

Презентация на тему:

Болезнь Гентингтона



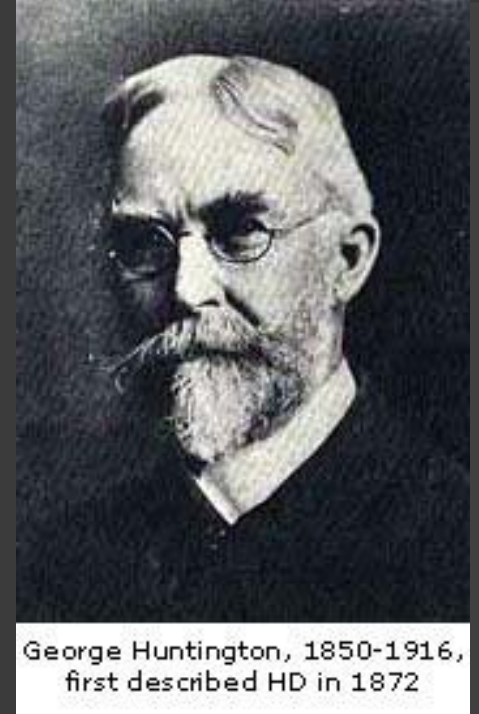
Докладчик: интерн Исакова Н.М.
Куратор : асс. к.м.н. Григорьева Ю.Г.

История открытия болезни

В 1872 году из статьи, опубликованной молодым доктором **Джорджем Гентингтоном**, медицинский мир узнал о болезни семьи **Малфордов**, названной в честь человека, который впервые описал ее симптомы, болезнью Гентингтона.

Малфордов молодой человек знал давно, так как еще мальчиком вместе с отцом и дедом — практикующими врачами — посещал их.

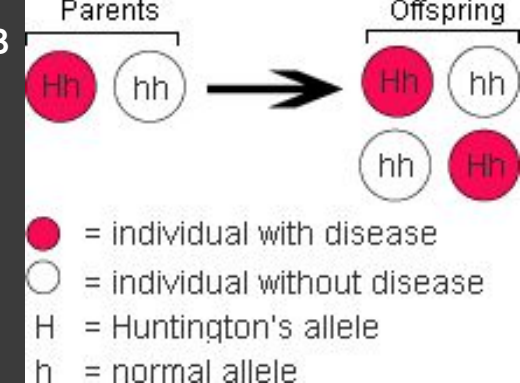
Жили они по соседству с ним, в **Нью-Йорке на Лонг-Айленде**.



George Huntington, 1850-1916,
first described HD in 1872

Уже будучи студентом медицинского института он заметил, что все члены этой семьи (как мужчины, так и женщины) были, в общем-то, здоровыми людьми до... зрелого возраста. В период же **между 30 и 50** годами у них начиналась прогрессирующая и необратимая патология нервной системы - **слабоумие вплоть до полной потери навыков самообслуживания и повышенная дискоординированная двигательная активность** - судорожные сокращения мышц лица, конечностей. Походка напоминала таковую при сильном опьянении, а резкие неуправляемые движения рук и ног пациентов (т.н. хореические гиперкинезы) получили в медицине название «**пляски Святого Витта**».

Так случилось, что в 80-е годы хорея Гентингтона попала в поле зрения молекулярных генетиков. Немалую роль в этом сыграло то, что в распоряжение исследователей попали образцы ДНК членов очень больших семей, в которых хорея Гентингтона передавалась на протяжении многих поколений.



Например, в одной семье из Айовы 22 из 41 членов страдали этой болезнью.

А венесуэльская семья, проживающая на побережье озера Маракайбо, включала 250(!) больных хореей и 727 человек, находящихся в группе 50%-го риска.

Все они были потомками одного португальского моряка - носителя мутации, - осевшего в этих краях еще в 1800 году.

Столь большое количество биологического материала сделало возможным генетическое картирование (определение местонахождения) гена, ответственного за хорею Гентингтона. Что и было успешно осуществлено в мае 1983 года.

В распоряжение медицины попала уникальная возможность - точная диагностика хореей Гентингтона перестала нуждаться в клинических признаках, а соответственно - и в возрасте индивидумов. Анализ ДНК юноши или девушки, годовалого младенца или даже 10-недельного эмбриона позволял с уверенностью сказать: этот человек будет страдать вышеозначенной хореей, а этот - нет.

