

Неврологический

журнал

Journal
of
Neurology

6.2001
Том 6

МОСКВА
ИЗДАТЕЛЬСТВО
«МЕДИЦИНА»



КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И НАБЛЮДЕНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 616.16-002-031.81-092:612.017.1]-06:616.8

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БОЛЕЗНИ БЕХЧЕТА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ОПИСАНИЕ СОБСТВЕННОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Л. А. Калашникова¹, З. С. Алекберова², Т. М. Решетняк², Л. А. Добрынина¹, Л. В. Сметана¹, М. В. Кротенкова¹, А. В. Елонаков², А. С. Кадыков¹¹НИИ неврологии РАМН, ²Институт ревматологии РАМН, Москва

Болезнь Бехчета (ББ) — редкое заболевание, в основе которого лежит системный васкулит неустановленной этиологии, проявляющийся поражением слизистой полости рта, половых органов, глаз, кожи, у некоторых больных — также и нервной системы, чаще всего в виде диссеминированного менингоэнцефалита или тромбоза венозных синусов мозга. Впервые в отечественной литературе описан больной, страдающий ББ (в возрасте 35 лет) с parenchymatous поражением головного мозга (рассеянный энцефалит). Неврологические нарушения появились через 1 год после системных (рецидивирующий афтозный стоматит, язвы на половых органах, пустулезное и псевдопустулезное поражение кожи, артриты, артралгии, гипертермия). Они были представлены подостро развившимися гемипарезом, псевдобульбарным синдромом, психическими нарушениями подкоркового типа, расстройством функции тазовых органов. При МРТ головного мозга в T2-режиме были обнаружены множественные очаги в белом веществе полушарий головного мозга, подкорковых ганглиях, зрительном бугре, стволе и мозжечке. После пульс-терапии кортикостероидами отмечен значительный регресс неврологических симптомов, после дополнительного назначения прозака — уменьшение спонтанности и исчезновение насильственного плача; при повторной МРТ головного мозга — уменьшение числа и размеров очагов.

Ключевые слова: болезнь Бехчета, неврологические осложнения

For the first time in Russia, the authors report a case of a parenchymatous lesion of the brain (disseminated encephalitis) which has developed in a 35-year-old man with Behcet's disease. Neurological symptoms (hemiparesis, pseudobulbar syndrome, subcortical mental abnormalities, pelvic dysfunctions) emerged one year after systemic disorders (recurrent aphthous stomatitis, ulcers on genitalia, pustular and pseudopustular skin lesions, arthritis, arthralgia, hyperthermia). MRI of the brain in T2-mode has detected multiple foci in the white matter of the brain hemispheres, subcortical ganglia, tuber of the thalamus, trunk and cerebellum. Pulse therapy with corticosteroids produced a significant regress of the neurological symptoms. Additional prozak administration reduced asponatnity and stopped forced crying. Repeated MRI of the brain registered a decrease in the number and size of the foci.

Key words: Behcet's disease, neurological complications

Болезнь Бехчета (ББ) — системный васкулит неустановленной этиологии, характеризующийся поражением слизистой полости рта, половых органов, глаз, кожи, в части случаев — нервной системы. Заболевание носит имя турецкого дерматолога Бехчета, впервые описавшего его в 1937 г. [4]. Современные диагностические критерии ББ включают рецидивирующий афтозный стоматит (обязательный признак), сочетающийся с любыми двумя из следующих проявлений: язвы на половых органах (свежие или зарубцевавшиеся), поражение глаз (задние увеиты, ретинальный васкулит), поражение кожи (узловая эритема, псевдофолликулит), положительный тест на патергию (стерильная пустула, возникающая через 24–48 ч на месте укола стерильной иглой) [12].

Заболевание в 2–3 раза чаще развивается у мужчин. Начало болезни обычно приходится на 2–4-е десятилетие жизни при среднем возрасте больных в момент дебюта заболевания 24–28 лет [1, 2, 7, 24]. ББ наиболее распространена в странах восточного Средиземноморья (особенно в Турции) и в Японии, где ежегодно регистрируется 10–190 но-

вых случаев заболевания на 100 000 населения. Регион наибольшего распространения заболевания соответствует древнему шелковому пути, в связи с чем предлагалось переименовать ББ в болезнь "шелкового пути" [13].

Этиология заболевания не раскрыта. Имеются данные о значении инфекции (в частности, вызываемой стрептококком, вирусом простого герпеса), генетической предрасположенности и иммунных нарушений. В популяции с высокой распространенностью ББ, особенно при рецидивирующем афтозном стоматите и изъязвлении половых органов, выявлена ассоциация с носительством антигена HLA-B51 и с геном, контролирующим синтез фактора некроза опухоли. Установлены повышенная продукция провоспалительных цитокинов лимфоцитами, активация нейтрофилов с повышенной экспрессией их мембранных молекул адгезии, активация моноцитов и эндотелиальных клеток, выработка широкого спектра органоспецифических антител [2].

