

ХОРЕЯ

ГЕНТИНГТОНА

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

- Хорея (chorea; от греческого слова "choreia" - пляска) - форма гиперкинеза, характеризуется непроизвольными, быстрыми, нерегулируемыми движениями, возникающими в различных мышечных группах.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

- *Хорея Гентингтона* - тяжелое наследственное (доминантное) нейродегенеративное заболевание, характеризующееся постепенным началом (обычно в возрасте 35-50 лет) и сочетанием прогрессирующих гиперкинезов и психических расстройств. Сопровождается личностными расстройствами, деменцией и др.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

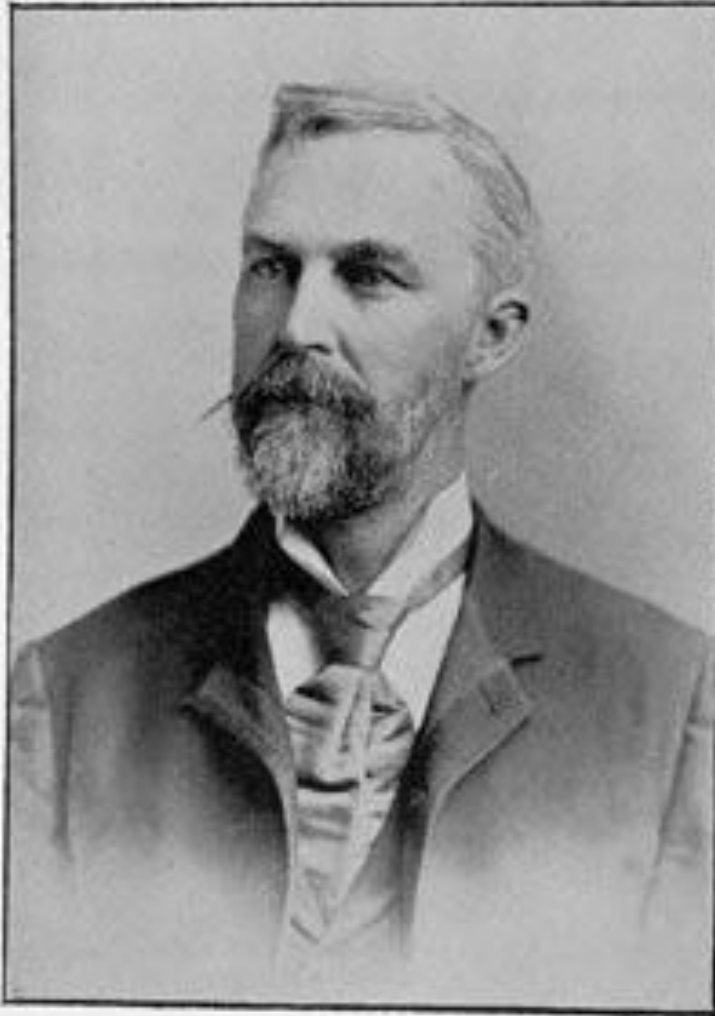
- Частота встречаемости - 1:10000 населения.

ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА



- *Хореоатетонидные движения, изображенные на старинной фреске.*

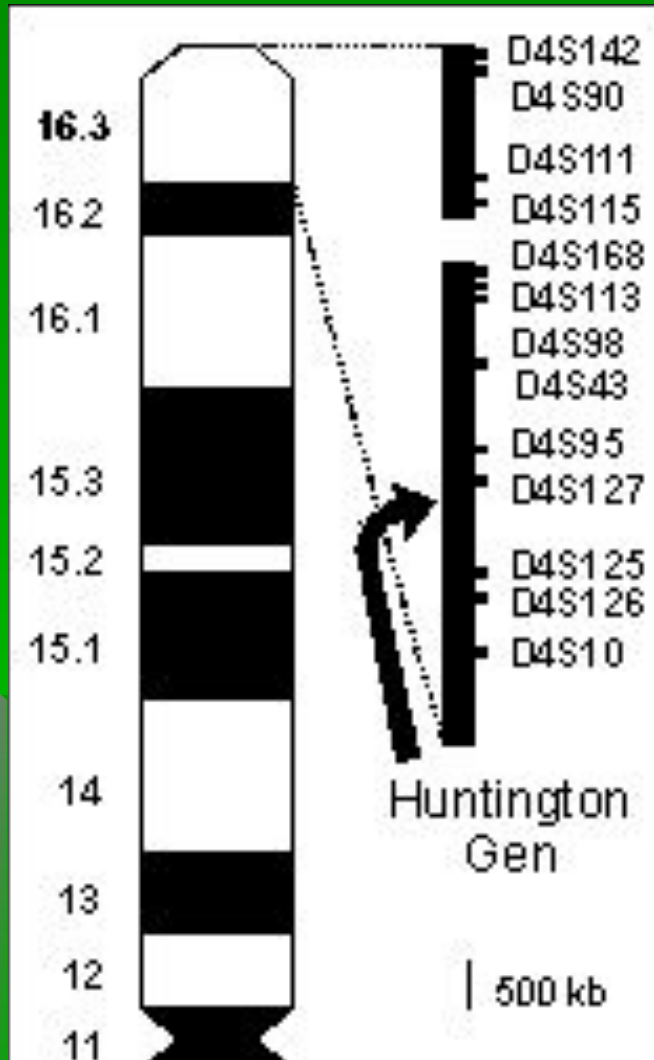
ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА



GEORGE HUNTINGTON.

