
3	Генерализованные тики (лицо, шея, туловище и конечности)
4	Синдром Жиль де ля Туретта (тики с вокализацией)
В. Частота	

1	Редко, не ежедневно
2	Ежедневно, но могут быть дни без тиков
3	Частые. Ежедневно с перерывами между тиками не более часа
4	Почти всегда. Каждый час. Перерывы 5-10 мин.
5	Всегда. Все время без перерыва.
С. Выраженность	
1	Только при эмоциональном напряжении
2	Тики в обычной ситуации

Учитывая, что нами исследованы три группы больных с ГКС (тики, включая синдром Туретта, хореические гиперкинезы, торсионная дистонический тип гиперкинезов), мы решили использовать нашу шкалу для бальной оценки всех трёх групп гиперкинетических синдромов. Для этого нам пришлось несколько модифицировать шкалу. При этом распространённость гиперкинеза мы анализировали по трем градациям:

- А - локальные
- Б - распространенные
- В - генерализованные.

Частоту гиперкинезов анализировали также как и в оригинальной (редко, не ежедневно мы изменили на редко только при движениях и волнении. Из пункта 4 мы убрали фразу «перерывы 5-10 мин».

Пункт выраженность видоизменен следующим образом:

- гиперкинезы не препятствуют повседневной двигательной активности;
- гиперкинезы препятствуют повседневной двигательной активности;

При этом каждый пункт по каждой графе оценивался по условной 5-ти бальной шкале.

Каждый пациент по данной модифицированной нами шкале оценки гиперкинезов анализировался исходя из суммы баллов по всем трём графам данного теста.

При колебании балльной выраженности степени тяжести ГКС в пределах ± 3 балла от исходного трактовалось как без динамики, при регрессе степени тяжести более чем на 3 балла трактовалось как улучшение, увеличение более чем на 3 балла - как ухудшение.

Таблица 2.3

Модифицированная шкала оценки тяжести двигательных расстройств при различных гиперкинетических синдромах

	Признаки	баллы
А. Распространенность ГК		
1.	Локальные ГК на лице (моргание, короткое сведение одной конечности)	1
2.	Распространенные ГК (несколько движений в разных частях тела)	2
3.	Генерализованные ГК (вовлечение многих частей тела: лицо, плечо, шея, туловище, конечности)	3
Б. Частота ГК		
1.	Редкие ГК, возникающие при движениях и/или волнении	1
2.	Ежедневные ГК, но могут быть отдельные дни без ГК	2
3.	Частые, ежедневные ГК, с перерывами между ГК не более часа	3
4.	ГК почти всегда (каждый час)	4
5.	ГК наблюдаются всегда, все время без перерыва	5
С. Выраженность двигательного дефекта		
1.	Гиперкинезы не препятствуют повседневной двигательной активности	2
2.	Гиперкинезы препятствуют повседневной двигательной активности	4

Каждый пациент обследовался по данной модифицированной нами шкале оценки тяжести гиперкинезов и анализировался исходя из суммы баллов по всем трем графам данного теста.

Критерии оценки;

Тяжесть двигательного дефекта от 3-5 баллов - легкая степень

от 6-10 баллов - средняя степень от 11-15 баллов - тяжелая степень

2.2. Методы исследования

Диагноз устанавливался после тщательного сбора анамнеза, на основании характерной клинической картины заболевания, лабораторного исследования, МРТ и специальных методов исследования. Клинико- неврологическое обследование включало сбор жалоб и детального анамнеза заболевания в ходе опроса детей и подростков, их родителей, анализа медицинских карт амбулаторного и стационарного больного; неврологический осмотр; при необходимости параклинические методы исследования (рентгенологические, доплерографические). Клинические методы исследования включали исследование крови и СМЖ по методу ИФА и ПЦР. Традиционный неврологический осмотр дополняли исследованием координаторной сферы. Исследование включало оценку ходьбы по линии на пятках, носках, приставными шагами вперед, назад, удерживание равновесия в позе Ромберга, а также стоя на одной ноге; задания на последовательные движения конечностей (покачивание стопы с пятки на носок, постукивание стопой о пол, пронация-супинация кисти, хлопки по колену и др.). Фиксировали отступления от линии во время ходьбы, тенденции к падению, время выполнения серии из 20 движений, гиперметрию, дизритмию, синкинезию. Обследование детей с гиперкинезами дополняли проведением функциональных проб для оценки экстрапирамидной дисфункции (проба "10 морганий", выявляющая "гиперкинетическую готовность" мышц верхнего века и круговой мышцы глаза; проба "10 сгибаний и разгибаний пальцев кистей рук" для изучения дисфункции верхних конеч-

ностей) Диагноз заболевания устанавливали на основе клинической классификации тиков и критериев DSM-IV.

Для комплексного обследования пациентов были также использованы следующие методы.

2.2.1. Исследования вегетативного тонуса

Наличие, стойкость СВД и его семиологические особенности оценивались при помощи стандартизированной схемы, разработанной Российским научно-методическим центром вегетативной патологии под руководством проф. А.М.Вейна. Схема заполняется исследующим вопросник, содержащий 11 пунктов, заполняется ответами на вопросы положительно или отрицательно соответственно. Схема, состоящая из 13 пунктов, заполняется аналогично. Затем оценивались как качественная, так и количественная характеристики выраженности СВД.

Состояние вегетативной нервной системы исследовалось при помощи таблицы Гийома-Вейна, согласно которой оценивалось состояние вегетативного тонуса. Вегетативная реактивность определялась при проведении пробы Даныни-Ашнера, вегетативное обеспечение деятельности оценивалось в ходе орто-клиностатической пробы.

Исследовались вегетативные показатели, исходя из которых оценивался исходный вегетативный тонус в различных функциональных системах по таблице Гийома-Вейна. Из данной таблицы мы отобрали 51 интегративный показатель, критерием явилась наибольшая их информативность. Вычислялась сумма симпатических и парасимпатических показателей, затем производился расчёт вероятности процента преобладания симпатических и парасимпатических проявлений математическим методом.

Вегетативная реактивность исследовалась при помощи пробы Даныни-Ашнера (глазо-сердечный рефлекс). Больному после 15 минут нахождения в горизонтальном положении подсчитывали ЧСС (исходный фон), затем

подушечками пальцев обеих рук надавливали на глазные впадины и это расценивалось как парасимпатическая направленность вегетативной реактивности, а слабое замедление или его отсутствие как симпатическая направленность вегетативной реактивности.

Исследование вегетативного обеспечения деятельности проводилось при помощи орто-клино-статической пробы. Больному, находившемуся в горизонтальном положении, измеряли ЧСС и АД. Затем, обследуемый самостоятельно медленно принимал вертикальное положение. Находившемуся рядом с кроватью больному сразу же измерялись ЧСС и АД (те же процедуры проводились с интервалами в 3-5 минут). Больной вновь ложился на кровать и в горизонтальном положении ему вновь измерялись ЧСС и АД (повторное измерение проводилось через 3 минуты).

Данная проба трактовалась по общепринятой методике. Нормальная реакция: при вставании - кратковременный подъём систолического давления до 20 мм.рт.ст., в меньшей степени диастолического и преходящее увеличение ЧСС до 30 в 1 минуту. В вертикальном положении систолическое давление может понижаться на 15 мм.рт.ст., диастолическое может оставаться неизменным, ЧСС может увеличиться до 40 в мин против исходного. После возвращения в исходное положение АД и ЧСС должны прийти к исходному уровню. Нарушение вегетативного обеспечения деятельности проявляется признаками: а) подъем систолического давления более чем на 20 мм.рт.ст., диастолическое давление при этом повышается или остаётся на прежнем уровне. Увеличение ЧСС при вставании более чем на 30 в минуту говорит об избыточном вегетативном обеспечении, падение систолического давления более чем на 10-15 мм.рт.ст., непосредственно после вставания, диастолическое давление может одновременно повышаться или понижаться.

2.2.2. Нейрофизиологические методы исследования

Фоновые ЭЭГ исследования больным проводились на 32-канальном цифровом электроэнцефалографе «MEDELEC». Для исследования на голову больного надевался шлем с установленными электродами. Схема наложения электродов соответствовала Международной схеме 10/20 в модификации Юнга (Yung, 1953, цит. по Зенкову Л.Р., Ронкину М.А., 1991). Индифферентные электроды накладывались на мочки ушей. ЭЭГ кривые оценивались визуально и классифицировались соответственно типам ЭЭГ, выделяемым Е.А.Жирмунской и В.С.Лосевым.

Оценка состояния неспецифических систем мозга проводилась путём вычисления альфа-индекса, анализа средней амплитуда альфа ритма, частотно-амплитудных характеристик и индекса медленно-волновой активности (ИМА) - количество медленно-волновых комплексов на аналогичном отрезке. Пароксизмальные элементы представлены в виде острых волн, пиков, комплексов пик - волна, острая волна - медленная волна, билатеральносинхронные пароксизмы медленных волн, билатерально-синхронные пароксизмы острых волн. Запись проводилась в динамике в течение 2-х лет (каждые 6 месяцев).

2.2.3. Клинико-нейровизуализационные методы исследования больных

Метод МРТ. Для МРТ исследования головного мозга применяют поверхностную радиочастотную катушку (головную). Обследование производили по традиционной методике. Пациент находится в положении лежа на спине с вытянутыми вдоль туловища руками. Предварительная подготовка, премедикация и использование дополнительных контрастных средств не требуется. Световой маркер устанавливается на область переносицы:

- методика SE для получения T2 - взвешенных изображений (TR=2200 мс, TE=80 мс) С поперечной ориентацией срезов томографии;

- методика SE для получения T1 - взвешенных изображений (TR=500 мс, TE=15 мс) с сагиттальной ориентацией томографических срезов. При необходимости выполняются фронтальные срезы. Толщина срезов 5-6 мм, расстояние между срезами 1 мм.

На МРТ головного мозга, выполненных в аксиальной (T2-взвешенные изображения) и сагиттальных плоскостях (T1-взвешенные изображения), визуализировались все отделы спинного мозга, мост, ножки мозга, мозолистое тело, зрительный бугор, гипофиз и область турецкого седла, базальные ядра, наружная и внутренняя капсулы, ликворопроводящая система - боковые желудочки, III и IV желудочки, субарахноидальное пространство, цистерны мозга.

Во всех случаях удавалось чётко дифференцировать серое и белое вещество головного мозга, причём это лучше отображалось на T2 взвешенных изображениях. Аксиальная плоскость наиболее информативна для визуализации тел, передних и задних рогов боковых желудочков, таламуса, области базальных ядер, наружной и внутренней капсул. Сагиттальное сечение позволило более точно судить о состоянии селиарной области, гипофиза, мозжечка, ликворопроводящей системы. МРТ исследование было проведено 89 больным для выявления очагов органического поражения головного мозга (очагов перинатального поражения, дисэмбриогенеза и т.д.).

2.2.4. Серологические методы исследования

ПЦР. Основным методом генодиагностики, используемым при обследовании больных является полимеразная цепная реакция - ПЦР и её модификации [82].

В основе метода ПЦР лежит комплементарное достраивание участка геномной ДНК или РНК возбудителя, осуществляемое *in vitro* с помощью фермента термостабильной ДНК - полимеразы. Специфичность метода определяется уникальностью генетического материала выявляемых инфекцион-

ных агентов, к которому подобраны олигонуклеотидные праймеры, участвующие в процессе амплификации.

ПЦР - анализ клинического образца включает в себя три основных этапа: переподготовка, амплификация и регистрация результатов.

К 100 мкл физиологического раствора, содержащего клинический материал в пробирке 1,5 мл или к осадку мочи добавляли 300 мкл лизирующего раствора и 10 мкл суспензии сорбента. Пробы инкубировали в течение 10 минут при комнатной температуре, центрифугировали в течение 15 сек на микроцентрифуге при 8-12 тыс об/мин в течение 15 сек. Супернатант отбрасывали. К осадку добавляли 100 мкл промывочного раствора. Сорбент осаждали центрифугированием, супернатант отбрасывали. Процедуру отмывки повторяли 2 раза. Пробирки помещали в термостат и подсушивали пробы 5 мин при температуре 45-55°C. В пробирки с сорбентом добавляли 50 мкл TE буфера и инкубировали 5 минут при 45-55°C. Пробирки центрифугировали, водную фазу использовали в качестве исследуемого образца ДНК для постановки реакции амплификации.

Далее в чистые 1,5 мл полипропиленовые пробирки вносили по 3 мкл носителя (т-РНК) и 450 мкл денатурирующего раствора. Добавляли 100 мкл клеточной массы крови. Инкубировали при комнатной температуре 10 мин. После центрифугирования в течение 15 сек при 12 тыс об/мин добавляли 100 мкл хлороформа. После очередного центрифугирования переносили 300 мкл верхней водной фазы в чистую полипропиленовую пробирку, содержащую 300 мкл изопропилового спирта. После центрифугирования образовался полупрозрачный рыхлый осадок. Супернатант удаляли, оставляя на дне пробирки около 20 мкл жидкости. Добавляли 1 мл промывочного раствора, центрифугировали 5 минут при 12 тыс об/мин, удаляли супернатант. Осадок подсушивали 20-30 мин при комнатной температуре. Добавляли 30 мкл деионизированной воды, инкубировали 10 минут при комнатной температуре. Раствор очищенной ДНК использовали на следующих этапах. Проведение амплификации.

Из компонентов набора для амплификации готовили смесь реагентов из расчета на 1 пробу 17,5 мкл разбавителя, 2,5 мкл реакционной смеси, 0,2 мкл Taq-полимеразы. Добавляли по 25 мкл капле минерального масла. Вносили 5 мкл образца из обработанной анализируемой пробы под слой масла. В пробирки для положительных контрольных образцов вносили по 5 мкл положительного контрольного образца ДНК, а в пробирку для отрицательного контрольного образца - 5 мкл разбавителя из состава набора.

Переносили пробирки в прогретый до температуры +94°C программируемый термостат (амплификатор) и проводили амплификацию по программе:

93°C..... 30 сек

93°C.... 10 сек |

68°C.... 20 сек | 40 циклов

72°C.... 20 сек |

72°C.. 1 мин

Детекцию продуктов амплификации проводили методом горизонтального электрофореза в агарозном геле, окрашенном бромистым этидием. Фрагменты анализируемой ДНК проявлялись в виде светящихся оранжево-красных полос при облучении УФ - излучением с длиной волны 310 нм. Положительный контроль и положительные пробы выявлялись в виде 2 полос (ПК) 388 п.н. и (ВК) 800 п.н. Отрицательный контроль и отрицательные пробы в виде 1 полосы ВК (800 п.н.). TECHNE TC-512 (Великобритания)

Иммуноферментный анализ (ИФА), проводимый на диагностическом аппарате «Labsistem Multiscan EX» (Финляндия) позволял определять антитела в крови [13]. На первой стадии анализа, исследуемые и контрольные образцы инкубируют в лунках планшета с иммобилизованными антигеном возбудителя (ЦМВ, ВПГ, токсоплазмоз). Антитела к возбудителю связываются с иммобилизованным антигеном. Несвязавшийся материал удаляют отмывкой. После промывания и аспирации несвязанного материала добавлялся иммуноглобулин (IgG, IgM), конъюгированный с пероксидазой хрена,

что приводило к реакции иммуноглобулина с комплексом антиген-антитело. Ферментный конъюгат аспирировался, шарики промывались, затем добавлялся предварительно приготовленный раствор OPD (о-фенилен-диамин 2HCL) с 0,02% перекисью водорода. После инкубации образовывался желто-оранжевый цвет, интенсивность которого была пропорциональна количеству антител к возбудителю. Ферментную реакцию останавливали добавлением серной кислоты. Оптическую плотность полученного материала определяли на спектрофотометре «Мультискан» (Финляндия) при длине волны 450 нм с программным обеспечением (модули А, В, Y) по определению специфического вида инфекции к ЦМВ, ВПГ, токсоплазмозу специфические IgG - и IgM-антитела определяли с помощью иммуноферментной тест-системы фирмы «Вектор-Бест» (Россия).

