

**О.С.Левин «Экстрапирамидные гиперкинезы относятся к числу тех расстройств, которые не столько угрожают жизни, сколько разрушают ее, значительно ограничивая функциональные возможности пациентов, приводя их к психической и социальной изоляции»**

# **Наследственные заболевания с расстройствами движения**

**Маркова В.В., кафедра нервных болезней ЮУГМУ**

# Эссенциальный тремор

# Эссенциальный тремор

Русский невролог

Минор Лазарь Соломонович

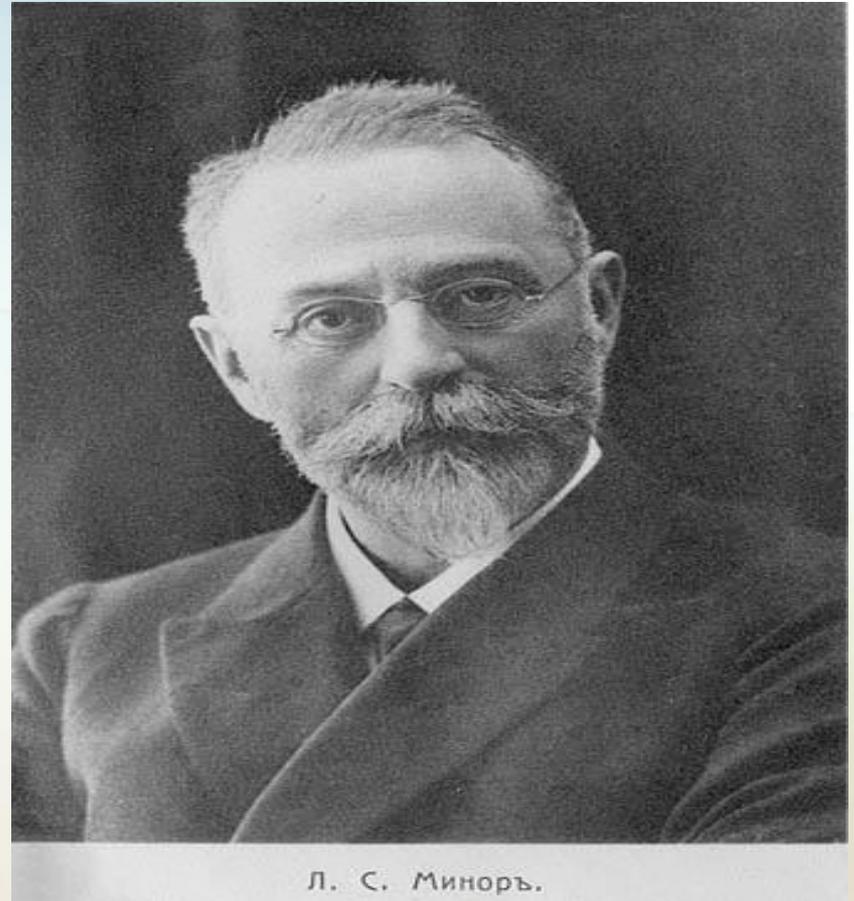
(1855-1942) описал

«эссенциальное

наследственное трясение» -

болезнь Минора.

415 на 100 000 после 40 лет



# Эссенциальный тремор

Аутосомно-доминантный тип наследования с высокой пенетрантностью мутантного гена.

Существует минимум два различных мутантных гена.

Имеется феномен «антиципации» - в последующих поколениях заболевание проявляется в более молодом возрасте и протекает более тяжело.

Возраст начала - любой. Чаще возникает во втором десятилетии жизни или после 35 лет.

В семьях, имеющих эссенциальный тремор, чаще встречается многодетность и долгожительство.

# Патогенез эссенциального тремора

## Повышение активности нейронов мозжечка

- активизацияocereбеллооливарных связей
- активация связей лобной моторной коры с таламусом и спинным мозгом.

Доказано с помощью позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ), что эссенциальный тремор не является усиленным по амплитуде физиологическим тремором, а представляет собой особый вариант патологического тремора.

# Патогенез эссенциального тремора

- Экологическая теория - употребление алкалоидов бета-карболина, которые обнаруживаются в мясе, приготовленном при высокой температуре длительное время

# Клиника эссенциального тремора

1. Начало с дрожания рук, которое охватывает лучезапястные и пястнофаланговые суставы, мышечный тонус не изменен. Чаще дрожание в двух руках.
2. Дрожание сопровождает каждое целенаправленное движение (простой кинетический тремор), сохраняясь при приближении к цели (интенционный тремор) - проявляется нарушением почерка, мелкой моторики.
3. Возможно сочетание с тремором головы, мимических мышц, голоса. Дрожание головы и рук не усиливается, а уменьшается при ходьбе - отличие от болезни Паркинсона.
4. Тремор покоя встречается реже, преимущественно у пожилых пациентов.

- **Дрожание головы** наблюдается у 50% больных. Чаще отмечается «нет»-тремор головы, реже можно наблюдать «да»-тремор, а также ротаторный и диагональный варианты тремора головы.
- **Тремор мимических мышц** наблюдается очень часто и весьма характерен (60% больных). Многие больные сами отмечают дрожание губ, возникающее при улыбке, разговоре. Проявляется как ранний симптом, по времени возникновения часто предшествующий дрожанию головы, и особенно легко провоцируется эмоциональным напряжением.

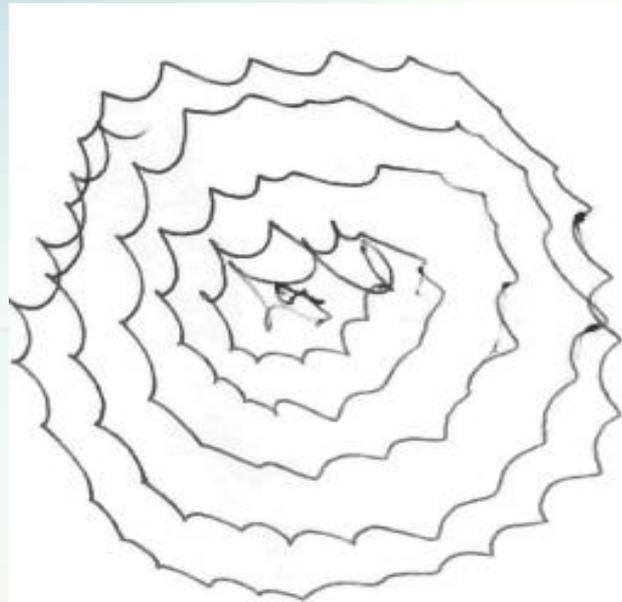
# Как выявить тремор рук

**Тест на постуральный тремор:** руки согнуть в локтях, плечи и предплечья на горизонтальном уровне, коснуться кончиками пальцев, ладони от себя.

**Спираль Архимеда** - тест на кинетический тремор: при эссенциальном треморе спираль большая, витки не наезжают друг на друга, с широкими промежутками между витками, спираль вытянута чуть под углом к вертикали, так как плоскость дрожания вертикальная

**Тест на тремор покоя** - положить руки на колени, ладонь на ребро, дать арифметическое задание пациенту (отнимать от 100 по 7), наблюдать за руками

Спираль Архимеда - тест на кинетический тремор: при эссенциальном треморе спираль большая, витки не наезжают друг на друга, с широкими промежутками между витками, спираль вытянута чуть под углом к вертикали, так как плоскость дрожания вертикальная



Тест на изображение спирали Архимеда:



при ЭТ



контроль

# Критерии эссенциального тремора

## Основные критерии:

- Двусторонний *кинетико-постуральный* тремор рук.
- Возможен тремор головы, голосовых связок, но появляется позже и не доминирует, встречается реже, чем тремор рук
- Неврологический статус: возможно незначительное повышение тонуса в руках по экстрапирамидному типу и нарушение тандемной ходьбы. Отсутствие другой неврологической симптоматики.

## Дополнительные критерии:

- Дрожание более 3 лет
- положительный семейный анамнез при дебюте до 60 лет
- реакция на прием алкоголя в виде уменьшения тремора

**Критерий исключения:** односторонний тремор, изолированный тремор голосовых связок, изолированный тремор головы с дистонической установкой, тремор ног, сочетание с деменцией.

# Клиника эссенциального тремора

Тремор усиливается:

- при эмоциональном напряжении, возможна его генерализация,
- при переохлаждении,
- при большой физической нагрузке,
- в утренние часы,
- при употреблении кофе (в меньшей степени крепкого чая).

Тремор уменьшается при употреблении алкоголя в день приема и усиливает на следующий день (положительная алкогольная проба у 42–80%).

# Дифференциальный диагноз

- В молодом возрасте - с болезнью Вильсона-Коновалова
- В пожилом возрасте - с болезнью Паркинсона

# Дифференциальный диагноз с болезнью Паркинсона

- При эссенциальном треморе нет гипокинезии
- При эссенциальном треморе есть тремор головы
- Дрожание головы и рук не усиливается, а уменьшается при ходьбе - отличие от болезни Паркинсона.
- Нет паузы при движении - **главное**, при болезни Паркинсона есть. Другое название - *возобновляющийся тремор* (руки лежали на коленях- попросили поднять- пока поднимал - руки не дрожали, когда поднял - начали дрожать)

# Прогноз при эссенциальном треморе

- Выше вероятность развития дегенеративного заболевания, чем в популяции.
- Наиболее высока вероятность деменции с тельцами Леви, на втором месте - болезнь Паркинсона. Это связано с динамикой отложения телец Леви: в начале в базальных ганглиях - тремор, затем в коре - когнитивные нарушения.

## Что отразить в диагнозе

- Раннее или позднее начало (65 лет)
- Семейный или спорадический
- Что плюсом: нарушение тандемной ходьбы, интенционный тремор, легкая дисметрия.

# Лечение эссенциального тремора

- Профориентация при возникновении дрожания рук в молодом возрасте.
- Препараты 1ой линии
  - 1) Бета-блокаторы - пропранолол 60-360 мг/сут под контролем ЧСС, метопролол
  - 2) Барбитураты - примидон.
- Препараты 2-ой линии - габапентин, топирамат, миртазапин, амантадин
- При тяжелом треморе головы, рук и голосовых связок - инъекции ботулотоксина.
- В резистентных случаях - стимуляция вентрального медиального ядра таламуса или внутреннего сегмента бледного шара.

# Первичный дистонический тремор с началом в зрелом возрасте

- Позиционный или кинезиоспецифический тремор с разгибанием большого пальца и тремором головы (на вид - болезнь Паркинсона, но с тремором головы - как его обнаружили: делали ПЭТ паркинсоникам и нашли среди них)
- Дистонический (переливающийся) голос - нестабильный.
- Дистония и тремор нарастают вместе.
- Декремента амплитуды в пробах на гипокинезию нет
- Возобновляющийся тремор - есть при БП, нет при дистоническом треморе
- Пример диагноза: 1. Идиопатическая цервико-брахиальная дистония, дрожательная форма. 2. Первичный дистонический тремор с поражением цервико-брахиальной области

# **Болезнь Вильсона-Коновалова**

**Сэмюель Вильсон**  
(*Samuel Alexander Kinnier Wilson*),  
английский невролог  
(1878-1937)

В 1912 году опубликовывает 211-страничную работу «Прогрессивная лентикулярная дегенерация: семейное заболевание нервной системы, ассоциированное с циррозом печени»

Описанное Вильсоном заболевание впоследствии стало называться его именем - болезнью Вильсона (болезнью Вильсона–Коновалова).

В своих работах он впервые использовал термин «экстрапирамидный», который стал общепринятым.



# Коновалов Николай Васильевич (1900-1966)

Детально описал гепатолентикулярную дегенерацию (1960), получившую впоследствии название болезни Вильсона — Коновалова.

Выделил формы, предложил их классификацию, детально изучил патоморфологию и патогенез 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

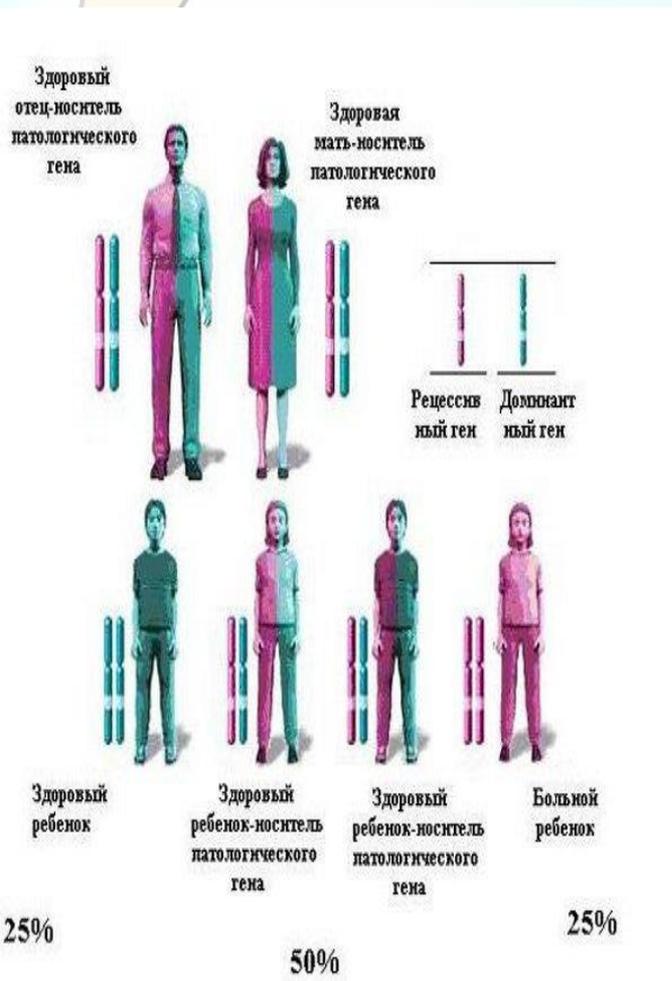
Возраст начала 11-25 лет

Распространенность 0,5-3 на 100 000

Аутосомно-рецессивный тип наследования.

Мутация гена АТР7В на длинном плече 13 хромосомы, имеется 600 мутаций

Полная пенетрантность, но один и тот же ген дает разные фенотипы



# Обмен меди в норме

Весь основной объем меди для жизни ребенок получает внутриутробно, после рождения обновляется 1 мг в сутки - это на 25% больше, чем требуется, при этом половина этого количества проходит транзитом.

Вторая половина приходит в печень, ее собирают лизосомы и выводят с желчью в кишечник. Незначительная часть меди связывается с церуллоплазмином, циркулирует в крови, выводится почками. Церуллоплазмин, не связанный с медью, имеет защитное значение и почками не выводится.

