

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

Кафедра педиатрии ИПО

Зав. Кафедрой: д.м.н., профессор Таранушенко Т.Е.

Проверила: к.м.н., ассистент Кустова Т.В.

РЕФЕРАТ

На тему: «Болезнь Гентингтона».

опр/кег

ду

Выполнила: врач-ординатор Черемных О. А.

Красноярск

2019

24.05.19
м.н. д.н.н.
у.н.н.

Оглавление

1. Введение.
2. Этиология и патогенез.
3. Эпидемиология.
4. Классификация.
5. Клиническая картина.
6. Диагностика.
7. Лечение.
8. Список литературы.

Введение.

Болезнь Гентингтона (БГ) - наследственное хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание с мультисистемным поражением головного мозга и широким полиморфизмом клинических проявлений, составляющих основную триаду симптомов – моторные нарушения, прогрессирующие когнитивные расстройства, психические нарушения (аффективные и личностные нарушения, психозы).

Данное заболевание обладает аутосомно-доминантным типом наследования и полной пенетрантностью. Развивается вследствие экспансии тринуклеотидных повторов ЦАГ в первом экзоне гена НТТ, который кодирует белок гентингтин, локализованный на коротком плече четвёртой хромосомы.

Болезнь Гентингтона имеет широкую распространенность и позднее проявление первых симптомов, что затрудняет диагностику заболевания, вследствие чего занимает существенное место в статистике заболеваемости и смертности человека.

Этиология и патогенез.

Болезнь Гентингтона развивается вследствие мутации в гене НТТ (ранее известном как IT-15), который расположен в дистальном участке короткого плеча четвёртой хромосомы (область 4p16.3). Мутация заключается в экспансии (увеличении количества) тринуклеотидных повторов ЦАГ (цитозин–аденин–гуанин) в первом экзоне указанного гена более 35.

Таким образом, наличие у человека ЦАГ-повторов в количестве более 35 на одном из аллелей гена НТТ будет означать носительство мутации БГ. Это приводит к тому, что с мутантного гена синтезируется белок гентингтин с патологической структурой — избыточным содержанием остатков аминокислоты глутамина.

Крайне редко встречаются случаи гомозиготного носительства мутации БГ. Примечательно, что гомозиготное носительство мутации не влияет значимым образом на клинические особенности и возраст дебюта БГ по сравнению с гетерозиготным носительством.

Экспрессия гена НТТ наблюдается во всех органах и тканях, однако в наибольшей степени она выражена в головном мозге и яичках.

Функция белка гентингтина остаётся до конца не выясненной, но известно, что белок гентингтин, содержащий патологический полиглютаминовый фрагмент, токсичен для клеток головного мозга и приводит к их прогрессирующей гибели.

С патоморфологической точки зрения, наиболее характерным для БГ является постепенно нарастающая атрофия структур полосатого тела (хвостатое ядро и скорлупа) с последующим вовлечением в патологический процесс других областей головного мозга, включая кору больших полушарий. По данным наблюдательных исследований PREDICT-HD и TRACK-HD, незначительно выраженные клинические проявления моторной дисфункции, когнитивных и поведенческих изменений начинают проявляться у носителей мутации БГ ещё до момента (примерно, за 10 лет)

установления клинического диагноза этого заболевания, а избирательная региональная атрофия вещества головного мозга начинает развиваться уже за 12–15 лет до клинического дебюта БГ.

Болезнь Гентингтона характеризуется полной пенетрантностью, т.е. при наличии соответствующей мутации заболевание развивается в 100 % случаев, если человек доживает до соответствующего возраста. Возраст дебюта БГ имеет обратно пропорциональную зависимость от количества ЦАГ-повторов — чем их больше, тем раньше появляются симптомы заболевания. Так, при наличии ЦАГ-экспансии в 36–39 повторов дебют БГ с большой вероятностью можно ожидать после 65 лет, а в случае 60 ЦАГ повторов и вероятнее всего развитие ювенильной формы БГ с дебютом в возрасте 20 лет и ранее.

