

14. Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young «Management of Stroke in Infants and Children. A Scientific Statement From a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young» Stroke. 2008; 39: 2644-2691.
15. <http://www.angio.health-ua.com>. Инсульт у пациентов молодого возраста.
16. <http://www.doctorspb.ru> Болезнь Фабри.
17. <http://www.health-ua.org>. Гипергомоцистеинемия как фактор риска сосудистых событий.
18. <http://www.nature.web.ru/> Деев А. С., Захарушкина И. В. Церебральный инсульт в молодом возрасте.
19. <http://www.mps-russia.org> Болезнь Фабри.
20. <http://www.mma.ru> Болезнь Фабри.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЭКСТРАПИРАМИДНЫЕ ДЕГЕНЕРАЦИИ, ДЕБЮТИРУЮЩИЕ В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ

О.В. Овсова, О.А. Ефимова, В.В. Гусев

Наследственные дегенерации экстрапирамидной системы – это заболевания, объединенные в общую группу по клиническому признаку преимущественного поражения экстрапирамидной системы. Большинство болезней характеризуются неуклонно прогрессирующим прогредиентным течением, приводят к ранней инвалидизации больного. Заболевания отличаются по клиническим изменениям в рамках стриарных поражений, биохимическим параметрам, молекулярно-генетическому дефекту. Сложность строения и многофункциональность экстрапирамидной системы определяет тяжесть и особенности клинической картины у больных с данной патологией, характеризующиеся, в первую очередь страданием двигательной сферы. Поэтому данные заболевания также получили название «болезни движения». У больных наиболее характерно наличие гиперкинетически-гипотонического или гипертонически-гипокинетического синдрома, а также поражение высших корковых функций с развитием деменции.

К наследственным дегенерациям экстрапирамидной системы относятся болезнь Паркинсона, гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона-Коновалова), торсионная дистония, болезнь Гентингтона, эссенциальный тремор и другие редкие моногенные синдромы. Популяционная частота вариабельна, например, гепатолентикулярная дегенерация - 2-3:100000, торсионная дистония - 1:160000.

В настоящее время адекватные патогенетические методы лечения разработаны для гепатолентикулярной дегенерации и дофа-зависимой формы торсионной дистонии. Поэтому важна ранняя диагностика патологии, до развития необратимых изменений в организме. При остальных же заболеваниях данной

группы лечение не столь эффективно. Наиболее перспективной является профилактика данной патологии, заключающаяся в медико-генетическом консультировании и планировании деторождения в отягощенных семьях, а также молекулярно-генетическая диагностика болезней.

Гепатоцеребральная дистрофия (гепатоцеребральная дистрофия, болезнь Вильсона-Коновалова, псевдосклероз Вестфала) – наследственное прогрессирующее заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленное мутациями генов локуса, кодирующего транспортный белок меди, приводящими к нарушению обмена меди в организме и поражению преимущественно подкорковых узлов и печени. Заболевание проявляется преимущественно в молодом возрасте и приводит к гибели больного без начатой вовремя патогенетической терапии.

Мутантный ген, детерминирующий развитие этого заболевания и расположенный на 13 хромосоме (локус 13q14-q21), был открыт Frydman и др. в 1985 г. Этот ген кодирует белок, ответственный за внутриклеточный транспорт ионов меди. Белковым продуктом гена является медьтранспортирующая АТФаза Р-типа (АТР7В), ответственный за внутриклеточный транспорт ионов меди. В настоящее время известно более 30 мутантных аллелей в гене АТР7В.

В патогенезе болезни Вильсона-Коновалова основную роль играет нарушение баланса между поступлением и экскрецией меди. Отмечается значительное снижение активности процесса выведения меди с желчью, что приводит к ее накоплению в гепатоцитах. В дальнейшем происходит выброс избытка меди в кровотоки и эндогенная интоксикация медью: накопление ее сначала в печени, а затем и в других органах и тканях (ЦНС, почках, сердце, костно-суставной системе, десцеметовой мембране роговицы с формированием колец Кайзера-Флейшера). Нарушается включение меди в церулоплазмин, синтезируемый в печени, следствием чего является низкий уровень концентрации его в сыворотке крови.

Клиническая картина гепатолентикулярной дегенерации характеризуется большим разнообразием как неврологических, так и соматических проявлений. Наиболее типичными симптомами являются печеночная недостаточность, с возможным развитием цирроза печени, гиперкинезы, чаще в виде распространенного дрожания, мышечная ригидность, реже гемолитическая анемия.

Критерии диагностики болезни Вильсона-Коновалова включают: обнаружение кольца Кайзера-Флейшера в щелевой лампе; снижение содержания церулоплазмينا сыворотки крови (менее 20 мг/дл); снижение содержания свободной меди в сыворотке крови (менее 12 мкг/дл); повышение экскреции меди с мочой (более 100 мкг/сут); положительные результаты пеницилламинового теста; повышенное содержание меди в ткани печени (более 250 мкг/г сухого вещества); отсутствие включения изотопа меди в церулоплазмин.

«Золотым стандартом» лечения болезни Вильсона-Коновалова является прием медьхелатирующих препаратов пожизненно.

