

С.В. Котов • Б.В. Агафонов • О.П. Сидорова • А.С. Котов

# Диагностика наследственных причин неврологических синдромов

Учебное пособие

Атаксия  
М и о т о н и я  
Эпилепсия *Дистония*  
*Синдром паркинсонизма*  
Спастическая параплегия  
**Ишемический инсульт**  
*Хореический гиперкинез*  
Полиневропатия  
Мышечная слабость  
Деменция Птоз век  
Тремор

Москва • 2018



МОНИКИ  
1775

ФАКУЛЬТЕТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ



Министерство здравоохранения Московской области  
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области  
«Московский областной научно-исследовательский клинический институт  
им. М.Ф. Владимирского»  
**Факультет усовершенствования врачей**

**«Утверждаю»**  
Декан факультета усовершенствования врачей  
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского  
профессор Б.В. Агафонов  
Протокол заседания ученого совета № 1 от 24.03.2015

**С.В. Котов, Б.В. Агафонов, О.П. Сидорова, А.С. Котов**

## **Диагностика наследственных причин неврологических синдромов**

*Учебное пособие*

**Москва  
2018**

В учебном пособии представлена информация о диагностике наследственных неврологических заболеваний. Приведен список необходимых диагностических мероприятий для каждого из перечисленных синдромов.

Пособие предназначено для неврологов, терапевтов, генетиков.

**Авторы:**

**С.В. Котов** – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения неврологии, профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

**Б.В. Агафонов** – канд. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

**О.П. Сидорова** – д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

**А.С. Котов** – д-р мед. наук, руководитель детского неврологического отделения, профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

**Рецензенты:**

**Л.Г. Турбина** – д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

**А.С. Кадыков** – д-р мед. наук, профессор, заведующий 3-м неврологическим отделением ФГБНУ «Научный центр неврологии»

Наследственные неврологические болезни вносят существенный вклад в неврологическую патологию. Они преимущественно имеют хроническое течение, однако есть заболевания и с острым тяжелым течением. При хроническом течении наследственных болезней их диагностика важна для определения тактики лечения, поскольку появились новые энерготропные и прочие препараты, оказывающие значительный положительный эффект.

## Тремор

Тремор – мелкое ритмичное сокращение мышц. Чаще всего отмечается тремор пальцев рук, головы, но может быть и тремор всего тела. Амплитуда тремора также может варьировать.

Причины тремора разнообразны. Данное состояние наблюдается при болезни Вильсона – Коновалова, эссенциальном треморе, дистонии, которая может сочетаться с тремором или тремор может быть единственным проявлением заболевания. Тремор конечностей, туловища и головы также отмечается при наследственной гипербилирубинемии (в том числе наследственной интермиттирующей гипербилирубинемии – синдроме Жильбера) и др. Для выяснения причины тремора у больных следует проводить определение уровня церулоплазмينا в крови и меди в суточной моче. При снижении уровня церулоплазмينا и повышении уровня меди в суточной моче можно диагностировать болезнь Вильсона – Коновалова с последующим проведением ДНК-диагностики заболевания. Своевременное назначение пенициллина и окиси цинка способно предупредить тяжелое течение болезни и летальный исход.

Определение уровня железа, ферритина и трансферрина в крови позволяет диагностировать гемохроматоз. При изменении этих показателей проводится ДНК-диагностика данного заболевания.

Существуют наследственные интермиттирующие гипербилирубинемии (в том числе синдром Жильбера), при которых повышается уровень билирубина в крови при нормальных значениях аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ). Высокий уровень билирубина может вызвать поражение головного мозга и привести к развитию тремора. Для диагностики этих заболеваний следует определять в крови уровень общего, прямого и непрямого билирубина, а также показатели АЛТ и АСТ. При подозрении на синдром Жильбера проводится ДНК-диагностика. Рекомендуется избегать приема препа-

ратов, повышающих уровень билирубина в крови. При очень высоком уровне билирубина назначают фенобарбитал.

Одной из причин возникновения тремора может быть тиреотоксикоз. В связи с этим в план обследования больных следует включить определение гормонов щитовидной железы – ТТГ, Т3, Т4.

Проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга позволит выявить объемное образование и другие возможные причины тремора.

Для диагностики эссенциального тремора проводят пробу с пропранололом. Вначале выполняют измерение артериального давления и определение частоты сердечных сокращений. При брадикардии и артериальной гипотонии пробу не проводят. Осмотр выполняют до приема препарата и через 1 час после. Если тремор уменьшается или проходит, проба считается положительной. В дальнейшем пациенту может быть назначен пропранолол по 20–40 мг 2–3 раза в сутки. Нельзя резко отменять препарат по причине появления синдрома отмены в виде артериальной гипертензии и тахикардии. Следует контролировать уровень глюкозы в крови, так как бета-адреноблокаторы его повышают.

При треморе могут быть эффективны препараты леводопы: тремор служит проявлением наследственной формы дистонии, а дистонии бывают чувствительными и нечувствительными к этим препаратам. Проводится проба с леводопой в сочетании с бенсеразидом (препарат Мадопар). Для пробы применяют Мадопар диспергируемый. Осмотр проводят до и через 1 час после приема 1 таблетки препарата, растворенной в  $\frac{1}{4}$  стакана воды. Если тремор уменьшается или проходит, проба считается положительной. В последующем больному можно назначить пирибедил в возрастающей дозировке. При недостаточной эффективности назначается обычный Мадопар в таблетках, содержащих 250 мг препарата, со следующим титрованием дозы:  $\frac{1}{4}$  таблетки однократно 3 дня, затем  $\frac{1}{4}$  таблетки 3 раза в сутки 1 месяц, затем  $\frac{1}{2}$  таблетки 3 раза в сутки 1 месяц, затем  $\frac{3}{4}$  таблетки 3 раза в сутки 1 месяц. В последующем, при необходимости, не более 1 таблетки 3 раза в сутки.

Тремор может быть проявлением митохондриальной наследственной патологии. В связи с этим следует определять лактат в крови до еды и после нагрузки углеводами (осмотр через 1 час после приема глюкозы, растворенной в воде в дозе г/кг сухого вещества). Следует также определить в крови глюкозу натощак и после нагрузки. Это позволит выя-

вить сахарный диабет или нарушение толерантности к глюкозе, а также скорректировать питание (употребление продуктов с низким гликемическим индексом), если возникнет необходимость назначения бета-блокаторов.

Для оценки функции митохондрий проводится определение цитохимической активности митохондриальных ферментов лимфоцитов периферической крови (сукцинатдегидрогеназа, альфа-глицерофосфатдегидрогеназа, глутаматдегидрогеназа, лактатдегидрогеназа). Это исследование простое, удобное и очень информативное. Оно позволяет оценить все виды обмена в митохондриях (цикл дыхательной цепи, жировой обмен, метаболизм аминокислот, углеводный обмен). Если выявляются отклонения в показателях, назначаются энерготропные препараты (препараты карнитина, коэнзима Q10, проникающего через гематоэнцефалический барьер (идебенон)). При эссенциальном треморе, дистонии, так же как и при других наследственных неврологических заболеваниях, отмечается вторичная митохондриальная недостаточность.

## **Атаксия**

Атаксия – расстройство координации движений, возникающее вследствие поражения мозжечка и его связей, проприоцептивной чувствительности, вестибулярного анализатора, нарушения связей коры больших полушарий и мозжечка. Существует большая группа наследственных атаксий – спиноцеребеллярная атаксия (более 20 наследственных форм), синдром Жубер (дисгенезия червя мозжечка), болезнь Фридрейха и др.

Для постановки диагноза наследственной атаксии следует проводить МРТ головного мозга, которая позволяет выявить атрофию полушарий мозжечка или червя мозжечка. Атрофия полушарий мозжечка характерна для спиноцеребеллярной атаксии, а уменьшение в размере только червя мозжечка свидетельствует о наличии синдрома Жубер. Уточнение формы поражения мозжечка позволит назначить ДНК-диагностику спиноцеребеллярной атаксии или синдрома Жубер.