На долю ювенильной формы БГ, в среднем, приходится около 5 % пациентов. Таким образом, учитывая, что носитель мутации может не дожить до возраста дебюта БГ в силу иных причин, формально, наличие ЦАГ-экспансии в 36–39 повторов характеризуется неполной пенетрантностью. Вместе с тем, величина ЦАГ-экспансии определяет возраст дебюта БГ примерно на 56 % — остающаяся вариабельность может быть следствием как влияния иных генетических различий.

Таким образом, Болезнь Гентингтона может дебютировать в любом возрасте — преимущественно, в зависимости от величины ЦАГ-экспансии — и характеризуется наличием у субъектов периода асимптомного носительства мутации. Величина экспансии ЦАГ-повторов, как правило, нарастает в последующих поколениях, особенно при передаче мутантного гена по отцовской линии — так называемый феномен «отцовской передачи». Увеличение из поколения в поколение числа ЦАГ повторов приводит к более раннему проявлению в каждом последующем поколении симптомов БГ (феномен антиципации).

Эпидемиология.

Болезнь Гентингтона относится к орфанным заболеваниям, так как её распространённость составляет менее 10 случаев на 100 000 населения. Распространённость БГ в Российской Федерации в целом никогда не оценивалась и поэтому существуют разрозненные эпидемиологические данные по распространённости БГ в отдельных регионах России.

По данным систематического обзора Rawlins et al., распространённость БГ (на 100 000 населения) в различных регионах мира следующая: Азия — 0,4; Центральная и Восточная Европа — 2,17; Северная Америка — 7,33; Океания — 5,63; Великобритания — 6,68; Западная Европа — 3,6.

Стоит отметить, что помимо семейных случаев БГ существуют и пациенты без отягощённого по этому заболеванию семейного анамнеза, у которых мутация БГ возникла *de novo*. Такие случаи составляют, по различным оценкам, 5–10 % от общего количества пациентов с БГ.

Особый интерес в эпидемиологическом контексте представляет исследование Kay et al., в котором были проскринированы образцы ДНК 7 315 человек из общей популяции США, Шотландии и Канады.

По результатам анализа выяснилось, что в обследованной выборке на каждые 400 человек приходился один носитель мутации БГ (т.е. 250 на 100 000 населения); при этом распространённость носительства ЦАГ-повторов в интервале 36–39 (так называемая зона неполной пенетрантности БГ) составила 1 на 500 человек (или 200 на 100 000 населения), а распространённость носительства ЦАГ-экспансии в 40 и более повторов оказалась 1 на 2 500 человек (или 40 на 100 000 населения). Эти данные свидетельствуют о возможной недооценке истинной распространённости БГ и ЦАГ-экспансии в первом экзоне гена HTT в различных популяциях.

Классификация.

Принимая во внимание особенности генетики БГ, носительство мутации этого заболевания может быть разделено на асимптомный (premanifest) и симптомный (manifest) периоды.

Асимптомный период подразделяется на досимптомный (presymptomatic), в течение которого у носителя мутации БГ не отмечается никаких субъективных, клинических или измеряемых инструментально изменений (как правило, это 10–15 лет до дебюта БГ), и продромальный (prodromal), который характеризуется постепенным появлением слабо выраженных двигательных, когнитивных и (или) поведенческих изменений, не позволяющих при этом поставить формально клинический диагноз БГ.

По стадиям заболевания в зависимости от оценки по шкале общей функциональной способности (Total functional capacity, или TFC), являющейся разделом Унифицированной шкалы оценки болезни Гентингтона (Unified Huntington's Disease Rating Scale, или UHDRS) (Максимальный балл по шкале – 128, больший балл соответствует большему неврологическому дефициту), БГ имеет следующую классификацию

Общий балл TFC	Стадия БГ	Общая характеристика
11-13	1	Ранние стадии
7-10	2	
4-6	3	Стадия умеренных клинических проявлений
1-3	4	Поздние стадии, или стадии развёрнутых клинических проявлений
0	5	

По клиническому фенотипу на основании превалирования определённого синдрома условно различают следующие формы БГ:

1. «Классическая» гиперкинетическая.

2. Ригидная:

- ✓ ювенильная (вариант Вестфаля) — дебют в 20 лет и раньше;
- ✓ поздняя: нередко является следствием прогрессирования БГ с трансформацией клинической картины гиперкинетического синдрома в брадикинезию с экстрапирамидной мышечной ригидностью; примерно у 10 % взрослых пациентов дебют БГ происходит с акинетико-ригидного синдрома с минимальными проявлениями хореи.