Определение

МКБ-10 G10., F02.2

Болезнь Гентингтона - генетическое заболевание нервной системы, характеризующееся постепенным началом обычно в возрасте 35-50 лет и сочетанием прогрессирующего хореического гиперкинеза и психических расстройств.

Наследуется по аутосомно-доминантному типу с высокой пенетрантностью (80-85%); мужчины болеют чаще, чем женщины.

Как показали современные генетические исследования, детерминирующий его ген локализуется на коротком плече 4-й хромосомы.

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

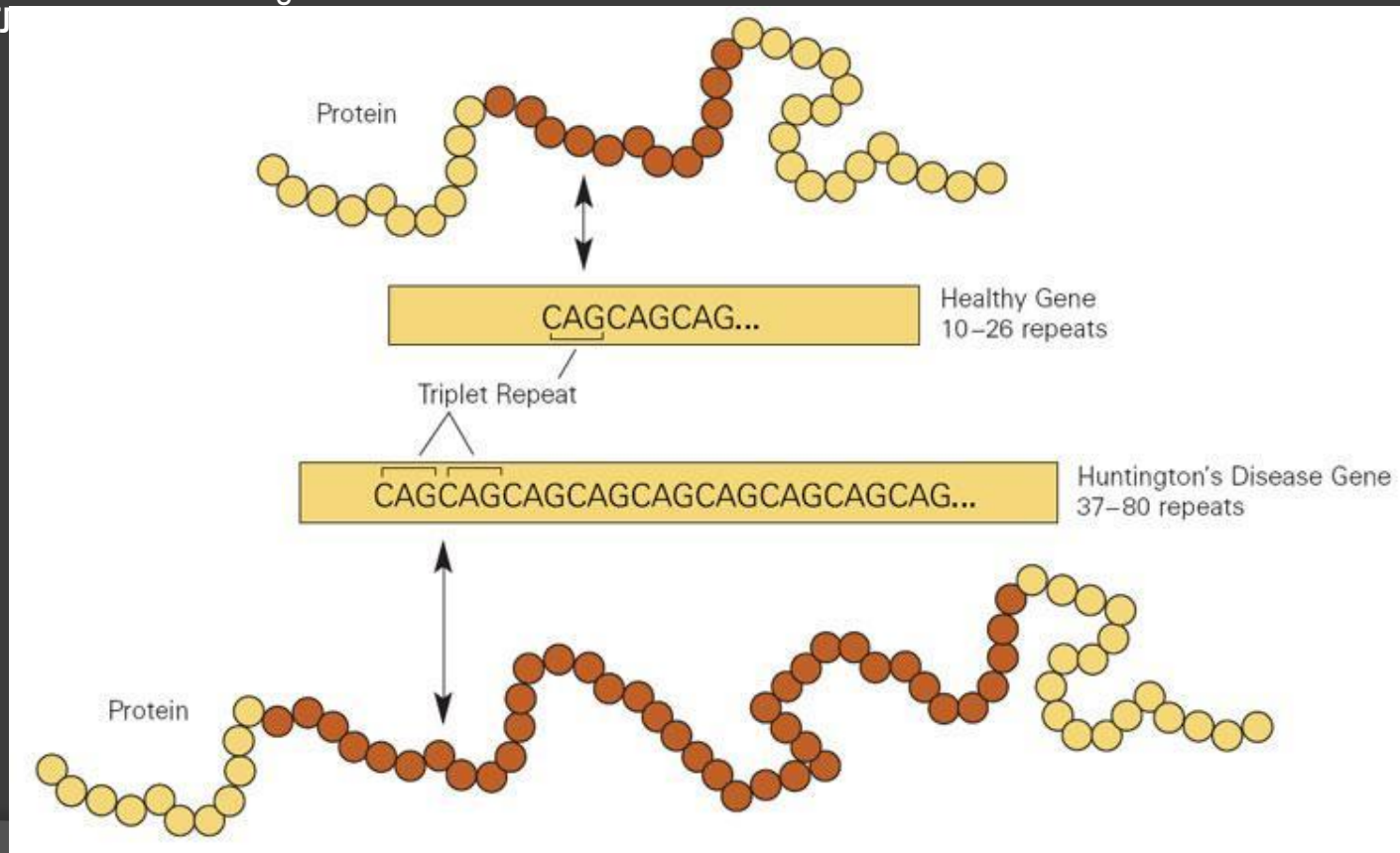
Психические расстройства при БГ чаще всего представлены деменцией, апатией, депрессией с нередкими суицидальными попытками, нарушениями эмоционального контроля с частыми вспышками раздражения и агрессии, отчужденностью. В некоторых случаях развиваются бред и навязчивые состояния.