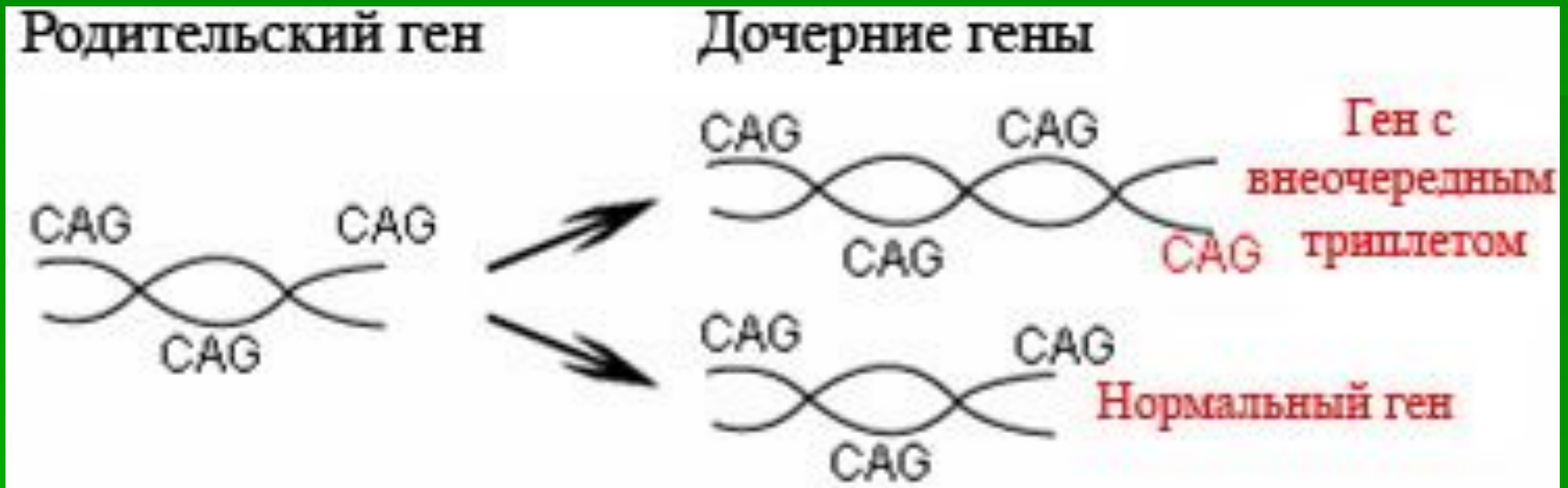
- *G.S. Huntington, американский невропатолог (1851—1916гг). Дал наиболее точное описание болезни в 1872 году на собрании Академии медицины в штате Огайо.*
- *1908г. – W. Olser, комментируя доклад Гентингтона, выделил основные особенности заболевания.*

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ



- Ген хореи Гентингтона (HD - huntingtin, IT15) был картирован в 1983 году на коротком плече 4 хромосомы человека в позиции 4p16.3.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

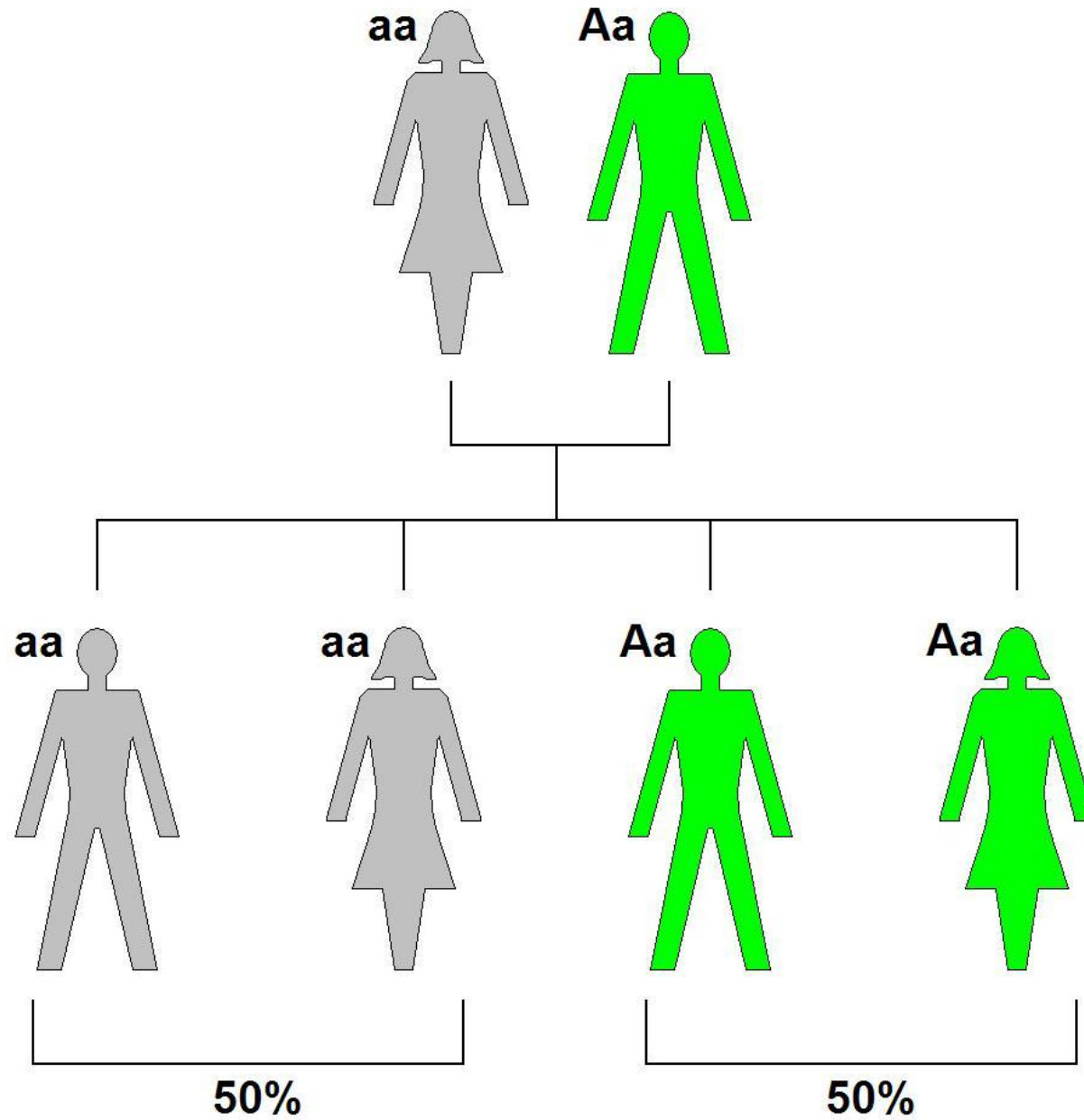


- Генетический дефект, приводящий к хорее Гентингтона, обусловлен экспансией нестабильного тринуклеотидного повтора (CAG) в гене, который транслируется в протеине как полиглутаминовый повтор.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

- Хорея Гентингтона наследуется по аутосомно-доминантному типу и характеризуется 100% пенетрантностью гена.
- Антипация (нарастание тяжести болезни в последующих поколениях) наиболее отчетливо проявляется при передаче по линии отца.
- Результаты исследований показали, что цитоплазматические и ядерные агрегаты белка гентингина обладают равной токсичностью и что протеолиз является необходимой ступенью для вхождения белка гентингина в ядро.

АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНОЕ НАСЛЕДОВАНИЕ



ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

- Белок гентингин необходим для нормального развития и выживания клетки.
- При апоптозе гентингин специфически расщепляется цистеиновой протеазой (апопаин).
- Скорость расщепления гентингина значительно возрастает при наличии длинных полиглутаминовых треков, обуславливающих несвоевременный апоптоз и как следствие хорею Гентингтона.

ПАТОГЕНЕЗ

- Происходят нейрохимические нарушения в головном мозге, и прежде всего изменяются процессы взаимодействия двух нейромедиаторов — гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и дофамина.
- Первично происходит дегенерация ГАМК-эргических нейронов, при этом снижается содержание тормозного медиатора ГАМК в базальных ганглиях.
- В этой же области головного мозга снижается и содержание декарбоксилазы глутаминовой кислоты — фермента, участвующего в синтезе ГАМК из глутаминовой кислоты.

ПАТОГЕНЕЗ

- Выпадение тормозных влияний ГАМК-системы «растормаживает» дофаминергическую систему. Такое нарушение взаимодействия ведет к повышению содержания дофамина — медиатора «движения» и возникновению хореического гиперкинеза.

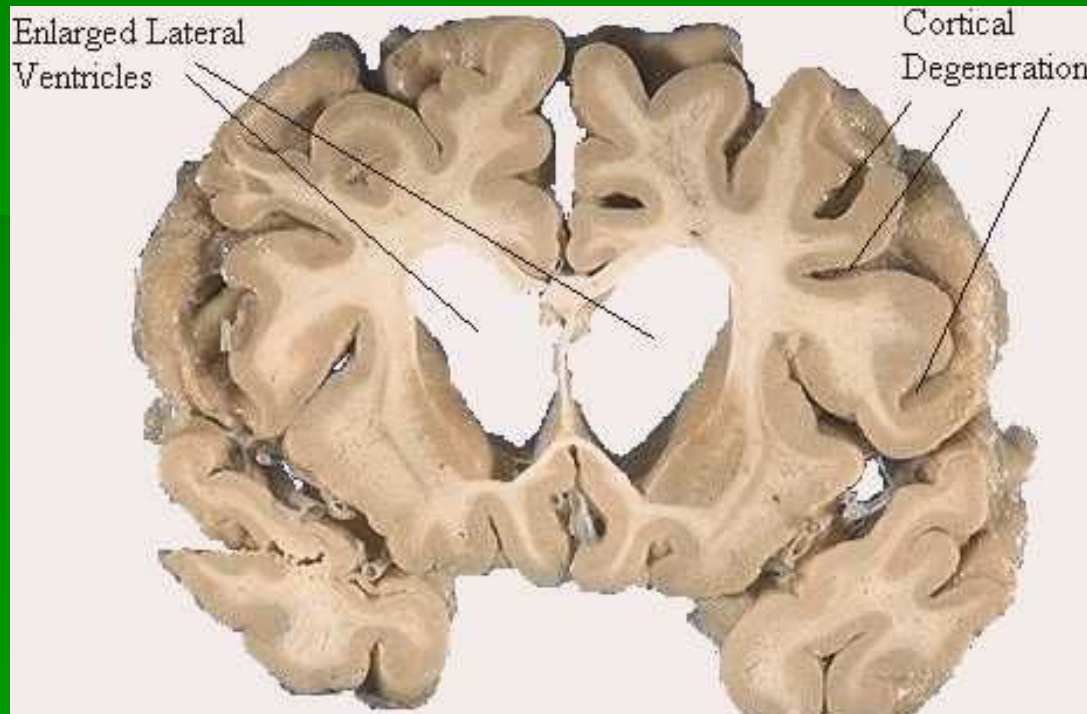
ПАТОГЕНЕЗ

- Отмечены и другие метаболические нарушения в головном мозге больных хореей Гентингтона: повышение содержания железа, цинка, кальция, нарушение обмена липидов.
- Сниженный метаболизм глюкозы сопровождается сокращением числа дофаминовых D1- и D2- рецепторов в хвостатом ядре и скорлупе. Очевидно, существует корреляция между степенью снижения интеллекта и уменьшением D2-рецепторов.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

- Наблюдается прогрессирующая атрофия клеток коры головного мозга и подкорковых структур, особенно мелких клеток полосатого тела, клеток бледного шара; атрофия ствола мозга, мозжечка, истончение мозолистого тела.

