

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

Кафедра нервных болезней и медицинской реабилитации с курсом ПО

РЕФЕРАТ

«Мигрень с аурой»

Работу выполнил ординатор 2-го года

Петряева Ольга Владимировна

Красноярск-2018

Хорея — это греческий термин, дословно переводится как «пляска». Медики называют этим словом беспорядочные, произвольные, быстро сменяющие друг друга аритмичные движения в различных мышцах человеческого тела. Этот симптом часто появляется одним из первых при болезни Гентингтона, что и послужило названием. Частота встречаемости составляет 3-10 случаев на 100000 населения. В основе болезни лежит генетическая патология.

Короткое плечо 4-й хромосомы человека отвечает за синтез белка гентингина, в состав которого входит аминокислота глутамин. В норме этот участок содержит определенное количество повторов последовательности тринуклеотидов цитозин-аденин-гуанин (ЦАГ) — генную запись, отвечающую за аминокислоту глутамин. При мутации гена происходит увеличение числа повторов ЦАГ, что приводит к удлинению цепочки аминокислот и нарушению структуры белка гентингина. «Неправильный» белок, встраиваясь в обмен веществ, приводит к гибели нервных клеток, расположенных в головном мозге. И возникают симптомы, характерные для болезни Гентингтона.

Нормой считается последовательность длиной в 36 ЦАГ, при хорее их количество увеличивается от 37 до 121. На сегодняшний день доказано, что чем больше число ЦАГ в мутированном гене, тем в более раннем возрасте проявит себя заболевание (доказано для повторов ЦАГ свыше 60). Еще одной особенностью хорей Гентингтона является возможность увеличения повторов ЦАГ (нарастание длины повтора) при передаче по отцовской линии, т.е. среди мужчин. При передаче гена от матери возможен как рост, так и снижение повторов ЦАГ. Характерна крайне высокая частота проявления патологического гена — к 70 годам заболевание проявляет себя в 100% случаев. Т.е. носители мутации обязательно заболеют. Эти особенности учитываются при проведении генетического консультирования в семьях с хореей Гентингтона.

Гибель нервных клеток носит диффузный характер, наблюдаются изменения как в глубинных структурах мозга, так и в его коре. Постепенно уменьшаются объем и масса мозга за счет атрофии мозгового вещества. Вместо нервных клеток разрастается соединительная ткань. Все это приводит к возникновению хореических движений, умственной отсталости и психических расстройств.

На сегодняшний день изучены две формы болезни Гентингтона:

- типичная хорея Гентингтона (классическая): развивается обычно после 40 лет. В клинической картине преобладают избыточные движения со снижением мышечного тонуса;
- ювенильная форма (вариант Вестфаля) – появляется рано, на первом-втором десятилетии жизни пациента (самый ранний случай, описанный в медицине – в 3 года).

Ювенильная форма составляет около 10% от всех случаев болезни Гентингтона. При этой форме мышечный тонус повышен, а непроизвольные движения выражены меньше. Несмотря на это, имеет очень неблагоприятное течение с ранним смертельным исходом.

Особая форма заболевания – ювенильная БГ: она протекает значительно тяжелее и характеризуется меньшей продолжительностью жизни больных. Наиболее частым вариантом ювенильной БГ является акинетико-ригидный (форма Вестфаля), при котором проявления хореи минимальны, а на первый план выходят паркинсонический и дистонический синдромы. У пациентов с ювенильной формой БГ выше вероятность развития эпилептических приступов, чем у больных с дебютом заболевания во взрослом возрасте (Kremer B. Clinical neurology of Huntington's disease // Huntington's Disease (Oxford Monographs on Medical Genetics). 3rd ed. / Ed. by G. Bates et al. N.Y., 2002. P. 30)

Митохондриальные заболевания Мутации в генах, кодирующих митохондриальные белки, нередко могут приводить к неврологическим нарушениям. Наиболее частыми из последних являются миоклонии и дистония, однако хорея также может наблюдаться в клинической картине подобных заболеваний, напоминая БГ (Caer M. et al. // Mov. Disord. 2005. V. 20. P. 490.).

Типичная форма заболевания имеет следующие особенности. Болезнь подкрадывается к больному постепенно. Появляются «мелкие» странности в мимике:

- гримасничанье при разговоре;
- причмокивание губами;
- шмыганье носом;
- нахмуривание бровей;
- частые немотивированные вздохи;

- издавание различных звуков, несоответствующих месту и времени (например, хрюканье);
- высовывание языка и тому подобное.

Постепенно хорея прогрессирует, к движениям на лице присоединяются «ненужные» движения во всем теле: кивание головой, приплясывание, размахивание руками, пошатывание в стороны, скрещивание рук или ног. Развивается нарушение глотания, речь становится непонятной. Двигательные нарушения также проявляют себя в виде неспособности какое-то время поддерживать заданную позу: человек не может зафиксировать взор на предмете больше 20 секунд, не может удерживать сжатый кулак. В начале заболевания возможно произвольное подавление лишних движений и мимики, постепенно волевой контроль утрачивается.