Также в своих исследованиях мы использовали метод парных сывороток, при котором определяются специфические IgG и IgM с помощью ИФА метода. Принцип метода заключается в том, что производится двухкратный забор крови у пациента в течение 10-14 дней. После этого эти 2 образца одновременно в одинаковых условиях исследуются на наличие специфических антител с помощью ИФА. Нарастание или снижение титров специфических иммуноглобулинов класса IgM и IgG дает возможность сделать соответствующий вывод и поставить диагноз.

2.3. Статистическая обработка результатов исследования

Полученные при исследовании данные подвергли статистической обработке на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2003, включая использование встроенных функций статистической обработки. Использовались методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя (M), среднего квадратического отклонения (a), стандартной ошибки среднего (т), относительных величин (частота,

%), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялось по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий (F - критерий Фишера). За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $P < 0,05$.

Глава 3. КЛИНИКА И ТЕЧЕНИЕ ГИПЕРКИНЕТИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ

3.1. Клинико-неврологическая семиология ГКС и возрастная клиническая динамика разных форм гиперкинетических синдромов.

Гиперкинетические синдромы относятся к числу наиболее распространённых неврологических расстройств детского и подросткового периода и являются причиной психической и физической дезадаптации ребёнка в дошкольном и школьном возрастных периодах. Именно в этот период происходит нейроэндокринная и психофизиологическая перестройка организма, меняется «вегетативный портрет», наблюдаются значительные изменения в иммунном статусе. Всё это в сочетании с воздействием некоторых других факторов может способствовать развитию и прогрессированию экстрапирамидных расстройств.

Особенностью ГКС является флюктуация двигательных расстройств под воздействием определённых факторов, например, психо-эмоциональное влияние, двигательная активность больного, влияние состояния сна и бодрствования, рефлекторная инициация внешним воздействием и т.д. Кроме этого необходимо отметить роль возрастного фактора и полового деморфизма на развитие и течение определённых типов экстрапирамидных двигательных расстройств, особенно при переходе от одной возрастной группы в другую. Это указывает на неоднородность структурно-функциональных экстрапирамидных расстройств в различных возрастных группах и у пациентов разного пола. Таким образом, глубокий клинический анализ симптомов заболевания, сопоставление их в возрастном и половом аспекте, может являться ключом разгадки определённых моментов патогенеза экстрапирамидных двигательных расстройств и подбора правильной патогенетической терапии.

Известно, что в большинстве случаев гиперкинетические синдромы отличаются доброкачественным течением и имеют тенденцию к самостоя-

тельному регрессу, однако немало ситуаций, когда они сопровождают больного всю его жизнь и могут обусловить тяжёлый двигательный дефект, нередко оказывающийся причиной инвалидизации.

Таблица 3.1

Характеристика неврологического статуса при гиперкинетических синдромах

Неврологические симптомы и синдромы	Тики	Дистония	Хорея	P1-2	P1-3	P2-3
Цефалгия	62,1±9,0	42,9±8,4	58,8±8,4	>0,05	>0,05	>0,05
Астения	82,7±8,0	71,4±7,6	44,1±8,5	>0,05	<0,01	<0,05
Патология краниальных нервов	51,7±9,3	34,3±8,0	29,4±7,8	>0,05	>0,05	>0,05
Пирамидная симптоматика	0	34,3±8,0	29,4±7,8	<0,001	<0,001	>0,05
Дискоординаторные нарушения	-	31,4±7,8	26,5±7,8	<0,001	<0,001	>0,05
Патология чувствительной сферы	34,5±8,8	28,6±7,6	5,9±4,0	>0,05	<0,01	<0,01
Школьная успеваемость:						
- хорошая	89,7±5,7	65,7±8,0	58,8±8,4	<0,05	<0,01	>0,05
- снижена	10,3±5,7	31,4±7,8	44,1±8,5	<0,05	<0,01	0,01

В таблице 3.1 представлены объективные и субъективные симптомы в обследованных группах больных с гиперкинезами. Такие субъективные проявления как цефалгия, астенический синдром, быстрая утомляемость, вялость, слабость встречались с высокой частотой во всех 3-х группах обследованных больных независимо от клинической формы гиперкинеза. Что касается органической неврологической симптоматики, то она в целом встречалась

по группам реже и структура ее различалась. Как видно из таблицы представленность её в целом несколько преобладала при тикозных гиперкинезах и дистонии. В частности можно отметить наличие патологии краниальных нервов, чаще это была недостаточность VII пары по центральному типу, а также асимметрия зрачковых рефлексов. Эти симптомы достоверно чаще выявлялись в группе больных с тиками. В группе больных с дистонией отмечено достоверное преобладание нарушений в чувствительной сфере (парестезии, участки сегментарной гипестезии) по сравнению с пациентами с хореическими формами гиперкинезов.

К качестве примера мы приводим случай заболевания с синдромом Жоржа Жиль де ля Туретта, больного К. 14 лет.

Больной предъявлял жалобы на непроизвольные движения тикозного характера неритмичные, стереотипные, локализующиеся в одних и тех же группах мышц, возникающие много раз в течении дня, обычно приступообразно, каждый день. Кроме этого у больного наблюдались вокальные тики, копролалия. Заболел после острого респираторного заболевания, перенесённого на «ногах», несколько дней отмечался подъём температуры, участились частые моргания глазами, постепенно переходившее в сильные зажмуривания, подёргивания плечами, резкое сгибание головы и шмыганье носом. Со слов родителей контакт с домашними животными (во дворе обитает кошка).

В соматическом статусе отклонения от возрастной нормы не выявлены. Кожные покровы чистые, лимфоузлы увеличены, в лёгких везикулярное дыхание, сердце тоны ясные, ритмичные АД 110/70, Ps 76 уд. в мин. Живот мягкий, безболезненный, печень и селезёнка не увеличены. Стул в норме.

В неврологическом статусе тонус мышц был снижен как на руках, так и на ногах. Сухожильные рефлексы на руках вызываются, на ногах повышены. Брюшные рефлексы живые. Патологические стопные рефлексы не выявлены. Имелись симптомы вегетативной дисфункции симпатической направленности (ознобopodobный тремор, гипервентиляционный синдром, белый

дермографизм), в эмоциональном статусе - склонность к паническим расстройствам.

Осмотр инфекциониста по поводу лихорадки (подъема температуры и увеличенных лимфоузлов).

Лабораторные данные: ОАК-НВ-94 г\л, лейкоц-4,5, СОЭ -19 мм/ч

На ИФА-Токсоплазма *Gondii* IgM - отр; IgG - полож- 2.543

На ПЦР - положительный результат на Токсоплазма *Gondii*

Лечение после обращения к инфекционисту –сумамед по 1 таб. х 1 раз в день 6 дней, доксицилин 1,0 по 1 таб х 2 раза в день в течении 7 дней, циклоферон 2,0 в\м 10 дней. Через месяц после лечения на ИФА токсоплазма *Gondii* IgG - полож. - 4.327. На ПЦР - токсоплазма *Gondii* отрицательный.

Невростатус с улучшением, ЭЭГ выявила дисфункцию срединных структур на фоне общемозговых изменений.

Нами проанализирована школьная успеваемость с учётом школьных оценок у обследованных больных, при этом они были разделены на «отличников и хорошистов», а также детей и подростков, чаще получавших удовлетворительные и неудовлетворительные оценки. Результаты выявили, что по показателям нормальной школьной успеваемости все три группы существенно не отличаются, тогда, как число детей со сниженной школьной успеваемостью достоверно преобладает в группе с хореей и дистонией и минимальна в группе больных с тиками.

У группы больных с тикозными гиперкинезами и синдромом Туретта в эмоциональной сфере преобладали стрессы, и вообще этим детям были свойственны раздражительность, бессонница, плаксивость, быстрая смена настроения, общее двигательное беспокойство, страхи. При обследовании мышечного тонуса, тонус не изменялся.

В группе больных с хореическими гиперкинезами почти у всех детей отмечается наличие инфекционного заболевания либо в анамнезе, либо в качестве сопутствующего, что и подтверждает наши предположения о роли инфекционного фактора в патогенезе хореических гиперкинезов. Наблюдает-

ся явная связь усиления гиперкинетических синдромов после перенесенных инфекционных заболеваний.

Вместе с тем, очевидно, что различные клинические формы гиперкинетических синдромов далеко не однородны в этиопатогенетическом отношении. Клинический полиморфизм гиперкинетических синдромов должен определять и полиморфизм в отношении различных групп факторов риска и возможных этиологических факторов их возникновения. В этом отношении можно выделить по крайней мере следующие этиопатогенетические группы: 1) перинатальные и психогенные факторы; 2) факторы органической церебральной недостаточности; 3) инфекционно-воспалительные факторы.

Исходя из изложенного мы поставили перед собой цель изучить этиопатогенетические особенности гиперкинетических синдромов в подростковом периоде с учётом их клинической формы.

Нами была изучена структура возможных анамнестических факторов риска развития ГКС у детей и подростков.

Полученные результаты представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2

Характеристика факторов риска развития гиперкинетических синдромов по данным анамнеза (%)

Анамнестические факторы	Тики	Дистония	Хорея	P1-2	P1-3	P2-3
Перинатальное неблагополучие	10,3±5,7	28,6±7,6	26,5±7,6	>0,05	>0,05	>0,05
Частые простуды	17,2±7,0	8,6±4,7	82,4±6,5	>0,05	<0,001	<0,001
Хронические очаги инфекции	13,8±6,4	28,6±7,6	82,4±6,5	>0,05	<0,001	<0,001
Ревматизм	6,9±4,7	25,7±7,4	94,1±4,0	<0,05	<0,001	<0,001
Черепно-мозговая травма	51,7±9,3	11,4±5,4	20,6±6,9	<0,001	<0,05	>0,05

Стрессы	86,2±6,4	42,9±8,4	50,0±8,6	<0,001	<0,01	>0,05
---------	----------	----------	----------	--------	-------	-------

Как видно из таблицы 3.2 структура возможных анамнестических факторов риска развития гиперкинетических синдромов при различных клинических формах существенно отличается. В частности такой фактор как перинатальное неблагополучие, которое мы обозначаем наличием в анамнезе родовой травмы или интранатальной интоксикации, преобладает при дистонической форме гиперкинезов и минимален при тиках. Частые простуды и ОРВИ, в том числе и сопровождающиеся обострением хронической соматической патологии, достоверно чаще выявлялись в группе больных с хореическими гиперкинезами. Что касается хронических очаговых инфекций (в основном это был хронический тонзиллит), то здесь также отмечено преобладание данного фактора риска в группе больных, страдающих хореическими гиперкинезами. При хореической форме гиперкинезов также достоверно чаще в анамнезе преобладал ревматизм, в то же время ЧМТ статистически достоверно чаще выявлялась у больных с тикозными гиперкинезами. У этой же группы пациентов в качестве анамнестического фактора риска статистически достоверно превалировал стресс, включая детские и актуальные психогении.

Как было указано в методическом разделе работы продолжительность наблюдений за пациентами с гиперкинетическими синдромами начиная с периода детского до завершения пубертатного развития составляет от 5-ти до 7 лет. В течении этого периода с периодичностью 1-2 раза в месяц больные наблюдались клинически, при необходимости повторялись клинико- лабораторные исследования, а также ЭЭГ.

В результате динамических клинико-неврологических исследований нами было установлено, что у части больных в клиническом отношении выраженность гиперкинетического синдрома не меняется, есть пациенты, у которых с переходом в пубертатный период отмечается улучшение и можно выделить группу с ухудшением в течении гиперкинетического синдрома. Для того чтобы была возможность количественной оценки динамики гиперкинетического синдрома нами была использована модифицированная баллиро-

ванная шкала оценки тяжести двигательных расстройств при различных гиперкинетических синдромах (Tourette' Syndrome Global Scale (TSGS) согласно критериям которой и оценивалась динамика гиперкинетических синдромов. При этом усиление средней бальности выраженности гиперкинеза на 3 балла и выше условно расценивалось как ухудшение, уменьшение выраженности гиперкинеза на 3 балла и ниже расценивалось как улучшение и колебание выраженности гиперкинезов в пределах ± 3 -х баллов расценивалось как отсутствие динамики.

В таблице 3.3 представлены данные по динамике выраженности гиперкинетического синдрома на этапе перехода из детского в подростковый возраст в целом по группе и по каждой группе в отдельности.

Таблица 3.3

Динамика выраженности гиперкинетического синдрома на этапе перехода из детского в подростковый возраст

Динамика ГКС	Все обследо- ванные больные	Тики, син- дром Туретта	ХГК	ТДГК
	%	%	%	%
Без динамики	25,5	17,2	20,0	38,2
С улучшением	40,8	65,5	48,6	11,8
С ухудшением	33,7	17,2	31,4	50,0

Как известно ГКС в детском и подростковом возрасте отличается упорным течением, и часто остаются резистентными к лечению, несмотря на использование арсенала этиотропной, патогенетической, симптоматической терапии. Вместе с тем клинический опыт показывает, что одним из главных факторов определяющих динамику ГКС в детско-подростковом возрасте является время, а если говорить конкретно, то период полового созревания, пубертатная перестройка организма. Как было указано в методической части

работы все обследованные нами больные наблюдались в динамике в течении 5-7 лет, а именно на этапе перехода из детского в подростковый возраст. С учетом этого мы проанализировали динамику степени выраженности ГКС по шкале нашей модификации с учетом критерий определенных в методической части работы, т.е. гиперкинез без клинической динамики-колебание бальной выраженности ГКС в пределах ± 3 балла, ухудшение - увеличение бальной выраженности ГКС более чем на 3 балла, улучшение - регресс степени выраженности ГКС более чем на 3 балла.

Полученные в ходе 5 и 7 летних наблюдений за динамикой ГКС данные представлены в таблице 3.3 из которой видно, что в целом по завершении пубертатного периода имеется тенденция к клиническому улучшению при ГКС в (40,8%), без динамики гиперкинезы остаются примерно у четверти больных и у 1/3 части больных наблюдается нарастание степени тяжести ГКС, в остальных случаях особой возрастной динамики не отмечалось. Вместе с тем как видно из таблицы клиническая динамика ГКС с возрастом меняется при различных клинических формах по разному, наибольший процент улучшения отмечается в группе с ТГК 65,5% и выше средних показателей динамики улучшения при ХГК, наиболее торпидной оказалась динамика в группе с ТД гиперкинезами. В данной группе у половины больных отмечалось нарастание симптоматики, в 38.3% случаев клинической динамики не было.

3.2. Связь особенностей клинической динамики ГКС с функциональным состоянием ВНС

Дальнейшей задачей наших исследований явилось выяснение вопроса о причинах различия в возрастной динамике ГКС. С этой целью нами прежде всего проанализировано влияние пубертатной вегетативной перестройки организма. Полученные данные представлены в таблицах 3.4-3.7.

Усреднённые данные по всем группам представлены в таблице 3.4.

Как видно из таблицы в целом для больных с ухудшением течения ГКС оказалось характерной преобладание вегетативной симпатикотонии.