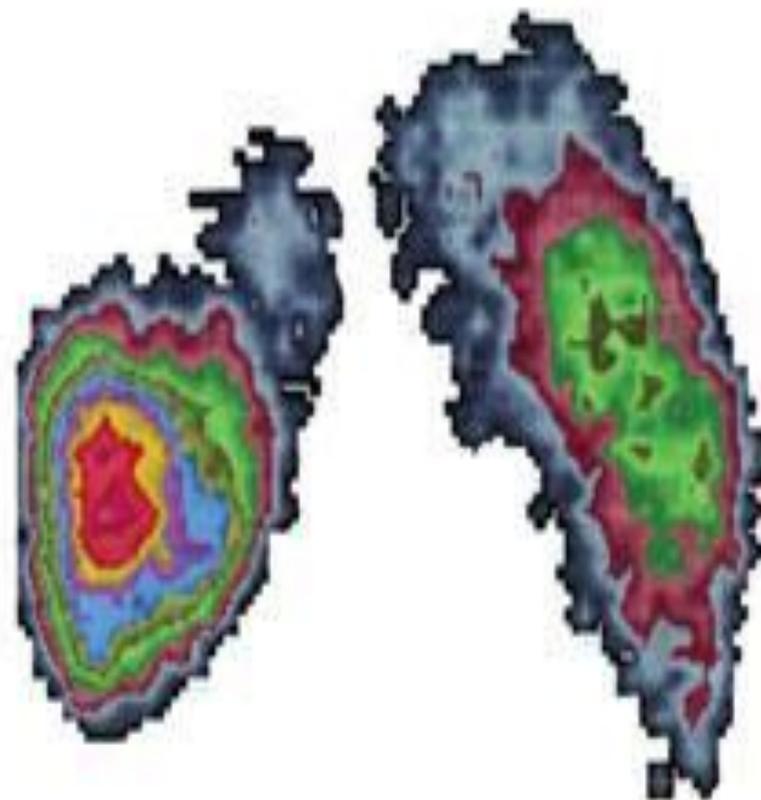
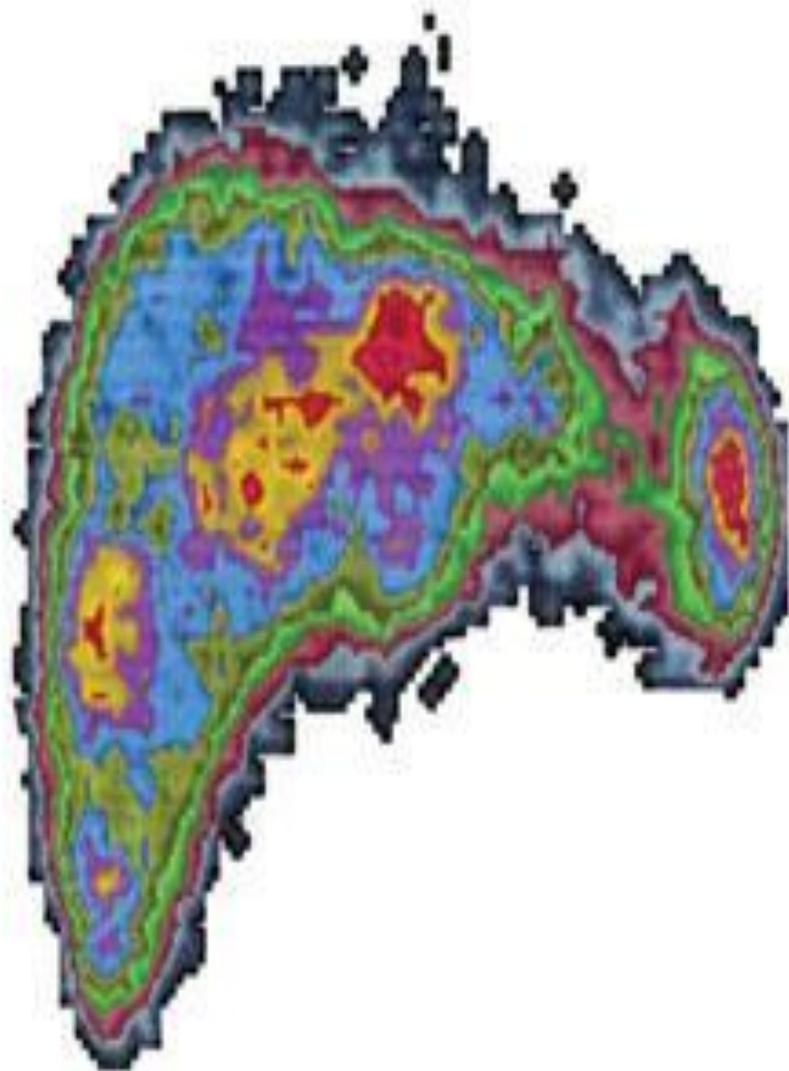
Медь из овощей хуже всасывается в кишечнике - отложение избытка меди в печени у вегетарианцев происходит медленнее, отодвигает начало болезни и снижает пенетрантность.

# Патогенез болезни Вильсона-Коновалова

- I стадия - накопление меди в печени

Генетический дефект меди связывающей аденозинтрифосфатазы Р-типа.

Этот фермент транспортирует медь из цитозоля гепатоцита в аппарат Гольджи, где медь должна связываться с апоцеруллоплазмином. Функция аппарата Гольджи: в нем должны связаться белки, синтезированные эндоплазматической сетью, с чем-то, что должно быть выведено (функция транспорта и выделения). В данном случае белок - это апоцеруллоплазмин, а вывести нужно медь. В итоге медь остается в цитозоле, не выводится из печени с желчью в комплексе с церуллоплазмином, что приводит к тому, что медь диффузно наполняет цитозоль гепатоцита, а в крови снижается церуллоплазмин. Медь активирует перекисное окисление липидов, разрушает гепатоциты. Развивается цирроз печени.



*Рисунок 1. Радиоизотопная сцинтиграфия с технецием при ГЦД: печень увеличена, контуры ее четкие, накопление препарата умеренное, распределение диффузно-неравномерное (слева). Селезенка увеличена, накапливает 88,4 % изотопа (справа)*

# Причины снижения церуллоплазмина крови при болезни Вильсона-Коновалова

1. Снижается выделение церуллоплазмина печенью, так как медь не проникает в аппарат Гольджи для образования комплекса с апоцеруллоплазмином, который должен быть выведен.
2. Связывание церуллоплазмина с медью является сигналом для выведения его почками. Церуллоплазмин, не связанный с медью, имеет защитное значение и не выводится.
3. Формируется цирроз печени, снижается белковосинтетическая функция печени, церуллоплазмина синтезируется меньше.

Низкий уровень церуллоплазмина не является причиной заболевания, а является его удобным маркером.

# Патогенез болезни Вильсона-Коновалова

## II стадия - появление меди в кровотоке

При разрушении гепатоцита медь выделяется в плазму – это нецеруллопазминсвязанная медь, связывается с альбумином и аминокислотами.

Медь вызывает оксидантное повреждение, к нему наиболее уязвимы клеточные мембраны, митохондрии, ядро.

Особенностью течения заболевания у детей является повреждение эритроцитов, что клинически проявляется эпизодами гемолитической анемии

# Патогенез болезни Вильсона-Коновалова

## III стадия - накопление меди в органах-мишенях

Медь откладывается в головном мозге, роговице, почках, легких. Клинически возможно проявление недостаточности внутренних органов: фиброз легочной ткани, изменения в анализах мочи.

Медь-емкость органов различная, индивидуальная, небесконечная. Заболевание не начинается раньше 3 лет - отражает накопительные возможности печени.

## IV стадия - появление неврологической симптоматики, кольца Кайзера-Флейшера

Невролог никогда не ставит диагноз болезни Вильсона-Коновалова на ранних стадиях.

# Начало болезни Вильсона-Коновалова

- 40% Дебют с печеночной симптоматики. Печеночная патология чаще встречается у детей, чем раньше заболел, тем хуже состояние печени, а не головного мозга.
- 40% Дебют с неврологической симптоматики.
- 20% Дебют с психических нарушений: продолжаются 2-3 года, у подростков не принимают за проявления болезни, часто ошибочно расценивают как проявления абзуса. Клиника поведенческих нарушений: недостаток эмоционального контроля (вспышки гнева, вспыльчивость, рыдания, депрессия, суицидальное поведение). Депрессия - типичное проявление. Возможен сексуальный эксгибиционизм. Снижение возможности концентрации на задаче приводит к снижению успеваемости в школе.

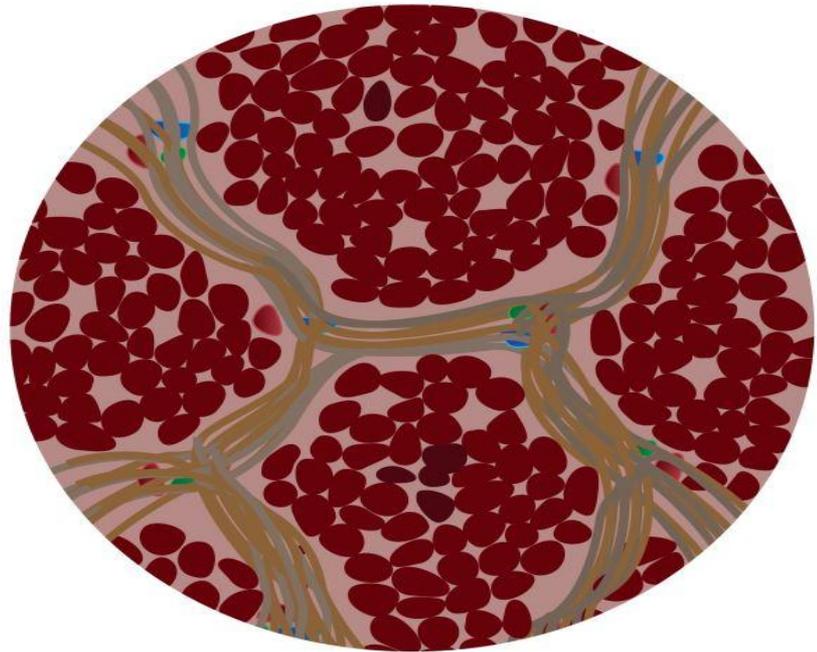
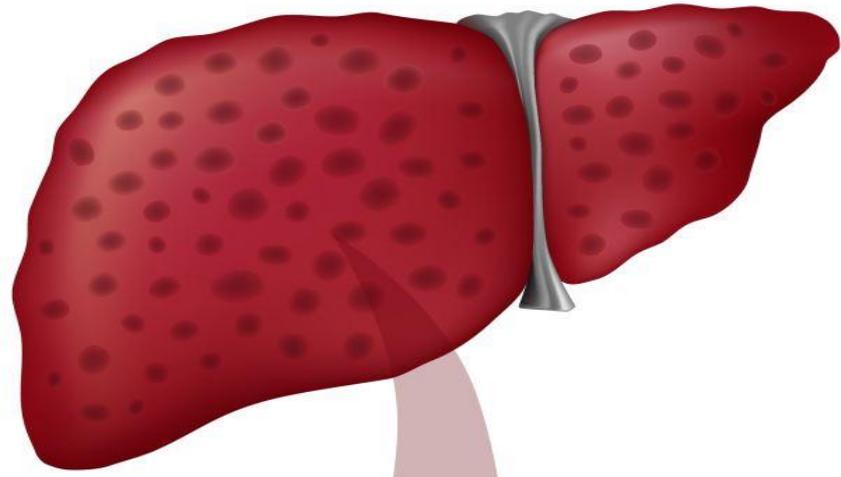
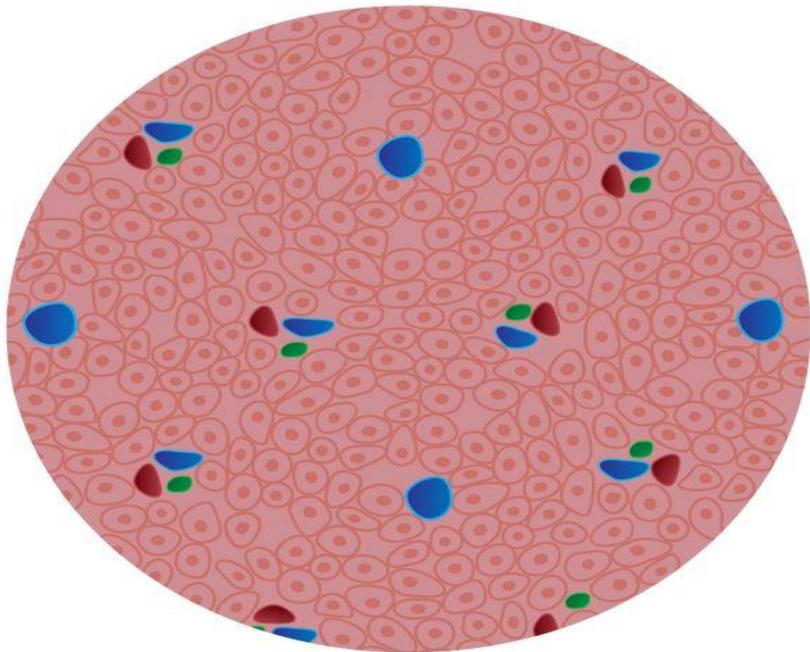
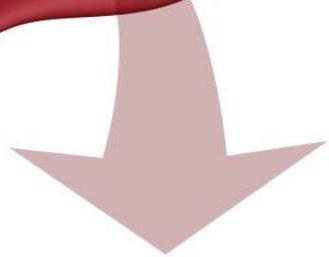
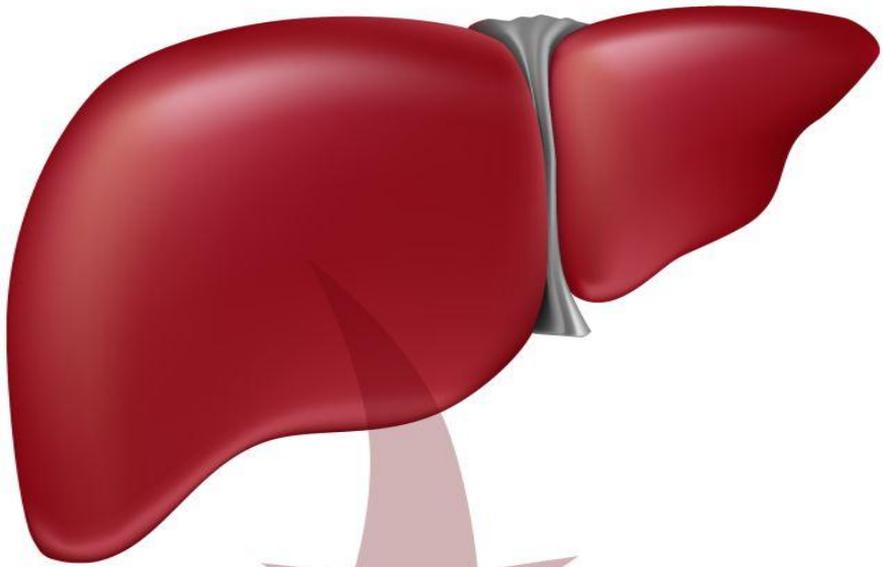
# Брюшная форма

Преневрологическая форма, возраст от 5 до 17 лет.

- **Острый «вильсоновский» гепатит** - у детей проходит под маской инфекционного гепатит А: желтуха, анорексия, повышение трансаминаз. Возможно присоединение острой почечной недостаточности и внутрисосудистого гемолиза. Часто спонтанно переходит в латентную стадию без выраженных клинических проявлений, прогрессируя вплоть до формирования нодулярного постнекротического атрофического цирроза печени.

Вильсоновский гепатит может иметь молниеносное течение, приводя к смерти больного раньше, чем возникают характерные неврологические симптомы.

- **Хронический гепатит** - первично хронический, без острого эпизода.
- **Цирроз** - портальная гипертензия, спленомегалия, тромбоцитопения, анемия, лейкопения.



# Аритмогиперкинетическая форма

Возраст - подростки и юноши от 7 до 15 лет.

