

НАСЛЕДСТВЕННО- ДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Общая характеристика

- Наследственно-дегенеративные заболевания клинически совершенно разнородны, но характеризуются сходным течением. У здорового человека (ребенка или взрослого) спонтанно или после провоцирующих факторов появляются патологические симптомы поражения не только ЦНС, но и других органов и систем.
- Постепенно клиническая выраженность этих симптомов усиливается, а состояние пациента неуклонно ухудшается.

Общая характеристика

- Скорость прогрессирования болезни вариабельна.
- Наследственно-дегенеративные заболевания приводят к утрате некоторых функций (движения, речи, мыслительных процессов, зрения, слуха и т.д.) и иногда заканчиваются летально.
- Причиной наследственно-дегенеративных заболеваний является патологический ген (или несколько генов).
- Поэтому возраст дебюта болезни зависит от времени экспрессии этого гена, а степень тяжести - от его пенетрантности

Топически выделяют:

**в зависимости от уровня поражения
нервной системы болезни с
преимущественным поражением:**

- 1) заболевания с преимущественным поражением мозжечка и его связей (атаксия Фридрейха)
- 2) сочетание дегенерации мозжечковых путей и периферических нервов (болезнь Рефсума, Руси –Леви)

- 3) Поражения экстрапирамидной системы (гепатоцеребральная дистрофия, хорея Гентингтона, наследственные дистонии, генерализованный тик)
- 4) Болезни с поражением пирамидных путей (спастический паралич Штрюмпелля)



Наследственно-дегенеративные заболевания базальных ганглиев

- **Болезнь Гентингтона** - наследственное медленно прогрессирующее заболевание нервной системы с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся хореическими гиперкинезами, психическими нарушениями и прогрессирующей деменцией. Частота встречаемости в популяции колеблется и составляет в среднем 3-7 на 100 000 населения.

- Ген болезни Гентингтона картирован на хромосоме 4p16.3. Он кодирует белок гентингтин. **Причиной болезни Гентингтона является увеличение числа тринуклеотидных цитозин-аденин-гуанин (CAG)-повторов, расположенных в первом экзоне гена.**
- В генах здоровых людей содержится от 10 до 35 повторов. При хорее Гентингтона наблюдается увеличение их числа (от 36 до 121). После того, как число тринуклеотидных повторов превысит 36, наблюдается накопление зоны повторов в последующих поколениях, что коррелирует с увеличением тяжести заболевания. Это явление получило название *антиципации*, и болезнь Гентингтона является лучшим его примером: чем раньше проявилось заболевание в ряду поколений, тем тяжелее оно протекает.

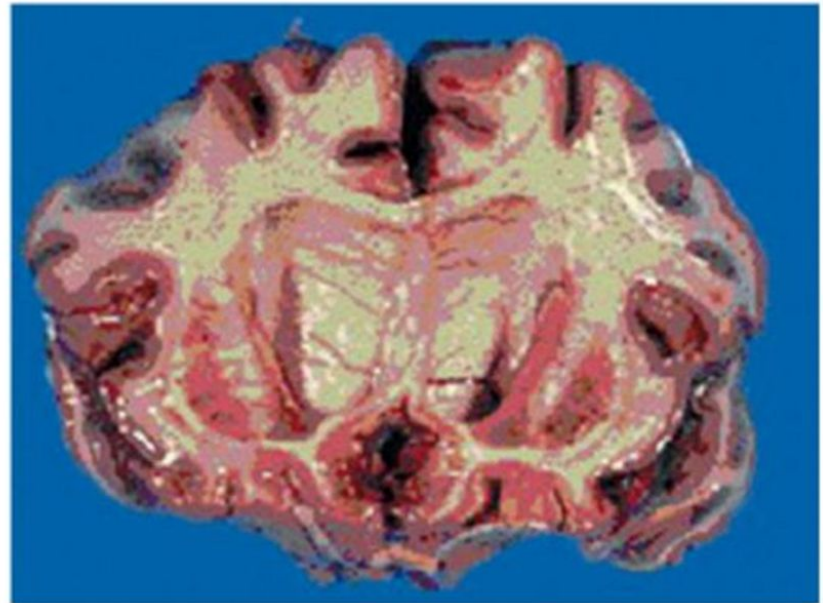


Болезнь Гентингтона

Болезнь Гентингтона

- Триплет CAG кодирует аминокислоту глутамин, поэтому в белке образуется удлиненный полиглутаминовый участок, который приводит к апоптозу. При болезни Гентингтона также **нарушается функция митохондрий в нейронах полосатого тела.** Эти изменения, вероятно, обусловлены накоплением свободных перекисных радикалов.