Таблица 3.4

Вегетативные показатели у здоровых и больных подростков с гиперкинетическими синдромами

Параметры ВНС		Контрольная группа	Без динамики	С улучшением	С ухудшением	P1-2	P1-3	P2-3	
ВТ	Симпатикус	54,3±9,2	63,4+7,5	56,8+9,2	68,3+5,4	>0,05	>0,05	>0,05	
	Парасимпатикус	46,7+12,4	36,6+9,3	43,2+12,4	31,7+10,4	>0,05	>0,05	>0,05	
ВР	ЧСС в покое	84,5	80,7	84,7	83,5				
	Проба	-5,4 (6,4%)	-3,4 (4,2%)	-5,5 (6,4%)	-4,2 (5%)				
ВОД	ЧСС	покой	80,1+0,5	86,2+0,9***	80,1+0,5	78,4+1,0	<0,001	<0,001	>0,05
		ортопроба	+11,4 (14,2%)	+ 12,2 (14,1%)	+11,4 (14,2%)	+17,3 (22%)			
		клинопроба	+5,4 (6,7%)	+5,3 (6,14%)	+6,9 (8,6%)	+9,6 (12,2%)			
	САД	покой	110,5	105,7	109,3	110,5			
		ортопроба	+ 6,9 (6,24%)	+7,9 (7,47 %)	+10,7 (9,7%)	+9,5 (8,59%)			
		клинопроба	-7,7 (6,9%)	+ 10,8 (10,2%)	+6,7 (6,1%)	+3,5 (3,6%)			

Таблица 3.5.

Вегетативные показатели у больных с тикозными гиперкинезами

Клинические формы ГКС	Параметры ВНС		Без динамики	С улучшением	С ухудшением	P1-2	P1-3	P2-3	
	Тики, синдром Туретта	ВТ	Симпатикус	55±14,3	52,7+13,1	65,08+7,44	>0,05	>0,05	>0,05
Парасимпатикус			45±17,5	48,3+12,4	34,92+10,1	>0,05	>0,05	>0,05	
ВР		ЧСС в покое	84,7	83,5	80,7				
		проба	3,4 (4,2%)	-4,2 (5%)	-5,5 (6,4%)				
ВОД		ЧСС	покой	80,1±0,5	78,4+1,0	86,2+0,9	>0,05	<0,001	<0,001
			ортопроба	+11,4 (14,2%)	+12,2 (14,1%)	+17,3 (22%)			
			клинопроба	+9,6 (12,2%)	+6,9 (8,6%)	+5,3 (6,14%)			
		САД	покой	109,3	110,5	105,7			
			ортопроба	+10,7 (9,7%)	+6,9 (6,5%)	+11,5 (10,4%)			
			клинопроба	+6,7 (6,1%)	+3,5 (3,6%)	+10,8 (10,2%)			

Таблица 3.6

Вегетативные показатели у больных с торсионной дистонией

Клинические формы ГКС	Параметры ВНС		Без динамики	С улучшением	С ухудшением	P1-2	P1-3	P2-3	
	Торсионная дистония	ВТ	Симпатикус	55±14,3	52,7+13,1	64,08+7,33	>0,05	>0,05	>0,05
Парасипатикус			45+17,5	48,3+12,4	35,92+10,1	>0,05	>0,05	>0,05	
ВР		ЧСС в покое	80,0±1,04	86,1+1,30	75,1+1,41	<0,001	<0,01	<0,001	
		проба	-4,21 (5,2%)	-5,2 (6%)	-4,5 (5,9 %)				
ВОД		ЧСС	покой	81,2±0,88	78,4+1,0	79,6+1,65	<0,05	>0,05	>0,05
			ортопроба	+9,6 (12,2%)	+17,1 (21%)	+16,1 (20,2%)	-		
			клинопроба	+ 10,4 (12,8%)	+ 17,3 (22%)	+8,3 (10,4%)			
		САД	покой	109,3+2,7	110,5	107,7+2,9			
			ортопроба	+10,7 (9,7%)	+4,3 (3,9%)	+11,5 (10,4%)			
			клинопроба	+6,5 (5,9%)	+3 (27%)	+1,6 (1,4%)			

Таблица 3.7.

Вегетативные показатели у больных с хореическими гиперкинезами

Клинические формы ГКС	Параметры ВНС		Без динамики	С улучшением	С ухудшением	P1-2	P1-3	P2-3	
	VT	Симпатикус							
Хореические гиперкинезы	VT	Симпатикус	65,08±7,44	52,7±13,1	68,3±5,4	>0,05	>0,05	>0,05	
		Парасипатикус	34,92*10,1	48,3±12,4	31,7±10,7	>0,05	>0,05	>0,05	
	BP	ЧСС в покое	71,5±1,41	80,7±1,13	83,13±1,04	<0,001	<0,001	>0,05	
		проба	-6,5 (9%)	-6,4 (7,9%)	-4,9 (5,8%)	-	-	-	
	ВОД	ЧСС	покой	77,3±1,02	78,7±1,3	81,4±0,88	>0,05	<0,01	>0,05
			ортопроба	+7,7 (9,9%)	+18,9 (24%)	+16,7 (20%)	-	-	-
			клинопроба	+10,7 (13,8%)	+10,2 (12,5%)	8,8 (11,1%)	-	-	-
		АД	покой	100±1.0	104,3±3,2	109,3±2,7	-	-	-
			ортопроба	+6 (6%)	+10,0 (9,5%)	+10,7 (9,7%)	-	-	-
			клинопроба	+19 (19%)	+3,4 (3,2%)	+7,3 (6,6%)	-	-	-

Для пациентов с ухудшением течения заболевания оказалась характерна тенденция к большей выраженности парасимпатической направленности вегетативной реактивности с достоверными различиями по сравнению с группой больных, у которых в клинической динамике не отмечалось. Со стороны ВОД установлено, что в случае ухудшения заболевания имеет место явная тенденция к избыточному ВОД. В группе больных с ухудшением течения заболевания сдвиги со стороны ЧСС как в орто и клинопробе имели достоверное отличие по сравнению с группой больных без клинической динамики.

Тоже касается и динамики со стороны САД, в частности в группе с ухудшением течения заболевания выявлена тенденция к более выраженной динамике в ортопробе с достоверными различиями между группами больных с улучшением и ухудшением и более торпидная динамика со стороны САД в клинопробе также с достоверными различиями между подгруппами больных с ухудшением с одной стороны и с улучшением или без динамики с другой.

В таблицах 3.5-3.7 приведены результаты исследования динамики вегетативных показателей в различных клинических группах больных с ГКС. Результаты исследований показывают, что однозначно при всех формах ГКС также как и в усреднённой группе в целом ухудшение течения ГКС с возрастом связано с симпатической направленностью вегетативного тонуса вегетативной симпатикотонией, избыточностью ВОД в ортоклиностатической пробе по параметрам ЧСС и САД и преобладанием парасимпатической направленности вегетативной реактивности в пробе Даньини-Ашнера. Как видно из таблицы 3.5 внутри группы с ТГК т.е. в той группе где возрастная динамика ГКС была относительно благополучной по сравнению с двумя другими группами улучшения течения болезни сопровождалось сбалансированностью ВТ, нормализацией ВР и приближением показателей ВОД как в орто, так и в клиностатической пробе к данным контрольной группы. При этом почти по всем вегетативным показателям группа больных с улучшением течения заболевания достоверно отличается от группы больных с ухудшением и группой

пациентов у которых отчётливой динамики со стороны вегетативных показателей не было.

В следующей группе больных таблица 3.6 с ТД, т.е. в группе где клиническая возрастная динамика была наименее выражена улучшение течения болезни также характеризуется выравниванием баланса ВТ и максимальным приближением показателей ВР к данным контрольной группы. Вместе с тем в данной подгруппе можно отметить сохранившиеся признаки избыточности ВОД в сравнении с данными контрольной группы, что можно расценивать как отклонение от общей тенденции. Возможно, клинически это ассоциируется более упорным течением ГКС торсионно-дистонического характера и часто наблюдаемыми необъяснимыми эпизодами обострения болезни, иными словами в группе больных с ТД имеет место отклонение от прямолинейной тенденции к нормализации вегетативных показателей в целом по группам больных с клиническим улучшением.

Наконец таблица 3.7 динамика вегетативных показателей в группе больных с ХГК. Как было указано выше, данная группа по характеру клинической динамики занимала промежуточное положение, т.е. в целом процент больных с ухудшением и улучшением заметно не отличается от средних показателей.

Приведённые в таблице результаты свидетельствуют о том, что и в этой группе клиническое улучшение достоверно ассоциирует с восстановлением баланса ВТ и ВР. Но вместе с тем эти данные также как в группе больных с ТД гиперкинезом диссоциируются с показателями ВОД, а именно независимо от клинической динамики имеет место тенденция к избыточности ВОД, хотя межгрупповые сравнения показывают, что общая тенденция к большей избыточности ВОД присутствует в подгруппе с ухудшением течения болезни.

Таким образом, результаты оценки ВНС при ГКС свидетельствуют о том, что возрастная динамика заболевания и её отличия при разных клинических формах ГКС связана с особенностями вегетативной перестройки в пу-

бертатном возрасте. В целом клиническое улучшение ассоциируется тенденцией к нормализации вегетативных показателей. Вместе с тем в группе больных с ТГК эта динамика имеет диссоциированный характер, а именно клиническое улучшение коррелируется тенденцией к восстановлению ВТ и ВР, однако ВОД остается избыточным даже в группе больных с клиническим улучшением (хотя в этих подгруппах в целом прослеживается положительная тенденция). Если обратиться к особенностям клиники ТДГК или ХГК, то бросается в глаза в первую очередь усиление гиперкинеза в состоянии активной деятельности, при движении, ходьбе и т.д., а это в свою очередь требует повышенного вегетативного обеспечения. Поэтому полученные нами данные по этим двум группам больных представляются вполне объяснимыми и согласуются с особенностями клиники.

Глава 4. РОЛЬ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ, НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫХ ФАКТОРОВ В ГЕНЕЗЕ ГКС ПУБЕРТАТНОГО ПЕРИОДА

4.1. Результаты ЭЭГ исследований

Совершенно очевидно, то, что если для постановки клинического диагноза при гиперкинетических синдромах (ГКС), достаточно правильного распознавания типа двигательного расстройства, то для постановки их этиологических и патогенетических моментов, определение которых зачастую бывает сложным, могут пролить свет только лабораторные и инструментальные методы исследования. Учитывая это обстоятельство, в целях анализа этиологии и патогенеза ГКС, мы провели тщательное исследование головного мозга как в функциональном плане, с применением электроэнцефалографии (ЭЭГ).

С самого начала планирования данного раздела исследования, мы не имели сомнения о том, что не обнаружим каких либо специфических ЭЭГ паттернов гиперкинезов. В связи, с чем наш акцент был смещён в сторону суммарного анализа ЭЭГ, и уточнения общих электрофизиологических тенденций при различных формах ГКС, которые естественно не выявляются при анализе отдельных случаев.

Электроэнцефалографическое (ЭЭГ) исследование было проведено всем 68 больным, включённым в группы исследования и 25 здоровым лицам - добровольцам, соответствующего возраста, составивших группу контроля.

ЭЭГ производилась на 32 канальном компьютерном электроэнцефалографе фирмы «MEDELEC» в режимах моно и биполярных регистрации биопотенциалов мозга. Производились фоновые записи ЭЭГ при открытых глазах, при закрытых глазах, ЭЭГ с гипервентиляционной пробой, умственной нагрузкой и с фотостимуляцией. Полученные результаты подвергались визуально-качественному, и количественному анализу с применением специ-

альной компьютерной программы для цифрового анализа и пространственного картирования потенциалов мозга.

Нередко при процессе записи ЭЭГ мы сталкивались с определенными затруднениями, обусловленными двигательными помехами. В таких случаях, для достижения максимальной чистоты регистрации результатов, в процессе визуального анализа, мышечные артефакты были удалены из записи.

Первичная запись ЭЭГ производилась после первого же осмотра больных, или же спустя 2-4 дня. Основным требованием для проведения первичного ЭЭГ обследования было исключение приема каких-либо лекарственных средств, обладающих свойствами влияния на функциональное состояние головного мозга, в частности, это нейролептики, транквилизаторы, антидепрессанты, противосудорожные препараты, ноотропы, снотворные средства и т.д.

Последующие записи ЭЭГ производились на фоне лечения больных лекарственными средствами, при этом производился сравнительный анализ с предыдущей записью в группах с прогрессирующим течением, с улучшением и прекращением гиперкинезов при переходе в подростковый период.

Как видно из полученных данных (табл. 4.1) во всех группах больных по сравнению с группой контроля значительно ниже нормальных I и II типов и преобладают патологические IV и V типы, таковых в контрольной группе не было. Эти предварительные данные свидетельствуют о наличии не только функциональных, но и органических изменений мозга, которые протекают частично клинически, а частично свидетельствуют о субклинических проявлениях.

Таблица 4.1

**Тип ЭЭГ при различных гиперкинетических синдромах
(по Жирмунской Е. А)**

Типы ЭЭГ	Клинические формы ГКС			
	Тики, синдром Туретта	Хореические гиперкинезы	Торсионная дистония	Группа контроля
I	31,0±8,6*	28,6±7,6*	8,8±4,9*	76,0±8,5
II	20,7±7,5	11,4±5,4	23,5±7,3	8,0±5,4
III	24,1±7,9	28,6±7,6	17,6±6,5	16,0±7,3
IV	13,8±6,4*	20,0±6,8*	14,7±6,1*	0
V	10,3±5,7	11,4±5,4*	35,3±8,2*	0

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - $P < 0,05$)

В последующих таблицах 4.2-4.7 ЭЭГ данные представлены с учетом частотно-амплитудных характеристик фоновой ЭЭГ и ЭЭГ при умственной нагрузке. В качестве умственной нагрузки нами была использована проба с вычитанием из 100 по семь с каждого последующего результата. Длительность пробы 1 мин. Анализировались частотно-амплитудные характеристики в течение 1 минуты ЭЭГ записи покоя и ЭЭГ записи при умственной нагрузке.

Как видно из таблицы 4.2 в целом частотно-амплитудная характеристика ЭЭГ у больных с ГКС существенно отличается от данных здоровых подростков из контрольной группы.

Прежде всего, обращает внимание более выраженная синхронизация альфа ритма с достоверно высоким значением индекса альфа активности в покое. Выявлены отличия и по реактивности альфа ритма. В частности, как видно из таблицы в группе больных в целом реактивность, то есть степень выраженности реакции десинхронизации на умственную нагрузку ниже, чем

Таблица 4.2

Частотно-амплитудная характеристика ЭЭГ у здоровых и больных подростков при ГКС

Показатели ЭЭГ	Функциональное состояние		Контрольная группа	Тики	Хореические гиперкинезы	Торсионная дистония	Группа в целом
Альфа индекс, %	Покой		58,43±1,88	64,29+8,9	62,85+7,3	65,62+1,34**	64,25+5,84
	умственная нагрузка	абс	33,65+2,83	36,47+2,04	47,80+2,47***	54,39+2,33***	46,22+2,28**
		реактив	-24,8 (42,4%)	-27,8 (43,2%)	-15 (23,9%)*	-11,2 (17,1%)**	-18,4 (28,6%)
Аср, мкВ	Покой		47,10±1,81	56,42+3,18*	53,91+2,03*	55,67+2,39**	55,33+2,53*
	умственная нагрузка	абс	40,07±1,94	50,8+1,94***	47,51+2,11*	48,61+2,10**	48,97+2,05**
		реактив	-7(14,9%)	-5,6 (9,9%)	-6,4(11,8%)	-7 (12,6%)	-6,3 (11,4%)
Чср, Гц	Покой		9,7±0,32	8,9+1,43	8,8+0,48	9,47+0,39	9,05+0,76
	умственная нагрузка	абс	11,8+0,33	9,5+0,17***	9,1+0,12***	9,86+0,17***	9,48+0,15***
		реактив	+2,1 (21,6%)	+0,6 (6,74%)	+0,3 (3,4%)	+0,39 (4,11%)	+0,43 (4,75%)
ИМА%	Покой		29,7+1,42	34,94+2,32	33,51+18,7	32,2+17,8	33,55+12,94
	умственная нагрузка	абс	18,7+2,11	30,50+1,19***	31,01+1,25***	31,7+1,72***	31,07+1,38***
		реактив	-11 (37,0%)	-4,4 (12,7%)	-2,5 (7,46%)	-0,5 (1,5%)	-2,48 (7,39%)

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - P<0,05, ** - P<0,01, * P<0,001)

в контрольной группе, хотя и без достоверных различий. Средняя амплитуда альфа ритма в целом по группе больных значимо выше по сравнению с контрольной группой. Имеются четкие различия и по реактивности. В частности реакция десинхронизации со снижением средней амплитуды альфа ритма менее выражена в группе больных с достоверными различиями с контрольной группой. Средняя частота альфа ритма в покое у лиц контрольной группы не имеет существенных отличий от средних значений данного показателя у больных, однако эти различия появляются при умственной нагрузке. Из таблицы видно, что по всем группам больных имеется достоверное отставание в учащении альфа ритма по сравнению с контрольной группой. При этом реактивность средней частоты альфа ритма также достоверна по всем группам и в целом в группе больных с ГКС достоверно меньше по сравнению с контрольной группой. Интересные и информативные данные получены при анализе индекса медленно-волновой активности. Во-первых, данный показатель достоверно ниже в группе больных по сравнению с контрольной группой, как это и ожидалось. Но интересная динамика данного показателя выявилась на фоне умственной нагрузки. В группе больных по сравнению с контрольной группой десинхронизация медленно-волновой активности значительно менее выражена, то есть медленно-волновая активность является в группе больных стойкой по сравнению с контрольной группой. При этом имеются четкие достоверные различия. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что в целом в группе больных имеют место признаки снижения общей неспецифической активации мозга со снижением реактивности на умственную нагрузку. Помимо этого полученные данные говорят о том, что признаки органической церебральной недостаточности по данным ЭЭГ чётко превалируют у больных.