Неврологические нарушения при ББ впервые были описаны в 1941 г., а первое секционное исследование в случае с неврологическими проявлениями — в 1944 г. [5]. Неврологические расстройства развиваются у 5–30% больных, средний воз-

*Россия, 123367 Москва, Волоколамское ш., 80.
Russia, 123367 Moscow, Volokolamskoye sch., 80.

раст больных при их возникновении составляет 28—32 года [2, 7, 24]. Обычно неврологические нарушения возникают через несколько месяцев или лет после начала системных расстройств [7, 21]. У 3—8% больных они предшествуют системным проявлениям на период до 9 лет, а у 7,5% больных появляются одновременно с ними [2, 11, 24]. Случаи типичных для ББ неврологических нарушений при отсутствии системных признаков заболевания предлагается обозначать как "вероятные" или "возможные" случаи неврологических проявлений ББ [10].

Выделяют два основных типа повреждения ЦНС при ББ:

1) паренхиматозное повреждение, в основе которого лежит диссеминированный менингоэнцефалит, связанный с васкулитом мелких сосудов. Его доля составляет до 80% в структуре всех неврологических проявлений ББ. Этот тип поражения нервной системы некоторые авторы предлагают обозначать как "неврологическая ББ";

2) вторичное, или непаренхиматозное, повреждение мозга, частота которого среди неврологических проявлений ББ составляет 20—30%. Наиболее часто оно обусловлено тромбозом венозных синусов мозга. Этот тип повреждения мозга предлагается обозначать как "сосудистый Бехчет". Основанием для этого служит тот факт, что у таких больных чаще (64%), чем у больных без тромбоза венозных синусов мозга (36%), развиваются экстрацеребральные тромбозы. К вторичному повреждению мозга относятся и редко встречающиеся случаи поражения крупных церебральных артерий (диссекция, аневризмы), а также асептический менингит [2, 21, 24].

Описаны отдельные наблюдения периферической невропатии и миопатии при ББ [18, 25].

Морфологической основой паренхиматозного повреждения мозга при ББ является диссеминированный менингоэнцефалит с распространенными периваскулярными лимфоцитарными муфтами вокруг венул и капилляров с небольшими диссеминированными очагами полного и неполного некроза, демиелинизацией, склерозом в сером и белом веществе головного мозга, чаще всего в стволе, базальных ганглиях и внутренней капсуле [3]. Очаги остро воспаления могут быть представлены нейтрофильной и эозинофильной инфильтрацией периваскулярных пространств и паренхимы без признаков васкулита, фибриноидного некроза или тромбоза. Микроорганизмы и вирусы не обнаруживаются [9]. В отдельных случаях выявляются диффузная демиелинизация и глиоз в белом веществе лобной и теменных долей головного мозга, микроспонгиозные некротические очаги в белом веществе, мозжечке, базальных ганглиях, зрительном бугре, среднем мозге и мосту, некоторые — с сопутствующим глиозом [26].

Клинические признаки паренхиматозного повреждения мозга чаще всего (в 2/3 случаев) возникают остро или подостро и обозначаются как атака. Реже (1/3 случаев) они нарастают постепенно. Типичные неврологические проявления включают гемипарез, психоэмоциональные расстройства (расторможенность, неправильное поведение, апатия,

повышенная сонливость) и нарушения функций тазовых органов. Реже отмечаются стволовые, пирамидные, мозжечковые, чувствительные и псевдобульбарные нарушения, гемихорея, гемибаллизм, синдром паркинсонизма, мутизм, гиперфагия, острые психозы, эпилептические припадки. Нарушение высших психических функций (афазия, агнозия, апраксия) встречается крайне редко. При осмотре почти во всех случаях, даже при отсутствии парезов, выявляются пирамидные симптомы, часто двусторонние. В остром периоде заболевания нередко наблюдаются головная боль и повышение температуры тела. Менингеальные симптомы отмечаются менее чем у 10—40% больных [2, 6, 11, 14, 20, 21, 24].

Выделяют 3 основных варианта течения заболевания при паренхиматозном типе повреждения мозга: 1) волнообразное в виде повторных атак (около 40%); 2) вторично-прогрессирующее течение после атаки (30%); 3) первично-прогрессирующее течение (10%), при котором в дальнейшем могут развиваться атаки. Приблизительно у 20% больных симптомы паренхиматозного повреждения мозга обнаруживаются только при неврологическом осмотре и клинически являются бессимптомными. В последующем у этих больных могут развиваться типичные атаки или заболевание может принять первично-прогрессирующее течение [2]. О. Октем-Тапог и соавт. [19] обращают внимание на постепенное, не связанное с атаками снижение памяти, внимания, нарастание личностных изменений.

