

УДК 616.832-004.2-036.1-07

**Ф.А. ХАБИРОВ<sup>1,2</sup>, Л.А. АВЕРЬЯНОВА<sup>1,2</sup>, Е.В. ГРАНАТОВ<sup>2</sup>, Н.Н. БАБИЧЕВА<sup>2</sup>, Т.И. ХАЙБУЛЛИН<sup>1,2</sup>**<sup>1</sup>Казанская государственная медицинская академия, 420012, г. Казань, ул. Муштары, д. 11<sup>2</sup>Республиканский клиничко-диагностический центр по демиелинизирующим заболеваниям МЗ РТ, 420021, г. Казань, ул. Ватутина, д. 13

## Клинико-нейрофизиологические особенности дрожательного гиперкинеза при рассеянном склерозе, болезни Паркинсона и эссенциальном треморе

**Хабиров Фарит Ахатович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии и мануальной терапии, тел. (843) 278-88-29, e-mail: rkcdz@rkbvl.ru<sup>1,2</sup>

**Аверьянова Людмила Аркадьевна** — врач-невролог РКДЦ ДЗ, тел. (843) 278-88-29, e-mail: rkcdz@rkbvl.ru<sup>1,2</sup>

**Гранатов Евгений Валерьевич** — кандидат медицинских наук, врач-невролог РКДЦ ДЗ, тел. (843) 278-88-29, e-mail: rkcdz@rkbvl.ru<sup>2</sup>

**Бабичева Наталья Николаевна** — врач-невролог РКДЦ ДЗ, тел. (843) 278-88-29, e-mail: rkcdz@rkbvl.ru<sup>2</sup>

**Хайбуллин Тимур Ильдусович** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и мануальной терапии, тел. (843) 278-88-29, e-mail: timuur@gmail.com<sup>1,2</sup>

*Обследованы 142 пациента: I группа (n=58) — больные рассеянным склерозом (РС) с тремором; II группа (n=66) — больные РС без тремора; III группа (n=10) — пациенты с дрожательно-ригидной формой болезни Паркинсона (БП); IV группа (n=8) — больные эссенциальным тремором (ЭТ); V группа (n=10) — здоровые молодые добровольцы. Клинико-нейрофизиологическое обследование включало цифровую спиралографию с пробой с утяжелителем, электротрemorографию, соматосенсорные вызванные потенциалы, транскраниальную магнитную стимуляцию с переагрузкой фазы тремора, регистрацию коротколатентных и длинноталентных рефлексов. Выявлено, что тремор при РС развивается при более активном течении заболевания с доминированием в клинической картине сопутствующей мозжечковой и стволовой симптоматики. Выделено 5 вариантов тремора при РС, отличающихся друг от друга клинико-нейрофизиологическими характеристиками. По сравнению с БП и ЭТ тремор у больных РС характеризуется более вариабельными клиническими характеристиками, высокой амплитудой и влиянием на инвалидизацию. Экстраполяция некоторых аспектов генерации тремора при БП и ЭТ позволяет уточнить патофизиологию дрожательного гиперкинеза у больных РС.*

**Ключевые слова:** тремор, дрожательный гиперкинез, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, эссенциальный тремор, нейрофизиологические исследования, патофизиология.

**F.A. KHABIROV<sup>1,2</sup>, L.A. AVERIANOVA<sup>1,2</sup>, E.V. GRANATOV<sup>2</sup>, N.N. BABICHEVA<sup>2</sup>, T.I. KHAYBULLIN<sup>1,2</sup>**<sup>1</sup>Kazan State Medical Academy, 11 Mushtari St., Kazan, Russian Federation, 420012<sup>2</sup>Republican Clinical Diagnostic Center for Neurology of the Ministry of Healthcare of the Republic of Tatarstan, 13 Vatutina St., Kazan, Russian Federation, 420021

## Clinical and neurophysiological features of shaking hyperkinesia in multiple sclerosis, Parkinson's disease and essential tremor

**Khapiro F.A.** — D. Med. Sc., Professor of the Department of Neurology and Manial Treatment, tel. (843) 278-88-29, e-mail: rkcdz@rkbvl.ru<sup>1,2</sup>

**Averianova L.A.** — neurologist, tel. (843) 278-88-29, e-mail: rkcdz@rkbvl.ru<sup>1,2</sup>

**Granatov E.V.** — Candidate of Medical Sciences, neurologist, tel. (843) 278-88-29, e-mail: rkcdz@rkbvl.ru<sup>2</sup>

**Babicheva N.N.** — neurologist, tel. (843) 278-88-29, e-mail: rkcdz@rkbvl.ru<sup>2</sup>

**Khaybullin T.I.** — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Neurology and Manual Therapy, tel. (843) 278-88-29, e-mail: timuur@gmail.com<sup>1,2</sup>

142 patients were examined: I group (n=58) — patients with multiple sclerosis (MS) and tremor; II group (n=66) — MS without tremor; III group (n=10) — patients with Parkinson's disease (PD); IV group (n=8) — patients with essential tremor (ET); V group (n=10) — healthy young volunteers. Clinico-neurophysiological examination included digital spiralography, EMG-tremorography, somatosensory evoked potentials, transcranial magnetic stimulation with tremor resetting, short- and long-latency reflexes. We revealed that tremor in MS develops during more active disease course with the dominance of brainstem and cerebella symptoms. We allocated 5 variants of tremor in MS, which differ from each other in their clinical and neurophysiological characteristics. Compared with PD and ET patients, tremor in MS patients is characterized by more variable clinical characteristics, high amplitude and impact on disability. Extrapolation of some aspects of the tremor generation in PD and ET patients helps to clarify the pathophysiology of shaking hyperkinesia in MS patients.

