

М.М. Одинак, И.В. Литвиненко, А.Ю. Емелин,  
М.Ю. Прокудин, В.Ю. Лобзин, Я.Б. Скиба

## Паренхиматозная кортикальная мозжечковая атрофия: обсуждение клинического наблюдения

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

**Резюме.** Представлен анализ клинического случая паренхиматозной кортикальной мозжечковой атрофии у 45-летнего мужчины. Проведен литературный обзор с освещением клинического полиморфизма, морфологических особенностей и генетических аспектов данного заболевания. Обобщены взгляды на место поздней кортикальной мозжечковой атрофии среди других нейродегенеративных заболеваний. Установлено что, паренхиматозной кортикальной мозжечковой атрофии присущ выраженный клинический полиморфизм с отсутствием патогномоничных симптомов. Выраженный нистагм является частым симптомом паренхиматозной кортикальной мозжечковой атрофии, однако его значимость при данной патологии дискуссионна. Морфологические изменения при паренхиматозной кортикальной мозжечковой атрофии не являются уникальными и патогномоничными: они имеют определенное сходство с таковыми при оливопонтocerebellарной атрофии, а также с некоторыми симптоматическими формами атрофии мозжечка. Вовлечение в ряде случаев спинного мозга и ядер мозжечка и положительные результаты генетического исследования, отмечаемые в 19% случаев среди спорадических форм, требуют разграничения с наследственными формами атаксии.

**Ключевые слова:** мозжечковая атрофия, нейродегенеративные заболевания, паренхиматозная кортикальная мозжечковая атрофия, оливопонтocerebellарная атрофия, динамическая мозжечковая атаксия, симптоматическая мозжечковая атрофия, наследственная атаксия.

**Введение.** Спорадические мозжечковые атрофии с поздним началом характеризуются медленно прогрессирующим расстройством походки, атаксией конечностей, дизартрией, нистагмом, и разнообразными признаками пирамидного синдрома, чувствительными и бульбарными расстройствами, нарушением функции тазовых органов, деменцией и хореей [14]. Они принадлежат к группе недостаточно изученных и еще окончательно не систематизированных форм нейродегенеративных заболеваний. На основании особенностей клинической картины и локализации патоморфологического процесса выделяют две формы заболевания: оливо-понтocerebellарная атрофия (ОПЦА), которая чаще рассматривается в разделе мультисистемных дистрофий, и паренхиматозная кортикальная мозжечковая атрофия (ПКМА) [6, 11]. Сложности при проведении дифференциальной диагностики между вышеуказанными вариантами возникают в связи с отсутствием четкой клинико-патоморфологической классификации, наличием значительного клинического и патоморфологического полиморфизма [5, 11], обилием переходных форм, а также обнаружением типичных генетических дефектов при спорадических формах мозжечковой атаксии [7].

**Цель исследования.** Определить основные клинические, нейровизуализационные и морфологические характеристики паренхиматозной кортикальной мозжечковой атрофии.

**Материалы и методы.** В качестве примера приводим собственное клиническое наблюдение. Мужчина 45 лет, правша, рабочий котельной, наблюдается

в клинике нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в течение 6 месяцев. При поступлении предъявлял жалобы на шаткость при ходьбе, нечеткость речи.

**Результаты и их обсуждение.** Первые признаки заболевания появились около 7 лет назад, когда впервые отметил неустойчивость при ходьбе («хожу как будто пьяный»). В течение последующих четырех лет отмечал постепенное, незначительное усиление выраженности расстройства походки; за медицинской помощью не обращался. Спустя пять лет от начала заболевания появилось нарушение речи в виде нечеткости и прерывистости при произношении фраз, дрожание в руках при выполнении целенаправленной деятельности, особенно тонких манипуляций, усиливающееся при приближении к цели. В течение последующих двух лет отмечал постепенное усиление выраженности расстройств ходьбы и речи и связанные с ними трудности в процессе профессиональной деятельности, что и послужило причиной обращения в клинику. Пациент в течение 5 лет страдает артериальной гипертензией 2 степени, регулярно принимает антигипертензивные препараты. Наследственность по неврологической и психиатрической патологии не отягощена. Пациент не курит, периодически употребляет умеренное количество алкоголя.