Тяжесть заболевания при паренхиматозном повреждении мозга различная. Прогностически неблагоприятными признаками являются изменения цереброспинальной жидкости — ЦСЖ (цитоз, повышение уровня белка), поражение ствола мозга, наличие более двух атак, выраженная неврологическая или психическая симптоматика, в связи с которой больной нуждается в помощи окружающих, обострение заболевания при снижении дозы кортикостероидов, прогрессирующее (первичное или вторичное) течение заболевания [2, 14]. Смертность при ББ с неврологическими проявлениями составляет 11% в течение первых 5 лет болезни, что превышает таковую у больных без неврологических проявлений (5% в течение 10 лет наблюдения). Причиной смерти являются как неврологические, так и соматические нарушения [2, 27].

При исследовании ЦСЖ в остром периоде заболевания более чем у половины больных обнаруживаются плеоцитоз и повышение уровня белка [2, 7, 21].

Большое значение в диагностике неврологических проявлений ББ имеют методы нейровизуализации. МРТ головного мозга является более чувствительным методом, чем КТ, так как очаги поражения обычно располагаются в области срединностволовых структур и часто имеют небольшой размер. При МРТ очаговые изменения обнаруживаются у 70% больных, при КТ — у 31% [2]. Изменения в мозге при обострении заболевания представлены очагами пониженной плотности при КТ и повышенной интенсивности сигнала в T2-режиме при МРТ. Очаги чаще всего множественные, в 1/3 случаев двусторонние и обычно располагаются в

стволе, базальных ганглиях, диэнцефальной области и белом веществе полушарий. Может отмечаться объемное воздействие на расположенные вблизи ликворные пространства. По мере регресса неврологических симптомов число очагов и их размеры уменьшаются. Через несколько месяцев после обострения гиперинтенсивность МР-сигнала от очагов в T2-режиме иногда сменяется гипоинтенсивностью. Для поздней стадии заболевания характерно расширение III желудочка и субарахноидальных пространств на основании мозга. Иногда обнаруживается диффузное снижение плотности белого вещества полушарий головного мозга [2, 7, 11, 15, 23, 28].

Диагноз ББ с неврологическими проявлениями основывается на сочетании характерных системных и неврологических проявлений, результатах исследования ЦСЖ, МРТ или КТ головы. По данным T. Devlin и соавт. [7], правильный диагноз чаще всего устанавливается через несколько месяцев или лет (в среднем через 3 года) после появления неврологической симптоматики. Наиболее частыми причинами запоздалой диагностики служат недоучет системных проявлений заболевания, отсутствие изменений в ЦСЖ, что требует проведения повторных люмбальных пункций при подозрении на ББ, применения КТ, а не МРТ головы.

Дифференциальный диагноз ББ с неврологическими нарушениями обычно проводится с демиелинизирующими заболеваниями, в первую очередь с рассеянным склерозом. Общими чертами обоих заболеваний являются молодой возраст больных, острое или подострое развитие неврологических симптомов, частое наличие двусторонней пирамидной симптоматики, тазовых нарушений и очаговое поражение мозга, обнаруживаемое при КТ/МРТ. При дифференциальном диагнозе учитываются наличие системных проявлений заболевания при ББ, состав ЦСЖ и локализация очагов поражения в головном мозге. При ББ очаги располагаются в белом и сером веществе, преимущественно в стволе, диэнцефальной области и базальных ганглиях, тогда как для рассеянного склероза характерно расположение очагов в перивентрикулярном белом веществе. С течением времени при ББ некоторые очаги на МР-томограмме в T2-режиме могут приобретать низкую интенсивность сигнала в связи с эволюцией диапедезных кровоизлияний в участках острого воспаления с отложением гемосидерина [2, 8, 11, 15, 23, 28]. Дифференциальный диагноз особенно труден в случаях, когда при КТ/МРТ головного мозга обнаруживаются изолированные очаги в белом веществе и неврологические проявления предшествуют системным. Определенное значение в этих случаях имеет исследование ЦСЖ. Для ББ характерны плеоцитоз и отсутствие типичных для рассеянного склероза олигоклональных антител [2, 17].