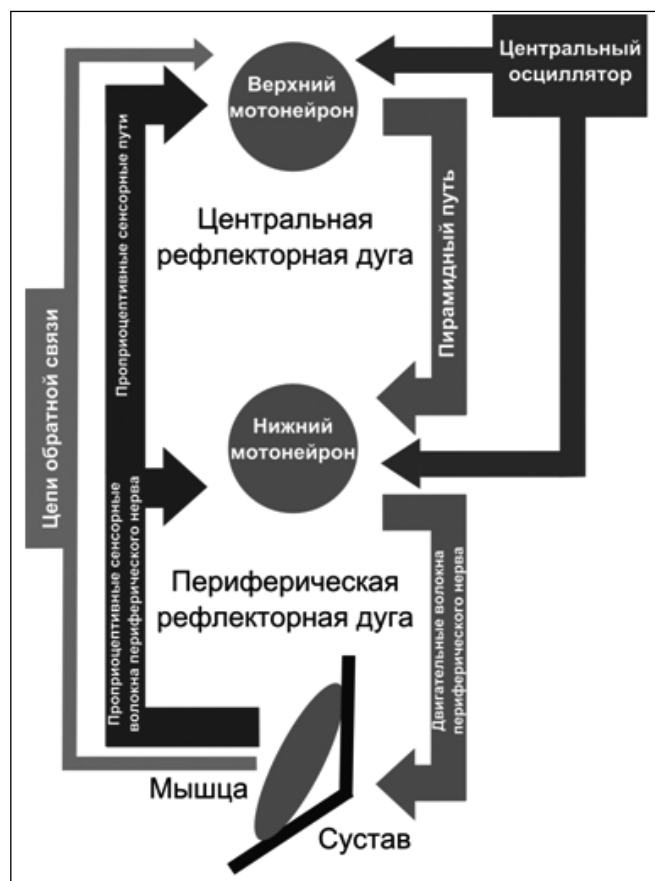
**Key words:** tremor, shaking hyperkinesia, multiple sclerosis, Parkinson's disease, essential tremor, neurophysiology study, pathophysiology.

Рассеянный склероз (РС) — хроническое заболевание центральной нервной системы (ЦНС), характеризующееся развитием рассеянной во времени и пространстве очагов демиелинизации, что обуславливает значительный полиморфизм его клинической картины и вариантов течения. На определенном этапе заболевания примерно у половины больных развивается тремор (дрожательный гиперкинез), в значительной степени ограничивающий трудоспособность и социально-бытовую адаптированность [1]. Несмотря на длительную историю изучения тремора (к примеру, уже в конце 19-го века Жан Мартен Шарко обратил внимание на частое развитие при РС интенционного тремора в сочетании с нистагмом и скандированной речью — триада Шарко) [2], многие клинические и патогенетические аспекты дрожательного гиперкинеза остаются неясными. В частности до сих пор не разработана общепринятая топическая или клиническая классификация тремора при РС. Также обращает внимание нередкая диссоциация выраженности тремора: в некоторых случаях тремор дебютирует уже в начале заболевания и в последующем преобладает в клинической картине, у других же больных дрожательный гиперкинез вовсе не развивается. Причины данной клинической диссоциации остаются не известными, в то же время уточнение этого аспекта потенциально позволит расширить знания в области патофизиологии дрожательного гиперкинеза при РС.

Известно, что тремор может быть обусловлен периферическими и центральными осцилляторами нервной системы, а также нестабильностью цепей обратной связи, при этом их вклад в развитие различных вариантов дрожательного гиперкинеза может отличаться (рис. 1). В частности усиленный физиологический тремор развивается при повышении активности спинального рефлекторного осциллятора, в то время как тремор при болезни Паркинсона (БП) и эссенциальном треморе (ЭТ) генерируется патологическими центральными осцилляторами головного мозга, что подтверждается комплексными нейрофизиологическими исследованиями [3]. Что касается тремора при РС, то удельный вклад каждого механизма в его развитии практически не изучен. Ситуация осложняется еще и тем, что у больных РС на определенном этапе демиелинизирующему поражению подвергаются практически все функциональные системы ЦНС с частым одновременным поражением пирамидной, мозжечковых, сенсорных проводников и развитием сочетанной или диссоциированной симптоматики, значительно затрудняющей интерпретацию получаемых результатов клинического или нейрофизиологического исследования тремора. Между тем клинико-нейрофизиологическое сопоставление характери-

стик тремора при РС, БП и ЭТ потенциально позволяет объективизировать регистрируемые показатели, уточнить и выявить схожие или различающиеся патофизиологические особенности дрожательного гиперкинеза, что и послужило **целью** настоящего исследования.

