

ИРРИТАТИВНЫЕ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ

Подготовили

Студентка 4 курса педиатрического факультета


Макарьян Алина

Студент 4 курса лечебного факультета

Соловий Дмитрий

ТЕРМИНОЛОГИЯ

- ❖ Нейродегенеративные заболевания- большая группа заболеваний, для которых характерна медленно прогрессирующая гибель определенных групп нервных клеток и одновременно, постепенно нарастающая атрофия соответствующих отделов головного и/или спинного мозга.
- ❖ Ирритативные нейродегенерации- полиморфная группа болезней, морфологическую основу развития которых представляет дегенерация нейронов преимущественно базальных ганглиев

- 
- ❖ Хорея Гентингтона
 - ❖ Болезнь Вильсона-Коновалова
 - ❖ Болезнь Галлевордена-Шпатца
 - ❖ Болезнь Фара
 - ❖ Нейроакантоцитоз

Хорея Гентингтона

- ❖ (Chorea; от греческого слова "choreia" - пляска)- наследственное нейродегенеративное заболевание ЦНС, которое проявляется непроизвольными хореическими движениями, поведенческими, психическими нарушениями и деменцией

Классификация

3 клинические формы:

1. Классическая или гиперкинетическая

2. Акинетико-ригидная

а) ювенильная ригидная (вариант Вестфаля)

