

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения России

Кафедра нервных болезней с курсом ПО
Зав. кафедрой:
д.м.н, профессор Прокопенко С.В.

Реферат
на тему: «Болезнь Гентингтона»

Выполнил:
ординатор 1 года обучения
кафедры нервных болезней с курсом ПО
специальности 31.08.42 Неврология
Чмыхало С.В.

Красноярск, 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
Определение.....	4
Этиология и патогенез.....	4
Клиническая картина.....	4
Диагностика заболевания	6
Лечение заболевания	6
Реабилитация пациентов	7
Выводы.....	9
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	10

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Гентингтона (БГ) – тяжелое нейродегенеративное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, проявляющееся чаще всего после 30 лет. Распространенность БГ в большинстве изученных популяций мира составляет приблизительно 5,5 случая на 100000 населения. Заболевание имеет неуклонно прогрессирующее течение и до сегодняшнего дня остается неизлечимым; смерть обычно наступает спустя 5–20 лет от момента манифестации первых симптомов [1].

Впервые заболевание было подробно описано в 1872 году американским врачом G. Huntington, который дал характеристику классической триады клинических признаков: двигательных, когнитивных и психических расстройств [3].

Клиническая картина БГ характеризуется сочетанием двигательных симптомов (хорея, дистония и др.), когнитивных и психопатологических нарушений [1].

Аутосомно-доминантный тип наследования означает, что лица обоего пола с одинаковой вероятностью могут носить мутацию БГ; БГ может передаваться как по мужской, так и по женской линии; каждый ребёнок в семье с родителем, являющимся гетерозиготным носителем мутации БГ, имеет 50 % риск унаследования мутации этого заболевания (в случае гомозиготного носительства мутации БГ последняя передастся каждому представителю потомства).

В настоящее время не существует одобренных методов, позволяющих излечить, замедлить или остановить прогрессирование БГ, однако должное симптоматическое лечение пациентов с этим заболеванием позволяет улучшить качество жизни как самих пациентов, так и ухаживающих за ними лиц и родственников [5].

Цель: познакомиться с болезнью Гентингтона, ее клиникой, диагностикой и лечением.

Задачи: изучить литературные источники на тему «Болезнь Гентингтона».

Определение

Болезнь Гентингтона (БГ) – тяжелое прогрессирующее аутосомно-доминантное нейродегенеративное заболевание, лечение которого остается симптоматическим. Клиническая картина БГ характеризуется сочетанием двигательных симптомов (хорея, дистония и др.), когнитивных и психопатологических нарушений.

Этиология и патогенез

Повреждение гена при болезни Гентингтона заключается в увеличении числа (экспансии) одних и тех же повторяющихся тринуклеотидных последовательностей «цитозин-аденин-гуанин (CAG) (в норме 6-35 повторов, у больных от 36 до 120 и более повторов). Удлиненный тринуклеотидный участок крайне нестабилен и при передаче мутации в следующее поколение число CAG-повторов, как правило, увеличивается, что определяет более раннее начало и более тяжелое течение заболевания в потомстве больного (феномен антиципации). Причем нестабильность мутантного гена значительно выше в случае его передачи потомству от больного отца («эффект отцовской передачи»), поэтому именно в потомстве больных мужчин чаще наблюдается «злокачественный» ювенильный акинетико-ригидный вариант болезни Гентингтона – форма Вестфаля [3].

Нейроморфологическая картина БГ включает атрофию подкорковых ядер (главным образом полосатого тела и бледного шара), а также гибель нейронов и атрофию коры больших полушарий с развитием наружной и внутренней гидроцефалии и снижением общей массы мозга. Наиболее специфичным гистологическим признаком является гибель шипиковых нейронов полосатого тела, что отмечается уже на самой ранней стадии болезни. Гибель нейронов и глиоз обнаруживаются также в бледном шаре, зрительном бугре, ретикулярной части черной субстанции, коре больших полушарий. В гибнущих нейронах выявляются характерные внутриядерные полиглутаминовые включения, отражающие молекулярный патогенез заболевания [1].

Клиническая картина

В зависимости от преобладания в клинической картине хореического гиперкинеза, акинетико-ригидного синдрома или психических нарушений, а также возраста манифестации заболевания выделяют 3 основные формы заболевания: классическую гиперкинетическую, акинетико-ригидную ювенильная (вариант Вестфаля) и психическую.

