

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: «Атаксия Фридрейха»

Выполнила:

ординатор 1 года обучения

кафедры нервных болезней с курсом ПО

специальности 31.08.42 Неврология

Храмченко М.А.

Красноярск 2021

Содержание

Введение.....	3
1. Этиопатогенез	3
2. Клиническая картина.....	3
3. Диагностика	5
4. Лечение.....	6
5. Прогноз.....	7
Заключение	7
Список литературы.....	8

Введение

Атаксия Фридрейха (спинноцеребеллярная дегенерация Фридрейха), описанная в 1860 году немецким врачом Николаусом Фридрейхом, представляет собой генетическое заболевание, связанное с нарушением транспорта железа из митохондрий и протекающее с преимущественным поражением клеток центральной и периферической нервной системы, кардиомиоцитов, β – клеток поджелудочной железы, клеток костной ткани и сетчатки. Данный вариант ранней мозжечковой атаксии наследуется по аутосомно-рецессивному типу и характеризуется ранней манифестацией и прогрессирующим течением. Дебют атаксии Фридрейха приходится в среднем на 15-25 лет. Самой частой форме наследственных атаксий в большей степени подвержены мужчины, с частотой 2-7:100000, у женщин заболевание характеризуется более благоприятным течением и большей продолжительностью жизни.

1. Этиопатогенез

Атаксия Фридрейха ассоциируется с повторами триплета нуклеотидов GAA (гуанин-аденин-аденин) в первом интроне гена, который локализован на хромосоме 9q13 и кодирует белок фратаксин. У пациентов наблюдается чрезвычайно низкий уровень этого белка, который в норме локализуется во внутренней мембране митохондрий, где, вероятно, участвует в регуляции концентрации железа. Поскольку железо является неотъемлемым компонентом многих комплексов в цепочке окислительного фосфорилирования, то мутации гена, кодирующего белок фратаксин, приводят к генерализованной митохондриальной дисфункции. Таким образом, атаксия Фридрейха имеет те же биологические характеристики, что и спинноцеребеллярная атаксия (анатомическая локализация областей поражения и повторы триплета нуклеотидов) и митохондриальные энцефалопатии.

Как результат этих процессов в спинном мозге наблюдаются снижение количества аксонов и глиоз в задних столбах, дистальных отделах кортикоспинальных и спинноцеребеллярных путей. Дегенерация нейронов происходит в спинном мозге (ядро Кларка), стволе мозга (ядра VIII, X и XII пар черепно-мозговых нервов), мозжечке (зубчатое ядро и клетки Пуркинье верхнего червя), а также в пирамидных клетках Беца двигательной коры. Количество крупных нейронов ганглиев задних корешков спинномозговых нервов также уменьшается. В толстых миелиновых аксонах нейронов, расположенных в задних корешках и задних столбах, происходит вторичная дегенерация. Сердце увеличено, в перикарде образуются многочисленные спайки. В 50% случаев при аутопсии больных атаксией Фридрейха обнаруживаются множественные очаги деструкции волокон миокарда и фиброз.

2. Клиническая картина

Клинические проявления заболевания зависят от условной формы:

- Классическая болезнь Фридрейха (типичная форма);

- Атипичная форма болезни Фридрейха (при незначительной поломке в 9 хромосоме).

Для атипичной формы заболевания не характерны: тотальная арефлексия, кардиомиопатии, эндокринные нарушения.

Атаксия Фридрейха дебютирует поражением нижних конечностей, нарушениями походки и расстройствами координации движений (в основе – атаксия, носящая смешанный характер, мозжечково-сенситивный). Пациенты начинают отмечать появление неуверенности во время ходьбы и шаткости, вплоть до падения. С течением времени возникает нарушение координации при движениях руками, появление тремора рук и связанного с этим изменения почерка. Постепенно присоединяются и другие неврологические изменения:

- Слабость в мышцах ног вплоть до парезов и параличей (при этом снижаются, а позже угасают коленные и ахилловы рефлексы);
- Нарушение глубокой и поверхностной чувствительности;
- Развитие тугоухости, атрофия зрительного нерва;
- Нарушение речи (при длительности заболевания более 5 лет);
- Снижение когнитивных функций.

Из экстракраневральных клинических симптомов, которыми проявляется атаксия Фридрейха, в 90% случаев наблюдается поражение сердечной мышцы — кардиомиопатия, приводящая к возникновению аритмии (экстрасистолии, пароксизмальной тахикардии, мерцательной аритмии) и сердечной недостаточности. Для атаксии Фридрейха также характерны различные костные деформации. Наиболее типичной является «стопа Фридрейха» (полая стопа), имеющая чрезмерно высокий и вогнутый свод, согнутые дистальные фаланги пальцев и разогнутые основные фаланги. Отмечается также сколиоз, косолапость, деформации пальцев рук и ног. Со стороны эндокринной системы атаксия Фридрейха часто сопровождается сахарным диабетом, инфантилизмом, гипогонадизмом, дисфункцией яичников. В некоторых случаях у пациентов с атаксией Фридрейха наблюдается катаракта.