**Рисунок 1.**  
**Схема механизма генерации тремора**



#### Материалы и методы

В период с 2010 по 2014 г. обследованы 142 пациента, в том числе 124 пациента с РС — с тремором (58 человек, I группа) и без такового (66 человек, II группа), 10 пациентов с БП (III группа), 8 пациентов с ЭТ (IV группа) и 10 здоровых молодых добровольцев (V группа). Критериями включения в I группу был подтвержденный диагноз РС (диагностические критерии Мак Дональда, 2005 г.) со стойким ( $\geq 3$  мес.) тремором, не связанным с обострением РС и нарушающим бытовую и/или профессиональную активность пациентов (оценка по подшкале «тремор/дисметрия» мозжечковой функ-

Таблица 1.

## План нейрофизиологического исследования структур нервной системы, потенциально формирующих механизмы, генерирующие дрожательный гиперкинез

Изучаемый механизм	Метод исследования (используемое оборудование)
Механические и рефлекторные периферические осцилляции	Поверхностная ЭМГ с мышц антагонистов и коротколатентные рефлексы (Нейро-МВП-4, Нейрософт, Россия) Цифровая спираллография с утяжелением
Центральные рефлекторные осцилляции Нестабильность путей обратной связи	Длиннолатентные рефлексы с верхних конечностей (Нейро-МВП-4, Нейрософт, Россия) ССВП с верхних конечностей (Нейро-МВП-4, Нейрософт, Россия) ТКМС с верхних конечностей (Нейро-МС/Д, Нейрософт, Россия)
Центральные патологические осцилляторы	Перезагрузка фазы тремора посредством ТКМС (Нейро-МС/Д, Нейрософт, Россия)

циональной системы Курцке  $\geq 2$  баллов). В группу II включали больных РС без тремора. В III группу вошли пациенты с дрожательно-ригидной формой БП (диагностические критерии A.J. Hughes et al., 1992) в стадии по модифицированной шкале Хена и Яра от 1,5 до 3. IV группу составили пациенты с достоверным ( $n=6$ ) и вероятным ( $n=2$ ) ЭТ (диагностические критерии TRIG, 1995 г.). V группа, куда вошли здоровые добровольцы, служила для определения нормативных значений проводимых исследований в нейрофизиологической лаборатории РКДЦ ДЗ МЗ РТ.

Всем больным проводилось клиническое обследование с уточнением анамнеза заболевания, неврологического статуса (оценки по шкалам EDSS и MSSS для больных РС), определение выраженности тремора по шкале Фана. Посредством нейрофизиологических методов детально исследовались периферические и центральные патофизиологические механизмы, потенциально принимающие участие в генерации дрожательного гиперкинеза (табл. 1). Для непосредственной характеристики тремора применяли цифровую спиралографию (ЦСГ) с последующей цифровой обработкой программой «Tremor Tablet Acquisition and Analysis» и поверхностную электромиографию (ЭМГ-треморграфия), в совокупности позволяющие определить частоту, амплитуду и паттерн осцилляторных сокращений мышц агонистов/антагонистов [4]. Активность рефлекторных сегментарных осцилляций оценивали по параметрам коротколатентного рефлекса (КРЛ, рефлекс Хоффмана). Влияние периферических пертурбаций на частоту и паттерн тремора оценивали посредством пробы с утяжелителем весом 500 грамм, прикрепляемый на уровне запястья. Функциональное состояние проводников, обеспечивающих рефлекторные осцилляции и пути обратной связи, оценивали регистрацией соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) с верхних конечностей, транскраниальной магнитной стимуляцией (ТКМС) с оценкой моторного вызванного потенциала (МВП) и времени центрального проведения (ВЦП), а также длиннолатентных рефлексов (ДЛР) с верхней конечности [5]. Сопоставлением данных исследований ДЛР, ССВП и МВП с целью оценки проводимости юкстакортикальных сенсорно-моторных коммуникантных путей высчитали корковое релейное время (КРВ) по формуле:  $KPB = \text{латентность ДЛР}2 - (\text{латентность N20} + \text{латентность МВП})$  [6]. КРВ в норме оно составляет от  $8,1 \pm 1,6$  мс до  $10,4 \pm 1,9$  мс. Влияние центральных осцилляторов на генерацию дрожательного гиперкинеза определяли пробой с

перезагрузкой фазы тремора под действием ТКМС [7]. Статистический анализ полученных данных проводили с применением ПО StatSoft Statistica 7.0 и Excel из пакета MS Office 2003.

**Особенности течения рассеянного склероза с тремором.** Основные клиничко-анамнестические данные пациентов I и II группы представлены в табл. 2. Дрожательный гиперкинез наиболее часто наблюдается у больных РС с ремиттирующим (58,6%) или вторично-прогрессирующим (41,4%) течением преимущественно у лиц мужского пола и молодого возраста. В группе I первично-прогрессирующее РС не отмечено, тогда как в группе II такое течение заболевания наблюдалось у 7 больных (10,6%;  $p < 0,05$ ). Обычно тремор дебютирует остро или подостро в период обострения РС с последующим стойким персистированием симптоматики, реже развивается постепенно или ступенеобразно в процессе прогрессирования неврологической симптоматики вне связи с обострением, что очевидно отражает процессы нейродегенерации. Для РС с тремором, даже не смотря на получаемое базисное лечение ПИТРС, характерна высокая среднегодовая частота обострений и тяжесть течения заболевания (оценка по шкале MSSS 5,64 по сравнению с 4,64 балла у больных II группы;  $p < 0,05$ ).