Наследственные атаксии могут быть и проявлением митохондриальной патологии. В связи с этим следует определять лактат и глюкозу в крови до и после нагрузки углеводами, а также проводить исследование цитохимической активности митохондриальных ферментов лимфоцитов периферической крови, что позволит правильно назначить

энерготропные препараты. При болезни Фридрейха нарушается глубокая чувствительность в пальцах стоп, определяемая с помощью камертона 128 Гц. Если его вибрация ощущается менее 11 секунд, следует определять уровень витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты в крови, так как их снижение приводит к развитию фуникулярного миелоза, который проявляется сходными с болезнью Фридрейха симптомами.

## Полиневропатия

Полиневропатии – заболевания, при которых поражаются периферические нервы.

Выделяют следующие виды невропатий: 1) воспалительные, 2) обменные, 3) токсические, 4) наследственные. К обменным невропатиям относят: 1) диабетическую невропатию, 2) невропатию при порфирии, 3) алкогольную невропатию, 4) дефицит витаминов группы В, фолиевой кислоты.

Для подтверждения диагноза полиневропатии прежде всего проводят электронейромиографию с определением скорости проведения импульса по срединному и большеберцовому нервам. Если скорость более 38 м/с – это аксональный тип поражения, если менее – демиелинизирующий. При наследственных моторно-сенсорных невропатиях это имеет значение для выбора ДНК-диагностики, поскольку существует около 60 типов этого заболевания.

Полиневропатия может быть проявлением порфирии. Порфирия длительное время протекает латентно, бессимптомно. При воздействии провоцирующих факторов (гипогликемия, алкоголь, определенные лекарственные препараты) возникают симптомы полиневропатии. Если диагноз вовремя не устанавливается, болезнь прогрессирует и может привести к летальному исходу. Самый простой метод диагностики порфирии – тест мочи на порфирию с реактивом Эрлиха. При положительном или сомнительном тесте проводится количественное исследование порфиринов в крови и моче. При подтверждении диагноза назначается глюкоза в дозе 200–300 г сухого вещества в сутки. В тяжелых случаях требуется назначение препарата аргинат гема.

У больных с полиневропатией следует определять уровень лактата и глюкозы в крови до и после нагрузки углеводами, так как симптомы болезни могут быть связаны с повышением уровня глюкозы в крови, а показатель лактата необходим для выявления митохондриальных нарушений, требующих назначения энерготропных препаратов.



Для оценки функции митохондрий рекомендуется проводить исследование активности митохондриальных ферментов с помощью цитохимического метода.

Нарушение глубокой чувствительности в пальцах стоп при полиневропатии может быть обусловлено дефицитом витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты в крови. При нарушении глубокой чувствительности следует проводить анализ крови на RW для исключения нейросифилиса.

### **Хореический гиперкинез**

Хорея – насильственные движения, напоминающие произвольные. Наиболее часто встречается при болезни Гентингтона. У детей хореические гиперкинезы возникают при ревматизме с поражением сосудов головного мозга.

Для диагностики болезни Гентингтона достаточно проведение ДНК-диагностики в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр». При количестве тринуклеотидных повторов, превышающем нормальные значения, диагноз может быть установлен в случае наличия клинической картины заболевания.

У больных выявляется вторичная митохондриальная недостаточность, которую можно выявить с помощью определения уровня лактата в крови до и после нагрузки углеводами и проведения цитохимического исследования активности митохондриальных ферментов. В соответствии с полученными данными назначается энерготропная терапия (идебенон и препараты карнитина) для улучшения когнитивных функций.

У детей с хореей также исследуют С-реактивный белок для диагностики ревматической хорей.

### **Мышечная слабость**

Мышечная слабость может возникать при миопатии, миастении, полимиозите, спинальной амиотрофии. Приступы мышечной слабости возникают при пароксизмальной миоплегии (периодический паралич).

Наиболее тяжелое заболевание, проявляющееся мышечной слабостью, – миастения. Именно поэтому в первую очередь больным следует проводить пробу с антихолинэстеразным препаратом (неостигмина метилсульфат в таблетках, внутримышечно или подкожно 1–2 мл, пиридостигмина бромид по 1 таблетке). Исследуется мышечная сила, затем больной принимает 1 таблетку пиридостигмина бромида или не-

остигмина метилсульфата, либо неостигмина метилсульфат вводится в дозе 1–2 мл подкожно или внутримышечно. Через 1 час проводится повторный осмотр. Если мышечная сила увеличилась, пробу считают положительной.