Гиперкинетическая форма является наиболее частой и типичной для данного заболевания. Симптомы манифестируют обычно на 4-5-м десятилетии жизни генерализованным хореическим гиперкинезом, эмоционально-личностными

расстройствами. Начало заболевания постепенное, нарастает суетливость, неусидчивость, излишнюю подвижность, рассеянность, излишнюю подвижность. Гиперкинез чаще начинается с области лица, напоминая произвольные двигательные автоматизмы (нахмуривание, открывание рта, высовывание языка, облизывание губ и др.). По мере развития болезни присоединяется гиперкинез в руках («играющие на пианино пальцы») с последующей его генерализацией, нарушением статики и походки. Походка становится неустойчивой, «танцующей», иногда замедленной, напряженной. Характерно нарастание выраженности гиперкинезов при волнении, интенсивной умственной деятельности, произвольных движениях и перемене положения тела.

Эмоционально-волевые нарушения при этом заболевании представлены депрессией, апатией, тенденцией к самоизоляции, нарушением эмоционального контроля с частыми вспышками раздражения и агрессии, навязчивыми и фобическими проявлениями. На поздней стадии на фоне нарастающей деменции могут наблюдаться аффективные, бредовые или галлюцинаторно-бредовые психозы, часто возникают недержание мочи и другие проявления вегетативной дисфункции.

При **классической гиперкинетической форме** болезни Гентингтона гиперкинезы достигают своего максимума через 5-10 лет после начала болезни, а затем либо сохраняются на прежнем уровне, либо уменьшаются по мере нарастания акинетико-ригидного синдрома, который является финалом заболевания. На этой стадии нередко отмечаются контрактуры, кахексия и тяжелые вегетативно-трофические расстройства. Летальный исход наступает через 15 (10-25) лет, чаще всего от пневмонии, развивающейся у больных с тяжелыми двигательными расстройствами, прикованных к постели. В случае позднего начала заболевания (после 60 лет) болезнь Гентингтона прогрессирует очень медленно и может проявляться хореей без деменции.

При **ювенильной форме Вестфали**, которая составляет около 10% всех случаев болезни Гентингтона, заболевание начинается до 20 лет и сопровождается особенно неблагоприятным течением. При этом оно чаще проявляется не хореей, а акинетико-ригидным синдромом с контрактурами, сопровождающимся быстро нарастающей деменцией с полной утратой приобретенных навыков, мозжечковой атаксией, пирамидным синдромом, миоклонией, дистонией, эпилептическими припадками. Хореический гиперкинез при этой форме выражен незначительно и нередко ограничивается лишь периоральной мускулатурой, языком и дистальными отделами рук или вообще отсутствует. Этот вариант заболевания чаще наблюдается при передаче мутантного гена от больного отца и приводит к летальному исходу в течение 8-10 лет.

Диагностика заболевания

БГ может быть диагностирована на основании семейного анамнеза или прогрессирующих двигательных нарушений. На данный момент есть возможность определять локализацию гена БГ при помощи высокоточного генетического тестирования образцов крови. Если повтор нуклеотида CAG 40 или больше, в таком случае тест является положительным.

Жалобы больного: испытывает ли он сам двигательное беспокойство, неусидчивость, неловкость при движениях, требующих тонкой координации и пр.

При осмотре: наличие различных вариантов двигательных расстройств: хорей (неритмичные, отрывистые, кажущиеся произвольными движения), атетоза (замедленные, извивающиеся, червеобразные движения), баллизма (резкие, размашистые движения, как правило, вовлекающие конечность целиком), дистонии (неритмичные медленные мышечные сокращения, часто приводящие к формированию патологической позы), миоклонуса (внезапные, отрывистые движения по типу «удара электрическим током»), паркинсонизма.

Лабораторная диагностика: Прямая ДНК-диагностика: CAG-повторов до 35 включительно: норма, субъект не является носителем мутации БГ; при этом, при наличии у субъекта от 27 до 35 CAG-повторов (нестабильное количество) существует вероятность увеличения их количества в следующем поколении более 35, что будет являться мутацией БГ; CAG-повторов 36 или выше: носительство мутации БГ [3,5].

Лечение заболевания

Лечение болезни Гентингтона исключительно симптоматическое. При **гиперкинетической форме** применяют антидофаминергические средства: галоперидол (1,5-3 мг/сут), тиаприд, стелазин и др. В тяжелых случаях их сочетают с клоназепамом (1-3 мг/сут). Однако все эти препараты нередко оказывают побочное действие, поэтому, проводя лечение, следует ориентироваться не на подавление гиперкинеза, а на улучшение функциональных возможностей и социальной адаптации больного.

В мире в настоящее время ведущую роль в лечении гиперкинеза при БГ играет тетрабеназин (в России зарегистрирован как препарат Нормокинезтин) – единственный препарат, одобренный FDA для лечения хорей при БГ, сходный по своим свойствам с атипичными нейролептиками и оказывающий действие путем истощения пула пресинаптического дофамина и других катехоламинов. Существенным преимуществом тетрабеназина перед другими нейролептиками является почти полное отсутствие риска поздней дискинезии.