- При аутопсии головного мозга при болезни Гентингтона обнаруживают атрофию и глиоз хвостатых ядер и скорлупы
- Уменьшено количество нейронов в бледном шаре, в коре лобных долей и субкортикальных отделах полушарий.
- В основном повреждаются нейроны хвостатых ядер, ответственные за секрецию тормозящего нейромедиатора - γ -аминомасляной кислоты.



Клиника

- Заболевание начинается в любом возрасте, чаще - в период с 20 до 60 лет (в среднем - в 40 лет). На ювенильную форму приходится около 10% всех случаев хореи Гентингтона. Самый ранний дебют заболевания описан в 3 года.
- В начальной стадии заболевания непроизвольные движения в виде хореи возникают утром или при нервном напряжении.

- Хореические гиперкинезы в лицевой мускулатуре проявляются выразительными гримасами с высовыванием языка, подергиванием щек, поочередным подниманием и нахмуриванием бровей.
- Хорея в руках выглядит как быстрое сгибание и разгибание пальцев, в ногах - как поочередное скрещивание и разведение ног, сгибание и разгибание пальцев стоп.

- Наряду с хореей в мышцах туловища и проксимальных отделах конечностей можно отметить атетоз.
- **Гиперкинезы обычно симметричны, усиливаются при физической нагрузке или волнении и прекращаются во сне**

Дистония

- Иногда заболевание начинается с дистонии: больные не могут длительно находиться в одной позе, отмечается торсия шеи, туловища и конечностей.
- При ювенильной форме в 50% случаев начальными симптомами являются брадикинезия, ригидность и паркинсонический тремор.

Судороги

- Судороги у взрослых с болезнью Гентингтона бывают редко, а у детей встречаются в 30-50% случаев.
- Наблюдаются различные типы приступов: фокальные, генерализованные тонико-клонические, абсансы, диалептические, миоклонические, обычно резистентные к противосудорожным препаратам.
- Изменения на ЭЭГ характеризуются генерализованной эпилептической активностью с частотой 2- 2,5 Гц и нерегулярными пик-волнами.

Речевые нарушения

- У больных прогрессируют расстройства речевых функций.
- На начальных стадиях хореи Гентингтона возникают нарушения, связанные со звукопроизношением (дизартрия).
- Постепенно изменяются скорость и ритм речи, она становится медленной и невнятной.
- Нарушения глотания обычно появляются в терминальной стадии. Частой причиной смерти является аспирационный синдром.

Неврологический статус

- У 90% детей выявляют повышение сухожильных рефлексов и спастический гипертонус. Аксиальные рефлексы (хоботковый, сосательный, дистанс-оральный), как правило, возникают при грубых интеллектуальных нарушениях.
- Глазодвигательные нарушения встречаются у большинства пациентов. Больные не могут плавно и точно следить за предметом, часто моргают. Характерен нистагм.

Особенности у детей

- Часто болезнь Гентингтона в детском возрасте начинается с изменений поведения: снижаются успеваемость в школе и концентрация внимания, замедляется мышление, нарушается кратковременная память, появляется неусидчивость.
- Редко в подростковом возрасте заболевание дебютирует с психозов, шизотипического расстройства. Для начальной стадии характерны снижение настроения (депрессия), тревога, раздражительность, эмоциональная лабильность, апатия.
- Течение заболевания у детей характеризуется быстрым прогрессированием, что связано с феноменом антиципации.

Диагностика.

