

## ПОЗДНИЕ ПРИОБРЕТЕННЫЕ МОЗЖЕЧКОВЫЕ ДЕГЕНЕРАЦИИ

Гульнара Рашидовна Хузина

*Казанский государственный медицинский университет, кафедра неврологии и реабилитации  
420012, г.Казань, ул.Бутлерова, 49, e-mail: gkhuzina@yandex.ru*

Реферат. Представлена современная классификация поздних приобретенных мозжечковых дегенераций, особенности клиники, диагностики и лечения отдельных форм. Изложены современные представления о патогенетических и морфологических аспектах развития локальных атрофических процессовocerebellarной коры у лиц позднего возраста.

Ключевые слова: мозжечковая атаксия, мозжечковые дегенерации, cerebellopathy, алкогольная мозжечковая дегенерация.

СО•РАК БУЛДЫРЫЛГАН КЕЧКЕН•  
МИ ДЕГЕНЕРАЦИЯСЕ

Гөлнара Р•шит кызы Ху•ина

Казан дәүләт медицина университеты, неврология һәм терн•кл•ндерү кафедрасы, 420012, Казан ш•һ•ре, Бутлеров урамы, 49 нчы йорт, e-mail: gkhuzina@yandex.ru

Со•рак булдырылган кечкен• ми дегенерациясене• х•зерге заман классификациясе, чирне• кайбер формалары клиникасы, диагностикасы һәм д•валлау үзенч•лекл•ре т•къдим ителг•н. Өлк•н яшьт•ге кешел•рд• cerebellar кабыктагы локаль атрофик процесслар үсешене• патогенетик һәм морфологик аспекты турында х•зерге заман карашлары б•ян ителг•н.

Төп төшенч•л•р: кечкен• ми атаксиясе, кечкен• ми дегенерациясе, cerebellopathy, кечкен• ми д• исерткеч эчемлекл•р т•эсиренд• килеп чыккан дегенерация.

LATE ACQUIRED CEREBELLAR DEGENERATIONS

Gulnara R. Khuzina

The Kazan state medical university, department of neurology and rehabilitation, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: gkhuzina@yandex.ru

Degenerative lesions of a cerebellum take a leading place in development of progressive cerebellar syndrome of late age, alongside with demyelinating and vascular diseases. In the present review modern classification of late acquired cerebellar degeneration, clinical picture, questions of diagnostics and treatment of separate forms of late acquired cerebellar degeneration is submitted. Modern representations about pathogenetic and morphological aspects of development local atrophy of cerebellum in the late age are stated.

Key words: cerebellar ataxia, cerebellar degeneration, cerebellopathy, alcohol cerebellar degeneration.

Дегенеративные заболевания мозжечка являются наиболее частой причиной развития в клинике синдрома прогрессирующей мозжечковой атаксии и включают в себя 3 основные группы: наследственные спиноцереbellарные атаксии, поздние приобретенные мозжечковые дегенерации и идиопатические мозжечковые атаксии позднего возраста. Поздние приобретенные мозжечковые дегенерации (ППМД) представляют собой группу sporadic (симптоматических) заболеваний мозжечка, которые характеризуются дегенеративным характером патологического процесса, прогрессирующим течением, ограничением или преобладанием патологического процесса в cerebellarной коре, постоянной клинической и патологоанатомической картиной и отдельными этиологически значимыми факторами патогенеза [21]. Распространенность ППМД составляет в среднем 4,5 случая на 100 тысяч населения, что в среднем в 2-4 раза превышает среднюю распространенность наследственных атаксий, которая составляет от 1 до 2,3 на 100 тысяч населения для различных регионов России и стран ближнего зарубежья. В настоящее время классификация ППМД (E. Mancall, 1975; с дополнениями) включает в себя 6 клинических форм с различными этиологическими и патогенетическими механизмами [18, 21]: 1) алкогольная кортикальная мозжечковая дегенерация; 2) паранеопластическая, или карциноматозная мозжечковая дегенерация; 3) эндокринная мозжечковая дегенерация (ассоциированная с гипотиреозом); 4) токсическая или лекарственная мозжечковая дегенерация (ассоциированная с экзогенными интоксикациями лекарственными препаратами, солями тяжелых металлов, летучими химическими соединениями); 5) мозжечковая дегенерация, обусловленная глютеновой чувствительностью (глютеновая атаксия); 6) дисметаболическая мозжечковая дегенерация,

обусловленная нарушениями пищевого поведения (нервной/психической анорексией).