При осмотре в неврологическом статусе отмечался выраженный, крупноразмашистый, горизонтальный нистагм при взгляде в стороны, а также менее выраженный вертикальный нистагм при взгляде вверх и вниз. Умеренно выраженная дизартрия с элементами скандированной речи. Черепные нервы без патологии. Мышечный тонус

незначительно снижен, больше в правых конечностях, положительный симптом Оршанского справа. Парезов нет. Сухожильные рефлексы в руках обычной живости, в ногах повышены,  $D \geq S$ , маятникообразный коленный рефлекс Русецкого справа. Патологических кистевых рефлексов не определяется. Патологический стопный рефлекс Чеддока справа. Чувствительных расстройств не предьявлял. Координаторные пробы (пальце-молоточковую, пальце-пальцевую, пальце-носовую, пяточно-коленную) выполняет с интенцией, дисметрией и мимопаданием с обеих сторон, значительно более выраженной в нижних конечностях. Почерк неровный, написание всех букв в виде прописных. Пробы на мозжечковую асинергию (Бабинского в положении лежа, Бабинского в положении стоя, Ожеховского, Стюарта-Холмса) отрицательные. В позе Ромберга неустойчив; походка с широко расставленными ногами и балансирующими движениями руками, затруднения при поворотах («заносит» в стороны). Ходьба по прямой линии невозможна. При проведении нейропсихологического исследования когнитивного дефекта выявлено не было (MMSE – 30, FAB – 16, методика рисования часов – 10 баллов, пяти слов – 9 баллов).

Общеклинический и биохимический анализы крови – без патологии. При выполнении люмбальной пункции получен прозрачный ликвор, вытекавший под давлением 120 мм вод. ст.; пробы на проходимость ликворных путей отрицательные. При микроскопическом исследовании спинномозговой жидкости патологии не выявлено. Осмотр офтальмолога выявил гипертоническую ангиопатию сетчатки.

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга от 11.10.2012 г. определялась атрофия полушарий и червя мозжечка (рис. а), киста полюса левой височной доли (рис. б), множественные мелкоочаговые субкортикальные очаги предположительно сосудистого генеза [2] (рис. в), умеренно выраженная атрофия коры головного мозга с развитием смешанной гидроцефалии (рис. г). На МРТ шейного отдела позвоночника от 18.10.2012 г. патологии не обнаружено.

Таким образом, основным проявлением заболевания явилось наличие относительно изолированного, медленно прогрессирующего мозжечкового синдрома. Его особенностями являются большая выраженность динамической атаксии в сравнении со статической,

большая выраженность динамической дискоординации в нижних конечностях и сочетание с умеренно выраженной дизартрией и элементами скандированной речи. На основании характерной клинической картины, данных МРТ был выставлен диагноз: паренхиматозная кортикальная мозжечковая атрофия.

Несмотря на наличие достаточно четко очерченного клинического ядра, для ПКМА присущ определенный клинический полиморфизм, значительно затрудняющий проведение дифференциальной диагностики. Сотрудник Императорской медико-хирургической академии П. Успенский [3], в своем диссертационном исследовании, на основании обзора литературы и результатов собственных наблюдений, указывал на возможность развития медленно прогрессирующей дискоординации движений при повреждении различных отделов головного мозга: мозжечка, варолиева моста, а также диффузного повреждения в рамках «прогрессивного паралича умалишенных». Впервые исследовавшие «чистую» мозжечковую атрофию P. Marie, C. Foix и T. Alajouanine [16] описали четырех пациентов с выраженной туловищной атаксией при сохраненной координации верхних конечностей в сочетании с умеренным нарушением речи по типу дизартрии при отсутствии когнитивных нарушений. Важной особенностью клинической картины этих случаев было относительно позднее начало заболевания (40–78 лет), что послужило поводом к возникновению длительное время существовавшего названия данного заболевания как «поздняя кортикальная мозжечковая атрофия Мари-Фуа-Алажуанина». В дальнейшем, в связи с наличием случаев относительно раннего дебюта, данный термин был заменен на ПКМА [4], однако в зарубежной литературе предыдущее название окончательно не вышло из употребления [11]. Последующими исследованиями было показано, что возраст появления первых симптомов является важным диагностическим критерием: при ПКМА отмечается более поздний дебют в сравнении с ОПЦА [13].

