doi : 10.52485/19986173_2023_1_182
УДК 616.831-039.36-036.12

Ма-Ван-дэ А.Ю., Ширшов Ю.А., Белозерцев Ф.Ю.

ПРОГРЕССИРУЮЩИЙ НАДЪЯДЕРНЫЙ ПАРАЛИЧ: СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а.

Резюме. *Прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП) (прогрессирующая надъядерная офтальмоплегия, прогрессирующий супрануклеарный парез взора, болезнь Стила-Ричардсона-Ольшевского) – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы, относящееся к группе тау-патий. Тау-патии – группа заболеваний, для которых характерно отложений белка тау в нейронах и клетках глии, что в последствии приводит к их гибели. Существует несколько изоформ белка тау, на основании чего разработана классификация тау-патий: выделяют 3R-тау-патии (болезнь Пика), и 4R-тау-патии (ПНП, кортикобазальная дегенерация и др.), также существуют «смешанные» тау-патии (болезнь Альцгеймера). В статье описывается редкий вариант течения ПНП с кортикобазальным синдромом. Течение данного заболевания сопровождалось полиморфной неврологической симптоматикой в виде различных двигательных расстройств, глазодвигательных нарушений, расстройств эмоционально-волевой сферы.*
Ключевые слова. *Нейродегенеративные заболевания, тау-патии, паркинсонизм, глазодвигательные нарушения, прогрессирующий надъядерный паралич.*

Ma-Van-de A. Yu., Shirshov Yu. A., Belozertsev F.Yu.

PROGRESSIVE SUPRANUCLEAR PALSY. DESCRIPTION OF THE CLINICAL CASE.

Chita State Medical Academy, 39 A Gorkogo str., Chita, 672090

Abstract. *Progressive supranuclear palsy (PNP) (progressive supranuclear ophthalmoplegia, progressive supranuclear gaze paresis, Steele-Richardson-Olszewski disease) is a progressive neurodegenerative disease of the central nervous system that belongs to the group of taupathies. Taupathies are a group of diseases characterized by deposits of the tau protein in neurons and glial cells, which subsequently leads to their death. There are several isoforms of the tau protein, on the basis of which a classification of taupathies has been developed: there are 3R-taupathies (Pick's disease), and 4R-taupathies (PNP, corticobasal degeneration, etc.), there are also "mixed" taupathies (Alzheimer's disease). The article describes a rare variant of the course of PNP with corticobasal syndrome. The course of this disease was accompanied by polymorphic neurological symptoms in the form of various motor disorders, oculomotor disorders, disorders of the emotional-volitional sphere.*
Keywords. *Neurodegenerative diseases, taupathies, parkinsonism, oculomotor disorders, progressive supranuclear palsy.*

Несмотря на то, что в период с 1897 по 1963 гг. в литературе было подробно задокументировано 22 случая заболевания ПНП, именно неврологи Д. Стил, Д. Ричардсон, совместно с патоморфологом Е. Ольшевским в 1963-1964 гг. впервые описали прогрессирующую надъядерную офтальмоплегию как отдельную нозологию [1].

Распространённость ПНП составляет 4-7 сл. на 100 000 населения и достигает 14 сл. на 100 000 у лиц старше 80 лет. Манифестация клиники приходится на возраст 55-75 лет, преобладают мужчины [2]. ПНП – это мультифакториальное заболевание, в основе которого лежит генетическая предрасположенность. Доказана связь возникновения заболевания с полиморфизмом экзона 6 в тау-гене хромосомы 17. Накопление тау-протеина в ЦНС, приводит к нарушению функционирования нейронов, их деградации и последующему апоптозу. Нейродегенеративные изменения преимущественно затрагивают средний мозг, зубчатые ядра мозжечка, чёрную субстанцию, подкорковые ядра, паллидум, зрительный бугор, ретикулярную систему. При исследовании макропрепаратов обращает на себя внимание атрофия среднего мозга, дегенерация кортико-бульбарных путей, базальных ганглиев. Нейрохимические

изменения характеризуются снижением уровня дофамина и его метаболитов в хвостатом ядре и скорлупе [3].