Лечение в остром и подостром периодах паренхиматозного поражения мозга при ББ включает проведение пульс-терапии кортикостероидами в суммарной дозе 1–3 г с последующим назначением внутрь 20–30 мг препаратов в сутки с постепенным снижением дозы до поддерживающей. Это позволяет добиться хорошего эффекта даже в случаях,

когда лечение начинается с запозданием. Реже проводится пульс-терапия циклофосфаном с последующим приемом препарата внутрь. В качестве поддерживающей терапии также используются азатиоприн, колхицин, реже — циклоспорин, хлорамбуцил, метотрексат [2, 22].

Вторичное (непаренхиматозное) повреждение мозга при ББ чаще всего представлено тромбозом венозных синусов. Он отмечается примерно у 20–30% больных ББ, имеющих неврологические проявления [2, 24]. При секционном исследовании церебральные венозные тромбозы обнаруживаются реже (7%), чем диагностируются клинически, очевидно, вследствие того, что они редко завершаются летальным исходом [16]. Церебральный венозный тромбоз может быть первым проявлением ББ (8%), в связи с чем до появления афтозного поражения слизистых правильная диагностика крайне затруднена [24]. Чаще всего тромбоз развивается в сагиттальном или поперечном синусе. Клиническая картина представлена довольно острым (до 2 дней) или постепенным (на протяжении нескольких недель) развитием неврологических симптомов: головной боли, отека дисков зрительных нервов, поражения отводящих нервов вследствие внутричерепной гипертензии. У некоторых больных возникают эпилептические припадки, снижается уровень бодрствования. В 1/3 случаев обнаруживается легкая очаговая неврологическая симптоматика. В верификации тромбоза венозных синусов основное значение имеет ангиография (контрастная или магнитно-резонансная).

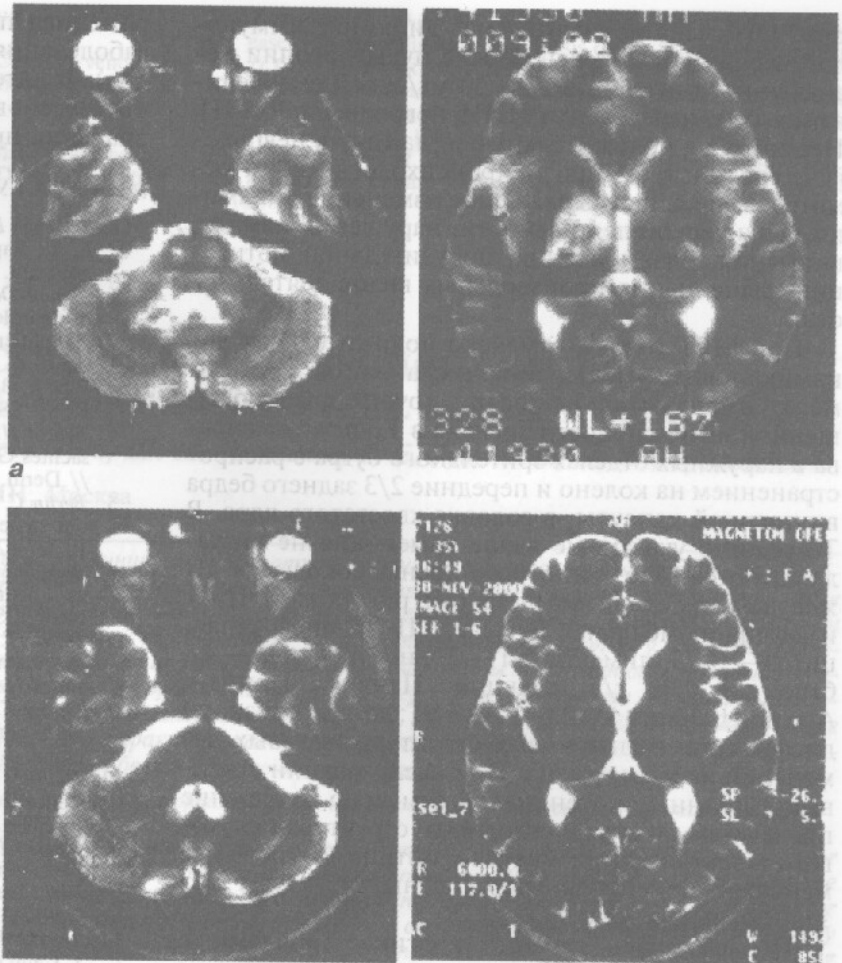
Лечение включает кортикостероиды и антикоагулянты (прямого действия — в остром периоде, непрямого действия — в отдаленном периоде). Обычно неврологическая симптоматика исчезает в течение 1 мес. Долгосрочный прогноз зависит от проводимого лечения. У больных, не получавших антикоагулянты и (или) стероиды, с течением времени тромбозы могут рецидивировать [2, 24].

