



Неврология

Национальное руководство

Под редакцией
Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой

В двух томах

Том 2

2-е издание,
переработанное и дополненное



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

Участники издания	11
Список сокращений и условных обозначений.....	12
РАЗДЕЛ I. ОФТАЛЬМОНЕВРОЛОГИЯ	14
Часть I. Введение в офтальмоневрологию.....	14
Глава 1. Глаз	16
1.1. Общие положения	16
1.2. Фиброзная оболочка глазного яблока.....	16
1.3. Сосудистая оболочка глаза.....	19
1.4. Внутренняя оболочка глаза — сетчатка.....	23
1.5. Внутреннее ядро глаза	31
Глава 2. Структуры мозга, проводящие зрительные импульсы, зрительная кора.....	34
2.1. Общие положения	34
2.2. Зрительный нерв.....	35
2.3. Хиазма.....	37
2.4. Зрительные тракты.....	37
2.5. Подкорковые и стволовые зрительные центры.....	39
2.6. Зрительная лучистость.....	40
2.7. Зрительная кора.....	40
Глава 3. Защищающий аппарат и вспомогательные структуры глаза.....	44
3.1. Общие положения	44
3.2. Глазница	44
3.3. Влагалище глазного яблока.....	46
3.4. Мышцы глаза	46
3.5. Жировая клетчатка глазницы	47
3.6. Фиксирующий аппарат глаза	48
3.7. Фасциальные отростки мышц глазного яблока	49
3.8. Некоторые межфасциальные пространства глазницы	49
3.9. Веки	50
3.10. Круговая мышца глаза	51
3.11. Конъюнктивa	52
3.12. Слезные органы	52
3.13. Рефлекторные механизмы защиты глаза	53
3.14. Гематофтальмический барьер.....	54
Глава 4. Кровоснабжение и иннервация глазницы, глазного яблока и его придатков	55
4.1. Общие положения	55
4.2. Сосудистая система глазницы, глазного яблока и его придатков.....	55
4.3. Кровоснабжение зрительных путей и корковых территорий мозга, участвующих в обеспечении зрения.....	59
4.4. Иннервация орбиты, глаза и его придатков	60
Глава 5. Глазодвигательный аппарат.....	63
5.1. Общие положения	63
5.2. Мышцы и нервы, обеспечивающие движения глазных яблок	64
5.3. Ассоциативные движения глазных яблок	70
Глава 6. Взор и его организация	74
6.1. Общие положения	74
6.2. Кортиковые центры взора.....	74
6.3. Стволовые центры взора	76
Глава 7. Зрачки, их иннервация и физиологические реакции	78
7.1. Общие положения	78
7.2. Зрачок. Миоз, мидриаз, анизокория.....	78
7.3. Дуги зрачковых рефлексов.....	79
7.4. Реакции зрачков на свет	80
7.5. Реакции зрачков на аккомодацию и конвергенцию	80

7.6. Рефлекторные реакции зрачков, не сопряженные с изменением их освещенности.....	82
7.7. Реакции зрачков на некоторые фармакологические препараты.....	83
Глава 8. Некоторые аспекты физиологии зрения	85
8.1. Свет — энергетический источник зрительной системы	85
8.2. Зрение при разной степени освещенности	86
8.3. Острота зрения.....	87
8.4. Цветовосприятие	88
8.5. Рефракция глаза.....	91
8.6. Аккомодация и конвергенция глаз.....	92
8.7. Спазмы и паралич аккомодации.....	94
8.8. Оптические и лабиринтные рефлексy.....	95
8.9. Фузия.....	95
8.10. Бинокулярное зрение	96
8.11. Развитие зрительных функций у детей первого года жизни	96
Часть II. Нейроофтальмологическая семиотика	98
Глава 9. Некоторые нейроофтальмологические признаки, выявляемые при общем, неврологическом и офтальмологическом осмотре	100
9.1. Общие положения	100
9.2. Гипертелоризм и гипотелоризм	100
9.3. Птозирование век	101
9.4. Ретракция верхнего века.....	103
9.5. Тики, блефароспазм, лицевой гемипараспазм	103
9.6. Лагофтальм.....	104
9.7. Нарушения слезоотделения.....	105
9.8. Экзофтальм.....	106
9.9. Энофтальм	108
9.10. Микрофтальмия.....	109
Глава 10. Основные варианты поражения преломляющих сред глаза и радужки; их роль в диагностике некоторых неврологических и соматических болезней	110
10.1. Общие положения	110
10.2. Поражения роговицы.....	110
10.3. Роговичный рефлекс	111
10.4. Патология радужки	111
10.5. Внутриглазная жидкость и ее роль в патогенезе болезней глаза	112
10.6. Хрусталик, врожденные и приобретенные катаракты.....	113
10.7. Стекловидное тело.....	113
Глава 11. Патология зрачков и ее значение в диагностике	114
11.1. Общие положения	114
11.2. Амаврогическая неподвижность зрачка.....	114
11.3. Синдром Аргайла Робертсона.....	115
11.4. Синдром Атанассио	116
11.5. Абсолютная неподвижность зрачков.....	116
11.6. Проявления нарушений симпатической иннервации зрачков	117
11.7. Тонические зрачковые реакции	119
11.8. Синдром Эйди	120
11.9. Абдукционный патологический зрачковый феномен	120
11.10. Парадоксальная реакция зрачков на свет	120
11.11. Парадоксальные реакции зрачков на аккомодацию.....	121
11.12. Прыгающие зрачки	121
11.13. Гиппус	121
11.14. Внутренняя офтальмоплегия	121
Глава 12. Зрительный нерв, признаки и причины его поражения. Офтальмоскопия	122
12.1. Общие положения	122
12.2. Офтальмоскопия и ее возможности.....	123
12.3. Застойный диск зрительного нерва.....	125

12.4. Внутричерепная гипертензия как основная причина застойных дисков зрительных нервов и их осложнений.....	129
12.5. Синдром первичной доброкачественной внутричерепной гипертензии	129
12.6. Осложненные застойные диски зрительных нервов.....	130
12.7. Неврит зрительного нерва.....	131
12.8. Острые сосудистые заболевания зрительного нерва	132
12.9. Атрофия зрительных нервов.....	133
Глава 13. Поля зрения, изменение их границ, скотомы.....	135
13.1. Общие положения	135
13.2. Характеристики поля зрения	135
13.3. Исследование поля зрения. Периметрия и кампиметрия	136
13.4. Патологические изменения полей зрения.....	138
13.5. Патологические изменения полей зрения и их роль в определении локализации патологического очага	142
Глава 14. Косоглазие, его варианты и их значение в диагностике	145
14.1. Общие положения	145
14.2. Косоглазие явное, мнимое и скрытое	145
14.3. Косоглазие первичное и вторичное, периодическое и постоянное	146
14.4. Содружественное косоглазие	146
14.5. Паралитическое косоглазие	148
14.6. Причины паралитического косоглазия и его значение в диагностике	150
Глава 15. Расстройства взора и их диагностическое значение.....	153
15.1. Общие положения	153
15.2. Расстройства взора при поражении его корковых центров.....	153
15.3. Расстройства взора при поражении его стволовых центров.....	154
15.4. Расстройства взора при поражении межъядерных связей в медиальном продольном пучке.....	156
15.5. Гиперкинезы взора	159
Глава 16. Офтальмопарез и офтальмоплегия и их значение в диагностике	161
16.1. Общие положения	161
16.2. Офтальмоплегия и офтальмопарез в клинической картине различных патологических состояний	161
16.3. Офтальмопарез или офтальмоплегия при некоторых врожденных и приобретенных заболеваниях.....	162
16.4. Болевые офтальмопарезы и офтальмоплегии	163
Глава 17. Нистагм, его происхождение, варианты, диагностическое значение	165
17.1. Общие положения	165
17.2. Варианты спонтанного нистагма, методы его выявления	166
17.3. Оптикинети́ческий нистагм.....	166
17.4. Вестибулярный нистагм.....	167
17.5. Экспериментальный вестибулярный нистагм	167
17.6. Некоторые клинические варианты нистагма и их диагностическое значение	171
17.7. Нистагм, индуцированный фармакологическими препаратами.....	174
Глава 18. Клинические проявления поражения зрительной коры и прилежащих к ней ассоциативных зон коры больших полушарий	175
18.1. Общие положения	175
18.2. Признаки поражения первичной зрительной коры.....	175
18.3. Проявления расстройства функций вторичной зрительной коры.....	176
18.4. Зрительная агнозия	177
18.5. Варианты зрительной агнозии и другие нарушения высших психических функций при вовлечении в патологический процесс вторичной зрительной коры и прилежащих к ней ассоциативных зон	178
18.6. Синдромы нарушения зрительного гнозиса по Е.П. Кок.....	182

Часть III. Частная нейроофтальмология	184
Глава 19. Внутрочерепные новообразования и нейроофтальмологические расстройства	186
19.1. Общие положения	186
19.2. Субтенториальные опухоли	187
19.3. Опухоли супратенториальной локализации	190
Глава 20. Нейроофтальмопатологические проявления при сосудисто-мозговой патологии	201
20.1. Общие положения	201
20.2. Жалобы и анамнез больных с нейроофтальмологической патологией сосудистого генеза	201
20.3. Глазное дно при артериальной гипертензии	202
20.4. Глазное дно при атеросклерозе	203
20.5. Эмболия сосудов глаза	203
20.6. Варианты расстройства зрения в связи с нарушением кровоснабжения глаза	204
20.7. Нейроофтальмологические расстройства при острых нарушениях мозгового кровообращения	205
20.8. Зрительно-пространственные нарушения при сосудисто-мозговой патологии	208
20.9. Нейроофтальмологические нарушения при синдромах вклинения у больных с инсультом	208
20.10. Аневризмы и нейроофтальмологические расстройства	208
20.11. Митохондриальная энцефалопатия, лактат-ацидоз, инсульт и нейроофтальмологическая патология	210
20.12. Нейроофтальмологические расстройства при тромбозе венозных синусов	210
Глава 21. Нейроофтальмологические расстройства при мигрени и эпилепсии	213
21.1. Общие положения	213
21.2. Мигрень, ее патогенез и основные клинические проявления	213
21.3. Мигрень без ауры	214
21.4. Мигрень с аурой, включающей нейроофтальмологические проявления	214
21.5. Нейроофтальмологические расстройства при эпилепсии	217
Глава 22. Нейроофтальмологические расстройства при инфекционных и инфекционно-аллергических заболеваниях	219
22.1. Общие положения	219
22.2. Эпидемический энцефалит	219
22.3. Клещевой энцефалит	221
22.4. Боррелиоз	222
22.5. Туберкулез нервной системы	222
22.6. Нейросифилис	224
22.7. Бешенство	227
22.8. Брюшной тиф и паратифы	227
22.9. Дизентерия	227
22.10. Лептоспирозы	227
22.11. Бруцеллез	228
22.12. Малярия	229
22.13. Дифтерия	229
22.14. Корь	230
22.15. Краснуха	230
22.16. Грипп	231
22.17. Инфекционный мононуклеоз	231
22.18. Ветряная оспа — опоясывающий лишай	231
22.19. Острая полирадикулоневропатия, или синдром Гийена–Барре–Ландри	232
22.20. Ретробульбарный абсцесс, или флегмона орбиты	232
22.21. Менингококковая инфекция	232
22.22. Прионные болезни центральной нервной системы	233

Глава 23. Демиелинизирующие заболевания с нейроофтальмологическими проявлениями	234
23.1. Общие положения	234
23.2. Рассеянный склероз.....	234
23.3. Острый рассеянный энцефаломиелит.....	237
23.4. Оптический ретробульбарный неврит.....	237
23.5. Оптикомиелит Девика.....	238
23.6. Острый геморрагический лейкоэнцефалит.....	238
23.7. Периаксиальный диффузный лейкоэнцефалит, или болезнь Шильдера.....	238
23.8. Подострый склерозирующий панэнцефалит Ван-Богарта.....	239
Глава 24. Болезни иммунной системы и соединительной ткани, сопровождающиеся нейроофтальмологическими расстройствами	240
24.1. Общие положения	240
24.2. Синдром приобретенного иммунодефицита.....	240
24.3. Болезни, обусловленные поражением плазматических клеток	242
24.4. Болезнь Бехчета.....	244
24.5. Саркоидоз	245
24.6. Увеопаротитная лихорадка	246
24.7. Синдром Рейтера	246
24.8. Анкилозирующий спондилоартрит	247
Глава 25. Системные заболевания соединительной ткани с нейроофтальмологической патологией	249
25.1. Общие положения	249
25.2. Системная красная волчанка	249
25.3. Васкулиты	250
25.4. Ревматоидный артрит	252
25.5. Синдром сухих слизистых оболочек, или синдром Шегрена	253
25.6. Дерматомиозиты	254
25.7. Синдром «каучукового» человека	255
25.8. Болезнь Марфана.....	255
25.9. Гомоцистинурия.....	256
Глава 26. Паразитарные кисты и инфекционные гранулемы с признаками нейроофтальмологической патологии	257
26.1. Общие положения	257
26.2. Эхинококкоз глаз и мозга.....	257
26.3. Цистицеркоз	258
26.4. Токсоплазмоз.....	260
26.5. Туберкулезная гранулема.....	261
26.6. Токсокароз	262
Глава 27. Черепно-мозговые травмы и нейроофтальмологические нарушения	263
27.1. Общие положения	263
27.2. Неврологическое и нейроофтальмологическое обследование при черепно-мозговой травме.....	264
27.3. Расстройства зрения у больных с черепно-мозговой травмой.....	264
27.4. Зрачковые и глазодвигательные расстройства при черепно-мозговой травме	266
27.5. Нистагм при черепно-мозговой травме.....	268
27.6. Переломы стенок глазницы при черепно-мозговой травме	268
27.7. Нейроофтальмологическая патология при черепно-мозговой травме разной степени тяжести	269
Глава 28. Нейроофтальмологические нарушения при нервно-мышечных заболеваниях	271
28.1. Общие положения	271
28.2. Прогрессирующие наследственные мышечные заболевания	271
28.3. Синдром Кирнса–Сейра	274
28.4. Миотонии	275
28.5. Миастении	276