Наиболее частая форма ППМД — *поздняя алкогольная мозжечковая дегенерация (ПАМД)*. Её удельный вес составляет около 60% от общего числа дегенеративных заболеваний позднего возраста. Этиологически значимым фактором в развитии прогрессирующей мозжечковой дисфункции является хроническая этаноловая интоксикация в течение 10 лет и более [1, 2, 21]. Ведущее патогенетическое значение в развитии ПАМД отводится прямому токсическому действию этанола на клетки коры мозжечка с прогрессирующим уменьшением количества и плотности клеток Пуркинье червя мозжечка, которое достоверно коррелирует с увеличением количества ежедневного употребления алкоголя [14, 15, 16, 32]. ПАМД более распространена среди мужчин (в соотношении 10:1), чаще развивается после 40 лет (средний возраст начала заболевания составляет  $44,4 \pm 1,4$  года). Начало чаще носит подострый характер с нарастанием симптомов в течение нескольких недель или месяцев и максимальный неврологический дефицит развивается в течение полугода. Типично достижение определенного клинического «плато», после которого прогрессирование болезни прекращается, остаточный клинический дефицит не меняется и течение заболевания приобретает стационарный характер. Реже может наблюдаться некоторое клиническое улучшение, которое зависит от стадии алкоголизма, отказа от приёма алкоголя, улучшения питания и сопутствующей терапии [1, 2, 18]. Иногда у больных молодого возраста (20—30 лет) на ранней стадии алкоголизма после интенсивного употребления этанола начало заболевания носит острый характер — «острая алкогольная мозжечковая атаксия» В.М.Бехтерева. Мозжечковая атаксия в таких случаях носит почти полностью обратимый характер при условии полного отказа от алкоголя. В целом клиническая картина АМД стереотипна и характеризуется сочетанием выраженных статиколокомоторных расстройств, асинергии и дискоординации в нижних конечностях — наблюдается «*синдром рострального вермиса*» с распределением атаксии в виде треугольника (туловище и нижние конечности). Имеют место мышечная гипотония, титубация, дисдиадохокinez и нистагм; нарушения речи нетипичны или присутствуют в легкой степени [32]. Нейровизуальные данные характеризуются

стереотипной картиной атрофического поражения рострального отдела червя мозжечка и прилежащих отделов передней доли полушарий мозжечка уже с первых месяцев от начала заболевания [18, 22]. Терапия АМД базируется на полном отказе от приема алкоголя, улучшении питания и витаминотерапии (альфа-токоферола ацетат — 15 мг/кг/сут, глицин — 10 мг/кг/сут, тиамин хлорид — 1 мг/сут ч/д, пиридоксин — 2,5 мг/сут — 60-дневными курсами 3-4 раза в год).