- Диагноз подтверждается при молекулярно-генетическом анализе. С помощью полимеразной цепной реакции определяют число CAG-повторов в пораженном гене. При взрослой форме заболевания число повторов превышает 36, при ювенильной - 50.

- На МРТ головного мозга видна атрофия головок хвостатых ядер, в меньшей степени - бледных шаров и гипоталамуса, лобных отделов коры.
- Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT) выявляет низкий метаболизм глюкозы в хвостатых ядрах еще на доклинической стадии

ЛЕЧЕНИЕ

- В настоящее время эффективного лечения не разработано, проводят симптоматическую терапию. Для уменьшения выраженности хореи показаны нейролептики.
- При ригидности назначают препараты леводопа, бромокриптин, амантадин, при возникновении судорог - антиэпилептическую терапию.



Болезнь Вильсона, болезнь Вильсона- Коновалова)

дегенерация (болезнь

Вильсона, болезнь Вильсона-Коновалова)

- это аутосомно-рецессивное заболевание, возникающее при нарушении обмена меди. Для него характерно сочетание поражения внутренних органов и головного мозга, в основном печени и чечевицеобразных ядер.
- Распространенность заболевания составляет 2-3 случая на 100 000 населения
- Ген болезни Вильсона расположен на длинном плече хромосомы 13 (13q14.3). Он кодирует медь-транспортирующую АТФазу, участвующую в синтезе церуллоплазмина. Заболевание развивается только у гомозигот.

- В основе заболевания лежит нарушение метаболизма меди.
- При болезни Вильсона- Коновалова нарушается выведение меди из печени в составе церуллоплазмина.
- Медь накапливается в гепатоцитах, развивается гепатоз, а в дальнейшем - нодулярный цирроз печени. Непосредственное токсическое воздействие меди вызывает гемолитическую анемию.
- Свободно циркулирующая медь откладывается в органах и тканях, в первую очередь в головном мозге и роговице.
- Формируются патологические изменения в базальных ядрах и кольцо Кайзера-Флейшера в роговице. Хроническая интоксикация приводит к поражению ЦНС.
- Летальный исход наступает от печеночной комы.

ФОРМЫ

- *Брюшная форма -*
- *Ригидно-аритмо-гиперкинетическая, или ранняя, форма* отличается быстрым течением (2-3 года), начинается также в детском возрасте. В клинической картине заболевания преобладают мышечная ригидность, приводящая к контрактурам, бедность и замедленность движений, хореоатетоз или дистонические гиперкинезы