Для диагностики принято выделять обязательные, частые и редкие признаки.

К облигатным симптомам болезни относят:

- Дебют заболевания в возрасте до 25 лет.
- Прогрессирующая мозжечково-сенситивная атаксия.
- Прогрессирующее нарушение координации в конечностях.
- Угасание коленных и ахилловых рефлексов.
- Снижение глубокой чувствительности в ногах.
- Дизартрия – точкообразная, замедленная речь.

К частым признакам заболевания относят:

- Патологический рефлекс Бабинского.

- Полая стопа.
- Кифосколиоз.
- Слабость, гипотрофия/атрофия мышц конечностей.

Редкие признаки атаксии Фридрейха:

- Атрофия зрительных нервов.
- Нистагм.
- Сенсоневральная тугоухость.
- Постуральный тремор.
- Вертиго.
- Спастичность в конечностях.
- Умеренные когнитивные нарушения.

Признаки, которые должны насторожить клинициста и направить на поиск других заболеваний, следующие:

- ранний манифест заболевания (до 2-х лет);
- выраженные когнитивные нарушения;
- наличие симптомов экстрапирамидной патологии;
- сенсомоторная невропатия;
- снижение скорости проведения нервного импульса по двигательным волокнам;
- офтальмоплегия.

3. Диагностика

При оценке неврологического статуса отмечается мозжечковый и сенситивный характер атаксии. В позе Ромберга пациент неустойчив, не может выполнить пяточно-коленную пробу, промахивается при выполнении пальценосовой пробы. Ранним признаком атаксии Фридрейха является исчезновение ахилловых и коленных рефлексов. Характерно наличие симптома Бабинского.

При прогрессировании атаксии Фридрейха отмечается тотальная арефлексия — отсутствие всех надкостничных и сухожильных рефлексов, расстройство глубоких видов чувствительности (вибрационной чувствительности и суставно-мышечного чувства), снижение мышечного тонуса, парезы и атрофические изменения мышц дистальных отделов нижних конечностей. В поздней стадии атаксии Фридрейха парезы, мышечная гипотония и атрофия распространяются на верхние конечности. Возможно появление жалоб на тазовые нарушения и развитие деменции.

Основными методами инструментальной диагностики атаксии Фридрейха является магнитно-резонансная томография (МРТ) и нейрофизиологическое тестирование.

1) МРТ головного мозга выявляет атрофические процессы в продолговатом мозге и мосте, атрофию мозжечка. При МРТ позвоночника наблюдается уменьшение поперечника спинного мозга и его атрофические изменения. В постановке диагноза «атаксия Фридрейха» Компьютерная томография (КТ) головного мозга

недостаточно информативна. С ее помощью характерные изменения можно визуализировать только в поздних стадиях заболевания. Ранняя атаксия Фридрейха сопровождается только КТ-признаками незначительной атрофии мозжечка.

2) Исследование проводящих путей проводится при помощи транскраниальной магнитной стимуляции, исследование периферических нервов – путем электронейрографии и электромиографии. При этом атаксия Фридрейха характеризуется умеренным снижением потенциалов действия при проведении по двигательным нервам в сочетании с большим (вплоть до полного исчезновения) снижением проводимости по чувствительным волокнам.

С целью поиска экстраневральных проявлений проводится консультация кардиолога, ортопеда, офтальмолога и эндокринолога; анализ сахара крови и глюкозотолерантный тест, исследование гормонального фона; ЭКГ, нагрузочные тесты, УЗИ сердца; рентгенография позвоночника.

Немаловажное значение в установлении диагноза «атаксия Фридрейха» имеет медико-генетическое консультирование и комплексная (прямая и косвенная) ДНК-диагностика. Она производится на образцах крови пациента, его биологических родителей, а также кровных братьев и сестер. В период ведения беременности атаксия Фридрейха у плода может быть диагностирована при помощи ДНК-диагностики ворсин хориона на 8-12 неделе беременности или амниотической жидкости на 16-24 неделе.