*Карциноматозная (паранеопластическая) мозжечковая дегенерация (ПМД)* встречается у 1% онкологических больных и относится к паранеопластическим синдромам аутоиммунного происхождения [21, 26, 27]. При ПМД наиболее часто выявляются анти-Yo (поликлональные антитела класса Ig G к клеткам Пуркинье) и анти-Hu (антинейрональные нуклеарные аутоантитела типа 1) противоопухолевые антитела, которые распознают антигены, образующие группы с молекулярной массой примерно 62 и 34 kD и иммунофлуоресцентно реагируют с клетками Пуркинье мозжечка [4, 5, 6, 11, 29]. Наиболее часто ПМД связана с мелкоклеточной карциномой легких (60%) и бронхокарциномой (40%), реже — с карциномой яичника (27%), молочной железы (12%), лимфомой (10%) [7, 8, 9, 10]. В 66—70% случаев ПМД предшествует обнаружению опухоли за 36 месяцев и более, поэтому диагностика ПМД и знание других паранеопластических синдромов лежат в основе ранней диагностики новообразований [26, 27, 29]. ПМД развивается в позднем возрасте (55—65 лет). Женщины заболевают несколько чаще, чем мужчины (3:1). Начало обычно подострое, реже наблюдается острое начало под маской сосудистого процесса. Заболевание быстро и неумолимо прогрессирует до высокой степени инвалидизации в течение 4—10 месяцев. Клиническая манифестация ПМД — это выраженная атаксия туловища и конечностей, дизартрия, гипотония, нистагм и нарушения функции ЧМН — развивается «*панцеребеллярный синдром*», который может сопровождаться другими неврологическими расстройствами при сочетании ПМД с другими паранеопластическими неврологическими синдромами. СМЖ может быть нормальной либо в ней обнаруживаются плеоцитоз, повышенный уровень протеинов, олигоклональных Ig G и специфичных аутоантител. Характерна серопозитивность сыворотки крови по специфичным аутоантителам [26, 27, 30]. Нейровизуализация через 3—5 месяцев

от начала заболевания выявляет атрофические изменения мозжечка различной степени в зависимости от стадии процесса, типа новообразования и степени серопозитивности. Лечение ПМД обычно неэффективное. Имеются сообщения о положительных эффектах плазмафереза, в/в иммуноглобулинтерапии, иммуноадсорбции, иммуносупрессивной терапии кортикостероидами, а также о 5—10% эффективности удаления первичной опухоли [12, 23, 24, 25].

*Эндокринная мозжечковая дегенерация (ЭМД)*, или поздняя мозжечковая дегенерация, ассоциированная с гипотиреозом, характеризуется преимущественным или локальным поражением церебеллярных структур, обладающих тропностью к низкому содержанию тиреоидных гормонов щитовидной железы в сыворотке крови [13, 19, 28]. Гипотиреоз может иметь как первичный, так и вторичный характер (обусловлен хроническим аутоиммунным тиреоидитом, идиопатической атрофией щитовидной железы — атрофическим тиреоидитом, субтотальной тиреоидэктомией, терапией радиоактивным йодом, хромофобной аденомой гипофиза). ЭМД начинается в позднем возрасте (от 40 до 76 лет) подостро. Неврологические нарушения обычно предшествуют симптомам гипотиреоза за 10—16 месяцев. Клинически наблюдаются неустойчивая походка, ухудшение равновесия и дискоординация в конечностях, дисдиадохокнезия, нистагм [19, 21, 28]. Характерно быстрое и полное рассеивание симптомов мозжечковой атаксии у большинства больных после ранней (в течение 1-2 лет от начала координаторных нарушений) заместительной терапии тиреоидными гормонами, тогда как поздняя диагностика гипотиреоза у больных с неуклонно прогрессирующими координаторными нарушениями приводит к инвалидизации и ухудшению качества жизни больных. МР-томографическая картина при ЭМД демонстрирует различную степень атрофии червя и полушарий мозжечка [21]. Терапия ЭМД включает гормонозаместительную терапию L-тироксином в дозе 50—100 мг/сут (под контролем сывороточного уровня ТТГ, Т3 и Т4 каждые 3 месяца) в сочетании с витаминотерапией (альфа-токоферола ацетат — 15 мг/кг/сут, глицин — 10 мг/кг/сут, пиридоксин — 2,5 мг/сут и тиамин хлорид — 1 мг/сут ч/д).