3. Психическая (не имеет самостоятельного значения и выделяется при резком превалировании психических симптомов над неврологической симптоматикой).

Клинические проявления.

Самыми частыми признаками начала юношеской БГ являются повышенная утомляемость, неуспеваемость на учебных занятиях, выраженные вегетативные нарушения – приступы сердцебиения, артериальная гипотония с склонностью к синкопальным состояниям, гипергидроз, эмоциональная неустойчивость, с частыми приступами раздражительности, вплоть до агрессии. В некоторых случаях отмечаются нарушения движения по типу гипокинезии и брадикинезии с дистоническим компонентом. При ДНК диагностике в гене НТТ длина ЦАГ- повторов составляла 48 – 56.

При возникновении болезни на третьем – четвертом десятилетии жизни основными симптомами выступают двигательные нарушения. Большинство пациентов до начала классических признаков болезни в течение 2-3-х лет предъявляли жалобы на «хронический» насморк. При этом истинного выделения экссудата из полости носа не отмечается и связано данное состояние с гиперкинезами мимической мускулатуры. В дальнейшем присоединяются нарушения координации движения за счет гиперкинезов в нижних конечностях. Походка постепенно становится похожей на походку подвыпившего человека. Поведенческие нарушения у данной группы проявлялись пристрастием к алкоголю, раздражительностью, вплоть до агрессии и преступного поведения, депрессией. Уровень экспансии в гене НТТ у данных пациентов варьирует от 40 до 48 повторов.

При поздней манифестации болезни (первые признаки болезни в 60 лет и старше) у больных наблюдается сочетание хореических гиперкинезов с дистоническими нарушениями. Течение болезни у данной категории больных является медленно прогрессирующим, количество ЦАГ- повторов от 39 до 42 (у основного количества – 39-40 повторов).

Диагностика.

1. Сбор жалоб и анамнеза заболевания.
2. Анамнез жизни (для проведения клинико-генеалогического анализа).
3. Физикальное обследование. Наличие хореи (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.

БГ характеризуется большим фенотипическим разнообразием. Её проявления могут изменяться по мере развития патологического процесса. Так, прогрессирование заболевания может сопровождаться постепенным уменьшением выраженности хореи и усилением иных симптомов. Формально клинический диагноз БГ принято выставлять при наличии двигательных симптомов болезни, которые могут манифестировать общим двигательным беспокойством, беспокойными движениями в руках и ногах, провоцируемыми стрессом или ходьбой. Глазодвигательные нарушения являются обязательным и нередко самым ранним двигательным симптомом (например, увеличение латентности и замедление скорости саккадических движений глазных яблок и пр.). По мере прогрессирования заболевания возникают грубые нарушения следящих движений глазных яблок, больному становится практически невозможно зафиксировать взгляд на чём-либо, а к хореи различной степени выраженности присоединяются иные экстрапирамидные нарушения, такие как дистония и паркинсонизм. Одним из ключевых двигательных нарушений является невозможность полностью произвольно контролировать двигательную активность, удерживать

какую-либо позу вследствие грубых насильственных движений. На развёрнутых стадиях БГ больным сложно выполнять движения, требующие тонкой координации; общий темп двигательной активности замедляется; значительно нарушается ходьба; развиваются постуральные нарушения, приводящие к падениям; характерны также дизартрия и дисфагия.

4. Оценка когнитивных нарушений.

Когнитивные нарушения возникают уже на ранних этапах заболевания и служат практически универсальным проявлением БГ, варьируя по своей выраженности. В наибольшей степени страдают исполнительные функции, способность планировать и оценивать действия, а также импульсивное поведение. У многих пациентов отмечается замедление психомоторных процессов, сопровождающееся апатией, снижением инициативности и внимания к себе.

5. Оценка психических нарушений.

Психические нарушения при БГ характеризуются депрессией и тревогой. У таких пациентов нередко наблюдается раздражительность, которая иногда является причиной агрессивного поведения.

6. Лабораторная диагностика. Проведение генетического тестирования — прямой ДНК диагностики методом фрагментного анализа.

