

Наследственные заболевания, ассоциированные с экстрапирамидными синдромами

М.Л. Чухловина

Профессор кафедры неврологии и
психиатрии НМИЦ им. В.А. Алмазова

Экстрапирамидная система

- **Экстрапирамидная система** (лат. *extra* — вне, снаружи, в стороне и *pyramis*, др.-греч. *πυραμίς* — пирамида) — совокупность структур головного мозга, участвующих в управлении движениями, поддержании мышечного тонуса и позы, минуя пирамидную систему. К элементам экстрапирамидной системы, расположенной в больших полушариях и стволе головного мозга, относят: базальные ядра, красное ядро, крышу мозга, чёрную субстанцию, ретикулярную формацию.

Особенности онтогенеза экстрапирамидного отдела ЦНС

- Образование основной массы нейронов коры головного мозга происходит раньше, чем нейрогенез и миграция нейронов базальных ганглиев (соответственно с 1-й и 12-й недели гестации). Однако, только после рождения отмечается изменение общего соотношения коры и подкорковых частей в сторону объёмного увеличения коры мозга.
- При развитии ребенка формирование моторных навыков во многом определяется именно состоянием подкорковых ганглиев, влияющих на поддержание мышечного тонуса, подготовку к двигательному акту.

ДОФАМИН: нейротрансмиттер в центральной нервной системе

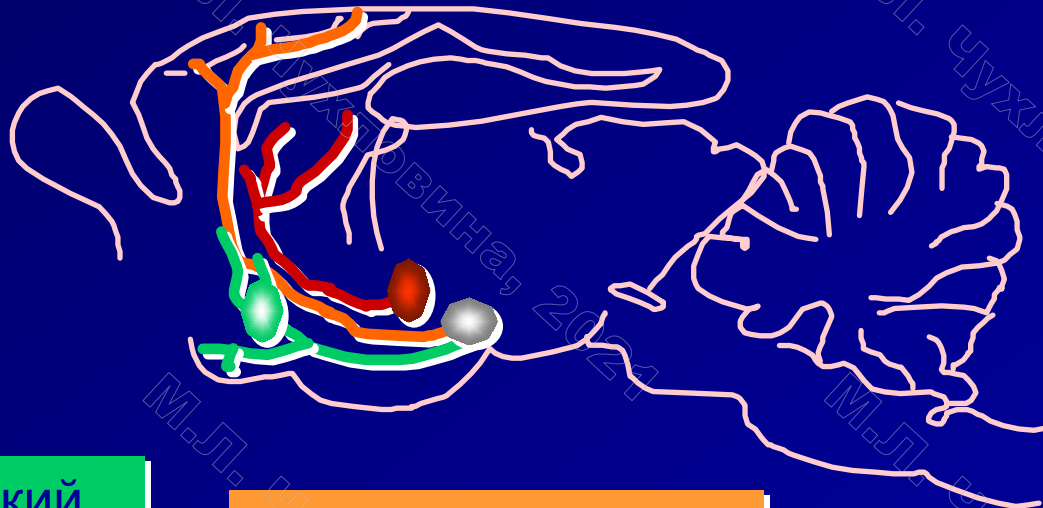
- **Нигростриарный путь:** контроль за функционированием экстрапирамидной системы, регулирующей двигательную функцию: начало движения и его согласованность
- **Мезолимбический путь:** регуляция эмоций и настроения
- **Мезокортикальный путь:** регуляция бодрствования, внимания, когнитивных функций и памяти
- Участие в процессах зрения и контрастного восприятия (амакриновые клетки сетчатки)
- Регуляция глутаматергической передачи во внутреннем ухе (внутренние волосковые клетки)

ИЗВЕСТНЫЕ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИЕ ПУТИ

Нигростриарный
путь

Мезолимбический
путь

Мезокортикальный
путь

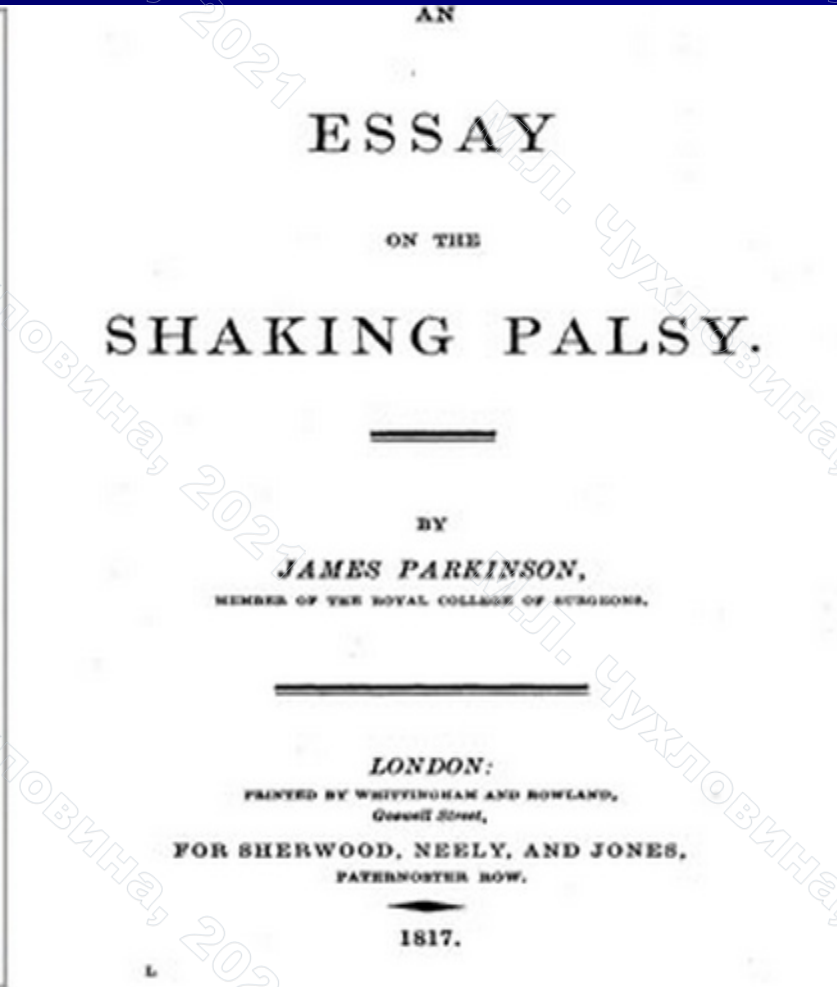
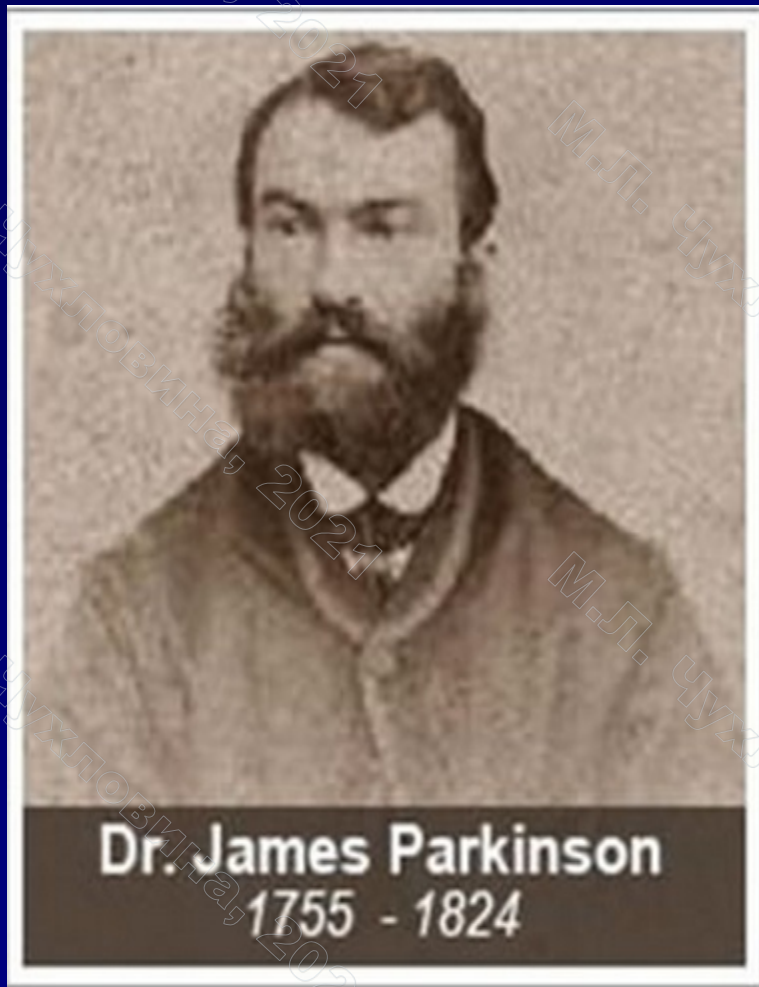


РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

■ Nucleus accumbens	Д1	Д2	Д3	Д5
■ Обонятельные бугорки	Д1	Д2	Д3	Д5
■ Кора мозга	Д1		Д3	Д4
■ Лимбическая система	Д1	Д2	Д3	Д5
■ Гипоталамус			Д3	Д5
■ Стриатум	Д1	Д2		
■ Миндалевидное ядро				Д4

Джеймс Паркинсон

«Эссе о дрожательном параличе»



Диагностика болезни Паркинсона

(А. Hughes, 1992; протокол ведения больных БП (G20),
утверждённый МЗ и СР РФ 14.01.05)

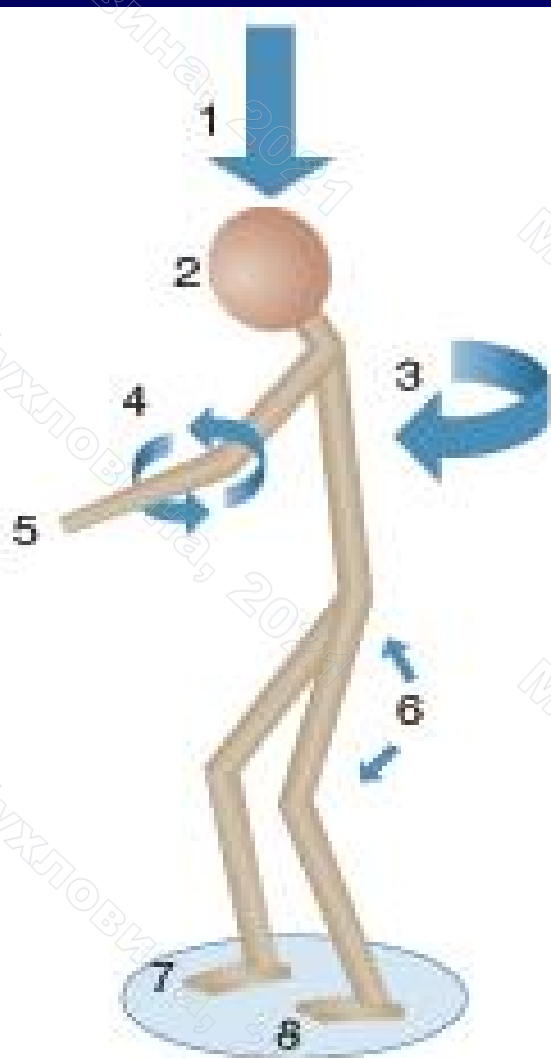
- I этап диагностики: диагностика синдрома паркинсонизма (гипокинезия, ригидность, тремор покоя, постуральная неустойчивость)
- II этап: исключение вторичного паркинсонизма, «паркинсонизма-плюс»
- III этап: признаки, поддерживающие диагноз БП. Наличие 3 или более признаков: дебют с появлением односторонней симптоматики; прогрессирующее течение; большая выраженность симптомов на стороне дебюта болезни; хороший ответ на леводопу

Оценка степени тяжести паркинсонизма

Шкала Hoehn M. Yahr M. в модификации Lindvall (1989),
Tetrud, Langston (1989).

- **0 стадия** — нет признаков заболевания
- **1 стадия** — односторонние проявления синдрома
- **1,5 стадия** — односторонние проявления в сочетании с вовлечением аксиальной мускулатуры
- **2 стадия** — двусторонние проявления без постуральной неустойчивости
- **2,5 стадия** — двусторонние проявления с постуральной неустойчивостью, которую пациент способен преодолевать
- **3 стадия** — лёгкие или умеренные двусторонние симптомы; пациент сохраняет независимость в быту
- **4 стадия** — выраженные симптомы, но пациент может вставать и ходить без посторонней помощи в «хорошие» дни или часы
- **5 стадия** — без *посторонней помощи* прикован к постели или инвалидному креслу

Пациент с болезнью Паркинсона



1. Когнитивные нарушения
2. Гипомимия
3. Постуральные нарушения
4. Дискинезии
5. Тремор покоя, симптом «скатывания пилюль»
6. Ригидность
7. «Шаркающая» походка

Ювенильный паркинсонизм (ЮП)

■ Особой формой первичного паркинсонизма является ЮП, который характеризуется паркинсоническими симптомами и признаками, развивающимися до 21 года [N. Niemann, J. Jankovic, 2019]. Он преимущественно наследуется аутосомно-рецессивным путем и может развиваться в детском возрасте, после 10-12 лет. Кроме того, описан наследственный синдром паркинсонизма — дистонии с дебютом в детском и подростковом возрасте, патофизиологическим механизмом которого является расстройство метаболизма тетрагидробиоптерина. Дистония у таких пациентов носит флюктуирующий характер, сочетается с картиной ювенильного паркинсонизма.

Генетические аспекты ювенильного паркинсонизма (ЮП)

1. Мутации более чем в 70 генах, ассоциируются с ранним дебютом паркинсонизма [Н. Morales-Briceño et al., 2020]. У большинства больных с ЮП — мутации в гене белка паркина, наиболее высока экспрессия его в нейронах чёрной субстанции подкорковых ядер; картирован в 6q25.2 – 27 (локус PARK2); показаны делеции, точковые мутации. Описан случай аутосомно-рецессивного ЮП при парциальной трисомии 6q хромосомы.
2. Установлено, что паркин активно участвует в деградации клеточных белков, в частности альфа синуклеина, синфилина -1, у больных с ЮП он отсутствует, что способствует гибели клеток.

Генетические аспекты ювенильного паркинсонизма (2)

- Редкими причинами аутосомно-рецессивного ювенильного паркинсонизма являются мутации в гене, картированном в хромосомной области 1p35–p36, кодирующем PTEN-индуцируемую киназу.
- Ювенильный паркинсонизм в ряде случаев может наследоваться аутосомно-доминантно. Такие формы заболевания развиваются при мутациях в лейцин-обогащенной повторами киназе 2 (LRRK2). Установлено, что при семейных формах болезни Паркинсона эти мутации вызывают данное заболевание у 5% обследованных.

Дифференциальная диагностика ювенильного паркинсонизма и вторичного паркинсонизма

Причины: гипоксически-ишемическая энцефалопатия, энцефалиты, инсульты, опухоль шишковидной железы, эфедроновая энцефалопатия, терапия галоперидолом, цитозин арабинозидом, циклофосфамидом, амфотерицином В, метотрексатом.

Клинические проявления: акинетико-ригидный синдром, в ряде случаев ассоциированный с тремором, дистонией. Нередко отмечались нарушения высших корковых функций в виде брадифрении, дефицита внимания, снижения памяти, речевых расстройств.

Эфедроновая энцефалопатия (ЭЭ)

- Регулярное употребление эфедрона (меткатинона), суррогатного препарата, получаемого из фенилпропаноламин-содержащих соединений посредством добавления соли марганца, перманганата калия, приводит к развитию ЭЭ. В острой стадии болезни у большинства пациентов выявляются синдром паркинсонизма с выраженной постуральной неустойчивостью, тремором, вегетативные нарушения, когнитивные, аффективные расстройства. МРТ: билатеральное симметричное повышение интенсивности сигнала от базальных ганглиев, преимущественно от бледного шара и чёрной субстанции, отражающее накопление марганца.

Основные токсические механизмы действия металлов

- Нарушение работы натрий-калиевого насоса, блокада пресинаптических потенциалозависимых кальциевых каналов
- Блокада освобождения ацетилхолина из пресинаптических окончаний
- Снижение активности митохондриальных ферментов
- Молекулярная мимикрия — комплексы, образованные катионом металла и клеточными лигандами, имитируют свойства эндогенных субстратов и вступают в обмен
- Прямое токсическое действие на нервные клетки

Профессор Х.Г. Ходос



«Основной вопрос патогенеза болезни Паркинсона: почему именно у этих больных избирательно страдает полосатое тело при сравнительной сохранности других отделов ЦНС, — до сих пор не решен».

1948 г.

».

ДИСТОНИИ

- Дистонии — группа заболеваний различной этиологии, характеризующихся проявлениями в виде непроизвольных движений в сочетании с аномальным положением тела или конечностей.
- В настоящее время выделено 21 моногенное заболевание, в структуре которых различают первичные дистонии (DYT1, DYT2, DYT4, DYT7, DYT13, DYT17, DYT21), дистонии-плюс (DYT5, DYT11, DYT12, DYT14, DYT15), нейродегенеративные дистонии с паркинсонизмом (DYT3, DYT16) и пароксизмальные дискинезии (DYT8, DYT9, DYT10, DYT18, DYT19, DYT20).
- Дистония-паркинсонизм с быстрым началом (DYT12) — аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное мутацией в хромосоме 19q12-q13.2. Данное нарушение приводит к изменению работы гена *ATP1A3*, экспрессируемого исключительно в нейронах и кодирующего функцию катионного белка — переносчика Na^+/K^+ — аденозинтрифосфатазы.