Генетические аспекты

Ген гентингтин (НТТ), присутствующий у всех людей, кодирует белок гентингтин. Ген НТТ расположен на коротком плече 4-й хромосомы (4p16.3).

Этот ген состоит из последовательности трёх азотистых оснований — цитозин-аденин-гуанин, которые повторяются множество раз (т.е. ... ЦАГЦАГЦАГ ...) и известны как тринуклеотидные повторы.

Триплет ЦАГ кодирует аминокислоту глутамин, поэтому синтезируемый белок гентингтин состоит из цепочки глутаминовых аминокислот, называемых полиг



У здоровых людей от 8 до 25 повторов этих нуклеотидов. Если их становится больше 36, то синтезируется удлинённый полиглутаминовый тракт и происходит образование мутантного белка гентингина, который имеет расширенный участок за счет глутамина, он липкий и связывается сам с собой и подобными участками в других молекулах белка гентингина, создавая комки бесполезного протеина, которые могут значительно повреждать нервные клетки и приводят к болезни.

Как правило, от числа ЦАГ повторов зависит степень повреждений, наличие около 60% повторов сверх нормы вызывает появление симптомов в различном возрасте.

36-40 повторов приводят к редуцированной пенетрантности формы этого заболевания, которая намного позже проявляется и медленнее прогрессирует. В некоторых случаях начало болезни может быть настолько поздним, что симптомы никогда не обнаруживаются.

При очень большом количестве повторов, болезнь Гентингтона имеет полную пенетрантность и может проявиться до 20 лет (приблизительно 7% случаев болезни Гентингтона).

Мутантный ген был предположительно завезён в США в 1630 году двумя братьями, эмигрировавшими из Эссекса в Бостон.

Патогенез

прогрессирующая атрофия клеток коры головного мозга и подкорковых структур.

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.

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, синтезирующего ГАМК из глутаминовой кислоты.

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

Патоморфология и патофизиология

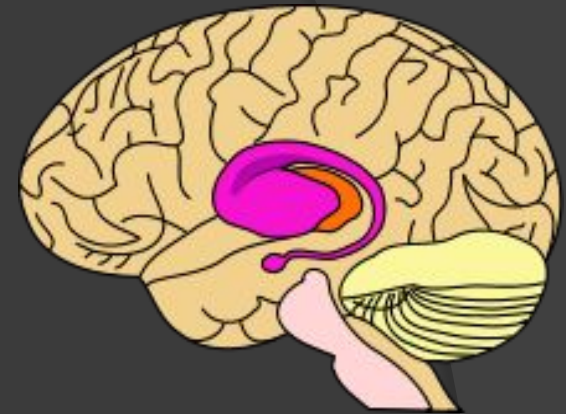
Болезнь Хантингтона поражает специфические области мозга.

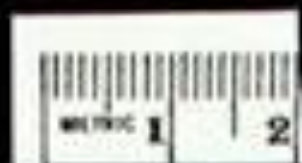
Наиболее заметные ранние изменения затрагивают область базальных ганглиев называемую полосатым телом, которое состоит из хвостатого ядра и скорлупы. Другие повреждаемые области включают чёрную субстанцию, 3, 5 и 6 слои коры головного мозга, гиппокамп, клетки Пуркинье в мозжечке, боковые туберальные ядра гипоталамуса и часть таламуса.

Базальные ганглии — часть головного мозга, наиболее заметно повреждающиеся при болезни Хантингтона — играют ключевую роль в контроле движений и поведения. Их функция полностью не ясна, но современные теории предполагают, что они являются частью когнитивной исполнительной системы и двигательного контура.

Базальные ганглии в норме ингибируют большое число контуров (circuit), генерирующих специфические движения. Для инициации специфических движений кора посылает сигналы базальным ганглиям для снятия ингибирования.