Мышечная слабость может быть обусловлена наличием у больного полимиозита или наследственной миопатии, спинальной амиотрофии, бокового амиотрофического склероза. По этой причине также следует определять уровень креатинфосфокиназы в крови. Для выявления признаков спинальной амиотрофии (потенциалы фибрилляций и фасцикуляций), признаков миотонии назначается игольчатая или накожная электромиография.

Для диагностики миастении проводят стимуляционную электромиографию с частотой 3 ГЦ и 30 ГЦ (выявление декремента М-ответа).

При мышечной слабости следует определять в крови уровень АЛТ и АСТ, которые повышаются при болезни Помпе, наследственных миопатиях.

Мышечная слабость при пароксизмальной миоплегии связана с изменением уровня калия в крови. В связи с этим во время приступа и вне его следует определять уровень калия в крови.

Мышечная слабость может быть проявлением наследственной митохондриальной патологии. Этим больным следует проводить исследование лактата и глюкозы в крови до и после нагрузки углеводами. Повышение уровня глюкозы в крови может быть причиной слабости. Таким пациентам также следует проводить определение цитохимической активности митохондриальных ферментов в лимфоцитах периферической крови для диагностики митохондриальных нарушений и назначения энерготропных препаратов в зависимости от полученных результатов.

При мышечной слабости назначают электрокардиографию, так как миопатии часто сочетаются с поражением миокарда. Следует проводить спирометрию (бодиплетизмографию) в вертикальном и горизонтальном положении для выявления поражения дыхательных мышц.

Для того чтобы определить, какие мышцы вовлечены в патологический процесс и дифференцировать миопатию от полимиозита, проводят МРТ мышц конечностей и туловища.

При поражении глазных мышц (офтальмоплегия) назначают осмотр окулистом глазного дна. При болезни Кернса – Сейра (митохондриальная миопатия с офтальмоплегией) имеется ретинопатия.

При нарушении глотания в сочетании со слабостью следует назначать осмотр ЛОР-врача.

### **Птоз век**

Птоз век может наблюдаться при миастении, миопатии, поражении глазодвигательного нерва. Этот симптом встречается довольно часто и не сочетается с поражением других мышц. План обследования таких больных включает пробу с антихолинэстеразным препаратом, электромиографию круговой мышцы глаза с частотой только 3 ГЦ для определения декремента М-ответа с целью диагностики глазной миастении. Необходимо определять креатинфосфокиназу в крови для диагностики глазной миопатии. Для выявления сосудистой аномалии, являющейся причиной птоза век и глазодвигательных нарушений, проводится МРТ головного мозга в режиме ангиографии. Следует также проводить МРТ орбит, так как это может помочь выявить патологию данной локализации при наблюдаемых симптомах.

### **Дистония**

Дистония может быть самостоятельным генетически обусловленным заболеванием. Кроме того, ее причиной может быть болезнь Вильсона – Коновалова, опухоль головного мозга и, вероятно, наследственная гипербилирубинемия. Существуют дистонии чувствительные и нечувствительные к препаратам леводопы. Это обуславливает необходимость проведения пробы с данными препаратами для определения чувствительности к ним. Для диагностики болезни Вильсона – Коновалова назначают определение церулоплазмينا в крови и меди в суточной моче. Для диагностики наследственной интермиттирующей гипербилирубинемии (синдром Жильбера и др.) назначают определение билирубина общего, прямого и непрямого, АЛТ, АСТ. При этой группе болезней показатели АЛТ и АСТ в норме, а уровень билирубина повышается.

Проведение МРТ или рентгеновской компьютерной томографии головного мозга позволяет выявить объемный процесс и другие органические причины дистонии.