Дистония-паркинсонизм с быстрым началом (RDP)

- Дистония-паркинсонизм с быстрым началом (RDP) дебютирует в возрасте от 4 до 58 лет, в большинстве случаев встречается у детей. Симптомы могут быть вызваны широким спектром физических, эмоциональных или химических триггеров (например, физические нагрузки, роды, эмоциональный стресс, инфекционные заболевания, воздействие алкоголя)
- Клинические признаки классической RDP: внезапное появление бульбарных симптомов и дистонии конечностей с признаками паркинсонизма (брадикинезия и постуральная нестабильность). Клиническая картина характеризуется ростокаудальной направленностью развития патологических изменений (лицо > рука > нога) с их явным прогрессированием в течение короткого промежутка времени (от нескольких минут до 30 дней), стабилизацией в течение 1 мес. и последующими минимальными изменениями на протяжении жизни, в т. ч. незначительной регрессией. Под воздействием леводопы или дофаминергических агонистов симптомы дистонии обычно не купируются. Помимо признаков органического поражения центральной нервной системы у некоторых пациентов с классической RDP могут наблюдаться такие симптомы, как депрессия, тревога, социальные фобии [Е.В. Шишкина и соавт., 2020].

Железо в организме



В организме человека содержится от 3,5 до 5 мг железа. Железо входит в состав белков: гемоглобина и миоглобина; ферментов, участвующих в детоксикации ксенобиотиков и продуктов распада — цитохрома P450; ферментов, нейтрализующих активные формы кислорода: пероксидазы, каталазы, цитохромы

Нейродегенерация с отложением железа в ГОЛОВНОМ МОЗГЕ

- **Нейродегенерация с отложением железа в мозге или болезнь Галлервордена-Шпатца** — нейродегенеративное заболевание, сопровождающееся отложением железа в базальных ганглиях (в бледном шаре и в чёрной субстанции). Это аутосомно-рецессивно наследуемое заболевание было впервые описано в 1922 году Юлиусом Галлеворденом и Гуго Шпатцем. В настоящее время принято называть пантотенат-киназная ассоциированная нейродегенерация (PKAN). Частота заболевания в среднем 1-9 человек на 1000000 населения. Дебют чаще встречается в 7-15 лет. Однако, описаны дебюты в младенчестве и у взрослых.

Патогенез пантотенат-киназной ассоциированной нейродегенерации

- У большинства пациентов, особенно при ранней манифестации заболевания, определяются мутации в кодируемом фермент пантотенкиназу (PANK2) гене, на хромосоме 20p13. Этот фермент играет решающую роль в биосинтезе коэнзима-А. Дефект фермента ведет к накоплению цистеина, который в присутствии железа (прежде всего, в области чёрного вещества и базальных ганглиев) ведёт к повышению свободных радикалов и способствует оксидантному повреждению мозга. Процесс, в целом, приводит к отложению железа и нейромеланина.

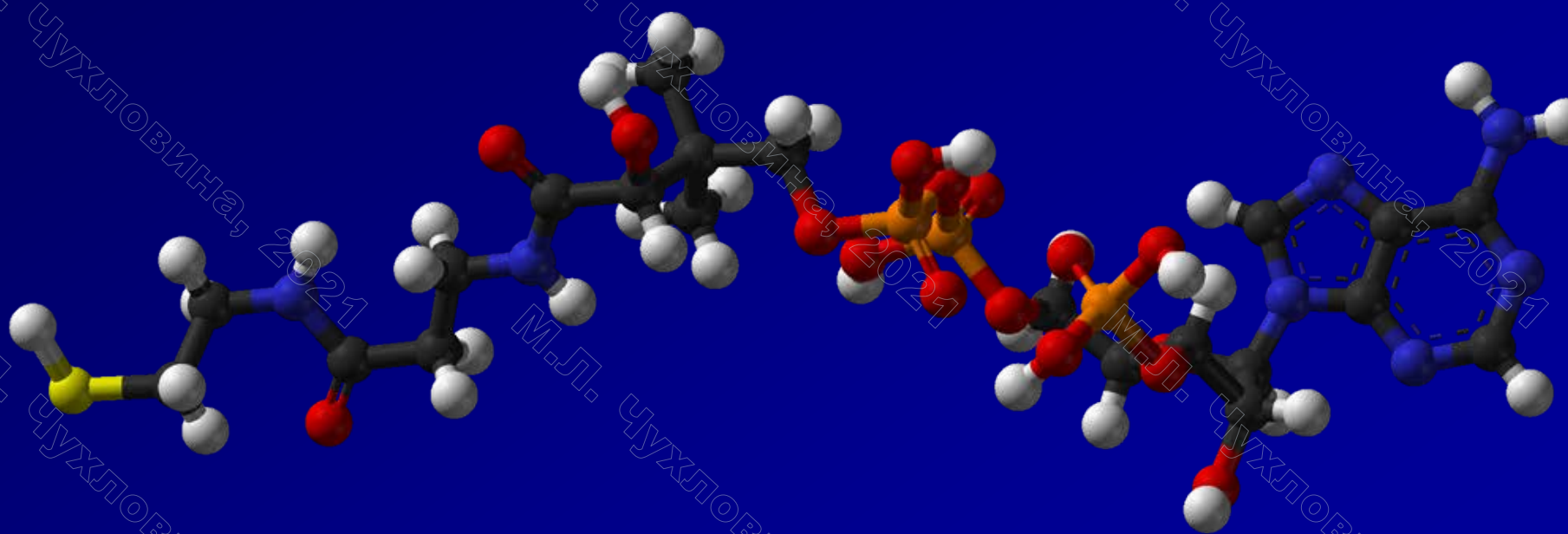
Метаболизм железа в организме



Генетические аспекты РКАН

- РКАН — одно из заболеваний, связанных с нейродегенерацией головного мозга, ассоциированной с отложениями Fe (NBIA- Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation) в базальных ганглиях. Идентифицированы не < 10 генов, вызывающих эти заболевания.
- Полагают, что отклоняющееся от нормы окисление липофусцина к нейромеланину и недостаточность цистеин деоксигеназы ведут к накоплению избыточного количества Fe в бледном шаре и в чёрной субстанции.
- Мутации в гене *PANK2* (20p13), открыт в 2001 г., ответственны за большинство наследственных случаев РКАН. Мутации resultуют в аутосомно-рецессивное заболевание с нарушением метаболизма коэнзима А с недостаточностью энзима пантотенат киназы, что ведёт к накоплению цистеина и цистеин-содержащих соединений в базальных ганглиях. Это вызывает хелатирование Fe в бледном шаре и других базальных ядрах и быстрое аутоокисление цистеина с продукцией свободных радикалов.
- Патоморфология: характерно ржаво-коричневое изменение цвета бледного шара и чёрной субстанции, связанное с отложением Fe и уменьшение размеров этих ядер. В тяжёлых случаях обнаруживают диффузную атрофию паренхимы головного мозга. Микроскопически характерны выраженная нейроаксональная и миелиновая дегенерация [M.R. Bokhari et al., 2021],

Коэнзим А участвует в реакциях переноса ацильных групп при синтезе и окислении жирных кислот и окислении пирувата в цикле лимонной кислоты



Клинические проявления нейродегенерации с отложением железа в головном мозге

- Обычное начало заболевания в детском возрасте, иногда с выраженной симптоматикой уже на 1 году жизни. Редко возможна манифестация во взрослом возрасте. Сначала возникают экстрапирамидные двигательные нарушения, особенно нарушения ходьбы с тенденцией к падениям или дистонией ног, реже — психические нарушения. В дальнейшем — нарушения движений (дистонии, хореоатетоз, тремор) с ригидностью затылочных мышц, гиперрефлексией и нарушениями психики (как правило, в виде прогрессирующей деменции). Также обнаруживаются дизартрия и дисфагия.
- Офтальмологи выявляют пигментацию сетчатки или атрофию зрительного нерва. У взрослых преобладает синдром паркинсонизма-плюс — с деменцией, гиперрефлексией и дистонией. Течение заболевания прогрессирующее, неврологическое состояние пациентов ухудшается постепенно.
- Смерть может наступать в возрасте до 30 лет, в состоянии полного распада личности.

Клинические синдромы РКАН

- Экстрапирамидные синдромы: дистония, мышечная ригидность, тремор, хореоатетоз
- Расстройства речи — дизартрия
- Дисфагия
- Деменция
- Зрительные нарушения — последствия атрофии зрительного нерва или дегенерации сетчатки
- Судорожные приступы — встречаются часто
- Акатизия (греч. «а» — отрицательная частица, kathizein — сидеть) — клинический синдром, заключающийся во внутренней потребности к движению
- Тревожное состояние
- Нейропсихическая дисфункция

История болезни Riley (2008-2019), на снимке он с младшим братом Mason



Диагноз был поставлен в 3 г., используя клинические критерии и МРТ головного мозга. До 6 лет мальчик мог ходить самостоятельно, несмотря на дистонические проявления, вызывавшие боль и частые падения.

Он испытывал трудности при разговоре, по мере прогрессирования болезни, утратил способность говорить.