б) поздняя ригидная

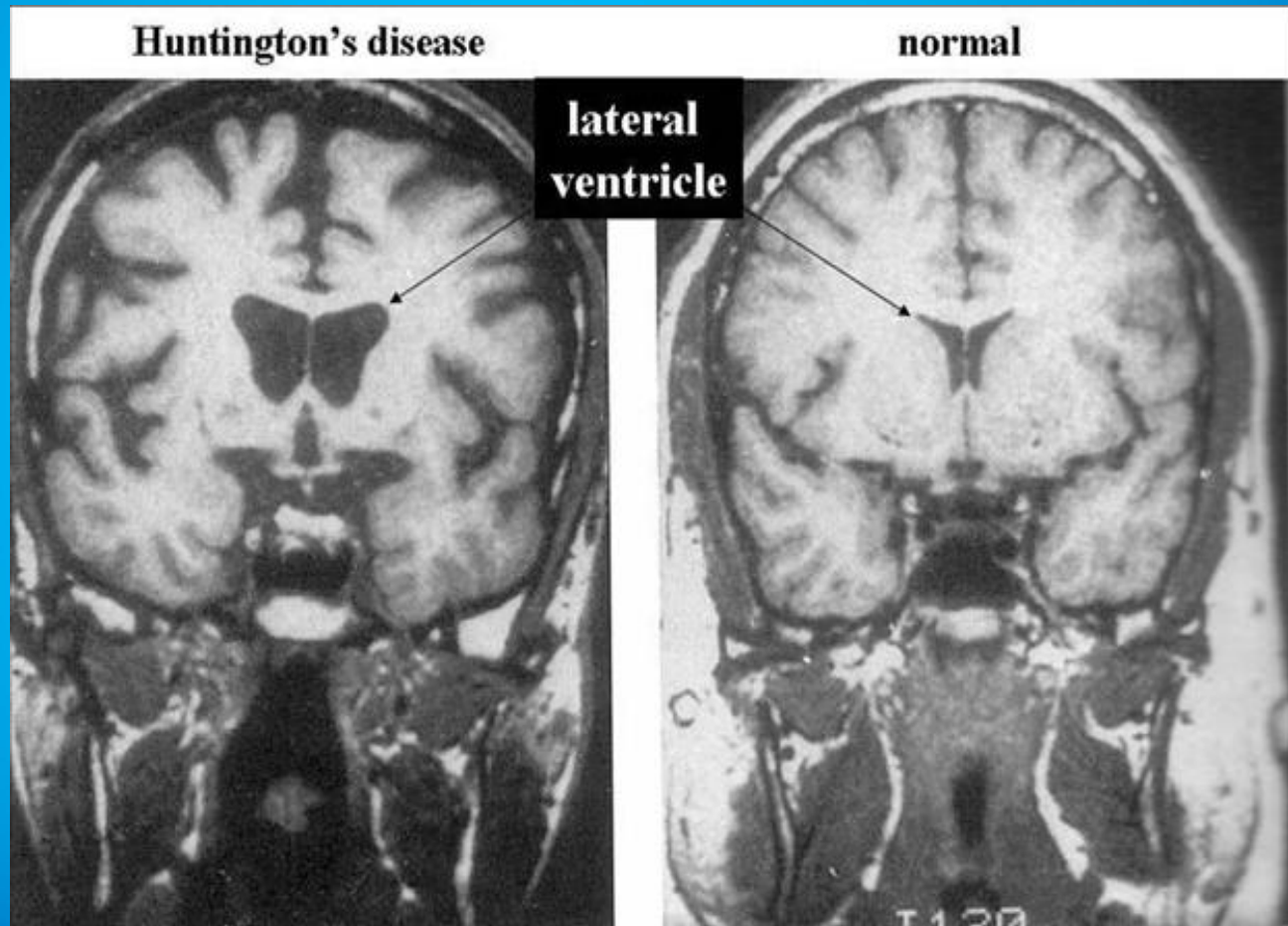
3. Психическая

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ



- ❖ Выразительные движения в виде гримас с нарушением артикуляции, которые сопровождаются неожиданными звуками (вздохами, мычанием)
- ❖ Затем появляются бросковые, толчкообразные размашистые движения туловища.
- ❖ Возникают нарушения координации движения - «танцующая походка»
- ❖ При ходьбе больные гримасничают, жестикулируют, приседают, широко расставляют ноги
- ❖ **ПРИ ЭТОМ У БОЛЬНЫХ НАБЛЮДАЕТСЯ ПОЛНАЯ БЕЗУЧАСТНОСТЬ К ГИПЕРКИНЕЗАМ, ОНИ НЕ ОБРАЩАЮТ НА НИХ ВНИМАНИЕ, А ИНОГДА ДАЖЕ ОТРИЦАЮТ ИХ НАЛИЧИЕ, ПРОЯВЛЯЯ СВОЕОБРАЗНУЮ АГНОЗИЮ.**

Диагностика



Лечение

- ❖ Болезнь Гентингтона официально неизлечима, однако существует лечение, способное облегчить некоторые симптомы.
- ❖ Медикаментозная терапия направлена на симптоматическую коррекцию двигательных нарушений (Тетрабеназин – единственный препарат, разработанный специально для нивелирования хореических гиперкинезов при БГ), аффективных и психотических расстройств (амантадин и ремацемид находятся в стадии исследования, но показали положительные результаты)

ИЗ ИНТЕРЕСНОГО...

Новый подход к лечению болезни Гентингтона создали американские исследователи. Они научились исправлять когнитивные дефекты, характерные для этого заболевания, с помощью искусственно засланных в нервную систему «чистильщиков», которые не позволяли мутантному гену, из-за которого появляется недуг, производить свой «неправильный» белок, убивающий нервные клетки. Подробности опубликованы в журнале *Science Translational Medicine*. Исследователи не так давно создали так называемые РНК-«шпильки» — небольшие последовательности нуклеотидов против мРНК нужного гена, состав которых можно подобрать, исходя из состава этого гена по принципу комплиментарности (аденин-тимин, урацил-гуанин). Эти нуклеотидные цепочки прикрепляются к матричной РНК и разрушают ее, не давая собрать «плохой» белок. Подобный метод лечения уже даже одобрен в США для терапии спинальной мышечной атрофии, а на моделях мышей с болезнью Гентингтона РНК-«шпильки» показали хороший эффект относительно движений (их вводили в спинномозговой канал, и таким образом они попадали в мозг)

ПРОДОЛЖЕНИЕ...

- ❖ Исследователи из Научного центра неврологии и Института молекулярной генетики РАН изучили, насколько эффективной оказалась пересадка индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (iPSC) при нейродегенеративных заболеваниях. Создав животные модели болезней Паркинсона и Гентингтона, а также разработав методику, которая позволяет перепрограммировать фибробласты в стволовые клетки, и из них – в нейроны, учёные провели трансплантацию определенных типов клеток в разрушенные области мозга и проследили за тенденцией к восстановлению памяти и двигательной активности

Болезнь Вильсона-Коновалова =
= гепатолентикулярная дегенерация =
= гепатоцеребральная дистрофия

◆ Системное заболевание, связанное с наследственным избыточным накоплением меди вследствие задержки ее выведения из организма и отложением чаще в ГМ (преимущественно в чечевидных ядрах) и печени (гепатит, цирроз).

КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ


По И.В. Коновалову выделяют 5 форм:

- I. Брюшная
- II. Ригидно-аритмогиперкинетическая, или ранняя
- III. Дрожательная
- IV. Дрожательно-ригидная
- V. Экстрапирамидно-корковая

При всех формах типичным симптомом болезни является!!!

- ❖ Кольцо Кайзера-Флейшера - отложение зеленовато-бурого пигмента, содержащего медь, по периферии роговичной оболочки.



- 
- ❖ Частые геморрагические явления (кровоточивость десен, носовые кровотечения, положительная проба жгута), мраморность кожи, акроцианоз
 - ❖ Отмечаются суставные боли, профузные поты, остеопороз, ломкость костей
 - ❖ Обычны лейкопения и тромбоцитопения, гипохромная анемия, явление геморрагического диатеза, купрурия
 - ❖ В крови снижен уровень церрулоплазмина

Со стороны ЦНС отмечается:

- ❖ Вторичная микроцефалия
- ❖ Изменение мышечного тонуса по гипотоническому или гипертоническому типу
- ❖ Гиперрефлексия, клонус стоп
- ❖ Гиперкинезы
- ❖ В развернутой стадии заболевания характерен своеобразный затхлый, «мышинный» запах, связанный с присутствием в моче фенилуксусной кислоты

Основные методы диагностики

- ❖ МРТ (гидроцефалия, атрофические изменения)
- ❖ Кольцо Кайзера-Флейшера
- ❖ Церулоплазмин сыворотки крови
- ❖ Медь сыворотки крови
- ❖ Экскреция меди с мочой

ЦЕЛЕСООБРАЗНО ПРОВОДИТЬ ЭТИ ИССЛЕДОВАНИЯ И БЛИЖАЙШИМ РОДСТВЕННИКАМ БОЛЬНОГО ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ГЕТЕРОЗИГОТНЫХ НОСИТЕЛЕЙ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ГЕНА С БЕССИМПТОМНЫМ ТЕЧЕНИЕМ БОЛЕЗНИ ДЛЯ СВОЕВРЕМЕННОГО НАЗНАЧЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ.