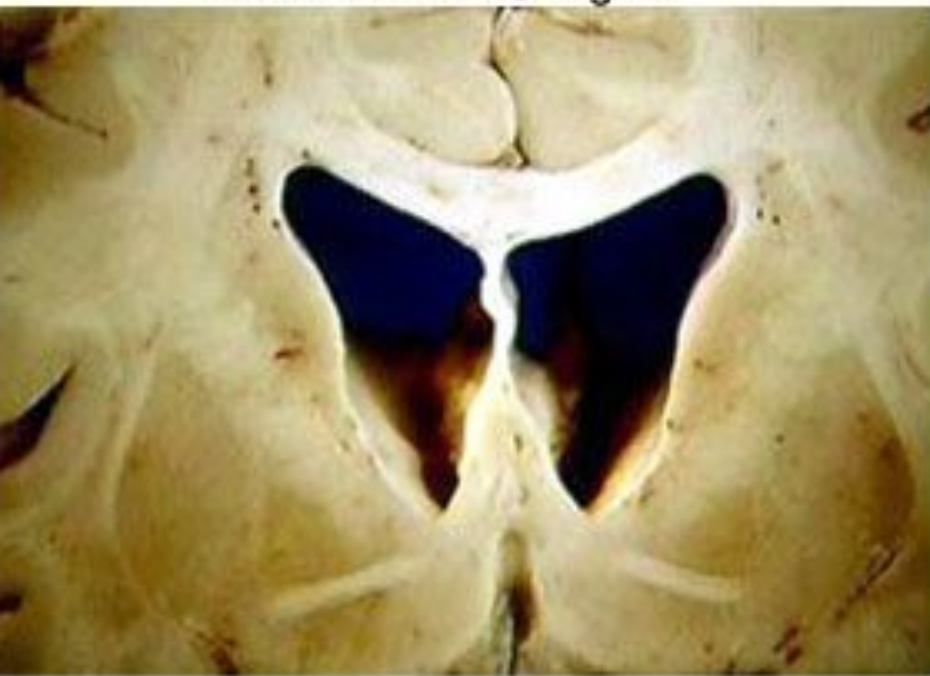
ПАТОМОРФОЛОГИЯ



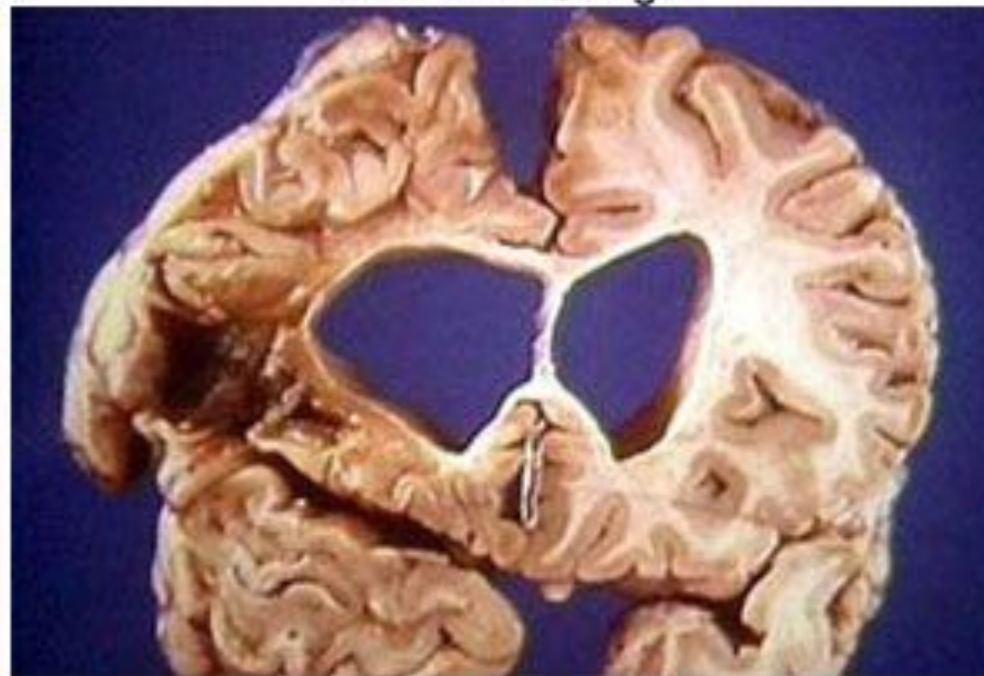
- Масса базальных ганглиев уменьшается на 50%, масса всего мозга примерно на 15—20%.
- Происходит распад нервных клеток и разрастание элементов глии.
- Иногда обнаруживают изменения в клетках передних рогов спинного мозга.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Базальные ганглии в норме



Базальные ганглии при хорее Гентингтона



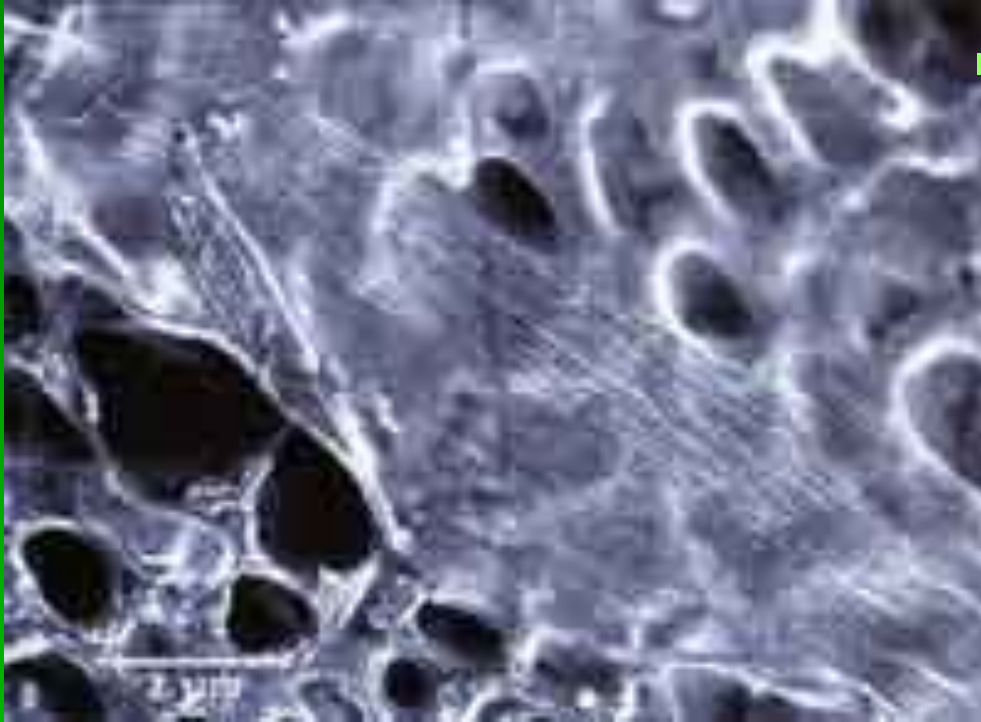
- На препарате отмечается массивная гибель нервных клеток в области базальных ганглиев, расширение боковых желудочков.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ



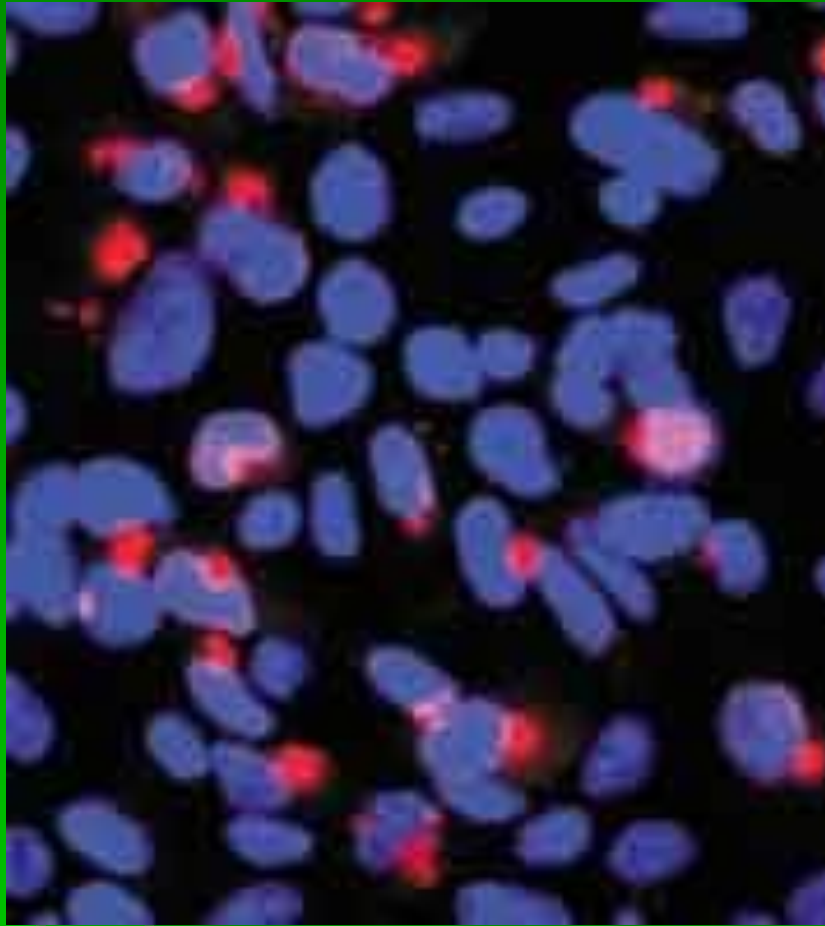
- Нервные клетки: белок гентингин теряет свою нормальную структуру, образуя волокнистые клубки, повреждающие окружающие нервные клетки (сканирующая электронная микрофотография).

ПАТОМОРФОЛОГИЯ



- У больных хореей Гентингтона измененный гентингин образует волокнистые отложения в клетках мозга (сканирующая электронная микрофотография).

ПАТОМОРФОЛОГИЯ



- Флюоресцентная микрофотография клеток, синтезирующих гентингин. Красные и розовые участки представляют собой агрегаты гентингина, которые крепятся к клеточным ядрам, светящимся голубым цветом.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

- Установлены три основных клинические формы хорей Гентингтона:
 - *классическая хореоидная*
 - *акинетико-ригидная*
(вариант Вестфаля – без хорей)
 - *ювенильная*

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

- Основными клиническими проявлениями хореи Гентингтона являются гиперкинез и психические нарушения (прогрессирующее слабоумие).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

- Заболевание дебютирует чаще всего в возрасте 35-40 лет, но при ювенильной форме – до 20 лет.
- В 5% случаев симптоматика появляется до 14 лет.
- Одними из первых признаков болезни являются выразительные движения в виде гримас с нарушением артикуляции (гиперкинетическая дизартрия) и глотания, которые сопровождаются неожиданными звуками (вздохами, мычанием и др.) и прекращающиеся во время сна.

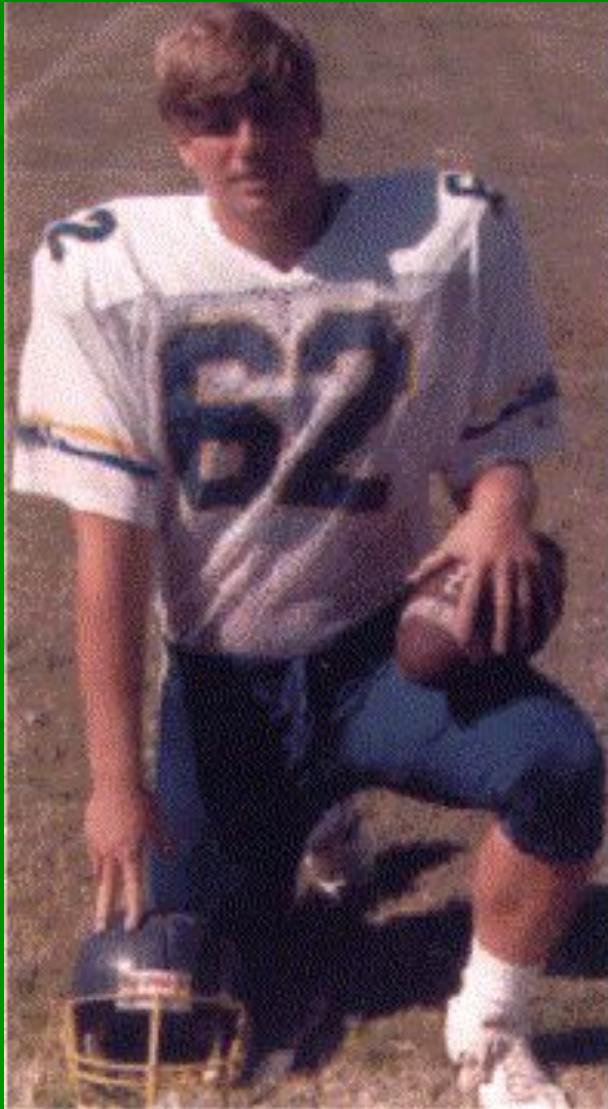
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

- Постепенно гиперкинез прогрессирует, генерализуется захватывая и вовлекая все новые мышечные группы, нарушаются статика и походка.
- Сухожильные рефлексy обычно живые или оживлены на ногах; в одной трети случаев выявляются клонусы; наблюдается мышечная гипотония.
- Ухудшается краткосрочная и долговременная память; снижается критика к своему состоянию; затрудняется элементарное бытовое самообслуживание; развивается и прогрессирует деменция.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