Классификация РКАН

- Выделяют классическую форму заболевания с дебютом в первой декаде жизни и атипичную форму. Приблизительно 25% больных имеют атипичную форму с дебютом болезни во второй или третьей декаде, с развитием экстрапирамидной недостаточности через несколько лет, с более медленным прогрессированием. При данной форме доминируют расстройства речи, спастичность, психические нарушения.

Критерии диагноза РКАН

Облигатные признаки РКАН:

- Дебют в первых двух декадах жизни
- Прогрессирование симптомов; классическая форма: утрата способности к передвижению в течение 10-15 лет после дебюта, атипичная форма: спустя 15-40 лет.
- Наличие экстрапирамидной недостаточности, включая 1 или больше следующих неврологических нарушений: дистония, ригидность, хореоатетоз.

Подтверждающие признаки

- Вовлечение кортикоспинального тракта: спастичность, гиперрефлексия, экстензорные стопные знаки
- Прогрессирующее нарушение интеллекта
- Пигментный ретинит и/или атрофия зрительного нерва
- Судорожные приступы
- Семейный анамнез с наличием аутосомно-рецессивного наследования или кровного родства
- Области с гипоинтенсивным сигналом на МРТ в базальных ганглиях
- Абнормальные цитосомы в циркулирующих лимфоцитах
- Акантоцитоз эритроцитов

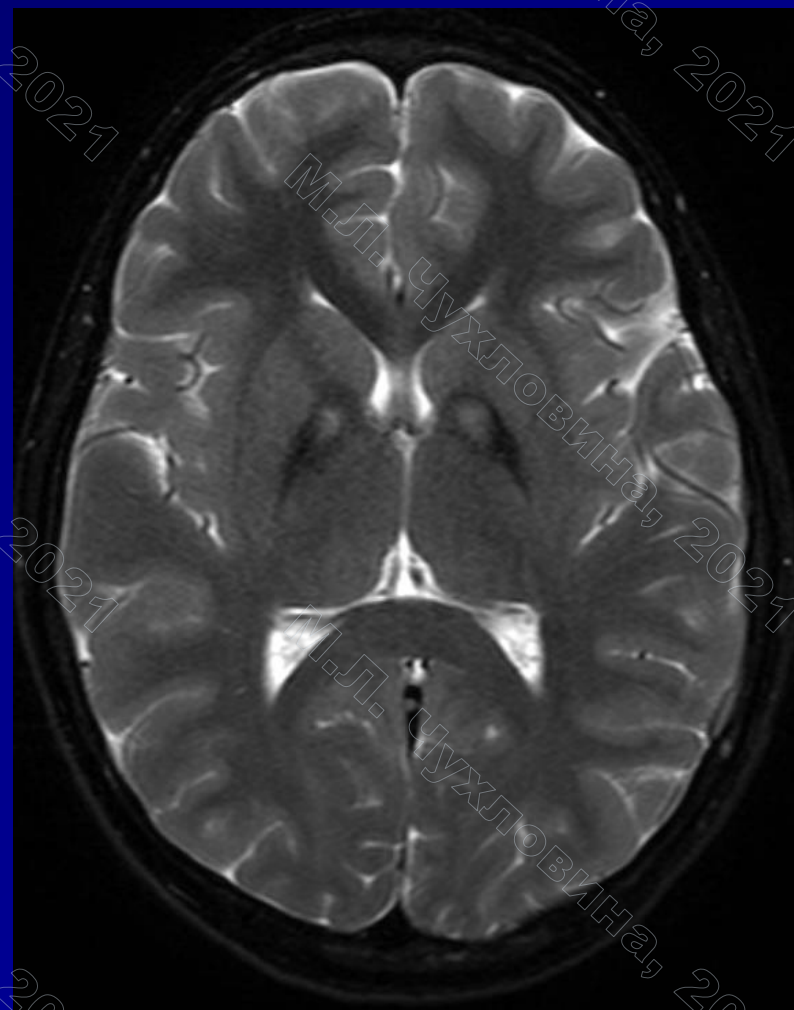
Для окончательного диагноза все облигатные симптомы должны присутствовать + минимум 2 из подтверждающих признаков

Диагностика

- Необходимо биохимическое исключение болезни Вильсона-Коновалова, исключение нейроакантоцитоза. На МРТ в T2-ВИ типичны 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. Окончательный диагноз ставится только после патологоанатомического исследования.

Нейровизуализация при РКАН

Все пациенты с мутацией гена PANK2 , с классической или атипичной формами, имеют характерный нейрорадиологический признак, известный под названием «глаз тигра» на МРТ головного мозга. Он представляет собой билатеральный, симметричный центральный фокус гиперинтенсивного сигнала в антеромедиальной части бледного шара, который окружён зоной гипоинтенсивности в этом базальном ядре на T2-ВИ. Центральное пятно или линия гиперинтенсивного сигнала в бледном шаре вызвана глиозом и вакуолизацией. Этот признак не сообщается у лиц без PANK2s мутации.



Дифференциальный диагноз РКАН

- GM-ганглиозидозы
- Болезнь Гентингтона
- Нейрональный цереоидный липофусциноз
- Мачадо-Джозефа болезнь
- Нейроакантоцитоз
- Болезнь Вильсона-Коновалова

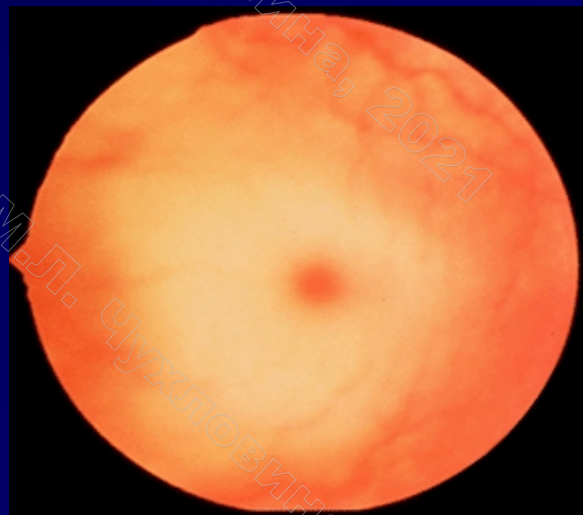
GM-ганглиозидозы

- **GM₁-ганглиозидозы** — наследственные заболевания из группы лизосомных болезней накопления. Развитие клинической картины обусловлено дефектом или недостатком β -галактозидазы, который ведёт к нарушению метаболизма и накоплению субстратов (ганглиозида GM₁, гликопротеинов и кератансульфата) главным образом, в нервных клетках центральной и периферической нервной системы. Наследуются аутосомно-рецессивно.

Различают три формы заболевания:

- раннюю детскую (инфантильную)
 - позднюю детскую (ювенильную)
 - взрослую (зрелую)
-
- **GM₂-ганглиозидозы: в основе** дефицит или недостаточная активность гексозаминидазы и накопления в клетках ганглиозидов — болезнь Тея-Сакса, болезнь Сандхоффа, GM₂ ганглиозидоз

Ранняя и поздняя детские формы



Симптомы раннего детского GM₁ ганглиозидоза включают проявления нейродегенерации, судороги, увеличение размеров печени, селезёнки, огрубление черт лица, скелетные нарушения, тугоподвижность суставов, вздутие живота, мышечную слабость, чрезмерную реакцию на звук (вздрагивание) и нарушение походки. Приблизительно у половины пациентов развиваются характерные вишнёво-красные пятна на глазном дне. Такие дети по достижении возраста 1 г. могут утратить зрение и слух и часто умирают в возрасте 3 лет от сердечно-сосудистых осложнений или пневмонии.

Поздняя детская форма GM₁ ганглиозидоза манифестирует обычно в возрасте от 1 до 3 лет. Характеризуется преимущественно неврологической симптоматикой: атаксией, наличием судорог, развитием деменции и расстройствами речи.

Взрослая форма GM₁



Взрослая форма GM₁ ганглиозидоза развивается в возрасте между 3 и 30 годами жизни. Клиническая симптоматика характеризуется атрофией мышц, развитием неврологических осложнений, которые, в отличие от детских форм, являются менее тяжёлыми и медленнее прогрессируют. Развиваются помутнение роговицы (у некоторых пациентов), дистония, торсионная дистония, на нижней части туловища в результате нарушения обмена гликолипидов может развиваться ангиокератома. У большинства пациентов отмечаются нормальные размеры печени и селезёнки.

Нейрональный цероидный липофусциноз

Это прогрессирующее заболевание детей и подростков, однако некоторые формы могут развиваться и у взрослых людей < 40 лет. До клинических проявлений дети ничем не отличаются от своих сверстников. В основе мутации в генах NCL, выделено 10 типов заболеваний, наследование — аутосомно-рецессивное. **Дебют проявляется одним из 3 признаков:**

- эпилептические приступы
- атаксия
- снижение зрения

По мере прогрессирования присоединяются следующие признаки:

- постнатальная прогрессирующая микроцефалия;
- потеря зрения в результате атрофии зрительного нерва и сетчатки глаза;
- психомоторная дегенерация с гипотонией, миоклоническими приступами, спастичностью и атрофией мозга;
- галлюцинации, нарушение сна, депрессивное состояние.