Клиника дебюта заболевания неспецифична (астения, цефалгии, головокружение, нарушение сна). Классическая картина представлена акинезией, нарушением ходьбы и постуральной неустойчивостью с частыми падениями, глазодвигательными расстройствами, псевдобульбарными и когнитивными нарушениями [4]. Патогномоничным симптомом ПНП является парез вертикального взора, который, в отличии от пареза взора при болезни Паркинсона *(«вверх-вниз»),* преобладает при взгляде вниз; апраксия открывания глаз также не является редкостью при данном заболевании. Необходимо отметить, что парез вертикального взора при ПНП, может выявляться не сразу, а лишь через несколько лет после дебюта заболевания. Тремор, как правило, отсутствует. Экстрапирамидная ригидность выявляется преимущественно в аксиальной мускулатуре. Относительно рано возникают псевдобульбарные расстройства (дизартрия, дисфония, насильственный смех и плач); присоединяются когнитивные нарушения (деменция у 60% больных с 3-х летним стажем) [5].

При анализе отечественной литературы можно сделать вывод, что дифференциальная диагностика ПНП на раннем этапе заболевания вызывает определённые трудности из-за наличия вариабельной клинической симптоматики в дебюте заболевания. Так, Таппахов А.А. с соавторами описал клинический случай пациента с ПНП, который дебютировал под маской болезни Паркинсона. Схожий случай заболевания описан в работе Магжанова Р. В. и др., где в начале заболевания прослеживалась экстрапирамидная симптоматика и пациентка до определённого времени наблюдалась с диагнозом болезнь Паркинсона [6, 7]. И в первом, и во втором случае для постановки диагноза понадобилось около 4 лет. Описан случай заболевания надъядерным параличом у мужчины 59 лет (Валикова Т.А. и др.), где время установления диагноза составляет несколько лет, а при первых обращениях за медицинской помощью пациенту выставлялся диагноз дисциркуляторная энцефалопатия [8].

Заболевание труднокурабельное, неуклонно прогрессирует и приводит к смерти от осложнений (пневмония, уросепсис, кахексия) в течение 3-8 лет. Лечение не разработано. В некоторых случаях дофаминэргические средства могут кратковременно уменьшать выраженность акинетико-ригидного синдрома, улучшив состояние пациента [9].

Критерии диагностики. В 1996 г. Американский Национальный Институт Неврологических расстройств (NINDS) и сообщество ПСП (SPSP) предложили критерии 3-х степеней диагностики ПНП [10]:

- диагноз возможен (низкая вероятность);
- диагноз вероятен (средняя вероятность);
- диагноз достоверен (высокая вероятность).

В 2017 году Международным сообществом паркинсонизма и двигательных расстройств были разработаны критерии диагностики и выделены различные фенотипы ПНП (MDS-PSP) (табл. 1). Критериями ПНП являются: 1) заболевание относится к группе спорадических; 2) симптоматика неуклонно прогрессирует; 3) возраст пациентов от 40 лет и старше [11].

Таблица 1

Критерии диагностикип прогрессирующего надъядерного паралича.

Степень вероятности заболевания	Глазодвигательные нарушения	Постуральная неустойчивость	Гипокинезия	Когнитивные нарушения
Высокая	супрануклеарный вертикальный парез взора	повторяющиеся неспровоцированные падения (в течение 3-х лет)	прогрессирующие «застывание» походки (в течение 3-х лет)	аграмматический вариант первичной прогрессирующей афазии или первично прогрессирующая апраксия речи

Средняя	медленные вертикальные саккады	тенденция к ретропульсии (в течение 3-х лет)	паркинсонизм: акинетико-ригидный, аксиальный, резистентные к леводопе	лобная дисфункция
Низкая	апраксия открывания глаз	ретропульсия (более 2-х шагов назад) в течение 3-х лет	паркинсониз с тремором, ассиметричный паркинсонизм, ответ на леводопу	кортикобазальный синдром

Учитывая вариативность симптомов ПНП, была разработана синдромальная классификация:
1) классический вариант;
2) ПНП-паркинсонизм;
3) ПНП с прогрессирующими застываниями при ходьбе;
4) ПНП-кортикобазальным синдром;
5) ПНП с преобладанием лобно-височной деменции;
6) ПНП с преобладанием речевых нарушений [12].