- Характеризуется аритмичными дистоническими гиперкинезами, нередко сопровождающимися резкими болями.
- Гиперкинезы охватывают различные мышечные группы: конечности, туловище, а также мышцы, ответственные за артикуляцию и глотание, приводя к дизартрии и дисфагии. Дистоническая улыбка, дистония кисти.
- Мозжечковая атаксия - поражается зубчатое ядро и червь, первой страдает ходьба, покачивание при ходьбе пятка к носку, нистагм
- Пирамидный синдром чаще всего отсутствует.

Характерны снижение интеллекта, психические нарушения и висцеральные расстройства.

Тяжелая форма, при которой быстро нарастает мышечная ригидность, формируются анкилозы суставов.

Без лечения летальный исход наступает через 2—3 года.

# Дрожательно-ригидная форма

Более поздний возраст начала - от 15 до 25 лет.

Более доброкачественное течение.

Самая распространенная форма.

Характерно одновременное развитие ригидности и дрожания.

Соотношение ригидности и дрожания варьирует:

- паркинсоноподобный синдром с развитием в первую очередь ригидности и менее выраженным дрожанием,
- на фоне нерезко выраженной ригидности превалирует дрожание, усиливающееся в средне-физиологическом положении сгибания при удерживании рук на весу, а также при целенаправленных движениях. Изменение тонуса мышц глотки, языка приводит к развитию дисфагии и дизартрии.

Психические нарушения и висцеральные проявления имеют разную степень выраженности.

Без лечения летальный исход наступает через 5—6 лет

# Дрожательная форма (Вестфалья)

Самое позднее начало - в среднем 20–25 лет (до 40 - 50 лет).

Наиболее доброкачественное течение - без лечения прогрессирует до летального исхода 10–15 лет.

Преобладает дрожание.

- Визитная карточка - **тремор**:
- 1) постуральный - то есть позы - строго в определенной позе,
- 2) кинетический: простой, интенционный, кинезиоспецифический.
- Все возможные варианты у одного пациента
- Классика - «трепетание крыльев птицы» - тремор проксимальных, а не дистальных отделов.

# Дрожательная форма (Вестфалья)

Ригидность не характерна - мышечный тонус не изменен или снижен.

По мере прогрессирования болезни дрожание резко усиливается, становится крупноамплитудным с резко выраженным интенционным компонентом. При любой попытке к активному движению оно нарастает до степени двигательной бури, превращаясь в генерализованное.

Интеллект длительное время остается сохранным.

По мере прогрессирования болезни повышается мышечный тонус, появляются изменения психики с аффективными расстройствами.

Висцеральные проявления наименее выражены.

# Экстрапирамидно-корковая форма

Исход любой формы.

Форма не является самостоятельной, а может развиваться по мере естественного течения болезни.

Клиника: к типичным нарушениям присоединяются пирамидные нарушения (параличи), эпилептические припадки, чаще фокального характера.

Быстро прогрессируют психические нарушения.  
Нарастает печеночная недостаточность.

# Ключ к раннему диагнозу болезни Вильсона-Коновалова

Обследовать пациентов от 5 до 50 лет, если имеется:

- 1) повышение трансаминаз крови, острый или хронический активный гепатит, но невирусный,
- 2) цирроз печени у пациента, не страдающего алкоголизмом,
- 3) необъяснимая гемолитическая анемия,
- 4) **дрожание у пациента моложе 40 лет,**
- 5) любой экстрапирамидный синдром, появившийся у пациента в возрасте до 50 лет,
- 6) поведенческие нарушения у неабузусного молодого человека,
- 7) обнаружение роговического кольца Кайзера-Флейшера.

Семейного анамнеза нет, так как рецессивное заболевание.

# Лабораторная и инструментальная диагностика болезни Вильсона-Коновалова

Критерии лабораторной диагностики приняты в 2008 American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)

1. Суточная экскреция меди с мочой более 100 мг/сут Если суточная экскреция меди с мочой более 1000 мг/день - достоверный диагноз даже при асимптомном течении.

Несертифицированная проба с Д-пенициламином: дать 500 мг, начать сбор суточной мочи, через 12 часов повторный прием 500 мг, продолжать сбор мочи, диагноз положительный, если меди более 1600 мкг

Проба опасна, у 20% может быть острая декомпенсация печеночного и неврологического статуса

# Лабораторная и инструментальная диагностика болезни Вильсона-Коновалова

Критерии лабораторной диагностики приняты в 2008 American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)

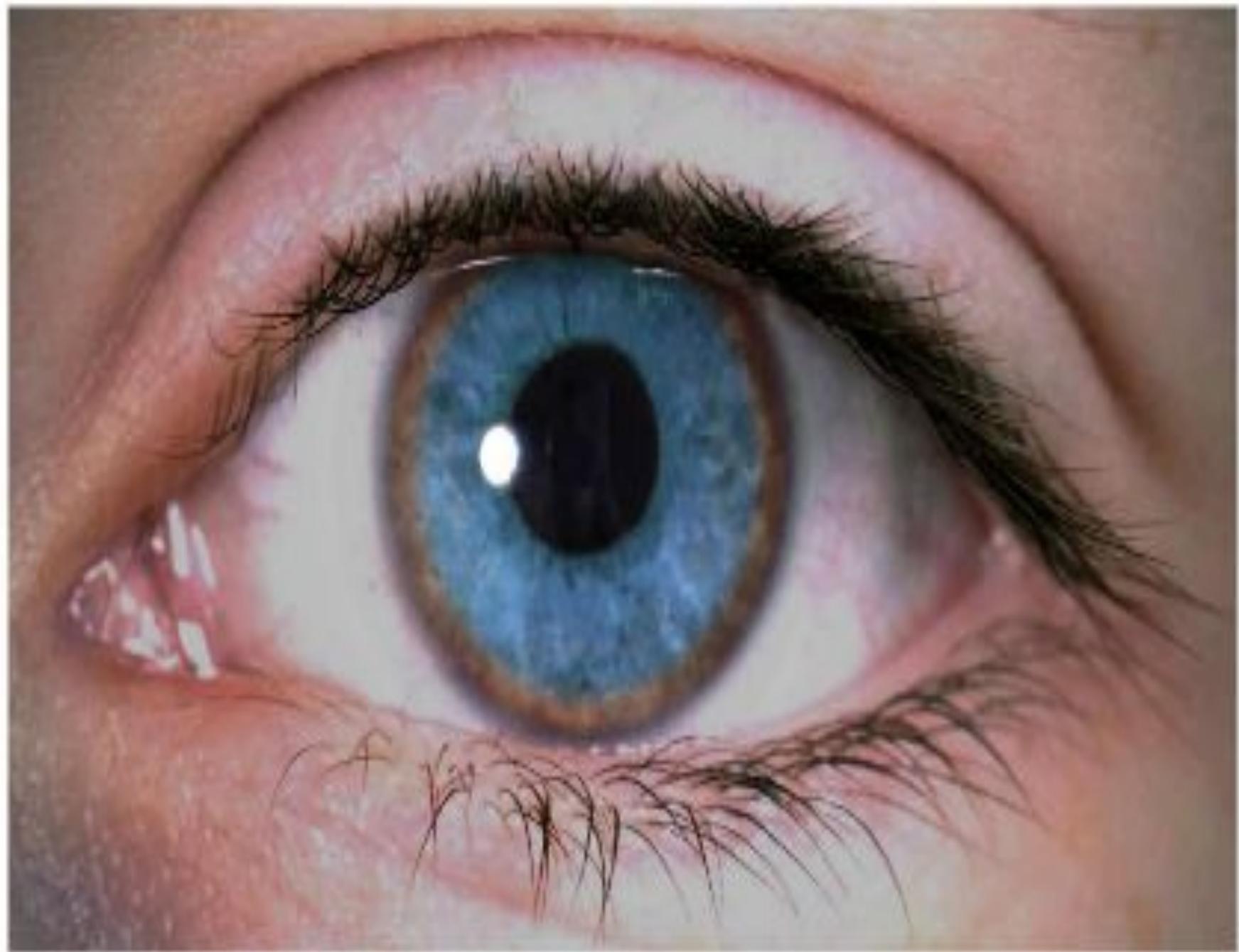
2. Церуллоплазмин крови менее 20 мг/л - у 80%, менее 10мг/л - достоверный диагноз (нормальный уровень церуллоплазмина у минимум 10% случаев пациентов с неврологическими и психическими симптомами)

- Церуллоплазмин менее 20мг/л - сомнительный результат
- У 5-15% больных он нормальный или незначительно сниженный.
- снижен у 10% гетерозигот.
- У пациентов с заболеваниями печени снижен в 6% случаев
- Оценка уровня церуллоплазмина может быть использована как показатель преломления подозрений за или против болезни Вильсона-Коновалова

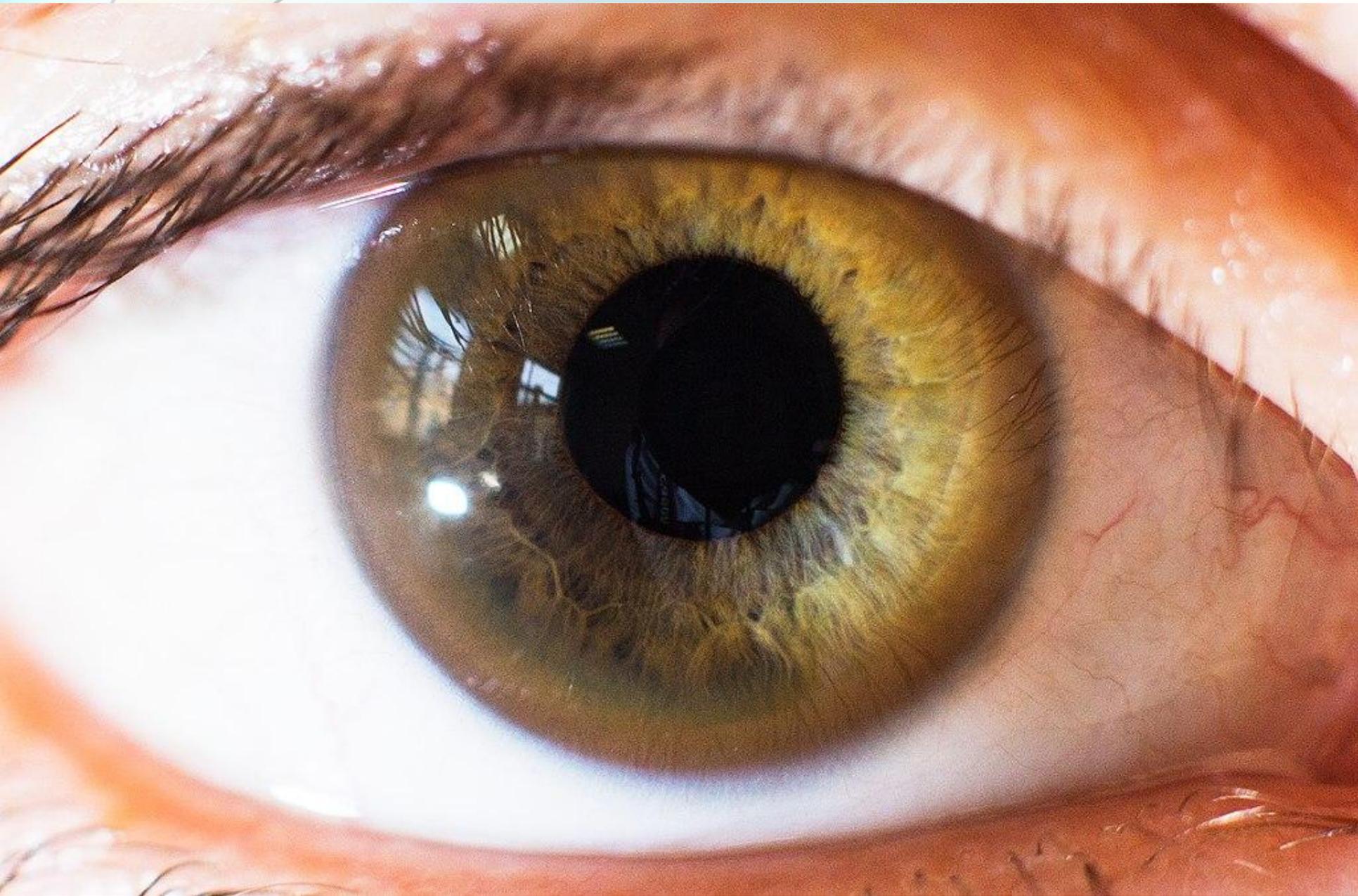
# Лабораторная и инструментальная диагностика болезни Вильсона-Коновалова

3. Уровень меди в ликворе - увеличивается у пациентов с неврологической симптоматикой и уменьшается по мере лечения - можно использовать для мониторинга неврологических симптомов.

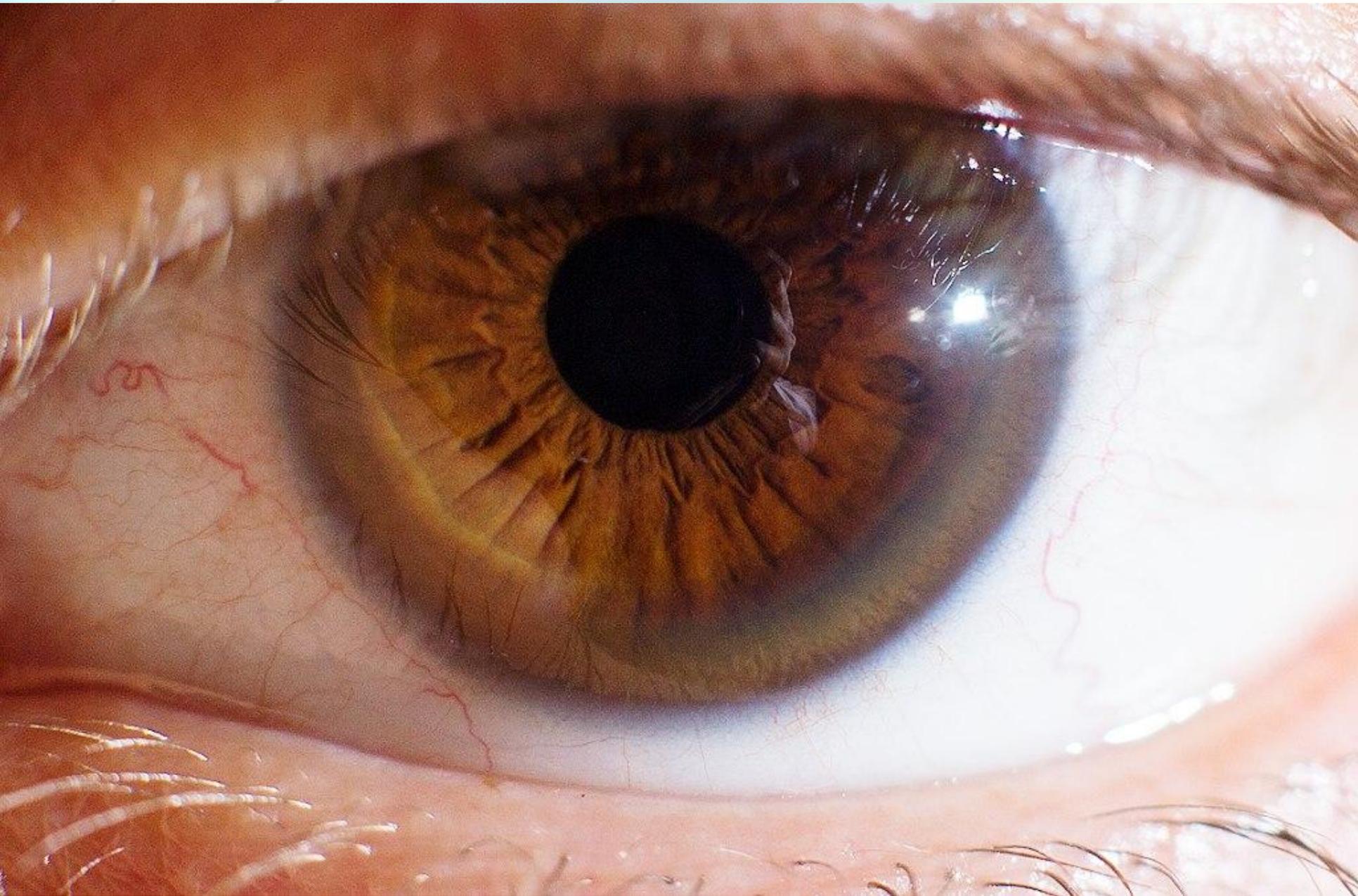
4. Кольцо Кайзера-Флейшера при осмотре роговицы щелевой лампой: специфичность 99,5%, встречается у 80-90% больных с неврологическими проявлениями и у 60% больных с печеночными симптомами, при лечении оно полностью исчезает.