Основы терапии

1. Направлено на профилактику отложения меди, данное мероприятие является пожизненным
2. Д-пеницилламин-образует с медью прочное соединение, которое экскретируется почками
3. Ацетат цинка-уменьшает всасывание железа в ЖКТ
4. Исключение из рациона богатой медью пищи-шоколад, грибы, орехи, какао
5. Через 12-24 мес от начала лечения уменьшаются неврологические симптомы
6. Через 6-8 мес исчезает кольцо Кайзера-Флейшера
7. Прогноз в отношении выздоровления остается тяжелым

Болезнь Галлервордена-Шпатца

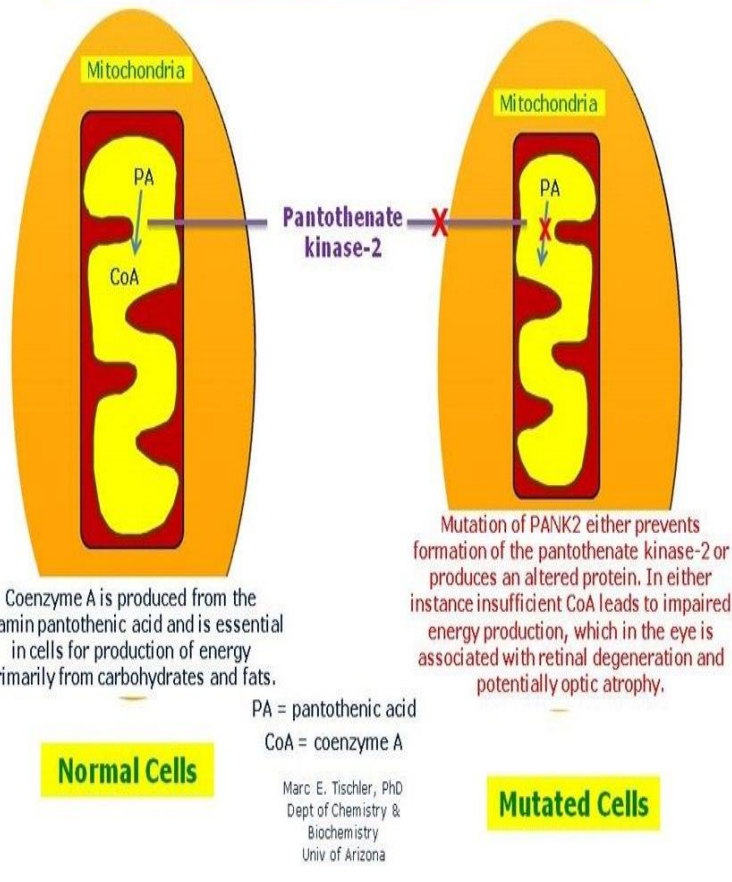
- ❖ **Наследственное (аутосомно – рецессивное) дегенеративное заболевание нервной системы, связанное с накоплением железа в базальных ганглиях**

- **Частота БГШ** неизвестна. Не выявлено его гендерных или географических различий. В клинической практике БГШ встречается в виде спорадических или семейных случаев.

Этиология заболевания неизвестна
Патогенез – выявлены множественные мутации гена пантотенаткиназы (регуляторный фермент биосинтеза коэнзима А). Снижается выработка данного фермента > избыточное накопление цистеина в базальных ганглиях. Цистеин связывает ионы железа, формируя устойчивые комплексы, разрушающие нейрональные протеины.

Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration

Defective gene: PANK2



Клинические формы БГШ

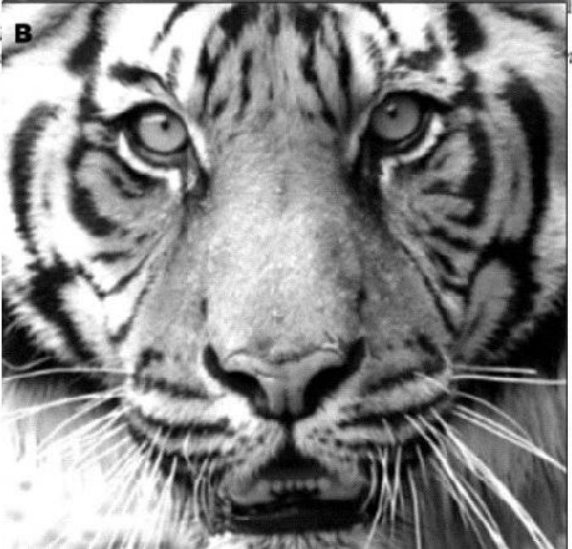
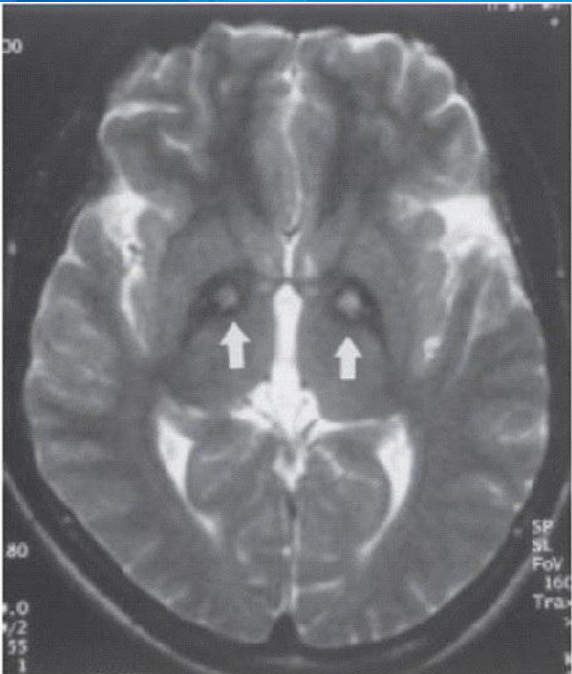
- 1) **Ранняя детская(классическая) с дебютом в 4-10 лет;**
- 2) **Ювенильная с началом в 10-18 лет;**
- 3) **Взрослая (атипичная), развивающаяся после 18 лет.**

- Характерный симптомокомплекс БГШ включает прогрессирующие экстрапирамидные, пирамидные и когнитивные нарушения. Нередко могут наблюдаться также пигментная дегенерация сетчатки и атрофия зрительных нервов, стволые симптомы, амиотрофии, расстройства координации, эпилептические припадки. При ранней форме болезни Галлервордена—Шпатца заболевание обычно начинается с изменений походки, повышения тонуса в ногах, с последующим развитием генерализованного паркинсоноподобного синдрома и (или) тяжелых дистонических гиперкинезов. Характерны дизартрия и дисфония, обусловленные поражением стволых структур. Могут наблюдаться также миоклония, хореиформный гиперкинез, тремор. Психические расстройства, отмечаемые уже на ранней стадии болезни, проявляются снижением успеваемости детей в школе, агрессивностью, асоциальным поведением, нарушением памяти, снижением круга интересов. Именно для детской формы БГШ наиболее типичны указанные выше расстройства зрения, эпилептические припадки, поражения черепных нервов. Совершенно по-другому может протекать поздняя форма болезни Галлервордена—Шпатца, особенно при манифестации симптомов в конце второго десятилетия жизни или после 20 лет. В этих случаях в клинической картине преобладает синдром паркинсонизма, характеризующийся гипокинезией, ригидностью, тремором покоя, постуральной неустойчивостью. Отличительной особенностью паркинсонизма при позднем варианте БГШ является сочетание с дистонией, пирамидными симптомами, прогрессирующей деменцией. В то же время расстройства зрения, эпилептические припадки, амиотрофии у этих больных встречаются реже, чем при ранней форме заболевания.



Диагностика

необходимо биохимическое исключение [болезни Вильсона-Коновалова](#), факультативно — исключение нейроакантоцитоза, прежде всего с помощью МРТ. В МРТ в T2- взвешенных изображениях являются типичными — обусловленные отложением железа — гипоинтенсивные очаги в [бледном шаре](#), с центральным очагом гиперинтенсивности — так называемые «[глаза тигра](#)». Этот симптом обнаруживается у всех больных с PANK2-мутациями. В генетическом обследовании могут обнаруживаться мутации в PANK2-гене. Тем не менее, уверенно можно говорить о диагнозе только после патологоанатомического исследования.