Дрожательно-ригидная форма

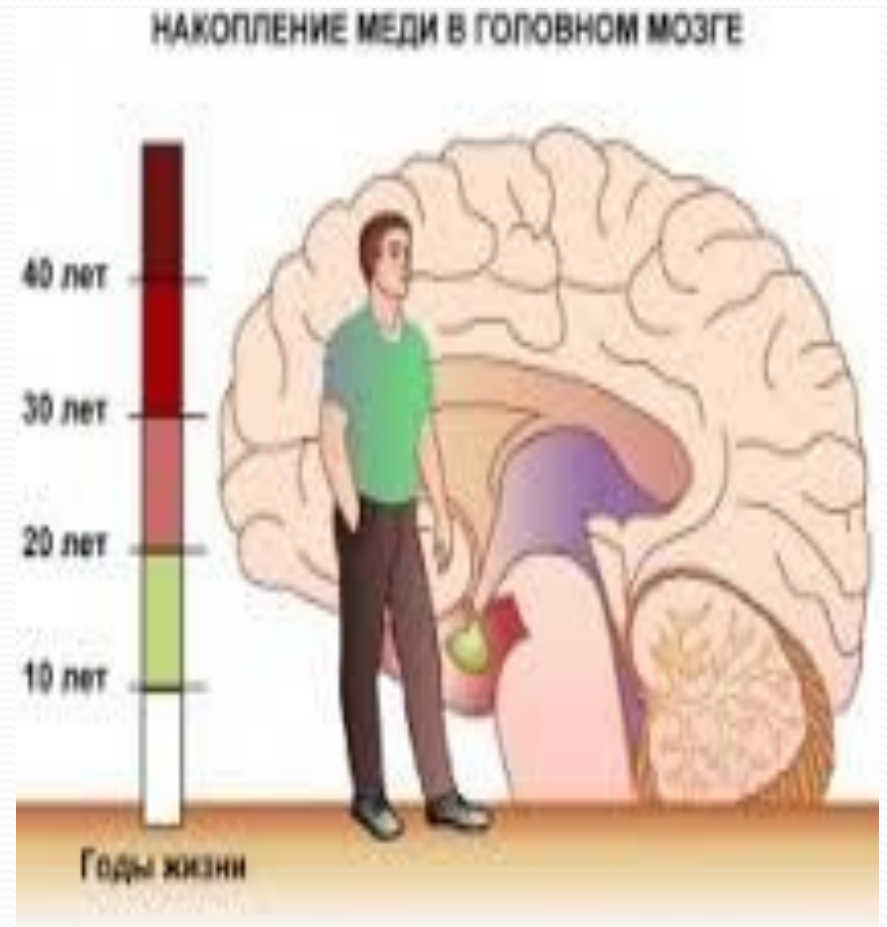
- Дрожательно-ригидная форма встречается чаще других. Начинается в юношеском возрасте, течет несколько медленнее (в среднем 5-6 лет)
- Типичны грубая ригидность и ритмичный тремор (2-8 дрожаний в 1 с), который резко усиливается при статическом напряжении мышц, движениях и волнении, в покое и во сне исчезает; захватывает конечности, голову и туловище.
- Иногда к тремору присоединяются атетоз и хорей, наблюдаются также дисфагия и дизартрия.

- *Дрожательная форма* начинается в возрасте 20-30 лет, течет довольно медленно (10 лет и больше); в клинике преобладает тремор, ригидность появляется в конце болезни.
- *Экстрапирамидно-корковая форма* встречается реже других форм, длится 6-8 лет; начинается как одна из вышеописанных форм. Типичные экстрапирамидные нарушения в дальнейшем осложняются остро развивающимися парезами, судорогами и слабоумием, которые связаны с образованием обширных очагов в коре больших полушарий.

ДИАГНОСТИКА

- Роговичное кольцо Кайзера-Флейшера при офтальмологическом исследовании со щелевой лампой.
- Исследование концентрации церуллоплазмина в крови (нижняя граница нормы - 20 мг/дл).
- Повышение экскреции меди в суточной моче (более 80 мкг/сут).
- Биопсия печени - увеличение содержания меди в сухом веществе.
- При КТ, МРТ обнаруживается атрофия большого мозга и мозжечка, базальных ядер, расширение желудочков и субарахноидальных пространств.
- **Генетический анализ.**

ДИАГНОСТИКА



ЛЕЧЕНИЕ

- Д-пеницилламин (купримин, депен) образует с медью прочное соединение, экскретирующееся почками. Препарат назначается в дозе 1-1,5 г/сут.
- Лечение проводится в течение всей жизни. Иногда развиваются побочные явления. Менее токсичным медь-связывающим препаратом является триентин (триен).
- Диета не играет большой роли в лечении гепатолентикулярной дегенерации, тем не менее ее обычно рекомендуют (исключение из рациона пищи, богатой медью: какао, шоколада, грибов, орехов).