Нарушение глотания может приводить к попаданию пищи в бронхо-легочную систему и способствовать развитию пневмонии.

На начальном этапе заболевания «лишние» движения можно спровоцировать следующими пробами:

- поставить в позу Ромберга: ноги вместе, руки подняты вверх до горизонтали, ладони обращены вниз, глаза вначале открыты, а затем закрыты;
- в положении лежа на спине с вытянутыми руками;
- поговорить с больным об этих движениях.

Со временем патологические движения могут исчезать, появляется общая замедленность движений, мышечный тонус повышается, нарушается способность к самообслуживанию и утрачиваются даже самые примитивные навыки: застегивание пуговиц, умение пользоваться ложкой и вилкой и т. д.

Мышечная сила при хорее Гентингтона не нарушается, чувствительность не страдает. По мере развития заболевания у большинства больных появляется нистагм: непроизвольные движения глаз ритмичного характера. Расстройства мочеиспускания могут появляться уже на более поздних стадиях болезни.

Еще одним характерным признаком хорей Гентингтона является нарушение психики. Обычно эти симптомы возникают на фоне «ненужных» движений. Вначале это просто

повышенная эмоциональность, вспыльчивость, нарушение сна, снижение внимания, ухудшение памяти. Возможна склонность к вредным привычкам: алкоголизм, наркомания, игромания, появление гиперсексуальности. Постепенно психические расстройства прогрессируют: появляются немотивированная агрессия, бредовые идеи, суицидальные мысли и галлюцинации. Критика к своему состоянию снижена, больные становятся совершенно неадекватными.

Интеллектуальные показатели падают, пациенты не ориентируются в окружающей обстановке, не узнают родных. Все это приводит в конечном итоге к развитию деменции (слабоумия), тотального отсутствия интеллекта. Конечно, пациенты с хореей Гентингтона в этой стадии требуют постоянного ухода.

Обычно от начала заболевания до смертельного исхода проходит 10-20 лет. Умирают такие больные от присоединения инфекции, пневмонии. Иногда суицидальные попытки становятся причиной смерти.

Вариант Вестфалия имеет более злокачественное течение. Избыточные движения выражены меньше, однако дополнительно могут наблюдаться эпилептические припадки. Рано появляются речевые расстройства. Летальный исход наступает через 8-10 лет.

Болезнь Гентингтона всегда носит наследственный, аутосомно-доминантный характер. Это означает, что в семье, где выявлено заболевание, риск для следующих поколений очень высок.

На сегодняшний день существует только один метод, позволяющий диагностировать заболевание с вероятностью 99% (в медицине нет ничего, позволяющего сказать о каком-то явлении 100%) – это молекулярно-генетический. После забора крови из вены проводится полимеразная цепная реакция. В ходе этой реакции «просматриваются» гены, подсчитывается количество повторений ЦАГ. Число повторов свыше 36 свидетельствует о хорее Гентингтона. Некоторые исследователи считают сомнительным результат в 37-39 повторов ЦАГ.

Хорея Гентингтона — заболевание наследственное, и обычно четко прослеживается по генетическому дереву. Вероятность наследования заболевания у детей составляет 50%. Метод молекулярно-генетической диагностики можно применять при экстракорпоральном

оплодотворении (ЭКО) с целью рождения здоровых детей на этапе отбора эмбрионов для имплантации. Возможно проведение исследования и на более поздних сроках естественным образом наступившей беременности, однако забор биоматериала плода — очень рискованное мероприятие.

Из дополнительных методов исследования, позволяющих выявить изменения в головном мозге при хорее Гентингтона, применяют компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ). Обнаруживается атрофия головного мозга, расширение ликворных пространств (наружная и внутренняя гидроцефалия), однако эти изменения неспецифичны. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), функциональная МРТ могут помочь в поиске патологии еще до клинических проявлений.

Лечение

К сожалению, на сегодняшний день хорея Гентингтона неизлечима. Весь спектр применяемых лекарственных средств позволяет уменьшить отдельные симптомы болезни, но не в состоянии остановить прогрессирование процесса. Обычно необходим постоянный прием препаратов. Могут применяться:

- тетрабеназин (тетмодис) – синтезирован специально для уменьшения двигательных расстройств при хорее Гентингтона. Применяется в дозе 12,5 мг 1-3 р/д. Максимально допустимая доза 25 мг 3 р/д;
- нейролептики (галоперидол, ризазин, модитен, пимозид, эглонил, сонапакс, азалептин) – для уменьшения непроизвольных движений и нарушений психики. Галоперидол применяют по 1,5 мг 3 р/д, постепенно увеличивая дозу до достижения эффекта, обычно это 10-15 мг/сутки;
- антидепрессанты – трициклические антидепрессанты (амитриптилин) или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (например, флуоксетин). Amitриптилин назначают по 25-50 мг на ночь с последующим увеличением дозы до достижения эффекта, максимально возможная доза 300 мг/сутки в несколько приемов, флуоксетин по 20 мг/сутки (по 10 мг 2 р/д или 20 мг утром), максимальная доза 80 мг/сутки;

- при судорогах – препараты вальпроевой кислоты (вальпроат натрия).
Начинают с 300 мг 2 р/д, дозу постепенно увеличивают до прекращения судорожного синдрома;
- при повышении мышечного тонуса и на поздних стадиях болезни могут использоваться противопаркинсонические препараты (леводопа).