В настоящее время нет четких данных о встречаемости отдельных симптомов и их диагностической значимости при ПКМА. В своем исследовании A. Harding [13] сравнивает клиническую характеристику больных ПКМА, описанную P. Marie et al [16], и данными собственных наблюдений. P. Marie et al. [16], анализируя результаты собственных наблюдений, указывали на редкую встре-

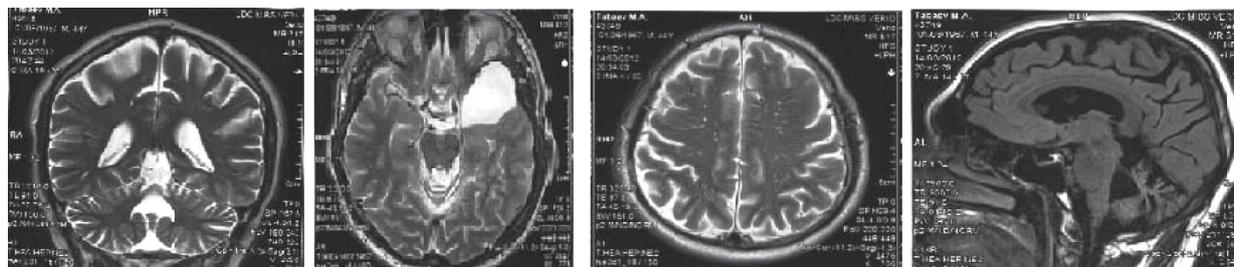


Рис. МРТ головного мозга, T2-взвешенное изображение: а – атрофия червя и полушарий мозжечка; б – киста полюса левой височной доли; в – множественные субкортикальные мелкоочаговые изменения вещества головного мозга предположительно сосудистого генеза; г – атрофия коры головного мозга, нормальные размеры моста, среднего мозга, олив продолговатого мозга на фоне атрофии коры и червя мозжечка

чаемость нистагма, относительную сохранность речи и снижение коленных рефлексов. А. Harding [13] обнаружила, что данные симптомы не были специфичны только для ПКМА и не могут служить достоверными критериями при проведении дифференциальной диагностики, а нистагм был отмечен у половины больных синдромом Мари-Фуа-Алажуанина. По данным А. Harding, у больных ПКМА в сравнении с больными с ОПЦА статистически значимо было наличие в клинической картине чувствительных расстройств, не описываемое Р. Marie et al. даже у пациентов с обнаруженной по результатам вскрытия дегенерацией оливы.

За более чем полувековую историю изучения спорадических форм мозжечковой атрофии, в литературе описываются единичные клинические случаи с более широким спектром клинических проявлений в рамках ПКМА. S.H. Fox et al. [11] наблюдали пациента с ПКМА в сочетании с хореей и деменцией несосудистого генеза, имевшего типичные нейровизуализационные и патоморфологические характеристики «чистой» мозжечковой атрофии. В своем исследовании А. Harding [13] также обнаружила два случая сочетания ПКМА с хореей и деменцией, однако патоморфологические изменения автором не были подвергнуты оценке. При наличии нетипичных симптомов клиническая картина ПКМА в 29% случаев может удовлетворять критериям «клинически возможной» мультисистемной атрофии [7]. Считается, что среди вариантов спорадических форм мозжечковых дегенераций ОПЦА обладает более быстрым темпом прогрессирования и соответственно меньшей продолжительностью заболевания в сравнении с ПКМА, однако А. Harding [13] была продемонстрирована схожесть длительности вышеуказанных заболеваний. Автор, противопоставляя клиническую картину ОПЦА и ПКМА наследственным дегенерациям, показала, что атрофия зрительного нерва, офтальмоплегия и дегенерация сетчатки являются ключевыми клиническими различиями, встречающимися исключительно при семейных формах атаксии.

Безусловно, важным моментом является схожесть клинической картины ПКМА с симптоматическими вариантами мозжечковой атрофии. Провоцирующими факторами, способными приводить к повреждению мозжечка, в настоящее время рассматриваются злоупотребление алкоголем, паранеопластический процесс, интоксикация антиконвульсантами, гипотиреоз, в то время как роль  $V_{12}$ -дефицитной анемии и нефропатии в развитии данной патологии остается предметом дискуссии. Для симптоматических форм более типично подострое развитие мозжечкового синдрома, а также сочетание с наличием признаков поражения других отделов головного мозга, других органов и систем организма.

Основные морфологические изменения при ПКМА затрагивают, главным образом, «древний» мозжечок, оказываясь наиболее выраженными в верхней части червя и прилежащих участках коры [6]. Р. Marie et al. [16], при исследовании секционного материала четырех умерших с ПКМА, обнаружили значительную атрофию червя при меньшей выраженности атрофии

полушарий мозжечка, обращая внимание на истончение оливы при нормальных размерах моста. В настоящее время считается, что дегенерация оливы носит закономерный вторичный характер по отношению к мозжечку при ПКМА, в отличие от ОПЦА, при которой данные структуры вовлекаются первично [13].