Инструментальная диагностика. Характерны изменения на магнитно-резонансной томографии головного мозга (МРТ ГМ), которые обычно выявляются на 2-3 году заболевания. При анализе изображений в Т-2 режиме (сагиттальный срез) выявляется атрофия покрышки среднего мозга, в сочетании с расширением межножковой цистерны и сохранности моста мозга *(симптом «колибри\пингвина»).* В аксиальном срезе выявляется атрофия покрышки среднего мозга при сохраненной крыше среднего мозга и ножек мозга (*симптом «Микки Мауса»)* [13].

Клиническое наблюдение.

Женщина, 72 лет, обратилась с жалобами на периодические вздрагивания, ухудшение памяти, колебания настроения, частые падения и замедленность речи.

Из анамнеза известно, что считает себя больной в течение последних 4-5 лет, когда после перенесенного стресса стали беспокоить эпизоды вздрагивания, ухудшился сон; отметила снижение уровня внимания, колебания настроения со склонностью к подавленности и плаксивости. Обращалась за медицинской помощью к специалистам различного профиля. Обследована эндокринологом, выставлен диагноз: Хронический аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз. Назначена терапия L-тироксином в дозировке 100 мкг в сутки. На фоне приёма препарата гормональный профиль пришёл в норму, но улучшения состояния не отмечала, после чего обратилась за медицинской помощью к неврологу. После дообследования выставлен диагноз: Миоклония неуточнённая. Конверсионное расстройство (консультирована врачом-психиатром). Назначен клоназепам в дозировке 2 мг в сутки, на фоне чего эпизоды вздрагивания практически регрессировали, но жалобы на неудовлетворительный сон и колебания настроения сохранялись.

В течение последующих лет состояние ухудшалось: нарастала общая слабость, ухудшение памяти на текущие события, нарушилась координация движений, замедлилась походка, усилилось головокружение, из-за чего снизилась социальная и бытовая активность, стала реже выходить из дома. До момента настоящего обращения наблюдалась у невролога амбулаторно с диагнозом: дисциркуляторная энцефалопатия. Проходила курсовое лечение препаратами группы цитопротекторов, без эффекта.

Ухудшение состояния с октября 2022 г., когда нарушения равновесия усилились, возникли эпизоды падения, позже не смогла самостоятельно передвигаться, ухудшилась речь (со слов пациентки «каша во рту»). Данное ухудшение состояния связывает с перенесенной новой коронавирусной инфекцией летом 2022 г. в тяжёлой форме (поражение лёгких КТ-2). В анамнезе ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, атеросклероз аорты,

коронарных артерий, хронический аутоиммунный тиреоидит, медикаментозный эутиреоз. По поводу данных заболеваний постоянно принимает базисную терапию. В 2016 г. оперативное лечение по поводу грыжи диска с клиническим улучшением. На приёме вместе с мужем, самостоятельно передвигаться не может, доставлена в кресле-каталке.

Неврологический статус. Сознание ясное, полностью ориентирована в личности, месте и времени. Фон настроения снижен, плаксива, высказывает опасения по поводу своего здоровья и невозможности полностью себя обслуживать. Мышление замедленное, отвечает на вопросы после кратковременной паузы. Обоняние сохранено, зрительная функция не нарушена. Отмечается ретракция век, ограничение взора при взгляде вниз. Лицо симметричное, гипомимия, слух не нарушен. Речь изменена – замедленная, дизартрия. Глоточный и нёбный рефлексы оживлены. Язык по средней линии, атрофии, фибриллярных подёргиваний нет. Определяются симптомы орального автоматизма.

Двигательная сфера. Сила в проксимальных и дистальных отделах верхних и нижних конечностей достаточная – 5 баллов, D=S. Глубокие рефлексы с рук живые D=S, с ног не вызываются D=S. Мышечный тонус повышен по пластическому типу D>S. Поза «сгибателей» отсутствует.

Координаторная сфера. Выраженная постуральная неустойчивость, стоит только с поддержкой, при попытке присесть наклоняет голову вниз, контролирует акт приседания. Пальце-носовую пробу выполняет с ошибками с обеих сторон, пяточно-коленную пробу выполнить не может. Указательную пробу, пробу на адиадохокинез выполняет без ошибок. Нарушений со стороны чувствительной сферы нет.

По результатам сбора жалоб, анамнеза и оценки неврологического статуса выставлен предварительный диагноз: Нейродегенеративное заболевание (впервые выявленное), стадия прогрессирования. Глазодвигательные нарушения. Псевдобульбарный синдром. Синдром паркинсонизма. Постуральная неустойчивость с частыми падениями.