Гибель происходит в течение нескольких лет. При благоприятных формах нейронального цероидного липофусциноза пациенты редко переживают сорокалетний рубеж.

Болезнь Мачадо-Джозефа

- Это спиноцеребеллярная атаксия 3 типа (СЦА 3) — нейродегенеративное прогрессирующее генетическое заболевание, наследуется аутосомно-доминантно. В основе патогенеза лежит экспансия CAG-тринуклеотидных повторов нестабильного участка гена ATXN3. При количестве менее 60 CAG-триплетных повторов заболевание исключается.
- Характерен феномен антиципации, количество повторов обратно пропорционально коррелирует со временем манифестации заболевания и прямо пропорционально с тяжестью его течения. Заболевание гетерогенно и может проявляться 5-ю вариантами:
 - 1 тип — ригидность, спастичность, брадикинезия без атаксии
 - 2 тип — атаксия, поражение верхних моторных нейронов
 - 3 тип — атаксия, полинейропатия
 - 4 тип — L-ДОПА зависимый паркинсонизм
 - 5 тип — спастическая параплегия

Нейроакантоцитоз

Нейроакантоцитоз — генетически детерминированное дегенеративное поражение головного мозга, сочетающееся с изменением формы эритроцитов (акантоцитозом). В клинике преобладают экстрапирамидные нарушения двигательной сферы (гиперкинезы, паркинсонизм), психические, когнитивные отклонения, аксональная полиневропатия. Дебют: от 8 до 62 лет. Чаще манифестирует в период 10-39 лет, наследование аутосомно-рецессивное.



Пренатальная диагностика РКАН

- Пренатальная диагностика проводится в случаях риска рождения ребёнка с РКАН.
- Клетки обычно получают амниоцентезом на сроке беременности 15-20 недель гестации или получают образец ворсин хориона на сроке 10-13 недель. Хотя бы одна мутация в выделенной ДНК должна быть выявлена для пренатального диагноза NBIA.

Терапия

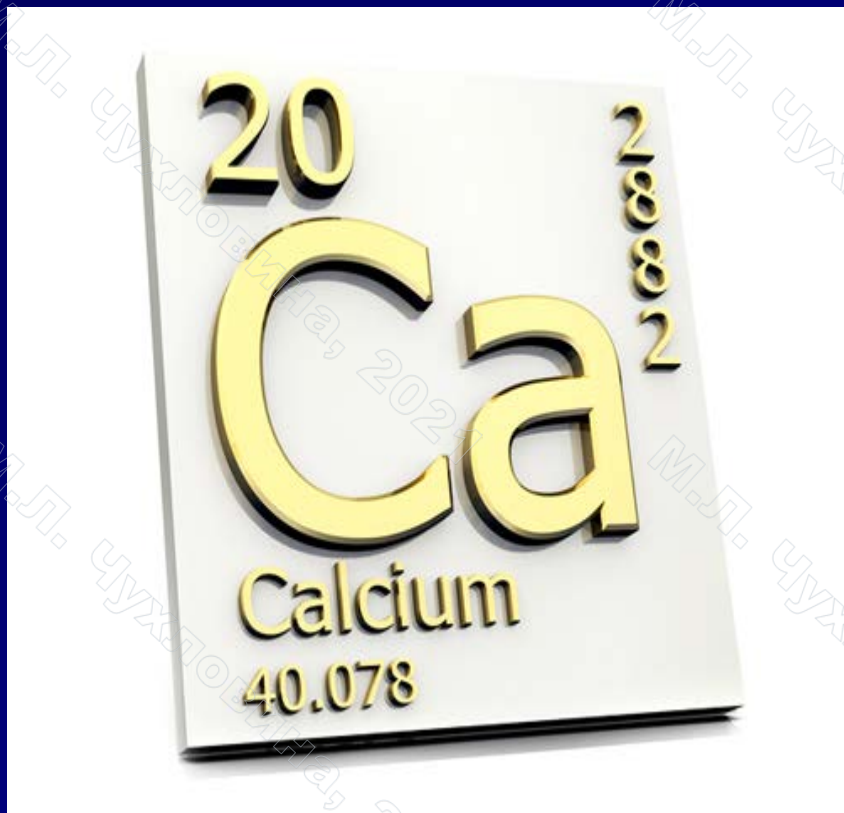
- Лечение симптоматическое. Диетотерапия. Тремор отвечает на дофаминергические агенты. Для ригидности и спастичности агонисты дофаминовых рецепторов могут быть использованы. Баклофен может уменьшать проявления дистонии
- Для снижения гипертонуса используют ботулотоксин внутримышечно. Бензодиазепины применяют для уменьшения хореоатетоза
- Проводятся занятия с логопедом
- Показаны массаж и ЛФК
- Постепенно развивается деменция, обычно недостаточен ответ на терапию когнитивных нарушений
- Считают, что хелаторы («ловушки») железа, такие как дефероксамин, не оказывают достаточного эффекта, однако показан эффект деферипрона в РКАН, с редукцией Fe в базальных ядрах и тенденцией к замедлению прогрессирования [Iankova V, et al., 2021]
- Продолжаются клинические исследования по назначению коэнзима А и высоких доз пантотената

Карл Теодор Фар (1877-1945)



В 1931 г. немецкий учёный Карл Теодор Фар описал кальцификацию базальных ганглиев, в дальнейшем эта патология была названа синдромом Фара.

Кальций в организме человека



В организме взрослого человека содержится 1-2 кг кальция, 98% которого находится в составе скелета. Кальций играет ключевую роль в формировании скелета, зубов; участвует в передаче нервных импульсов, сокращении миокарда, скелетной и гладкой мускулатуры; в поддержании гемостаза, проницаемости сосудов, активирует синтез и регулирует работу гормонов.

Первичная семейная кальцификация головного мозга

- Идиопатическая кальцификация базальных ганглиев (IBGC), называвшаяся болезнью Фара, в последние годы получила название первичная семейная кальцификация головного мозга (PFBC). Она представляет собой идиопатическое заболевание, характеризующееся абнормальным отложением кальция в базальных ганглиях, в таламусе, мозжечке. Мутации в следующих генах сообщены в настоящее время: SLC20A2, PDGFRB, PDGFB, XPR1, MYORG. Полагают, что у таких пациентов происходит нарушение транспорта неорганического фосфора (P_i) в и из клеток мозга. Установлен высокий уровень P_i в ЦСЖ этих больных, особенно при наличии мутаций гена SLC20A2. Считают, что обмен P_i между ЦСЖ и тканью мозга, дренаж через периваскулярные пространства нарушен при данной патологии.

[Hozumi I., 2019]

Болезнь и синдром Фара



Болезнь Фара — наследственное или спорадическое заболевание, с билатеральным отложением кальция в базальных ядрах, зубчатых ядрах мозжечка, субкортикальном белом веществе головного мозга. Выделяют также синдром Фара, этиология которого связана с нарушением кальциевого обмена, митохондриопатиями, новообразованиями головного мозга, инфекциями, воспалительными заболеваниями нервной системы, травмами.

Клиническая манифестация болезни может возникать в разном возрасте, но, в основном, у взрослых молодого и среднего возраста. Главные проявления: экстрапирамидные двигательные расстройства, эмоциональные и когнитивные нарушения.

В настоящее время стратегия лечения болезни Фара основана на симптоматической терапии и коррекции этиологических факторов при синдроме Фара. Имеются сведения об обратимости процесса кальцификации и полного восстановления ментальных функций при ранней диагностике и лечении синдрома Фара.

Кальцификация базальных ганглиев (КБГ)

- На КТ головного мозга часто находят КБГ, особенно бледного шара. Эта частота увеличивается после 50 лет. Однако, патологический процесс может быть ассоциирован с отложениями кальция в задней черепной ямке, в белом веществе мозга. Односторонние отложения кальция часто имеют приобретённый генез, а двусторонние — нередко обусловлены наследственными заболеваниями. Клинически они могут проявляться синдромом паркинсонизма, психическими и когнитивными нарушениями, судорожными приступами, головной болью.