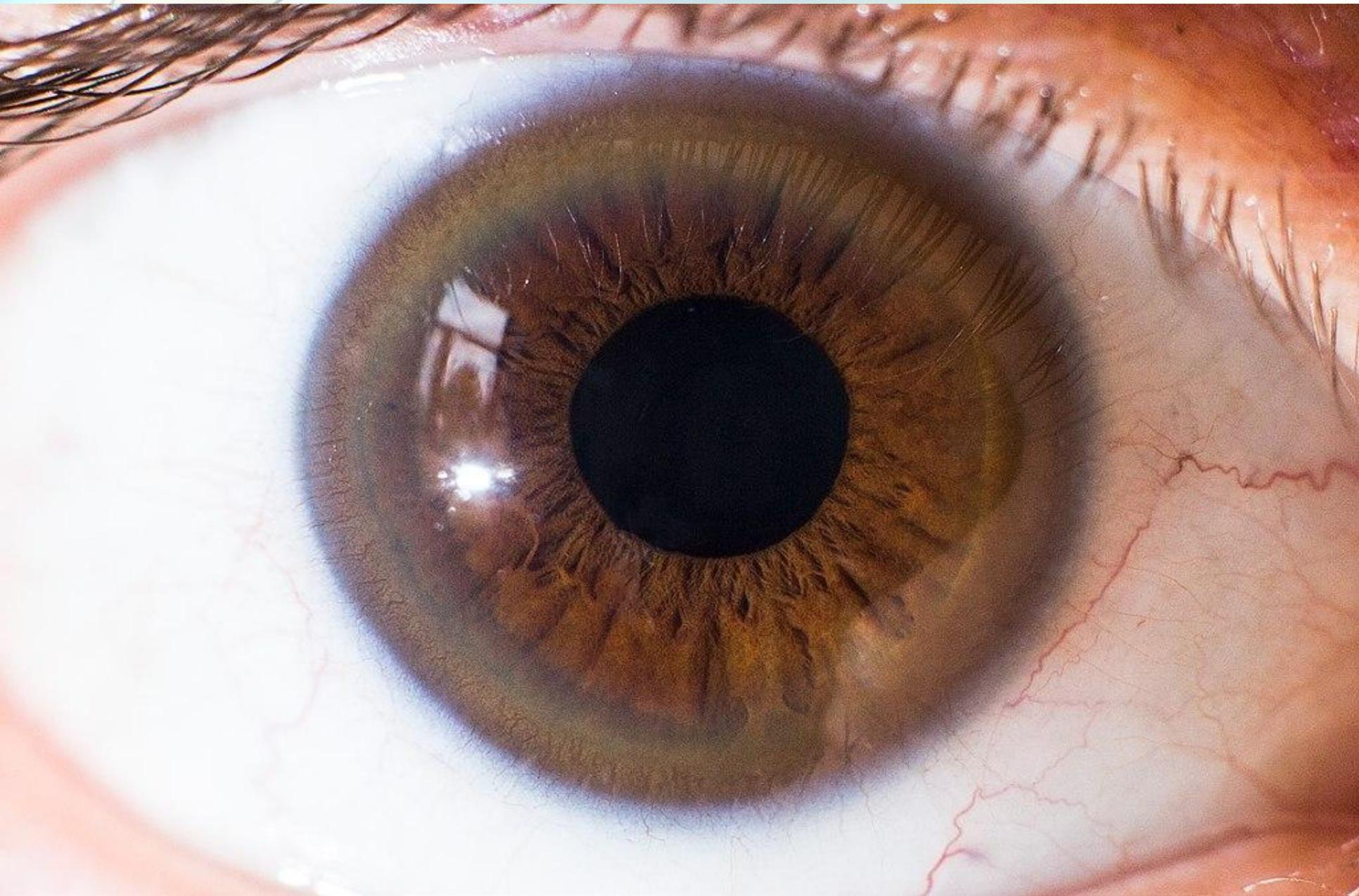


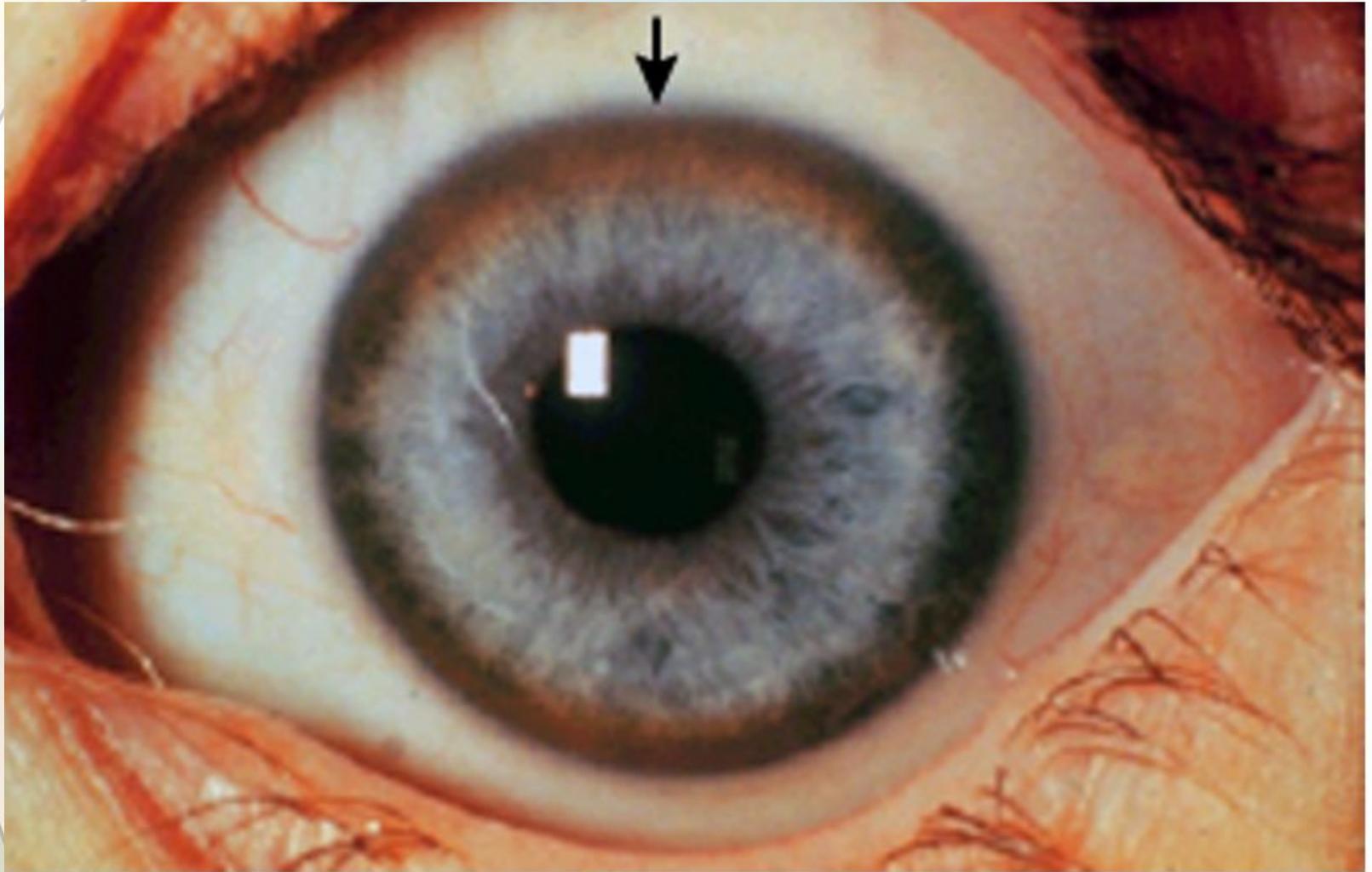
a

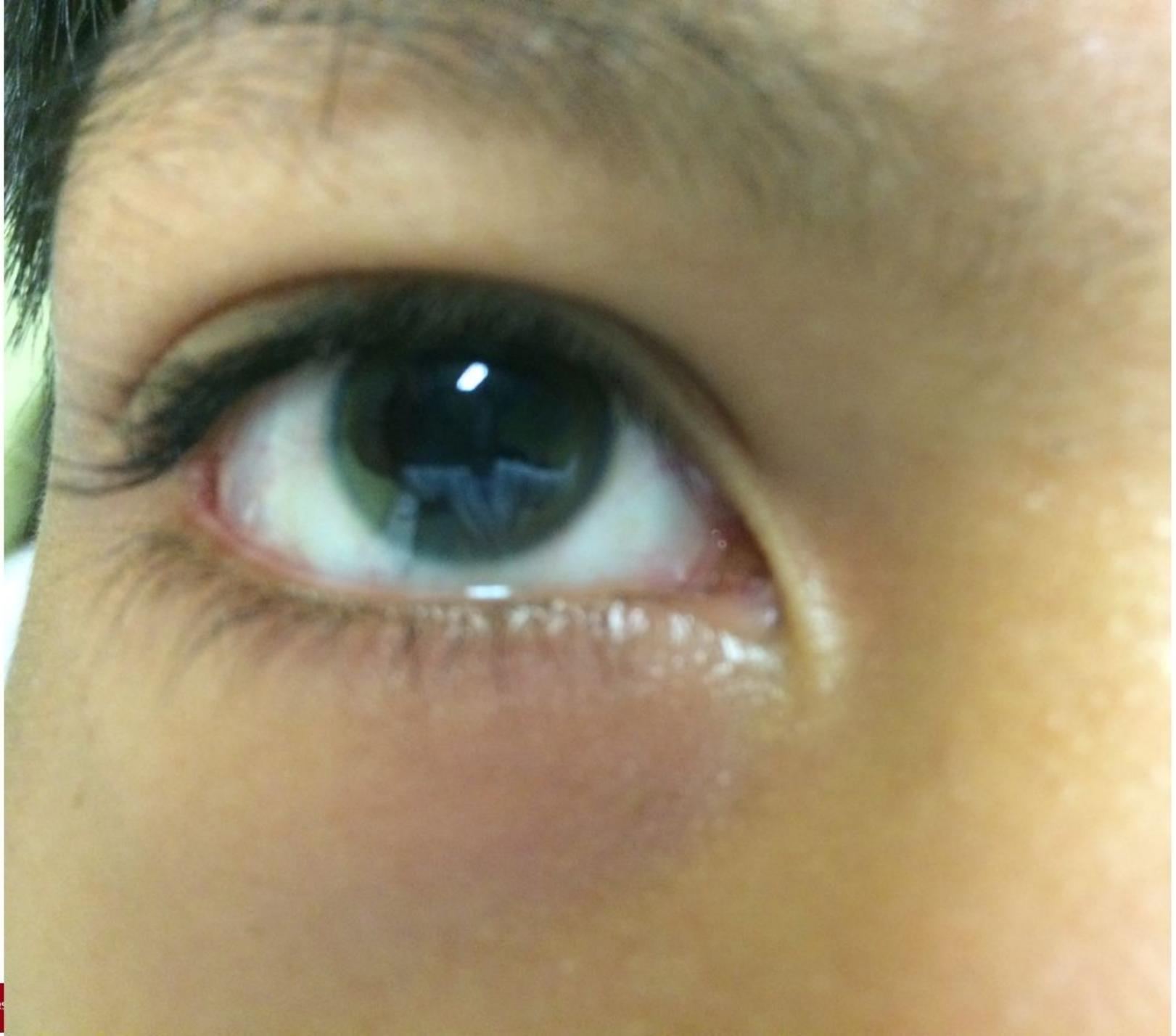










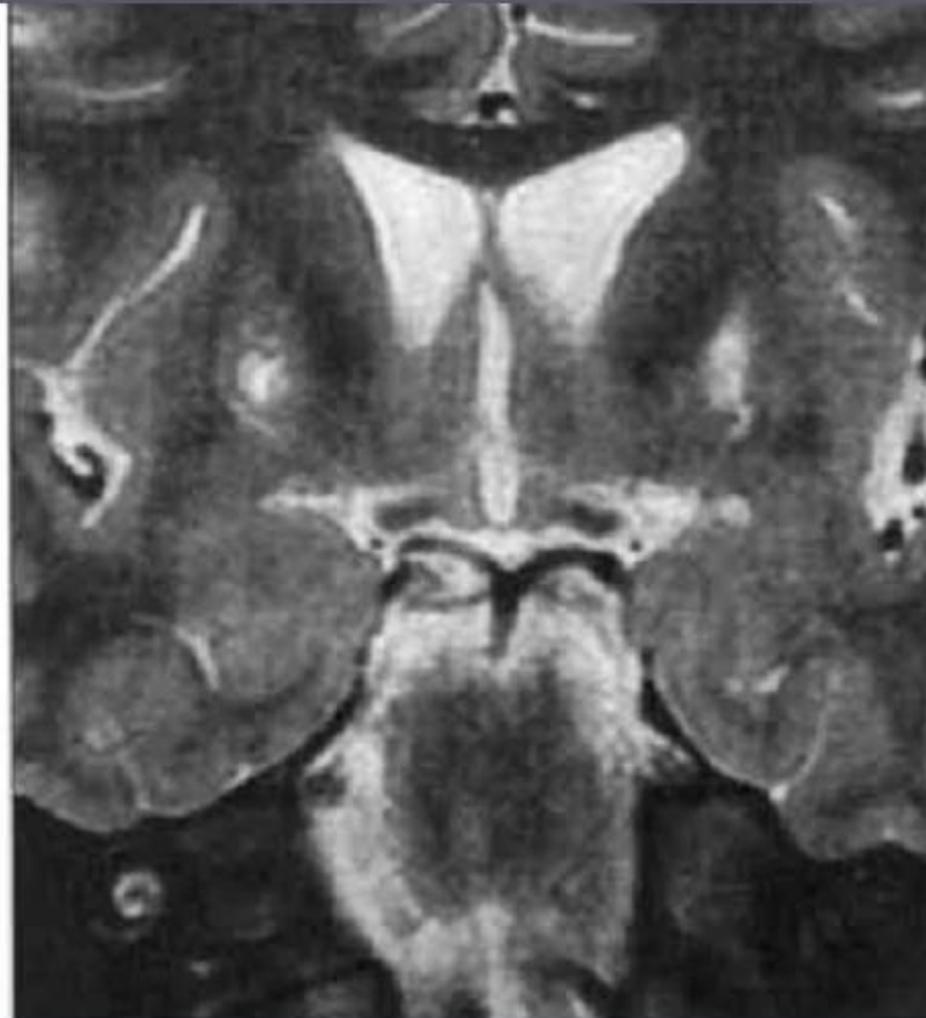


# Лабораторная и инструментальная диагностика болезни Вильсона-Коновалова

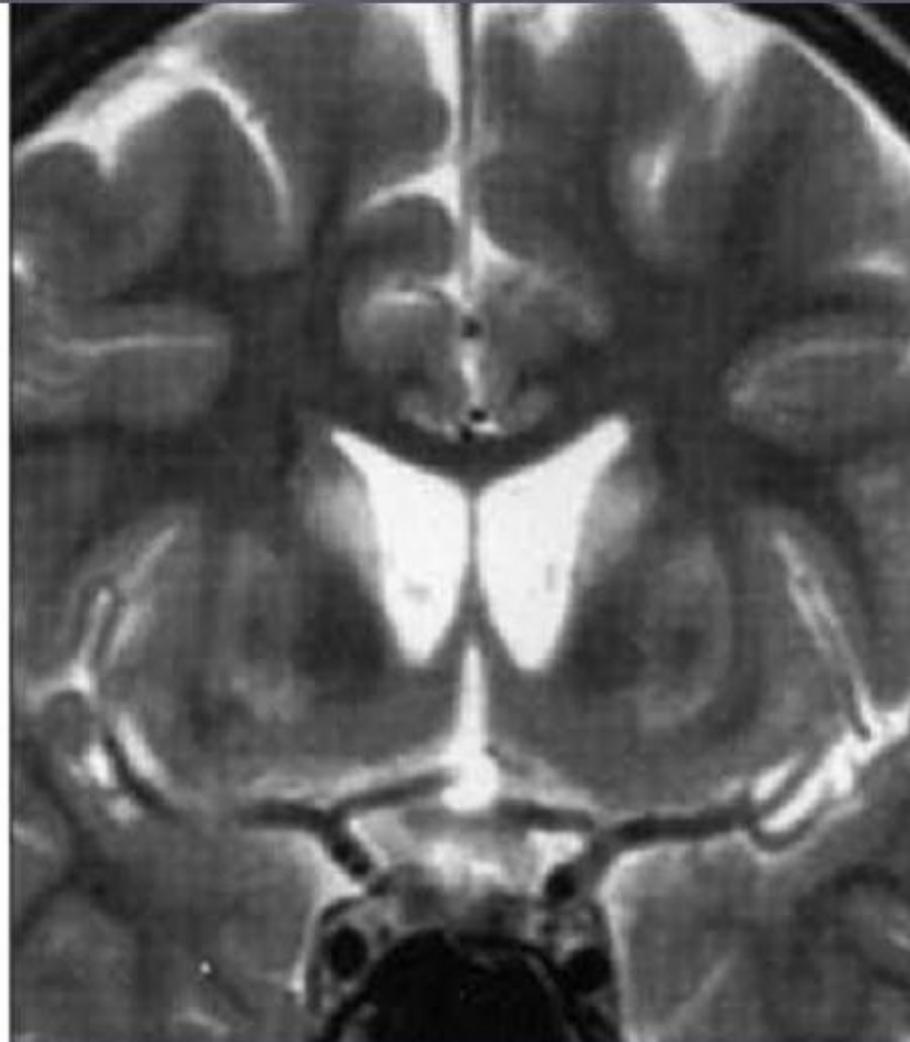
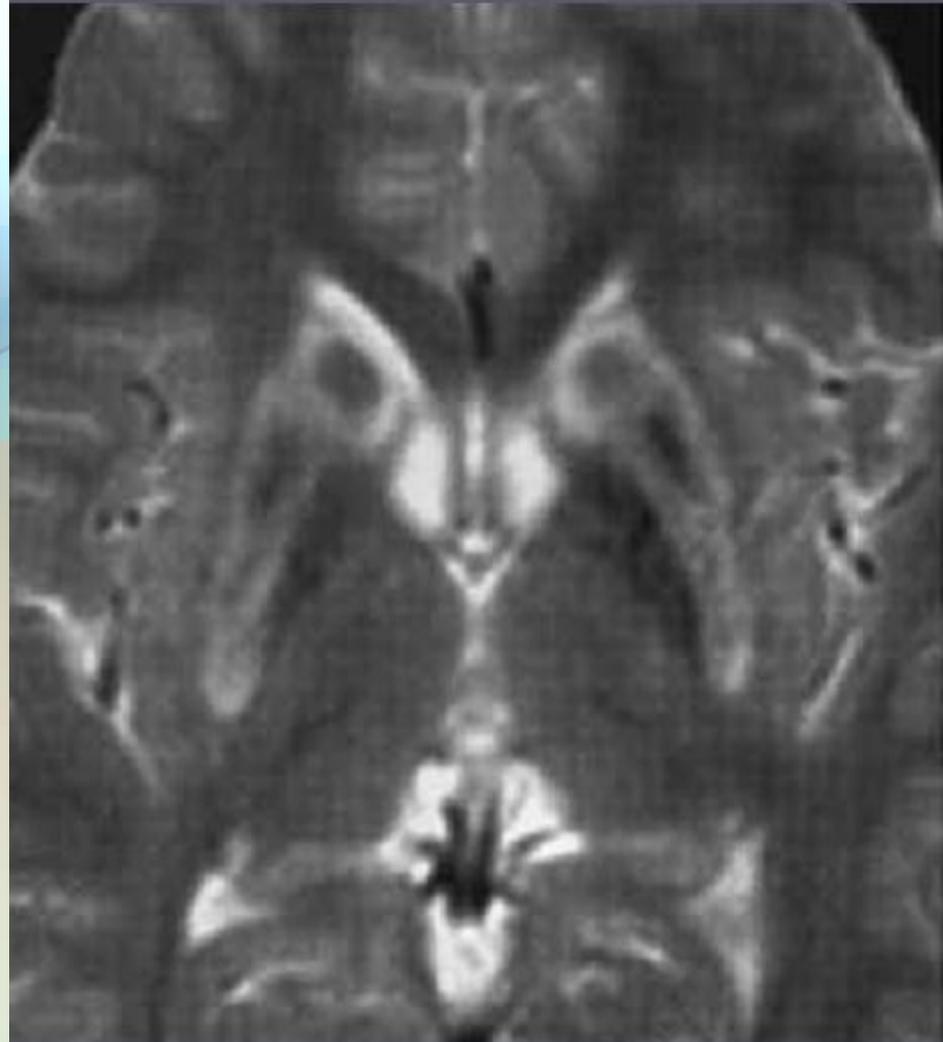
5.МРТ головного мозга:  
отложение меди в  
базальных ганглиях,  
таламусе - «panda face»,  
кроме того может  
встречаться центральный  
понтинный миелинолиз,  
поражение ствола



# WILSON DISEASE



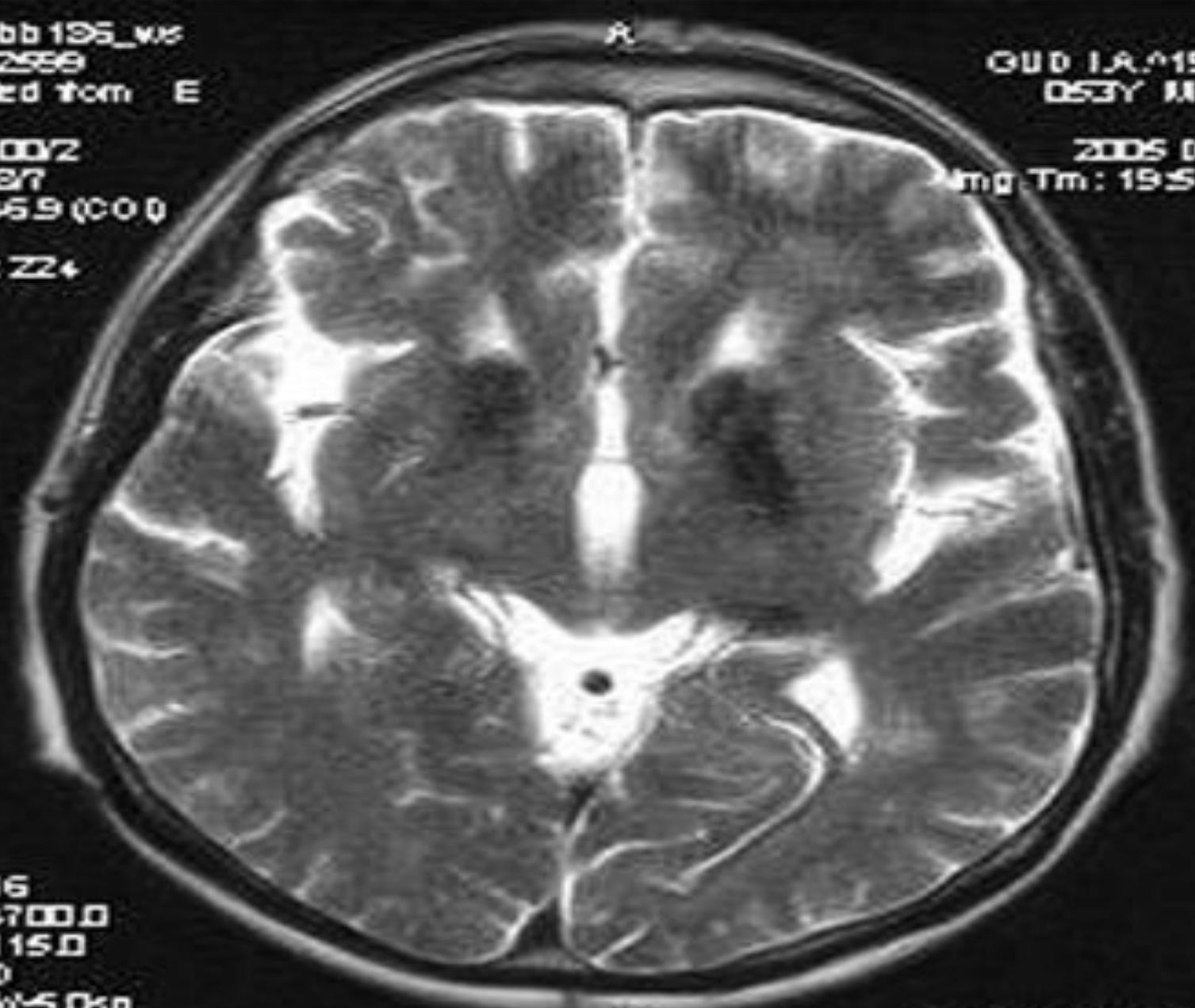