Вопреки представлению о стереотипности патоморфологических изменений при ПКМА, в недавних исследованиях был показан определенный полиморфизм данной патологии, указывая на зависимость локализации дегенерации оливы от патологических изменений в мозжечке. Yokota O. et al. [18] описывают два паттерна патологических изменений: истончение вентральной части оливы в сочетании с поражением полушарий мозжечка, и истончение дорсальной части оливы при поражении червя. Кроме того, в исследовании была проведена клиничко-патологическая корреляция у одного больного: при отсутствии поражений оливы выраженность клинических проявлений была меньшей и заболевание имело меньшую длительность в сравнении с пациентами, имевшими поражение оливы. При ПКМА редко наблюдается поражение спинного мозга и глубоких ядер мозжечка [6], в то время как при ОПЦА еще J. Dejerine et A. Thomas [9] описывали сочетание поражения зубчатого ядра, моста и дегенеративных изменений мозжечка.

Морфологически дегенерация связывается с гибелью клеток Пуркинье, гранулярных клеток и разрастанием волокнистой глии. Отмечается, что потеря гранулярных клеток мозжечка наступает только при выраженном снижении клеток Пуркинье [17].

Таким образом, патологические изменения при ПКМА не являются уникальными и патогномоничными. Они имеют определенное сходство с таковыми при ОПЦА, а также с наследственными формами заболевания и некоторыми симптоматическими формами атрофии мозжечка [12]. При алкогольной атрофии описывается вовлечение червя вне зависимости от выраженности клинической картины, в то время как поражение полушарий мозжечка отмечается лишь при значительных мозжечковых нарушениях [8]. Стоит заметить, что не все симптоматические формы мозжечковой атрофии имеют схожую патологическую картину: диффузный характер специфичен для паранеопластической атрофии при развитии подострого энцефаломиелита у онкологических больных [10].

Учитывая возможный генетический характер некоторых случаев ПКМА, интересными выглядят данные, указывающие на хронологическую диссоциацию между клинической картиной и патоморфологическими изменениями. В исследовании S.H. Fox et al. [11] было показано, что при болезнях с тринуклеотидными повторениями клинические проявления дисфункция клеток могут наблюдаться прежде их гибели, обнаруживаемой морфологически.

Использование методик нейровизуализации имеет большую диагностическую ценность и позволяет прижизненно выявлять комбинированную атрофию червя и полушарий мозжечка [1, 4]. При сравнении результатов МРТ у больных с ОПЦА и ПКМА описываются опре-

деленные различия в локализации атрофии мозжечка: верхние поверхности червя были более атрофичны, чем нижние при обеих формах дегенераций, но при ОПЦА атрофия на верхней поверхности доминировала в задней доле включая скат червя мозжечка, в противоположность преобладания в передней доле при ПКМА [15]. По данным компьютерной томографии у некоторых больных с ПКМА описывается сочетание атрофии мозжечка и атрофии полушарий мозга.

Клинические особенности описанного случая включают наличие большей выраженности динамической мозжечковой атаксии в сравнении со статической, что не является типичным для ПКМА, однако преобладание динамической инкоординации в ногах является типичным признаком заболевания. Кроме того, важным клиническим симптомом был выраженный нистагм, значимость которого при данной патологии остается дискуссионной.

**Заключение.** Описанный нами случай указывает на определенные трудности диагностики ПКМА ввиду клинического многообразия симптомов, важность использования нейровизуализации для прижизненного определения характера и локализации патологического процесса и необходимость дифференциальной диагностики прежде всего с другой формой спорадической мозжечковой атрофии – ОПЦА. Кроме того, вовлечение в ряде случаев спинного мозга и ядер мозжечка и положительные результаты генетического исследования, отмечаемые в 19% случаев среди спорадических форм [5], требуют разграничения с наследственными формами атаксии. Выявление факторов, способных провоцировать развитие изолированной мозжечковой атрофии, необходимо для исключения симптоматических форм.