Повреждение базальных ганглиев может привести к снятию ингибирования или его постоянным неконтролируемым изменениям, что служит причиной затруднения начала движения или к их непроизвольной инициации, или движение может быть прервано до или после достижения желаемого результата. Накапливающиеся повреждения в этой области приводят к беспорядочным движениям, характерным для болезни Хантингтона.







Классификация болезни Гентингтона

Формы:

- классическая хореоидная
- ригидная (вариант Вестфаля)
- детская или юношеская

Клинические проявления:

- 1) рано манифестирующие, с преобладанием акинетически-гипертонического синдрома;
- 2) формы с типичными гиперкинезами, но с минимально выраженными психотическими изменениями (без развития выраженной деменции);
- 3) формы с преобладанием психических расстройств в форме деменции или психопатических изменений и с рудиментарными гиперкинезами ("хореопаты");
- 4) т. н. стационарные формы, при которых заболевание затягивается на десятилетия, не достигая конечной стадии, при наличии развернутой симптоматики (больные умирают в старости от интеркуррентных болезней).

Начало болезни

Наиболее частый возраст появления хореи — 35—45 лет, однако при детской или юношеской формах хореический гиперкинез и нарушения мышечного тонуса могут развиваться в первом или втором десятилетии жизни.

В отличие от других атрофических процессов хорея Гентингтона не имеет единого стереотипа развития.

Психические нарушения (личностные изменения, развитие деменции, психотические расстройства) могут возникать в разные сроки после появления хореатических гиперкинезов, развиваться одновременно с ними или (реже) предшествовать им.

Генеалогические исследования показали, что эти различия в последовательном развитии симптоматики заболевания скорее всего генетически не детерминированы, поскольку в одних и тех же семьях могут встречаться различные стереотипы развития болезни.

СИМПТОМЫ

Одними из первых бывают выразительные движения в виде гримас с нарушением артикуляции, которые сопровождаются неожиданными звуками (вздохами, мычанием и др.).



Прогрессирование и генерализация с захватом все новых групп мышц



- Появляются бросковые, толчкообразные размашистые движения конечностей, иногда раскачивающиеся движения туловища.
- Возникают нарушения координации движений ("танцующая» походка), при ходьбе больные гримасничают, жестикулируют, приседают, широко расставляют руки.
- Речь становится невнятной, затрудненной, сопровождается излишними движениями.
- Возникают проблемы с жеванием и глотанием.
- Из-за быстрого движения глаз происходят нарушения сна.

При этом у больных наблюдается полная безучастность к гиперкинезам, они не обращают на них внимания, а иногда даже отрицают их наличие, проявляя своеобразную анозогнозию.

Психопатические отклонения

Условно выделяют 3 основных типа личностных аномалий на раннем этапе болезни Гентингтона:

- 1) возбудимые, т.е. взрывчатые, злобные, стеничные;
- 2) истерические, т.е. капризные, склонные к театральному и демонстративному поведению, аффективно-лабильные;
- 3) замкнутые, аутичные, эмоционально холодные (шизоидные психопатические личности).

Постепенно появляются проблемы с памятью, может возникнуть депрессия (частая причина самоубийств) и паника, эмоциональный дефицит, эгоцентризм, агрессия, навязчивые идеи, проблемы с узнаванием других людей, гиперсексуальность и усиление вредных привычек, таких как алкоголизм или игромания.

На более поздних этапах болезни стираются личностные особенности больных и развивается выраженное эмоциональное притупление с преобладанием благодушно - эйфорического настроения.

Психотические расстройства, по данным Э.Я.Штернберга (1967), наблюдались в 60 % случаев хореи Гентингтона.

Особенности хореатической деменции

Деменция - синдром хронического или прогрессирующего заболевания мозга, при котором нарушаются высшие корковые функции, включая память, мышление, ориентировку, понимание, счет, способность к обучению, язык и суждения, без нарушения сознания больного.

- Относительная доброкачественность (сравнительно медленное прогрессирование, возможность приостановления прогрессирования деменции на длительный термин).
- Выраженная диссоциацией между долго сохраняющейся способностью обслуживать себя в домашней обстановке и явной интеллектуальной несостоятельностью в ситуациях, требующих продуктивной умственной работы.
- выраженная неравномерность умственной работоспособности (грубые нарушения внимания и непостоянство установок больных, в результате чего они легко теряют направление и цели мыслительной деятельности; мышление больных производит впечатление "скачкообразного" в связи с постоянными изменениями направления).
- Отсутствие явных нарушений высших корковых функций, т.е. афатических, апрактических, агностических расстройств.