- Иногда заболевание начинается с психических нарушений в виде аффективных (чаще всего в виде депрессии), галлюцинаторно-параноидных и поведенческих нарушений лишь спустя 1,5-2 года или позже присоединяется гиперкинетический синдром.
- В терминальной стадии заболевания пациенты погибают обычно от аспирационной пневмонии.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА



▪ До болезни



▪ Во время болезни

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

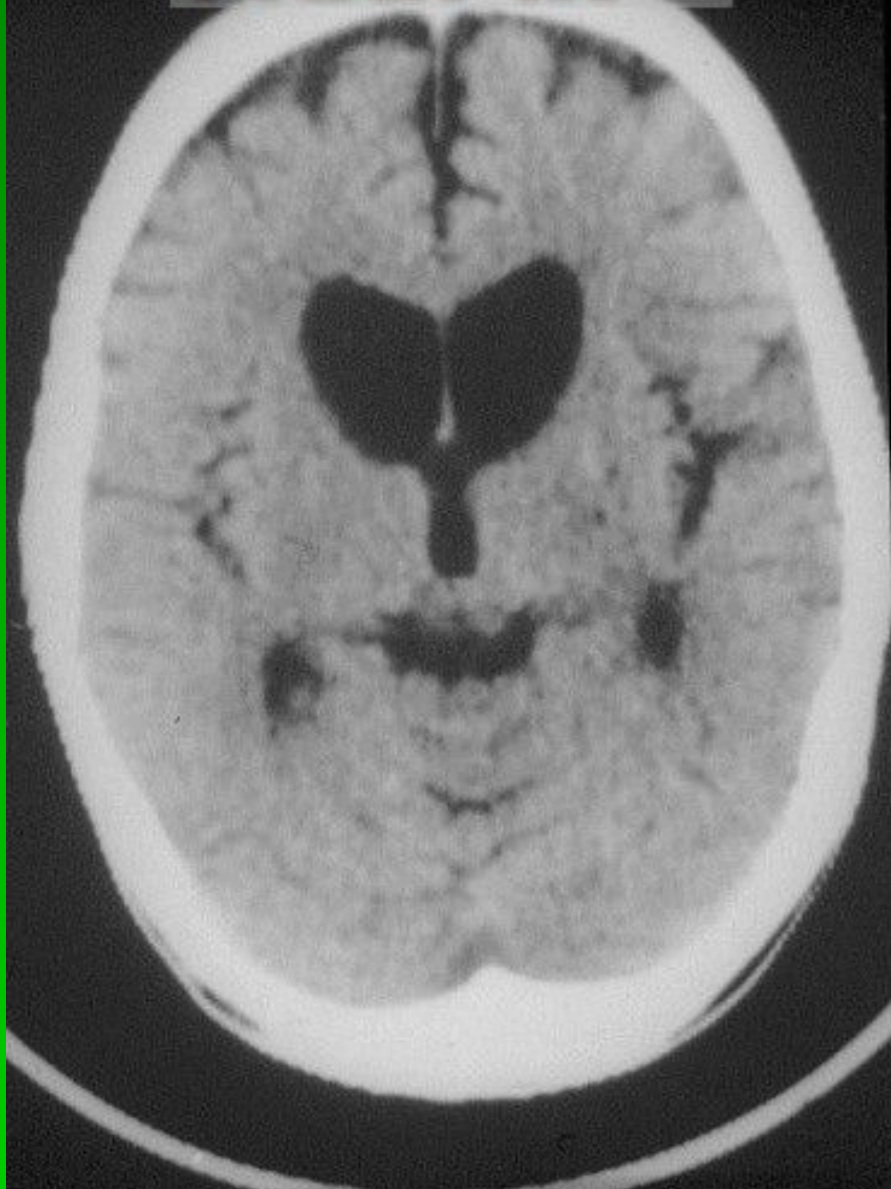


- Ювенильная форма хореи Гентингтона

ДИАГНОСТИКА

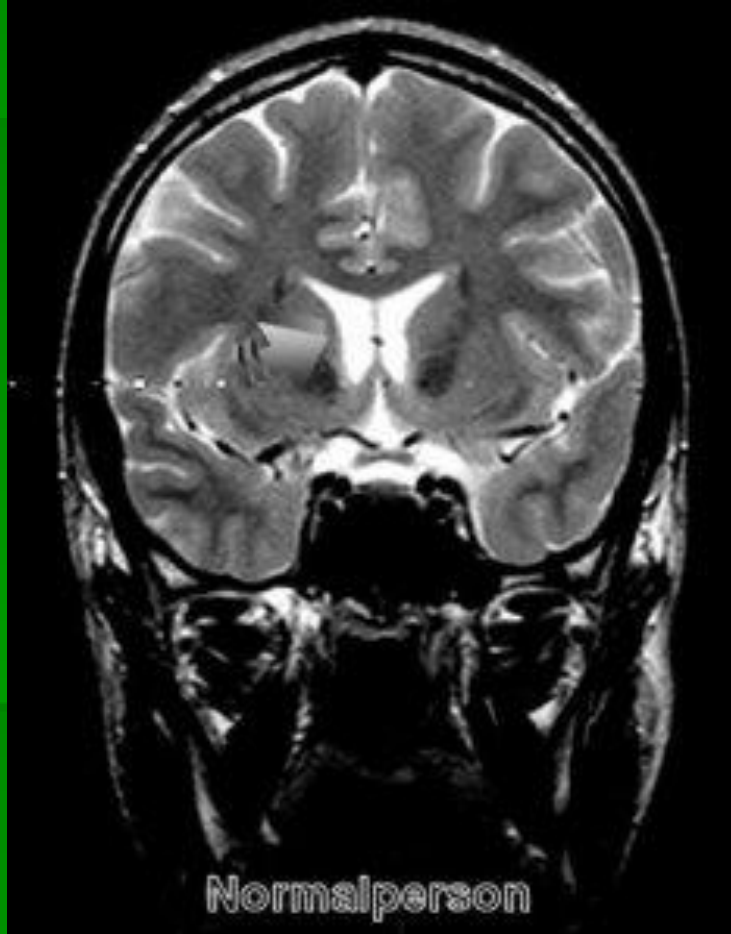
- Диагностика основывается на клинических данных: прогрессирующем характере хореического гиперкинеза и нарастающем слабоумии.
- Наследственный анамнез подтверждает диагноз хореи Гентингтона.
- ЭЭГ (депрессия или полное отсутствие альфа-ритма с преобладанием низкоамплитудной биоэлектрической активности мозга).
- Методы нейровизуализации (КТ и МРТ) выявляют атрофию головок хвостатых ядер с характерным расширением передних рогов боковых желудочков.