Глава 29. Наследственные дисплазии нервной системы с нейроофтальмологической симптоматикой	277
29.1. Общие положения	277
29.2. Факоматозы, или нейроэктодермальные дисплазии	277
29.3. Липидозы	282
29.4. Болезнь Канавана, или болезнь Ван-Богарта–Бертрана	288
29.5. Наследственные болезни соединительной ткани	288
29.6. Лице-пальце-генитальный синдром Аарскога	292
29.7. Врожденный птоз	292
29.8. Синдром Алажуанина	292
29.9. Врожденная мозжечковая Атаксия Баттена	292
29.10. Наследственная оптическая невропатия (болезнь Лебера)	292
29.11. Детский тапеторетинальный амавроз Лебера (врожденная амблиопия)	293
29.12. Синдром Вольфрама	293
29.13. Прогрессирующий надъядерный паралич Стила–Ричардсона–Ольшевского	293
Глава 30. Нейроофтальмологическая патология при некоторых экзогенных интоксикациях	296
30.1. Общие положения	296
30.2. Отравления этиловым спиртом (этанолом)	296
30.3. Отравление метиловым спиртом (метанолом)	298
30.4. Отравление антифризом	299
30.5. Отравление свинцом (сатурнизм)	299
30.6. Отравление тетраэтилсвинцом	300
30.7. Отравление серебром	300
30.8. Отравление цинком	301
30.9. Отравление фосфором	301
30.10. Отравление ртутью	301
30.11. Отравление тринитротолуолом	302
30.12. Отравление бензолом	302
30.13. Ботулизм	303
30.14. Хроническая табачная интоксикация	303
30.15. Хроническое отравление йодом	304
30.16. Отравление фтором (флуороз)	304
30.17. Отравление окисью углерода	304
30.18. Отравление сероуглеродом	305
30.19. Отравление сероводородом	305
30.20. Отравление таллием	305
30.21. Отравление анилином, нитробензолом и другими метгемоглобинообразователями	305
30.22. Отравления ядохимикатами и боевыми отравляющими веществами	306
30.23. Реакции тканей глаза на облучение	306
Глава 31. Нейроофтальмологические осложнения при передозировке и отравлении некоторыми фармакологическими препаратами и наркотиками	307
31.1. Общие положения	307
31.2. Последствия передозировки антихолинергических средств (м-холинолитиков) и холиномиметиков	307
31.3. Реакции зрачков на фармакологические препараты	308
31.4. Передозировка психотропных препаратов	309
31.5. Передозировка анальгетиков	310
31.6. Передозировка барбитуратов	311
31.7. Передозировка противосудорожных препаратов	311
31.8. Передозировка противогистаминных препаратов	311
31.9. Передозировка сердечных гликозидов	311
31.10. Передозировка противомаларийных препаратов	312
31.11. Передозировка антибиотиков	312
31.12. Передозировка глюкокортикоидных препаратов	312
31.13. Передозировка противоглистных препаратов	313
31.14. Передозировка некоторых других фармакологических препаратов	313

Глава 32. Нейроофтальмологические расстройства при некоторых соматических болезнях и нарушениях метаболизма	314
32.1. Общие положения	314
32.2. Болезни крови, сопровождающиеся нейроофтальмологической патологией	314
32.3. Поражения нервной и зрительной систем при расстройствах дыхания.....	319
32.4. Паранеопластические поражения с нейроофтальмологическими и неврологическими проявлениями.....	319
32.5. Витаминный дисбаланс и нейроофтальмологические расстройства.....	321
32.6. Алиментарная полиневропатия Страхана–Скотта	323
Глава 33. Нейроофтальмологические проявления при нейроэндокринной патологии	324
33.1. Общие положения	324
33.2. Болезни гипоталамо-гипофизарного комплекса.....	324
33.3. Заболевания щитовидной железы.....	325
33.4. Заболевания паращитовидных желез	328
33.5. Сахарный диабет	329
33.6. Заболевания надпочечников	330
Глава 34. Некоторые экстремальные состояния, сопровождающиеся нейроофтальмологическими проявлениями	332
34.1. Общие положения	332
34.2. Варианты вклинения структур головного мозга	332
34.3. Синдром запятого человека	335
34.4. Острые и хронические кровотечения	335
34.5. Осложнения при переливании крови.....	336
34.6. Коллапс	336
34.7. Коматозное состояние	336
34.8. Хроническое вегетативное состояние.....	339
34.9. Окклюзионный синдром Брунса	340
34.10. Агональное состояние.....	340
34.11. Смерть мозга	340
РАЗДЕЛ II. НЕЙРОЭНДОКРИНОЛОГИЯ	344
Глава 35. Неврологические проявления эндокринопатий	346
35.1. Лабораторная и инструментальная диагностика эндокринопатий	346
35.2. Наследственные и хромосомные болезни в эндокринологии	353
35.3. Инструментальные методы исследования	358
35.4. Радионуклидные методы исследования в эндокринологии.....	362
Глава 36. Неврологические осложнения акромегалии и гигантизма	367
36.1. Эпидемиология	367
36.2. Этиология и патогенез	367
36.3. Клиническая картина	368
36.4. Диагностика.....	369
36.5. Лечение	369
Глава 37. Неврологические осложнения болезни Иценко–Кушинга	371
37.1. Эпидемиология	371
37.2. Этиология	371
37.3. Патогенез	371
37.4. Клиническая картина	372
37.5. Диагностика.....	372
37.6. Лечение	372
37.7. Прогноз	374
Глава 38. Неврологические осложнения гормонально-неактивных опухолей гипофиза	375
38.1. Эпидемиология	375
38.2. Этиология и патогенез	375
38.3. Клиническая картина	376

38.4. Диагностика.....	376
38.5. Лечение	377
38.6. Прогноз	378
Глава 39. Неврологические осложнения нейроэндокринных опухолей.....	380
39.1. Эпидемиология	380
39.2. Классификация	381
39.3. Этиология и патогенез.....	381
39.4. Клиническая картина	381
39.5. Диагностика.....	382
39.6. Лечение	383
Глава 40. Неврологические осложнения несахарного диабета	385
40.1. Эпидемиология	385
40.2. Классификация	385
40.3. Этиология	386
40.4. Патогенез.....	386
40.5. Клиническая картина	386
40.6. Диагностика.....	386
40.7. Лечение	387
Глава 41. Неврологические осложнения заболеваний щитовидной железы	388
41.1. Синдром гипотиреоза	388
41.2. Синдром тиреотоксикоза.....	392
Глава 42. Неврологические осложнения сахарного диабета. Диабетическая невропатия	395
42.1. Определение	395
42.2. Классификации	395
42.3. Диабетическая периферическая невропатия	396
42.4. Фокальные невропатии	399
42.5. Вегетативная невропатия	402
42.6. Лечение диабетической невропатии	403
42.7. Заключение.....	405
Глава 43. Неврологические осложнения заболеваний уха, горла и носа.....	406
43.1. Неврологические аспекты болезней уха, горла и носа	406
43.2. Неврологические симптомы при заболеваниях уха, горла и носа и методы их диагностики.....	406
43.3. Неврологические симптомы при болезнях уха, горла и носа.....	412
Предметный указатель	417

Глава 29

Наследственные дисплазии нервной системы с нейроофтальмологической симптоматикой

29.1. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

В основе наследственных заболеваний и дисплазий лежат унаследованные патологические особенности генофонда, или генные мутации, ведущие к нарушению синтеза определенных полипептидов (структурных белков или ферментов) и к возникающим в связи с этим различным метаболическим расстройствам. Унаследованные патологические нарушения могут обусловить врожденные дефекты развития или проявления несостоятельности тех или иных структур.

При наследственно-дегенеративных заболеваниях нервной системы и врожденных аномалиях нередко встречаются расстройства зрения, нарушения функций глазодвигательного аппарата, а также патология защитных и вспомогательных структур, оптимизирующих функции зрительной системы. Одни из них распознаются при обычном осмотре больного, для выявления других требуется применение определенных дополнительных методов обследования. Сведения о наличии у пациента нейроофтальмологической симптоматики могут способствовать расширению представлений о состоянии неврологического статуса, распознаванию локализации и характера имеющегося патологического процесса.

Ниже приведена краткая информация о некоторых наследственно-дегенеративных заболеваниях, в клинической картине которых характерны или возможны признаки нейроофтальмологической патологии.

29.2. ФАКОМАТОЗЫ, ИЛИ НЕЙРОЭКТОДЕРМАЛЬНЫЕ ДИСПЛАЗИИ

Факоматозы (от греч. *phakos* — пятно + *oma* — новообразование, опухоль + *ossis* — суффикс, означающий процесс, болезнь) — **группа наследственных заболеваний, проявляющихся сочетанием поражений нервной системы, кожи и внутренних органов**, при которых возможны и **признаки офтальмологической патологии**. Характерные проявления факоматоза — участки пигментации покровных тканей (гиперпигментированные или депигментированные пятна), шагреновые бляшки, фибромы, папилломы, ангиомы, сочетающиеся с разнообразными неврологическими, психическими, эндокринными и соматическими нарушениями. Для большинства форм факоматозов характерны задержки развития главным образом двигательных и когнитивных функций, а также снижение способности адаптироваться к определенным экзогенным и эндогенным факторам. Уже отмеченным проявлениям факоматозов могут сопутствовать олигофрения, атаксия, эпилептические приступы. Возможны и другие признаки неврологической, а также нейроофтальмологической патологии. Описания отдельных вариантов факоматоза появились в конце XIX в.

Морфологической основой факоматозов являются детерминированные нарушения роста и дифференцировки клеток одного или нескольких зародышевых листков на ранних стадиях эмбриогенеза. **Из клеток, которые как бы задержались в своей дифференцировке и находятся в состоянии «пер-**

манентной эмбрионизации», образуются гамартромы, имеющие склонность к пролиферации и неопластической трансформации. В связи с этим гамартрому расценивают как опухолевидный врожденный порок развития, или эмбриональную опухоль с бластоматозными тенденциями. Гамартромы чаще имеют эктодермальное происхождение и состоят из элементов нервной ткани и кожи. Отсюда и другое название факоматозов — **нейроэктодермальные дисплазии.** Они могут сочетаться с **мезодермальными дисплазиями.**

Наиболее часто встречаемые признаки нейроэктодермальной дисплазии: гипер- и гипопигментированные пятна, пятна цвета «кофе с молоком», **фибромы, папилломы, невусы, нейрофибромы, кортикальные и субэпендимные узелки в ЦНС, факомы, патологические проявления типа «тутовой ягоды» на глазном дне.** Среди мезодермальных дисплазий часто встречаются **ангиомы, ангиолипомы, аневризмы, эктазии и стенозы сосудов, рабдо- и лейкомиомы, дисплазии костной ткани.**

В каталоге наследственных заболеваний V. Мас-Куси зарегистрировано 54 формы факоматозов. Большинство из них наследуется по аутосомно-доминантному типу. Ниже приведены некоторые из них, сопровождающиеся офтальмологической и неврологической симптоматикой.

29.2.1. Нейрофиброматоз, или болезнь Реклингхаузена

Нейрофиброматоз, или болезнь Реклингхаузена, встречается чаще других факоматозов. Впервые множественный нейрофиброматоз описал в 1882 г. немецкий патолог, ученик Р. Вирхова, F.D. Recklinghausen (1833–1910). В основе нейрофиброматоза лежат аномалии развития экто- и мезодермы. Клинические проявления заболевания в большинстве случаев воз-

никают рано. Обычно в детском возрасте (после 3 лет) появляются множественные бледные желто-коричневого (кофейного цвета) пятна, преимущественно на туловище и проксимальных отделах конечностей; нередко генерализованная точечная пигментация или веснушчатость в подмышечных областях (рис. 29.1, см. цв. вклейку).

Несколько позже проявляются множественные плотные опухоли (**невриномы, нейрофибромы**) разнотной величины, чаще диаметром 1–2 см, расположенные по ходу нервных стволов, не имеющие плотных сращений с окружающими тканями (рис. 29.2).

Такие опухоли **могут возникать и из шванновских клеток черепных нервов** (невриномы слухового, иногда тройничного, языкоглоточного нервов). Невриномы и нейрофибромы нередко растут из спинальных корешков, обычно задних, и располагаются в позвоночном канале, вызывая проявления корешкового синдрома и со временем — компрессию спинного мозга.

Опухоли могут возникать также **в орбитальной области**, где они разрастаются из шванновских клеток и мезодермальной ткани, в частности ресничных (цилиарных) нервов (рис. 29.3).

Возможно появление и разрастание нейрофибром в загрудинном, ретроперитонеальном пространствах, во внутренних органах, что ведет к соответствующей соматической симптоматике. При этом возможно развитие **дистрофических процессов в костях, в частности в костях мозгового черепа и глазниц.** В таких случаях могут возникать деформация костей, иногда ведущая, в частности, к значительной асимметрии лица. Иногда развивается гипертрофия кожи и отдельных внутренних органов.

Нейроофтальмологические проявления выявляются приблизительно в 20% случаев нейрофиброматоза. При этом возможны плексиформные нейрофибромы на веках, а также повышение внутриглазного давле-

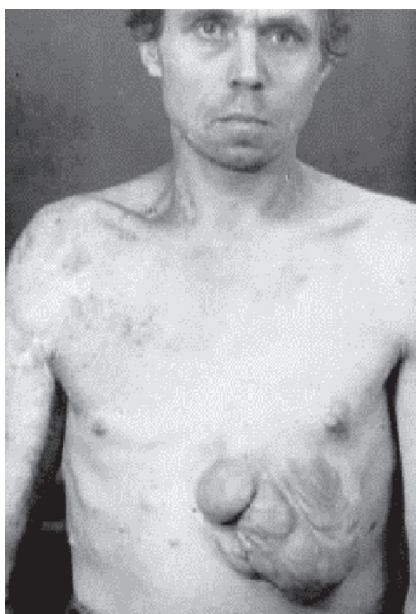


Рис. 29.2. Нейрофиброматоз, нейрофибромы



Рис. 29.3. Нейрофиброма орбиты у больного нейрофиброматозом Реклингхаузена

ния (врожденная глаукома), буфтальм — «бычий» глаз, вторичная глаукома. В конъюнктиве, склере и в радужке возможно появление множественных мелких нейрофибром, имеющих вид узелков или валикообразных утолщений; в роговице они представлены небольшими плоскими инфильтратами. При офтальмоскопии могут быть выявлены состоящие главным образом из глиальной ткани мелкие опухолевые узелки и бляшки в радужке, сетчатке и в диске зрительного нерва.

У 5–10% больных нейрофиброматозом выявляют глиальные опухоли зрительных нервов, чаще двусторонние астроцитомы, при которых нарушения зрения нередко проявляются уже в раннем детском возрасте. Зрительные расстройства при опухолях зрительных нервов, как правило, прогрессируют (появляются скотомы, сужаются поля, снижается острота зрения, возможно наступление слепоты). В процессе роста этих опухолей на краниограммах можно выявить расширение каналов зрительных нервов, на глазном дне обычно возникают признаки нарастающей атрофии диска зрительного нерва.

При нейрофиброматозе встречаются также внутричерепные менингиомы и растущие в радужной оболочке глаз узелки Леша (пигментированные гамартромы радужки).

У больных нейрофиброматозом встречаются и такие аномалии развития глазных яблок, как **микрофтальм, микрокорнея, гетерохромия радужки, вывих хрусталика. Деформация лицевого черепа и, в частности, глазниц** при нейрофиброматозе нередко определяет асимметрию лица. Нейрофиброматоз иногда сопровождается **дисплазией крыльев клиновидной кости, микроцефалией, синдромом сириномиелии, кифосколиозом.**

Генетические исследования позволили выделить две формы нейрофиброматоза: классическую, типичную, периферическую форму, или **нейрофиброматоз-1**, проявляющийся у 1 из 3500 новорожденных, при которой поврежденным оказывается ген, локализованный в хромосоме 17, и реже встречаемую форму, иногда именуемую центральной, — **нейрофиброматоз-2**, ген расположен в хромосоме 22. **Нейрофиброматоз-2** проявляется у одного из 50 000 новорожденных. Эти две формы или два типа нейрофиброматоза многими рассматриваются сейчас как разные заболевания, требующие дифференцированного клинического подхода.