В первые годы заболевания относительно часто встречаются и бредовые расстройства, в том числе слабо систематизированные и мало разработанные паранойяльные бредовые идеи ревности, преследования или отравления.

На более поздних этапах заболевания возникают иногда экспансивные бредовые расстройства, например **параличеподобный** нелепый бред величия, могущества, эротический бред, двигательная и речевая расторможенность. Такие психозы обычно непродолжительны.

В отдельных случаях возможны переходы одних бредовых расстройств в другие, в частности бреда ревности в бред величия.

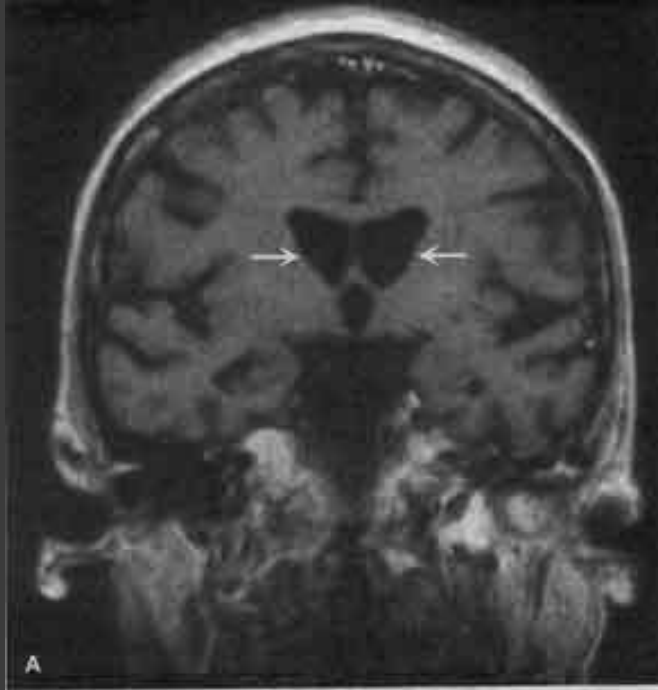
Относительно редко встречаются галлюцинаторные эпизоды (рудиментарные вербальные галлюцинозы), галлюцинаторно-параноидные и парафренные состояния.

Медленное развитие психических расстройств при Г. х. часто ведет к позднему помещению больных в психиатрические стационары.

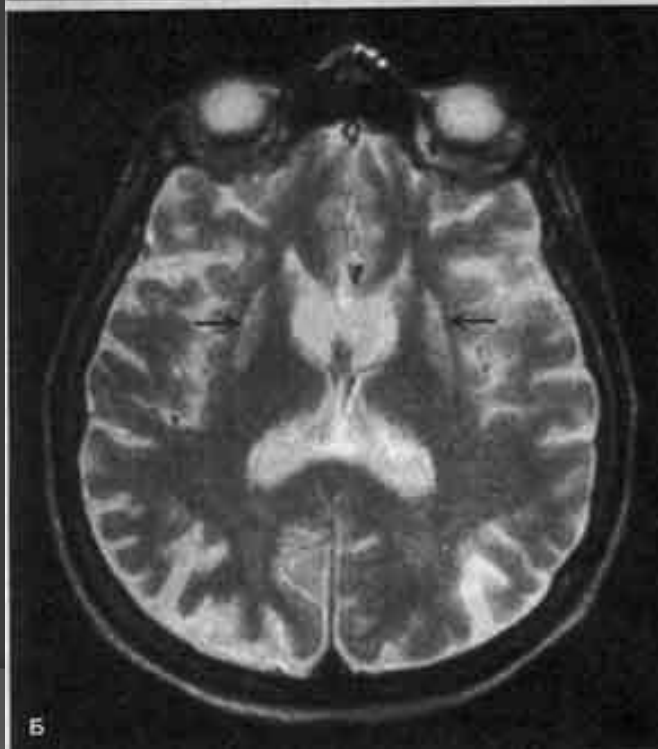
Диагностика

Физикальное обследование, иногда в сочетании с психологическим обследованием, позволяет определить область распространения болезни.