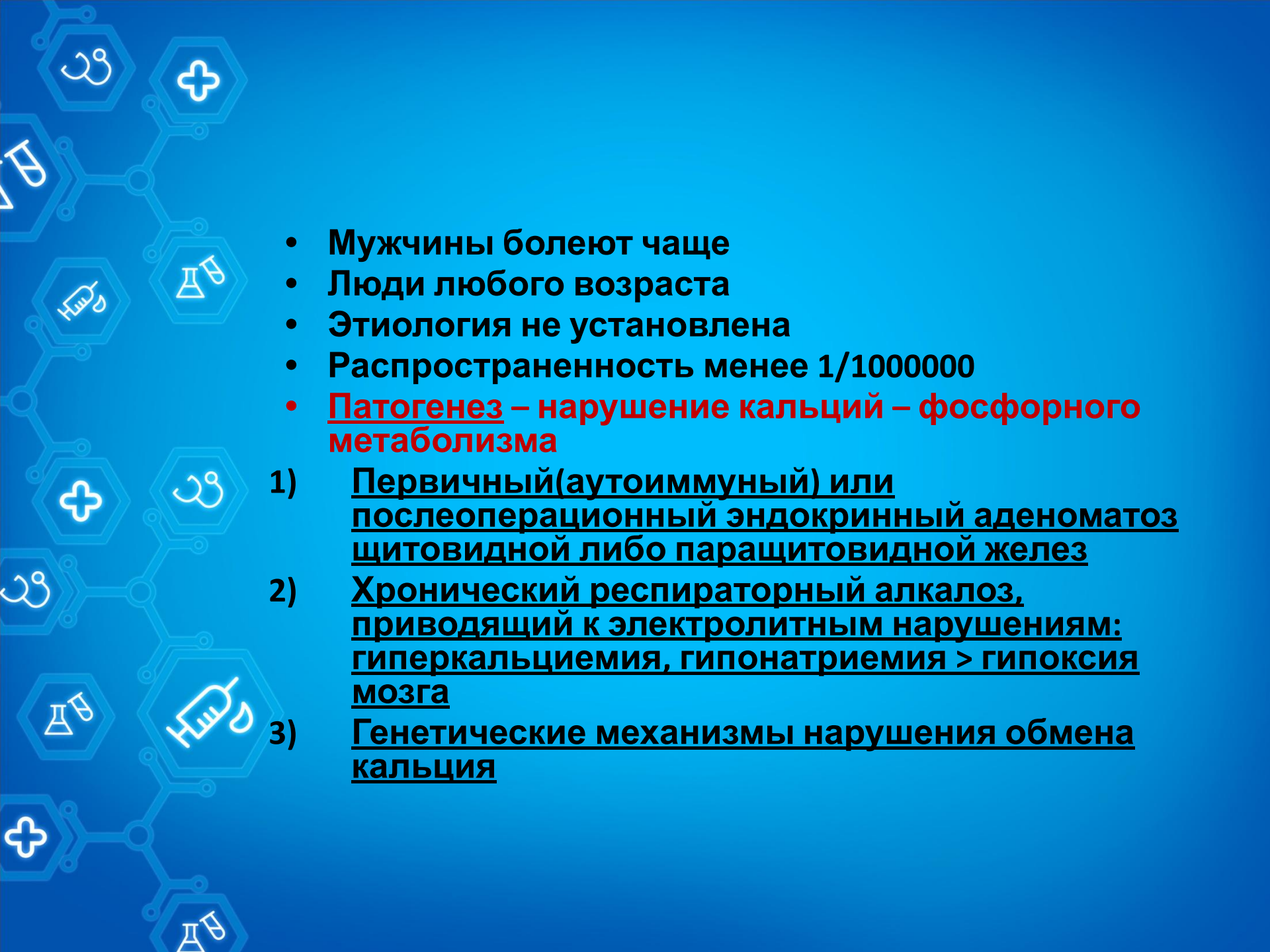


Лечение

- Эффективного лечения БГШ не существует (симптоматический характер)
- Синдром паркинсонизма - агонисты дофаминовых рецепторов (мирапекс, проноран) или амантадины
- Гиперкинезы – атипичные бензодиазепины, вальпроаты
- Спастичность – миорелаксанты
- Коррекция когнитивных нарушений (нейромидин, глиатилин)
- Перспективный метод- использование пантотеновой кислоты и метод глубокой магнитной стимуляции
- Прогноз у большинства пациентов со взрослой формой БГШ относительно благоприятной, так как отмечается медленное течение болезни с сохранением функциональной активности в течение 15-40 лет

Болезнь Фара

- ❖ **Дегенеративное заболевание (аутосомно доминантный тип наследования), связанное с массивным отложением кальция в головном мозге, которое преобладает в сером веществе базальных ганглиев, а также в стенке мелких артерий и артериол**

- 
- Мужчины болеют чаще
 - Люди любого возраста
 - Этиология не установлена
 - Распространенность менее 1/1000000
 - **Патогенез – нарушение кальций – фосфорного метаболизма**

- 1) Первичный(аутоиммунный) или послеоперационный эндокринный аденоматоз щитовидной либо паращитовидной желез
- 2) Хронический респираторный алкалоз, приводящий к электролитным нарушениям: гиперкальциемия, гипонатриемия > гипоксия мозга
- 3) Генетические механизмы нарушения обмена кальция

Группы больных

- 1) Молодые лица с признаками массивного церебрального кальциноза
- 2) Пациенты с гипопаратиреозом
- 3) Пожилые пациенты с относительно небольшой кальцификацией в головном мозге