При наследственной дистонии следует назначать определение уровня лактата и глюкозы в крови до и после еды, цитохимическое исследование активности митохондриальных ферментов в лимфоцитах периферической крови для диагностики первичной и вторичной митохон-

дриальной недостаточности и определения показаний к назначению энерготропной терапии.

### **Спастическая параплегия**

Болезнь Штрюмпеля (наследственная спастическая параплегия) – наследственное заболевание с атрофическим поражением спинного мозга и развитием нижней спастической параплегии. Необходимо учитывать, что атрофия спинного мозга может развиваться и при дефиците витамина В<sub>12</sub> (фуникулярный миелоз) с нарушением глубокой чувствительности и функции тазовых органов.

При наличии спастической параплегии и тетраплегии, не имеющей инфекционной причины, или повреждения спинного мозга опухолью или травмой следует проводить исследование всего пирамидного пути выше поясничного утолщения – МРТ головного мозга, шейного и грудного отдела спинного мозга. Для выявления первичной или вторичной митохондриальной недостаточности проводят исследование уровня лактата и глюкозы в крови до и после нагрузки углеводами, а также определение активности митохондриальных ферментов при проведении цитохимического исследования лимфоцитов периферической крови.

Дефицит витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты в крови из-за нарушения усвоения этих витаминов в желудке (атрофический гастрит, приводящий к фуникулярному миелозу) может стать причиной клинических симптомов, напоминающих болезнь Штрюмпеля.

### **Синдром паркинсонизма**

Синдром паркинсонизма может быть проявлением болезней Паркинсона, Вильсона – Коновалова, Галлервордена – Шпатца, наследственной ювенильной формы паркинсонизма. Прежде всего следует определять уровень церулоплазмينا в крови и меди в суточной моче для диагностики болезни Вильсона – Коновалова. Для диагностики болезни Галлервордена – Шпатца проводят МРТ головного мозга и определяют уровень железа, ферритина, трансферрина, цистеина в крови. Для выявления первичной или вторичной митохондриальной недостаточности проводят исследование уровня лактата и глюкозы в крови до и после нагрузки углеводами, а также определение активности митохондриальных ферментов при проведении цитохимического исследования лимфоцитов периферической крови.

Для исключения объемного процесса следует проводить МРТ головного мозга. Рекомендуется также выполнять диагностику болезни Ниманна – Пика типа С, при которой паркинсонизм сочетается с когнитивными расстройствами и нарушением активного взора вверх без слежения за предметом.

## **Миотония**

Миотония – неспособность мышц быстро расслабляться после мышечного сокращения. Выделяют наследственные формы (миотония Томсена, Беккера, миотоническая дистрофия, парамиотония Эйленбурга и др.) и ненаследственные – нейромиотония, имеющая аутоиммунную природу.

Наряду с клиническими пробами следует проводить игольчатую или накожную электромиографию для выявления миотонических разрядов и особенностей электромиографии, характерных для нейромиотонии.

Для выявления вторичной митохондриальной недостаточности назначают определение уровня лактата и глюкозы в крови до и после нагрузки углеводами, проводят цитохимическое исследование лимфоцитов периферической крови для определения активности митохондриальных ферментов. Назначается осмотр окулистом (выявление катаракты, характерной для миотонической дистрофии), а также электрокардиография и холтеровское мониторирование, позволяющие выявить нарушение сердечного ритма – причину летальных исходов при миотонической дистрофии.

## **Наследственная патология соединительной ткани**

Наследственная патология соединительной ткани – группа заболеваний, при которых имеются наследственные нарушения структуры соединительной ткани, приводящие к гипермобильности суставов, пролапсам клапанов сердца и другим нарушениям, связанным со слабостью соединительной ткани. К этим заболеваниям относят синдром Элерса – Данлоса, синдром Марфана, дисплазию соединительной ткани. У больных часто отмечается вегетативно-сосудистая дистония, радикулопатия вследствие протрузии межпозвоночных дисков, патологическая извитость прецеребральных сосудов (фактор риска инсульта), аневризмы сосудов головного мозга.