# WILSON DISEASE



1.0T bb 195\_wk  
Ex: Z2559  
Created from E  
C:  
Se: 700/2  
Im: 28/7  
Ax: 145.9 (C00)

295 x 224

010 1A 1952mm  
053Y M 3794  
Acq:  
2005 Dec 07  
Mng Tm: 195407 D



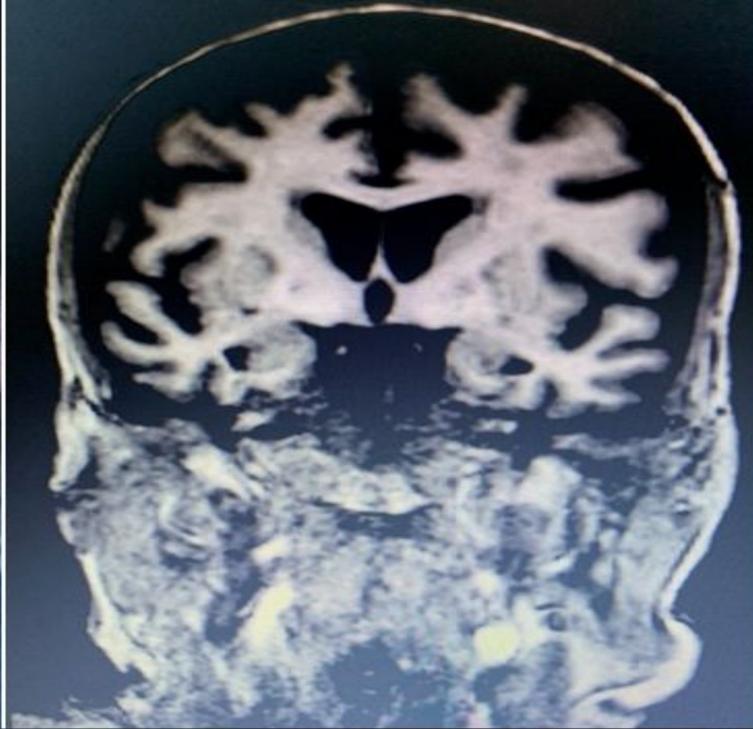
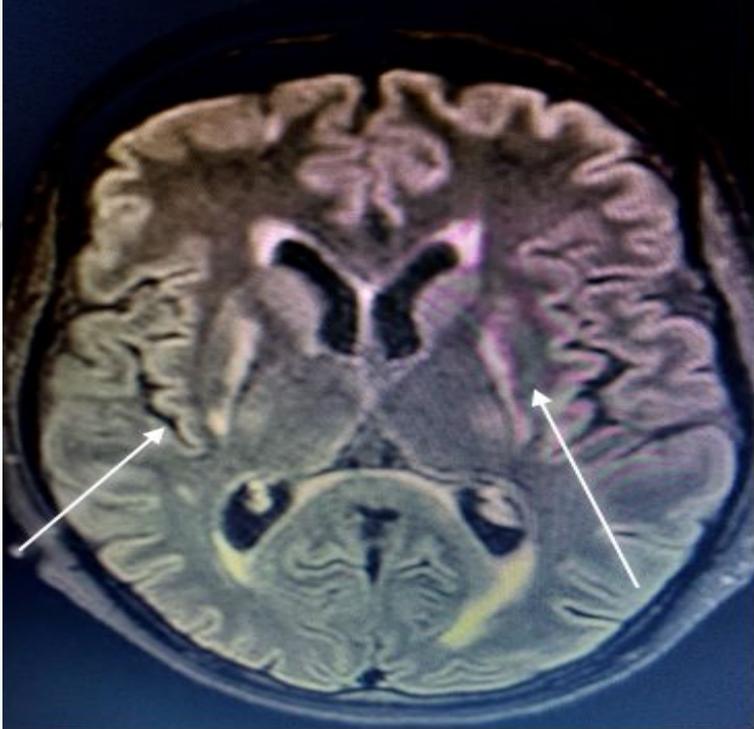
R

L

ET: 16  
TR: 4700.0  
TE: 115.0  
HEAD  
5.0mm 5.0sp  
W: 295 L: 387

P

DFOV: 21.0 x 21.0cm



# Лабораторная и инструментальная диагностика болезни Вильсона-Коновалова

Золотой стандарт диагностики - биопсия печени - обнаруживает более 200 мг меди на грамм сухого вещества ткани.