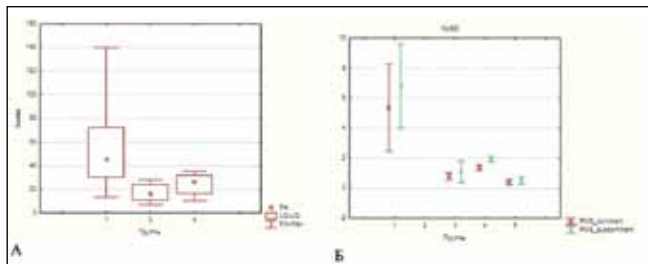
**Условия возникновения тремора.** По условиям возникновения наиболее типичным для больных РС оказался акционный тремор в конечностях (96,6%), представленный интенционным, постурально-интенционным и постуральным типом (53,4; 31,0 и 5,2% соответственно). Тремор покоя у больных РС наблюдали только в рамках тремора Холмса (6,9%). Для пациентов с БН характерным был изолированный тремор покоя (70,0%), реже тремор покоя с постуральным (30%). У пациентов с ЭТ дрожательный гиперкинез был представлен постуральным тремором (25%), постуральным и кинетическим тремором (62,5%), тремором покоя в сочетании с постуральным и кинетическим (12,5%).

**Локализация тремора.** В группе I тремор локализовался в обеих руках (22,2%), во всех конечностях (22,2%, при этом во всех случаях был ассиметричным), а также в конечностях и голове (33,3%), реже возникал в одной руке (11,1), в руке и ноге на одной стороне (5,6%), и в руке и голове (5,6%). В 20,7% случаев тремор в конечностях сочетается с аксиальным тремором (титубацией туловища и/или головы), который в 3,4% случаев был изо-



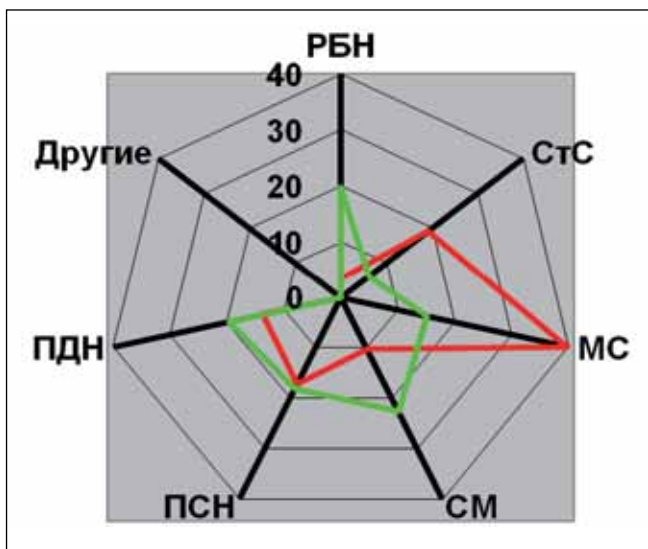
**Рисунок 2.**

Оценка по шкале Фана в I, III и IV группах (А). Амплитуда тремора в доминантной и субдоминантной руке в I и III-V группах по данным ЦСГ (Б)



**Рисунок 3.**

Варианты дебюта заболевания у пациентов I и II группы. РБН — ретробульбарный неврит; СтС — стволовой синдром; МС — мозжечковый синдром; СМ — синдром миелопатии; ПСН — полушарные сенсорные нарушения; ПДН — полушарные двигательные нарушения



лированным. В группе III тремор локализовался в одной руке (20,0%), в руке и ноге с одной стороны (40,0%), во всех конечностях (40,0%). В группе IV тремор отмечен в руках (87,5%), в руках и голове (12,5%). Аксиальный тремор среди исследованных пациентов с ПБ и ЭТ не выявлен.

**Выраженность тремора.** Как при субъективной (шкала Фана), так и по объективной (ЦСГ) оценке, тремор у больных РС оказался существенно более выраженным и инвалидизирующим симптомом (рис. 2). Оценка по шкале Фана у пациентов с РС оказалась приблизительно в 2 раза выше, чем при БП и ЭТ (45 vs. 16 и 26 балла соответственно;  $p < 0,05$ ), а амплитуда тремора по данным ЦСГ превышала таковую у пациентов III и IV групп в 5-6 раз и более (для доминантной руки — 5,6 vs. 0,73 и 1,38, для субдоминантной — 6,85 vs. 1,19 и 1,92 соответственно;  $p < 0,05$ ).