Нейрофиброматоз-1 наследуется по аутосомно-доминантному типу с полной пенетрантностью патологического гена. Проявляется заболевание, прежде всего, множественными нейрофибромами периферических нервов и изменениями кожи. **При нейрофиброматозе-1 возможны и внутричерепные невриномы (шванномы) главным образом VIII, редко IX или X черепных нервов, выявляемые с одной стороны.** У 5% больных возможно развитие злокачественных опухолей — нейробластом, или нейробросарком, которые в западной литературе известны как MPNST (*malignant peripheral nerve sheath tumor*).

По данным А.В. Козлова (2004), глиальные опухоли зрительного нерва, чаще астроцитомы, выявляются у 5–10% больных нейрофиброматозом-1. Нередко

они могут поражать оба зрительных нерва, при этом в процесс иногда вовлекается и хиазма. Обычно первичная диагностика таких глиальных опухолей зрительных нервов осуществляется у детей и в дальнейшем требует уточнения с помощью исследования вызванных зрительных потенциалов, а также КТ или МРТ. Скорость роста таких опухолей варьируема и потому трудно предсказуема. Продолжительность положительной реакции глиом зрительного нерва на полный курс лучевой терапии (уменьшение размеров опухоли приблизительно на 50%) составляет около 6 лет. В связи с этим оперативное лечение глиальных опухолей зрительных нервов абсолютно показано лишь в тех случаях, когда образуются крупные опухолевые узлы, сдавливающие диэнцефальные отделы мозга и/или ведущие к развитию внутричерепной гипертензии или же к возникновению выраженного экзофтальма.

По материалам НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко (Козлов А.В., 2004), **диагностика нейрофиброматоза-1** должна основываться на выявлении не менее двух из следующих признаков:

- шесть и более пятен цвета «кофе с молоком» на коже, диаметром свыше 4 мм у детей или 15 мм у взрослых, видимых при обычном комнатном освещении;
- две и более нейрофибромы или невриномы;
- глиома зрительного нерва;
- два и более узелков Лиша (пигментированные гамартромы радужки);
- гиперпигментация подмышек или паховой области;
- костные аномалии (истончение кортикального слоя трубчатых костей, часто приводящие к формированию ложных суставов, дисплазия крыльев основной кости);
- наличие прямого родственника с нейрофиброматозом-1.

В связи с характерным для нейрофиброматоза-1 нарушением регуляции клеточного роста при нем возможны: множественные невриномы (шванномы) и/или нейрофибромы периферической нервной системы (спинальных корешков, нервных стволов и их ветвей), множественные кожные нейрофибромы, микроцефалия, внутричерепные опухоли (чаще астроцитомы, единичные или множественные менингиомы), кифосколиоз, висцеральные проявления в связи с ростом неврином на обеспечивающих их иннервацию периферических нервах, синдром сириномиелии, злокачественные опухоли, в частности ганглиоглиома, саркома, нефробластома, феохромоцитомы, а также соматическая патология, не имеющая прямой связи с поражением нервов — легочные кисты и интерстициальная пневмония, аномалии желудочно-кишечного тракта, стеноз почечной артерии.

Нейрофиброматоз-2 наследуется также по аутосомно-доминантному типу, но с неполной пенетрантностью, при этом носители дефектного гена могут быть длительно фенотипически здоровы. **Основным клиническим диагностическим критерием нейрофиброматоза-2 служит развитие у больного двусторонней невриномы VIII нерва.** Возможны также **глиомы зрительного нерва, хиазмы.**

Этот же диагноз устанавливают и в тех случаях, когда у больного, имеющего родственника, у которого уже был диагностирован нейрофиброматоз-2, выявляются односторонняя невринома VIII нерва или сочетание не менее двух из следующих опухолей: нейрофибромы, менигиомы, глиомы, невриномы (шванномы), а также ювенильная задняя субкапсулярная лентикулярная катаракта или помутнение хрусталика. Как отмечает А.В. Козлов (2004), обнаружение односторонней невриномы VIII нерва у лиц молодого возраста служит уже достаточным основанием для диагностики нейрофиброматоза-2.

Пятна цвета «кофе с молоком» наблюдаются примерно у 80% больных с нейрофиброматозом-2, но наличие их для диагностики нейрофиброматоза-2 значения не имеет.

29.2.2. Туберозный склероз

Туберозный склероз (болезнь Бурневилля–Прингла, синдром Бурневилля–Брессау) — глиоз белого вещества мозга, проявляющийся в раннем детстве миоклоническими приступами, олигофренией в сочетании с нарастающей пирамидной и экстрапирамидной симптоматикой. Описали его в 1862 г. F.D. Recklinghausen, затем в 1880 г. французский врач D.-M. Bourneville (1840–1909) и английский врач J.J. Pringle (1855–1922). Обязательные признаки болезни — характерные кожные изменения, в частности гамартромы, а также определенные проявления глазной патологии. Заболевание диагностируется с частотой 0,6 на 100 000 человек в год. Наследуется туберозный склероз по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью.

В возрасте 4–6 лет на лице в области носа и на соседних участках кожи появляется зона в форме бабочки, на которой возникают множественные желто-розовые или коричнево-красные узелки, напоминающие угри, диаметром чуть больше 1 мм — известные как **аденомы Прингла**, но представляющие собой на

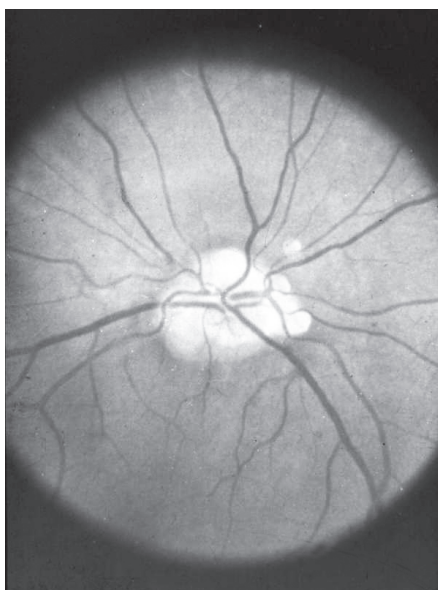


Рис. 29.4. Друзы диска зрительного нерва при туберозном склерозе

самом деле гамартромы, происходящие из нервных элементов кожи. На носу при этом возможны изменения по типу **телеангиэктазий**. Часто встречаются участки «шагреновой кожи», пятна кофейного цвета, зоны депигментации, полипы, участки фиброзной гиперплазии, возможны округлые фибромы (**опухоли Коена**) на пальцах ног, реже — рук, а также другие диспластические черты и врожденные пороки развития.

Кроме того, у больных туберозным склерозом нередко выявляются признаки ангиоматоза конъюнктивы, радужки, врожденная глаукома (гидрофтальм), вторичная глаукома. Причинами глаукомы бывают аномалии развития переднего отрезка глаза, ведущие к увеличению сопротивления оттоку внутриглазной жидкости, и аномалия развития сосудов глаза.

Глазное дно, как правило, монотонное, ярко красное или цвета томатного соуса. Характерный офтальмологический симптом, обнаруживаемый при офтальмоскопии, — ретиальная опухоль **факома** (рис. 29.4). Возможны **факомы** двух видов: первого типа локализуются около диска зрительного нерва в виде студенистых образований грязно-белого цвета — глионевромы типа астроцитарной гамартромы, напоминающие по форме ягоды тутовника; **факомы** второго типа локализуются на периферии глазного дна и представляют собой плоские белые, серые или желтоватые округлые очаги.

Облигатным признаком туберозного склероза служит ангиома сосудистой оболочки глаза, которая чаще проявляется у взрослых и может обусловить отслойку сетчатки. Нередко на глазном дне со временем возникают признаки застоя или атрофии дисков зрительных нервов.

Возможны также гамартромы внутренних органов (почек, щитовидной и вилочковой желез и пр.). Гамартромы или рабдомиомы миокарда выявляются примерно у 40% больных туберозным склерозом и могут быть основной причиной их смерти.

Кортикальные и паравентрикулярные гамартромы в головном мозге обычно бывают кальцинированы. Вместе с тем при туберозном склерозе в больших полушариях, чаще вблизи отверстий из боковых в III желудочек, у 15% больных со временем возникают опухоли по типу гигантоклеточной астроцитомы, которые, как предполагается, могут быть результатом трансформации гамартром.

В неврологическом статусе возможны признаки двусторонней пирамидной недостаточности, эпилептические приступы, пороки развития скелета (деформации позвоночника, грудной клетки, кистей, стоп).

Примерно у 60% больных на КТ головного мозга выявляются гиподенсивные очаги в затылочных долях, представляющие, по-видимому, участки измененной миелинизации нервных волокон. Нередко можно выявить также кальцификаты и глиальные узелки в паравентрикулярной области.

При аутопсии на поверхности мозга обнаруживаются единичные или множественные глиоматозные узлы, по цвету они несколько светлее окружающего мозгового вещества и плотнее на ощупь, возможна их кальцинация. Глиоматозные узлы могут быть также и в белом веществе мозга, в подкорковых ганглиях, в

стволе мозга и в мозжечке, достигая при этом размера 5–20 мм. Встречаются и аномалии развития извилин мозга в виде микро- и пахигиирии. В коре больших полушарий и мозжечка иногда могут быть обнаружены пластинчатые тельца, напоминающие амилоид, а также дегенерация корковых нейронов.

Заблевание наследуется по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью мутантного гена, может проявляться и спорадически.

29.2.3. Энцефалотригеминальный ангиоматоз Стерджа–Вебера

Энцефалотригеминальный ангиоматоз Стерджа (Штурге)–Вебера (кожно-мозговой ангиоматоз, синдром Вебера–Краббе–Ослера) представляет врожденную мальформацию мезодермальных (ангиомы) и эктодермальных элементов головы эмбриона. Подробное описание энцефалотригеминального ангиоматоза сделали в 1879 г. английский невролог W.A. Sturge (1850–1919), в 1922 г. рентгенолог F.P. Weber (1863–1962), а в 1934 г. — датский невролог К.Н. Krabbe (1885–1961).

Клинически характерна триада: «пламенный» невис, глаукома и эпилепсия. Врожденное крупное сосудистое пятно (кожная ангиома, невис) обычно локализуется на одной стороне лица в зоне иннервации ветвей тройничного нерва (рис. 29.5, см. цв. вклейку). Крупные плоские ангиомы красного или вишневого цвета на лице, бледнеющие при надавливании, могут распространяться на кожу волосистой части головы и шеи; обычно они сопровождаются ангиоматозом мозговых оболочек, участками атрофии мозговой ткани и очагами обызвествления в коре больших полушарий. На той же стороне нередко отмечается микрофтальм.

Гемангиома нередко распространяется на веки, конъюнктиву глазного яблока, расширенные извитые сосуды обнаруживаются в отдельных секторах или по всей поверхности глазного яблока (капиллярная эписклеральная гемангиома). Радужка в таких случаях может быть темноокрашенной из-за наличия в ней большого количества расширенных сосудов. Возможно недоразвитие мышцы, суживающей зрачок. Если гемангиома распространяется на сосудистую оболочку, вены сетчатки оказываются резко расширенными, извитыми; при этом обычно происходит плоская отслойка сетчатки. На стороне гемангиомы при поражении ею век и конъюнктивы обычно развивается глаукома. В течение заболевания на стороне ангиомы падает острота зрения, нередко до слепоты.

Принятое деление энцефалотригеминального ангиоматоза на трисимптомные, или классические, а также бисимптомные и моносимптомные формы условно. Из бисимптомных встречаются нервно-кожная, **окулокожная и окулоневральная формы**. Описаны случаи заболевания, при которых был выявлен множественный ангиоматоз с поражением мозга, почек и глаз.

При энцефалотригеминальном ангиоматозе часто возможны **гемианопсия, гидрофтальм и обусловленная им глаукома**, проявления олигофрении, гемипарез и отставание паретичных конечностей в

росте на стороне, противоположной тригеминальной ангиоме лица.

Заблевание может проявляться спорадически. Однако описаны отдельные случаи семейного характера болезни, в частности семья, в которой заблевание наблюдалось в трех поколениях; заблевание наблюдали в пяти поколениях другой семьи. Такие наблюдения позволяют считать, что энцефалотригеминальный ангиоматоз, скорее всего, является наследственным заболеванием. При этом предполагают, что он может наследоваться как по аутосомно-доминантному с неполной пенетрантностью, так и по аутосомно-рецессивному типу. На краниограммах и КТ головного мозга часто встречаются очаги обызвествления. На КТ и МРТ обычно выявляются признаки атрофии мозгового вещества (расширение желудочков мозга и субарахноидальных пространств). На ЭЭГ часто обнаруживаются локальные проявления эпилептической активности.

29.2.4. Атаксия-телеангезия

Атаксия-телеангезия, или **болезнь Луи-Бар**, характеризуется симметричными **телеангиэктазиями**. Заболевание описала в 1941 г. французская врач D. Louis-Bar. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу с высокой пенетрантностью мутантного гена.

Первые клинические проявления, обычно представленные симметричными телеангиэктазиями, появляются у детей в возрасте 3–6 лет. Особенно выражены они **на конъюнктиве склер в виде извитых ярко красных сосудистых сплетений и клубочков. Наиболее плотно они расположены в области медиальной линии, соединяющей углы глаза с лимбом. При этом расширение капилляров конъюнктивы создает впечатление «красных глаз».** При биомикроскопическом исследовании конъюнктивы глаза обнаруживаются выраженные изменения посткапиллярно-венулярного звена микроциркуляторного русла и расширение его просветов. **Сосудистые изменения в конъюнктиве склеры глазных яблок могут рассматриваться как надежный диагностический тест.** При офтальмоскопии **на глазном дне** могут быть обнаружены **ангиомы, кисты, глиальные разрастания в дисках зрительных нервов или признаки застоя в венах. Острота зрения** у большинства больных сохраняется **в пределах от 0,3 до 1,0.**

Телеангиэктазии у больных атаксией-телеангезией обычно локализуются на конъюнктиве склеры, а также на коже лица, особенно выражены они под глазами и в области ушных раковин. Возможны они также на шее, туловище, конечностях. Цвет их обычно темно-красный. Возможны и выраженные локальные расширения сосудов мозговых оболочек и вещества мозга.

В связи с генетически обусловленным **нарушением клеточного и гуморального иммунитета** для больных атаксией-телеангиэктазией Луи-Бар характерна повышенная склонность к хроническим воспалительным заболеваниям (синусит, пневмонии, бронхиты, бронхоэктазии и пр.).