Такие пациенты обращаются к неврологу из-за слабости, утомляемости. Им необходимо назначать проведение эхокардиографии для вы-

явления пролапсов клапанов, проводить холтеровское мониторирование для выявления экстрасистол. Для выявления сколиоза назначается рентгенография грудного отдела позвоночника, для выявления плоскостопия – стоп. Проводится определение вторичной митохондриальной недостаточности с помощью исследования уровня лактата и глюкозы в крови до и после нагрузки углеводами, а также цитохимического исследования активности митохондриальных ферментов в лимфоцитах периферической крови. Исследуют уровень магния в крови (может снижаться и обуславливать экстрасистолию). Проводится общий анализ крови для определения повышения уровня гемоглобина. Для дифференциальной диагностики с гемоцистинурией (при этом заболевании больные внешне похожи на пациентов с синдромом Марфана, но у них снижен интеллект, а также повышен уровень гомоцистеина в крови, что приводит к ранним тромбозам) определяют уровень витамина В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты, гомоцистеина в крови.

Для выявления подвывиха хрусталика назначается осмотр окулистом, в случае отсутствия подвывиха проводятся ультразвуковое исследование и кератометрия для диагностики синдрома Марфана.

### **Гепатоцеребральная дистрофия (болезнь Вильсона – Коновалова)**

Гепатоцеребральная дистрофия (гепатолентикулярная дегенерация, болезнь Вильсона – Коновалова) – наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное нарушением метаболизма меди, следствием которого служит ее накопление в тканях мозга, печени, почек и роговицы.

Для диагностики этого заболевания следует определять уровень меди в суточной моче и церулоплазмину в крови.

### **Деменция**

Одна из форм деменции – болезнь Альцгеймера. Осуществляется клиничко-психологическая диагностика по особенностям деменции. Один из маркеров заболевания – аполипопротеин Е.

При снижении когнитивных функций следует проводить МРТ головного мозга, исследовать ТТГ для исключения гипотиреоза, а также выполнять диагностику ВИЧ и сифилиса (RW в крови). Для выявления митохондриальных нарушений и определения показаний к энерготропной терапии, улучшающей когнитивные функции, следует проводить

исследование лактата и глюкозы в крови до и после нагрузки углеводами и исследование цитохимической активности митохондриальных ферментов в лимфоцитах периферической крови.

## Эпилепсия

Эпилепсии – гетерогенная группа заболеваний, включающая в том числе наследственные болезни. Приступы могут быть обусловлены различными причинами, что определяет необходимость проводить МРТ или рентгеновскую компьютерную томографию (для диагностики туберозного склероза) головного мозга. Для исключения нарушения ритма сердца, приводящего к приступам, следует выполнить холтеровское мониторирование. При раннем начале заболевания и снижении интеллекта надо определять уровень магния, кальция в крови и моче, проводить исследование спектра аминокислот в крови и моче и спектра органических кислот в моче, а также диагностику болезни Ниманна – Пика типа С. Для выявления первичных или вторичных митохондриальных нарушений следует определять уровень лактата и глюкозы в крови до и после нагрузки углеводами, проводить исследование цитохимической активности митохондриальных ферментов в лимфоцитах периферической крови.

У больных с приступами также исследуют уровень фолиевой кислоты и витамина  $B_{12}$  в крови, так как назначение противосудорожных препаратов приводит к их дефициту. Назначается общий анализ крови для определения панцитопении при болезни Гоше. Проводится клиническое и ультразвуковое исследование печени и селезенки для диагностики наследственных болезней обмена. Для диагностики гипокортицизма и феохромоцитомы следует определять уровень ТТГ, Т3, Т4, назначить осмотр эндокринологом.

В первую очередь у детей, но и у взрослых тоже рекомендовано определение уровня глюкозы в крови и спинномозговой жидкости (снижается при нормальном уровне в крови у больных резистентной к лечению эпилепсией с дефицитом белка-транспортера глюкозы 1-го типа и нарушением транспорта глюкозы в спинномозговой жидкости, для лечения используется кетогенная диета).

При снижении уровня кальция в крови необходимо определять уровень паратгормона, так как это также может приводить к приступам.

Дефицит биотинидазы обуславливает развитие эпилепсии в раннем возрасте.