**Сопутствующие неврологические симптомы.** Неврологическая картина больных РС с тремором характеризовалась доминированием с дебюта заболевания очаговой стволовой и мозжечковой симптоматики (мозжечковая атаксия и дисметрия,

**Рисунок 4.**

Клиническая характеристика дрожательного гиперкинеза при РС, БП и ЭТ

Варианты тремора	Частота	Условия возникновения		
		в покое	постуральный	Целевые движения
Тремор при рассеянном склерозе				
Вариант 1 Дистальный постуральный и постурально-интенционный тремор	5-7,5		■	□
Вариант 2 Дистальный интенционный тремор	5-7,5			■
Вариант 3 Дистальный и проксимальный интенционный и интенционно-постуральный тремор	5-7,5		□	■
Вариант 4 Тремор Холмса	2,5-5	□	■	■
Вариант 5 Аксиальный тремор (титубация)	2,5-5		■	
Эссенциальный тремор	5-7,5	□	■	□
Паркинсонический тремор	2,5-5	■	□	□

0 2,5 5 7,5

■ Диапазон частоты тремора  
 ■ Частота до 2,5 Гц  
 ■ Частота 2,5-5 Гц  
 ■ Частота 5-7,5 Гц  
 ■ Наиболее выраженный  
 □ Менее выраженный

различные вариации нарушений глазодвижений) в отсутствие значительного поражения пирамидной или сенсорной системы (рис. 3). Для пациентов с БП свойственно было наличие акинетико-ригидного синдрома (бради- и олигокинезия, постуральная неустойчивость, триада Варденберга), для ЭС — отсутствие каких либо значимых неврологических симптомов (за исключением тремора).

**Нейрофизиологическое сравнение.** На основании полученных клинических данных дрожательный гиперкинез у больных РС классифицирован на 5 наиболее типичных вариантов: дистальный постуральный и постурально-интенционный тремор (I вариант,  $n=14$ ; 24,1%); дистальный интенционный тремор (II вариант,  $n=17$ ; 29,3%); проксимальный и дистальный интенционный и интенционно-постуральный тремор (III вариант,  $n=21$ ; 36,2%); тремор Холмса (IV вариант,  $n=4$ , 6,9%); аксиальный тремор (титубация) (V вариант,  $n=14$ ; 24,1%) (рис. 4). Варианты тремора при РС отличаются не только специфическими клиническими, но и нейрофизиологическими особенностями (основные показатели представлены в табл. 3).

**ЭМГ-треморграфия.** Каждый вариант дрожательного гиперкинеза при РС характеризуется своей доминирующей частотой: 5,5; 4,8; 4,1; 3,9 и 3,5 Гц соответственно в I-V вариантах. По данным ЭМГ-треморграфии, доминирующим был синхронный паттерн сокращения мышц антагонистов, который отмечен в случае постурального компонента I варианта тремора (85,7%), интенционного тремора II варианта (70,6%) и III варианта (33,3%) и в половине случаев интенционного и постурального компонентов IV варианта. К тому же синхронный ЭМГ-паттерн зарегистрирован в большинстве случаев

Таблица 2.

## Основные эпидемиологические и клинико-anamнестические показатели в I-IV группах

Показатели	I группа (n=58)	II группа (n=66)	III группа (n=10)	IV группа (n=8)	V группа (n=10)
Возраст, лет [M(SD)]	31,32 (7,21)*	36,01 (8,67)	64,3 (7,1)	57,6 (13,3)	29,2 (2,3)
Соотношение мужчины/женщины, абс. (%)	24 (41,4) / 34 (58,6)*	20 (30,3) / 46 (69,7)	3 (30,0) / 7 (70,0)	5 (62,5) / 3 (37,5)	5 (50) / 5 (50)
Возраст начала заболевания [M(SD)], лет	22,8 (6,86)*	26,1 (8,19)	—	—	—
Продолжительность заболевания [M(SD)], лет	8,3 (4,1)	10,7 (5,8)	5,1 (2,8)	8,6 (3,9)	—
Тип течения заболевания, абс. (%)					
Ремиттирующий	34 (58,6)*	27 (40,9)	—	—	—
Вторично-прогрессирующий	24 (41,4)	32 (48,5)	—	—	—
Первично-прогрессирующий	0 (0)*	7 (10,6)	—	—	—
EDSS, баллы (Me [LQ;UQ])	4,0 [3,5; 5,0]	4,5 [3,5; 5,0]	—	—	—
Частота обострений (среднегодовая) [M(SD)]	3,1 (1,9)*	1,9 (1,4)	—	—	—
Частота обострений (среднегодовая) со стойкой остаточной симптоматикой, [M(SD)]	1,16 (0,32)*	0,38 (0,17)	—	—	—
Оценка тяжести течения РС по шкале MSSS (Me [LQ; UQ]), баллы	5,64 [4,30; 7,93]*	4,64 [1,77; 4,95]	—	—	—

Примечание: \* — значимое различие со II группой ( $p < 0,05$ )

тремора покоя в рамках тремора Холмса (IV вариант). Аксиальный тремор в половине случаев характеризовался альтернирующим ЭМГ-паттерном. Атипичный ЭМГ паттерн (доминирование выраженности сокращения одной из мышц антагонистов) отмечен в половине случаев постурального и интенционального компонента тремора Холмса.

В группе III у пациентов с БП доминирующая частота тремора составила 5,3 Гц, преобладал альтернирующий ЭМГ-паттерн (лишь у 1 больного зарегистрирован неопределенный ЭМГ-паттерн). В группе IV доминирующей частотой дрожательного гиперкинеза была 7,2 Гц, ЭМГ-паттерн был синхронным (75%) или неопределенным (25%).