[Auffray-Calvier E et al., 2020]

Двусторонняя кальцификация базальных ганглиев

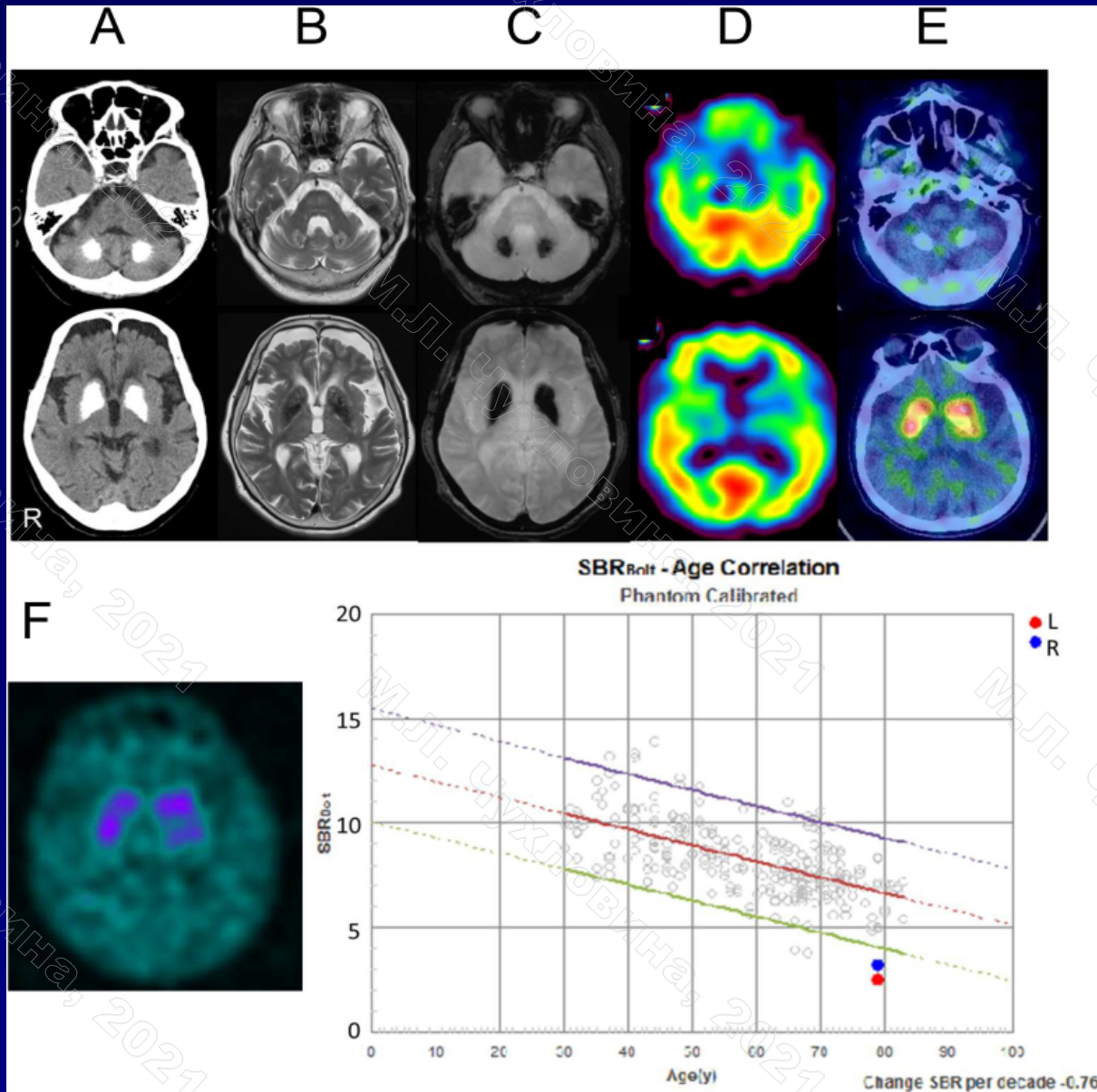
[O. Hwet al., 2020]



Кальцификация может быть не только базальных ганглиев и мозжечка, но и перивентрикулярного белого вещества головного мозга.

Авторы описали клинический случай дебюта болезни в виде острого нарушения мозгового кровообращения.

Идиопатическая кальцификация базальных ганглиев может вызвать патологические состояния, сходные с болезнью Паркинсона [Nakazato Y. et al., 2020]



Полиморфизм клинических проявлений первичной семейной кальцификации головного мозга (ПСКГМ)

- Описаны отец и сын с ПСКГМ, имевшие одинаковую мутацию в гене SLC20A2 и отложения кальция в базальных ганглиях и мозжечке, по данным КТ головного мозга. У отца дебют заболевания произошёл в возрасте старше 60 лет, проявился двигательными расстройствами с последующими когнитивными нарушениями.
- У сына после 30 лет появились психические расстройства и умеренный когнитивный дефицит. Считают, что особенности течения заболевания могут быть связаны с экспрессией гена, возрастом дебюта даже при одинаковом генетическом дефекте [E. Zahniser et al., 2021]

Новые генетические аспекты первичной семейной кальцификации головного мозга (ПСКГМ)

[Schottlaender LV, et al., 2020]

В настоящее время мутации в 5 генах связывают с ПСКГМ. Однако > 50% больных не имеют молекулярного диагноза. Описаны 4 неродственные семьи с дебютом: трудности в обучении, судорожные приступы, психические расстройства, мозжечковая атаксия, экстрапирамидные симптомы, кальцификация на КТ мозга. Данный фенотип был картирован к хр. 21q21.3, идентифицированы биаллельные варианты в гене JAM2, который кодирует соединительную адгезивную молекулу-2 — ключевой белок в формировании плотного стыка в гематоэнцефалическом барьере. Показано, что наличие JAM2 вариантов ведёт к редукции JAM2 mRNA экспрессии и отсутствию JAM2 белка в фибробластах больных. Считают, что нарушенная межклеточная адгезия и дисфункция движения растворов в околочелюточных пространствах в нейроваскулярной единице — основной механизм кальцификации головного мозга.

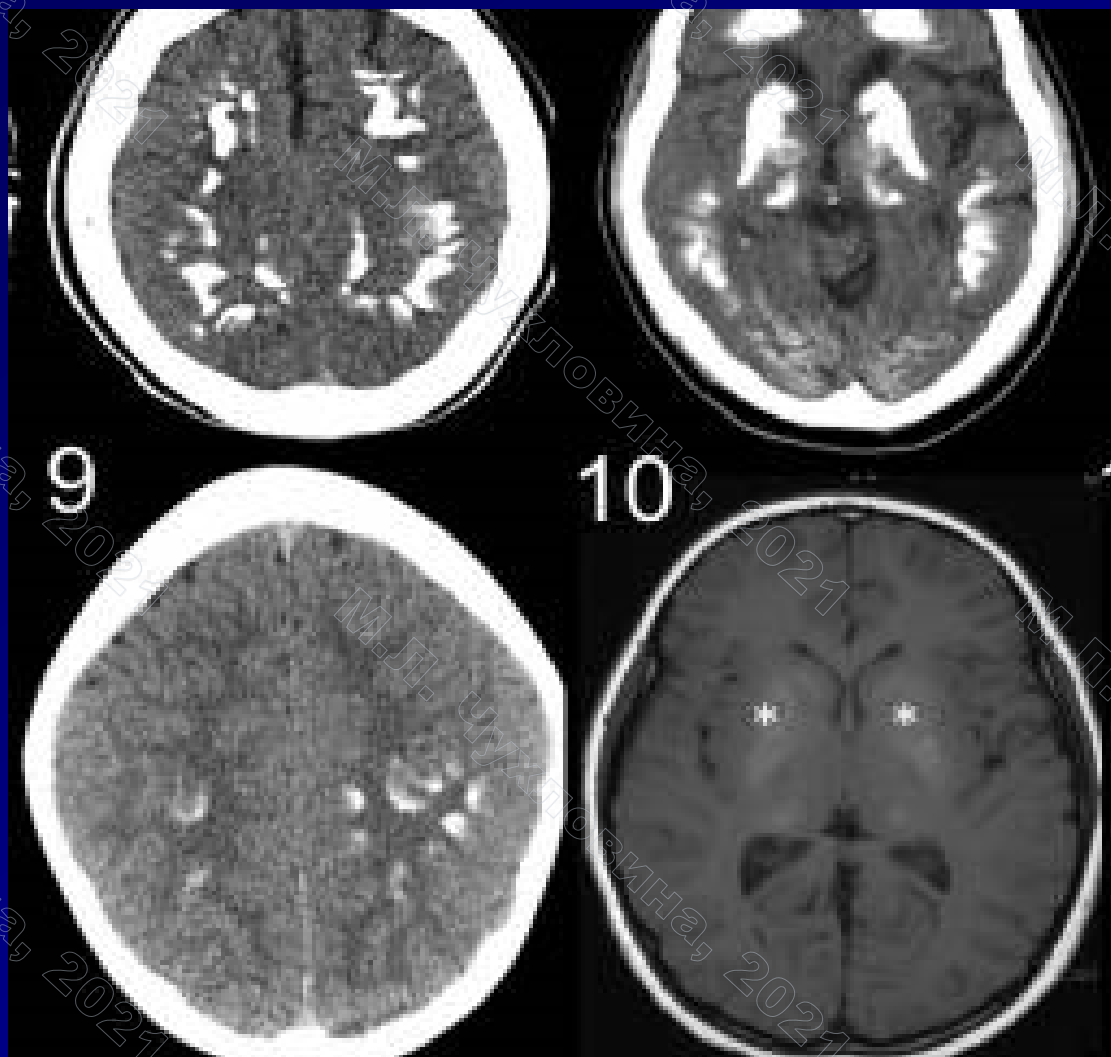
Гипоперфузия головного мозга и нигростриальная дофаминергическая дисфункция при ПСКГМ