В отечественной литературе отсутствует описание паренхиматозного или вторичного поражения нервной системы при ББ, что может быть связано со следующими причинами: низкой частотой заболевания в России, не относящейся к странам "шелкового пути"; редкостью поражения нервной системы у больных ББ в российской популяции. Так, среди более чем 100 больных ББ, наблюдавшихся в Институте ревматологии РАМН, часть из которых амбулаторно были обследованы в НИИ неврологии РАМН, поражение ЦНС выявлено только в 1 случае. В части случаев ББ не диагностируется из-за ее малой известности. Именно в связи с последним обстоятельством большой интерес представляет анализ нашего наблюдения. Приведем его описание.

Больной П., 35 лет, житель Воронежской области, находился в Институте ревматологии РАМН с 20 октября по 22 ноября 2000 г. и в НИИ неврологии РАМН с 22 ноября по 9 декабря 2000 г. Диагноз: ББ с паренхиматозным поражением ЦНС по типу рассеянного энцефалита; рецидивирующий афтозный стоматит, язвы гениталий, псевдопустулез, артриты, артралгии. HLA-B5-положительный.

Жалобы при поступлении: неловкость в левых конечностях, снижение памяти, общая слабость, периодическое недержание мочи в ночное время, насильственный плач. Анамнез заболевания: в феврале 1999 г. после переохлаждения появились сильные боли в горле, гнойничковые высыпания на коже спины, повысилась температура тела до 40°C. Диагностирована ангина. Несколько позже возникли болезненные язвы на слизистой полости рта и высыпания в области мошонки. Лечился ампициллином, затем цефазолином и эритромицином, местными средствами. Постепенно температура тела нормализовалась, в течение 1 мес язвенные высыпания на слизистой рта и мошонке зарубцевались, сохранились высыпания на спине. В последующем периодически отмечалось повышение температуры тела до субфебрильных цифр. В августе 1999 г. и феврале 2000 г. наблюдались рецидивы болезненных язвенных высыпаний на слизистой полости рта, последний рецидив сопровождался повышением температуры тела, болью и отечностью правых коленного и лучезапястного суставов. Отмечалось ускорение СОЭ до 35 мм/ч. Через 2—3 нед суставные боли и язвы регрессировали, субфебрилитет сохранялся. В конце июня 2000 г. на фоне обострения заболевания (болезненные язвы на слизистой полости рта, повышение температуры тела) появились нервно-психические нарушения: насильственный плач, вспышки агрессии, неряшливость, неопрятность. Стал апатичным, безынициативным, безразличным к своему внешнему виду. В сентябре 2000 г. был обследован в одной из клиник Санкт-Петербурга. Проводилась биопсия кожи, заподозрены системный васкулит, ББ. Появилась и стала нарастать слабость в левых конечностях, больше в ноге, речь стала замедленной, усилилась шаткость при ходьбе, возникло недержание мочи. При МРТ головы были выявлены множественные очаги, расположенные перивентрикулярно, в подкорковых ядрах, в продолговатом мозге, мосту, обоих полушариях мозжечка (см. рисунок, а). Осмотрен неврологом, диагностирован лейкоэнцефалит. Назначен дексаметазон в дозе 40 мг/сут, температура тела нормализовалась, стали исчезать язвы в полости рта. В конце октября после прекращения приема дексаметазона вновь повысилась температура тела, появились боли в коленных суставах. Был направлен в Институт ревматологии РАМН в Москву, отсюда — в НИИ неврологии РАМН.

При осмотре: псевдопустулезные и пустулезные высыпания по всему телу, на мошонке несколько небольших рубцов. Положительный тест на патергию. Со стороны внутренних органов патологии не



МР-томограммы головного мозга больного П. 35 лет с диагнозом ББ.

а — до лечения: множественные очаги повышенного МР-сигнала (T2-взвешенное изображение) в глубинных отделах белого вещества полушарий головного мозга, подкорковых образованиях, мозжечке и стволе; б — после лечения кортикостероидами: выраженная положительная динамика — два небольших очага повышенного МР-сигнала (T2-взвешенное изображение) в коленах внутренней капсулы, заднемедиальных отделах головки хвостатого ядра.

выявлено. Неврологический статус: недостаточно четко ориентирован во времени. Гипомимия, брадипикинезия, дисфагия. Легкий левосторонний гемипарез, мышечный тонус повышен в левых конечностях по смешанному типу. Сухожильные и периостальные рефлексы повышены, больше слева, зона рефлексов расширена. Клонус левой стопы. Отсутствуют верхние брюшные рефлексы, остальные снижены. Аналог рефлекса Россоломо с обеих рук. Ладонно-подбородочный рефлекс слева. Чувствительность, координация, статика, речь не нарушены. Апатичен, адинамичен, насильственный плач, критика к своему состоянию снижена. Периодическое недержание мочи в ночное время.