Теперь о межгрупповых различиях по частотно-амплитудным характеристикам в трёх обследованных группах больных. Как видно из той же таблицы в покое альфа индекс достоверно выше по сравнению у больных с торсионной дистонией и по сравнению с группой больных с тикозными ги-

перкинезами, а также с хореическими гиперкинезами. Что касается реактивности альфа индекса, то здесь также мы видим межгрупповые различия в виде достоверного отставания альфа индекса в группе больных с торсионной дистонией по сравнению с пациентами, страдающими хореическими гиперкинезами и тикозными гиперкинезами. По абсолютным величинам реактивности альфа индекса группа больных с торсионной дистонией достоверно отличается как от контрольной группы, так и от всех остальных двух групп больных с достоверным отставанием показателя реактивности. Средняя амплитуда альфа ритма в покое во всех группах больных несколько выше по сравнению с группой контроля с достоверными различиями по величине данного показателя. Что касается межгрупповых различий, более синхронизированный альфа ритм по величине средней частоты в группе больных с тикозными гиперкинезами с достоверными различиями данной группы с группой больных с хореическими гиперкинезами. Что касается реактивности, то на фоне общей гипореактивности при умственной нагрузке данный показатель, показатель реактивности оказался достоверно ниже в группе больных с хореическими гиперкинезами и торсионно-дистоническими гиперкинезами по сравнению с контрольной группой, тогда как в группе больных с тикозными гиперкинезами достоверных различий с контрольной группой не выявлено. Вместе с тем, обращает на себя внимание достоверное отставание реактивности по средней амплитуде альфа ритма в группе больных с синдромом Туретта, то есть с тикозными гиперкинезами. При этом различия между группой с ХГ и ТД достоверны. Оценка средней частоты альфа ритма показало, что в покое между группами различий нет, однако имеются различия по реактивности. В частности и по абсолютным и по относительным величинам имеет место достоверная гипореактивность в группе с ТД по сравнению с группой пациентов с тикозными гиперкинезами и с синдромом Туретта. И, наконец, оценка показателя реактивности медленно-волновой активности свидетельствует о том, что в целом по всем группам достоверно превалирует индекс медленно-волновой активности и достоверно отстает реактивность

медленно-волновой активности по сравнению с контрольной группой. Что касается межгрупповых различий, то можно отметить гипореактивность и по данному показателю в группе больных с ТД. При этом между данной группой и группой больных с тикозными гиперкинезами имеется достоверное различие.

Перейдем теперь к анализу особенностей частотно-амплитудных характеристик ЭЭГ у больных в зависимости от клинического течения заболевания. Эти данные представлены в таблице 4.3. В целом величина альфа индекса в покое существенно не различается между группами больных с разным течением заболевания. Однако имеется существенное различие по реактивности. В частности, как видно из таблицы при умственной нагрузке уже по абсолютным величинам имеет место отставание реактивности альфа индекса на умственную нагрузку в подгруппе больных с прогрессирующим течением заболевания. Оценка относительных величин показывает, что в группе больных с улучшением, то есть с положительной динамикой реактивность альфа ритма, в частности альфа индекса достоверно лучше по сравнению с другими группами. И при этом имеются достоверные различия между группой больных с улучшением и с прогрессирующим течением заболевания. Оценка средней амплитуды альфа ритма показывает, что по данной величине между сравниваемыми группами имеются определенные различия. В частности средняя амплитуда альфа ритма оказалась ниже в группе больных с ухудшением, с прогрессирующим течением заболевания по сравнению с подгруппой больных с регрессирующим течением и подгруппой больных без динамики.

Что касается реактивности средняя амплитуда альфа ритма на умственную нагрузку, то, как видно из таблицы она оказалась достоверно выше также в подгруппе больных с улучшением. При этом имеются достоверные различия между данной подгруппой и подгруппой больных без существенной динамики в течение заболевания и подгруппой больных с прогрессирующим течением болезни. Средняя частота альфа ритма свидетельствует также о том, что в подгруппе больных с улучшением уже по абсолютным ве-

Таблица 4.3

Частотно-амплитудная характеристика ЭЭГ у здоровых и больных подростков при ГКС

Показатели ЭЭГ	Функциональное состояние		Без динамики	С улучшением	С ухудшением	P1-2	P1-3	P2-3
Альфа индекс, %	покой		63,1±2,09	57,47±2,06	66,7±1,77	>0,05	>0,05	<0,01
	умственная нагрузка	абс	59,8±2,25	33,1±2,09	62,4±1,80	<0,001	>0,05	<0,001
		реактив	-3,3 (5,2%)	-24,3 (42,3 %)	-4,3 (6,4%)	<0,001	>0,05	<0,001
Аср, мкВ	покой		56,44±1,96	51,44±1,96	46,81±3,85	>0,05	<0,05	>0,05
	умственная нагрузка	абс	44,2±1,76	26,2±2,35	41,1±1,7	<0,001	>0,05	<0,001
		реактив	-12,2 (21,6%)	-25,2 (49,0%)	-5,7 (12,2%)	<0,01	>0,05	<0,001
Аср, Гц	покой		8,7±0,32	9,02±0,98	7,34±0,3	>0,05	<0,01	>0,05
	умственная нагрузка	абс	9,12±0,14	10,86±0,17	8,37±0,08	<0,001	<0,001	<0,001
		реактив	+0,42 (4,8%)	+1,84 (20,4%)	+1,03 (14,0%)	>0,05	>0,05	>0,05
ИМА%	покой		35,26±1,56	31,5±1,43	35,71±1,42	>0,05	>0,05	<0,05
	умственная нагрузка	абс	29,7±1,42	19,45±0,98	34,1±1,17	<0,001	<0,05	<0,001
		реактив	-5,5 (15,6%)	-12,0 (38,1%)	-1,6 (4,5%)	<0,05	>0,05	<0,001

личинам имеются более лучшие показатели, то есть средняя частота альфа ритма выше, хотя и с достоверными различиями между подгруппой с улучшением и подгруппой с прогрессирующим течением. Что касается реактивности, то уже по абсолютным величинам четко выявлены различия в виде достоверно более высоких показателей средней частоты альфа ритма в подгруппе больных с улучшением по сравнению с подгруппой больных с прогрессирующим течением и достоверные различия между подгруппой больных без динамики и с прогрессирующим течением заболевания. Оценка относительных показателей свидетельствует о том, что реактивность альфа ритма по средней частоте достоверно лучше в группе больных с прогрессирующим течением болезни по сравнению с подгруппой больных отличающихся стабильным течением болезни так и с подгруппой больных с прогрессирующим течением болезни.

И, наконец, реактивность ИМА. В целом, в покое существенных различий по ИМА между группами не выявлено. Однако при умственной нагрузке эти различия выявляются. Как видно из таблицы уже по абсолютным величинам между подгруппой больных с улучшением, то есть с регрессирующим течением заболевания имеются достоверные различия в виде более высокой реактивности медленно-волновой активности в группе больных с регрессирующим течением болезни. По реактивности, то есть по относительным показателям также выявляются различия, свидетельствующие о том, что реактивность и медленно-волновая активность достоверно лучше в подгруппе больных с улучшением, с регрессирующим течением болезни и имеются достоверные различия в данной группе как от пациентов без динамики клинического течения, так и с прогрессирующим течением. Таким образом, из данной таблицы можно сделать вывод о том, что в целом для больных с ГКС характерен более высокий уровень синхронизации, как альфа ритма, так и медленно-волновой активности и в тоже время если говорить о реактивности, то межгрупповые различия характеризуются тем, что при прогрессирующем течении заболевания реактивность исследованных показателей био-

электрической активности мозга ниже. Особо следует остановиться на реактивности медленно-волновой активности, хотя медленно-волновая активность в целом свидетельствует о органической церебральной недостаточности. Однако регресс ИМА отличается в разных группах и при этом он максимально выражен на умственную нагрузку в группе больных с регрессирующим течением болезни, то есть с клиническим улучшением. Это свидетельствует о том, что при регрессирующем течении заболевания имеет место определенная сохранность ресурсных возможностей мозга и поэтому вероятно те нейрональные структуры, которые в состоянии покоя бездеятельности не участвуют в церебральных физиологических процессах включаются в эти процессы в ходе умственной нагрузки, то есть мозг имеет определенные компенсаторные возможности. Далее мы решили сопоставить показатели частотно- амплитудных характеристик ЭЭГ в отдельно взятых клинических группах больных с ГКС с учетом динамики заболевания. Как видно из таблицы 4.4 при тикозных гиперкинезах исходный альфа индекс в группах больных с разной динамикой течения существенно друг от друга не отличается. Однако и здесь выявляется различия по реактивности. В частности при умственной нагрузке уже по абсолютным величинам можно видеть, что в подгруппе больных с улучшением течения болезни реактивность лучше, то есть степень выраженности десинхронизации альфа ритма выше с значимыми различиями по сравнению с группой больных с прогрессирующим течением заболевания.

Что касается реактивности, то есть относительных величин, то, как видно из таблицы в группе больных с улучшением с регрессирующим течением болезни имеются достоверно лучшие показатели реактивности как по сравнению с группой больных с прогрессирующим течением болезни. Аналогично получены достоверные различия по показателям средней амплитуды и средней частоты альфа ритма.

В частности, уже в покое средняя амплитуда альфа ритма в подгруппе больных с прогрессирующим течением болезни оказалась выше с достоверными различиями как между подгруппой больных со стабильным течением, так и с подгруппой больных с улучшением.

Таблица 4.4.

Частотно-амплитудная характеристика ЭЭГ при тикозных гиперкинезах

Показатели ЭЭГ	Функциональное состояние		Без динамики	С улучшением	С ухудшением	P1-2	P1-3	P2-3
Альфа индекс, %	покой		64,7±21,77	62,18+1,68	66,01+3,27	>0,05	>0,05	>0,05
	умственная нагрузка	абс	58,8+2,25	48,21+2,09	52,4+1,80	<0,01	<0,05	>0,05
		реактив	-5,9 (9,1%)	-13,9 (22,4%)	-13,6 (20,6%)	<0,05	>0,05	>0,05
Аср, мкВ	покой		55,2±3,02	55,8+3,14	58,28+3,38	>0,05	>0,05	>0,05
	умственная нагрузка	абс	44,2±1,76	38,2+2,35	51,1+1,73	<0,05	<0,01	<0,001
		реактив	-11 (19,9%)	-17,6 (31,5%)	-7,1 (12,2%)	>0,05	>0,05	<0,05
Чср, Гц	покой		8,71+0,32	9,2+0,73	8,8+0,38	>0,05	>0,05	>0,05
	умственная нагрузка	абс	8,90+0,21	11,6+0,23	8,3+0,1	<0,001	<0,05	<0,001
		реактив	+0,19 (2,18%)	+2,4% (26,1%)	-0,5 (5,6%)	>0,05	>0,05	>0,05
ИМА, %	покой		35,78+2,89	33,51+2,03	35,53+2,04	>0,05	>0,05	>0,05
	умственная нагрузка	абс	31,71+0,98	23,7+1,42	32,1+1,17	<0,001	>0,05	<0,001
		реактив	-4,07 (11,4%)	-9,8 (29,2%)	-3,4 (9,6%)	>0,05	>0,05	<0,05

Что касается реактивности данного показателя, то уже по абсолютным величинам можно отметить более выраженную десинхронизацию альфа ритма по величине средней амплитуды в группе больных с регрессирующим течением болезни по сравнению с подгруппой со стабильным течением. Наименьшая величина реактивности альфа ритма по данному показателю оказалась в подгруппе больных с прогрессирующим течением. При этом имеются достоверные различия по сравнению с подгруппой больных со стабильным течением, то есть без динамики. Что касается реактивности данного показателя, то можно видеть, что она достоверно выше в подгруппе больных с регрессирующим течением болезни как по сравнению с подгруппой больных со стабильным течением так и, в особенности в подгруппе больных с прогрессирующим течением заболевания. Средняя частота альфа ритма по результатам анализа данного показателя выявлено, что средняя частота альфа ритма исходно достоверно выше в подгруппе больных с улучшением течения по сравнению с подгруппой больных без динамики и подгруппой больных с прогрессирующим течением болезни. Что касается реактивности, то и при умственной нагрузке также по абсолютным величинам имеются те же тенденции, то есть в подгруппе больных с улучшением течения заболевания реактивность достоверно превышает по сравнению с подгруппой больных без динамики и подгруппой пациентов с ухудшением течения болезни. И сопоставление реактивности данного показателя между группами в точности повторяет те же тенденции, то есть реактивность выше в подгруппе больных с регрессирующим течением болезни по сравнению с пациентами, у которых не было клинической динамики, или же имела место отрицательная динамика. Результаты оценки показателя ИМА выявили, что по исходному индексу медленно-волновой активности между группами особых различий нет, и статистически значимой разницы не выявлено. В тоже время при умственной нагрузке имеет место большая степень регресса и десинхронизация медленно-волновой активности как в подгруппе больных с улучшением течения болезни, и здесь имеются достоверные различия не только по абсолютным ве-

личинам, но и величине реактивности между данной группой и группами больных со стабильным течением заболевания и с прогрессирующим течением болезни. Иными словами динамика частотно-амплитудных характеристик ЭЭГ при тикозных гиперкинезах в целом повторяет аналогичную динамику по группе больных с ГКС в целом, то есть по сравнению с усредненными данными. Но вместе с тем здесь можно выявить одну особенность, а в частности показатели частоты альфа ритма, а также медленно-волновой активности имеют однонаправленную динамику в виде совпадения тенденции по динамике как абсолютных, так и относительных показателей реактивности с более высокими значениями в группе больных с регрессирующим течением болезни по сравнению с двумя остальными группами, то есть в целом можно сказать, что по данной группе имеется более четкая однозначная тенденция к более высокой реактивности биоэлектрической активности мозга в зависимости от течения болезни с лучшими показателями на фоне улучшения клинического состояния больных.

В таблице 4.5 представлены динамика частотно-амплитудных характеристик ЭЭГ в группе больных с ХГК. Как видно из таблицы в покое по величине альфа индекса и в данной группе межгрупповых достоверных различий не выявлено.