Начальная доза тетрабеназина (Нормокинезтина) составляет 12,5 мг в сутки; увеличивать суточную дозу (которая разделяется на 2–3 приёма) рекомендуется на 12,5 мг с шагом в одну неделю до достижения оптимального клинического эффекта (максимальная суточная доза — 75 мг) [1,5].

При **акинетико-ригидной форме** используют препараты леводопы (мадопар, наком) в сочетании с амантадином, селегилином, но их эффект обычно незначителен. В то же время имеется ряд работ, посвященных применению ингибиторов NMDA-рецепторов в качестве стратегии, направленной на борьбу с глутаматопосредованной эксайтотоксичностью. Среди таких препаратов, дошедших до стадии клинических испытаний при БГ, можно назвать амантадин, ремацемид, рилузол, мемантин. Потенциальный нейропротекторный эффект этих препаратов может быть значимым для уменьшения прогрессирования нейродегенеративного процесса. Также для лечения БГ в последние годы предложен прилопидин, относящийся к классу стабилизаторов (модуляторов) дофаминергической передачи. Результаты двух многоцентровых исследований эффективности придопидина при БГ ожидаются с большим интересом. Также проводится несколько клинических исследований лаквинимода (препарата, зарегистрированного ранее для лечения рассеянного склероза) [1,2,5].

Реабилитация пациентов

Проводятся занятия с инструктором ЛФК, знакомым с актуальными подходами к нейрореабилитации при БГ.

Если у пациента наблюдается неконтролируемое снижение массы тела, рекомендуется проведение консультации диетолога для выявления корректируемых факторов, которые способствуют потере массы тела у конкретного пациента. Регулирование питания является одним из важнейших аспектов ведения пациентов с БГ. Употребляя больше пищи, чем асимптомные носители мутации и пациенты на ранних стадиях БГ, пациенты с развёрнутыми клиническими проявлениями этого заболевания теряют массу тела, имеют большие энергозатраты при нарушенном периферическом метаболизме энергии и снижение плотности костной ткани. Добавление к обычной суточной калорийности питания 473 ккал в течение 90 дней способствует нормализации ИМТ у 2/3 пациентов, не приводя при этом к каким-либо изменениям неврологического статуса. Вместе с тем, в настоящее время нет убедительных данных, что нормализация массы тела повышает качество жизни или уменьшает выраженность каких-либо симптомов, однако рекомендация употреблять в пищу больше калорийной еды является

приятной для пациентов и позволяет рассматривать специальную диету как один из немногих приятных аспектов лечения БГ [1,5].

Необходимо информировать пациентов и ухаживающих за ними лиц/членов семей о целесообразности при необходимости адаптировать места проживания с целью минимизации рисков травматизации больных вследствие нарушений контроля произвольных движений (например, убрать ковры, о которые пациент может запнуться, расставить мебель таким образом, чтобы больной мог опираться на неё при передвижении по помещению), а также — на поздних стадиях заболевания, когда развиваются постуральные нарушения, — носить пациентам защитные приспособления при передвижении на длительные расстояния (наколенники, налокотники и пр.) или использовать коляски/ходунков [5].

Выводы

Болезнь Гентингтона является тяжелым прогрессирующим аутосомно-доминантным нейродегенеративным заболеванием, характеризующиеся в двигательных расстройствах (хорея, гиперкинезы, дистония и т.п.), когнитивных и психопатологических нарушениях.

В заболевание выделяют 3 основные формы заболевания: классическую гиперкинетическую, акинетико-ригидную ювенильная (вариант Вестфаля) и психическую.

Диагностика заключается в жалобах больного, объективном осмотре пациента, а также важным диагностическим критерием является прямая ДНК-диагностика – выявление CAG-повторов.

Лечение БГ остается симптоматическим в виде антидофаминергических средств, симпатолитиков и ингибиторов NMDA-рецепторов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Всероссийский регистр пациентов с болезнью Гентингтона, принимающих Нормокинезтин (тетрабеназин) для коррекции гиперкинетического синдрома: первые итоги / С. Н. Иллариошкин, К. М. Евдокимов, Ю. А. Селиверстов [и др.] // Нервные болезни. – 2020. – № 4. – С. 52-57.
2. Гасенко, К. А. Болезнь Гентингтона в психиатрической практике / К. А. Гасенко, А. В. Арсланова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121. – № 6. – С. 81-86.
3. Кичерова, О. А. Болезнь Гентингтона: состояние проблемы и перспективы / О. А. Кичерова, Л. И. Рейхерт // Медицинская наука и образование Урала. – 2020. – Т. 21. – № 1(101). – С. 149-152.
4. Тычинина, С. М. Нейропсихиатрические проявления болезни Гентингтона / С. М. Тычинина // Вселенная мозга. – 2020. – Т. 2. – № 4(7). – С. 68-70.
5. Болезнь Гентингтона. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2017.