Уже при первых попытках ребенка к самостоятельной ходьбе выявляются **признаки мозжечковой атаксии**, которые в дальнейшем имеют нарастающий характер, позднее появляются гиперкинезы по типу миоклонии или атетоза, сухожильная гипорефлексия, дизартрия. Возможно поражение черепных нервов, **затруднение произвольных движений глаз (окуломоторная апраксия)**. К 12–15 годам проявляются нарушения глубокой и вибрационной чувствительности, признаки спиноцереbellарной атаксии. На **поздних стадиях болезни** в связи с поражением клеток передних рогов спинного мозга возможны **атрофии мышц, фасцикулярные подергивания**. На коже появляются пигментные пятна кофейного цвета, участки гипопигментации, депигментации, себорейного дерматита. Постепенно развивается атрофия кожи. Уже в школьном возрасте возможно поседение волос, а также задержка психического и физического развития. Обычны гипоплазия мозжечка, резче выраженная в его черве, гипоплазия вилочковой железы, дисгаммаглобулинемия, поражение ретикулоэндотелиальной системы (возможны ретикулезы, лимфосаркома). Прогноз плохой. Причиной смерти чаще становятся хронические заболевания бронхов и легких, лимфомы, лимфосаркомы, карциномы.

29.2.5. Цереброретиновисцеральный ангиоматоз, или болезнь Гиппеля–Линдау

Цереброретиновисцеральный ангиоматоз (болезнь Гиппеля–Линдау или гемангиобластоматоз) — наследственно-семейный ангиоматоз ЦНС и сетчатки глаз. Описали это заболевание в 1904 г. немецкий офтальмолог E. Hippel, а в 1926 г. — шведский патолог A. Lindau. Встречается у одного из 35 000 новорожденных. Наследуется по аутосомно-доминантному типу с практически полной пенетрантностью и варибельной экспрессивностью. Клинические проявления возникает чаще в возрасте от 15 до 50 лет. Заболевание характеризуется врожденным недоразвитием капилляров в сочетании с компенсаторным расширением более крупных сосудов и образованием сосудистых клубочков, ангиом, ангиоглиом.

Неврологическая симптоматика может быть разнообразной, обычно проявляется поражением больших полушарий, ствола мозга, мозжечка, реже — спинного мозга. Характерна **триада: гемангиомы сетчатки и головного мозга и поликистоз** внутренних органов. Кроме того, возможны ангиоретикулемы в почках. **На глазном дне отмечаются выраженное расширение и извитость сосудов, желтоватые сосудистые клубочки в сетчатке — ангиомы диаметром не менее 0,8 диска зрительного нерва** (рис. 29.6, см. цв. вклейку). **На этом фоне позже происходят выпотевание экссудата, кровоизлияния в сетчатку, ее отслойка. Часто развиваются помутнение стекловидного тела, иридоциклит, глаукома. В результате со временем возможно наступление слепоты.**

Первыми проявлениями болезни Гиппеля–Линдау обычно бывают признаки **ангиоматоза сетчатки**

глаз или мозжечка. Ангиоматоз сетчатки известен под названием «опухоль Гиппеля». При клинических доминирующих проявлениях ангиоматоза мозжечка болезнь иногда рассматривается как **«опухоль Линдау».** Поражения внутренних органов обычно характеризуются аномалиями развития, чаще поликистозом почек и образованием опухолей — феохромоцитомы, гипернефромы, кистозной опухоли поджелудочной железы, печени. После удаления одиночной гемангиомы мозга возможно метастазирование клеток опухоли по ликворным путям с формированием через месяцы и годы множественных гемангиобластом. Гамма-терапия в ряде случаев ведет к задержке роста неоперабельных опухолевых узлов. Химиотерапия при лечении цереброретиновисцерального ангиоматоза не применяется.

29.3. ЛИПИДОЗЫ

Лизосомные болезни накопления — обширный класс наследственных болезней обмена веществ, который включает в себя около 40 нозологических форм со сходными молекулярными механизмами этиологии и патогенеза. Все они обусловлены генетическими изменениями лизосомных ферментов, контролирующих процесс расщепления таких макромолекул, как гликозаминогликаны, гликолипиды, гликопротеины, необходимых для нормальной жизнедеятельности клеток. Наследственно детерминированный дефицит ферментов приводит к накоплению продуктов распада внутри лизосом, нарушению функций клеток различных тканей организма и появлению клинических симптомов прогрессирующего заболевания с поражением многих органов и систем. Распространенность лизосомальных болезней в результате мутаций гена с образованием дефектного фермента равна 1 случаю на 6600–7700 живых новорожденных. В зависимости от природы вещества, содержащегося в лизосомах, выделяют МПС, муколипидозы, сфинголипидозы, гликопротеинозы, гликогеноз 2-го типа и болезни дефицита кислой липазы. Активность лизосомальных ферментов у больных не превышает 10–20% нормы.

Манифестация симптомов заболевания может произойти в разное время — от периода новорожденности до зрелого возраста, в связи с чем различают ранние и поздние формы заболевания. Нарушение внутриклеточного обмена липидов, проявляется избыточным накоплением липидов и отложением в нервной системе и в некоторых внутренних органах липидных комплексов, содержащих сфингозин. Сфинголипидозы представляют большую группу заболеваний. К ним относятся ганглиозидоз GM1, ганглиозидоз GM2 (Тея–Сакса), нейрональные цероидлипидозы, сфингомиелинозы, глюкоцереброзидозы, лактозилцерамидозы, церамидтриглицеридозы. В основе их лежат генетически обусловленные дефекты лизосомальных ферментов, метаболизирующих сфинголипиды. Наследуются по аутосомно-рецессивному типу с высокой степенью пенетрантности мутантного гена.

При лизосомальных болезнях накопления уже у новорожденных, а также у детей в возрасте до 1 года жизни нередко обнаруживаются поражения глаз.

Изменения сосредоточены в основном в сетчатке и зрительном нерве и приводят к ранней слепоте.

29.3.1. Ганглиозидозы

Наследственные лизосомные заболевания из группы липидозов — болезней, обусловленных нарушением липидного обмена, при которых в нейронных мембранах накапливаются ганглиозиды — кислые гликофинголипиды, содержащие нейраминную кислоту. Эти заболевания до недавнего времени именовали **амавротическими идиотиями**. Под этим термином подразумевали **суммарное обозначение болезней накопления ганглиозидов, характеризующихся нарастающим снижением зрения, вплоть до слепоты (амавроза), олигофренией, различными неврологическими нарушениями**. В настоящее время эти заболевания объединяют под названием **«болезни накопления ганглиозидов», или «ганглиозидозы»**.

Морфологические исследования направлены на выявление специфических признаков патологического накопления макромолекул в клетках костного мозга, селезенки, нервной ткани, фибробластов кожи. Эти изменения очень типичны: клетки Гоше, клетки Ниманна–Пика.

Основой служат биохимическая диагностика специфических метаболитов в тканях и жидкостях организма (например, кислых гликозаминогликанов при различных формах МПС), определение ферментов, молекулярно-генетическая диагностика.

Сфинголипидозы представляют большую группу заболеваний: ганглиозидоз SM1, ганглиозидоз SM2 (Тей–Сакса), болезнь Гоше, болезнь Фарбера, метахроматическая лейкодистрофия, болезнь Крабе, болезнь Шиндлера, болезнь Фабри, болезнь Ниманна–Пика А, В, болезнь Ниманна–Пика С. Тип наследования, кроме болезни Фабри, аутосомно-рецессивный. Болезнь Фабри наследуется по Х-сцепленному рецессивному типу. Эти заболевания отличаются большим клиническим полиморфизмом, характеризуются прогрессирующим течением и в большинстве своем приводят к ранней инвалидизации и преждевременной смерти (начиная с неонатального периода). Подозрение на лизосомную болезнь появляется обычно при прогрессирующей дисфункции нервной системы, висцеромегалии, нарушениях скелета, изменениях в суставах, их деформации, болезненности, тугоподвижности и более специфических аномалиях. Отличительной особенностью этих болезней служат прогрессирующие дегенеративные процессы. Целесообразно учитывать этническую принадлежность больного, так как ряд болезней накопления липидов чаще регистрируется у евреев-ашкенази. Ювенильная форма сиалидоза (болезнь накопления гликопротеинов и гликолипидов) распространена чаще в Японии.

Наиболее тяжелым и ранним признаком внутриклеточных липидозов бывает поражение глаз. Ведущим глазным симптомом в большинстве случаев становятся ранняя макулярная дегенерация сетчатки (симптом «вишневой косточки»), прогрессирующее снижение зрения до слепоты, атрофия зрительного

нерва. Этот симптом описал в 1881 г. английский офтальмолог Тей (Тay) (рис. 29.7, см. цв. вклейку).

В 1887 г. американский невролог Сакс (Sachs) опубликовал описание клинической картины тяжелых неврологических нарушений, проявляющихся у детей с 4 мес жизни и заканчивающихся летально, как правило, к 2 годам. Сакс назвал наблюдаемый им симптомокомплекс амавротической семейной идиотией. Болезнь Тей–Сакса особенно часто встречается среди евреев-ашкенази — 1:4000 новорожденных, что примерно в 300 раз превышает частоту данной патологии в других этнических группах. Сетчатка в области макулы, кроме центральной ямки, в которой нет ганглиозных клеток, значительно утолщена. Она имеет вид овального или почти круглого светлого с сероватым оттенком образования с темно-красным пятном в центре («вишневая косточка»). Нарушение прозрачности сетчатки в макулярной зоне связано с отложением определенных гликолипидов, сфинголипидов в цитоплазме нейронов, ганглиозных клеток сетчатки. Макроскопически отмечается утолщение (увеличение массы) сетчатки в макулярной зоне. Гистологически дегенерация нервных клеток проявляется увеличением их размера и характерным пенистым набуханием, «баллонообразным» вздутием клеток и их отростков. В дальнейшем наступает генерализованный распад нейронов, демиелинизация с образованием множественных мелких кист, выявляется истончение зрительных нервов. Центральная ямка, имеющая 5 слоев сетчатки, остается прозрачной. Темно-красный цвет просвечивающей хориоидеи резко контрастирует с сероватым оттенком макулярной зоны. Дегенеративные изменения в области желтого пятна приводят к истончению сетчатки, исчезновению сероватого оттенка, появлению пигментации, атрофии нервных волокон и зрительного нерва.

Симптом «вишневой косточки» — наиболее яркий и ранний, он позволяет в 100% случаев поставить правильный диагноз липидоза. В настоящее время он описан только при 5 типах внутриклеточного липидоза и сиалидозе, наблюдается нередко только на самых ранних стадиях заболевания, так как потом развиваются дегенерация с перераспределением пигмента в макулярной зоне сетчатки и атрофия зрительного нерва. При них, прежде всего, поражаются нейроны коры больших полушарий, мозжечка, базальных ганглиев, ядер ствола и, как было указано раньше, **ганглиозные клетки сетчатки**. Затем проявляются очаги демиелинизации, спонгиоза, глиоза. Основными признаками ганглиозидозов служат нарушения психического развития, генерализованные эпилептические приступы, **нарушения зрения, вызванные главным образом поражением ганглиозных клеток сетчатки; при офтальмоскопии выявляется симптом «вишневой косточки»**.

GM-2-ганглиозидоз типа I, или болезнь Тей–Сакса (амавротическая идиотия), — наиболее известная форма ганглиозидозов, при которой наиболее рано поражаются глаза. Частота заболевания — 1 на 250 000. Ранняя детская форма амавротической идиотии носит семейный характер. Заболевание проявляется у детей в возрасте 3–4 мес наступлением

апатии, нистагма, косоглазия. Типичен симптом повышенной реакции на звуковые и тактильные раздражители, который проявляется сильным вздрагиванием и избыточной двигательной реакцией. Быстро теряются приобретенные навыки и уже достигнутый уровень психического развития. Лицо ребенка амимично, **взгляд нефиксированный**, периодически — монотонный плач. Ребенок **перестает узнавать мать, близких.** Очень рано наступает **снижение зрения вплоть до полной слепоты.** Через 4–8 мес после появления первых клинических признаков болезни **диски зрительных нервов приобретают признаки, характерные для их первичной атрофии. Параллельно происходит снижение зрения вплоть до слепоты.** Кроме симптомов со стороны глаз, появляются мышечная гипотония, сменяющаяся повышением мышечного тонуса, судорожные приступы, нарушается сон, в связи с гипотрофией мозга развивается **заместительная (ex vacuo) гидроцефалия.** Характерны также дрожание, атаксия, центральные парезы, псевдобульбарные и вегетативные нарушения. В терминальной стадии (через 3–4 года) — спастический тетрапарез, децеребрационная ригидность, контрактуры, кахексия. В мозговом веществе больных отсутствует А-галактозаминидаза, накапливаются ганглиозиды.

Наши результаты обследования 10 детей с болезнью Тея–Сакса (наблюдение М.Р. Гусевой) показали, что поражение глаз обнаруживались сразу после рождения и неуклонно прогрессировало. Повторные случаи заболевания выявлены в 2 еврейских семьях. В одном случае было 2 детей с болезнью Тея–Сакса, в другой семье 2 детей с болезнью Тея–Сакса и один ребенок с болезнью Ниманна–Пика. В первой семье у старшего брата в 6 мес наблюдалось резкое снижение зрения. На глазном дне отмечалась макулярная дегенерация по типу «вишневой косточки». Кроме этого, в области макулы размером в 2 диаметра диска зрительного нерва выявлялся большой серовато-белый, слегка проминирующий круглый очаг. В целом, необходимо отметить, что при болезни Тея–Сакса интенсивность окрашивания в ярко-розовый цвет пятна в области центра макулы значительно больше, чем при болезни Ниманна–Пика. В 3 года 10 мес на фоне эпилептического статуса у ребенка наступила смерть. При патологоанатомическом исследовании были выявлены атрофия зрительного тракта, диффузный глиоз головного мозга, микрогрия. У его брата при осмотре в родильном доме на 2-й день жизни (наблюдение М.Р. Гусевой) отмечалась гиперактузия. На глазном дне: диски зрительных нервов серовато-розового цвета, границы завуалированы. Перипапиллярно выявлялись кровоизлияния в сетчатке линейной формы. В области макулы в центре на бледно-розовом фоне определялось пятно темно-красного цвета с довольно четкими границами (в норме у новорожденного макула не дифференцирована, фовеола не имеет ярко-красного цвета и фовеальный рефлекс отсутствует, так как в этот период жизни сетчатка имеет 10 слоев). Калибр сосудов и периферия глазного дна не изменены. При осмотре через 10 мес ребенок фиксирует взгляд, следит за движением предметов, но быстро истощается, рано

появилось постоянное содружественное альтернирующее косоглазие. При офтальмоскопии выражена частичная атрофия зрительных нервов. В области макулы — большой серовато-белый очаг круглой формы размером в два диаметра диска зрительного нерва. Поверхность очага ровная, гомогенная, довольно четко переходящая в нормальную сетчатку и слегка проминирующая. По поверхности очага проходят хорошо контурируемые кровеносные сосуды сетчатки. В фовеальной области круглое с четкими границами пятно ярко-красного цвета. После гибели ребенка в 2 года морфологическое исследование установило атрофию зрительных нервов и трактов. Ганглиозные клетки сетчатки были увеличены, цитоплазма пеннистая, ядра клеток не определялись.

Ганглиозидоз GM-2 типа II, известный ранее как болезнь Сандхоффа, клинически сходен с болезнью Тея–Сакса, но отличается еще более злокачественным течением. Описали заболевание независимо друг от друга в 1968 г. американские врачи К. Sandhoff и соавт. и Н. Piltz и соавт.