*Токсическая, или лекарственная мозжечковая дегенерация (ТМД/ЛМД)*, ассоциированная с экзогенными интоксикациями лекарственными

*препаратами, солями тяжелых металлов, летучими химическими соединениями* обусловлена прямым токсическим поражением клеток Пуркинье коры мозжечка, обладающих избирательной тропностью к некоторым экзогенным ядам. Наиболее значимой для возникновения лекарственно индуцированных мозжечковых синдромов общепризнанной является роль антиконвульсантов (дифенин, карбамазепин, барбитураты) при их длительном применении у больных эпилепсией [20]. Достоверной церебеллотоксичностью обладают другие лекарственные препараты (нитрофурантоин, 5-флюороурацил, цитозин-арабинозид, соединения лития и брома), промышленные органические растворители (тетрахлорид углерода, толуин, толуол, этилацетат, трихлорэтилен, хлорофенотан) и тяжелые металлы (свинец, германий, висмут, литий, ртуть, марганец). Клиническая картина характеризуется подострым началом и прогрессирующим развитием «панцеребеллярного синдрома», сопровождающимся диффузной атрофией церебеллярной коры при нейровизуализации [20, 21]. Лечение ТМД заключается в исключении экзогенной интоксикации с назначением витаминотерапии (см. выше). Препаратами выбора для противоэпилептической терапии являются новые противоэпилептические препараты, не обладающие феноменом модуляции дегенеративного процесса (топирамат, тиагабин, леветирацетам, ламотриджин, габапентин).

*Глютеновая атаксия (ГА), или поздняя мозжечковая дегенерация, обусловленная «глютеновой чувствительностью»* характеризуется подострым развитием кортикального атрофического процесса на фоне повышенного иммунологического ответа на глютен у генетически предрасположенных лиц. В настоящее время убедительно доказана сильная взаимосвязь глютенной атаксии и глютенной энтеропатии с аутоантителами типа иммуноглобулина А, включающих AR1RA (anti-R1-reticulyn antibody), AEA (anti-endomysial antibody), AJA (anti-jejunal antibody), ATTG (anti-tissue transglutaminase) [31]. Указанные аутоантитела являются уникальными и специфичными для глютенной чувствительности, предсказуемо определяются у больных, подозреваемых на наличие у них целиакии и глютен-ассоциированных болезней, исчезают через несколько месяцев строгой безглютеновой диеты и появляются вновь при включении

глютенсодержащих продуктов в рацион (глютен содержится в зерновых культурах — пшенице, ячмени, ржи). Вместе с тем AGA (anti-gliadin antibody — антитела антипшеничных протеинов) типа иммуноглобулина G не являются патогномоничными для глютен-ассоциированных заболеваний, они неспецифичны и обнаруживаются более чем у 10% здоровых лиц в популяции. Глютенная атаксия начинается в позднем возрасте (35—48 лет) и клинически проявляется подострым развитием прогрессирующего мозжечкового синдрома со статиколокомоторной и динамической атаксией, речевыми и зрительными нарушениями, периферической полинейропатией. При этом желудочно-кишечные симптомы наблюдаются лишь у 13% больных. У 80% больных выявляется атрофия мозжечковых структур при нейровизуализации. У большинства больных с ГА обнаруживается HLA комплекс гистосовместимости типа DQw2 [31]. Безглютеновая диета имеет решающее терапевтическое значение в отношении как обратимости мозжечковых симптомов, так и нейрофизиологических проявлений сопутствующей периферической полинейропатии.

*Дисметаболическая мозжечковая дегенерация (ДМД), обусловленная нарушениями пищевого поведения (нервной/психической анорексией)* — это выделенная нами новая клиническая форма ППМД, которая полностью удовлетворяет критериям данной группы мозжечковых заболеваний, описанных E. Mancall [3, 21]. ДМД развивается у лиц с нарушениями пищевого поведения по типу нервной или психической анорексии с потерей массы тела до 25—35% и выраженными вторичными соматическими и неврологическими нарушениями. Ведущим патогенетическим звеном развития кортикальнойocerebellарной атрофии при ДМД выступает вторичная гипо- или  $\alpha$ - $\beta$ -липопротеинемия, развивающаяся на фоне резкого снижения уровня общего холестерина, триглицеридов,  $\alpha$ -токоферола и полного отсутствия в липопротеиновом профиле липопротеинов низкой и очень низкой плотности. Указанные биохимические изменения являются модуляторами дегенеративного процесса, опосредованно запуская гибель клеток Пуркинью червя мозжечка [3]. Клиническая картина ДМД зависит от типа анорексии. При *нервной анорексии*