Дифференциальная диагностика атаксии Фридрейха проводится со следующими заболеваниями:

- Наследственная атаксия, вызванная дефицитом витамина Е: схожа по клинической картине, однако при диагностике обнаруживается ряд лабораторных изменений: сниженное содержание витамина Е в крови, акантацитоз в мазке крови, нарушение липидного обмена.
- Другие обменные заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования: ганглиозидоз и галактосиалидоз (выявление активности В-галактосидазы и гесозаминидазы А); болезнь Краббе (исследование активности галактозилцерамидазы); поздний вариант болезни Нимана-Пика (определение содержания сфингомиелинов ликвора, исследование стернального пунктата для обнаружения «пенистых» клеток).
- Рассеянный склероз: в клинической картине данного заболевания превалирует пирамидная симптоматика: часто оживленные сухожильные рефлексy, пирамидный тонус, выпадение брюшных рефлексов, очаги демиелинизации на МРТ, чередование ремиссий и обострений. Не характерны: арефлексия, гипотония, соматические проявления, амиотрофии.

4. Лечение

Патогенетического лечения заболевания в настоящее время не разработано, поэтому все меры направлены на устранение симптомов заболевания.

Адекватное и регулярной лечение атаксии Фридрейха позволяет приостановить прогрессирование заболевания, избежать осложнений, длительное время сохранять способность пациента вести активный образ жизни. Как правило, атаксия Фридрейха лечится одновременным назначением метаболических препаратов, принадлежащих к 3 различным группам: кофакторов энергетических энзимных реакций, стимуляторов активности дыхательной цепи митохондрий и антиоксидантов.

Дополнительно при атаксии Фридрейха назначаются медикаменты, улучшающие метаболические процессы в сердечной мышце (тиаминпирофосфат, инозин, триметазидин, 5-гидроксипрофан и пр), ноотропы и нейропротекторы (гамма-аминомасляная кислота, пирацетам, меклофеноксат, пиритинол), поливитамины. При необходимости в пораженные мышцы вводится ботулотоксин, осуществляются хирургические операции по коррекции костных деформаций.

Большое значение для пациентов с атаксией Фридрейха имеет лечебная физкультура. Постоянные занятия ЛФК, направленные на тренировку координации и мышечной силы, дают возможность сохранять двигательную активность и купировать возникающие болезненные ощущения. Также возможно проведение массажа. Поскольку атаксия Фридрейха сопровождается нарушением энергетического обмена, то пациентам с этим заболеванием необходимо ограничить прием углеводов с пищей, избыток которых может провоцировать усугубление обменных нарушений.

5. Прогноз

Атаксия Фридрейха имеет неуклонно прогрессирующее течение, приводящее к летальному исходу. Пациент погибает от сердечной или дыхательной недостаточности, инфекционных осложнений. Около 50% пациентов, у которых наблюдается атаксия Фридрейха, не доживают до 35-летнего возраста. У женщин течение заболевания более благоприятно. Продолжительность их жизни в 100% составляет более 20 лет от момента начала атаксии, в то время как среди мужчин лишь 63% живут дольше этого срока. В крайне редких случаях при отсутствии сердечных нарушений и сахарного диабета пациенты живут до 70-80 лет.

Заключение

Болезнь Фридрейха до наших дней остается, пожалуй, наиболее четко очерченным синдромом в обширном и гетерогенном ряду атаксий. Однако до сих пор не найдено патогенетическое лечение, хотя исследовательские работы активно ведутся по данному направлению. Своевременная диагностика и применение соответствующих методов лечения способствуют улучшению качества жизни и ее продлению у пациентов с данным заболеванием.

Список литературы

1. Галеева Н.М., Миронович О.Л. и др. ДНК-диагностика атаксии Фридрейха с использованием новой медицинской технологии «Способ поиска экспансии GAA-повтора гена FXN, ответственного за атаксию Фридрейха» // Медицинская генетика. 2016; 2: С. 24-28. DOI: 10.1234/XXXX-XXXX-2016-2-24-28.
2. Гузева В.И., Охрим И.В. и др. Атаксия Фридрейха // Трудные и редкие случаи. Диагностика и лечение эпилепсии. 2015: С. 93-96.
3. Нужный Е.П., Абрамычева Н.Ю., Николаева Н.С., Ершова М.В., Ключников С.А., Иллариошкин С.Н., Федотова Е.Ю. Эпигенетическая регуляция клинических проявлений болезни Фридрейха // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020; 120(1): С. 20-26. DOI:10.17116/jnevro202012001120.
4. Федотова Е.Ю., Абрамычева Н.Ю. и др. Болезнь Фридрейха: экспрессия гена FXN и ее взаимосвязь с особенностями метилирования ДНК // Вестник РГМУ. 2019; 5: С. 42-48. DOI: 10.24075/vrgmu.2019.062.
5. Ключников С.А., Абрамычева Н.Ю. и др. Генетическая структура аутосомно-доминантных и аутосомно-рецессивных атаксий в российской популяции // Болезнь Паркинсона и расстройства движений. 2017: С. 258-262.