Достоверный диагноз:

неврологические/поведенческие расстройства

+

кольцо Кайзера-Флейшера

+

медь суточной мочи более 100 мг/сут

= можно не проводить биопсию печени

# Новые методы оценки количества меди в печени

- Анализ трансмиссионной электронной микроскопии с электронной спектроскопией,
- Сканирующая электронная микроскопия с энергетически дисперсивным X-ray анализом,
- Количественная атомная абсорбционная спектроскопия

# Лечение болезни Вильсона-Коновалова

1. Диета: исключить печень, шоколад, кофе, моллюсков.

2. Для выведения меди: Д-пеницилламин.

Механизм действия пеницилламина: создает хелатные комплексы с солями меди и выводит с мочой.

- Посмотреть количество тромбоцитов крови - если их меньше 100 - это значит, что селезенка увеличена и функция ее снижена, отчего их мало синтезируется - лечить пеницилламином нельзя.

**Пенициламин вызывает усиление неврологической симптоматики.**

- Ухудшение наступает у 50%, при чем из них у половины это ухудшение останется навсегда. При титровании дозы ухудшаются 30% пациентов
- Побочные эффекты: волчанка, нефроз, миастения, поражение кожи, суставов
- Д-пенициламин нужно титровать не чаще раза в неделю. Принимать на голодный желудок.
- Старт от 150-250 мг в день (таблетка 250 мг)
- терапевтическая доза 1000-1500= 4-6 таблеток (600-1200 мг/сут), нужно достигнуть за 4-6 месяцев.
- Можно добавлять пиридоксин 20-40 мг/сут

- Если возникла кожная аллергия - отменить сразу, дать 30 мг преднизолона и титровать в два раза медленнее,
- когда дойдем до 500мг/сут - можно начать снижать преднизолон.
- Всегда первые 2-3 мес ухудшение (чаще тремор), надо пережить, улучшение может быть вплоть до полного регресса симптоматики.
- Пока титруется доза еженедельно:
  - 1) общий анализ крови
  - 2) суточная экскреция меди с мочой - должна повышаться, если нет - доза мала.

Через 1-1,5 года рассосется кольцо Кайзера-Флейшера, уменьшится суточная экскреция меди, увеличиться церуллоплазмин. После чего Д-пенициламин можно уменьшить до 0 (!), оставить диету и препараты цинка для снижения всасывания меди.

# ЦИНК

- Механизм действия цинка: индукция интестинального клеточного металлотииона, который блокирует абсорбцию меди из ЖКТ
- Для лечения в течение всей жизни и для досимптомных пациентов лучше цинк, он менее токсичен. Но действует очень медленно, первые 4-6 месяцев его приема болезнь еще прогрессирует.
- По 50 мг 3 раза в день отдельно от тетраиомолибдата и от еды и любого питья, кроме воды, минимум на 1 час.
- Другой вариант: начинают с цинка по 50мг 3 р в день, через 2 недели добавляют пеницилламин 250 мг в день

- **Триентин** - при наличии неврологических симптомов с него не начинают. При печеночной и доклинической форме - начинают с него. Гораздо менее токсичный, чем пенициламин. В России не зарегистрирован, он менее токсичный и меньше побочных эффектов.
- **Тетратиомолибдат аммония** - не лекарство, без названия, должен выводить медь. Механизм действия тетратиомолибдата (ТТМ): формирует трехсоставной комплекс с медью и белком, который экскретируется с желчью. Быстро, мощно, дорого. Схема: по 20мг 3 раза в день с едой и 3 раза по 20 мг между едой, всего 120 мг/сут Ухудшились 3,6%

# Лечение болезни Вильсона-Коновалова

3. Аппарат «вспомогательная печень».

4. Пересадка печени - в донорской печени нормальная лизосомальная АТФаза, медь будет выводиться, восстановится уровень церуллоплазмина.

После пересадки печени неврологические нарушения не регрессируют.

**ТИКИ**

# Тики

Распространенный экстрапирамидный синдром.

- Тики - отрывистые неритмичные движения, возникают на фоне нормальной двигательной активности и напоминают фрагменты целенаправленных движений. Тики могут имитировать практически любое движение человека или любой звук, издаваемый им.
- В 90% случаев появляются в 5-9 лет, частота с возрастом уменьшается. Тики у взрослого - это возобновленные детские тики или другое заболевание (хорея Гентингтона, конверсионное расстройство).
- Патогенез: идиопатические, этап созревания мозга.
- У большинства детей держаться не более 1 года, если больше - хронические тики:
  1. Хронические моторные тики,
  2. Хронические вокальные тики,
  3. Синдром Туретта.

- *Доброкачественная лицевая миокимия* – преходящие подергивания мимических мышц, чаще круговой мышцы глаза (с одной или двух сторон), возникающие у здоровых лиц при переутомлении, волнении, повышенном потреблении кофе или курении и не требующие специфического лечения. Обычно проявления доброкачественной лицевой миокимии проходят в течение нескольких дней или недель, но в последующем могут появляться вновь.

# **Синдром Туретта (генерализованный тик)**

**Жорж Альбер Эдуар Брут Жиль де ла Туретт**  
**(*Georges Albert Édouard Brutus Gilles de la Tourette*)**  
**1857-1904**

Синдром Туретта – заболевание головного мозга, проявляющееся в молодом возрасте хроническими множественными моторными и вокальными тиками, которые имеют волнообразное течение и часто сопровождаются психическими изменениями, такими, как синдром навязчивых состояний (обсессивно-компульсивный синдром) и синдром нарушения внимания и гиперактивности.



# Страдали синдромом Туретта



Моцарт Вольфганг  
Амадей



Джонсон Самюэль



Принц де Конде

# Синдром Туретта

*Распространенность: 0,5-3 на 100 000.*

Преобладают мальчики:

соотношение мальчики:девочки составляет 3-4:1,

среди взрослых так же преобладают мужчины:

соотношение мужчины:женщины - 2:1

Дебютирует в возрасте от 2 до 15 лет, до 21 года.

3% школьников.

# Синдром Туретта

- Аутосомно-доминантный путь передачи.
- Причиной заболевания являются индивидуальные или семейные хромосомные абберации, всего описано 400 генов, участвующих в патогенезе.
- тяжесть заболевания выше при наследовании по линии отца, обсессивно-компульсивный синдром более выражен при наследовании от матери.
- Если один из родителей имеет синдром Туретта, то риск его развития у ребенка 10-15%.
- Монозиготные близнецы имеют конкордантность по синдрому Туретта 50-70%, по тикам 80%.
- Дизиготные близнецы имеют конкордантность по синдрому Туретта 10%, по тикам 25%.

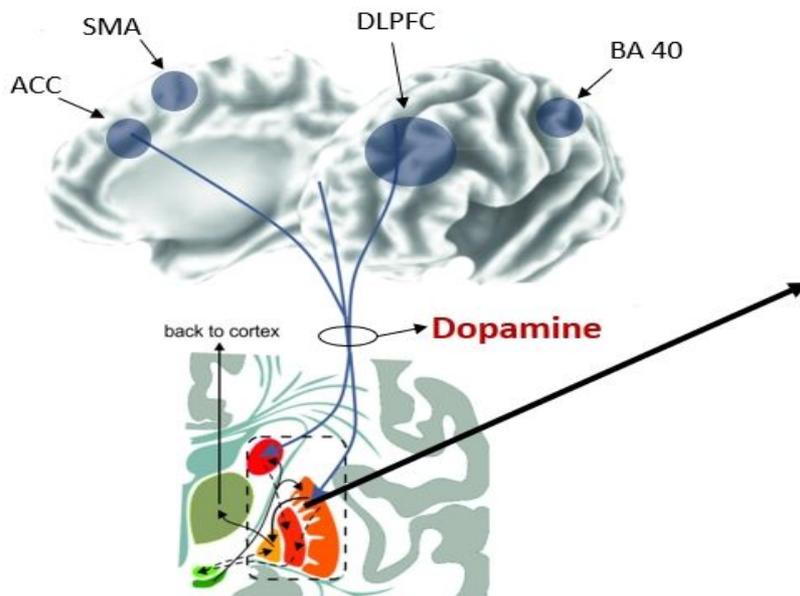
# Синдром Туретта

- Влияние внешних факторов (кофе, курение табака, алкоголь при беременности) не доказано.
- Психологические воздействия играют роль провоцирующего фактора, влияют на состояние социальной адаптации больных, но не являются причиной заболевания. Психогенная теория происхождения в прошлом была доминирующей.

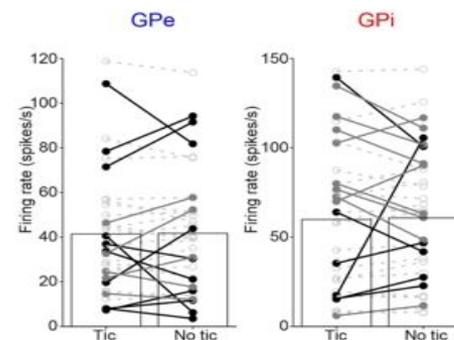
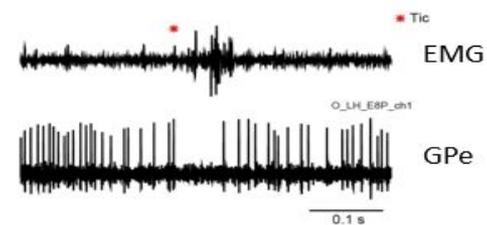
# Основная гипотеза - гиперактивность дофаминергических систем головного мозга.

## Tourette

### Role of basal ganglia and BG-thalamo-cortical circuits



#### Neuronal firing (patients; DBS)



Israelashvili et al., Mov Disord 2017

В результате возникает расстройство перцептивных и когнитивных процессов. Базальные ганглии генерируют тики, усиливая связь перцепция-действие. Изменяется обмен гистамина.

# Другие факторы патогенеза синдрома Туретта

- Дизонтогенетическая гипотеза - незрелость связей между базальными ганглиями, прежде всего вентральным стриатумом, лимбической системой и лобной корой, которая уменьшается по мере созревания мозга, что клинически проявляется уменьшением выраженности симптомов заболевания у взрослых. Синдром Туретта - прототип нейропсихиатрического расстройства развития.

# Другие факторы патогенеза синдрома Туретта

- Андрогенная гипотеза (более высокая распространенность заболевания у мальчиков, усиление симптомов в пубертате) — особое влияние андрогены оказывают на развитие поясной извилины и вентрального стриатума, которые играют важную роль в регуляции репродуктивного поведения. Вовлечением этих структур объясняется возникновение у больных непроизвольных жестов и звуков сексуального содержания.

# Клиника синдрома Туретта

Дебютирует с простых моторных тиков в верхней половине тела, чаще всего с моргания и зажмуривания, реже с движений головой или плечами. Тики начинаются исподволь.

**Моторные тики простые:** моргание, наморщивание носа, зажмуривание, прищелкивание языком, подергивание головой, пожимание плечами, втягивание живота.

# Клиника синдрома Туретта

Эволюция тиков: лицо — шея — плечевой пояс - руки - туловище - ноги, но этот процесс может приостановиться на любом из этапов.

В результате почти у всех больных моторные тики вовлекают лицо и голову,

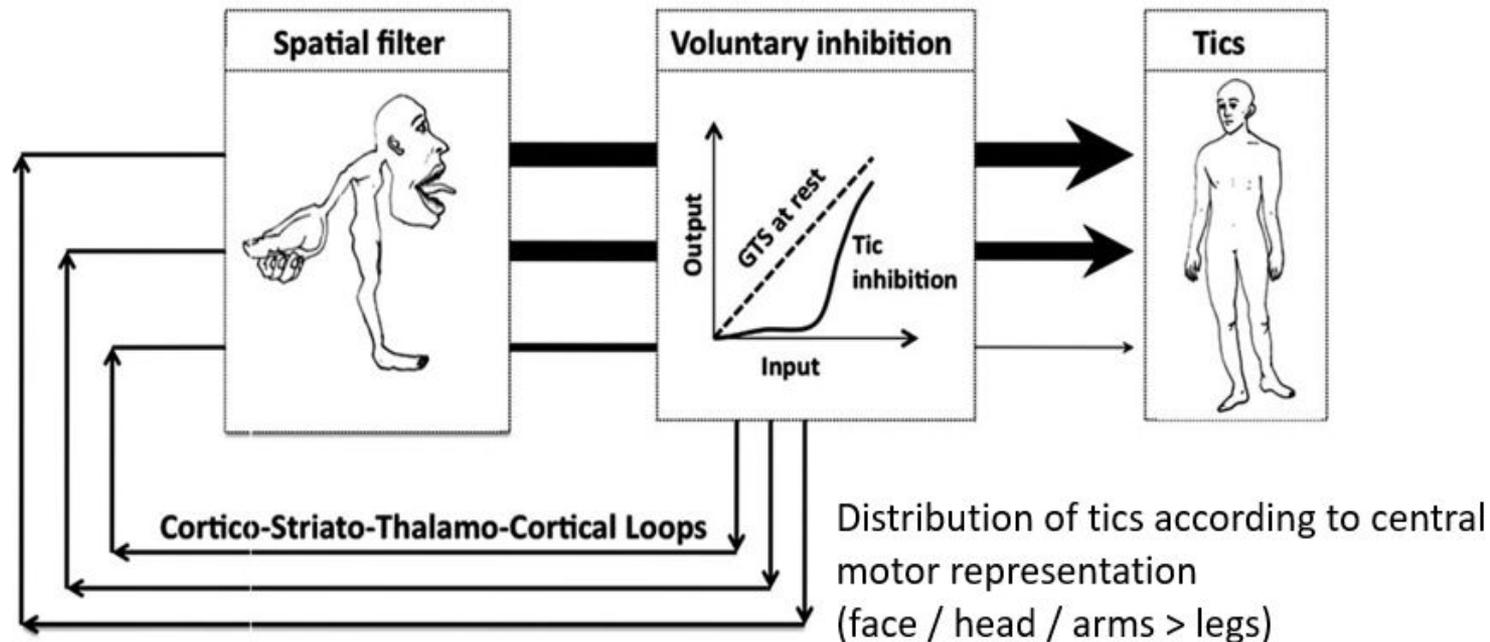
у двух третей - руки,

и лишь у половины - туловище и ноги.

Это множественные или генерализованные тики (синдром Туретта - «генерализованный тик»).

Одновременно происходит усложнение структуры тиков: к простым моторным тикам присоединяются **сложные моторные и вокальные тики.**

# Соматотопическое распространение тиков связано с объемом представления части тела в коре



-> **social** signalling - > social repercussions

# Моторные сложные тики

- подпрыгивание, биение себя в грудь, эхопраксия (повторение жестов), копропраксия (воспроизведение неприличных жестов), встряхивание головой с одновременным пожиманием плечами, сгибание туловища, повторяющиеся замахы рукой или ногой, подпрыгивание.

Чаще всего наблюдаются прикосновения к предметам, высовывание языка, кусание губ (20–25% больных).

Рассматривание потолка и эхопраксия выявляются у 10–15% больных, копропраксия (воспроизведение неприличных жестов) - у 5-10% больных.

# Вокальные тики

- Появляются через 2–3 года после возникновения моторных (в среднем – в возрасте 9–10 лет).
- **Вокальные простые тики:** покашливание, фырканье, похрюкивание, свист. Самым частым является покашливание - 66% больных.
- **Сложные вокальные тики** присоединяются позднее – в возрасте 11–12 лет. - эхолалия (повторение чужих слов),
  - - палилалия (повторение произнесенных самим больным слов),
  - копролалия (повторение непристойных слов).