Рассмотрим клинический случай:

Женщина, 28 лет

Жалобы на дрожание рук, ног, больше слева, периодические судороги во всех конечностях, которые она иногда может контролировать и не совершать крупные «дергания», а иногда они застают ее врасплох. Отмечает онемение обеих рук по ходу локтевого нерва, сильная слабость в теле, последнее время раздражительность, частая смена настроения, снижение аппетита (1 прием пищи в сутки), при ходьбе подкашиваются колени. Отмечает снижение зрения, периодические черные точки в глазах. Иногда замечает «застывание», «зависание» на одной мысли и в данный момент может совершать неконтролируемые действия.

Из анамнеза: ЗЧМТ в детстве, 3 операции под общим наркозом, наследственность не отягощена, хронические заболевания отрицает, укус клеща в 10 лет. В детстве профессионально занималась спортом (каким не уточняется). Порвана крестообразная связка на левом колене.

Неврологический статус: сильная раздражительность и дискомфорт при мелькании предметов перед лицом (проверка 2,3,5 пар ЧМН). ЧМН интактны. Мышечная сила 5 б во всех отделах. Мышечный тонус в левой половине тела повышенный пластический + дистония. Рефлексы abs. ПНП, ПКП без особенностей. В позе Ромберга при закрывании глаз пошатывание. При выполнении упражнения направленных на экстрапирамидную патологию отмечается симметричное замедление выполнения, длительное включение в упражнение. Походка дистоническая.

Случай был рассмотрен на приеме в кабинете паркинсонизма и экстрапирамидной патологии с Исмаиловой Сайкал Баатырбековной.

Пациентке рекомендовано с целью дифференциальной диагностики между хореей Гентингтона, эпилепсией с миоклонией и опухолью головного мозга пройти следующие обследования:

- **МРТ головного мозга с упором на базальные ядра** (исключение инсульта или очагового поражения вещества головного мозга иного характера; при заболеваниях с накоплением железа изменения выявляются на T2- взвешенных изображениях; Режим FLAIR полезен для исключения прионного заболевания; При болезни Вильсона выявляется гиперинтенсивный сигнал от различных структур головного мозга на T2 взвешенных изображениях.)

- **РАК, б\х анализ крови** (гематокрит повышается при полицитемии; определение массы циркулирующих эритроцитов – специфичный тест для диагностики истинной полицитемии; для исключения нейроакантоцитоза необходимо исследование нескольких мазков крови)

- **ЭЭГ** (для исключения эпилепсии)

- **Анализ крови на связанную медь, церрулоплазмин** (церрулоплазмин снижен при болезни Вильсона, Медь в моче повышена при болезни Вильсона, соответственно, в крови снижена)

- **Генетический анализ на хорею Гентингтона**

Рекомендовано:

- Т. Тералиджен наращивать дозировку до 1 таб в сутки, прием препарата в течение 1-2 месяцев.
- Повторная консультация через 3-5 месяцев с данными обследованиями.

Дифференциальная диагностика:

	Хорея Гентингтона, нейродегенеративное заболевание	Эпилепсия миоклоническая (синдром Янца)	Опухоль головного мозга в проекции базальных ядер
Дизартрия, дисфагия	+	-	-
Глазодвигательн ые нарушения	+	Могут быть при отдельных нозологических формах	-

Двигательное беспокойство	+	Сокращение отдельных мышц или групп мышц чаще в конечностях.	+
Паркинсонизм	+	-	+
Дистония	+	Могут быть расстройства тонуса	+
Психические нарушения	+	+ на поздней стадии	-
Интеллектуальные нарушения	+	-	-
начало	Постепенное, ранняя и поздняя формы	Абсансы (5-16 лет), миоклонические приступы (15-26), ГТКП (в течение всего периода)	Острое начало
Потеря сознания, «затуманивание»	-	+	-
Причины	Генная мутация	Операции под общим наркозом, ЧМТ, нейроинфекции	ЧМТ, идиопатическое
Локализация изменений	Общая дегенерация вещества мозга	Лобная доля	Базальные ядра
Наличие ГТКП	-	+	-

Список литературы:

1. Нервные болезни – В.В. Михеев – Издательство «Медицина» - Москва – 1974.
2. Нервные болезни – Х.Г. Ходос – Медицина, Москва – 1974.
3. Huntington's Disease - David Rubinsztein - Serious Science - November 25, 2016