Отмечается наличия экспансии тринуклеотидных ЦАГ-повторов в локусе 4p16.3 с точной количественной оценкой степени экспансии методом фрагментного анализа.

7. ЭЭГ-исследование.

8. МРТ.

9. Консультация психиатра.

Лечение.

Этиопатогенетическое лечение БГ не разработано. Медикаментозная терапия направлена на симптоматическую коррекцию двигательных нарушений, аффективных и психотических расстройств, нередко остающихся весьма резистентными к терапии. Индивидуальный подбор препаратов определяется сочетанием специфических моторных, когнитивных и психических нарушений у конкретного пациента в зависимости от формы и стадии заболевания.

Коррекция двигательных нарушений:

I. Ингибиторы пресинаптического везикулярного переноса дофамина:

Тетрабеназин – Единственный препарат, разработанный специально для нивелирования хореических гиперкинезов при БГ.

Начальная доза – 25 мг/сут, с постепенным повышением дозы до 100 мг/сут.

Препарат принимается 3 раза в день.

II. Нейролептики:

Оланзапин – атипичный нейролептик, дозируется однократно в день от 2,5 до 20 мг/сут.

Зипрасидон – атипичный нейролептик, назначается в среднем по 40 мг 2 раза в день до 160 мг/сут.

Арипипразол – атипичный нейролептик, назначается в суточных дозах 7,5-15 мг.

Рisperидон – атипичный нейролептик, назначается в суточных дозах 6 мг.

Кветиапин – атипичный нейролептик, назначается в суточных дозах до 400 мг.

Тиaприд – атипичный нейролептик, назначается в суточных дозах от 150 до 1200 мг.

Галоперидол – рекомендуется в суточной дозе не более 10 мг во избежание развития tardive dyskinesia. Снижает выраженность хореических гиперкинезов практически во всех случаях .

III. Амантадины:

Мемантин – производное амантадина, назначается в суточных дозах до 20 мг/сут.

Амантадин – назначается в суточных дозах до 400 мг.

IV. Бензодиазепины:

Клоназепам – назначается в суточных дозах до 5,5 мг.

Коррекция когнитивных нарушений:

Ривастигмин – рекомендован в суточных дозах от 3 до 6 мг, показано улучшение когнитивных функций по данным теста MMSE .

Коррекция депрессии:

Венлафаксин (доза – 75 мг/сут) в отношении депрессии и миртазапин (60-90 мг/сут) в отношении депрессии и суицидальных мыслей.

Коррекция раздражительности, агрессивного поведения, других поведенческих расстройств:

Должна осуществляться в тесном контакте с психиатрами.

I. Нейролептики: Оланзапин (5-10 мг/сут) , кветиапин (150-300 мг/сут), сертралин (100 мг/сут).

II. Антидепрессанты: Флуоксетин – эффективен в отношении ажитации(возбужденное состояние) в дозе 20 мг/сут у пациентов без наличия депрессии.

III. Анксиолитики: Буспирон – небензодиазепиновый анксиолитик (20-60 мг/сут).

IV. Антиконвульсанты: Вальпроевая кислота – может быть эффективна в качестве корректора поведения для подавления агрессии и ажитации в дозе до 1500 мг/сут в комбинации с оланзапином.

Коррекция галлюцинаторно-бредовых расстройств:

Терапия острых психотических расстройств должна осуществляться в тесном контакте с психиатрами с назначением всего возможного спектра антипсихотических препаратов.

При первичной диагностике БГ (подтвержденный диагноз с помощью ДНК-диагностики) показаниями для стационарного лечения являются выраженность моторных и психических расстройств, причем, при превалировании последних, необходимо лечение в специализированном стационаре психиатрического профиля. При негрубых аффективных расстройствах, отсутствии суицидальных идей, небольшой выраженности моторных нарушений предпочтение отдается амбулаторному лечению и наблюдению.

Список литературы.

1. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ, 2017.
2. Ведута Н.С. Болезни экспансии тринуклеотидных повторов, 2017г.
3. Груздев С. Много букв про много букв: болезни экспансии тринуклеотидных повторов, 2015 г.
4. Селеверстов Ю.А., Ключников С. А. Свременные подходы к медикаментозной коррекции хореи при болезни Гентингтона, 2014 г.