Проявляется к концу первого полугодия жизни «кукольным» лицом, микроцефалией, диффузной гипотонией мышц, феноменом гиперактузии, генерализованными судорожными приступами. Характерно раннее, с первых дней жизни **снижение зрения, развитие симптома «вишневой косточки», пигментной дегенерации сетчатки.** Вследствие недостатка гексозаминидазы А и В происходит выраженное накопление в головном мозге GM-2-ганглиозидов. В нейронах при этом возникают патологические цитоплазматические включения. Больные редко доживают до 5 лет. Патоморфологическое исследование обнаруживают умеренную висцеромегалию и пеннистые клетки во внутренних органах.

Ганглиозидоз GM-2 типа III, или болезнь Фогта–Шпильмейера, описали в 1905 г. Н. Vogt и в 1906 г. W. Spielmeier. Заболевание представляет ювенильный вариант ганглиозидоза, проявляющийся в возрасте 2–6 лет локомоторной атаксией, к которой вскоре присоединяются дизартрия, спастический тетрапарез, переходящий в тетраплегию, **снижение зрения до слепоты,** при этом выявляется **симптом «вишневой косточки».** Со временем отмечается задержка психического развития, эпилептические пароксизмы, в терминальной стадии — децеребрационная ригидность. У умерших детей могут быть найдены цитоплазматические включения в нейронах и гепатоцитах. Эта форма ганглиозидоза характеризуется уменьшением активности А-гексозаминидазы.

Ганглиозидоз GM-3 типа I описали в 1941 г. американские психиатры R. Norman и N. Wood. Заболевание, ранее известное как **амавротическая идиотия Нормана–Вуда,** проявляется сразу после рождения. При этом у ребенка характерны **микроцефалия, судороги, центральные параличи, косоглазие, снижение зрения или слепота,** в дальнейшем — выраженная задержка моторного и психического развития, децеребрационная ригидность. У половины больных выявляется симптом **«вишневой косточки».** Выражена патология костей и внутренних органов: выступающие лобные бугры, дорсолюмбальный кифоз, деформации конечностей,

гепатоспленомегалия. Больные погибают в первые месяцы жизни.

Ганглиозидоз GM-1 тип I, генерализованный, врожденный — ранее известный как **болезнь Нормана–Ландинга**. Описали в 1959 г. R. Norman, в 1962 г. — B. Landing. Заболевание характеризуется тем, что уже при рождении ребенка у него выявляются такие проявления этой болезни, как **микроцефалия, гротескное лицо, слабость крика**, затруднение сосательных движений. В дальнейшем отмечается выраженная задержка моторного и психического развития. С первых месяцев жизни у 50% больных развивается **снижение зрения и симптом «вишневой косточки»**, децеребрационная ригидность. Выражены патологические изменения костей и внутренних органов: выступающие лобные бугры, дорсолюмбальный кифоз, деформации конечностей, гепатоспленомегалия. Больные погибают обычно на втором году жизни. В основе патогенеза лежит дефицит фермента β -галактозидазы. В мозге и печени выявляется накопление моносиалоганглиозида GM-1, во внутренних органах накопление кислых гликозаминогликанов. Поскольку у больных происходит внутриклеточное накопление не только ганглиозида, но и кератансульфата, симптом «вишневой косточки» всегда сопровождается помутнением роговицы, типичным для МПС 1-го типа.

Ювенильный ганглиозидоз GM-1 типа II описан в 1968 г. Дерри (Derry), проявляется в возрасте 2–6 лет атаксией, координаторными нарушениями, **косоглазием**, дизартрией, прогрессирующим спастическим тетрапарезом, задержкой физического развития и деградацией психики, **снижением зрения**, однако симптом «вишневой косточки» при этой форме ганглиозидоза встречается **редко**. В дальнейшем — **судорожные приступы, тетраплегия, децеребрационная ригидность**. Возможна умеренная спленомегалия. Летальный исход обычен через 3–8 лет. Характеризуется накоплением GM-1 ганглиозида в мозге и гликозаминогликанов во внутренних органах.

29.3.2. Цероид-липофусцинозы, или липофусциноз нейронов

Группа липидозов, при которых происходит накопление в клетках организма, прежде всего в нейронах, аутофлюоресцирующих липидосодержащих пигментов, главным образом цероида и липофусцина. Цероид-липофусцинозы наследуются аутосомно-рецессивным путем. Диагноз подтверждают гистологические исследования лимфоцитов, биоптатов кожи, конъюнктивы, мышц, периферических нервов. Выделяются 4 основных типа цероид-липофусцинозов.

- Тип I — ранний инфантильный. Проявляется во втором полугодии жизни задержкой психического развития, пигментной дегенерацией сетчатки и атрофией зрительных нервов, быстро ведущими к слепоте, а также атаксией, миоклоническими припадками.
- Тип II — поздний детский (Бильшовского–Янского болезнь). Проявляется в возрасте 2–4 лет. При этом выявляются те же признаки,

что и при типе I (пигментная дегенерация сетчатки и атрофия зрительных нервов, быстро ведущие к слепоте), но развиваются они медленнее, при этом сопровождаются атаксией, миоклоническими приступами. В терминальной стадии болезни характерны проявления акинетико-ригидного синдрома в сочетании с пирамидной недостаточностью. Больные погибают в возрасте 6–7 лет, иногда доживают до 10 лет.

- Тип III — ювенильный (болезнь Баттена–Шпильмейера–Фогта) проявляется в возрасте 6–14 лет нарушением зрения в связи с атрофией зрительных нервов и пигментным ретинитом, который признается облигатным признаком этого заболевания, атаксией, прогрессирующим расстройством психики, аффективными, пирамидными и экстрапирамидными нарушениями, эпилептическими припадками. В терминальной стадии заболевания наблюдаются слепота, кахексия, деменция. Больные иногда доживают до 20–30 лет. Ферментный дефект при этом заболевании не уточнен, гистохимические флюоресцентные исследования выявляют цероид-липофусцин.
- Тип IV — поздний (болезнь Куфса). Возникает после полового созревания, обычно на третьем десятилетии жизни. Основные проявления: прогрессирующие интеллектуальные нарушения вплоть до деменции, **снижение остроты зрения, сужение полей зрения**, спастический тетрапарез, судорожные приступы, мозжечковые и подкорковые нарушения. Летальный исход обычно наступает через 10–15 лет после начала болезни.

29.3.3. Сфингомиелинозы

Болезнь Ниманна–Пика относится к группе липидозов, при которых имеет место нарушение обмена сфингомиелина с накоплением его в мозге и внутренних органах, прежде всего в ретикулоэндотелиальной системе. Поражение глаз служит одним из важных диагностических признаков болезни и встречается в 90% случаев в виде **дистрофии макулярной зоны сетчатки, симптома «вишневой косточки» и атрофии зрительных нервов**. **Диски зрительных нервов имеют бледно-желтый цвет, обусловленный дегенерацией аксонов ганглиозных клеток сетчатки и отложением липидов в нервных волокнах и в глиальных клетках стромы зрительных нервов**. **Возможны экзофтальм, желтушность конъюнктивы, кожи век, глазодвигательные нарушения, нистагм, редко помутнение роговицы, снижение зрения вплоть до слепоты**.

В содержимом стеральной пункции выявляются специфические пенные клетки Ниманна–Пика. Заболевание связано с дефицитом фермента сфингомиелазы. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Частота заболевания — 1 случай на 100 000 детей. Половина всех случаев встречается у евреев. Описали в 1914 г. немецкий педиатр A. Nimann и в 1926 г. немецкий патологоанатом L. Pick, который назвал это заболевание липоидно-клеточной спленомегалией.

Под нашим наблюдением (наблюдение М.Р. Гусевой) находилось 4 детей в возрасте от 8 мес до 1 года с болезнью Ниманна–Пика (3 мальчика и одна девочка). Общие симптомы заболевания появились с 5 мес жизни с периодического повышения температуры тела до 39 °С. К окружающему дети были безучастны, характерной чертой было вздрагивание всего тела при неожиданных раздражителях, периодические приступы асфиксии. Со стороны внутренних органов отмечалось увеличение печени. При осмотре обращали на себя внимание дистония мышц верхних конечностей, повышение тонуса нижних конечностей, высокие сухожильные рефлексы, двусторонние пирамидные знаки. Дети не следили за игрушками и не узнавали мать. Со стороны глаз наблюдались расходящееся альтернирующее содружественное косоглазие, сохранение зрачковых реакций, частичная атрофия зрительных нервов, у одного больного — макулярная дегенерация по типу «вишневой косточки». Очаг овальной формы серовато-белого цвета в макулярной зоне в 1,5 диаметра диска зрительного нерва с ярко-розовым центром. Границы очага размыты, плохо очерчены. В пунктате костного мозга у всех пациентов были выявлены клетки Ниманна–Пика.

Крокер (1961) описал 4 формы болезни Ниманна–Пика: инфантильную, хроническую, подострую и новошотландскую. В настоящее время также выделяют 4 ее типа.

- Тип А — классическая форма болезни. Проявляется в возрасте 5–6 мес **расстройствами зрения** и слуха, умеренным повышением мышечного тонуса, вскоре сменяющегося мышечной гипотонией, а затем атонией. Олигофрения, чаще в форме идиотии. Характерны желто-коричневый цвет кожи, гепатоспленомегалия, увеличение лимфатических узлов, иногда асцит, кахексия, вздрагивания, кратковременные задержки дыхания, гипертермические кризы. **Сходящееся или расходящееся косоглазие**, пирамидные симптомы, **гидроцефалия**. Вялость и аспонтанность иногда сменяются приступами психомоторного возбуждения. Могут быть гипертермические кризы. При офтальмоскопии в 50% случаев выявляются **дистрофия макулярной области** и симптом «**вишневой косточки**». Возможны и другие пороки развития. Наблюдается отложение в пораженных органах, включая головной мозг, фосфолипидов, холестерина, повышенное содержание сфингомиелина в связи с нарушением его катаболизма, а также генерализованное распространение клеток, цитоплазма которых имеет пенный вид (клетки Ниманна–Пика), особенно много их в легких, в лимфатических узлах, вилочковой железе, селезенке, костном мозге. В головном и спинном мозге отмечаются дегенерация нейронов, демиелинизация, пролиферация глии. Погибают больные в возрасте 2–3 лет.
- Тип В — висцеральная форма болезни, при которой накопление сфингомиелина и холестерина возникает только во внутренних органах. Проявляется гепатоспленомегалией, легочными инфильтратами, относительно пролонгирован-

ным течением. Нервная и зрительная система не поражаются.

- Тип С. Проявляется в возрасте 4–20 лет интеллектуальными расстройствами, прогрессирующими до деменции, гиперкинезами (тремором, хореоатетозом), атаксией, нередко миоклоническими или акинетическими приступами, **пигментной дегенерацией сетчатки, надъядерным параличом взора**. Течение — медленно прогрессирующее. Наибольшее накопление сфингомиелина — в головном мозге и селезенке.
- Тип Д. Проявляется в раннем детстве деменцией, гепатоспленомегалией, миоклоническими приступами, другими клиническими признаками, характерными для формы С, в том числе **надъядерным параличом взора и пигментной дегенерацией сетчатки**. Прогрессирует относительно медленно.

Болезнь Фабри (болезнь Андерсона–Фабри).

Заболевание было описано независимо двумя дерматологами Джоном Фабри (D. Fabry) из Германии и Вильямом Андерсоном (V. Anderson) из Англии.

Ранее считалось, что тип наследования болезни Фабри — X-сцепленный рецессивный, однако на современном этапе установлен тип наследования X-сцепленный доминантный с неполной пенетрантностью у женщин. Заболевание вызвано недостатком α-галактозидазы, вызывающим нарушение метаболизма сфинголипидов, и обладает широким спектром клинических симптомов. Распространенность заболевания составляет 1 на 40 000–120 000 новорожденных. Встречается во всех расовых группах. Более распространено легкое атипичное течение заболевания с признаками поражения одного органа. Симптомы болезни нередко проявляются в раннем детстве, однако, ввиду своей неспецифичности, задержка с диагнозом составляет нередко годы и десятилетия.

Для мужчин типичен вид пациента с акромегалией: выступающие надбровные дуги и лобные бугры, выступающая нижняя челюсть, увеличенные губы, запавшая переносица (с 12–14-летнего возраста). Болезнь имеет много неврологических проявлений. Ведущим симптомом заболевания бывает боль двух типов.

- Невропатическая боль (acroparostезии) у 70–80% пациентов. Отмечаются постоянное жжение и покалывание, ощущение дискомфорта. Эти боли обычно затрагивают ступни и ладони.
- Кризы Фабри — сильные, жгучие боли, возникающие в ступнях или ладонях и иногда распространяющиеся на другие части тела. Эти боли могут быть весьма изнуряющими и продолжаться от нескольких минут до нескольких дней, обычно возникают в подростковом возрасте, но могут начинаться и с 2 лет.

Часты головокружения, головные боли, снижение слуха, интеллектуальное снижение, нарушение поведения. Протромботические и окклюзионные нарушения приводят к нарушению мозгового кровообращения в виде транзиторных ишемических атак, а также ишемических и геморрагических инсультов, которые иногда бывают первым и единственным симптомом болезни Фабри у 27% женщин и мужчин в относи-

тельно молодом возрасте (с 12 лет). Типичны гипогидроз или ангидроз. Один из самых ранних и заметных признаков — разнокалиберные красновато-фиолетовые безболезненные папулы на коже (ангиокератомы) в области губ, пальцев, промежности.

Диагностическим признаком болезни Фабри служит помутнение роговиц (70–90% больных) в виде тусклых золотистых вихреобразных отложений субстрата в строме роговицы, не влияющих на остроту зрения. Основными симптомами церебрального поражения бывают нистагм, диплопия. Наблюдается задняя субкапсулярная катаракта, ангиопатия сосудов сетчатки, что вызывает снижение зрения.

На МРТ патогномичным для болезни Фабри считается изолированное поражение заднего бугорка таламуса. Также часто выявляют сосудистые мальформации, преимущественно представленные долихоэктазиями вертебробазилярной артерии.

Основными причинами смерти становятся почечная недостаточность, болезни сердца или инсульт. Диагностика основана на выявлении активности α -галактозидазы в плазме, лейкоцитах, слезной жидкости, культивируемых фибробластах, биоптатах тканей, а также повышении содержания сфингогликолипидов в моче, плазме, фибробластах.

29.3.4. Глюкоцереброзидозы

Болезнь Гоше относится к липидозам, связанным с недостаточностью фермента глюкоцереброзидазы, что ведет к накоплению глюкоцереброзидов в печени, селезенке, лимфатических узлах, а при церебральных формах — и в головном мозге. При этом возможны **поражения глазодвигательных нервов, косоглазие, диплопия**. Характерна **ксантохромия конъюнктивы и кожи век**. При биомикроскопии в **периферических отделах роговицы обнаруживаются блестящие пятна, напоминающие осколки битого стекла**. Возможно развитие **пигментной дегенерации сетчатки, симптома «вишневой косточки»**.

Течение прогрессирующее. Диагностику способствуют обнаружение клеток Гоше в костном мозге, лимфатических узлах, селезенке, печени, а также исследование активности глюкоцереброзидазы. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Возможна пренатальная диагностика болезни путем исследования клеток амниотической жидкости. Принято выделять 3 типа болезни Гоше.