На основании неврологических и соматических проявлений заболевания и данных МРТ головы диагностирована ББ с паренхиматозным поражением ЦНС по типу рассеянного энцефалита. Проведена пульс-терапия кортикостероидами: 236 мг дексазона внутривенно за 7 инфузий. Состояние больного улучшилось: нормализовалась температура тела, исчезли артралгии, стал активнее, речь более развернутая, уменьшилась слабость в левых конечностях.

стях. Отмечена положительная динамика иммунологических показателей. После пульс-терапии назначен преднизолон в дозе 30 мг/сут. Для долечивания был переведен в НИИ неврологии РАМН. Несмотря на положительную динамику в неврологическом статусе, при нейропсихологическом осмотре выявлялись выраженные изменения динамики психической деятельности, нарушения памяти, внимания, планирования, побудительной мотивации, выполнения произвольных видов деятельности.

При МРТ головы отмечена положительная динамика в виде уменьшения числа очагов и их размера. Выявляются небольшие очаги слабopовышенной интенсивности сигнала в T2-режиме справа в наружных отделах зрительного бугра с распространением на колесо и передние 2/3 заднего бедра внутренней капсулы, в головке хвостатого ядра. В T2-режиме указанные выше изменения не визуализируются. Умеренно расширены боковые и III желудочки, сильвиевы шели (см. рисунок, б). Произведена люмбальная пункция: ЦСЖ прозрачная, цитоз — 31/3 (лимфоциты — 27, нейтрофилы — 4), белок — 0,46 г/л; реакции: Панди+, Нонне-Апельта±, Ланге 1112211110. ЭЭГ: легкие признаки дисфункции подкорковых структур, очаговых изменений не обнаружено. При исследовании слуховых вызванных потенциалов отмечено ухудшение проведения по внутристволовым структурам слухового анализатора на медуллопонтинном уровне, в меньшей степени заинтересованы структуры мезэнцефального уровня.

Продолжалось лечение кортикостероидами с постепенным снижением дозы, присоединены колхицин (0,5 мг 2 раза в день), ноотропил, мильгамма, прозак. Отмечено дальнейшее улучшение состояния больного (особенно после назначения прозака): стал активнее, выросла сила в левых конечностях, практически исчез насильственный плач, нормализовалось мочеиспускание. При осмотре в мае 2001 г. — состояние больного стабильное, на МР-томограмме отмечена положительная динамика (очаговые изменения в веществе мозга отсутствуют, ликворосодержащие пространства в пределах возрастной нормы).

Таким образом, наличие рецидивирующего афтозного стоматита в сочетании с язвами в области половых органов, поражением кожи, положительным тестом на патергию, а также артриты/артралгиями явилось основанием для диагностики ББ. Диагноз впервые был заподозрен в НИИ медицинской микологии Санкт-Петербурга через 1 год после появления системных признаков заболевания. Неоднократно проводившееся до этого обследование по месту жительства не прояснило природу заболевания, несмотря на типичные клинические проявления. Это свидетельствует о недостаточном знакомстве врачей с данной патологией.

Особенность представленного случая — хороший эффект от пульс-терапии кортикостероидами (уменьшение психических расстройств и левостороннего гемипареза, исчезновение тазовых нарушений), несмотря на наличие прогностически неблагоприятных факторов (цитоз и повышение уровня белка в ЦСЖ, поражение ствола мозга, вы-