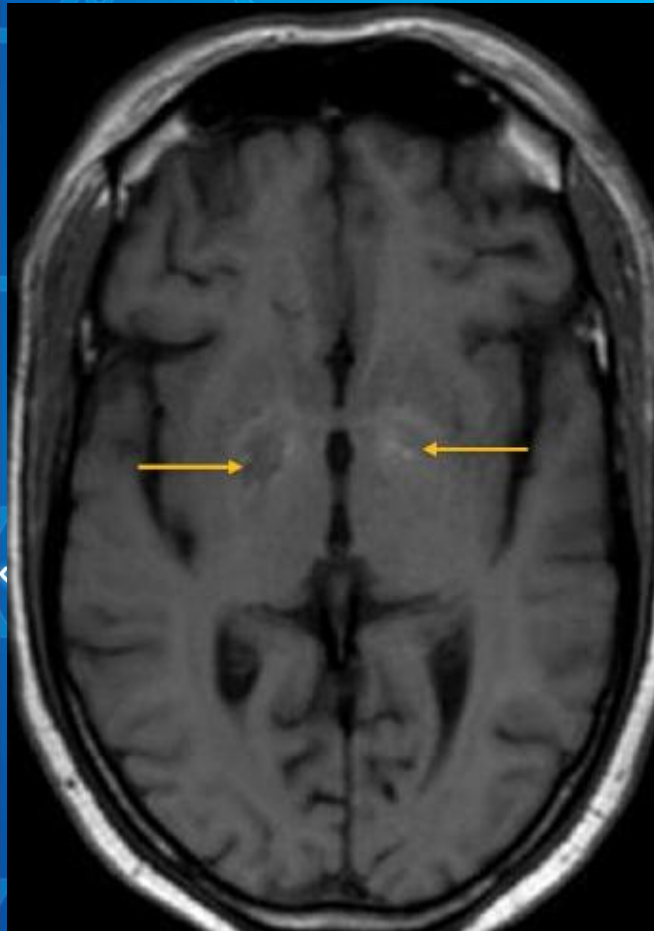
Клиническая картина



- Неврологическими симптомами являются разного рода экстрапирамидные нарушения (ригидность, тремор, гиперкинезы), преходящие или стойкие пирамидные знаки, эпилептические приступы, деменция. Проявление гипер- или гипопаратиреозов: локальные судороги, тетанические спазмы, боли в дистальных отделах конечностей.



Диагностика



Основным диагностическим методом, позволяющим неврологу достоверно установить наличие очагов кальциноза в мозговых тканях, является КТ головного мозга. Интенсивность очагов на томограммах отражает уровень концентрации кальция. МРТ головного мозга значительно хуже визуализирует кальцификаты, но позволяет оценить сопутствующие дегенеративные процессы. С целью подтверждения идиопатического характера патологии проводится целый ряд дополнительных обследований:

Биохимический анализ крови. Производится определение электролитов крови: кальция, фосфора, железа, натрия. Отсутствие существенных отклонений позволяет исключить общие обменные нарушения в организме, приводящие к отложению кальция.

Определение уровня паратгормона. Нормальные показатели концентрации гормона в крови исключают наличие гипопаратиреоза, псевдогипопаратиреоза, как наиболее распространённых причин кальцификации.

УЗИ щитовидной и паращитовидных желёз. У пациентов с болезнью Фара эхоскопическая картина остается в пределах нормы, что исключает связанные с поражением этих желёз гормонально-обменные нарушения.

ТКДГ церебральных сосудов. Необходима для оценки мозговой гемодинамики, выявления хронической церебральной ишемии как первопричины дегенеративных изменений, сопровождающихся кальцификацией.

ПЦР-исследования. Направлены на выявление токсоплазмы, цитомегаловируса и других инфекционных агентов, способных вызывать воспалительные изменения мозговых тканей с образованием кальцификатов.

Лечение

- Эффективного лечения БФ не существует (симптоматический характер)
- Синдром паркинсонизма – препараты леводопы (мадопар, синемет, наком)
- Назначение антиоксидантов
- При гипопаратиреозе показаны препараты кальция и витамина D
- Прогноз при БФ относительно благоприятный, так как заболевание характеризуется относительно медленным прогрессированием либо стационарным течением

Нейроакантоцитоз

- ❖ Полиморфная группа генетически детерминированных заболеваний, которые характеризуются деформацией эритроцитов с появлением акантоцитов в периферической крови и прогрессирующей дегенерацией базальных ганглиев. В ней выделяют две подгруппы: «чистый» НА И НА, связанный с обменом липопротеина.