# Вокальные тики

- Копролалия достаточно редко бывает (около 14%), обычно возникает в узком возрастном диапазоне (12-15 лет), а через несколько месяцев или лет спонтанно исчезает.
- Чем грубее тики, тем выше вероятность копролалии.

Больные с копролалией чаще выкрикивают слова, отражающие сексуальные действия и расовые предрассудки, отнесенные в данной культуре в данный момент времени к наиболее неприемлемым и подавляемым.

Частота копролалии зависит от культурных особенностей страны

- в России 8-15%,
- в США - 60% больных,
- в Дании— у 26% больных,
- в Японии — у 4% больных.

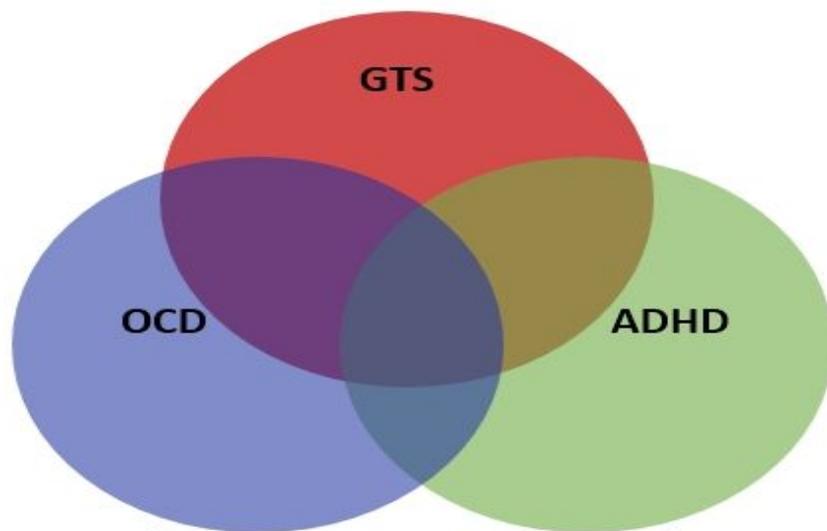
# Психические расстройства при синдроме Туретта

- Встречаются у 50% больных, сильнее снижают социальную адаптацию, чем гиперкинез.
- Обсессии (навязчивые мысли) - повторяющиеся, нежелательные, тягостные мысли, от которых нельзя избавиться усилием воли (страх загрязнения, потребность проверки и перепроверки).
- Компульсии (навязчивые действия) - внешнее проявление обсессий, могут иметь вид ритуала (мытьё рук, проверка, одевание в определенной последовательности, пересчитывание предметов), сопротивление навязчивым действиям вызывает внутреннее напряжение, реализация уменьшает его.
- Синдром нарушения внимания и гиперактивности проявляется невнимательностью, неспособностью длительно концентрировать внимание, быстрой отвлекаемостью, неусидчивостью, импульсивностью, нетерпеливостью.

Коморбидные психические расстройства при синдроме Туретта значительно снижают качество жизни и могут быть причиной преждевременной смерти

## Comorbidities

Movotor Science 



↓  
Depression, anxiety, stigmatization

↓  
Lower quality of life, increased risk of premature death

Meyer et al., Mov Disord 2017; L: Müller-Vahl et al., Mov Disord 2010;  
Jalenques et al., Euro Child Adolesc Psychiatry 2017; Jankovic, NEJM 2001

# Характерные черты тиков при синдроме Туретта

1. Тики напоминают обычные спонтанные физиологические движения, но совершаются не к месту в контексте ситуации и времени. При чрезмерной фиксации на поведении тики могут иметь высокую тенденцию к формированию привычки или моторного научения. Каждый больной имеет свой репертуар тиков, который изменяется со временем. Больной может легко имитировать свои тики.

2. Тики зависят от центрального моторного представительства.

3. Тики зависят от внимания, могут быть частично подавлены волевым усилием - отличие от других гиперкинезов, что приводит к быстро возникающему внутреннему напряжению.

4. Тики сохраняются во сне - единственные из всех гиперкинезов.

5. Тики усиливаются не только при волнении, но и при расслаблении. Их усиление происходит при переутомлении, недосыпании, перегревании, приеме дофаминергических средств.

6. Тики значительно уменьшаются, когда все внимание больного сосредоточено на определенной целенаправленной деятельности, которая может быть сложной, но четко организованной и занимательной для больного. Тики уменьшаются после употребления алкоголя, во время лихорадки или половой активности.

# Течение синдрома Туретта

Течение волнообразное, с периодами усиления и ослабления гиперкинеза, иногда со спонтанными длительными ремиссиями. С возрастом выраженность симптомов уменьшается.

# Диагностика

- Диагноз клинический: наличие множественных моторных тиков в сочетании с вокальными тиками (не обязательно в одно и то же время), стойко сохраняющихся на протяжении не менее одного года, дебют ранее 18-21 года.
- Специфический биологический маркер отсутствует.

# Дифференциальный диагноз

Миоклонус

Эпилепсия

Пароксизмальная дискинезия

Стереотипии

Функциональные тики

Пантотенат-киназная дегенерация

Хорея Гентингтона

Употребление кокаина

# Дифференциальный диагноз с функциональными тиками

	Органические тики при синдроме Туретта	Функциональные тики
Тип движения	Фрагментарные, простые движения	«большие» движения, протяженные по времени, сложные, многосоставные
Контекст движения	отсутствует или незначительный	Часто ситуативные движения, намеренные (печать ставил на стол и на руку)
Направленность на цель или объект	нет	+++
Скорость движения	Короткие, быстрые, фазические	Медленные, тонические
Репертуар и разнообразие	В определенное время ограниченный репертуар, стереотипно повторяющийся	Разнообразие
распространение	Глаза-лицо больше, чем голова-шея-плечи, чем руки	Туловище-руки-ноги больше, чем глаза-голова. Часто движения исключительно сложны.

# Дифференциальный диагноз с функциональными тиками

Пациент отталкивающий и бесцеремонный	И то, и другое	+++ И +++
Общается или нет	С трудом, не всегда	+++
копрофеномены	Короткие слова, репертуар ограничен	+++ , длинные слова или короткие высказывания типа «ты такой урод»
Начало заболевания	Ранний школьный возраст	Часто после 18
коморбидность	Обсессивно-компульсивный синдром и синдром дефицита внимания и гиперактивности	Тревога, депрессия, расстройства личности
Эффект нейролептиков	да	нет

# Принципы ведения

- Медикаментозное лечение
- Обучение поведению, самоконтролю (совершать конкурирующее движение при появлении ощущения, предваряющего тик), саморегуляции, релаксации.
- Лечение коморбидных расстройств
- Ботулинотерапия
- Глубокая стимуляция мозга - частичная, воздействие на внутренний сегмент бледного шара

# Лечение синдрома Туретта

В 25% случаев ребенка лечить не нужно, нужно лечить психическое нездоровье в виде чувства вины у родителей.

У детей применяются центральные альфа<sub>2</sub>агонисты - клонидин, гуанфацин.

Нейролептики, особенно при наличии вокальных тиков - сульпирид, тиоприд, рисперидон, пимозид, арипипразол.

Тетрабеназин, топирамат, дронабинол

Другие препараты: клоназепам, баклофен, фенибут, леветирацетам.

# Хорея

- *Хорея* (греч. *choreia* – пляска) представляет собой сравнительно быстрые, неритмичные, толчкообразные и некоординированные насильственные движения, возникающие беспорядочно в различных частях тела.

В гиперкинез вовлекается проксимальная и дистальная мускулатура конечностей, аксиальная, мимическая мускулатура, мышцы языка, глотки, гортани и диафрагмы. У больных появляется неестественная мимика, гримасничанье с беспорядочным зажмуриванием глаз, наморщиванием лба, выпячиванием губ, причмокиванием.

# Хорея

- **Усиливается** - при волнении, интенсивной умственной деятельности, при перемене положения тела возникает всплеск произвольных движений, носящий характер двигательной бури. Попытка удержать гиперкинез усилием воли удастся лишь на несколько секунд и только усиливает следующий за этим двигательный пароксизм.
- **Уменьшается** - в состоянии покоя и полностью исчезает во сне.

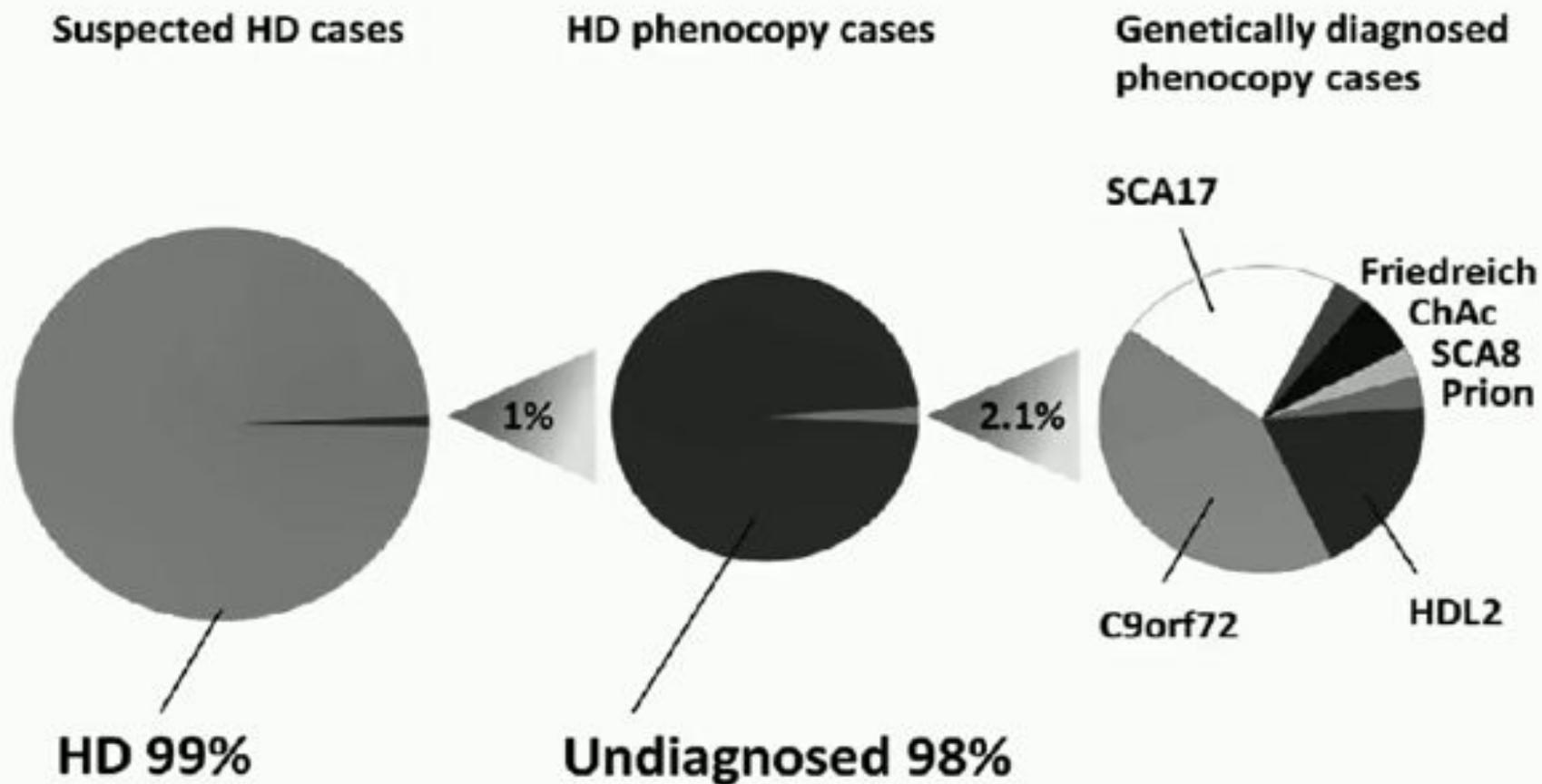
# Классификация хорей

- Возраст начала: детский, ранний или поздний взрослый
- Течение острое или постепенное
- Распространенность: гемихорея, краниофациальная/оролингвальная, генерализованная
- Этиология: наследственная или приобретенная.

# Негенетические причины хореи

- 1. Иммуно-опосредованные:** хорея Сиденгама, СКВ, антифосфлипидный синдром, паранеопластический синдром.
- 2. Лекарственно индуцированные:** леводопа, агонисты дофаминовых рецепторов, психостимуляторы, включая кокаин, АЭП, включая ВПР и КБМ, трициклические антидепрессанты, баклофен, блокаторы кальциевых каналов, литий, стероиды, включая оральные контрацептивы, теофиллин, дигоксин, циклоспорин
- 3. Инфекции:** ВИЧ, болезнь Крейцфельта-Якоба, туберкулез, корь, микоплазменная пневмония, парвовирус
- 4. Метаболические и гормональные:** гипертиреоз, гипо и гипергликемия, беременность
- 5. Сосудистые:** ишемический и геморрагический инсульт, болезнь мойя-мойя, хорея после шунтирования

У пациента с хореей чаще всего имеется хорея Гентингтона, фенокопии - 1%



# Сенильная хорея

Встречается у лиц старше 60 лет.

Спорадическое заболевание. Этиология и патогенез заболевания не установлены.

Нет семейного анамнеза, деменции, психозов.

В клинической картине у больных имеет место хореиформный гиперкинез, который развивается исподволь, отмечается обычно в конечностях и орофациальной мускулатуре и характеризуется очень медленным прогрессированием. Выраженность гиперкинеза минимальная или умеренная. Психические изменения для сенильной хореи не характерны.

# Ревматическая хорея Сиденгама

Возраст начала - 8-13 лет. Девочки болеют в 2 раза чаще.

Патогенез: индукция гемолитическим стрептококком А специфических антител, перекрестно реагирующих с антигенами нейронов хвостатого и субталамического ядер и вызывающих повреждение данных структур ЦНС; реактивный васкулит мелких артерий мозга.

Заболевание начинается остро или подостро спустя 2–6 месяцев после перенесенной стрептококковой инфекции или обострения ревматизма.

Клиническая картина: хореический гиперкинез, охватывающего мышцы лица, языка, глотки, конечностей, диафрагмы и туловища. Особенность: более плавный, чем при хорее Гентингтона, характер насильственных движений, с склонностью к застыванию в конце движения.

Главное - инфекционный анамнез, наличие у больного системных проявлений ревматизма: ревматического эндо-и миокардита, полиартрита, а также наличие лабораторных признаков активности ревматического процесса.

# Ревматическая хорея

- Благоприятное течение и спонтанный регресс: средняя длительность симптомов составляет от 3 до 6 недель, обычно наступает полное выздоровление.
- Лечение малой хореи является комплексным. В остром периоде больной переводится на постельный режим и должен находиться в тихой комнате, максимально изолированной от резких посторонних воздействий.
- С целью купирования гиперкинезов назначаются седативные препараты (бензодиазепины, вальпроат натрия, карбамазепин). В более тяжелых случаях могут использоваться кортикостероиды.
- Профилактика - бициллин-5 в дозе 1,5 млн ЕД 1 раз в месяц в течение 10 лет после ревматической лихорадки.

# Доброкачественная семейная хоррея

- - аутосомно-доминантная,
- развивается в первые годы жизни,
- редкое заболевание (2 случая на 1 млн),
- сочетается с мягким когнитивным снижением и экстраневральной патологией: заболевания легких и гипотиреоз,
- к 20 годам сильно улучшаются и не прогрессируют, МРТ - норма.
- Описана в литературе на примере нескольких десятков семей.