(*anorexia nervosa*) наблюдается резкое ограничение приёма пищи (реже — полный отказ от еды) с целью похудения и для профилактики набора лишнего веса под влиянием сверхценных или бредовых идей соответствующего содержания. Чаще встречается у девушек в возрасте от 13 лет и старше. Характерно медленное нарастание мозжечковых нарушений после наступления дефицита массы тела в 25—35% и достижения менструального порога (аменореи) с ранним развитием радиологических признаков церебеллярной атрофии. При *психической анорексии (anorexia psychica)* имеет место полный отказ от еды ввиду резкого угнетения аппетита под влиянием бредовых идей отравления либо при депрессивных и катотонических состояниях. Характерны подострое начало и постепенное в течение нескольких месяцев прогрессирование мозжечковой атаксии до достижения высокой степени инвалидизации. Кроме того, у пациентов наблюдается весь спектр вторичных соматических нарушений: гипопропротеинемия, анемия, анацидный гастрит, атония кишечника, вторичный синдром мальабсорбции, гипогликемия, авитаминоз, артериальная гипотензия, брадикардия, гипотермия, гипотиреоз, периферические отеки, аменорея (у женщин), сердечно-сосудистая недостаточность, периферическая нейропатия. Нейровизуализация на 5-6-м месяце болезни демонстрирует выраженную степень атрофии церебеллярных структур.