ДИАГНОСТИКА

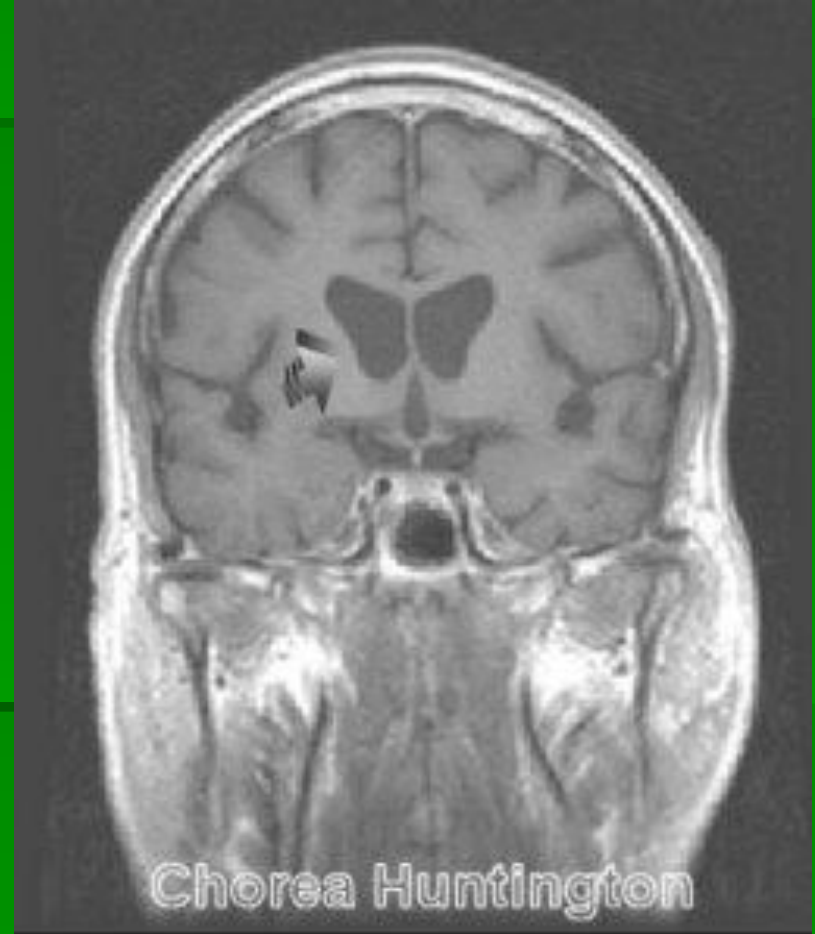


- КТ больного

ДИАГНОСТИКА



- МРТ в норме (режим T2)

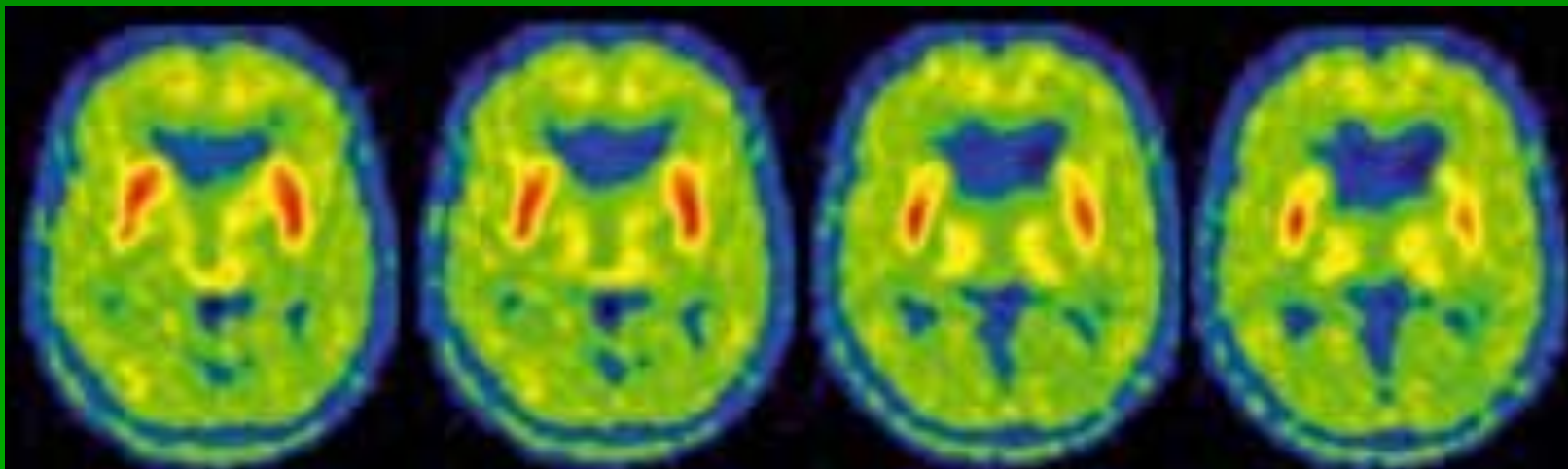


- МРТ больного (режим T1)

ДИАГНОСТИКА

- Более чувствительным и специфическим методом диагностики является однофотонная эмиссионная КТ (SPECT), которая после инфузии радиоактивной фтордиоксиглюкозы способна выявить уменьшение метаболизма глюкозы в хвостатых ядрах и таламусе у больных с хореей Гентингтона, причем в некоторых случаях еще в доклинических стадиях болезни.