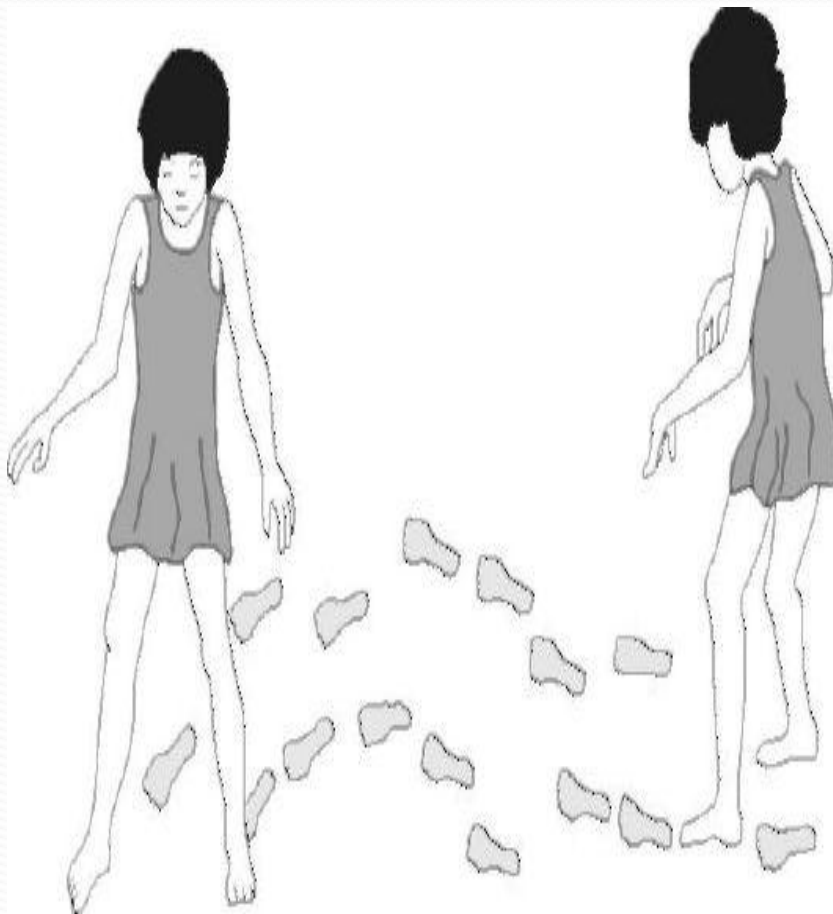
Наследственно- дегенеративные заболевания ствола, мозжечка и спинного мозга



АТАКСИЯ ФРИДРЕЙХА

- 
- Наследственно-дегенеративные заболевания ствола, мозжечка и спинного мозга характеризуются медленно прогрессирующим течением с распадом функций, которые регулируются этими мозговыми структурами.
 - Дебют заболеваний - в детском и юношеском возрасте.
 - В большинстве заболеваний передаются по аутосомнодоминантному или аутосомнорецессивному типу.