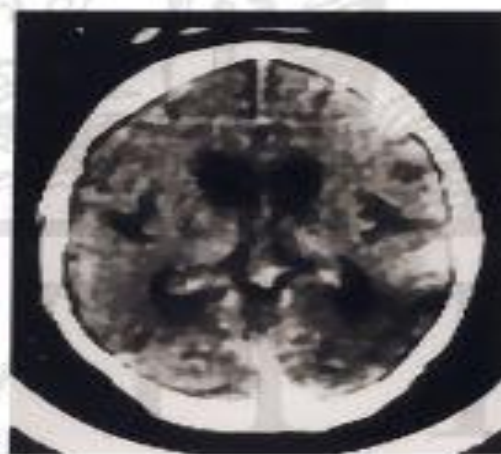
Медицинская визуализация (компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ)) показывает только видимую атрофию мозга на прогрессирующей стадии заболевания.



А. На фронтальном срезе (МРТ, T1-взвешенное изображение) видно расширение боковых желудочков (отмечено стрелками) вследствие типичной для болезни Гентингтона атрофии хвостатого ядра.



Б. На горизонтальном срезе (МРТ, T2-взвешенное изображение) видно увеличение интенсивности сигнала от скорлупы (отмечено стрелками).



*F. Netter
M.D.*

Генетические методы

Для проведения генетической диагностики болезни Хантингтона необходим забор крови с последующим определением количества повторов ЦАГ в каждом НТТ аллеле.

Положительный результат не подтверждает диагноз, поскольку может быть получен за несколько лет до появления первых симптомов.

Однако, отрицательный результат однозначно свидетельствует об отсутствии вероятности развития болезни Хантингтона.

Метод - ПЦР-детекция

Эмбрионы

Эмбрионы, полученные в результате экстракорпорального оплодотворения, могут быть подвержены генетической диагностике болезни Хантингтона с применением преимплантационной генетической диагностики. При этом методе забирается одна клетка из 4–8-клеточного эмбриона и затем проверяется на генетическую патологию.

Полученная информация может впоследствии быть использована при выборе здорового эмбриона для имплантации.

Кроме того, возможна пренатальная диагностика для эмбриона или плода в утробе матери

Лечение

Болезнь Гентингтона официально неизлечима, но существует лечение, способное облегчить некоторые симптомы.

Тетрабеназин был разработан специально для уменьшения тяжести симптомов болезни Гентингтона, был утвержден в 2008 году в США.

Нейролептики и бензодиазепины помогают уменьшить проявления хореи. Амантадин и ремацемид находятся в стадии исследования, но показали положительные результаты.

Для облегчения гипокинезии и ригидности мышц назначают противопаркинсонические лекарства, для облегчения миоклонической гиперкинезии - вальпроевую кислоту.

Для устранения депрессии применяют селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и мirtазапин, а при психозах и нарушениях поведения назначают атипичные антипсихотики.

Лечение является симптоматическим и основывается на представлении, что гиперкинезы возникают в результате относительного повышения активности дофаминергических систем. Препараты из группы фенотиазина, бутирофенона, тиоксантена и другие гетероциклические антипсихотические вещества, блокирующие дофаминовые рецепторы, уменьшают выраженность хореических гиперкинезов и поведенческих расстройств. К часто применяемым препаратам относятся галоперидол, пимозид, фторфеназин (модитен). Менее эффективны сульпирид (эглонил), тиаприд (тиапридал), но они вызывают меньше побочных явлений. Эффективная доза галоперидола обычно составляет до 3—5 мг в сутки; повышение суточной дозы выше 10 мг не приводит к усилению терапевтического действия при значительном повышении риска побочных эффектов. Назначение нейролептиков может осложняться развитием паркинсонизма, острых и поздних дистонических реакций, ухудшением ходьбы и глотания, избыточным седативным эффектом и усилением депрессии, что субъективно может переноситься больными тяжелее, чем хореические гиперкинезы. Поэтому, проводя лечение, следует ориентироваться не на подавление гиперкинеза, а на улучшение функциональных возможностей и социальной адаптации больного.