- **Тип I** — хронический висцеральный тип взрослых. Начало заболевания — в позднем детском возрасте или у взрослых. Характерны тромбоцитопения, анемия, кровоизлияния; поражение нервной системы чаще отсутствует. Течение медленно прогрессирующее. Больные могут доживать до 30–40 лет. Лабораторные исследования могут выявить анемию, тромбоцитопению, повышение активности сывороточной кислой фосфатазы, понижение активности лейкоцитарной глюкоцереброзидазы, а также обнаружить содержащие цереброзиды клетки Гоше в пунктате костного мозга, редко — в периферической крови. Патологоанатомические исследования выявляют клетки Гоше во внутренних органах.

- **Тип II — острый детский нейровисцеральный тип**, проявляющийся в 2-м полугодии жизни задержкой развития психики и двигательных функций, тетрапарезом, **пигментным ретинитом** в сочетании с симптомом **«вишневой косточки»**, признаками бульбарного синдрома, анемией, гепатоспленомегалией. В течение 2 лет заболевание приводит к смерти. В мозге отмечаются проявления гибели нейронов, нейронофагия, глиоз, в белом веществе — периваскулярные клетки Гоше.
- **Тип III — подострый юношеский нейровисцеральный тип**, при котором болезнь проявляется в возрасте 6–10 лет гепатоспленомегалией, пирамидной и экстрапирамидной симптоматикой, поражением **черепных нервов, в частности нервов, обеспечивающих движения глаз**, умственной отсталостью. Течение прогрессирующее, смертельный исход в течение 2 лет после появления неврологической симптоматики. В крупных нейронах мозга выявляются скопления глюкоцереброзидов.

29.3.5. Лейкодистрофии

К лейкодистрофиям относится группа заболеваний, обусловленных нарушением обмена липидов, характеризующихся диффузной дегенерацией миелиновых структур и распадом неправильно сформированного миелина (дисмиелинизация). Американский невролог Poser в 1965 г. назвал эту группу заболеваний дисмиелинизирующими.

Глободно-клеточная лейкодистрофия, или лейкодистрофия Краббе, проявляется в возрасте 2–6 мес. Описал эту форму нарушения обмена липидов в 1916 г. датский невролог К. Krabbe (1885–1961). Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Клиническая картина характеризуется сначала остановкой, а затем обратным развитием физических и психических функций. При этом характерны приступы крика, центральный парез мышц конечностей, гиперестезия, позже — приступы мышечных спазмов, опистотонус с вытянутыми и перекрещенными ногами, клонические судороги, провоцируемые раздражением покровных тканей, **атрофия зрительных нервов, сопровождающаяся прогрессирующим снижением зрения**, временами гипертермия. Прогноз плохой. В типичных случаях болезнь длится 5–8 мес. Редко, при позднем начале, может продолжаться несколько лет. **В терминальной стадии слепота, кахексия, судороги, децеребрационная ригидность, слабоумие**.

При глободно-клеточной лейкодистрофии в ликворе отмечается увеличение содержания белка, в 6–10 раз повышена активность β -глюкокоронидазы, что не наблюдается при других формах прогрессирующих дегенераций мозга. Кроме того, при глободно-клеточной лейкодистрофии снижено содержание в крови активности фермента гелактоцереброзид- β -галактозидазы. На КТ выявляются увеличение плотности заднего бедра внутренней капсулы, таламуса, паравентрикулярного белого вещества, сообщающаяся гидроцефалия. Мозг умерших больных уменьшен в

размерах и массе, в нем выражены процессы демиелинизации и демиелинизации, при этом в пораженном белом веществе мозга обнаруживаются глобоидные клетки, расположенные группами вокруг сосудов. В веществе мозга отмечается накопление галактозил-церамида (галактоцереброзида).

Суданфильная лейкодистрофия, или болезнь Пелицеуса–Мерцбахера, проявляется миелинопатией, при которой распадающийся миелин окрашивается суданом III в красный цвет. Описали немецкие неврологи: в 1885 г. F. Paelizaeus (1850–1917) и в 1909 г. L. Merzbacher (1875–1942). Тип наследования предполагается рецессивный, сцепленный с полом. Особенности ферментного дисбаланса не уточнены. В пораженных зонах — глиоз, участки сохранившегося миелина, что делает гистологический препарат похожим на леопардовую шкуру. Проявляется в первые месяцы или годы жизни, иногда сразу после рождения. Первыми симптомами чаще бывают **нистагм, косоглазие, тики, тремор головы**. В дальнейшем — спастические парезы, интенционное дрожание, атаксия, **снижение зрения, обусловленное атрофией зрительных нервов**, экстрапиримидные и когнитивные расстройства. В терминальной стадии — кахексия. Летальный исход возможен через несколько лет, обычно от сопутствующих болезней. Однако при относительно позднем начале заболевания больные иногда доживают до 20–30 лет. Специфических проявлений при дополнительном обследовании нет. При жизни диагностируется редко.

Лейкодистрофия Розенталя, или болезнь Александра. Болезнь описал в 1949 г. американский врач W. Alexander. Заболевание проявляется чаще на первом году жизни, крайне редко — в юношеском возрасте или у взрослых спастическими парезами и параличами, характерны **снижение остроты зрения, нистагм, гидроцефалия**, быстро прогрессирующее **слабоумие**, возможны **судорожные пароксизмы**. На КТ — диффузное снижение плотности белого вещества, более выраженное в лобных областях. Через 2–3 года заболевание приводит к смерти. Тип наследования — аутосомно-рецессивный. Чаще встречается у мужчин. При патологоанатомическом исследовании выявляются мегалоцефалия, диффузный распад миелина с очагами размягчения в мозге и образованием полостей в его белом веществе, вокруг сосудов поверхности мозга формируются уплотнения из глиальных волокон, описанные Розенталем.

Адренолейкодистрофия — подострая миелинопатия, сочетающаяся с первичной недостаточностью функций коры надпочечников. Наблюдается выраженное уменьшение количества миелиновых волокон в полушариях большого мозга, в мозжечке, спинном мозге, в периферических нервах, дегенерация аксонов, липидные включения в шванновских клетках. Чаще проявляется у мальчиков в возрасте 3–15 лет на фоне субклинической надпочечниковой недостаточности или болезни Аддисона. Возможен **бронзовый цвет кожи**. В дебюте характерны **спастические парезы, атаксия, быстрое снижение остроты зрения, слуха**. В последующем — **судорожный синдром, речевые нарушения, деменция**. Очаги пониженной плотности в различных участках ЦНС, выявляемые

на КТ и МРТ. В большинстве случаев болезнь быстро прогрессирует и в течение года приводит к смерти. Редко заболевание проявляется у взрослых, при этом в клинической картине на первый план выступает прогрессирующий спастический парез, иногда в сочетании с периферической невропатией. Смерть в таких случаях обычно наступает через 6–8 лет от начала болезни. Тип наследования — рецессивный, сцепленный с полом. Биохимический дефект остается неизвестным.

29.4. БОЛЕЗНЬ КАНАВАНА, ИЛИ БОЛЕЗНЬ ВАН-БОГАРТА–БЕРТРАНА

Описали американский врач M. Canavan, бельгийский невролог van Bogaert и французский врач I. Bertrand.

Спонгиозная дегенерация белого вещества мозга, проявляющаяся выраженной миелинопатией и отеком мозга. Вскоре после рождения ребенок вял, пассивен. Обычны **косоглазие, нистагм**, атония мышц шеи и конечностей, адинамия. По мере развития заболевания атония мышц сменяется их спастичностью, возможны гиперкинезы. В дальнейшем **снижение зрения и слуха (следствие атрофии зрительных и слуховых нервов)**, нарушения глотания, хореоатетоз, эпилептические припадки, олигофрения. Болезнь быстро прогрессирует. Возникают приступы децеребрационной ригидности. Больные нежизнеспособны и умирают в возрасте до 3–4 лет. Наследуется по рецессивному, сцепленному с полом типу, редко тип наследования аутосомно-рецессивный.

29.5. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

29.5.1. Мукополисахаридозы

МПС — наследственные заболевания обмена веществ, при которых в связи с нарушением функции **лизосомных ферментов** происходит накопление частично **деградированных гликозаминогликанов (мукополисахаридов)** — важных структурных компонентов внутриклеточного матрикса в лизосомах, что приводит к гибели клеток и тканей. Согласно используемой в настоящее время классификации различают **15 вариантов** различных типов МПС. Каждый из них обусловлен недостаточностью **определенного лизосомного фермента**, принимающего участие в каскадных реакциях расщепления гликозаминогликанов, что и обуславливает формирование основных клинических проявлений. Согласно принятой классификации, **МПС I типа включает** три клинических варианта: **синдромы Гурлер, Гурлер–Шейе и Шейе**.

МПС I-H типа, синдром Гурлер, синдром Гурлер–Пфаундлера относится к панэтническим заболеваниям. Описала в 1919 г. немецкий педиатр Гертруда Гурлер (G. Hurler). Тип наследования ауто-

сомно-рецессивный. Основной дефект — дефицит α -L-идуридазы, ответственной за обмен кислых мукополисахаридов. Заболевание отличается самой высокой частотой встречаемости 1:40 000 новорожденных. Это наиболее тяжелая форма МПС, для которой характерно быстро прогрессирующее течение, приводящее к смертельному исходу на первом десятилетии жизни в результате неврологических и сердечно-легочных нарушений (рис. 29.8, см. цв. вклейку). Заболевание проявляется с первых месяцев жизни ранними изменениями глаз различной степени выраженности у всех больных. Глазные симптомы предшествуют изменениям скелета и внутренних органов.

У детей уже в первые месяцы жизни отмечаются длинные и густые ресницы, латеральный проптоз, пастозность век, особенно нижнего века. Конъюнктивиты века, отечная, цианотичная, особенно по ходу кровеносных сосудов у лимба на 3 и 9 часах. Сосуды лимбальной области расширены, прорастают в прозрачные отделы роговицы. Кровоток в капиллярах замедлен, сосуды имеют форму крючков, местами наблюдается полный стаз, стенки сосудов утолщены. У всех больных выявляется макрокорнея диаметром до 12–13,5 мм при норме у новорожденных 9,5 мм и 11 мм у взрослых. Строма роговицы всегда утолщена, лимб не расширен (в отличие от врожденной глаукомы). Постоянный симптом — диффузное помутнение роговицы в средних и глубоких слоях различной интенсивности в связи с накоплением в ней кислых гликозаминогликанов, особенно фракции дерматансульфата (рис. 29.9). Переднезадняя ось глазного яблока увеличена у всех детей по сравнению с нормой на 2–2,5 мм. Нередко у больных наблюдается застойный диск зрительного нерва (в связи с повышением внутричерепного давления, а также отложением гликозаминогликанов в клетках и тканях зрительного нерва и сетчатки). Сетчатка и особенно перипапиллярная зона отечны, сосуды глазного дна расширены, стенки их утолщены. В ряде случаев повышается внутриглазное давление, развивается пигментная дегенерация сетчатки. В дальнейшем развивается атрофия зрительного нерва.

Уже на первом году жизни наблюдается увеличение и деформация черепа (макроцефалия, скафоцефалия — ладьевидный череп), искривление позвоночника, расширение венозной сети на висках, задержка физического и умственного развития, увеличение языка и губ, короткая шея, воронкообразная или килевидная грудь, паховые и пупочные грыжи, ограничение подвижности суставов, кисть руки имеет форму «когтистой лапы», что типично для всех форм МПС (рис. 29.10).

Рост замедляется с 2-го года жизни. Часто — воспалительные заболевания верхних дыхательных путей, пневмония. В неврологическом статусе: **гипертензионно-гидроцефальный синдром**, олигофрения, двигательные и вегетативно-трофические расстройства, возможны глухота. У ряда больных с прогрессирующей гидроцефалией могут быть острая потеря зрения и нистагмические движения глазных яблок. На краниограммах выявляются изменения величины и формы черепа, расхождение черепных швов, уплотнение костей черепа, расхождение и расширение турецкого седла. На ЭЭГ — угнетение α -ритма, единичные

δ - и θ -волны, острые волны, пикоподобные колебания, дизритмия. При поясничном проколе ликворное давление превышает 300 мм вод.ст., состав ликвора нормален, возможно лишь некоторое снижение содержания белка. К 2–3 годам дети произносят только отдельные слова, но и эти навыки могут быть нестойкими, так как прогрессирует слабоумие, нарастают и неврологические расстройства: изменения мышечного тонуса, повышение сухожильных рефлексов, пирамидные знаки, легкие нарушения координации. Обычны бледная, сухая, грубая кожа, пороки сердца, гепатоспленомегалия, клювовидная форма тел позвонков. Накопление дерматансульфата и гепарансульфата отмечается во всех тканях и органах больных. Повышена экскреция с мочой дерматансульфата и гепарансульфата. Поражаются клетки коры большого мозга, таламуса, ствола, передних рогов. В части лейкоцитов (до 60%) выявляются метахроматические гранулы. Больные обычно погибают в возрасте до 10 лет.



Рис. 29.9. Помутнение роговицы при мукополисахаридозе I типа



Рис. 29.10. Когтистая лапа при мукополисахаридозе

МПС, синдром Гурлер–Шейе (H/S — Hurler–Scheie). Частота встречаемости 1:80 000–100 000 новорожденных. МПС проявляется на 1–2-м году жизни, характерны менее тяжелое течение заболевания, большая продолжительность жизни, нормальный или незначительно сниженный интеллект. Больные прекрасно интегрированы в общество, могут иметь здоровое потомство. Изменения глаз характеризуются помутнением роговиц в 100% случаев, частичной атрофией зрительного нерва, пигментной дегенерацией сетчатки. Достаточно часто в связи с деформациями шейных позвонков возникает цервикальная миелопатия.

МПС, синдром Шейе (IS — Scheie). Частота составляет 1:500 000 новорожденных. Ему свойственны более легкое течение болезни, мягкие проявления краниофациального дисморфизма по типу гаргоилизма, аортальные пороки сердца, нормальный интеллект. **Офтальмологические расстройства** включают помутнения роговиц, глаукому, пигментную дегенерацию сетчатки. Миелопатия шейного отдела встречается реже, чем при синдроме Гурлер–Шейе.

Всем больным с МПС I типа показано проведение рентгенографии или МРТ шейного отдела позвоночника в целях выявления его нестабильности для профилактики цервикальной миелопатии не реже 1 раза в 2 года. Определение повышенного уровня экскреции кислых гликозаминогликанов с мочой и их фракций — дерматансульфата и гепарансульфата, а также измерение активности лизосомной α -L-идуронидазы в лейкоцитах или культуре кожных фибробластов способствуют установлению диагноза МПС.

МПС II типа, или синдром Хантера. Описал в 1917 г. С. Hunter. Наследуется по рецессивному типу, сцепленному с X-хромосомой. Больные имеют внешние признаки и лабораторные данные, сходные с таковыми при синдроме Гурлер, но они менее выражены и проявляются позже — на 2–5-м году жизни. Частота в популяции составляет 1:70 000–200 000. Болеют, как правило, мальчики. Однако установлены 3 случая заболевания у девочек, связанных с редким аутосомно-рецессивным геном.