**Соматосенсорные вызванные потенциалы.** ССВП с верхних конечностей удалось зарегистрировать у всех больных РС с тремором, при этом показатели характеризовались высокой латентностью компонента N20 и времени центрального сенсорного проведения (ВЦП). У пациентов с БП и ЭТ указанные показатели существенно не отличались от аналогичных значений в контрольной V группе здоровых добровольцев (табл. 2).

**Транскраниальная магнитная стимуляция.** При ТКМС зарегистрировать МВП с верхних конечностей удалось у всех пациентов. В I группе как латентность МВП, так и двигательное ВЦП были ниже, чем во II группе. Значимых различий по амплитуде МВП не прослеживалось. Как и в случае с ССВП,

латентность МВП и двигательное ВЦП у больных РС (I и II группы) оказалось статистически значимо более высокими, а амплитуда МВП — более низкой, чем у здоровых лиц V группы. У пациентов III и IV групп параметры МВП и двигательное ВЦП значимо не отличались от таковых в группе здоровых лиц, хотя и прослеживалась тенденция к снижению амплитуды МВП.

**Коротколатентные и длиннолатентные рефлексы.** У больных РС I и II группы зарегистрировано несколько характерных паттернов ДЛР, отражающих различные варианты поражения ЦНС. I паттерн характеризовался акцентуацией КЛР и снижением амплитуды ДЛР2, чаще наблюдался при спастичности вследствие поражения пирамидных путей. II паттерн с уменьшением КЛР и ДЛР2 типичен для мозжечковой мышечной гипотонии. III паттерн с относительной акцентуацией ДЛР1 и IV паттерн с сочетанной акцентуацией ДЛР1 и ДЛР3 были характерны для больных РС с дрожательным гиперкинезом.

Иная ситуация прослеживалась в III группе у пациентов с БП. Паттерн ДЛР также был стабильным и хорошо воспроизводимым, но у большинства пациентов (8 человек, 80%), был измененным: наряду с ДЛР2 повышенной амплитуды во всех случаях присутствовал выраженный высокоамплитудный компонент ДЛР1, у половины (4 пациента) также присутствовал компонент ДЛР3 обычной амплитуды. У 3 пациентов отмечена редукция КЛР, амплитуда



**Таблица 3.**  
**Основные нейрофизиологические показатели в I-IV группах**

	Группа I (n=58)					Группа III (n=10)	Группа IV (n=8)	Группа V (n=10)
	В I (n=14)	В II (n=17)	В III (n=21)	В IV (n=4)	В V (n=14)			
Доминирующая частота тремора, [M(SD)], Гц	5,5 (1,4)	4,8 (1,1)	4,1 (2,0)	3,9 (0,6)	3,5 (0,7)	5,3 (1,2)	7,2 (1,9)	—
Соматосенсорные вызванные потенциалы, M(SD)								
Латентность N20, мс, справа	22,61 (3,99)*					18,5 (1,1)	19,1 (2,0)	17,7 (0,8)
Латентность N20, мс, слева	22,04 (4,08)*					18,9 (1,5)	18,9 (2,2)	18,5 (0,7)
Интервал N13-N20, мс, справа	13,39 (0,89)*					5,3 (1,5)	5,1 (1,8)	5,5 (0,9)
Интервал N13-N20, мс, слева	13,38 (0,87)*					5,7 (1,2)	5,3 (1,6)	5,7 (1,1)
Транскраниальная магнитная стимуляция, M(SD)								
Латентность МВП [M(SD)], мс, справа	25,99 (3,18)*					20,2 (2,8)	19,8 (2,4)	21,2 (1,9)
Латентность МВП [M(SD)], мс, слева	26,55 (6,37)*					20,4 (2,6)	19,7 (2,2)	21,3 (1,8)
Амплитуда МВП [M(SD)], мс, справа	1,36 (1,20)					1,9 (0,6)	2,2 (0,9)	2,5 (0,8)
Амплитуда МВП [M(SD)], мс, слева	1,12 (0,85)					1,8 (0,5)	2,1 (1,1)	2,3 (0,7)
ВЦП [M(SD)], мс, справа	13,03 (4,3)*					6,9 (1,3)	6,9 (1,5)	7,2 (1,2)
ВЦП [M(SD)], мс, слева	14,57 (7,68)*					7,0 (1,2)	6,7 (1,6)	7,8 (1,4)
Длиннолатентный рефлекс: латентность компонента ДЛР2, [M(SD)], мс								
Справа	61,1 (11,0)*					55,8 (5,7)	56,0 (4,2)	55,0 (4,0)
Слева	63,8 (5,0)*					56,9 (4,7)	55,2 (3,3)	53,6 (4,4)
Корковое релейное время, [M(SD)], мс								
Справа	16,1 (4,0)*					14,5 (3,3)	13,9 (3,8)	11,8 (1,9)
Слева	15,8 (6,1)*					14,2 (3,0)	14,1 (3,5)	12,1 (2,1)
Проба с утяжелителем								
Чувствительность к периферическим воздействиям (%)	14,3	76,4	ПК (14,3); ИК (71,4)	ПК и ИК (75,0); ТП (0)	—	0	12,5	—
Проба с перезагрузкой фазы тремора								
Позитивная проба с перезагрузкой при ТКМС (%)	ПК (92,9)	35,3	ПК (85,7); ИК (23,8)	ТП и ПК (50,0)	0	80	75	—