В связи со спонтанным уменьшением хореического гиперкинеза и появлением акинетикоригидного синдрома на поздних стадиях болезни доза нейролептиков должна периодически корректироваться в сторону уменьшения. Альтернативой нейролептикам являются симпатолитики, истощающие пресинаптические запасы дофаминарезерпин и тетрабеназин. Эти препараты не вызывают развития поздних дискинезий, но могут приводить к усугублению акинетико-ригидного синдрома и депрессии. Больным, страдающим ювенильной формой, при которой преобладают ригидность и гипокинезия, назначают препараты леводопы, агонисты дофаминовых рецепторов, амантадин. Но их эффект обычно незначителен. При депрессии используют трициклические антидепрессанты (амитриптилин, дезипрамин, доксепин) или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин, сертралин, флувоксамин). При проявлениях агрессии применяют карбамазепин и вальпроат натрия, при психотических нарушениях-нейролептики: тиоридазин (сонапакс), галоперидол и клозапин (лепонекс, азалептин), не вызывающий нейролептических двигательных осложнений.

Пробные методы лечения

1

Многообещающим в этом плане является метод, направленный на пересадку стволовых клеток реципиентам с этим заболеванием в пораженные участки мозга.

В доклиническом исследовании, проведенном группой ученых из Тайваня во главе с доктором медицинских наук Юань-Та Линя из Института биохимии и молекулярной биологии проводилось изучение влияния трансплантата стволовых клеток на нейродегенеративные процессы, отмечающиеся при указанном заболевании.

Для достижения поставленной цели исследователи провели трансплантацию мезенхимальных стволовых клеток костномозгового происхождения (МСК-КП) лабораторным мышам со смоделированной болезнью Гентингтона.

Одной из главных особенностей МСК-КП является способность дифференцироваться в практически любой вид нервных клеток в центральной нервной системе и мигрировать в поврежденные зоны мозга. Их использование позволяет обходить многие практические и этические проблемы, связанные с применением человеческой эмбриональной ткани.

Результаты исследования показали, что трансплантированные клетки смогли выжить, дифференцироваться и интегрироваться в стриатум, уменьшая, таким образом, зону повреждения и способствуя снижению моторной дисфункции у лабораторных мышей.

2

В последние лет 15-20 было проведено немало исследований лекарств, теоретически способных на какое-то время остановить прогрессирование болезни.

Однако теперь ученые подошли к созданию нового поколения лекарств, сделанных на основе энзимов, связанных с хореей Хантингтона.

Речь идет о так называемых матриксных металлопротеиназах (ММР), которые играют роль в разрушении белка, определяющего производства токсических фрагментов, вносящих свой вклад в развитие болезни. Об этом заявили исследователи из Института Бака в Калифорнии. В ходе предыдущих исследований удалось выяснить, что ММР реагируют на новейшие лекарства от рака, которые только проходят стадию разработки.

"Мы нашли мишень, уже известную противоопухолевым лекарствам, - заявила доктор Лиза Эллерби. - Существует вероятность того, что это будет иметь значение и при лечении хореи Хантингтона. ММР также задействуются при инсультах, воспалительных заболеваниях и многих неврологических процессах. Мы ожидаем, что к нашим разработкам будет проявлен большой научный интерес, потому что это очень перспективный и важный класс протеаз (ферментов, расщепляющих белки) ".

Мачовски со своей исследовательской группой предпринял интересный эксперимент. Он произвёл пересадку костного мозга от здоровых мышей без мутации БГ мышам с БГ.

Результаты получились крайне интересными. У мышей с БГ, которым была произведена пересадка костного мозга от здоровых мышей, имело место небольшое, но значимое уменьшение выраженности двигательных расстройств, наблюдающихся обычно у мышей при БГ.

Доказательство того, что пересадка здорового костного мозга мышам с БГ непосредственно влияет на головной мозг животных, было получено при изучении синапсов, триллионов связей, которые образуются между миллиардами нейронов в головном мозге. Когда клетки головного мозга повреждены или погибают, они теряют свои синапсы, что приводит к нарушению передачи информации между различными отделами мозга.

Пересадка костного мозга приводит к увеличению числа синапсов в головном мозге, тем самым состояние иммунной системы непосредственно влияет на организацию работы головного мозга.

Как указывают авторы, пересадка здорового костного мозга не ведёт к полному регрессу симптомов, однако, влияет на течение заболевания.

Прогноз

С момента появления первых симптомов продолжительность жизни составляет около 15–20 лет.

Смерть обычно происходит не из-за болезни Хантингтона, а из-за сопутствующих ей осложнений, включая пневмонию, заболевания сердца и травмы.

Также частой причиной смерти является суицид.

**Спасибо
за внимание!**