раженная психическая симптоматика, обострение заболевания при снижении дозы кортикостероидов). В литературе нам не встретилось сообщений об исчезновении насильственного плача после назначения прозака.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е. Л., Алекберова З. С. Болезнь Бехчета // Насонов Е. Л., Баранов А. А., Шилкина Н. П. Васкулиты и васкулопатии. — Ярославль: Верхняя Волга, 1999. — С. 431—446.
2. Akman-Demir G., Serdaroglu P., Tasci B. et al. Clinical patterns of neurological involvement in Behcet's disease: evaluation of 200 patients // Brain. — 1999. — Vol. 12. — P. 2171—2181.
3. Alevizos G. Behcet's disease // Handbook of Clinical Neurology / Eds A. B. Baker, L. M. Baker. — Philadelphia: Harper and Row, 1984. — Vol. 24. — P. 475—512.
4. Behcet H. Über residivierende, aphthöse durch ein Virus verursachtes Geschwür am Mund, am Auge und an der Genitalien // Derm. Wschr. — 1937. — Bd 105. — S. 1152—1157.
5. Berlin C. Behcet's syndrome with involvement of central nervous system // Arch. Derm. Syph. — 1944. — Vol. 49. — P. 227—233.
6. Bogdanova D., Milanov I., Georgiev D. Parkinsonian syndrome as a neurological manifestation of Behcet's disease // Can. J. Neurol. Sci. — 1998. — Vol. 25. — P. 82—85.
7. Devlin T., Gray L., Allen N. et al. Neuro-Behcet's disease; factors hampering proper diagnosis // Neurology. — 1995. — Vol. 45. — P. 1754—1757.
8. Gerber S., Biondi A., Dormont D. et al. Long-term MR follow-up of cerebral lesions in neuro-Behcet's disease // Neuroradiology. — 1996. — Vol. 38. — P. 761—768.
9. Hadfield M. G., Aydin F., Kubal W. S., Sanders K. M. Neuro-Behcet's disease // Clin. Neuropathol. — 1996. — Vol. 15. — P. 249—255.
10. Hentati F., Fredj M., Ben Hamida M. Clinical and biological aspects of neuro-Behcet's in Tunisia // Behcet's Disease / Eds B. Wechsler, P. Godeau. — Amsterdam: Elsevier, 1993. — P. 415—418.
11. Herskovitz S., Lipton R. B., Lantos G. Neuro-Behcet's disease: CT and clinical correlates // Neurology. — 1988. — Vol. 38. — P. 1714—1720.
12. International Study Group for Behcet's disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease // Lancet. — 1990. — Vol. 335. — P. 1078—1080.
13. James D. G. Silk route disease // Postgrad. Med. J. — 1986. — Vol. 62. — P. 151—153.
14. Kidd D., Steuer A., Dezman A. M., Rudge P. Neurological complications in Behcet's syndrome // Brain. — 1999. — Vol. 122. — P. 2183—2194.
15. Kocok N., Islak C., Siva A. et al. CNS involvement in neuro-Behcet syndrome: an MR study // Am. J. Neuroradiol. — 1999. — Vol. 20. — P. 1015—1024.
16. Lakhanpal S., Tani K., Katoh K. et al. Pathologic features of Behcet's syndrome: a review of Japanese autopsy registry data // Hum. Pathol. — 1985. — Vol. 16. — P. 790—795.
17. McLean B. N., Miller D. H., Thompson E. J. Oligoclonal banding of IgG in CSF, blood-brain barrier function, and MRI findings in patients with sarcoidosis, systemic lupus erythematosus, and Behcet's disease involving the nervous system // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. — 1995. — Vol. 58. — P. 548—554.
18. Namer I. J., Karabudak R., Zileli T. et al. Peripheral nervous system involvement in Behcet's disease // Eur. Neurol. — 1987. — Vol. 26. — P. 235—240.
19. Oktem-Tanor O., Baykan-Kurt B., Gurvit I. H. Neuropsychological follow-up of 12 patients with neuro-Behcet disease // J. Neurol. — 1999. — Vol. 246. — P. 113—119.
20. Park-Matsumoto Y. C., Ogawa K., Tazawa T. et al. Mutism developing after bilateral thalamo-capsular lesions by neuro-Behcet disease // Acta Neurol. Scand. — 1995. — Vol. 9. — P. 297—301.
21. Serdaroglu P., Yazici H., Ozdermir C. et al. Neurological involvement in Behcet's syndrome. A prospective study // Arch. Neurol. (Chic.). — 1989. — Vol. 46. — P. 265—269.
22. Su S. L., Way L. J., Peng M. J., Wu S. C. Neuro-Behcet's disease: report of three cases with review of the literature // Kao Hsiung Ko Hsueh Tsa Chih. — 1990. — Vol. 3. — P. 155—162.
23. Wechsler B., Dell Isola B., Vidailhet M. et al. MRI in 31 patients with Behcet's disease and neurological involvement: prospective

study with clinical correlation // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. — 1993. — Vol. 56. — P. 793—798.

24. Wechsler B., Vidailhet M., Piette J. C. et al. Cerebral venous thrombosis in Behcet's disease: clinical study and long-term follow-up of 25 cases // Neurology. — 1992. — Vol. 42. — P. 614—618.
25. Worthmann F., Bruns J., Turker T. et al. Muscular involvement in Behcet's disease in Turkey // Neuromuscul. Disord. — 1996. — Vol. 6. — P. 247—253.