Эссенциальный тремор (наследственное идиопатическое дрожание, болезнь Минора) - распространенное наследственное заболевание центральной нервной системы с аутосомно-доминантным типом наследования, с вариабельной экспрессивностью и неполной пенетрантностью мутантного гена.

Мутантный ген картирован на коротком плече 3 хромосомы. Течение болезни доброкачественное, медленно прогрессирующее.

Возраст дебюта эссенциального тремора имеет бимодальное распределение с первым пиком, соответствующим 14,5-15 годам и вторым - свыше 35 лет.

Для эссенциального тремора наиболее характерным является мелко- или среднеамплитудное дрожание рук при неизменном мышечном тоне. Дрожание рук является пострурально-кинетическим, сохраняется при приближении к цели (терминальный тремор). Некоторое усиление дрожания рук в конце движения, то есть легкий интенционный компонент. Происходит нарушение почерка. Тремор рук у большинства больных появляется раньше дрожания другой локализации, и у некоторых остается единственным симптомом заболевания в период от нескольких месяцев до ряда лет.

К факторам, провоцирующим эссенциальный тремор, следует отнести: эмоциональное напряжение, переохлаждение, большую физическую нагрузку. Многие больные обращают внимание на большую выраженность дрожания в утренние часы. Алкоголь уменьшает или подавляет эссенциальный тремор в день приема и усиливает на следующий день.

Торсионная дистония (деформирующая мышечная дистония, первичная идиопатическая дистония) - генетически гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся медленными тоническими гиперкинезами мышц туловища и конечностей и своеобразным изменением мышечного тонуса; приводящим к появлению патологических поз, обусловленная прогрессирующими дегенеративными изменениями в базальных ганглиях, ядрах мозжечка. Болезнь может наследоваться как по доминантному, так и по рецессивному типу. Отмечаются также спорадические случаи. Картировано около 10 генов торсионной дистонии. В зависимости от патогенеза и фенотипических проявлений выделяют гиперкинетические, дофаминзависимые и L-дофа-чувствительные, ригидные формы заболевания, гены, которых расположены на разных хромосомах. Так расположение мутантного гена DYT1 для дофаминзависимой формы торсионной дистонии - локус 9q32-34. Мутантный ген DRD, детерминирующий L-дофа-чувствительную прогрессирующую дистонию с АД-наследованием расположен в локусе 14q22.1-22.2. При L-дофа-чувствительной дистонии с АР-наследованием мутантный ген - тирозин-гидроксилазы расположен в локусе - 11p11.5.

В основе патогенеза лежит дисбаланс центральных нейротрансмиттеров и нарушение функций рецепторной иннервации. При дофаминзависимой форме происходит повышение дофаминергической и снижение холинергической активности (дефицит тормозных медиаторов - ГАМК, ацетилхолин); а при дофа-зависимой форме - противоположные явления.

Обычно первые признаки торсионной дистонии проявляются в возрасте 5-20 лет. Заболевание медленно прогрессирует. К первым признакам болезни относятся непроизвольные движения в одной, чаще нижней конечности. Больные испытывают чувство неудобства во время ходьбы. Постепенно гиперкинезы распространяются, появляются и усиливаются при попытках изменить положение тела, совершить какое-либо движение, во время стояния, при ходьбе, эмоциональном возбуждении. Мышечный тонус меняется в зависимости от позы конечности. Характерны такие клинические проявления как парадоксальные кинезии, вычурные позы из-за контрактур суставов, дизартрия, дисфагия. Интеллект у больных сохранен.

В последние годы произошел прорыв в изучении этиологии и патогенеза наследственных заболеваний с преимущественным поражением экстрапирамидной системы, что позволило внедрить методы ранней диагностики, лечения и профилактики. Важным остается совершенствование знаний практических врачей по данной проблеме – умение рано распознавать болезнь и использовать диагностический алгоритм. Дальнейший прогресс генетики нервных болезней будет способствовать разработке принципиально новых подходов к коррекции имеющихся молекулярных дефектов.

Литература

1. И. А. Иванова-Смоленская Вопросы дифференциальной диагностики эссенциального тремора// Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. - 1981. - № 3. - С. 321-326.
2. И. А. Иванова-Смоленская, Е. Д. Маркова, С. Н. Иллариошкин Моногенные наследственные болезни нервной системы//Наследственные болезни нервной системы/ Под ред. Ю. Е. Вельтищева, П. А. Тёмина. - М.: Медицина, 1998. - С. 9-105.
3. О. С. Левин Тремор//Российский медицинский журнал. - 2001. - № 5. - С. 36-40.
4. В. Н. Шток, И. А. Иванова-Смоленская, О. С. Левин Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению. - М.: Медпресс информ, 2002. - 700 с.
5. Д. Р. Штульман, О. С. Левин. Неврология: Справочник практического врача. -М.: Медпресс-информ, 2004. - 780 с.
6. В.Н.Горбунова, Е.А. Савельева-Васильева, В.В.Красильников. Молекулярная неврология/Под ред. А.А. Скоромца. – С-Пб.: «ИНТЕРМЕДИКА», 2002, часть II. - С.217-224.
7. Ю.Е. Вельтищев, П.А. Темин. Наследственные болезни нервной системы / Руководство для врачей. - М.: Медицина, 1998 - С. 10-30.