- Два новых варианта гена MYORG идентифицированы в тайваньской семье, члены которой имели проявления ПСКГМ. Выявленные расстройства в перфузии головного мозга (кора, субкортикальное серое вещество) и в функции транспортёра дофамина предполагают, что ишемия мозга, вызванная выраженной кальцифицированной васкулопатией (показана кальцификация глубоких медуллярных вен), нарушает нейрональный круг базальные ганглии-таламус-кора мозга, нигростриальную дофаминергическую функцию и является патогенетическим механизмом нейродегенерации при ПСКГМ

[Shih-Ying Chen et al., 2020]

КТ при рецессивной первичной семейной кальцификации головного мозга

[Schottlaender LV, et al., 2020]



Классификация

- В 2005 была предложена классификация с выделением следующих форм: билатеральный стриопаллидодентальный кальциноз, стриопаллидарный (базальных ганглиев) кальциноз, дентальный (церебеллярный) кальциноз [Manuam BV, 2005]
- Кроме того, предложено различать первичные/генетические формы кальциноза базальных ганглиев, которые включают аутосомно-доминантные, семейные и спорадические формы и вторичные формы, ассоциированные с различными заболеваниями

Этиологическая классификация первичной кальцификации базальных ганглиев

Первичные формы

Гены

SLC20A2

PDGFRB

PDGFB

XPR1

MYORG

Локализация на хромосомах

8p11.21

5q32

22q13.1

1q25.3

9p13.3

Этиологическая классификация вторичной кальцификации базальных ганглиев

Нарушения обмена кальция/фосфора

Идиопатический или вторичный гипопаратиреоз

Инфекции (бруцеллёз, ВИЧ-инфекция, токсоплазмоз, TORCH комплекс)

T — токсоплазмоз (toxoplasmosis)

O — другие инфекции (others)

R — краснуха (rubella)

C — цитомегаловирусная инфекция (cytomegalovirus)

H — герпес (herpes simplex virus)

Экспозиция к токсическим веществам (свинец, угарный газ)

Дисиммунопатии (системная красная волчанка)

Другие состояния, ассоциированные с кальцификацией базальных ганглиев

Псевдогипопаратиреоз

Коккейн синдром I and II

Айкарди-Гутьереса синдром

Митохондриальные заболевания (MELAS, MERRF)

Синдром Коатса

Нейроферритинопатии, NBIA

Терапия

- Нарушения обмена Ca/P, дисфункция паращитовидной железы должны быть скорректированы в/в введением кальция глюконата или длительной пероральной терапией с кальцием и кальцитриолом
- При наличии судорожных приступов ПЭП должны быть использованы
- Рекомендуют противопаркинсонические препараты в случаях паркинсонизма
- Показаны антипсихотики при психических расстройствах. Нейролептики могут усилить проявления паркинсонизма и ответ на них снижен у пациентов с кальцификатами головного мозга
- Отмечен положительный эффект ингибитора костной резорбции при остеопорозе алендроната в небольшой серии пациентов с кальцификацией головного мозга [G. Donzuso et al., 2019]

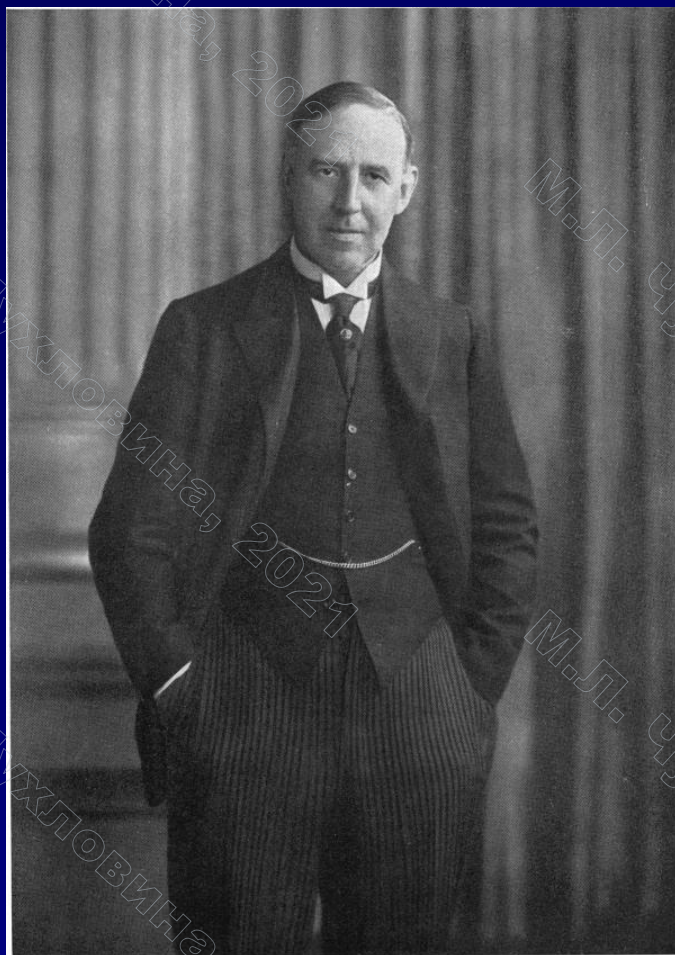
Продукты питания, богатые кальцием

Продукты - рекордсмены по содержанию кальция (мг на 100 г продукта)

Сыр Пармезан	1300
Твёрдые сыры (в среднем)	1000
Кунжут	780
Сардины атлантические (консервы)	380
Бasilik	370
Миндаль	250
Петрушка	245
Соевые бобы/шоколад (молочный)	240
Лещина	225



Фасоль	194
Кресс-салат	180
Мороженое молочное	140
Фисташки	130
Укроп	126
Обезжиренное молоко	125
Коровье молоко 2,5-3,5%	120
Крабы	100
Креветки	90
Шоколад (тёмный)	80
Шнитт-лук	130



Английский невролог
Сэмюель Вильсон (1878-1937)
в 1912 году описал
изменения в головном
мозге, установил наличие
цирроза печени, описал
клинику болезни, названной
им прогрессирующей
лентиккулярной дегенерацией



Коновалов Николай Васильевич (1900-1966) выделил формы гепатолентикулярной дегенерации, предложил их классификацию, детально изучил патоморфологию и патогенез этого заболевания, особенности и варианты его течения, получил новые данные о нарушении белкового обмена и обмена меди в организме, что позволило обосновать патогенетическую терапию гепатолентикулярной дегенерации.

Болезнь Вильсона-Коновалова — БВК (гепатолентикулярная дегенерация)

1. БВК — аутосомно-рецессивное заболевание с нарушением метаболизма меди, характеризуется накоплением меди в организме, вызванным снижением её экскреции с желчью.
2. Распространённость БВК — 1: 30000 населения; ср.возраст дебюта — 12,6 лет.

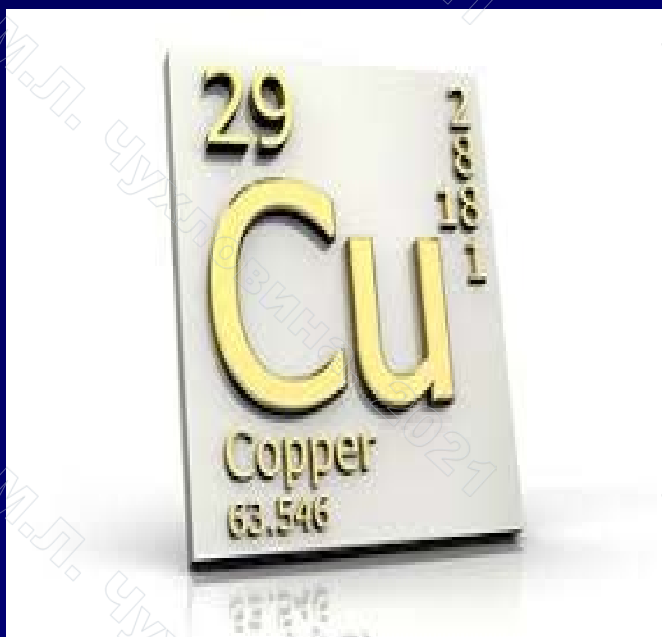
Генетические аспекты БВК



В основе БВК — мутация гена АТР7В, расположенного на 13 хромосоме, который кодирует медь-транспортную АТФ-тазу. Функция данного белка состоит в выделении меди в желчь и в секреции её в кровь одновременно с встраиванием меди в транспортный белок — церулоплазмин

[С. Y. Kahraman et al., 2021]

Медь в организме



В организме человека содержится 100-150 мг меди. Медь — металл с высоким окислительно-восстановительным потенциалом, играет важную роль в процессах клеточного дыхания, метаболизме железа, синтезе пигмента, обмене нейромедиаторов, гормонов, в формировании иммунного ответа, входит в состав важнейших ферментов (цитохром С оксидаза, моноаминоксидаза, диаминоксидаза)