Однако по величине реактивности имеются различия и здесь также свидетельствующие о том, что при регрессирующем течении, то есть при улучшении течения болезни, как по абсолютным, так и по относительным величинам, то есть по величине реактивности группа больных с клиническим улучшением значительно опережает остальные две группы. Но при этом имеются достоверные различия по абсолютным величинам между данной группой и группой больных с ухудшением течения болезни, а по относительным величинам, то есть по величине реактивности данная группа значительно отличается от остальных двух, то есть как от группы больных без клинической динамики, так и от группы больных с прогрессирующим течением болезни. Средняя амплитуда альфа ритма. По величине средней амплитуды

Таблица 4.5

Частотно-амплитудная характеристика ЭЭГ при хореических гиперкинезах

Показатели ЭЭГ	Функциональное состояние		Без динамики	С улучшением	С ухудшением	P1-2	P1-3	P2-3
Альфа индекс, %	Покой		61,7±21,77	64,02+0,12	62,83+0,02	>0,05	>0,05	<0,001
	умственная нагрузка	абс	59,55±2,68	38,1+2,09	56,0+2,64	<0,001	>0,05	<0,001
		реактив	-2,15 (3,5%)	-25,9 (40,5%)	-6,8 (10,8%)	<0,001	>0,05	<0,001
Аср, мкВ	Покой		55,2±3,02	50,81+2,76	55,8+0,23	>0,05	>0,05	>0,05
	умственная нагрузка	абс	48,2+1,90	33,2+2,35	51,3+2,08	<0,001	>0,05	<0,001
		реактив	-7 (12,7%)	-17,6 (34,6%)	-4,5 (8,1%)	<0,01	>0,05	<0,01
Аср, Гц	Покой		8,8+0,33	9,2+0,73	7,42+0,40	>0,05	<0,05	<0,05
	умственная нагрузка	абс	9,12+0,14	10,26+0,18	8,26+0,06	<0,001	<0,001	<0,001
		реактив	+0,32 (3,6%)	+ 1,06 (11,5%)	+0,84 (П,,3%)	>0,05	>0,05	>0,05
ИМА, %	Покой		35,78+2,94	29,5+5,16	35,26+1,56	>0,05	>0,05	>0,05
	умственная нагрузка	абс	24,1+1,49	18,7+0,98	30,2+1,29	<0,01	<0,01	<0,001
		реактив	-11,6 (32,4%)	-10,8 (36,6%)	-5 (14,2%)	>0,05	>0,05	<0,05

альфа ритма уже в покое имеются различия с более выраженной исходной десинхронизацией альфа ритма в группе в группе больных с улучшением течения заболевания уже в покое средняя амплитуда альфа ритма в данной подгруппе достоверно ниже по сравнению с двумя другими группами, где имеется определенная тенденция к гиперсинхронизации. По реактивности амплитуды альфа ритма мы также видим, что подгруппа больных с улучшением течения болезни существенно опережает две остальные подгруппы, как по абсолютным, так и по относительным величинам с четкими достоверными различиями. Средняя частота альфа ритма. По средней частоте альфа ритма также уже в покое можно видеть преобладание ее в группе больных с улучшением течения болезни как в подгруппе больных с ухудшением так и в подгруппе больных без клинической динамики. При умственной нагрузке также выявляются более высокие более динамичные показатели реактивности в подгруппе больных с улучшением течения болезни и при этом имеются достоверные различия как между данной группой и группой больных с ухудшением течения болезни, так и между группами больных с ухудшением течения болезни и с течением болезни без особой динамики. И вместе с тем по реактивности средней частоты альфа ритма выявляется четкая закономерность в виде преобладания реактивности в подгруппе больных с улучшением течения болезни по сравнению как с подгруппой больных без динамики, так и с подгруппой больных с ухудшением течения болезни. Идентичная динамика, как исходных показателей, так и реактивности выявлена со стороны медленно-волновой активности, то есть уже в покое можно видеть достоверно меньшую среднюю величину ИМА в группе больных с положительным регрессирующим течением болезни по сравнению с двумя остальными группами. И аналогичные достоверные различия выявлены при умственной нагрузке, как по абсолютным, так и по относительным величинам, то есть реактивность медленно-волновой активности достоверно лучше в подгруппе больных с улучшением течения болезни. Если сопоставить данные по группе с ХГ и с предыдущей группой с тикозными гиперкинезами, то можно видеть

большое сходство, а именно однозначную направленность показателя реактивности ЭЭГ в особенности по динамике средней амплитуды, средней частоты альфа ритма, а также по динамике медленно-волновой активности с четким достоверным превалированием реактивности, как по абсолютным, так и по относительным величинам в подгруппе больных с улучшением течения болезни, то есть в целом эти данные делают группу больных с тикозными гиперкинезами и ХГ по функциональному состоянию мозга сходной.

Теперь об особенностях частотно-амплитудных характеристик ЭЭГ в подгруппе больных с торсионно-дистоническими гиперкинезами. Как видно из таблицы 4.6 в покое между группами с различным течением заболевания по величине альфа индекса особых различий нет. Но в тоже время эти различия появляются по абсолютным величинам альфа индекса на фоне умственной нагрузки, в частности в подгруппе с улучшением течения болезни имеется достоверно большая абсолютная реактивность альфа ритма по сравнению с группой больных со стабильным течением и группой больных с прогрессирующим течением. Но в то же время важно отметить, что по реактивности данного показателя межгрупповых различий не выявлено.

Анализ средней амплитуды альфа ритма показывает, что в целом в покое между группами существенных различий по данному показателю нет, они появляются при умственной нагрузке и при этом можно отметить, что достоверные различия имеются по абсолютным величинам в виде меньшей средней амплитуды альфа ритма в группе больных с клиническим улучшением по сравнению с подгруппой больных без динамики, а также имеются достоверные различия между подгруппой больных без динамики с подгруппой больных с прогрессирующим течением болезни. Однако и здесь по реактивности альфа ритма, а именно средней амплитуды альфа ритма межгрупповых различий не выявлено, хотя некоторая слабая тенденция в виде более высокой реактивности в группе больных с клиническим улучшением имеет место. Оценка показателей средней частоты альфа ритма выявило, что здесь также в покое между группами достоверных различий нет, имеется лишь слабая тен-

Таблица 4.6

Частотно-амплитудная характеристика ЭЭГ при торсионно-дистонических гиперкинезах

Показатели ЭЭГ	Функциональное состояние		Без динамики	С улучшением	С ухудшением	P1-2	P1-3	P2-3
Альфа индекс %	Покой		66,01±2,09	64,84+1,81	66,02+0,14	>0,05	>0,05	>0,05
	умственная нагрузка	абс	59,05±3,08	53,10+2,03	57,02+1,90	>0,05	>0,05	>0,05
		реактив	-6,9 (10,5%)	-11,7 (18,0%)	-9 (13,6%)	>0,05	>0,05	>0,05
Аср, мкВ	Покой		54,44±1,96	56,12+2,09	55,8+3,14	>0,05	>0,05	>0,05
	умственная нагрузка	абс	53,04±1,92	50,91+2,33	51,9+2,06	>0,05	>0,05	>0,05
		реактив	-1,4 (2,6%)	-5,2 (9,3%)	-3,9 (7,0%)	>0,05	>0,05	>0,05
Аср, Гц	Покой		9,02+0,16	10,2+0,70	9,2+0,33	>0,05	>0,05	>0,05
	умственная нагрузка	абс	9,86±0,17	11,02+0,15	9,3+0,21	<0,001	<0,05	<0,001
		реактив	+0,84 (9,3%)	+0,82 (8,0%)	0,1 (1,1%)	>0,05	>0,05	>0,05
ИМА, %	Покой		35,26+1,56	39,5+5,16	32,09+0,23	>0,05	<0,05	>0,05
	умственная нагрузка	абс	27,3+1,77	28,7+2,11	27,32+1,28	>0,05	>0,05	>0,05
		реактив	-7,9 (22,4%)	-10,8 (27,3%)	-4,7 (14,6%)	>0,05	>0,05	>0,05

денция к более высокой величине данного показателя в группе больных с клиническим улучшением. При умственной нагрузке различия появляются и здесь можно отметить достоверно более высокие величины средней частоты альфа ритма в подгруппе больных с улучшением по сравнению с подгруппой больных с клиническим ухудшением течения болезни, а по реактивности данного показателя выявляется достоверно более высокая реактивность в подгруппе больных с клиническим улучшением по сравнению с подгруппой больных без клинической динамики. И наконец, анализ показателей ИМА. Как видно из таблицы здесь не по величине данного показателя в покое, не по абсолютным и относительным величинам при умственной нагрузке достоверных межгрупповых различий не выявлено. Можно лишь отметить некоторую тенденцию к более высокой реактивности данного показателя в подгруппе больных с улучшением течения заболевания. Таким образом, результаты, представленные в данной таблице свидетельствуют о том, что и в подгруппе больных с ТД гиперкинезов имеется тенденция к лучшей реактивности показателей ЭЭГ в подгруппе больных с регрессирующим течением болезни. Но в данной группе по сравнению с двумя предыдущими группами четких, значимых межгрупповых различий не выявлено, что свидетельствует о том, что по видимому органическая дефицитарность мозга играет большую роль и поэтому функциональное состояние мозга или функциональная реактивность биоэлектрической активности мозга здесь в целом отстает по сравнению с двумя группами, то есть органическая составляющая ГКС при ТД преобладает по сравнению с двумя предыдущими группами.

4.2. Результаты КТ и МРТ исследований

Современная нейровизуализация позволяет достаточно эффективно выявлять органический дефект мозга, лежащий в основе функциональных расстройств, в том числе и двигательного характера. В то же время функцио-

нальные расстройства могут возникнуть и без органического дефекта, о чем свидетельствуют и клиническая практика.

КТ и МРТ как средство диагностики, стало «модной» и доступной, что привело к определенному злоупотреблению методиками. Во многих случаях такая «полипрогмазия» в диагностике скорее «мешает» или «отвлекает» врача, от клинического подхода к заболеванию. Эта тенденция наиболее ярко отмечается именно при экстрапирамидных расстройствах. К вытекающим из этого последствий можно отнести гипердиагностику по КТ и МРТ таких заключений как «Внутричерепная гипертензия», «Атрофия коры головного мозга», «Киста задней черепной ямки», «Церебральный арахноидит», и т.д. Прямое восприятие этих «ложных» заболеваний отводит врача от истинного пути и является причиной ятрогении полипрогмазии не обоснованных затрат на течения и диагностику и т.д. Поэтому при интерпретации результатов КТ и МРТ мы выделили 2 группы симптомов или так называемых «феноменов» нуждающихся во внимании или же имеющих значение при ГКС и феноменов, не имеющих, какие либо значения.

Выбором при диагностике ГКС конечно предпочтение отдалось бы позитронно-эмиссионной томографии, методика которой, к сожалению пока остается недоступной в практической медицине.

В литературе описаны случаи, когда у больных с гиперкинетическими синдромами при проведении нейровизуализационного исследования обнаруживали какие либо очаговые изменения в головном мозге. В целях выявления связи между органическими изменениями головного мозга и ГКС, нами проведен детальный сравнительный анализ результатов МРТ в клиническом и топическом плане.

Как было указано выше, многие нейровизуализационные феномены, такие как ВЧГ, атрофия коры и аномалия Арнольда-Киари 1 типа, дисциркуляторная энцефалопатия, были исключены при первом же сопоставительном клинико-нейровизуализационном анализе.

Несколько слов о критериях оценки КТ и МРТ. Как известно при ГКС нейровизуализационные изменения носят неспецифический характер. Поэтому при оценке КТ данных мы в основном оценивали три градации: норма, атрофии, локальные нарушения. Атрофические процессы в основном носили характер внутренней атрофии с расширением желудочков, уменьшением и развитостью рисунка подкорковых ядер. Реже наблюдалась картина наружной атрофии с углублением борозд и извилин и расширением субарахноидальной щели.

Локальные нарушения расценивались при наличии кист. В основном это были арахноидальные кисты цистерны, реже кисты локализовались в глубине мозга. Все КТ находки по своему происхождению были врожденными и рассматривались как признаки исходной органической недостаточности мозга.

Таблица 4.7

МРТ феномены, выявленные у больных с различными гиперкинетическими синдромами

Нейровизуализационные феномены	Тики	Дистония	Хорея	P1-2	P1-3	P2-3
Норма	80,0±8,9	26,5±7,6	48,6	<0,001	<0,05	>0,05
Органические изменения подкорковых структур	5,0±4,9	29,4±7,8	11,4%	<0,05	>0,05	>0,05
Корковые дегенерации	15,0±8,0	44,1±8,5	17,1%	<0,05	>0,05	<0,05
Кистозные поражения	0	0	22,9%		<0,01	>0,01

Как видно из таблицы 4.7 в целом почти у половины больных по данным МРТ имели место те или иные органические изменения, среди которых несколько преобладали корковые дегенеративные изменения. Однако сопоставление этих показателей между группами больных выявила значительные различия. В частности нормальные МРТ показатели явно преобладали в

группе больных с тикозными гиперкинезами в 80% и несколько в меньшей степени наблюдались при хореических гиперкинезах. Меньше всего нормальных МРТ было в группе с дистоническими гиперкинезами. Что касается структуры этих органических изменений по данным МРТ, то, как видно из таблицы в группе больных с дистоническими гиперкинезами достоверно преобладали кортикальные дегенеративные изменения, а также органические изменения со стороны подкорковых структур. В целом если говорить о сравнительных характеристиках между группами больных по данному показателю, то отчетливо видно, что в группе больных страдающих тикозными гиперкинезами органические изменения значительно менее выражены, а максимально представлены в группе больных страдающих торсионно дистоническими гиперкинезами. Следует лишь отметить одну особенность, это касается кистозных поражений. Они примерно вдвое чаще по сравнению с группой с дистоническими гиперкинезами встречались в группе с хореическими гиперкинезами, а в группе с тикозными гиперкинезами кистозных поражений мозга не было обнаружено вообще.

Таким образом, сравнительные данные о характере органических изменений по данным МРТ свидетельствует о том что они в целом встречаются почти более чем у половины больных но максимально представлены в группе больных страдающих дистоническими гиперкинезами.

Теперь об особенностях МРТ изменений в группах больных в зависимости от течения болезни. Эти данные представлены в таблице 4.8.

Таблица 4.8

**МРТ феномены, выявленные у больных с различными
гиперкинетическими синдромами**

Нейровизуализационные феномены	Без динамики	С улучшением	С ухудшением	P1-2	P1-3	P2-3
Норма	65,5±8,8	71,4±8,5	40,6±8,7	>0,05	<0,05	<0,05
Органические изменения подкорковых структур	13,8±6,4	14,3±6,6	31,3±8,2	>0,05	>0,05	>0,05
Корковые дегенерации	13,8±6,4	10,7±5,8	18,8±6,9	>0,05	>0,05	>0,05
Киста органического генеза	6,9±4,7	3,6±3,5	9,4±5,2	>0,05	>0,05	>0,05

Как видно из представленных данных норма по данным МРТ встречалась достоверно чаще в группах больных без динамики или с регрессирующим течением заболевания по сравнению с подгруппой больных страдающих прогрессирующим течением заболевания.

Что касается наличия структуры органических изменений по данным МРТ, то в целом они преобладают в подгруппе больных с прогрессирующим течением болезни. Как видно из представленных данных органические изменения подкорковых структур в данной подгруппе достоверно чаще встречались по сравнению как с подгруппой с регрессирующим течением болезни, так и с подгруппой, где не было клинической динамики. Что касается других органических изменений, то в целом можно отметить некоторое преобладание их в подгруппе больных с ухудшением, т.е. с прогрессирующим течением, но достоверных различий между сравниваемыми подгруппами не выявлено. В частности обращает на себя внимание тот факт, что, несмотря на существенные различия по представленности корковых дегенерации между группами больных достоверных различий не выявлено, что

свидетельствует о том, что кортикальные органические изменения играют по видимому роль в генезе и течении ГСК по сравнению с органическими изменениями по данным нейровизуализационных исследований в пределах подкорковых структур.