#### Литература

1. Воронков, Л.В. Возможности воксель-базированной морфометрии в диагностике неопухолевых заболеваний головного мозга / Л.В. Воронков [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2012. – № 1 (37). – С. 203–207.
2. Хмелин, А.Ю. Структурная нейровизуализация в дифференциальной диагностике сосудистых когнитивных нарушений / А.Ю. Емелин // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2010. – № 3 (31). – С. 97–102.
3. Успенский, П.И. Ataxie locomotrice progressive. Прогрессивное уничтожение координации движений / П.И. Успенский. – СПб.: Б.и., 1866. – 60 с.
4. Шток, В.Н., Экстрапирамидные расстройства: руководство по диагностике и лечению / В.Н. Шток, И.А. Иванова-Смоленска, О.С. Левин. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 608 с.
5. Шутов, А.А. Поздняя мозжечковая атрофия типа Мари-Фуа-Алажуанина / А.А. Шутов [и др.] // Врачебное дело. – 1986. – № 7. – С. 100–101.
6. Яхно, Н.Н. Болезни нервной системы: руководство для врачей в 2-х томах / Н.Н. Яхно, Д.П. Штульман. – М.: Медицина, 2001. – 743 с.
7. Abele, M. The aetiology of sporadic adult-onset ataxia / M. Abele [и др.] // Brain. – 2002. – № 125. – С. 961–968.
8. Alajouanine, T. On 6 cases of cerebellar atrophy of the late cortical type (Pierre-Maire-Foix-Alajouanine) observed in chronic alcoholics / T. Alajouanine [и др.] // Revue neurologique. – 1959. – № 100. – С. 411–429.
9. Dejerine, J. L'atrophie olivo-pontocerebelleuse / J. Dejerine [и др.] // Nouv. icon. salpetriere. – 1900. – № 13. – С. 330–370.
10. Escourolle, R. Cerebellar atrophies / R. Escourolle [и др.] // Rev. neurol (Paris). – 1982. – № 138(12). – С. 953–965.
11. Fox, S.H. Pure cerebello-olivary degeneration of Marie, Foix, and Alajouanine presenting with progressive cerebellar ataxia, cognitive decline, and chorea / S.H. Fox [и др.] // Movements disorders. – 2003. – 18(12). – С. 1550–1554.
12. Greenfield, J.D. The spino-cerebellar Degenerations / J.D. Greenfield. – Blackwell.: Oxford, 1954. – 425 с.
13. Harding, A.E. «Idiopathic» late onset cerebellar ataxia. A clinical and genetic study of 36 cases / A.E. Harding // Journal of neurological sciences. – 1981. – № 51 (2). – С. 259–271.
14. Harding, A.E. The hereditary ataxias and related disorders / A.E. Harding. – Edinburgh: Churchill livingstone, 1984. – 320 с.
15. Kojima, S. Magnetic resonance imaging in spinocerebellar degeneration / S. Kojima [и др.] // No To Shinkei. – 1988. – № 40 (2). – С. 187–193.
16. Marie, P. De l'atrophie cerebelleuse tardive a predominance corticale / P. Marie [и др.] // Revue neurologique (Paris). – 1922. – С. 849–885, 1082–1111.
17. Ota, S. Distribution of cerebello-olivary degeneration in idiopathic late cortical cerebellar atrophy: clinicopathological study of four autopsy cases / S. Ota [и др.] // Neuropathology. – 2008. – № 28. – С. 43–50.
18. Yokota, O. Alcoholic cerebellar degeneration: a clinicopathological study of six Japanese autopsy cases and proposed potential progression pattern in the cerebellar lesion / O. Yokota [и др.] // Neuropathology. – 2007. – № 27 (2). – С. 99–113.

M.M. Odinak, I.V. Litvinenko, A.Yu. Emelin, M.Yu. Prokudin, V.Yu. Lobzin, Ya.B. Skiba

#### Parenchymal cortical cerebellar atrophy: discussion on clinical observation

**Abstract.** We demonstrated the analysis of the clinical case of parenchymal cortical cerebellar atrophy in 45-year-old man. We conducted literature review of clinical polymorphism, morphological features and genetic aspects of disease. The views of the place of late cortical cerebellar atrophy among other neurodegenerative diseases were summarized. We also have summarized the views on place of the parenchymal cortical cerebellar atrophy among other neurodegenerative diseases.

Neurologic examination characterized by clinical polymorphism with the absence of pathognomonic symptoms. Pronounced nystagmus is a common symptom of cerebellar atrophy, but its significance is debated. Morphological changes are not unique and pathognomonic: they have similarities to those of olivocerebellar degeneration, as well as some forms of symptomatic cerebellar atrophy. In few studies authors described involvement of spinal cord and cerebellar nucleus, which require the necessity of differentiation with hereditary ataxia.

**Key words:** cerebellar atrophy, neurodegenerative diseases, parenchymal cortical cerebellar atrophy, olivopontocerebellar atrophy, symptomatic cerebellar atrophy, dynamic cerebellar ataxia, hereditary atrophy.

Контактный телефон: 8-965-753-85-53; e-mail: yaver-99@mail.ru