В неврологическом статусе развивается гипертензионно-гидроцефальный синдром. Характерны раннее увеличение роговицы и глазного яблока, но менее выраженные, чем при МПС I типа. Помутнение роговиц развивается к 4–6 годам, иногда позже, более выраженное ближе к лимбу. Возможны дегенерация сетчатки, застойные диски зрительных нервов. Обычны врожденные пороки сердца. Продолжительность жизни больных иногда может быть значительной (до 60 лет), но чаще они погибают до 20 лет от декомпенсации сердечной деятельности.

Синдром Санфилиппо описан американским педиатром Санфилиппо (S.J. Sanfilippo) в 1963 г. Частота 1:100 000–200 000 новорожденных. МПС включает несколько подтипов, которые клинически мало различимы. Подтип А обусловлен дефицитом фермента гепаран-N-сульфатазы, подтип В — снижением активности N-ацетил- α -D-глюкозаминидазы, подтип С связан с дефицитом фермента α -глюкозаминид-N-ацетилтрансферазы и подтип D обусловлен снижением активности лизосомной гидролазы N-ацетилглюкозамин-6-сульфат-сульфатазы. Подтип А наи-

более часто встречается в Нидерландах (1:24 000). Наиболее редко встречается подтип D.

Заболевание манифестирует на 2-м году жизни с незначительных изменений скелета и снижения интеллекта. Наблюдаются ригидность суставов, небольшая гепатоспленомегалия. Психическое развитие прекращается к 3-му году жизни. Нередко — судорожный синдром. Глазные изменения минимальны — гипертелоризм, небольшой латеральный проптоз. Роговицы прозрачные, размеры в норме. В росте не отстают. Типична «когтистая лапа». Высокая экскреция гепарансульфата с мочой.

Синдром Моркио имеет 2 формы: МПС IV А и МПС IV В. Частота 1:40 000 новорожденных. В основе заболевания лежит дефицит фермента N-ацетилгексозамин-6-SO₄-сульфатазы. Заболевание отличается значительными деформациями скелета. Характерно отсутствие ранних изменений со стороны переднего отрезка глаза. Нежное помутнение роговиц развивается к 10 годам. В связи с повышением внутричерепного давления с большим постоянством отмечается отек диска зрительного нерва. Заболевание названо в честь педиатра Моркио, описавшего семейный случай с этим заболеванием в 1929 г.

Синдром Марото–Лами описали в 1960 г. французские педиатры и генетики Р. Maroteaux и М. Lamy. Синдром сопровождается скелетными аномалиями и изменениями глаз в такой же степени, как при синдроме Гурлер. Заболевание связано с дефицитом фермента арилсульфатазы В, что ведет к накоплению гликозаминогликанов в эпителиальных, стромальных и эндотелиальных клетках.

Интеллект страдает незначительно. Изменения **глазного дна в виде отека диска зрительного нерва и сетчатки** связаны не только с повышением внутричерепного давления, но и локальным отложением кислых гликозаминогликанов. Иногда отмечаются **птоз, эпикантус, экзофтальм**. При исследовании роговичного трансплантата выявляют деструкцию эпителиальных слоев: разволокнение пучков волокон стромы и заполнение цитоплазмы клеток зернами кератинсульфата.

Синдром Слая. Описан W.S. Sly в 1973 г. Заболевание очень редкое и связано с недостаточностью фермента β -глюкокоронидазы. Частота 1:1 250 000 новорожденных. Больные отличаются низким ростом, типичны вывернутые вперед ноздри, запавшая переносица, выраженная умственная отсталость, внутричерепная гипертензия, гипертелоризм, помутнение роговиц, застойные диски зрительных нервов в связи с повышенным внутричерепным давлением. В строме роговицы откладываются атипичные хондроитинсульфаты. С мочой повышена экскреция хондроитинсульфатов.

Установлена прямая корреляция между глазными изменениями и состоянием обмена кислых гликозаминогликанов и оксипролина при различных формах МПС.

29.5.2. Муколипидозы

Группа наследственных заболеваний, обусловленных нарушением обмена липидов и мукополисахаридов. Относится к энзимопатиям и характеризуется

сочетанным накоплением кислых гликозаминогликанов и сфинголипидов в нейронах и в клетках внутренних органов.

Маннозидоз, или болезнь Оккермана, — форма муколипидоза, при котором ферментный дефект заключается в дефиците активности α -маннозидазы, при котором нарушается катаболизм гликопротеидов и в клетках (преимущественно печени и мозга) накапливается олигосахарид, богатый маннозой. Описали в 1964 г. Ockerman и в 1969 г. Kjellman и соавт. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Заболевание проявляется вскоре после рождения мышечной гипотонией, гепатоспленомегалией. В последующем выявляется выраженная **задержка двигательного и психического развития**, формируются **гаргоилоподобные черты лица, помутнение хрусталиков**. Характерны вакуолизованные лимфоциты, пенистые клетки в костном мозге, гипогаммаглобулинемия. Больные погибают к 4–5 годам. При патологоанатомическом исследовании определяются изменения нейронов, сходные с изменениями при амавротической идиотии, локализирующиеся в стволе и в коре головного мозга, в спинном мозге с явлениями демиелинизации и последующим глиозом. Изменения в сетчатке отсутствуют.

Ювенильный сульфатидоз, тип Оустина — форма муколипидоза, представляет собой сочетание изменений, характерных для метахроматической лейкоцистрофии (сульфатидоза) и МПС. Описал в 1965 г. Austin. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Заболевание характеризуется дефицитом активности трех изоферментов арилсульфатазы А, В и С и других сульфатаз, в отличие от классической метахроматической лейкоцистрофии, при которой нарушается активность только фермента арилсульфатазы. Заболевание проявляется отставанием двигательного и психического развития. Со временем возникают **нистагм, тремор, миоклонии, развиваются гаргоилоидные черты лица, спастический тетрапарез**, сгибательные контрактуры. Обычны «куриная грудь», низкий рост, слабо выраженная **пигментация глазного дна**. Рентгенографически выявляются микрокrania, дисплазия тел позвонков, расширение диафизов трубчатых костей. С мочой выделяются дерматан- и гепарансульфат, сульфатиды. В биоптатах нервов — метахроматическая дегенерация миелина. Погибают больные к 10–13 годам.

Сиалидоз I типа (муколипидоз I типа, липомукополисахаридоз, вишнево-красный пятнистый миоклонический синдром детей). Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Описали в 1953 г. Verard и соавт. и в 1977 г. M. Gantz, J. Gehler, J. Spranger. Выделяют I и II тип сиалидоза. Причиной заболевания служит недостаток α -D-нейраминидазы, что приводит к накоплению сиалилолигосахаридов. Заболевание редкое, распространенность обоих типов — 1 случай на 4 200 000 детей.

Существует несколько форм заболевания — от врожденной до взрослой. Характеризуется отставанием двигательного и психического развития, формированием гаргоилоподобных черт лица, миоклонус-эпилепсией, мышечной гипотонией, гипотрофией, локомоторной атаксией. Для всех больных харак-

терны нарушения зрения, прогрессирующее снижение зрения до слепоты. На первых стадиях развития болезни теряется способность различать цвет. Характерный симптом — **помутнение роговицы, макулярная дегенерация в виде симптома «вишневой косточки» в 100% случаев**. Обычны также повышенная, а позднее ограниченная подвижность суставов, пупочная и паховые грыжи. В биоптатах нервов — метахроматическая дегенерация миелина.

29.5.3. Липогранулематоз Фарбера

Синонимы: болезнь Фарбера, дефицит керамидазы, фиброцитный дисмукополисахаридоз. Заболевание характеризуется дефицитом лизосомного фермента церамидазы, что ведет к нарушению метаболизма липидов и мукополисахаридов и накоплению церамида внутри клеток в различных органах и тканях организма. Болезнь названа в честь американского педиатра, онколога и патолога Сидни Фарбера (Sidney Farber), который впервые описал ее в 1952 г. Врожденное нарушение обмена проявляется уже в грудном возрасте (2 нед–4 мес) с постепенным ухудшением общего состояния и неблагоприятным исходом. У больных выражена задержка умственного и физического развития. С 3–6-го месяца развиваются болезненные множественные узелковые гранулемы, подкожные и подслизистые на руках, ногах, в местах наибольшего давления. Одним из первых симптомов заболевания бывает появление хриплого крика, связанного с гранулематозом и отеком гортани. Исчезают сухожильные рефлексы, появляются гипотония мышц, приступы судорог. Типичен инфантильный полиартрит, проявляющийся тугоподвижностью, деформацией, контрактурами, полиартралгией. Выражена гепатоспленомегалия, кахексия, респираторные заболевания. Отмечается прогрессирующее снижение зрения. **На конъюнктиве глазных яблок могут быть липогранулемы, помутнение роговиц как при МПС, легкой степени макулярная дегенерация в виде симптома «вишневой косточки»**. Смерть наступает от общей кахексии или от интеркуррентных инфекционных заболеваний в возрасте 7–22 мес. Поражаются нейроны сетчатки, передних рогов спинного мозга, моста, коры мозжечка, в меньшей степени коры больших полушарий. По гистохимическим данным в нейронах обнаруживаются нейтральные мукополисахариды, установлено повышенное содержание церамидов, в тканях и органах откладывается большое количество гиалиновых масс.

Под нашим наблюдением было двое детей (девочки) с липогранулематозом в возрасте 3 и 4 мес (первое наблюдение М.Р. Гусевой и второе совместно с Е.Ю. Павлюк). Необходимо сказать, что диагноз «болезнь Фарбера» был правильно поставлен только офтальмологом. Дети находились на обследовании и лечении в Морозовской детской клинической больнице. Состояние обоих детей при поступлении было тяжелым, выраженная постнатальная гипотрофия III степени. В первом наблюдении ребенок 4 мес из армянской семьи (родители — врачи, наследственность не отягощена). Ребенок поступил с прогрессирующей задержкой психомоторного раз-

вития, гепатоспленомегалией, лимфоаденопатией, острой респираторной вирусной инфекцией. У ребенка сиплый голос, легкая деформация и тугоподвижность суставов, подкожные гранулемы. При осмотре глаз: фиксация взора отсутствует, расходящееся содружественное альтернирующее косоглазие. Зрачки несколько шире нормы, реакция на свет ослаблена. Роговицы нормального размера, диффузно мутные в средних слоях (как при МПС). На глазном дне в макулярной зоне очень нежный серовато-белый очаг величиной с диск зрительного нерва с ярко-красным центром («вишневая косточка»), частичная атрофия диска зрительного нерва.

Второй ребенок 3 мес (славянская семья), наследственность не отягощена. Диагноз при поступлении: острая респираторная цитомегаловирусная инфекция, врожденный стридор, менингоцеле, грибковый дерматит, ювенильный ревматоидный артрит (системная форма, вариант Стилла). При осмотре: интоксикация, полиаденопатия, гепатоспленомегалия, стридорное дыхание, гидроцефальный синдром, задержка психомоторного развития, артрит с вовлечением мелких и средних суставов, контрактуры и тугоподвижность суставов. Лихорадка до 38 °С, разрежение костной структуры 2 участков затылочной кости. При осмотре глаз: ребенок не фиксирует предметы. Среды прозрачны. На глазном дне очень нежное серовато-белое помутнение в макулярной области величиной с диаметр диска зрительного нерва, сетчатка слегка отечна в этой зоне с радиальной исчерченностью. Центральная зона темно-красного цвета (симптом «вишневой косточки»). Частичная атрофия зрительного нерва.

Мы специально остановились на подробном описании изменений глаз при болезни Фарбера, так как это заболевание встречается редко. В литературе до настоящего времени были упоминания только о 30 случаях этого заболевания. Обнаружение первых офтальмологических симптомов, знание сочетаний глазной симптоматики с признаками основного заболевания помогает в ранней диагностике этого сложного заболевания ввиду его исключительного полиморфизма.

29.6. ЛИЦЕ-ПАЛЬЦЕ-ГЕНИТАЛЬНЫЙ СИНДРОМ ААРСКОГА

Гипертелоризм, широкая переносица, короткий нос с вывернутыми вперед ноздрями, **неполный птоз верхних век**, телекант, **астигматизм**, **косоглазие**, **офтальмоплегия**, гипоплазия верхней челюсти, прогнатизм нижней челюсти, поперечная складка под нижней губой, аномалии ушных раковин, низкий мышечный тонус, аномалии шейных позвонков, сколиоз, вдавленная грудная клетка, разболтанность суставов, брахидактилия, клинодактилия V пальцев кистей рук, плоскостопие, аномалии развития половых органов. Уже на первом году жизни ребенка — замедление роста, интеллектуальное развитие в большинстве случаев удовлетворительное.

Тип наследования аутосомно-доминантный или рецессивный, сцепленный с X-хромосомой. Выделил в нозологическую форму в 1970 г. норвежский педиатр D. Aarskog.

29.7. ВРОЖДЕННЫЙ ПТОЗ

Врожденный птоз верхнего века чаще проявляется с обеих сторон, но может быть и односторонним. В отличие от миастении, он стабилен и не прогрессирует. Иногда сопровождается слабостью наружных глазных мышц. Двусторонний птоз нередко можно наблюдать у нескольких членов одной семьи. При нем, как и при всех случаях птозирования век, пациенты, как правило, голову предпочитают держать слегка запрокинутой назад (компенсаторная поза), что способствует расширению полей зрения.

29.8. СИНДРОМ АЛАЖУАНИНА

Описал этот синдром в 1930 г. французский невролог Th. Alajouanine. Синдром включает врожденное двухстороннее недоразвитие ядер отводящего и лицевого (VI и VII) черепных нервов, наследуемое по аутосомно-доминантному типу. Проявляется двусторонним **сходящимся косоглазием**, **отсутствием движений глаз кнаружи**, **лагофтальмом**, **слезотечением**, **парезом мимических мышц**, **включая круговую мышцу глаза**. При этом возможны элементы спастического тетрапареза, двусторонняя косолапость в виде ротации стоп внутрь (*pes varum*).

29.9. ВРОЖДЕННАЯ МОЗЖЕЧКОВАЯ АТАКСИЯ БАТТЕНА

Описал в 1905 г. английский невролог F.E. Batten. Заболевание наследуется по рецессивному типу, сцеплено с X-хромосомой. Проявляется на первом году жизни задержкой развития двигательной системы. Только на втором году жизни ребенок начинает держать голову, позже — сидеть, ходить. Движения при этом неловкие, речевые расстройства — по типу дизартрии с элементами скандированности речи, умеренная мышечная гипотония. **Глазодвигательные расстройства проявляются косоглазием**, **расстройством координации движений глазных яблок**, **нистагмом**. Со временем клиническая картина стабилизируется, больной в какой-то степени адаптируется к имеющимся дефектам. Интеллект сохранный.