Примечание: ПК — поструральный компонент тремора; ИК — интенционный компонент тремора; ТП — тремор покоя; \* — значимое межгрупповое различие ( $p < 0,05$ )

которого оказывалась даже ниже, чем ДЛР. Другой принципиальной особенностью данного паттерна была его асимметричность: у 2 пациентов с односторонней симптоматикой на пораженной стороне зарегистрирован указанный паттерн, а на «здоровой» стороне (без тремора) — нормальный паттерн (представленный только ДЛР2 с обычными параметрами); у других 6 пациентов паттерн был однотипным с двух сторон, но асимметричным в виде преобладания амплитуды ДЛР1 на стороне симптоматики (1 больной) или на стороне ее большей выраженности (5 больных). Еще у двух пациентов паттерн ДЛР был близок к нормальному.

У пациентов с ЭТ (IV группа) ДЛР характеризовались стабильными, симметричными и хорошо воспроизводимым паттернами. У 5 (62,5%) больных паттерн ДЛР существенно не отличался от нормального (в трех случаях был представлен только ДЛР 2, в двух — ДЛР 2 и низкоамплитудными ДЛР 3). В то же время у остальных 3 (37,5%) отмечался измененный паттерн с относительной акцентуацией ДЛР1 (но не столь выраженной, как при БП), при этом всегда присутствовал и ДЛР3, но относительно низкой амплитуды.

**Корковое релейное время.** Корковое релейное время у больных РС как в I, так и II группах оказалось статистически значимо повышенным по сравнению с результатами у здоровых лиц (V группа). Значимых различий по данному показателю среди пациентов I и II групп не было выявлено. Тенденция к увеличению коркового релейного времени также прослеживалась у больных с экстрапирамидной патологией (в III и IV группах), хотя различия по сравнению со здоровыми лицами не достигли статистической значимости.

**Проба с утяжелителем.** В I группе к периферическим воздействиям (проба с утяжелителем) наиболее чувствительным (в виде снижения доминирующей частоты) оказался II вариант тремора (76,4%), интенционный компонент III варианта (71,4%); постуральный и интенционный компоненты IV варианта (75%). Низкую чувствительность к периферическим воздействиям продемонстрировали постуральные компоненты I и III вариантов тремора (14,3%), отсутствие чувствительности — тремор покоя при IV варианте (0%). Дрожательный гиперкинез у больных с БП и ЭТ к периферическому воздействию был практически не чувствительным.

**Проба с перезагрузкой фазы тремора.** В пробе с перезагрузкой фазы тремора посредством ТКМС у больных РС отмечены значимые различия между вариантами дрожательного гиперкинеза. Наибольший индекс перезагрузки отмечен при доминировании в клинической картине постурального тремора, а также сочетанного тремора покоя и постурального в рамках тремора Холмса (I и IV вариантах). Наименьший эффект от перезагрузки отмечен при изолированном интенционном и интенционно-постуральном вариантах тремора, а также в случае аксиального тремора (II, III, V вариантах). Практически у всех пациентов с БП и ЭТ фаза тремора эффективно перезагружалась посредством ТКМС, что соответствует результатам ранее опубликованных исследований [8].

## Обсуждение

Результаты проведенного исследования демонстрируют значительную клинико-нейрофизиологическую вариабельность дрожательного гиперкинеза при РС по сравнению с БП и ЭТ. Клинически для РС характерен тремор феноменологически более разнообразный с доминированием постурального и интенционного варианта, выраженный по амплитуде. Также у больных РС нередко развивается тремор Холмса и аксиальный тремор туловища (в обоих случаях обычно сочетается с сопутствующей тяжелой неврологической симптоматикой), чего не происходит при БП и ЭС. У обследованных больных РС выделено 5 вариантов тремора: дистальный постуральный и постурально-интенционный тремор (I вариант); дистальный интенционный тремор (II вариант); проксимальный и дистальный интенционный и интенционно-постуральный тремор (III вариант); тремор Холмса (IV вариант); аксиальный тремор (V вариант). Для РС характерна частота осцилляций дрожательного гиперкинеза в низком (II-V варианты), реже в среднем диапазоне (I вариант), а ЭМГ-паттерн тремора у большинства больных близок к синхронному, что характерно для церебеллярных форм дрожательного гиперкинеза.

Посредством ТКМС, ССВП, ДЛР установлено, что у больных РС с тремором проприоцептивные сенсорные и пирамидные пути остаются относительно функционально сохранными, как впрочем, и у пациентов с БП и ЭТ. В то же время характер нарушения проводимости по проприоцептивным путям при РС с тремором отличается большим увеличением латентности коркового пика N20 и сенсорным ВЦП ( $p < 0,05$ ), что отражает значительное нарушение проприоцептивной афферентации к таламусу и сенсорной коре головного мозга, но без ее полного выпадения (последнее чаще наблюдается у больных РС без тремора). Предполагается, что именно неравномерная и отсроченная во времени афферентация чувствительных и двигательных корковых областей способствует развитию дрожательного гиперкинеза. Интересно отметить, что для РС характерно значимое увеличение КРВ, что свидетельствует о демиелинизирующем поражении юкстакортикальных волокон, формирующие связи между сенсорной и моторной корой. Тем не менее, если учитывать увеличение КРВ у больных РС как с тремором, так и без тремора, то влияние данного явления на генерацию тремора сомнительно.