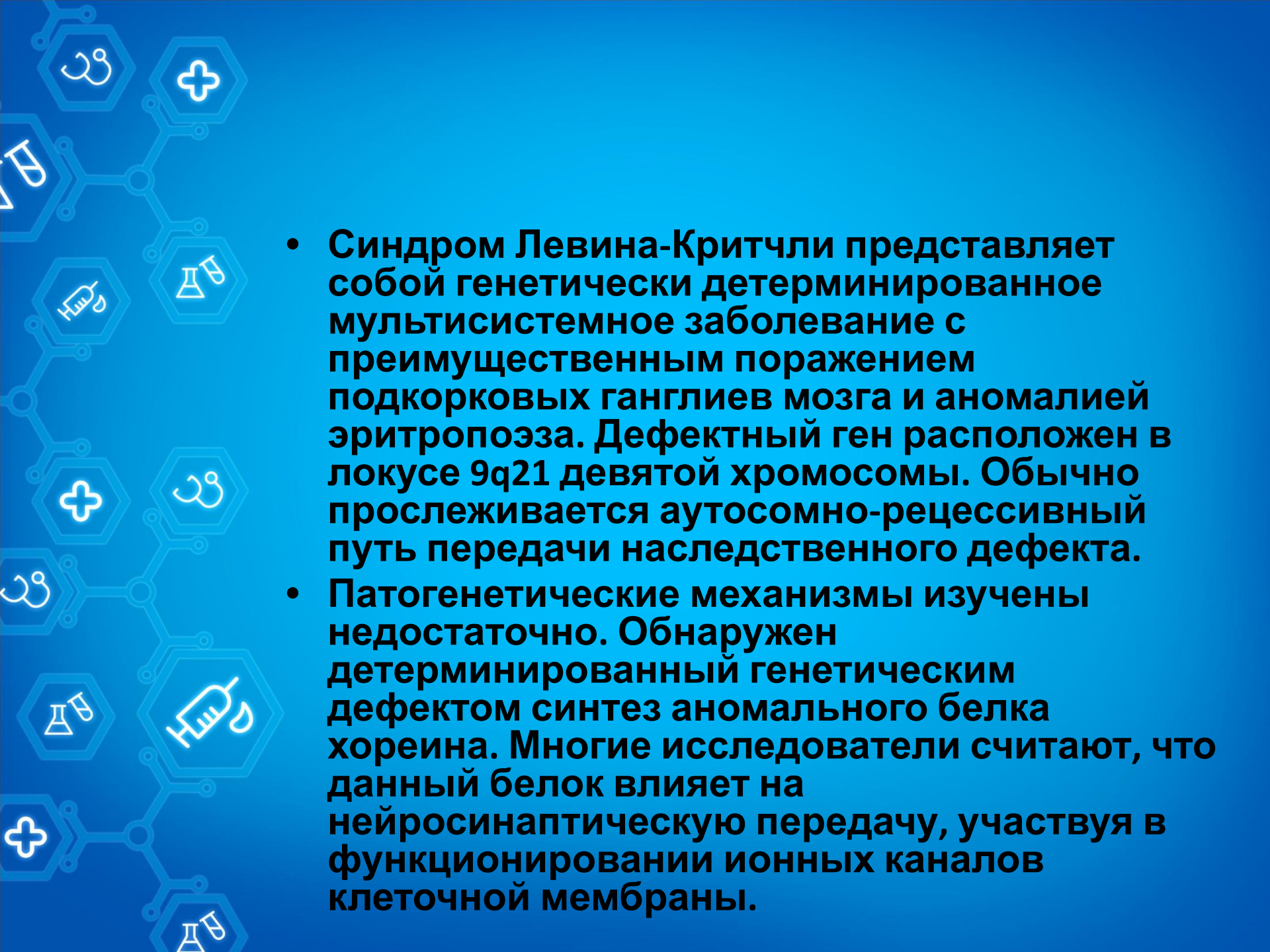
Синдромы нейроакантоцитоза

«Чистый» НА

- Хорея – акантоцитоз.
- Синдром Мак – Лауда.
- Схожий с хореей Гентингтона 2
- Пантетонаткиназная нейродегенерация.

НА, связанный с обменом липопротеина

- Абеталипопротеинемия
- Семейная гипобеталипопротеинемия.
- Болезнь Андерсена.
- Атипичная болезнь Волмана

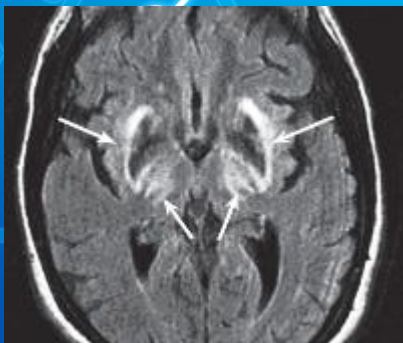
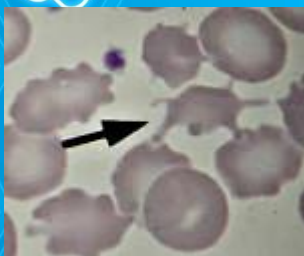
- 
- Синдром Левина-Критчли представляет собой генетически детерминированное мультисистемное заболевание с преимущественным поражением подкорковых ганглиев мозга и аномалией эритропоэза. Дефектный ген расположен в локусе 9q21 девятой хромосомы. Обычно прослеживается аутосомно-рецессивный путь передачи наследственного дефекта.
 - Патогенетические механизмы изучены недостаточно. Обнаружен детерминированный генетическим дефектом синтез аномального белка хореина. Многие исследователи считают, что данный белок влияет на нейросинаптическую передачу, участвуя в функционировании ионных каналов клеточной мембраны.