АТАКТИЧЕСКАЯ ПОХОДКА

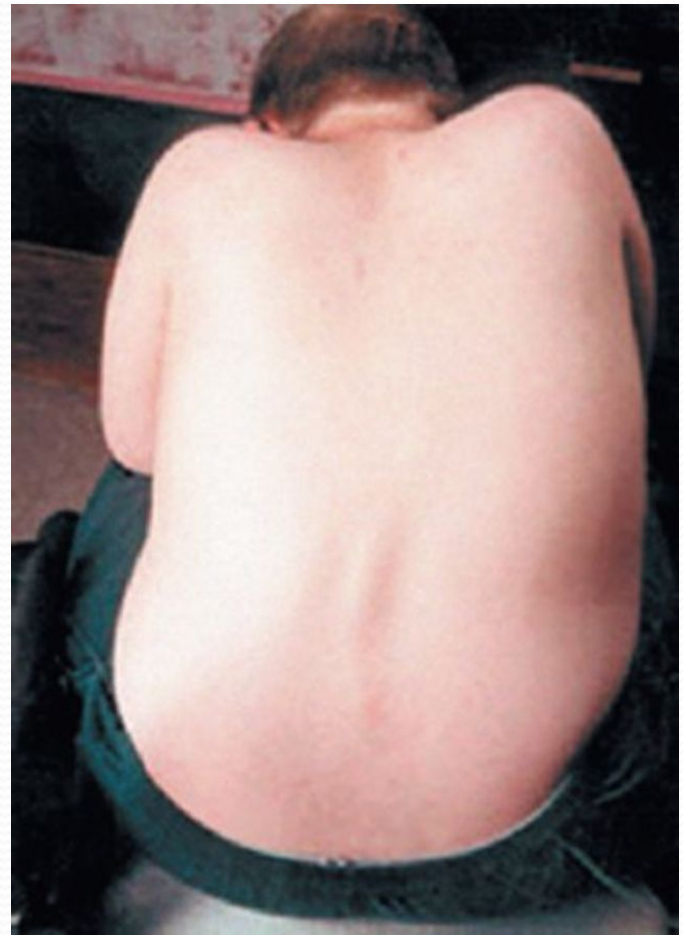


Атаксия Фридрейха

- Это наследственное заболевание, характеризующееся медленно прогрессирующей атаксией вследствие склеротического перерождения задних и боковых столбов спинного мозга, гипоплазии мозжечка и спинного мозга

Для него характерны

- Атаксия
- Нистагм
- Кифосколиоз
- Деформация стопы.



ЛЕЧЕНИЕ

- **Лечение** атаксии Фридрейха не разработано. Применяют препараты, поддерживающие функцию митохондрий
- Ортопедическое хирургическое лечение скелетных деформаций, особенно прогрессирующего сколиоза, показано, если неэффективен ортопедический корсет.

Группа	Препарат	Рекомендуемая доза
Препараты, повышающие активность дыхательной цепи митохондрий	Коэнзим Q10	90–150 мг/сут (до 400 мг/сут)
	Янтарная кислота	10 мг/кг/сут
	Цитохром С	15–30 мг/кг
Кофакторы ферментных реакций энергетического обмена	Никотинамид	До 500 мг/сут
	Рибофлавин	60–150 мг/сут
	Тиамин	50–200 мг/сут
	Липоевая кислота	100–500 мг/сут
	Биотин	10 мг/сут
	Карнитин	До 100 мг/кг/сут
Антиоксиданты	Токоферол (витамин Е)	500–700 мг/сут (до 2000 мг/сут)
Препараты, уменьшающие лактат-ацидоз	Димефосфон	До 30 мг/кг/сут



Спиноцеребеллярные атаксии [оливопонтоцеребеллярная дегенерация].

- Оливопонтocereбеллярная дегенерация - генетически и клинически гетерогенные состояния.
- Для них характерны прогрессирующая мозжечковая атаксия, тремор, головокружение, дизартрия, снижение глубокой чувствительности, глазодвигательные нарушения и пирамидные симптомы.
- Реже наблюдаются гиперкинезы, симптомы периферического паралича и тазовые нарушения. Патологический процесс поражает нейроны коры мозжечка, ядра варолиева моста и нижних олив, а также в той или иной степени спинной мозг и базальные ядра.

- В результате молекулярно-генетических исследований в настоящее время выделено более 10 типов атаксий, которые получили название спиноцеребеллярных атрофий (СЦА).
- Средний возраст дебюта этих заболеваний приходится на четвертое десятилетие жизни, однако ряд состояний встречается у детей.
- Тип наследования аутосомно-доминантный



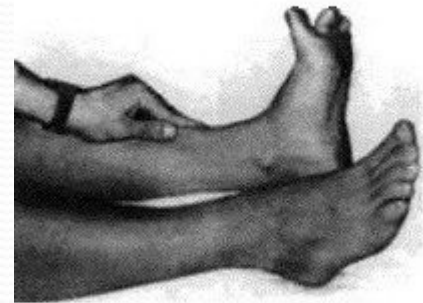
**Диагноз и
дифференциальный
диагноз основывается на
времени дебюта, характерном
сочетании симптомов и
скорости их развития у детей,
чьи родители страдают
прогрессирующей атаксией.**



**Семейная
спастическая
параплегия
(болезнь
Штрюмпелля).**

- Заболевание передается аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным или Х-сцепленным путем.
- **Патогенез.** Основные изменения происходят в спинном мозге. Аксональная дегенерация пирамидальных путей всегда максимально выражена в дистальных отделах.

- Средний возраст развития полной клинической картины - 11,5 года, а при доминантных - 20 лет.
- Однако у 40% пациентов первые симптомы появляются до 5-летнего возраста.
- Дети начинают позднее ходить, выявляются шаткость и неуклюжесть, перекрещивание ног в виде ножниц.
- Мышечный тонус в ногах и сухо- жилые рефлексy повышены, выявляются патологические стопные симптомы.