Таким образом, анализ полученных данных из таблицы 4.8 отчетливо свидетельствует о том, что при наличии органической предрасположенности течения заболевания независимо от клинической формы ГСК отличается прогрессированием.

Глава 5. ТЕРАПИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ГКС ПУБЕРТАТНОГО ПЕРИОДА

Вопросы лечения ЭПС расстройств, в частности гиперкинезов, остаются сложной задачей клинической неврологии. Применение лекарственных средств, влияющих на нейромедиаторный обмен, миорелаксантов, транквилизаторов, нейролептиков и стереотаксических оперативных вмешательств, зачастую не дают стойких и хороших результатов. Исключение составляют паллидарные расстройства, в распознавании патогенеза которых и в коррекции двигательных расстройств, достигнуты определенные успехи, о чем нельзя говорить на примере стриарных расстройств.

Сложность стриарных двигательных расстройств и трудность их коррекции, прежде всего, заключается в сложности морфофункциональных и нейромедиаторных взаимоотношений стриарной системы с паллидарной системой, с другими отделами нервной системы. Кроме этого, мультифакториальность поражений ЭПС, разнообразность клинических проявлений, роль инфекционного фактора, возрастного аспекта и полового деморфизма, индивидуальные особенности реакции организма на различные факторы, обуславливают индивидуальную особенность двигательных расстройств, для лечения которых требуется, индивидуальный подход в каждом конкретном случае.

Таким образом, центральной задачей данного исследования является анализ эффективности комплексного подхода к лечению различных ГКС, в частности разработка индивидуального подхода к коррекции двигательных, вегетативных расстройств. Средством достижения данной цели было выбрано изучение морфофункционального состояния мозга больных ГКС, в частности МРТ и ЭЭГ исследование головного мозга, исследование функции надсегментарного отдела вегетативной нервной системы больных ГКС. В целях комплексного лечения больных ГКС мы использовали следующие медикаментозные средства:

Магне В6 - представляет собой комбинацию магния и витамина В6, в дозах 48 мг магния и 5 мг витамина В6 соответственно. Данный препарат у больных с хореическими гиперкинезами применили в целях коррекции нейрональной активности и проводимости головного мозга. Больные получали Магне В6 по 1 таблетки 3 р. в день, длительность лечения составило 2 мес.

Сульпирид - атипичный нейролептик из группы замещённых бензамидов. Обладает умеренной нейролептической активностью в сочетании со стимулирующим и антидепрессивным действием. Препарат нами назначен больным синдромом Туретта и тикозными гиперкинезами. Суточную дозу подбирали из расчета 5 мг/кг/сутки, продолжительность лечения до 2 мес.

В целях вегетативной коррекции нами был применен неселективный β-адреноблокатор - анаприлин. Суточная доза была подобрана с учётом возраста больного, массы тела и выраженности вегетативных расстройств. Суточная доза препарата составила от 40 до 120 мг, а длительность лечения от 1 до 3 месяцев.

Комплексное лечение ХГК, кроме симптоматической терапии с применением препарата фенибут, включала этиопатогенетическую и противоревматическую терапию при малой хорее, дезинтоксикационную терапию при болезни Вильсона-Коновалова и т.д. Кроме этого, с учетом разнообразных вегетативных синдромов, больным ХГК была произведена вегетокорректирующая терапия.

5.1. Коррекция вегетативных расстройств при тикозных гиперкинезах

Комплексное лечение ТКГ представляет собой назначение вегетокорректора β-адреноблокатора (анаприллин), и атипичного нейролептика (сульпирид). В 6 случаях у больных с пароксизмальной фокальной активностью на ЭЭГ к лечению нами был добавлен препарат карбамазепин в дозе от 100 до 200 мг в сутки в течении 1-3 месяцев.

Коррекция вегетативных нарушений. Как было сказано в главе 3, у больных с ТКГ вегетативные нарушения разной степени выраженности отмечались у всех обследуемых. Вегетативная дисфункция имела преимущественно симпатoadреналовую направленность, и клинически это проявлялось склонностью к тахикардии, мышечным крампи, гипервентиляционным синдромом, и т.д.

Результаты сравнительного анализа вегетативных функций (ВОД, ВР, ВТ) до лечения и на 30 сутки лечения анаприлином, у больных с ТКГ представлены в таблице 5.1. Больные, принимавшие стационарное и амбулаторное лечение были пубертатного периода, в среднем возраст составил 14-17 лет.

Таблица 5.1

Сравнительный анализ вегетативных функций больных ТКГ до и после лечения

Степень тяжести ТКГ	До лечения				
	ВТ		ВОД (ортост-я проба)		ВР
	СТ	ПТ	САД	ЧСС	
Легкая степень	52,7+13,1	48,3+12,4	+6,9	+6,6	- 5,5
Средняя степень	55,0+14,3	45,1+7,5	+9,6	+7,3	-4,2
Тяжелая степень	65,1+7,44	34,9+10,1	+ 10,3	+ 11,4	-3,4
30 день лечения					
Легкая степень	50,2±13,1	48,3+12,4	+6,2	+5,4	-6,5
Средняя степень	53,0+14,3	45,1+7,5	+7,6	+6,2	-6,2
Тяжелая степень	62,8	34,92	+8,3	+10,4	-5,4

Как видно из таблицы, между выраженностью вегетативных расстройств и тяжестью клинического проявления ТКГ, прослеживается прямая корреляционная связь.

В целом во всей группе больных с ТГК, независимо от степени тяжести проявления исходно превалировала симпато-адреналовая направленность ВТ, ВОД и ВР.

В результате лечения анаприлином улучшение отмечалась во всех группах больных, независимо от степени тяжести проявления тиков. Нормализация показателей ВТ, ВР, ВОД наступила у 85% больных при легкой и средней степени тяжести ТГК, и у 70% больных при тяжелых ТГК. У остальной части больных также выраженность вегетативных расстройств уменьшилась, что субъективно проявлялось улучшением общего состояния.

Таким образом, коррекция вегетативных расстройств при ТГК позволила заметному субъективному и объективному улучшению состояния больных, кроме этого она повысила эффективность симптоматической коррекции двигательных расстройств. После полного купирования ТГК больные ещё в течении 2-3 месяцев продолжали принимать β -адреноблокатор анаприллин, что продлило ремиссию ТГК.

5.2. Коррекция вегетативных расстройств при хореических гиперкинезах

Как было сказано выше, лечение больных ХГК включало коррекцию двигательных, вегетативных расстройств, у больных малой хореей - противовоспалительную и этиопатогенетическую терапию, а при болезни Вильсона-Коновалова - дезинтоксикационную терапию.

При парасимпатической направленности вегетативных функций (ВТ, ВОД, ВР) мы применяли препарат палоры, а в случаях симпатической направленности β -блокаторы. Дозу препарата, длительность лечения определяли индивидуально, с учетом клиники, возраста и тяжести вегетативных проявлений. Средний возраст больных составил $9,6 \pm 1,1$ лет. В таблице 5.2.

представлены результаты сравнительного анализа эффективности вегетативной корригирующей терапии.

Таблица 5.2

Сравнительный анализ вегетативных функций больных ХГК до и после лечения

Степень тяжести ТКГ	До лечения				
	ВГ		ВОД (ортост-я проба)		ВР
	СТ	ПТ	САД	ЧСС	
Легкая степень	65,1 + 13,1	34,9+12,4	+6,0	+7,7	-6,5
Средняя степень	55±14,3	45,1±7,5	+6	+7,7	-6,5
Тяжелая степень	65,1+7,44	34,9+10,1	+8,3	+7,4	-3,4
30 день лечения					
Легкая степень	52,7±13,1	48,3+12,4	+10,0	+18,2	-6,4
Средняя степень	53±14,3	45,1±7,5	+7,6	+6,2	-6,4
Тяжелая степень	62,8	34,92	+10,3	+16,4	-6,4

Необходимо отметить тот факт, что также как при ТКГ при ХГК нормализация вегетативных функций имела прямую корреляционную связь с клиническим регрессом двигательных расстройств, независимо от этиологии заболевания. Так, например у 60% больных ХГК с полным клиническим регрессом двигательных расстройств вегетативные функции (ВР и ВОД) нормализовались. У 25% больных с уменьшением ХГК нами отмечено улучшение вегетативных функций, и только у 10% больных вегетативные функции сохранялись. У этих двух больных с ХГК вегетативные нарушения были выраженными и возникли на фоне обменно-дистрофической патологии мозга.

Таким образом, при комплексном лечении больных с легкой и средней степенью тяжести двигательных расстройств отмечалось клиническое улучшение у (90%), чего нельзя сказать для группы больных с тяжелым течением ХГК. Так только у 20% больных тяжёлый ХГК трансформировался в

легкую степень, у 20% - в среднюю степень, и у 60% больных двигательные расстройства оставались тяжелыми. Стойкие двигательные расстройства были характерны для больных с органической и дегенеративно-дистрофической патологией головного мозга.

5.3. Коррекция вегетативных расстройств при торсионно-дистонических гиперкинезах.

Лечение двигательных расстройств при ТД представляет собой сложную, проблему. И нередко является неразрешенной задачей. Изучая вегетативные функции этой группы больных, мы в 55-64% случаях выявили симптоматическую и в 35-45% случаях парасимпатическую направленность ВР, ВОД, ВТ.

Комплексное лечение больных ТДГК включало коррекцию локомоторных нарушений с применением циклодола, мадопара, мидокалма, что позволяло уменьшить их проявления и субъективно улучшить состояние больных. Коррекцию вегетативных нарушений производили с применением β -блокатора и препаратом палоры.

Проанализировав состояние больных по шкале Гамильтона, мы у 80% больных выявили тревожные расстройства, а у 20% больных - депрессию. Исходя из этого, в план лечения больных был включен атипичный нейролептики - сульпирид. Средний возраст пролеченных больных составил $10,5 \pm 1,3$ лет. Длительность лечения, дозы препаратов подбирались сугубо индивидуально.

В таблице 5.3 представлены результаты сравнительного анализа вегетативных функций больных с ТДГК

Наиболее выраженные расстройства отмечались у больных с ТДГ в функциях ВОД и ВР, то надо отметить то, что чем тяжелее двигательные расстройства, тем выраженнее были вегетативные расстройства.

На фоне проводимой вегетокорректирующей терапии мы отмечали улучшение ВОД фактически у всех больных, независимо от тяжести двигательных расстройств. Исключение составили трое больных, с органически-резидуальной патологией мозга и медикаментозно резистентной формой гиперкинезов.

Таблица 5.3

Сравнительный анализ вегетативных функций больных ТДГК

Степень тяжести ТКГ	До лечения				
	ВТ		ВОД (ортост-я проба)		ВР
	СТ	ПТ	САД	ЧСС	
Легкая степень	55,7+13,1	45,3+12,4	+ 10,7	+9,6	-4,21
Средняя степень	52,7+14,3	48,1±7,5	+9,6	+7,3	-4,2
Тяжелая степень	65,1+7,44	34,9±10,1	+ 10,3	+11,4	-5,2
30 день лечения					
Легкая степень	52,7+13,1	48,3+12,4	+6,2	+5,4	-6,5
Средняя степень	53+14,3	451+7,5	+7,6	+6,4	-5,2
Тяжелая степень	62,8	34,92	+7,4	+9,6	-5,4

Нарушение ВР как наиболее часто выявляемая дисфункция, проявлялась широким диапазоном колебаний, начиная от отсутствия ВР, вплоть до извращенных проявлений и непостоянством данной функции у одного и того же больного за определённый период наблюдений. Но, при правильном подходе, все таки у 45% больных ВР улучшилась и стала в пределах нормы.

Анализ результатов динамики двигательных расстройств свидетельствует о том, что в целом во всех трёх группах по тяжести торсионно-дистонические двигательные расстройства были стойкими. Только у больных

легкой степени полный регресс двигательных расстройств наблюдался у 5% больных, и у стольких же динамика осталась стабильной.

Только у 1 /3 больных со средней и тяжелой степенью двигательных расстройств отмечалось частичное улучшение состояния, а у остальных 2/3-двигательные расстройства остались на уровне прежней тяжести.

Этиологический анализ торсионной дистонии со стойкой клинической симптоматикой показал, что органически-резидуальные и прогрессирующие дегенеративно-дистрофические поражения были причиной заболевания, что было подтверждено МРТ и КТ исследованиями головного мозга.

Улучшение в клинической картине торсионной дистонии мы наблюдали при заболеваниях обусловленных дисметаболическими и нейромедиаторными нарушениями, в частности обмена дофамина.

Клинический характер вегетативных пароксизмов и их ежемесячная частота в зависимости от типа гиперкинеза у лиц пубертатного возраста. Клинический интерес представляет частота пароксизмальных вегетативных расстройств при различных типах ГКС (табл. 5.4).

Таблица 5.4

Клинический характер пароксизмальных расстройств при различных типах ГКС у лиц пубертатного возраста

Клинические формы ГКС	Тип вегетативных пароксизмов		
	Симпато-адреналовый	Вагоинсулярный	Смешанный
ТГК, синдром Туретта	80%	-	20%
ХГК	60%	15%	25%
ТДГК	60%	35%	5%

Необходимо отметить и возрастной характер проявлений вегетативных пароксизмов. Для анализа возрастного и полового геноза, мы распределили больных на три группы: детский, препубертатный и пубертатный возраст.

С клинической точки зрения, для выбора комплексной терапии, прежде всего, необходимо установить причинно-следственную связь между органической или функциональной патологией мозга и вегетативными эмоционально-мнестическими нарушениями, так как они могут носить первичный и вторичный характер.

Первичные вегетативные расстройства наблюдаются при поражении надсегментарного отдела ВНС и отличаются сложностью клинических проявлений, включая нарушение не только ВТ, ВОД, ВР, но и обменно-трофические нарушения со стороны других органов и систем. Одним словом проявляются синдромом прогрессирующей надсегментарной вегетативной недостаточности.

У этой группы больных мы наблюдали грубые расстройства вегетативных функций перманентного характера и полисистемные изменения со стороны эндокринной системы, частности расстройства физического развития, формирование половых признаков и т.д.

Анализ структуры и динамики пароксизмальных расстройств на фоне комплексного лечения ГКС показал следующее:

У 80% больных ТГК чаще наблюдались симпато-адреналовые пароксизмы, и у 20%-смешанные вегетативные кризы.

При ХГК, у 60% больных имели место симпато-адреналовые, у 25% - смешанные и у 15% вагоинсулярные кризы.

У больных с ТДГК также преобладали симпато-адреналовые пароксизмы над вагоинсулярными и смешанными кризами и соответственно составили у 60% и у 35%, у 45%-кризы носили смешанный характер.

Вторичные вегетативные изменения у больных с ГКС возникали на эмоционально-аффективном фоне, вследствие двигательного дефекта и эффективно поддавались к коррекции, что в конечном результате приводило к клиническому улучшению состояния больных.

Таким образом, учитывая вышеизложенное следует заключить, что план лечения двигательных расстройств при ГКС должен включать коррекцию эмоционально-мнестических и вегетативных расстройств, что достоверно улучшит результаты лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экстрапирамидные двигательные расстройства - состояние, встречающиеся как при неврологических, так и при соматических заболеваниях. Двигательные расстройства при экстрапирамидной патологии отличаются клинической разнообразностью. Клинически они протекают от едва заметного тремора вплоть до гемибаллизма и торсионной дистонии, интенсивностью и частотой непроизвольных движений, что в конечном результате приводит к дезадаптации больных к условиям быта, нарушению их трудоспособности и потере приобретенных навыков.

В клинической картине ГКС детского и подросткового возраста преобладают стриарные синдромы, такие как тремор, хорей, атетоз, а в старческом возрасте - паллидарные синдромы: амиостатический, гипо- или акинетический и дистонический синдромы.