Клиническая картина

- Ядро клинической картины синдрома Левина-Критчли составляет сочетание [гиперкинезов](#) с [психическими расстройствами](#). Типичен дебют симптоматики во 2-4 декаде жизни. Исполдволь возникает лёгкая дискинезия мышц орбитальной области, лица, перерастающая в орофациальный гиперкинез. Характерны появляющиеся помимо воли больного стереотипные гримасы, причмокивания, жевательные движения, облизывания, высовывания языка. Возможен зубной скрежет ([бруксизм](#)), спазм жевательных мышц (тризм). Дистония мышц языка приводит к непроизвольному выталкиванию помещённой в рот пищи. В [неврологии](#) симптом носит название «дистония еды».
- Типичной особенностью гиперкинеза выступает [автоагрессия](#): пациенты прикусывают внутреннюю поверхность щёк, обкусывают язык и губы. Насильственные сокращения мышц глотки и гортани обуславливают расстройство глотания (поперхивание едой, затруднение проглатывания даже жидкостей), нарушения работы артикуляционного аппарата с развитием [дизартрии](#) — неразборчивой, прерывистой речи. В последующем появляются вокальные тики, провоцирующие непроизвольное произношение отдельных звуков. Моторные тики бульбарной группы мышц обуславливают насильственную икоту, хрюканье, сопение.
- С течением времени гиперкинез распространяется на мышцы конечностей, туловища, принимает характер хореического. В начальной стадии пациенты способны произвольно контролировать насильственные двигательные акты, постепенно способность к контролю ослабеваает. Нейроакантоцитоз отличается сочетанием быстрых некоординированных размахистых движений генерализованного хореического гиперкинеза с тиками, дистоническими феноменами. Последние возникают вследствие тонического мышечного сокращения, проявляются застыванием больного в вычурной позе. По мере прогрессирования болезни гиперкинетический синдром сменяется гипокинезией — синдромом [паркинсонизма](#). Случаи ранней манифестации синдрома Левина-Критчли отличаются возникновением брадикинезии и скованности на начальном этапе клинических проявлений, их сочетанием с тиками, отсутствием хореи.
- Параллельно с гиперкинезами нарастают нейропсихологические нарушения. Типичны невротические расстройства: [невроз навязчивых состояний](#), [фобический синдром](#). Возможны [аффективные нарушения](#), элементы [апраксии](#) (нарушения планирования действий), снижение памяти, интеллектуальных способностей. 40% больных, имеющих нейроакантоцитоз, страдают генерализованными эпилептическими пароксизмами. Приступы дебютируют в любом периоде заболевания, иногда предшествуют появлению экстрапирамидных расстройств. В большинстве случаев наблюдается [полиневропатия](#). Пациенты жалуются на онемение дистальных отделов конечностей. Постепенно развивается дистальный вялый парез, гипорефлексия.

Диагностика

- Заподозрить нейроакантоцитоз позволяет наследственный анамнез, типичная клиническая картина с сочетанием экстрапирамидных симптомов (хорея, тики, паркинсонизм), нарушений психической и когнитивной сферы, признаков полиневропатии. Определяющее значение имеет обнаружение акантоцитов, составляющих более 15% всех эритроцитов. Обследование пациента включает:
- **Осмотр невролога.** Выявляются гиперкинезы или паркинсонический синдром (брадикинезия, скованность, тремор), гипестезия конечностей по типу «перчаток и носков», мышечная дистония, дистальные парезы, снижение ахилловых, коленных рефлексов. Данные неврологического статуса свидетельствуют о поражении экстрапирамидных структур, сочетающихся с нейрогенной амиотрофией.
- **Офтальмологическое обследование.** При [офтальмоскопии](#) [офтальмолог](#) выявляет признаки [пигментного ретинита](#), часто сопровождающего нейродистрофические процессы. В половине случаев нейроакантоцитоз протекает с пигментным ретинитом.
- **Нейропсихологическое тестирование.** Осуществляется [нейропсихологом](#) или [психиатром](#). Позволяет провести комплексное психологическое обследование, определить состояние когнитивной сферы.
- **Лабораторные исследования.** Клинический анализ крови должен включать микроскопию мазка крови, которая обнаруживает акантоциты – аномальные эритроциты, имеющие шиповидные выросты. В биохимическом анализе крови отмечается повышение концентрации КФК, уровень липопротеидов соответствует норме.
- **Электрофизиологические исследования.** [Электронейромиография](#) диагностирует аксональную полинейропатию. [Электроэнцефалография](#) выявляет эпилептиформную активность мозга.
- **Нейровизуализация.** [КТ](#), [МРТ головного мозга](#) визуализируют неспецифические атрофические изменения, наиболее выраженные в хвостатом ядре, полосатом теле. [ПЭТ головного мозга](#) определяет гипометаболизм стриатума, снижение числа дофаминовых рецепторов.
- **Генетическую диагностику.** Проводится консультация генетика с составлением генеалогического древа для определения наследственного характера болезни, типа наследования. Возможно кариотипирование с целью выявления аномального гена.
- Дифференцировать нейроакантоцитоз следует от [хореи Гентингтона](#), [болезни Фара](#), [малой хореи](#), [синдрома Ретта](#), дисметаболических, медикаментозно-индуцированных хореических гиперкинезов.



Лечение

- Специфическая терапия синдрома Левина-Критчли отсутствует. Проводится симптоматическое лечение. Гиперкинетический синдром купируется нейролептиками (галоперидол). При сочетании гиперкинезов с эпилептическими приступами назначаются бензодиазепины (клоназепам). Паркинсонизм служит показанием к терапии препаратами леводопы, агонистами дофаминовых рецепторов (пирибедил). Психические расстройства требуют назначения снотворных, седативных препаратов, нейролептиков, антидепрессантов.
- Из-за прогрессирования заболевания пациенты со временем все больше нуждаются в постороннем уходе. С учётом дисфагии важным моментом является обеспечение полноценного питания больных. Для защиты слизистой от накусывания применяются специальные прокладки. Ранки ротовой полости обрабатываются антисептиками для предупреждения инфицирования.

**СПАСИБО ЗА
ВНИМАНИЕ!**