## **Синдром очагового поражения белого вещества головного мозга**

Очаговое поражение белого вещества головного мозга, выявляемое при проведении МРТ, может быть при рассеянном склерозе, перинатальной патологии, боррелиозе, наследственных митохондриальных заболеваниях, хронической ишемии мозга, оптикомиелите Девика, антифосфолипидном синдроме.

Если у пациента наблюдаются очаги в белом веществе головного мозга, необходимо назначать исследование антител (иммуноглобулины класса G (IgG), класса M (IgM)) к боррелиозу и к фосфолипидам. Следует проводить определение уровня лактата и глюкозы в крови до и после нагрузки углеводами, цитохимической активности митохондриальных ферментов в лимфоцитах периферической крови для диагностики митохондриальной энцефалопатии. Для диагностики оптикомиелита Девика определяют специфические антитела – специфические иммуноглобулины (аквапорин-4), специфический маркер оптикомиелита Девика NMO-IgG.

### **Невротические нарушения**

К невротическим нарушениям относятся неврогенная гипертермия, астено-невротические и другие расстройства вегетативной нервной системы. Невротические расстройства могут быть обусловлены отравлением метаболитами порфирина при наследственной форме порфирии или отравлением тяжелыми металлами при вторичной порфирии.

Порфирии – группа наследственных заболеваний с разнообразными клиническими проявлениями, обусловленными нарушением функции ферментов, участвующих в метаболизме порфиринов. Различают наследственную и ненаследственную порфирию с острым и хроническим течением. Основные симптомы – поражение кожи (везикулы и буллезный отек кожи на солнце), висцеральные (клиника «острого живота») и психоневрологические (невротические нарушения, полиневропатия) проявления.

Для диагностики порфирии проводят тест мочи на порфирию с реактивом Эрлиха. При положительной пробе проводится количественное определение порфиринов в моче (порфобилиноген и дельта-аминолевулиновая кислота), а также количественное определение порфиринов в крови и моче методом жидкостной хроматографии.



## Ишемический инсульт

Одной из причин ишемического инсульта является тромбофилия – врожденный или приобретенный дефект гемостаза. Это состояние приводит к развитию рецидивирующих сосудистых (преимущественно венозных) тромбозов различной локализации и часто возникает во время беременности. Заболевание обусловлено генетической (у 30–50% больных с тромботическими состояниями) или приобретенной патологией. Другой фактор риска развития инсульта – гиперлипидемия.

Для выявления наследственных факторов риска инсульта следует проводить исследование в крови холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности. Определяют также уровень гомоцистеина, витамина В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты в плазме крови.

Проводят исследование коагулограммы по следующим параметрам:

- время кровотечения;
- общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов;
- активированное частичное тромбопластиновое время;
- протромбиновое время;
- тромбиновое время;
- фибриноген.

*Мутации генов тромбофилии и их диагностическая значимость*

Мутация	Вариант, имеющий диагностическое значение
FV Leiden (ген фактора V)	-/+
G20210A в гене протромбина	+/+
C677T в гене метилентетрагидрофолатредуктазы	+/+
4G/5G в гене PAI-1 (ген ингибитора активатора плазминогена-1)	+/+
G29926C в гене THBS (ген тромбоспондина-4)	+/+
G10976A в гене фактора VII	+/+
G807T в гене GpIa (ген гликопротеина I)	+/+
T156C в гене GpIIIa (ген гликопротеина I)	+/+
CYP2C9*2 (ген цитохрома P450)	+/+
CYP2C9*3 (ген цитохрома P450)	+/+
G1639A в гене VKORC 1 (ген эпоксидредуктазы витамина K)	+/+

-/+ гетерозиготная мутация, +/+ гомозиготная мутация

Выполняют уточняющие тесты для определения следующих показателей:

- активность факторов;
- функция тромбоцитов.

В таблице приведены мутации генов, ответственных за тромбообразование.

Определение мутаций в генах тромбофилии может объяснить повышение свертываемости крови у больных инсультом.

## Литература

*Беленький А.Г.* Гипермобильный синдром – системное невоспалительное заболевание соединительной ткани // *Consilium Medicum*. 2006. Т. 8, № 8. С. 28–32.