- Как правило, течение болезни очень медленное, причем быстрее прогрессирует рецессивная форма.
- Если ребенок страдает той или иной доминантной формой, его состояние относительно стабильно до 30 лет. Верхние конечности часто остаются интактными вплоть до терминальной стадии.
- Соматические нарушения на ранних стадиях болезни не наблюдаются. В некоторых семейных случаях спастическая параплегия сочетается с деменцией, судорогами, гиперкинезами, невритом зрительного нерва, патологией сердца, гипопигментацией кожи.

Лечение

- Активная программа физиотерапии
- Лечебная физкультуры для предотвращения контрактур
- Ортопедическая коррекция

Лечение (дозы взрослых)

- Мидокалм Режим дозирования: внутрь, после еды, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды в дозе 50 мг 2–3 раза в день, постепенно повышая дозу до 150 мг 2–3 раза в день.
- Пентоксифиллин (средство, улучшающее микроциркуляцию). Режим дозирования: внутрь, проглатывая целиком, во время или сразу после приема пищи, запивая достаточным количеством воды, в дозе 100 мг 3 раза в сутки с последующим медленным повышением дозы до 200 мг 2–3 раза в сутки.

Лечение (дозы взрослых)

- Мильгамма (комплекс витаминов группы В).
Режим дозирования: терапию начинают с 2 мл внутримышечно 1 р/д на протяжении 5-10 дней.
Поддерживающая терапия — 2 мл в/м два или три раза в неделю.
- Церебролизин (ноотропное средство). Режим дозирования: применяют парентерально в виде в/м инъекций (до 5 мл) и в/в инъекций (до 10 мл).
Рекомендуемый оптимальный курс лечения — ежедневные инъекции в течение 10–20 дней.

**Сочетание
дегенерации
мозжечковых путей и
периферических
нервов**



Болезнь Рефсума

Болезнь Рефсума (полиневритическая атаксия)

- Полиневритическая атаксия
- Сочетание поражения периферических нервов, мозжечковых путей и глаз
- Тип наследования аутосомно-рецессивный



- Парезы дистальных отделов рук и ног
- Расстройства чувствительности по типу «носков» и «перчаток»
- Нарастающая мозжечковая атаксия
- Для подтверждения диагноза используется определение уровня фитановой кислоты в крови и моче.

- Снижение остроты зрения в результате атрофии зрительных нервов и пигментного ретинита



Для лечения этого синдрома назначают:

- диету (ограничение употребления зеленых фруктов и овощей, молочных продуктов);
- плазмафарез;
- витаминотерапию (назначают витамин группы А, В);
- солевые ванны;
- кратолитические мази;
- массаж;
- антихолинэстеразные препараты (галантамин, прозерин);
- лечебную гимнастику.
- Течение медленно-прогрессирующее



Болезнь Руси – Леви (атаксия- арефлексия)

- Тип наследования аутосомно-доминантный
- Дегенеративные изменения в задних корешках, периферических нервах, спинно-мозжечковых и пирамидных путях)

Синдром Руси-Леви



Клиника

- Ранним признаком заболевания является атаксическая походка
- Рано выявляются костные деформации (полая стопа, сколиоз позвоночника)
- Прогрессирующая атрофия мускулатуры дистальных отделов голени с образованием «ноги аиста»



Клиника

- Умеренно выраженная атрофия пальцев стоп.
- Отсутствие сухожильных рефлексов на конечностях
- Расстройства глубокой чувствительности.
- Координационные расстройства на кистях (легкая слабость и неуклюжесть).
- Иногда отсутствие реакции зрачков на свет.
- В отдельных семьях встречаются также врожденная катаракта, страбизм и слабоумие

Лечение

- Течение доброкачественное
- Дифференцируют от болезни Фридрейха, Шарко Мари, Рефсума
- Лечение: витаминотерапия, антихолинэстеразные препараты, АТФ, массаж, ЛФК, ортопедическая коррекция