С учетом особенностей зарегистрированных ДЛР при БП и ЭТ, а также по данным научных публикаций [9], предположено, что у больных РС с тремором увеличение ДЛР1 развивается вследствие усиления стимулирующих влияний таламокортикальных проекций, а акцентуация ДЛР3 отражает дисфункцию эфферентных проекций спинального и/или церебрального отделов мозжечка, следовательно варианты изменения ДЛР при треморе у больных РС отражают различия в патогенезе дрожательного гиперкинеза.

Проба с перезагрузкой фазы тремора при РС продемонстрировала, что центральные механизмы (центральный транскортикальный осциллятор) играл важную роль в генезе постурального компонента I, III вариантов тремора и тремора покоя IV варианта, существенно меньшее значение — для интенционного компонента при II, III и особенно V варианте. В то же время известно, что в основе патофизиологии дрожательного гиперкинеза БП и



ЭТ доминирующая роль отводится в большей мере патологическим центральным осцилляциям, поэтому проба с перезагрузкой практически всегда положительная.

Таким образом, можно сделать вывод, что дрожательный гиперкинез у больных РС по многим клиническим проявлениям и нейрофизиологическим характеристикам значительно отличается от такового при БП и ЭТ. Выделенные 5 вариантов тремора при РС по нейрофизиологическим данным отличается и между собой, причиной чего, очевидно, служит различие в удельном вкладе в генерацию того или иного варианта дрожания патологических центральных осцилляторов, спинальных и супраспинальных рефлекторных осцилляций и нестабильности в це-

пях обратной связи. В тоже время следует отметить, что патофизиологические основы тремора рассматриваемых заболеваний потенциально все же могут пересекаться, о чем, например, свидетельствуют некоторые нейрофизиологические сходства, такие как положительная проба на перезагрузку фазы постурального тремора и тремора покоя, схожие паттерны ДЛР. Схожесть результатов некоторых нейрофизиологических исследований, во-первых, позволяют объективизировать регистрируемые показатели у больных РС, во вторых, экстраполировать некоторые известные патофизиологические механизмы тремора при экстрапирамидных заболеваниях на природу генерации некоторых форм дрожательного гиперкинеза при РС.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Alusi S.H., Worthington J., Glickman S. et al. A study of tremor in multiple sclerosis // *Brain*. — 2001. — Vol. 124 (4) — P. 720-730.
2. Charcot J.M. Lectures on the diseases of the nervous system. — London, 1877. — 325 p.
3. Hallett M. Overview of Human Tremor Physiology // *Movement Disorders*. — 1998. — Vol. 13 (Supp. 3). — P. 43-48.
4. Hess C.W., Pullman S.L. Tremor: clinical phenomenology and assessment techniques // *Tremor and other hyperkinetic movements*. — 2012. — Supp. 2. — <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3517187/>
5. Hallett M., Berardelli A., Delwaide P. et al. Central EMG and tests of motor control. Report of an IFCN committee // *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. — 1994. — Vol. 90. — P. 404-432.
6. Tataroglu C., Genc A., Idiman E. et al. Cortical relay time for long latency reflexes in patients with definite multiple sclerosis // *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*. — 2004. — Vol. 31 (2). — P. 229-234.
7. Manto M.U., Setta F., Legros B. et al. Resetting of orthostatic tremor associated with cerebellar cortical atrophy by transcranial magnetic stimulation // *Arch Neurol*. — 1999. — Vol. 56. — P. 1497-1500.
8. Pascual-Leone A., Valls-Sole J., Toro C. et al. Resetting of essential tremor and postural tremor in Parkinson's disease with transcranial magnetic stimulation // *Muscle Nerve*. — 1994. — Vol. 7. — P. 800-807.
9. Manto M. Mechanisms of human cerebellar dysmetria: experimental evidence and current conceptual bases // *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*. — 2009. — Vol. 6. — P. 10.

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

### ВЫСОКОКАЛОРИЙНАЯ ДИЕТА УВЕЛИЧИВАЕТ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ ПРИ БОКОВОМ АМИОТРОФИЧЕСКОМ СКЛЕРОЗЕ

Высококалорийная диета замедляет прогресс бокового амиотрофического склероза, установили американские ученые. Результаты новейшего исследования были опубликованы в журнале *Lancet*.

Специалисты Массачусетского общего госпиталя провели серию экспериментов на мышах с боковым амиотрофическим склерозом и ожирением и выяснили, что продолжительность жизни этих мышей намного больше, чем у мышей с нормальной массой тела. Тогда ученые решили изучить воздействие высококалорийной диеты на людей с боковым амиотрофическим склерозом.

В результате тщательного анализа и наблюдения за тремя группами пациентов с боковым амиотрофическим склерозом ученые обнаружили, что в контрольной группе, где потребляли наиболее калорийную пищу, последствия амиотрофического склероза проявлялись минимально.

Хотя заболевание обычно не нарушает психику человека или его интеллект, несколько недавних исследований продемонстрировали, что некоторые пациенты могут иметь изменения в когнитивных функциях, таких как депрессия и проблемы с принятием решений и памятью.

Источник: Medlinks.ru