Назначен амантадин в дозе 100 мг 2 раза в сутки, леводопа+карбидопа 125 мг 3 раза в сутки и рекомендовано проведение высокопольного МРТ головного мозга.

Повторный осмотр через 2 недели. Характер жалоб прежний, улучшений двигательной активности нет. МРТ головного мозга (ГМ): отношение ширины среднего мозга к варолиевому мосту в средней сагиттальной плоскости равно 0,46 (в норме более 0,52), ширина среднего мозга в срединной сагиттальной плоскости уменьшена до 9,7 мм. Отмечается уплощённый контур верхней части среднего мозга – знак «колибри» (сн. 1), передне-задний размер среднего мозга уменьшен – знак «Микки Мауса» (сн. 2). Признаки нейродегенеративного заболевания.

Учитывая результаты МРТ ГМ, неврологический статус и отсутствие эффекта от приёма противопаркинсонической терапии (амантадин, леводопа+карбидопа), диагноз был уточнен: Нейродегенеративное заболевание. Прогрессирующий надъядерный паралич (высокая степень вероятности). Кортикобазальный синдром.

На момент описания клинического случая, несмотря на приём поддерживающей терапии, у пациентки наблюдается прогрессирование заболевания в виде нарастания двигательных, координаторных, когнитивных расстройств. Способность к самообслуживанию сведена к минимуму, необходим постоянный уход.

Обсуждение. Описанный клинический случай демонстрирует трудности диагностики и постановки диагноза прогрессирующего надъядерного паралича, что обусловлено полиморфной клинической симптоматикой заболевания (когнитивные, двигательные, координационные нарушения), которая нарастала постепенно в течение определённого времени. Также проблемы диагностики были связаны с редкой встречаемостью данной нозологии в Забайкальском крае: на данный момент случаи заболевания единичны. Постановка диагноза стала возможной в результате присоединения глазодвигательных нарушений (пареза взора вниз) к экстрапирамидному синдрому, постуральной неустойчивости, псевдобульбарному параличу и когнитивным расстройствам. Нейровизуализационные изменения в виде знаков «колибри» и «Микки Мауса» подтвердили диагноз.

Выводы. Прогрессирующий надъядерный паралич – это хроническое нейродегенеративное заболевание с характерными особенностями: надъядерная офтальмоплегия, постуральная неустойчивость, отсутствие тремора, быстрое прогрессирование с нарастанием псевдобульбарного синдрома и деменции, отсутствие эффекта от противопаркинсонических средств. В дебюте заболевания может потребоваться сложная дифференциальная диагностика, особенно с болезнью Паркинсона, что диктует тщательную оценку в динамике неврологического статуса и эффективности противопаркинсонической терапии. В обосновании диагноза важна и характерная нейровизуалиционная картина при проведении МРТ ГМ. Лечение в настоящий момент не разработано и носит симптоматический характер.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Написание литературного обзора не имело финансовой поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Ма-Ван-дэ А.Ю. – 70% (разработка концепции и дизайна обзора, подбор и анализ литературы по теме, техническое и научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).
Ширшов Ю.А. – 20% (анализ подобранной литературы, техническое утверждение окончательного текста статьи).
Белозерцев Ф.Ю. – 10 % (техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Список литературы:

1. Steele J.C., Richardson J.C., Olszewski J. Progressive supranuclear palsy. A heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. Arch. Neurol. 1964. 10. 333–359.
2. Takigawa H., et al. Prevalence of progressive supranuclear palsy in Yonago: change throughout a decade. Brain, Behavior, and Immunity. 2016. 6 (12).
3. Younes K., Miller BL. Frontotemporal Dementia: Neuropathology, Genetics, Neuroimaging, and Treatments. Psychiatric Clinics of North America. 2020. 4(2). 331-344.
4. Murley A.G., Coyle-Gilchrist I., Rouse M.A.Redefining the multidimensional clinical phenotypes of frontotemporal lobar degeneration syndromes. Brain. 2020. 143. 1555–1571.
5. McFarland NR. Diagnostic approach to atypical parkinsonian syndromes. Continuum (Minneap. Minn.). Movement Disorders. 2016. 22 (4). 1117-1142.
6. Таппахов А.А., Попова Т.Е., Говорова Т.Г., Петрова А.Ю. Клиническая гетерогенность прогрессирующего надъядерного паралича. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2018. 12 (2). 33-38.
7. Магжанов Р.В., Давлетова А.И., Ибатуллин Р.А., Туник В.Ф., Идрисова Р.Ф., Бахтиярова К.З. Трудности дифференциальной диагностики прогрессирующего надъядерного паралича и болезни Паркинсона. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2016. 10 (4). 58-61.
8. Валикова Т.А., Алифирова В.М., Пугаченко Н.В., Цыренжапова Р.Б., Бичик А.Б. Клинические особенности надъядерного паралича. Бюллетень сибирской медицины. 2009. 8 (3-2). 78-82.
9. Sanches C., Stengel C., Godard J., et al. Past, Present, and Future of Non-invasive Brain Stimulation Approaches to Treat Cognitive Impairment in Neurodegenerative Diseases: Time for a Comprehensive Critical Review. Front Aging Neurosci. 2021. 20(1). 12:578339.
10. Litvan I., Agid Y., Calne D., et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. Neurology. 1996. 47(1). 1-9.
11. Höglinger GU., Respondek G., Stamelou M, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: the movement disorder Society criteria. Movement Disorders. 2017. 32 (6). 853–864.

12. Boxer A.L., Yu J.T., Golbe L.I., et al. Advances in progressive supranuclear palsy: new diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic approaches. Lancet Neurology. 2017. 16 (7). 552-563.
13. Aludin S., Schmill LA. MRI Signs of Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonism. Rofo. 2021. 193(12). 1403-1410.

References:

1. Steele JC., Richardson JC., Olszewski J. Progressive supranuclear palsy. A heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. Arch. Neurol. 1964. 10. 333–359.
2. Takigawa H., et al. Prevalence of progressive supranuclear palsy in Yonago: change throughout a decade. Brain, Behavior, and Immunity. 2016. 6 (12).
3. Younes K., Miller BL. Frontotemporal Dementia: Neuropathology, Genetics, Neuroimaging, and Treatments. Psychiatric Clinics of North America. 2020. 4(2). 331-344.
4. Murley A.G., Coyle-Gilchrist I., Rouse M.A. Redefining the multidimensional clinical phenotypes of frontotemporal lobar degeneration syndromes. Brain. 2020. 143. 1555–1571.
5. McFarland N.R. Diagnostic approach to atypical parkinsonian syndromes. Continuum (Minneap. Minn.). Movement Disorders. 2016. 22 (4). 1117-1142.
6. Tappakhov A.A., Popova T.E., Govorova T.G., Petrova A.Yu. Clinical heterogeneity of progressive supranuclear palsy. Annals of clinical and experimental neurology. 2018. 12(2). 33-38. in Russian.
7. Magzhanov R.V., Davletova A.I., Ibatullin R.A., Tunik V.F., Idrisova R.F., Bakhtiyarova K.Z. Difficulties in the differential diagnosis of progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. Annals of clinical and experimental neurology. 2016. 10(4). 58-61. in Russian.
8. Valikova T.A., Alifirova V.M., Pugachenko N.V., Tsyrenzhapova R.B., Bichik A.B. Clinical features of supranuclear palsy. Bulletin of Siberian medicine. 2009. 8(3-2). 78-82. in Russian.
9. Sanches C., Stengel C., Godard J., et al. Past, Present, and Future of Non-invasive Brain Stimulation Approaches to Treat Cognitive Impairment in Neurodegenerative Diseases: Time for a Comprehensive Critical Review. Front Aging Neurosci. 2021. 20(1). 12:578339.
10. Litvan I., Agid Y., Calne D., et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. Neurology. 1996. 47(1). 1-9.
11. Höglinger G.U., Respondek G., Stamelou M., et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: the movement disorder Society criteria. Movement Disorders. 2017. 32 (6). 853–864.
12. Boxer A.L., Yu J.T., Golbe L.I., et al. Advances in progressive supranuclear palsy: new diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic approaches. Lancet Neurology. 2017. 16 (7). 552-563.
13. Aludin S., Schmill L.A. MRI Signs of Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonism. Rofo. 2021. 193(12). 1403-1410.