В этиологии ГКС детского и подросткового периода ведущее значение приобретают инфекционные, инфекционно-аллергические факторы, и реже - дисметаболические и перинатальные церебральные расстройства. В пожилом и старческом возрасте в этиологии и патогенезе ГКС первостепенное значение приобретают дегенеративные, сосудистые и не редко дисметаболические расстройства.

Первая задача решалась нами на основании тщательного клинико-неврологического обследования больных, а также нейровизуализационных исследований (КТ, МРТ).

Тщательный клинико-неврологический анализ и использованная модифицированная нами шкала количественной оценки тяжести ГКС показали, что для каждой из обследованных трёх групп больных с ГКС органическая недостаточность мозга играет неодинаковую роль, в частности как было уже сказано обращает на себя внимание тот факт, что, несмотря на существенные

различия по представленности корковых дегенерации между группами больных достоверных различий не выявлено, что свидетельствует о том, что кортикальные органические изменения играют по видимому роль в генезе и течении ГКС по сравнению с органическими изменениями по данным нейровизуализационных исследований в пределах подкорковых структур. Они отражают не только клинические выявляемые органические расстройства головного мозга, но также отдельные субклинические корреляты.

В целом результаты показывают, что исходная органическая дефектность мозга преобладает в группе с торсионно-дистоническими формами гиперкинезов. Менее выражены они при ХГК и минимально представлены при ТГК. Уже эти данные ориентируют в плане базисной терапии больных страдающих ГКС. По видимому при лечении дистонических форм гиперкинезов следует акцент делать на сосудистую, метаболическую нейропротективную терапию по сравнению с другими формами ГКС.

Второй задачей наших исследований касающихся психовегетативной перестройки организма в течении ГКС выявило, что на этапе перехода из детского в подростковый возраст гиперкинезы ведут себя по-разному.

При этом максимальное обострение ГКС протестированное нами на основании модифицированной клинической шкалы наблюдалось при торсионно-дистонических формах гиперкинезов. В частности у больных со спастической кривошеей.

Таким образом, ГКС детского и подросткового периода отличаются полиэтиологичностью, сложным патогенезом и соответственно полиморфной клинической картиной. Их всегда сопровождают в той или иной степени выраженность вегетативных сдвигов, еще более ухудшающие клиническое состояние пациентов. Двигательные и вегетативные нарушения являются причиной развития тревожных и депрессивных расстройств в психической сфере детей и подростков, ухудшая их школьную успеваемость и адаптацию, мешают приобретению профессиональных навыков. В свете вышеизложенных

негативных проявлений, проблема ГКС приобретает не только медицинское, но и социально экономическое значение.

Третья задача - исследование роли инфекционного фактора в этиопатогенезе ГКС решалась нами путём современных иммунологических и иммуноферментных методов анализа с использованием ПЦР метода. Результаты показали, что при всех трёх группах больных с ГКС выявлены антитела против отдельных видов TORCH инфекции (ВПГ, ЦМВ, токсоплазмоз)

Полученные данные показали, что наиболее значимы титры антител против токсоплазмозной инфекции в группе больных с ТГК, в частности у больных с синдромом Туретта. В остальных группах имело место умеренное повышение титров против TORCH-инфекции. Эти данные можно расценивать как неспецифические.

Таким образом, на основании полученных данных можно прийти к заключению, что базисная ГКС должна включать противовирусную и противопаразитарную терапию, особенно в периоде обострения. При этом акцент на противопаразитарную терапию следует делать при лечении больных с синдромом Туретта.

Таким образом, вследствие широкой распространенности заболеваний экстрапирамидной системы, выходя за рамки детской неврологии, становятся актуальной проблемой смежных дисциплин, таких как: иммунология, терапия, реабилитология. В данном случае необходимо разработать общие концепции и стандарты диагностики и лечения экстрапирамидных заболеваний, особенно это касается переходных возрастных групп. Только широкий и комплексный подход к проблеме ГКС между смежными дисциплинами придает вопросу научно-прикладное значение и является платформой для разработки эффективных методов лечения и профилактики заболеваний.

В доступной литературе немного исследований, посвященных клиническим, этиологическим и морфологическим аспектам данной проблемы. В тоже время, проблема ГКС в возрастном аспекте и в прогностическом аспекте, и вопросы трансформации при переходе из детского возраста в подрост-

ковый период, остаются неразработанными. В литературе не имеются исследования, включающие комплексный анализ этиопатогенетических факторов, клинических синдромов и морфофункциональных изменений мозга при ГКС. С этих соображений, нами была запланирована данная научная работа, построенная на ретроспективном и проспективном анализе за 68 подростками, страдающими ГКС. Некоторые больные получали стационарное лечение в соматическом отделении и в отделении детской неврологии, а некоторые наблюдались в амбулаторном порядке.

ВЫВОДЫ

1. Совокупность клинико-неврологических, ЭЭГ и нейровизуализационных исследований свидетельствует о наличии признаков церебральной органической недостаточности у больных, страдающих ГКС. При этом роль ее достоверно превалирует при торсионно-дистонических формах ГКС, а при тиках и хорее менее выражена.
2. На этапе перехода из детского в подростковый возраст происходит клиническая трансформация ГКС. Количественный анализ выявляет у 33,7% ухудшение, у 25,5% отсутствие динамики, и у 40,8% положительную динамику. При тиках относительно чаще отмечается улучшение или ремиссия, торпидное течение преобладает при торсионно-дистонических формах гиперкинезов.
3. На основании ПЦР и ИФА исследований установлено, что при всех изученных формах ГКС имеет место заинтересованность TORCH-инфекции, наряду с этим выявлено достоверное преобладание антигенов против токсоплазмозной инфекции у больных с генерализованными тиками. Возможная роль данного фактора как пускового механизма заболевания в свою очередь ставит необходимость проведения курсов превентивной противопаразитарной терапии. По нашим данным в ряде случаев это даёт положительный клинический эффект.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. Преобладание признаков органической церебральной недостаточности при ГКС в особенности торсионно-дистонических вариантах диктует необходимость проведения нейропротективной терапии в качестве которой целесообразно использовать церебролизин. При базисной терапии ГКС подросткового периода следует использовать вегетотропные препараты и небольшие дозы атипичных нейролептиков. Препаратом выбора является сульпирид, магне В6 и анаприлин в индивидуально подобранных дозировках с учётом выраженности вегетативно-дистонических расстройств.
2. При обследовании больных с ГКС пубертатного периода целесообразно дополнительное использование предлагаемой нами модифицированной шкалы оценки тяжести ГКС, а также с целью выявления степени и выраженности вовлечения в процесс ВНС вегетологическое обследование больных.
3. Целесообразно при обследовании больных с ГКС проведение ИФА и ПЦР исследования на TORCH инфекцию для уточнения роли инфекционно-воспалительного фактора в генезе заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азова О.И., Оганесян Е.В., Качков И.А., Макаренко М.Ф. Расстройства письменной речи - дислексия. Систематика, механизмы, этиология нарушений письменной речи // Вестник практической неврологии. - 2000. - №3 - С. 258-260.
2. Арзуманян А.М., Ступа М.В. Принципы терапии некоторых гиперкинетических синдромов // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - М.: Медицина. - 1994. - Том 94, № 5. - С. 32-35.
3. Артемьев Д.В., Голубев В.Л., Яхно Н.Н. Заболевания с преимущественным поражением экстрапирамидной системы //Болезни нервной системы / Под ред. Н.Н.Яхно и др. - М., 2010. - Том.2. - С. 75-171.
4. *Баркли Р.А. Дети с вызывающим поведением. Клиническое руководство по обследованию ребенка и тренингу родителей. М 2011; 271.
5. Благосклонова Н.К., Новикова Л.А. Детская клиническая электроэнцефалография: Руководство для врачей. М.: Медицина. 1994. С. 184-191.
6. Бондаренко Е.С., Зыков В.П., Малышев Ю.И. Тики у детей: Учебное пособие. - М, 1996. - 137 с.
7. Бондаренко Е.С., Юрьева Е.А., Жуков М.П., Алексеева Н.В. Лазерная терапия детей с синдромом Туретта // Ж. Неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. - 1997. - № 1. - С. 29-32.
8. Вассерман Л.И., Дорофеева С.А., Меерсон Я.А. Методы нейропсихологической диагностики. - СПб. - 1997. - С. 296.

9. Вейн А.М. Вегетативные расстройства. М.: Медицинское информационное агентство, 1998. - 750 с.
10. *Гаврилова Н.А., Левин А. В., Резаев К.А. Микротоковая рефлексотерапия в реабилитации больных после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения. Седьмой Международный конгресс: Восстановительная медицина и реабилитация. Тезисы доклада. СПб 2010; 30.
11. Голубев В.Л. Тики // Российский медицинский журнал. 2000. №6. С. 38-41
12. Голубев В.Л., Вейн А.М. Неврологические синдромы. М., 2010. С. 240-301.
13. Голубев В.Л., Сухачева О.В., Воробьева О.В. Периодическая дистония // Журнал невропатологии и психиатрии. - 1996. - № 3. - С. 20-24.
14. Заваденко Н.Н. Гиперактивность и дефицит внимания в детском возрасте. - М.: АСАДЕМА, 2005.
15. *Залялова З.А. Высокие технологии в лечении эксграпирамидных заболеваний. Журнал «Врач» 2010; 3: 5—8.
16. Зыков В.П. Клиническая синдромология, патогенез и комплексная терапия тиков у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - М., 1999.
17. Зыков В.П. Клиническая систематика тиков у детей // Ж. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. - 2003. - Вып. 6. - С. 64-67.
18. Зыков В.П. Клинические особенности наследственной формы синдрома Туретта. Альманах «Исцеление» / под редакцией И.А.Скворцова. -М.: Тривола, 2001. - вып.5. - С. 135-136.
19. Зыков В.П. Тики детского возраста. - М., 2002. - 195 с.
20. Зыков В.П., Бегашева О.И. Когнитивные нарушения у больных тиками и синдромом Туретта и их коррекция энцефалом // Журн. невропатол. и психиатр. -2003 г. -№ 11.-С. 10-15.

21. Зыков В.П., Кабанова С.А., Сушко Л.М., Осипова Г.Р. Варианты наследования тикозных гиперкинезов у детей // Материалы научных исследований РМАПО. - М., 2001. вып. 4, - С, 518.
22. Иванова И.А. Роль молекулярно-генетического анализа в клинической нейрогенетики // Неврологический журнал. - 1998. -Том 3. - С. 3
23. Иванова-Смоленская И.А. Клинические и молекулярно-генетические аспекты изучения наследственных заболеваний нервной системы // Журн. невропатол. и психиатр. - 1996. - № 1. - С. 29-33.
24. Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д., Иллариошкин С.Н. Моногенные наследственные болезни нервной системы/УНаследственные болезни нервной системы / Под ред. Ю.Е. Вельтищева, П.А.Тёмина. - М.: Медицина, 1998. С. 9-105.
25. Иллариошкин С.Н. Наследственные заболевания нервной системы: сводный каталог генов и возможности ДНК-диагностики // Неврологический журнал. - №4. - 2002. - Т. 7. - С.
26. *Карабанов А. В., Ишариошкин С. Н. Возможности терапии диатонических синдромов с использованием препарата акинетон. Журн неврол и психиатр 2012; 9: 41- 46.
27. Карлов В.А. Терапия нервных болезней. М.: Медицина, 1996. - 654 с.
28. Клинические рекомендации, основанные на доказательной медицине: / Пер. с англ. Под ред. И.Н.Денисова, В.И.Кулакова, Р.М.Хаитова. - М.: Гэотар-Мед, 2001. - 1248 с.
29. Колчанова М.И. Частота встречаемости и вероятные факторы риска развития тикозных гиперкинезов у детей // Мед. наука и образование Урала. - 2007. - №5. - С. 35-36.
30. Колчанова М.И., Левитина Е.В. Клинико-нейрофизиологические особенности течения тикозных гиперкинезов в детском возрасте // Мед. наука и образование Урала. - 2004. - №3-4. - С. 130-131.

31. Колчанова М.И., Левитина Е.В. Обсессивно-компульсивный синдром у ребенка с распространенными тиками / Е.В.Левитина, М.И.Колчанова // Мед. наука и образование Урала. - 2006. - №4. - С. 190-191.
32. Колчанова М.И., Левитина Е.В. Распространенность и факторы риска развития тиковых гиперкинезов // Материалы первого Балтийского Конгресса по детской неврологии посвященного 75-летию кафедры нервных болезней СПб ГПМА. - Санкт-Петербург, 8-9 июня 2007. - Санкт-Петербург, 2007.-С. 70-71.
33. Коффи Б., Шейдер Р. Тик (перевод с английского). - М.: Практика, 1998. 48 с.
34. Лебедев Б.В., Фрейдков В.П., Шанько Г.Г. и др. Справочник по неврологии детского возраста / Под ред. Б. В. Лебедева. - М.: Медицина, 1995.- 448 с.
35. Левин О.С. Тремор // Российский медицинский журнал. 2001. №5. с. 36-40
36. Левин О.С., Московцева Ж.М. Современные подходы к диагностике и лечению тиков // Диагностика и лечение экстрапирамидных заболеваний / Под ред. В.Н. Штока. - М., 2000. - С. 110-123.
37. Левитина Е.В., Колчанова М.И. Использование цветового теста Люшера для оценки эмоционального состояния детей с тиковыми гиперкинезами // Материалы IV терапевтического форума «Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики наиболее распространенных заболеваний внутренних органов». - Тюмень, 2005. - С. 42-43.
38. Лурия А.Р. «Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга» М. - 2000. -С. 503.
39. Мальмберг С.А. Дифференцированное лечение деформирующей мышечной дистонии у детей // Журн. невропатол. и психиатр. - 1993. - № 5. -С. 33-36.

40. Мальмберг С.А. Показатели обмена катехоламинов при деформирующих мышечных дистониях у детей: Дис. ... канд. мед. наук. М., 1992. С. 143.
41. Мальмберг С.А. Псевдопаралитическая малая хоря // Неврологический журнал. - 2001. - Том 6, №2.
42. Мальмберг С.А. Торсионная дистония в детском возрасте // Неврологический журнал. - 1997. - Том.4, №6. - С.
43. *Мончаковская М.Ю., Иллариошкин С.Н. Возможности акинетона (биперидена) при двигательных расстройствах. Руководство для врачей (по материалам II Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движения). М 2011; 304—306.
44. Мэш Э., Вольф Д. Нарушение психики ребенка. - СПб.: Прайм ЕВРОЗНАК; М.: ОЛМА ПРЕСС, 2003.
45. Нурматова Д.А. Диагностика нарушения сна у детей тикозными гиперкинезами // Материалы VI съезда педиатров РУз. Т., 2009. С. 336-338.
46. Нурматова Д.А., Ризаева Н.Т., Пантокальцин - в нейропротективной терапии у детей с тикозными гиперкинезами // Сборник статей VI Съезда педиатров РУз., 5-6 ноября. - 2009. - С. 501-502
47. Нурматова Д.А., Современные подходы к терапии тикозных гиперкинезов у детей //Журнал «Неврология». - 2008. - № 3-4. - С. 179.
48. Окнин В. Бразильская когорта с синдромом Туретта// Русский медицинский журнал. - 1997. - Том 5. - С. 143.
49. Омеляненко А., Евтушенко О.С., Кутякова и др. // Международный неврологический журнал. - Донецк, 2006. - №3(7). С. 81-82.
50. *Орлова О.Р., Тимербаева С.Л., Хатькова С.Е. и др. фокальные дистонии и их лечение препаратом Диспорт (ботулинический токсин типа А). Ботулоксин-А — высокоэффективное средство в лечении фокальных дистоний. Журн неврол и психиат 2012; 5:81—89.