*Иллариошкин С.Н., Руденская Г.Е., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д., Ключников С.А.* Наследственные атаксии и параплегии. М.: МЕДпресс-информ, 2006.

*Кадурина Т.И., Горбунова В.Н.* Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей. СПб.: Элби-СПб, 2009.

*Козлова С.И., Демикова Н.С.* Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование: атлас-справочник. 3-е изд. М.: Товарищество научных изданий КМК и Авторская Академия, 2007.

*Краснопольская К.Д.* Наследственные болезни обмена веществ: справочное пособие для врачей. М., 2005.

*Неретин В.Я., Агафонов Б.В., Сидорова О.П.* Медико-генетическое консультирование при наследственных и врожденных болезнях нервной системы. М.: Медицина, 2004.

*Beighton P.* The Ehlers-Danlos Syndrome. London: William Heinemann (pub.), 1970.

*Beighton P., Crahame R., Bird H.* Hypermobility of joints. London; Berlin; New York, 1990.

*Beighton P., Solomon L., Soskolne C.L.* Articular mobility in an African population // *Ann. Rheum. Dis.* 1973. Vol. 32(5). P. 413–418.

*Grahame R., Bird H.A., Child A.* The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS) // *J. Rheumatol.* 2000. Vol. 27(7). P. 1777–1779.

## Тестовые вопросы

**1. В план обследования больных тремором включают:**

- а) исследование церулоплазмينا в крови
- б) ДНК-диагностику миопатии Дюшенна

**2. Причиной миотонии может служить:**

- а) миастения
- б) миотоническая дистрофия

**3. В план обследования миотонии не входит:**

- а) исследование церулоплазмينا в крови
- б) игольчатая электромиография

**4. Причиной атаксии является:**

- а) болезнь Фридрейха
- б) Миопатия Эмери – Дрейфуса

**5. В план обследования атаксии входит:**

- а) МРТ головного мозга
- б) определение ТТГ, Т3, Т4

**6. Причиной полиневропатии не может быть:**

- а) болезнь Вильсона – Коновалова
- б) Невральная амиотрофия Шарко – Мари – Тута

**7. Для диагностики хореи Гентингтона не применяют:**

- а) ДНК-диагностику
- б) определение железа в крови

**8. Причиной мышечной слабости не является:**

- а) эссенциальный тремор
- б) миастения

**9. Для диагностики миопатии используют:**

- а) электромиографию
- б) определение билирубина в крови

**10. Для диагностики болезни Штрюмпеля не применяют:**

- а) МРТ спинного мозга
- б) анализ мочи на порфирию с реактивом Эрлиха

**11. Для диагностики наследственной патологии соединительной ткани применяют:**

- а) эхокардиографию
- б) исследование меди в моче

**12. Одним из маркеров болезни Альцгеймера служит:**

- а) аполипопротеин Е
- б) церулоплазмин

**13. Для диагностики наследственных форм эпилепсии не применяют определение:**

- а) спектра органических кислот в крови и моче
- б) креатинфосфокиназы

**14. При повышении кальция в крови у больных эпилепсией назначают определение:**

- а) паратгормона
- б) глюкозы

## Ответы

1 – а; 2 – а; 3 – б; 4 – а; 5 – а; 6 – а; 7 – а; 8 – б; 9 – а; 10 – а; 11 – а; 12 – а;  
13 – а; 14 – а.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения  
Московской области  
«Московский областной научно-исследовательский  
клинический институт им. М.Ф. Владимирского»  
(129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2)

Котов Сергей Викторович  
Агафонов Борис Валентинович  
Сидорова Ольга Петровна  
Котов Алексей Сергеевич

# Диагностика наследственных причин неврологических синдромов

*Учебное пособие*

Редактор: Л.Ю. Заранкина  
Оригинал-макет: А.В. Васюк

ISBN 978-5-98511-389-1



9 785985 113891 >

---

Подписано в печать 27.06.2017. Тираж 200 экз. Заказ № 05/18.

Отпечатано в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского





**МОНИКИ**  
1775

ISBN 978-5-98511-389-1



9 785985 113891 >