29.10. НАСЛЕДСТВЕННАЯ ОПТИЧЕСКАЯ НЕВРОПАТИЯ (БОЛЕЗНЬ ЛЕБЕРА)

Болезнь наследуется по аутосомно-рецессивному сцепленному с X-хромосомой типу. Описал ее в 1871 г. немецкий офтальмолог Th. Leber (1840–1917). Проявляется преимущественно у мужчин в возрасте 20–30 лет быстро нарастающим снижением остроты зрения обоих глаз. При этом начало зрительных расстройств одного и другого глаза возможно с интервалом до 6 мес. Обследование больного обычно выявляет признаки ретробульбарного неврита. В дебюте процесса обычно возникает центральная скотома на цвета, а затем и на белый свет. При офтальмоскопии сначала появляется легкая гиперемия дисков зри-

тельных нервов, через 1–2 нед бледнеют их височные половины. В дальнейшем за 3–4 нед побледнение дисков распространяется на всю их площадь. На этом фоне зрение ухудшается, становится крайне низким, меньше 0,05, а в 7% случаев — достигает полной слепоты. Заболевание нередко сопровождается мигренозными пароксизмами, головокружением, иногда эпилептическими приступами.

Гистологические исследования выявляют дегенерацию ганглиозных клеток сетчатки и нейронов латеральных колленчатых тел в зрительном нерве и в других отделах зрительного пути, в частности в зрительной лучистости — демиелинизацию нервных волокон и их атрофию.

29.11. ДЕТСКИЙ ТАПЕТОРЕТИНАЛЬНЫЙ АМАВРОЗ ЛЕБЕРА (ВРОЖДЕННАЯ АМБЛИОПИЯ)

Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Описал его в 1896 г. Th. Leber. Сразу же после рождения или несколько позже (в возрасте до 3 лет) значительно **снижается способность к темновой адаптации**, а затем проявляется и снижение остроты зрения, которое может привести к слепоте. При офтальмоскопии выявляются **признаки первичной атрофии дисков зрительных нервов, пигментной ретинопатии, хориоретинальной атрофии**. Постепенное **угасание электроретинограммы**. **Картина глазного дна при этом вариабельна**. Возможны ее варианты:

- диффузные мелкие очажки пигментации (**пигментная «пыль»**);
- **симптом «соль с перцем»** — рассеянные по периферии сетчатки пигментные и белые очажки;
- типичная **периферическая пигментная дистрофия сетчатки с костными тельцами, сужение сосудов сетчатки и склерозирование хориоидеи**;
- в заднем полюсе глаза **склероз хориоидеи**.

При этом заболевании часто выявляются **миопия, астигматизм, сходящееся косоглазие, нистагм, глубокое расположение глаз в глазницах**. Возможны отставание в развитии интеллектуальных функций, судорожные пароксизмы.

29.12. СИНДРОМ ВОЛЬФРАМА

Относится к митохондриальным заболеваниям. В первое десятилетие жизни проявляется сочетанием **несахарного и СД**. Во втором — присоединяются **снижение зрения и атрофия зрительных нервов**, а также двусторонняя **нейросенсорная тугоухость**. В дальнейшем эти проявления болезни прогрессируют, однако до слепоты и глухоты обычно дело не доходит. Возможны **птоз верхних век, наружная офтальмоплегия, нистагм, anosmia, тремор, эпилептические припадки, эндокринопатия, вегетативные и психические расстройства**. Основа заболевания — нейродегенеративный процесс. Диагноз

устанавливают на основании клинической картины и ДНК-диагностики.

29.13. ПРОГРЕССИРУЮЩИЙ НАДЪЯДЕРНЫЙ ПАРАЛИЧ СТИЛЛА–РИЧАРДСОНА–ОЛЬШЕВСКОГО

Прогрессирующий надъядерный паралич, или болезнь Стилла–Ричардсона–Ольшевского, представляет собой **спорадическое нейродегенеративное заболевание** с преимущественным вовлечением **подкорковых и стволовых структур**. Описали прогрессирующий надъядерный паралич в 1963–64 гг. канадские неврологи С. Steele и J.C. Richardson и морфолог J. Olszewski.

Его клиническая картина проявляется сочетанием быстро прогрессирующего акинетико-ригидного синдрома с постуральной неустойчивостью, глазодвигательными нарушениями в форме офтальмопареза, главным образом в виде нарушения движений глаз в вертикальной плоскости (вверх-вниз), псевдобульбарным параличом, деменцией подкорково-лобного типа.

На основании экспериментальных данных признается, что основой заболевания является **селективная гибель отдельных групп нейронов и глиальных клеток** в различных областях мозга, причины которой пока не уточнены. В патогенезе глазодвигательных нарушений решающую роль играет дегенерация рострального отдела покрышки среднего мозга, где расположены нейронные структуры, контролирующие движения глаз в вертикальном направлении, в частности, парные интерстициальные ядра Кахаля и ядра Даркшевича. При этом интерстициальные ядра Кахаля участвуют в регуляции быстрых (саккадических) вертикальных движений взора. Предполагается также, что медиальная часть этого ядра содержит нейроны, регулирующие перемещения взора вверх, а латеральные — вниз. Наблюдаемое при прогрессирующем надъядерном параличе нарушение координации взора с движениями головы объясняется поражением глубоких слоев верхних холмиков четверохолмия.

Нарушение следящих движений глаз (взора) в горизонтальной плоскости, возникающее позже вертикальных его движений, обычно связывают с дегенерацией дорсолатеральных ядер ретикулярной формации моста и зубчатых ядер мозжечка. Поражение ретикулярной формации нижней части моста нарушает связи лобного центра взора (поле 8 по Бродману) и ядер четверохолмия с мозжечком, что также способствует нарушению горизонтальных саккадических движений взора.

В поздней стадии прогрессирующего надъядерного паралича дегенерация глазодвигательных ядер ведет к трансформации надъядерной офтальмоплегии в ядерную, а дегенерация мостового центра взора и расположенных рядом ядер отводящих нервов может обусловить парез взора в горизонтальной плоскости.

Глазодвигательные расстройства, таким образом, представляют основной, облигатный компонент клинической картины прогрессирующего надъядерно-

го паралича. Субъективно они могут проявляться нечеткостью зрения и диплопией. При этом двоение обычно характеризуется двухконтурностью видимых предметов, а не полным раздвоением их изображения. Оно может быть объяснено не расстройством содружественных движений глаз, а нарушением их конвергенции и неустойчивой фиксацией взора. Возможно, что определенное негативное влияние на состояние зрения оказывает сухость глаз, возникающая при нарушении парасимпатической иннервации слезных желез.

Особенно большое **диагностическое** значение имеет **нарастающее ограничение амплитуды содружественных движений глаз** — парез, а затем и паралич взора, проявляющийся офтальмоплегией, обычно наступающей при вовлечении в процесс ядер глазодвигательных и отводящих нервов. Паралич взора нередко возникает спустя 2–4 года после начала болезни, что может создавать некоторые сложности при ранней диагностике.

Однако в процессе целенаправленного нейроофтальмологического обследования больного с развивающимся прогрессирующим надъядерным параличом Стила–Ричардсона–Ольшевского некоторые глазодвигательные нарушения могут быть выявлены до возникновения пареза или паралича взора:

- замедленность и уменьшение амплитуды вертикальных саккадических движений и нарушение плавности вертикальных следящих движений, особенно направленных вниз; выраженное замедление погашения вестибулоокулярного рефлекса;
- замедление быстрой фазы или отсутствие оптикокинетического нистагма в вертикальной плоскости;
- отсутствие погашения вестибулоокулярного рефлекса.

В связи с гипометрией саккад при переводе взора с одной точки глаза на другую совершают одно или несколько дополнительных движений. При наблюдении за следящими движениями взора у больного с прогрессирующим надъядерным параличом уже на ранней стадии болезни можно заметить их прерывистость.

Вестибулоокулярный рефлекс в норме способствует фиксации взора при поворотах головы. У человека, находящегося в ясном сознании, при произвольной фиксации взора он подавляется, а при угнетении сознания он «растормаживается» и при этом возникает феномен «кукольных глаз». При прогрессирующем надъядерном параличе способность подавлять вестибулоокулярный рефлекс нарушается, как в вертикальной, так и в горизонтальной плоскости. При вызывании оптикокинетического нистагма с помощью вращающегося в вертикальной плоскости полосатого барабана быстрая фаза нистагма оказывается замедленной или же нистагм вызвать не удается.

У значительной части больных прогрессирующим надъядерным параличом уже на ранней стадии заболевания нарушается **фиксация взора**. Так, если больной пытается фиксировать взор на отдаленной точке, то можно заметить (а при электроокулографии и записать) внезапные быстрые скачкообразные

подергивания глазных яблок от точки фиксации и обратно в пределах 1–5° (**дисфиксационные саккады**). При этом движения глаз (в отличие от нистагма) в обе стороны происходят с одинаковой скоростью. **У некоторых больных с прогрессирующим надъядерным параличом выявление спонтанного нистагма нередко сочетается с нарушением конвергенции глазных яблок.**

С появлением пареза и тем более паралича вертикального взора диагностика заболевания упрощается. Парез взора обычно констатируют, если произвольные движения глазных яблок происходят в диапазоне менее 15°. При этом надо иметь в виду, что степень ограничения взора может быть в определенных пределах изменчивой. Субъективно парез взора в вертикальной плоскости больной обычно замечает при спуске по лестнице, при приеме пищи, при вождении автомобиля и в некоторых других ситуациях. Особенно специфичен при прогрессирующем надъядерном параличе парез взора вниз. Парез взора вверх при этом заболевании возникает позже, к тому же он нередко встречается при некоторых других заболеваниях, в частности при болезни Паркинсона и оливопонтocerebellарной атрофии.

Ограничения взора при прогрессирующем надъядерном параличе сначала не распространяются на рефлекторные движения глаз, которые можно наблюдать, в частности, при проверке окулоцефалического рефлекса. При этом на надъядерный характер паралича взора указывает сохранность вплоть до поздней стадии заболевания симптома Белла (отведение глазных яблок вверх при опускании верхних век).

У части больных с прогрессирующим надъядерным параличом выявляются признаки межъядерной офтальмоплегии, обусловленные вторичной дегенерацией волокон медиального продольного пучка.

В поздней стадии прогрессирующего надъядерного паралича возникает утрата рефлекторных движений глаз сначала в вертикальной, а затем и в горизонтальной плоскости. **В результате развивается тотальная офтальмоплегия**, наличие которой указывает на вовлечение в патологический процесс ядер глазодвигательных и отводящих нервов.

При прогрессирующем надъядерном параличе происходит уменьшение частоты мигательных движений. Если в норме частота их 15–25 в минуту, а при болезни Паркинсона она может быть замедлена до 5–10 в минуту, то у больных прогрессирующим надъядерным параличом число мигательных движений оказывается меньше 5 в минуту. Приблизительно у $\frac{1}{3}$ больных временами наблюдается блефароспазм. Кроме того, при выраженном парезе взора вверх обычно возникает своеобразная преходящая апраксия открывания глаз. Она проявляется тем, что больной временами теряет способность поднять верхние веки, несмотря на отсутствие паралича мышц, обеспечивающих это движение. В таких случаях происходит своеобразное локальное застывание века в связи с активным торможением поднимающей его мышцы. Реже встречается апраксия открывания глаз в сочетании с апраксией их закрывания. Следствием апраксии закрывания глаз и при этом замедления мигательных реакций может быть сухость глаза, ведущая к развитию блефарита,

кератита, а вместе с ними — реактивного слезотечения, светобоязни, боли.

При вовлечении в патологический процесс нейронов претектальной области, которые в норме тормозят симпатические влияния на гладкую мышцу Мюллера, нередко возникает характерная для прогрессирующего надъядерного паралича **ретракция века — появление полосы склеры между краем верхнего века и радужкой**.

Особого внимания заслуживает наблюдаемое при прогрессирующем надъядерном параличе нарушение зрительного внимания, затрудняющее зрительное восприятие даже при относительной сохранности глазодвигательных функций. В настоящее время принято считать, что нарушение зрительного внимания связано с поражением верхних холмиков четверохолмия. В результате расстройства функций верхних холмиков у больных нарушается способность к правильной ориентации взора. В связи с этим изображение интересующего предмета не попадает в область желтого пятна сетчатки, что может быть причиной жалобы на плохое зрение. Вследствие нарушения зрительного внимания больные испытывают трудности при выполнении активных действий под контролем зрения. Это особенно значимо при необходимости фиксации взора, направленного вниз, что, к примеру, необходимо при спуске с лестницы, при приеме пищи, при чтении и т.п. Обычно нарушено также переключение зрительного внимания с одного предмета на другой, особенно если они расположены по одной вертикали. В таких случаях при слежении взором за перемещающимся предметом больной часто его «теряет». При этом парез взора может еще отсутствовать.

Нередко уже на ранней стадии болезни выявляется расстройство спонтанной зрительной ориентации. При этом больной не реагирует перемещением взора на попадающий в периферический отдел его поля зрения движущийся предмет, теряет способность к правильной ориентировке взгляда. В таких случаях можно, в частности, обратить внимание на то, что

взор больного в процессе разговора с ним обычно оказывается направленным мимо собеседника. Чтобы сохранить наблюдаемый предмет в поле зрения в случае его движения, больной обычно в таких случаях перемещению взора предпочитает поворот головы, изменение положения туловища.

Иногда у отдельных больных могут наблюдаться обратные явления: вследствие выпадения тормозного влияния со стороны коры лобных долей мозга возникает растормаживание ориентировочных реакций. Тогда больной не в состоянии фиксировать взор и подавлять избыточные рефлекторные саккады. В связи с этим его взор отвлекается на любой предмет, попадающий в периферические отделы полей зрения.

Некоторые клиничко-патоморфологические корреляции нейроофтальмологических признаков при прогрессирующем надъядерном параличе представлены в табл. 29.1.

При диагностике прогрессирующего надъядерного паралича I. Litvan (1996) считает:

- **облигатными признаками:** начало заболевания в возрасте старше 40 лет, прогрессирующее течение, **парез взора в вертикальной плоскости (вниз и вверх)**, развитие выраженной постуральной неустойчивости с частыми падениями на первом году заболевания;
- **подтверждающими признаками:** симметричные акинезии или ригидность, более выраженные в проксимальных отделах конечностей; патологическую установку шеи (ретроколлис); отсутствие эффекта или минимальную эффективность лечения имеющихся проявлений паркинсонического синдрома препаратами леводопы; раннее развитие дисфагии и дизартрии; раннее проявление нейропсихологических нарушений, в том числе двух и более из следующих признаков: апатия, расстройства абстрактное мышление, снижение речевой активности, эхопраксия, полевое поведение, клинические проявления лобного синдрома.

Таблица 29.1. Клиничко-морфологическая корреляция нейроофтальмологических признаков при прогрессирующем надъядерном параличе (Golbe L.I., 1988; Левин О.С., 2002)

Глазодвигательные нарушения	Анатомическая структура
Нарушения вертикальных движений: • саккадических • следящих	Ростральное интерстициальное ядро медиального продольного пучка, ядро Даркшевича, верхние холмы четверохолмия Интерстициальное ядро Кахаля, зубчатые ядра мозжечка
Нарушения горизонтальных движений: • саккадических • произвольных	Ядра моста Парамедианная ретикулярная формация моста (мостовой центр взора)
Нарушение произвольных саккад	Лобные центры взора
Нарушение зрачковой иннервации	Ядра Якубовича–Эдингера–Вестфала
Межъядерная офтальмоплегия	Медиальный продольный пучок