26. Yamamori C., Ishino H., Inagaki T. et al. Neuro-Behcet's disease with demyelination and gliosis of the frontal white matter // Clin. Neuropathol. — 1994. — Vol. 13. — P. 208—215.
27. Yazici H., Basaran E. G., Hamuryudan V. et al. The ten-year mortality in Behcet's syndrome // Br. J. Rheumatol. — 1996. — Vol. 35. — P. 139—141.
28. Zuheir Al Kawi M., Bohlega S., Banna M. MRI findings in neuro-Behcet's disease // Neurology. — 1991. — Vol. 41. — P. 405—408.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 616.833-055.5/7-036.1

КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ МОТОРНО-СЕНСОРНОЙ НЕВРОПАТИИ С МУТАЦИЯМИ В ГЕНЕ КОННЕКСИНА-32

Е. Л. Дадали, В. П. Федотов, И. А. Мерсиянова, Ш. М. Исмаилов, Г. Е. Руденская, Н. В. Барышникова

*Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

Представлены описание особенностей клинического фенотипа и данные электронейромиографического обследования 22 больных с наследственной моторно-сенсорной нейропатией, обусловленной мутациями в гене коннексина-32. Симптомы заболевания были более выраженными у больных мужчинами. Наиболее вероятным типом наследования является X-сцепленный доминантный с неполной пенетрантностью у женщин. Показано, что клиничко-электронейромиографические характеристики этой формы заболевания не полностью соответствуют наследственным моторно-сенсорным нейропатиям I-го типа, что делает необходимым расширение показаний к проведению молекулярно-генетического анализа, направленного на поиск мутаций в гене коннексина. Высказано предположение о характере патогенетических механизмов при нейропатиях, обусловленных нарушением функционирования белка коннексина-32 и причинах их клинического полиморфизма.

Ключевые слова: наследственная моторно-сенсорная нейропатия, мутация гена коннексина-32, диагностика

The study of the clinical phenotype and electroneuromyographic examination of 22 patients with hereditary sensomotor neuropathy caused by mutations in connexin-32 gene has revealed differences in clinical symptoms indicating the disease severity in men and women. X-linked dominant inheritance with incomplete penetrance is most probable for women. Clinico-electroneuromyographic characteristics of this disease form do not completely correspond to hereditary sensomotor neuropathy of type I. This necessitates expansion of indications to the moleculogenetic analysis seeking mutations in connexin gene. Pathogenetic mechanisms in neuropathies provoked by dysfunction of connexin-32 protein and causes of their clinical polymorphism are suggested.

Key words: hereditary sensomotor neuropathy, mutation of connexin 32-gene, diagnosis

Наследственные моторно-сенсорные невропатии (НМСН) — обширная группа заболеваний, характеризующихся поражением периферических нервов [2, 3, 11, 12]. Показано существование выраженной генетической гетерогенности этой группы болезней [11, 23]. Описаны формы НМСН с аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным, X-сцепленным рецессивным и X-сцепленным доминантным типами наследования, которые в свою очередь включают несколько гетерогенных вариантов заболеваний [2—4, 15, 19]. Сложность изучения НМСН заключается также в существовании множества фенотипов, имеющих сходные клинические и электромиографические характеристики [2, 4, 9].

В последние годы значительного прогресса в изучении НМСН удалось добиться с помощью интенсивного внедрения в клиническую практику методов ДНК-анализа. Идентификация мутаций позволила оптимизировать диагностику отдельных вариантов НМСН и осуществлять их успешную профилактику [9, 20, 23]. Использование молекулярно-генетических методов способствовало также созданию предпосылок для формирования адек-

ватной классификации НМСН, основанной на этиологическом принципе, и показать отсутствие нозологической самостоятельности ранее выделенных клинических вариантов (например, болезни Руси — Леви) [9].

Одной из наиболее изученных с генетической точки зрения является группа НМСН с X-сцепленным типом наследования. Первое описание заболевания из этой группы было сделано W. Heringham в 1889 г. [16]. В настоящее время эти заболевания относятся к НМСН типа I, обозначаемого как демиелинизирующий или гипертрофический. Особенности этого типа НМСН являются снижение скорости проведения импульса (СПИ) по периферическим нервам и наличие в них луковичеподобных структур, образованных отростками шванновских клеток и участками базальной мембраны. Считается, что НМСН с X-сцепленным типом наследования составляют от 10 до 20% всех НМСН типа I [11, 15, 20].

В настоящее время описаны 4 генетических варианта в этой группе заболеваний, 3 из которых наследуются X-сцепленно-рецессивно, а 1 — X-сцепленно-доминантно [6, 8, 9, 14]. Показано, что не менее 90% всех X-сцепленных форм НМСН представлено генетическим вариантом, который обозначается как НМСН X1 (MIM 302800) и наследу-

*Россия, 115478 Москва, ул. Москворечье, д. 1.
Russia, 115478 Moscow, Moskvoretchie str., 1.