51. Острейко Т.Я. Клинические проявления и показатели нейромедиаторного обмена синдрома Туретта у детей: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 1992. 117 с.
52. Петрухин А.С. Неврология детского возраста. - М.: Медицина, 2004.
53. *Полунина А.Г., Брюн Е.А. Интеллект и биоэлектрическая активность головного мозга у детей: возрастная динамика в норме и при синдроме дефицита внимания с гиперактивностью. Рус журн дет неврол 2010; 5:2:3-16.
54. Психические расстройства и расстройства поведения (F00-F99) (Класс V МКБ-10, адаптированный для использования в Российской Федерации) / Под ред. Б.А. Казаковцева, В.Б. Голланда. М.: Минздрав России, 1998.- 512 с.
55. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Вариабельность ритма сердца. - М.: Старко, 1998.-200 с.
56. Смирнов В.М. Нейрофизиология и высшая нервная деятельность детей и подростков. - М., 2000. - С. 34.
57. *Тимербаева С.Л. Фокальные и сегментарные формы первичной дистонии: клинические, патофизиологические и молекулярно-генетические аспекты: Автореф.... дис.... 2012; 51.
58. *Томский А.А., Гамалея А.А., Шабалов В.А., Федорова И.В., Исагулян Э.Д., Декопов А.В., Сапова Е.М., Акулов М.А. Нейрохирургическое лечение торсионной дистонии: эффективность двусторонней электростимуляции внутреннего сегмента бледного шара. Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей. По материалам И Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием), 21—23 сентября 2011 г., Москва. Под ред. С.Н. Иллариошкин а, О.С. Левина. М 2011; 232—235.

59. *Уханова Т.А., Горбунов Ф. Е., Левин А.В., Гришина И.Г., Дементьева Е.В. Микротоковая рефлексотерапия в комплексном лечении пациентов с детским церебральным параличом. Тезисы Всероссийского форума «Здравница 2010». Современные тенденции и перспективы развития курортного дела в Российской Федерации. М 2010; 158.
60. Феничел Дж.М. Педиатрическая неврология. Основы клинической диагностики. М.: Медицина, 2004. - 343 с.
61. Цветкова Л.С. Методика нейропсихологической диагностики детей. -М., 2000.- 112 с.
62. Шамансуров Ш.Ш., Нурматова Д.А. Современные подходы к терапии тикозных гиперкинезов у детей // Неврология. 2008. №3-4. С. 179-182.
63. Шток В.Н., Иванова-Смоленская И.А., Левин О.С. Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению. - М.: Медпресс информ, 2002. - 700 с.
64. Шток В.Н., Иванова-Смоленская И.А., Левин О.С. Экстрапирамидные расстройства: руководство по диагностике и лечению. - М.: МЕДпресс-информ, 2002. - 608 с.
65. Шток В.Н., Левин О.С. Лекарственные экстрапирамидные расстройства // В мире лекарств. - 2000. - № 2. - С. 3-7.
66. Шток В.Н., Левин О.С., Федорова Н.В. Экстрапирамидные расстройства: Руководство для врачей. - М.: МИА, 2002. - 175 с.
67. Штульман Д.Р., Левин О.С. Справочник практического врача по неврологии. - М., 2002. - С. 272-274.
68. Эйдемиллер Э.Г., Юстицкис В. Психология и психотерапия семьи. - С.
69. Яхно Н.Н., Павлова А.И., Роговина Е.Г. Ювентальный паркинсонизм // Неврол. журн. - 1996. - № 2. - С. 29-33.
70. * Asmus F, Gasser T. Dystonia-plus syndromes. Eur J Neurol 2010; 17: 37—45.

71. *Barrett M.J., Bressman S. Genetics and pharmacological treatment of dystonia. *Int Rev Neurobiol* 2011; 98: 525—549.
72. *Ben-Pazi H. Trihexyphenidyl improves motor function in children with dystonic cerebral palsy: a retrospective analysis. *J Child Neurol* 2011; 26: 810—816.
73. Chappell P., Leckman J., Riddle M. The pharmacologic treatment of tic disorders // *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am.* - 1995. - №4. - P. 197.
74. *Child Neurology* // J.H.Menkes, H. B. Sarnat, eds. 16th ed. Lippincott Williams and Wilkins // Philadelphia-Baltimore. 2000.
75. Cohen D.J., Leckman J.F. Development psychopathology and neurobiology of Tourette's syndrome // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiat.* -1998. - Vol. 33. - P. 2-13.
76. *Colosimo C., Berardelli A. Clinical phenomenology of dystonia. *Int Rev Neurobiol* 2011; 98; 509-24.

77. Comings D.E. Clinical and molecular genetics of ADHD and Tourette syndrome. Two related polygenic disorders // *Ann N Y Acad Sci.* - 2001. Jun. - Vol. 931.-P.
78. Comings D.E. Serotonin and biochemical genetics of alcoholism: lessons from studies of ADHD and Tourette syndrome // *Alcohol-Alcohol-Suppl.*, 1997. -№2.-P. 237-41.
79. Comings D.E., Gade-Andavolu R., Gonzales N. et.al. Additive effect of three noradrenergic genes (ADRA2a, ADRA2c, DBH) on attention-deficit hyperactivity disorder and leaning disabilities in Tourette syndrome subject // *Genet.*, Mar. - 1999. - Vol. 55, №3. - P. 160-172.
80. Comings DE .DSM -IV criteria for Tourette's // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* - 1995. - №4. - P. 401-402.
81. Dalton R. Habit disorders. Chapter 21. In: *Nelson textbook of pediatrics.*
82. Davis M.B., Rosenberg R.N., Harding A.E. Molecular genetics and neurological disease // *The Molecular and Genetic Basis of Neurological Disease.* - Boston, 1993.-P. 3-20
83. *Defazio G. The epidemiology of primary dystonia: current evidence and perspectives. *Eur J Neurol* 2010; i7: 9—14.
84. Deonna T., Roulet E., Ghirka J. et al. Dopa-responsive childhood dystonia: a forme fruste with writer's cramp, triggered by exercise // *Dev. Med. Child Neurol.* - 1997. - Vol. 39. - P. 49-53.
85. Drake M.E. Jr, Pakalnis A., Newell S.A. EEG frequency analysis in obsessive-compulsive disorder // *Neuropsychobiology.* 1996. Vol. 33, № 2. p.97-99
86. *Dressier D. Nonprimary dystonias. *Handb Clin Neurol* 2011; 100: 513—538.

87. Duncan K.L., Faust R.A. Tourette syndrome manifest as chronic cough // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* - 2002. - Vol.65. - P.65-8.
88. Ernst M., Zametkin A.J., Jons P.H. et al. High presynaptic dopaminergic activity in children with Tourette's disorder // *J-Am-Acad-Child-Adolesc-Psychiatry*, Jan. - 1999. - Vol.38, №1. - P. 86-94.
89. Fredericksen K.A., Cutting L.E., Kates W.R., Mostofsky S.H. and all. Disproportionate increases of white matter in right frontal lobe in Tourette syndrome // *Neurology.* - 2002. - Vol.58, № 1. - P.85-89
90. Friedman J.H., Kuchanski L.T., Wagner R.L. Tardive dystonia in psychiatric hospital // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* - 1997. - Vol. 50. - P. 801-803.
91. Georgiou N., Bradshaw J.L., Phillips J.G., Bradshaw J.A., Chiu E. The Simon effect and attention deficits in Gilles de la Tourette's syndrome and Huntington's disease//*Brain.* - 1995. - Vol.118, №5. - P. 1305-1318.
92. Gershanic O.S. *Drug-Induced Dyskinesias // Parkinson's Disease and Movement Disorders.* -3-rd Ed. - Baltimore, 1998. - P. 579-599.
93. Goldberg J. Clonidine and methylphenidate were effective for attention deficit disorder in children with comorbid tics // *Neurol.* 2002. Vol. 58. P. 527-536.
94. Gunther W., Muller N., Trapp W., Haag C., Putz A., Straube A. Quantitative EEG analysis during motor function and music perception in Tourette's syndrome // *Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1996. Vol.246, №4. P. 197-29GB2
95. Hasstedt S.J., Leppert M., Filloux F., van de Wetering B.J., McMahon W.M. Intermediate inheritance of Tourette syndrome, assuming assortative mating // *Am J Hum Genet.* - 1995 Sep. - Vol. 57, №3. - P. 682-689.
96. Hoekstra P.J., Minderaa R.B. Tic disorders and obsessive-compulsive disorders autoimmunity involved? // *Int Rev Psychiatry.* - 2005. - Vol. 17, №6. - P. 497-502.
97. Hyde T.M., Stacey M.E., Coppola R., Handel S.F., Rickler K.C., Weinberger D.R. Cerebral morphometric abnormalities in Tourette's syndrome: a quantitative MRI study of monozygotic twins // *Neurology.* - 1995. - Vol. 45, №6. - P. 1176-1182

98. Jankovic J., Fahn S. Dystonic disorders //Parkinson's Disease and Movement Disorders. - 3-rd ed. - Baltimore, 1998. - P. 513-551.
99. Kroiser P. M., Erwin P., Emberger W. Candidate region for Gilles de la Tourette syndrome at 7q31 // Am J Med Genet. - 2001. - Vol.101. - P. 259-261.
100. Kumar R., Lang A. E. Coexistence of tics and parkinsonism: Evidence of non-dopaminergic mechanisms in tic pathogenesis // Neurology. - 1997. - Vol. 49. -P. 1699-1701.
101. Lajonchere C., Nortz M., Finger S. Gilles de la Tourette and the discovery of Tourette syndrome // Arch. Neurol. - 1996. - Vol. 53, №6. - P. 567-574.
102. Lampreave J.I., Bittini A., Mateos F., Manzano S. and all. // Rev Neurol, 1996. - Vol.24. - P. 921-925.
103. Lampreave J.L., Molina V., Mardomingo M.J., Bittini A., Dominguez P., Almoguera I., Rubia F.J., Carreras J.L., Technetium-99m-HMPAO in Tourette's syndrome on neuroleptic therapy and after withdrawal // J Nucl Med. - 1998. - Vol. 39, №4. - P. 624-628
104. Leckman J.F. Phenomenology and natural history of tic disorders // J. Brain. Dev. - 2002.
105. Lekman J.F., Peterson B.S., Pauls D.L., Cohen D.J. Tic disorders. Psychiatr//Clin. North Am. - 1997. - Vol. 20.-P. 839-861.
106. Lichter D.G., Dmochowski J., Jackson L.A., Trinidad K.S. Influence of family history on clinical expression of Tourette's syndrome // Neurology. - 1999 Jan; - Vol.52, №2. - P. 308-316.
107. Lichter D.Y., Jackson L.A., Schachter M. Clinical evidence of genomic imprinting in Tourette's syndrome // Neurology. 1995. Vol.45, №5. P. 924-928.
108. Maia D.P., Cardoso F. Complex phonic tic and disinhibition in Tourette syndrome: case report // Arq Neuropsiquitr. - 2001. - Vol. 59. - P. 587-589.
109. McMahon W.M., van de Wetering B.J. M., Filloux F., Betit K., Coon H., Leppert M. Bilineal transmission and phenotypic variation of Tourette's disorder in a large pedigree // J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. - 1996. - Vol.35. - P. 672-680.

110. *Mehanna R., Jankovic J. Respiratory disorders associated with dystonia.^{v-}
Mov Disord 2012; 27:14:1816-1819.
111. Muller-Vahl K.R. The treatment of Tourette's syndrome: current opinions // Expert Opin Pharmacother. - 2002. - №3. - P. 899-914.
112. Nelson textbook of pediatrics / R.E. Behrman, R.M.Kliegman, H.B.Jenson, eds., W.E.Nelson, Sr. ed. 16th ed // Philadelphia-London. W.B.Saunders, 2000.
113. Noble E.P. The DRD2 gene in psychiatric and neurological disorders and its phenotypes // Pharmacogenomics. - 2000. - Vol.1, №3. - P. 309-333.
114. *Ozelius L.J., Lubarr N., Bressman S.B. Milestones in dystonia. Mov Disord 2011; 26:6: П06-П26.
115. Peterson B.S. Neuroimaging in child and adolescent neuropsychiatric disorders // Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1996. Vol.34, №12. P. 1560-1576
116. Rehrman R.E., Kliegman R.M., Jenson H.B., eds., Nelson W.E., Sr. ed. 16th ed // Philadelphia-London. W. B. Saunders. - 2000. - P. 75-76.
117. Rourke B.P., Ahmad S.A., Collins D.W., et al. Child clinical/pediatric neuropsychology: some recent advances // Annu Rev Psychol. 2002. Vol.53. P. 309-339.
118. Rowe D.C., Stever C., Gard J. M. et al. The relation of the dopamine transporter gene (DAT1) to symptoms of internalizing disorders in children // Behav-Genet., may. - 1998. - Vol.28, №3. - P. 215-225.
119. *Sciamanna G., Hollis R., Ball C. et al. Cholinergic dysregulation produced by selective inactivation of the dystonia-associated protein torsinA. Neurobiol Dis 2012 (Epub ahead of printj).
120. Segal N.L., Dysken M.W., Bouchard T.J. et al. Tourette's disorder in a set of reared-apart triplets: genetic and environmental influences // Am J Psychiatry. - 1998. - Vol.147. - P.196-199.
121. *Singer H.S., Mink J. IV, Gilbert D.L., Jankovic J. Movement Disorders in Childhood. Philadelphia 2010; 288.

122. *Sorensen L., Plessen K.J., Nicholas S., Lundervold A.J. Is behavioral regulation in children with ADHD aggravated by comorbid anxiety disorder? *J Atten Disord* 2011; 15: I: 56—66.
123. Spenser T., Biederman J., Harding M. The relationship between tic disorders and Tourette's syndrome revisited // *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiat.* - 1995. - Vol. 34. - P. 1133-1138.
124. *Stedman's medical dictionary*. 26th ed. Baltimore-Philadelphia: Williams & Wilkins, 1995.
125. Stell R., Thickbroom G.W., Mastaglia F.L. The audiogenic startle response in Tourette's syndrome // *Disord.* - 1999. - Vol. 10, №6. - P. 723-730.
126. Stevens A., Gunther W., Lutzenberger W., Bartels M., Muller N. Abnormal topography of EEG microstates in Gilles de la Tourette syndrome // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* - 1996. - Vol. 246, №6. - P. 310-316.
127. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measurements, Physiological Interpretation, and Clinical Use // *Circulation.* - 1996. - Vol. 93. - P. 1043-1065.
128. Tulen J.H., van de Wetering B.J., Boomsma F. Autonomic regulation during rest and mental load in Gilles de la Tourette syndrome // *Psychol Rep.* -1998.- Vol.83.-P. 515-529.
129. Van de Wetering B.J. M. The Gilles de la Tourette Syndrome: A Psychiatric-Genetic Study, [dissertation] Rotterdam, The Netherlands; Erasmus University, 1993.
130. *Verma A., Yadav R. Isolated lingual dystonia: responding to anticholinergic~7; treatment. *J Assoc Physicians India* 2011; 59: 526—527.
131. *Vidailhet M., Jutras M. E, GmbH D., Roze E. Deep brain stimulation for dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 15 [Epub ahead of print].
132. *Vloet T.D., Kunmd K., Herpertz-Dahimann B., Potter G.G., Gunther T. Impact of anxiety disorders on attentional functions in children with ADHD.

J Affect Disord 2010; 124: 3: 283-290.

133. Weers R.A., Turjanski N., Broors A. Tourette's syndrome: a disorder of cingulate and orbitofrontal function? // Quart. J. Med. 1996. Vol. 89. P. 401-408.
134. Woods D.W., Watson T.S., Wolfe E. Analyzing the influence of tic-related talk on vocal and motor tics in children with Tourette's syndrome // J Appl Behav Anal. - 2001. - Vol.34. - P. 353-356.
135. Zelnik N., Newfield R.S., Silman-Stolar Z. et al. Height distribution in children with Tourette syndrome // J Child Neurol. - 2002. - Vol.17. - P. 200-204.