ДИАГНОСТИКА

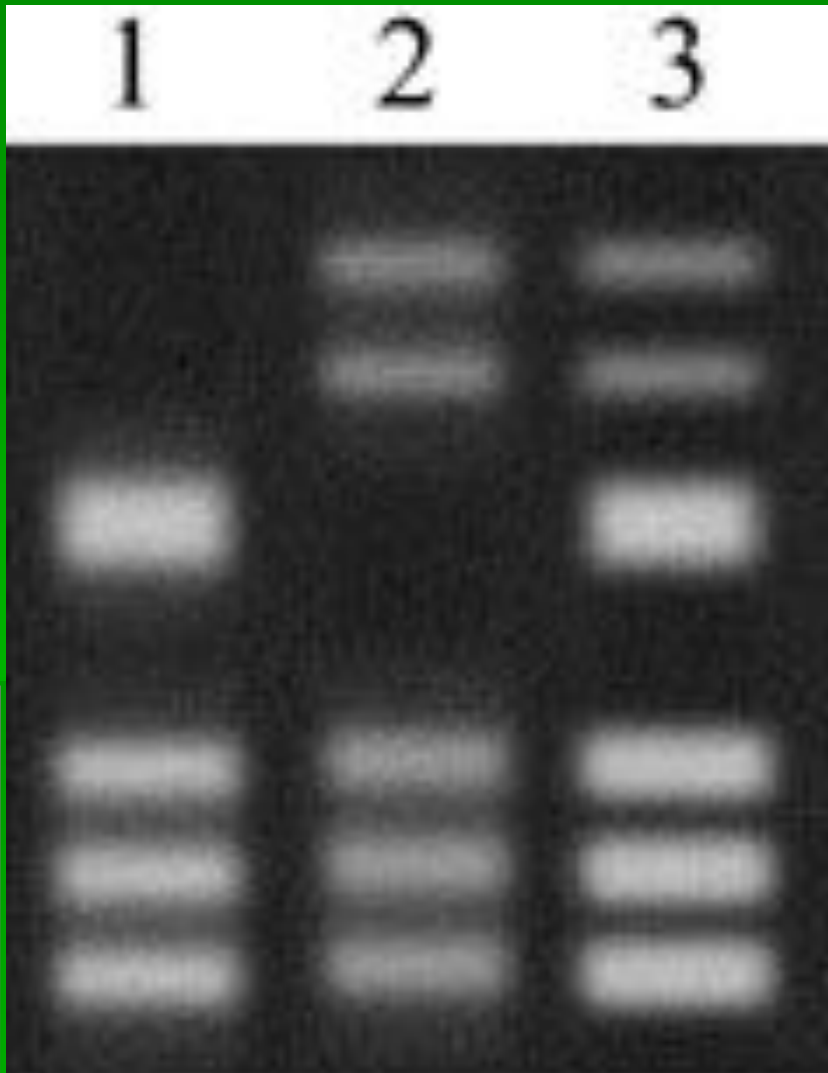


- SPECT больного

ДИАГНОСТИКА

- Более точная диагностика возможна с помощью методов молекулярной генетики, которые позволяют не только подтвердить диагноз развившегося заболевания у самого больного, но и выявить носителей патологического гена на предклинической стадии у его родственников (вероятность унаследовать заболевание у детей больного составляет 50%).

ДИАГНОСТИКА



- Сравнивая полоски генетического теста МОЖНО ВЫЯВИТЬ носителя аллели хорей Гентингтона.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

- Малая хорея (Сиденгама)
- Болезнь Альцгеймера
- Болезнь Крейтцфельдта-Якоба
- Доброкачественная наследственная хорея
- Идиопатическая торсионная дистония
- Болезнь Вильсона-Коновалова (Гепатоцеребральная дистрофия)
- Наследственнаяocerebellарная атаксия
- Хореоакантоцитоз (хорея с акантоцитозом)
- Инфаркты базальных ганглиев
- Поздняя дискинезия
- Болезнь Паркинсона
- Шизофрения
- Лекарственные интоксикации нейротропными средствами

ЛЕЧЕНИЕ

- Лечение симптоматическое.
- При умеренно выраженной хорее:
 - амантадин (мидантан)
 - низкопотенциальные нейролептики – сульпирид (эглонил), тиаприд, метоклопрамид (церукал)
 - атипичные нейролептики – клозапин (азалептин), рисперидон (рисполепт) или оланзапин (зипрекса) –
 - высокопотенциальные нейролептики – пимозид (орап), галоперидол
 - резерпин
 - бензодиазепины (клоназепам) и баклофен

ЛЕЧЕНИЕ

- При акинетико-ригидной форме применяют антипаркинсонические средства:
 - препараты леводопы
 - агонисты дофаминовых рецепторов
 - селегилин
 - амантадин
 - АХС

ЛЕЧЕНИЕ

- При необходимости следует проводить коррекцию психических нарушений.
- При депрессии:
 - трициклические антидепрессанты (амитриптилин, дезипрамин, доксепин)
 - селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин, сертралин, циталопрам, флувоксамин)
 - ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (милнаципран, венлафаксин)

ЛЕЧЕНИЕ

- При синдроме навязчивых состояний – препараты выбора: кломипрамин и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.
- При повышенной раздражительности и агрессии – клоназепам, карбамазепин, вальпроат натрия, топирамат или атипичные нейролептики (клозапин, кветиапин, рисперидон).
- Для нормализации сна – назначение малых доз клоназепама, золпидема или amitриптилина.

ПРОГНОЗ

- Средняя продолжительность заболевания от начала до распространенного гиперкинеза и значительной деменции колеблется в пределах 10—15 лет.
- Продолжительность болезни от начала до смерти составляет около 15—20 лет.

ЛИТЕРАТУРА

- А.С.Петрухин. Неврология детского возраста. – «Медицина», 2004. - с.453.
- В.Л.Голубев, А.М.Вейн. Неврологические синдромы. – «Эйдос Медиа», 2002. - с.278.
- Д.Р.Штульман, О.С.Левин. Неврология. – «МЕДпресс-информ», 2005. - с.340.
- Большая медицинская энциклопедия (под ред. акад. Б.В. Петровского)/ том 5 – 267. – «Советская энциклопедия», 1989.
- Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова №3. И.А. Иванова-Смоленская, И.В.Овчинников, С.Н.Иллариошкин, Е.Д. Маркова, С.А.Ключников, Н.Н.Никольская, Н.И.Миклина - Молекулярно-генетическое тестирование в диагностике спорадических случаев хореи Гентингтона.
- Gusella J.F.,1983 ; Conneally P.M.,1989.
- „Neuroimmuninteraktionen“ (S. von Hürsten et al., 2003).

**СПАСИБО
ЗА
ВНИМАНИЕ!**