ППМД характеризуются морфологическим феноменом «кортикальной мозжечковой атрофии» с интактностью стволовых структур и проводящих трактов, т.е. локального поражения церебеллярной коры, обладающей избирательной тропностью к воздействию целого ряда токсических, иммунологических и биохимических факторов, выступающих в качестве модуляторов дегенеративного процесса. Учитывая стереотипность локального дегенеративного процесса при различных этиологических и патогенетических механизмах, мы считаем целесообразным обозначать ППМД как симптоматические церебеллопатии с целью дифференциации данной группы симптоматических приобретенных мозжечковых атаксий позднего возраста от собственно дегенеративных наследственных спиноцеребеллярных дегенераций и идиопатических мозжечковых атаксий.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Adams, K. Correlation of neuropsychological function with cerebral metabolic rate in subdivisions of the frontal lobes of older alcoholic patients measured with [<sup>18</sup>F] fluorodeoxyglucose and positron emission tomography / K. Adams, S. Gilman, R. Koeppe et al. // *Neuropsychology*. — 1995. — №9. — P. 275—280.
2. Adams, K. Neuropsychological deficits are correlated with frontal hypometabolism in positron emission tomography studies of older alcoholic patients / K. Adams, S. Gilman, R. Koeppe et al. // *Alcohol Clin Exp Res*. — 1993. — №17. — P. 205—210.
3. Adams, R.D. Nutritional cerebellar degeneration / P.I. Vinken, G.W. Bruyn. — *Handbook of Clinical Neurology: part II. Vol.28. Metabolic and Deficiency Diseases of the Nervous System* — Amsterdam: Elsevier, 1976. — P. 271—283.
4. Altermatt, H.J. Paraneoplastic anti Purkinje and type 1 anti-neuronal nuclear autoantibodies bind selectively to central peripheral and autonomic nervous system cells / H.J. Altermatt, M. Rodriguez, B.W. Scheithaner, V.A. Lennon // *Lab. Invest.* — 1991. — №65. — P. 412—420.
5. Anderson, N.E. A variant of the anti Purkinje cell antibody in a patients with paraneoplastic cerebellar degeneration / N.E. Anderson, C. Buddle-Steffen, P.G. Wiley et al. // *Neurology*. — 1988. — №38. — P. 1018—1026.
6. Anderson, N.E. Paraneoplastic cerebellar degeneration: clinical immunological correlations / N.E. Anderson, M.K. Rosenblum, J.B. Posner // *Ann Neurol*. — 1988. — №24. — P. 559—567.
7. Baloh, R.W. Paraneoplastic cerebellar disorders // *Otolaryngol-Head-Neck-Surg.* — 1995. — №1. — P. 125—127.
8. Brain, L. Subacute cerebellar degeneration associated with neoplasms / L. Brain, M. Wilkinson // *Brain*. — 1965. — №88. — P. 465—478.
9. Brain, L. Subacute cerebellar degeneration in patients with carcinoma. The remote effects of cancer on the nervous system / L. Brain, M. Wilkinson, F. Norris. — New York: Grune and Stratton, 1965.
10. Brain, W.R. Subacute cortical cerebellar degeneration and its relation to carcinoma / W.R. Brain, P.M. Daniel, J.G. Greenfield // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 1957. — №14. — P. 59—75.
11. Chabriat, H. Paraneoplastic cerebellar degeneration / H. Chabriat, Q.M. Chen, M. Poisson, J.Y. Delattre // *Rev. Neurol. Paris*. — 1994. — № 2. — P. 105—114.
12. Cocconi, G. Successful treatment of subacute cerebellar degeneration in ovarian carcinoma with plasmapheresis / G. Cocconi, G. Ceci, G. Juvarra et al. // *Cancer*. — 1985. — №56. — P. 2318—2320.
13. Cremer, G.M. Myxedema and ataxia / G.M. Cremer, N.P. Goldstein, J. Paris // *Neurology*. — 1969. — № 1. — P. 37—46.
14. Estrin, W.J. Alcoholic cerebellar degeneration is not a dose-dependent phenomenon. // *Alcohol. Clin. Exp Res*. — 1987. — №11. — P. 372—375.
15. Gilman, S. Cerebellar and frontal hypometabolism in alcoholic cerebellar degeneration studied with positron emission tomography / S. Gilman, K. Adams, R. Koeppe et al. // *Ann. Neurol.* — 1990. — №28. — P. 775—785.
16. Gilman, S. PET studies of cerebral benzodiazapine receptor binding in chronic alcoholics / S. Gilman, R. Koeppe, K. Adams et al. // *Ann. Neurol.* — 1996. — №40. — P.163—171.
17. Graus, F. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes / F. Graus, J.Y. Delattre, J.C. Antoine et al. // *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*. — 2004. — № 75. — P.1135—1140.
18. Huzina, G.R. Comparative clinico-magnetic research imaging (MRI) study of late alcoholic and idiopathic cerebellar degeneration / G.R. Huzina, E.I. Bogdanov, M.M. Ibatullin // *Eur J. Neurol*. — 2004. — №11. — P. 176—177.
19. Jellinek, E.H. Cerebellar syndrome in myxoedema / E.H. Jellinek, R.E. Kelly // *Lancet* 2. — 1960. — №2. — P. 225.
20. Lee, S.K. Diffusion tensor MRI and fiber tractography of cerebellar atrophy in phenytoin users / S.K. Lee, S. Mori, D.J. Kim et al. // *Epilepsia*. — 2003. — № 44 (12). — P. 1536—1540.
21. Mancall, E.L. Late (acquired) cortical cerebellar atrophy / E.L. Mancall, P.S. Vinken, G.W. Bruyn. — *Handbook of clinical neurology*. — Amsterdam: Elsevier, 1975. — Vol. 22. — P.477—508.
22. Melgaard, B. Ataxia and cerebellar atrophy in chronic alcoholics / B. Melgaard, P. Ahlgren // *J. Neurol.* — 1986. — №233. — P. 13—15.
23. Mintz, B.J. A case report of neurologic improvement following treatment of paraneoplastic cerebellar degeneration / B.J. Mintz, D.K. Sirota // *MT. Sinai. J. Med.* — 1993. — №2. — P.163—164.
24. Miyashita, N. Small-cell carcinoma of the lung with paraneoplastic cerebellar degeneration / N. Miyashita, M. Nakajima, Y. Niki, T. Matsushima // *Nippon-Kyobu*. — 1996. — №3. — P. 380—383.
25. Moll, J.M. Early diagnosis and intravenous immune globulin therapy in paraneoplastic cerebellar degeneration / J.M. Moll, S.C. Henzen-Logmans, F.G. Van-der-Meche, C.H. Vecht // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 1993. — №1. — P. 112.

Поступила 18.03.08.