Обмен меди в ЦНС

1. Медь необходима для синтеза ферментов: супероксиддисмутазы (СОД), цитохром-С-оксидазы, дофамин-бета-гидроксилазы.
2. Нормальное развитие мозга требует присутствия ионов меди.
3. Астроциты — регуляторы обмена меди.
4. При избыточном отложении меди в ткани мозга происходит генерация токсических кислородных радикалов

[Scheiber IF et al., 2014]

Клинические формы болезни Вильсона-Коновалова

1. Абдоминальная: тяжелые нарушения функций печени, встречается у детей; продолжительность жизни — 3-5 лет.
2. Ригидно-аритмогиперкинетическая (ранняя), возникает в 7-12 лет, с быстрым течением (2-3 г); ригидность, брадикинезия, гиперкинезы хореоатетоидного или торсионного типа; дизартрия; дисфагия, приступы смеха или плача, когнитивный дефицит.
3. Дрожательно-ригидная: наиболее частая, проявляется в юношеском возрасте, с > медленным течением. Частота дрожаний составляет от 2 до 8 в секунду. Дрожание усиливается при статичном напряжении мускулатуры, движениях и в периоды волнения, исчезает при переходе в состояние покоя. Деменция.
4. Дрожательная: развивается в 20-30 лет, медленное течение.
5. Экстрапирамидно-корковая. Является наиболее редко встречающимся видом болезни Вильсона-Коновалова, развивается в течение 6-8 лет, приводя к смерти больного.

Гиперкинезы хореоатетодного или торсионного типа



Когнитивные нарушения, изменения поведения

1. Эти симптомы встречаются до постановки диагноза (20%), в разгаре болезни (30-40%). Когда изменения поведения предшествуют неврологической симптоматике или поражению печени, задержка с диагнозом достигает 864 дней.

[Zimbrea PC., Schilsky ML., 2014]

2. Когнитивный дефицит включает снижение концентрации внимания, визуальной, вербальной, рабочей памяти, нарушение исполнительных функций, обобщения, снижение скорости обработки информации

[Arguedas D. et al., 2014]

Тревожные расстройства у пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова

1. Тревножно-депрессивные состояния встречаются у 4-47% больных, психотические проявления — в 1.4-11,3% случаев

[Zimbrea PC., Schilsky ML., 2014]

2. Тревожные расстройства характерны для заболеваний экстрапирамидной системы

[Bouler M. et al., 2012]

Диагностика БВК

1. УЗИ брюшной полости — увеличение печени
2. Окулист со щелевой лампой — кольцо Кайзера-Флейшера
3. В крови повышение активности АЛТ, АСТ
4. Снижение уровня церулоплазмينا в крови ниже 0,2 г/л
5. Уменьшение содержания меди в крови (норма — 0,7-1,45 мг/л)
6. Увеличение выведения меди с мочой (> 100 мкг/сут / $1,6 \mu\text{mol}/24$ ч)
7. МРТ головного мозга
8. ПЦР — выявление мутации гена АТР 7В

Кольцо Кайзера-Флейшера



Критерии диагностики болезни Вильсона-Коновалова European Association for Study of Liver (EASL), 2012

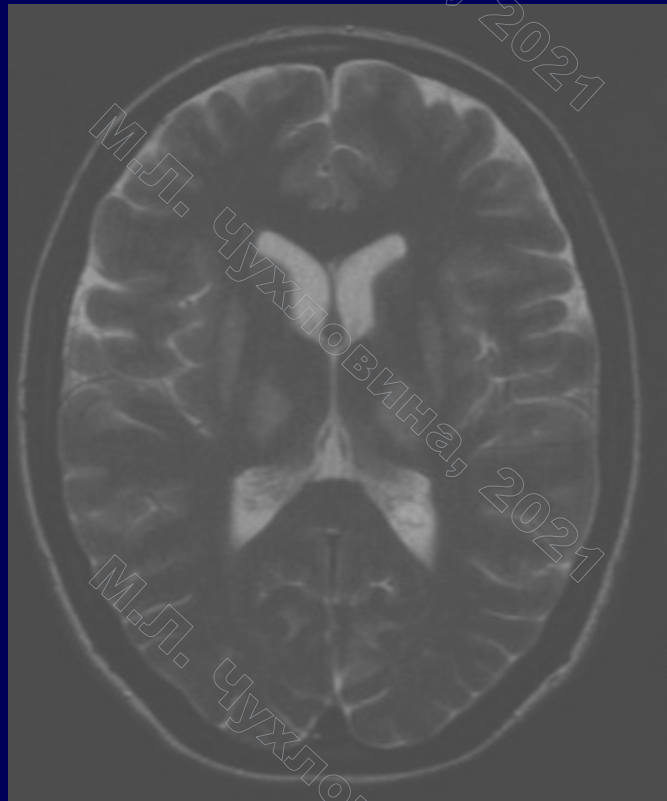
- Как правило, сочетание наличия кольца Кайзера-Флейшера и снижения уровня церулоплазмينا в сыворотке крови (<0.1 g/L) достаточно для установления диагноза
- При отсутствии кольца Кайзера Флейшера только определение сниженного содержания церулоплазмينا или меди в сыворотке крови или суточной экскреции меди с мочой недостаточно для диагноза
- Только сочетание этих биохимических тестов с анамнезом, клиническими проявлениями позволяет установить диагноз
- Для постановки окончательного диагноза необходима молекулярно-генетическая диагностика

Данные МРТ

при болезни Вильсона-Коновалова

1. На МРТ головного мозга в режиме T2-ВИ выявляется гиперинтенсивный сигнал в области бледного шара, скорлупы, хвостатого ядра, ножек мозга билатерально
2. После трансплантации печени через 2 года патологические изменения, которые выявлялись в области бледного шара и хвостатого ядра, регрессируют

МРТ головного мозга пациентки с болезнью Вильсона-Коновалова



Терапия болезни Вильсона-Коновалова

1. Диета с ограничением содержания меди: из рациона исключают шоколад, орехи, икру, печень, потроха птицы, грибы
2. Купренил, металлкаптаза, сульфат Zn
3. Препараты, улучшающие когнитивные функции, анксиолитики
4. Плазмаферез
5. Пересадка печени [A. Ferrarese et al., 2021]
6. Беременные, получавшие D-пеницилламин — 300 мг/сут и цинка ацетат — 150 мг/сут), не имели осложнений, связанных с терапией. Однако, при данном заболевании выше частота выкидышей и меньше m новорожденных

[J. Roseira et al., 2021]

Терапия детей с болезнью Вильсона-Коновалова

- Обследованы 111 детей с БВК в возрасте 3-15 лет, медиана — 9 лет, спустя 9 мес после начала терапии (83% — пеницилламин; 17% — пеницилламин + цинк). 81% обследованных имели тяжёлую форму заболевания. Благоприятный исход (полная или частичная ремиссия), прогрессирование болезни, наличие побочных эффектов отмечены соответственно у 71%, 29% и 10.8%. Несмотря на тяжёлое течение болезни, большинство обследованных имели хороший эффект от терапии

[M. C. Das et al., 2021]

Беременность при болезни Вильсона-Коновалова

- Наступление беременности желательно только после нормализации активности трансаминаз и перехода в фазу поддерживающей терапии. Риск развития фульминантной печёночной недостаточности или гемолитических кризов при отмене терапии существенно перевешивает риск развития аномалий плода.
- Хотя тератогенное воздействие d-пеницилламина на плод не доказано, рекомендуется снижение дозы препарата в I триместре беременности до 250 мг или переход на терапию препаратами цинка. В III триместре увеличение дозы d-пеницилламина также не целесообразно. Это связано с тем, что он нарушает синтез коллагена и при проведении кесарева сечения или перинеотомии возможно ухудшение заживления ран. Для индивидуализации и возможной коррекции терапии необходимо регулярно (не реже, чем 1 раз в 3 мес.) контролировать лабораторные показатели обмена меди (церулоплазмин, общая и свободная медь сыворотки, базальная и стимулированная d-пеницилламином суточная экскреция меди с мочой).

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ БОЛЕЗНИ
ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА, 2015 г.

ВЫВОДЫ

1. При обследовании пациентов с поражением экстрапирамидной системы необходимо проведение углубленной дифференциальной диагностики с активным участием терапевта, педиатра, невролога, окулиста, психиатра и генетика
2. При диагностике, оценке выраженности когнитивных нарушений у таких пациентов необходимо использовать современные методы нейровизуализации
3. Эффективная терапия болезни Вильсона-Коновалова с применением препаратов, влияющих на экстрапирамидную систему, улучшает течение болезни, прогноз, качество жизни пациентов

«Термин гепатолентикулярная дегенерация уже перестал нас удовлетворять, не говоря уже о том, что процесс при данном заболевании далеко заходит за пределы чечевичного ядра, поражая и кору больших полушарий, и мозжечок, и целый ряд других подкорковых образований. Если термин «гепато-лентикулярная дегенерация» остаётся в современной неврологии, это означает только то, что не всегда выгодно менять исторически сложившуюся терминологию, в своё время означавшую передовое достижение науки».

С.Н Давиденков, 1961