Гены пароксизмальных дискинезий, которые надо дифференцировать с хореей Гентингтона

- Кинезиогенная пароксизмальная дискинезия PKD PRRT2 2011
- Пароксизмальная дискинезия индуцированная движением PED GLUT1 2008
- Пароксизмальная некинезиогенная дискинезия PNKD MR1 2004

## Пароксизмальная дискинезия - эпизодическая, интермиттирующая, приступами

- Редкость. Распространенность 92 на 12,063 старше 19 лет (0,76%)
- Преобладающие симптомы дистония 15%, хорей 15%, сочетание 70%
- Нужно дифференцировать с другими пароксизмальными расстройствами (эпизодическая атаксия)
- Три основных триггера: внезапное движение, длительная физическая нагрузка, алкоголь и кофе.

## Вторичные пароксизмальные дискинезии, причины

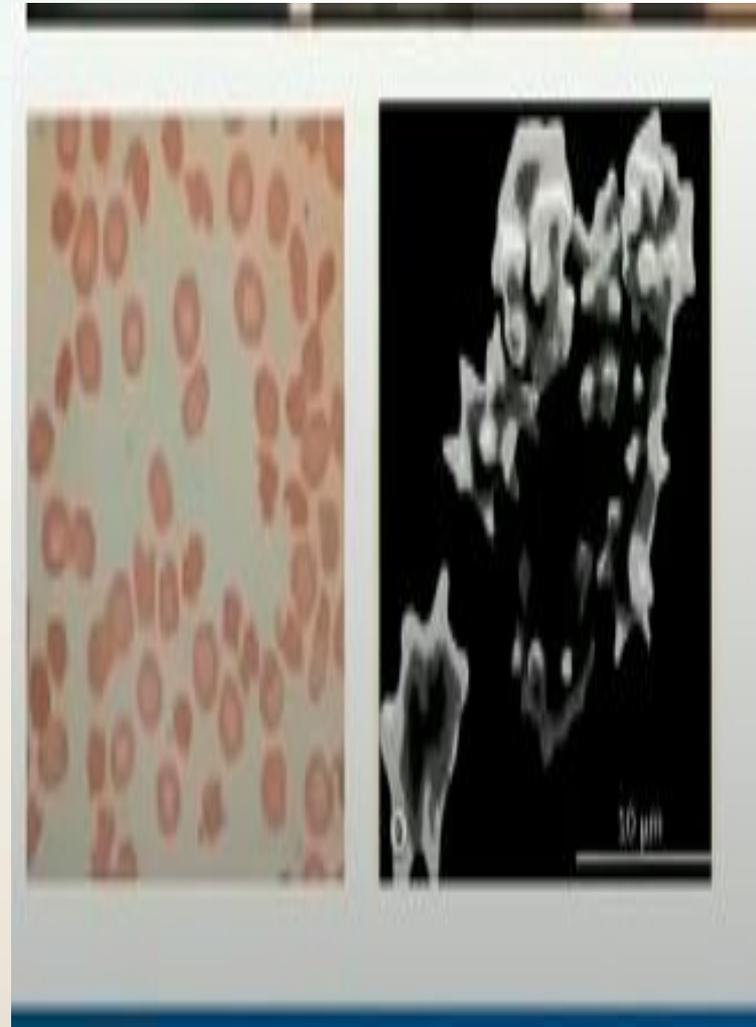
- - рассеянный склероз
- -инсульт
- -травма
- -инфекции, ВИЧ
- -тиреоидные и паратиреоидные заболевания
- - психогенные

# Гентингтон-фенокопии - Huntington disease like disorder (HDL)

- HDL 1 - октапептидные повторы insertion PRNP ген
- HDL2 - юнктофилин 3 ген,
- HDL4 спиноцеребеллярная атаксия 17 типа (SCA), ген TBP
- Нейроферритинопатии
- нейроакантоцитоз

# Нейроакантоцитоз - это синдром

- Лабораторная диагностика данного заболевания базируется на выявлении акантоцитов в свежем мазке периферической крови;
- диагностически значимым считается обнаружение более 15% измененных эритроцитов.



# Нейроакантоцитоз

- Хореоакантоцитоз
- Синдром Маклеода
- Гентингтоноподобное заболевание 2 типа
- Нейродегенеративное заболевание, ассоциированное с пантотенаткиназой

# Хореонейроакантоцитоз

Тип наследования аутосомно-рецессивный ген VP 13A

Заболевание начинается обычно после 20 лет.

хорея,

оромандибулярная дистония: дистония еды, вокализация (сопение, прихрюкивание, икота и т.п.), дизартрия, тики паркинсонизм,

аксональная полинейропатия

Очень типично прикусывание языка и надкусывание слизистой оболочки рта.

Изменение походки: туловищные спазмы, неустойчивость

Генерализованные эпилептические приступы

Когнитивные нарушения не обязательны

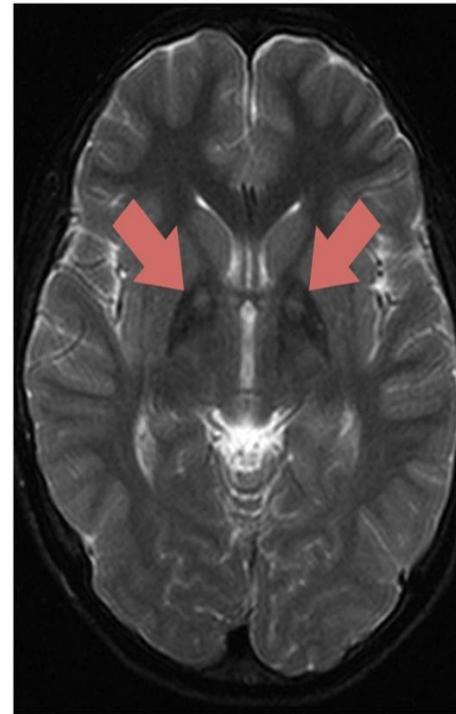
# Пантотенат киназная нейродегенераци

Железо откладывается в мозге взрослого. Благодаря способности железа отдавать электрон кислороду, повышенный уровень железа приводит к формированию гидроксильных радикалов и гидроксильного аниона - ПОЛ

В мозге каталаза и глутатионовая пероксидаза быстро конвертируют перекись в воду, поэтому в норме ПОЛ в мозге минимально.

МРТ - «глаза тигра»

## Pantothenate Kinase-Associated-Neurodegeneration (PKAN)

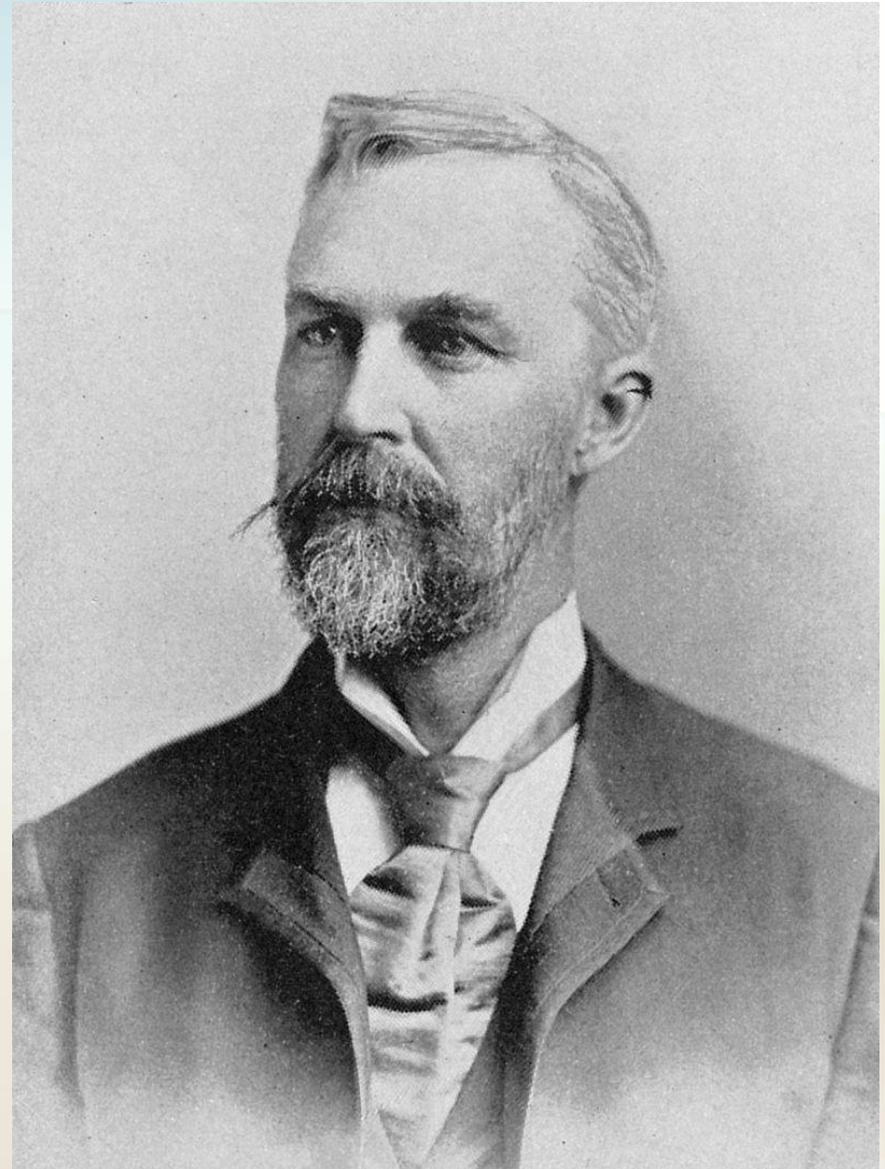




# Хорея Гентингтона

**Джордж Гентингтон**  
( *George Huntington*,  
9 апреля 1850 —  
3 марта 1916)

Американский врач,  
доктор медицины,  
в 1872 году первым дал  
классическое описание  
заболевания, названного в  
его честь — болезни  
Гентингтона (Хантингтона)



# Хорея Гентингтона

Распространенное заболевание - 12 на 100 000 среди представителей белой расы, носителей 36 на 100 000.

Типичная манифестация не ранее 30-50 лет - типичный пример возраст—зависимой пенетрантности или заболевания с поздним началом

Средний возраст манифестации 41 год

Равно встречается у женщин и мужчин.

Средняя продолжительность болезни 15 лет

Аутосомно-доминантный тип наследования с полной пенетрантностью мутантного гена.

Ген АД 4p16.3

Продукт гена: хантингтин

# Патогенез хореи Гентингтона

Ген хантингтина содержит высокополиморфный тринуклеотидный CAG- повтор в 5-концевом экзоне. У больных длина повтора аномально увеличена (экспансия), возможно, в связи с проскальзыванием ДНК-полимеразы во время сперматогенеза. В мРНК CAG кодирует глутамин, и экспансия данного тринуклеотидного повтора отражается в белковой молекуле в виде полиглутаминового тракта. Это влияет на растворимость белка хантингтина, вызывая его осаждение внутри или вблизи ядер нейронов, в особенности нейронов полосатого тела. Деградация агрегата белка происходит за счет апоптотического фермента каспазы, что создаёт токсичный продукт, убивающий клетки, вызывая нейродегенеративное заболевание с поздним дебютом.

- ХГ - прототип болезней экспансии полиглутаминовых трактов, включая спиноцеребеллярные атаксии и болезнь Кеннеди

# Хорея Гентингтона

Экспансия тринуклеотидных повторов (нарастанием числа копий ЦАГ-повторов мутантного гена) приводит к феномену антиципации - в следующих поколениях заболевание манифестирует в более молодом возрасте и характеризуется более быстрым прогрессированием. Проявляет антиципацию при наследовании от отца.

- В результате соматической нестабильности ДНК количество повторов триплетов **увеличивается в течение жизни.**
- Гипотеза: динамическое повреждение ДНК более вероятно, чем постепенное накопление неправильно свернутого протеина, что объясняет позднее начало и постепенное прогрессирование заболевания.

## Фенотипы болезни Гентингтона

фенотип	Количество повторов CAG	Особенности
нормальный	Менее 26	Длина повторов в мейозе стабильна
нормальный	27-35	«премутация», нестабильная в отцовском мейозе
Низкопенетрантная ХГ	36-39	Поздний дебют или неполная пенетрантность
Полнопенетрантная ХГ	Больше 40	Появление симптомов в среднем в 41 год
ХГ с ювенильным дебютом	Больше 55	Появление симптомов до 20 лет

# Клиника хореи Гентингтона

Характерна многолетняя стадия «предболезни»: повышенная возбудимость, общая гиперактивность, двигательное беспокойство, изменения в эмоционально-волевой сфере (депрессия, тревожность, эмоциональная неустойчивость).

На ранней стадии болезни гиперкинезы имеют низкую амплитуду, наблюдаются в дистальных отделах конечностей, мимической мускулатуре, языке.

Больные могут на короткое время подавлять насильственные движения. В дальнейшем гиперкинезы нарастают по амплитуде, становятся размахистыми, генерализованными и неконтролируемыми.

Изменяется походка, мимика, жестикуляция, речь и почерк.

По мере прогрессирования болезни больные теряют способность самостоятельно передвигаться и обслуживать себя.

- Ювенильная форма встречается в 5-10%, проявляется акинетико-ригидным синдромом, эпилепсией, миоклонусом. В 80% случаев ювенильная форма наследуется от отца, у таких больных особенно длинные аллели CAG- повтора
- Когда все начинается - за 10 лет до начала заболевания снижается скорость топая, коррелирует с стриарной атрофией и разрушением кортикостриарных связей.

# Клиника хореи Гентингтона

Деменция: замедление когнитивных функций, снижение памяти, ослабление критики, апатия, и одновременно – сохранностью понимания и продукции речи, отсутствием агнозии.

На ранних стадиях заболевания больные могут длительное время сохранять профессиональные навыки, но, по мере прогрессирования процесса, развивается тотальная деменция с распадом личности.

Депрессия, нередко – суицидальные попытки.

Галлюцинаторно-бредовые психозы.

.

# Биомаркеры хореи Гентингтона

Оценка моторных функций	Снижение скорости топая, силы мышц, возможности держать язык неподвижно
Оценка когнитивных функций	Снижаются за 10 лет до начала
Структурная МРТ	Уменьшение объема стриатума за 15-20 лет до начала (на 3-4% ежегодно). При раннем начале повреждается белое вещество
Диффузионно-взвешенная МРТ	Ненормальная ориентация нервных волокон, нарушена интеграция белого вещества и подкоркового серого вещества
МРТ спектроскопия	Ненормальная метаболическая активность
Нейрофиламенты легких протеинов в плазме	Коррелирует с объемом мозга
Маркеры воспаления	ИЛ6, BDNF

# Течение и диагностика болезни Гентингтона

Проградиентное течение.

Больные обычно погибают от интеркуррентных заболеваний через 15–20 лет от момента появления первых симптомов.

Типичной причиной смерти являются суицидальные действия, обусловленные депрессией.

- Диагностика: наиболее совершенным методом является ДНК-тестирование с исследованием тринуклеотидного CAG-участка гена. Обнаружение экспансии тринуклеотидных повторов в гене (свыше 40 копий CAG-триплетов) позволяет с абсолютной точностью подтвердить наличие мутации.

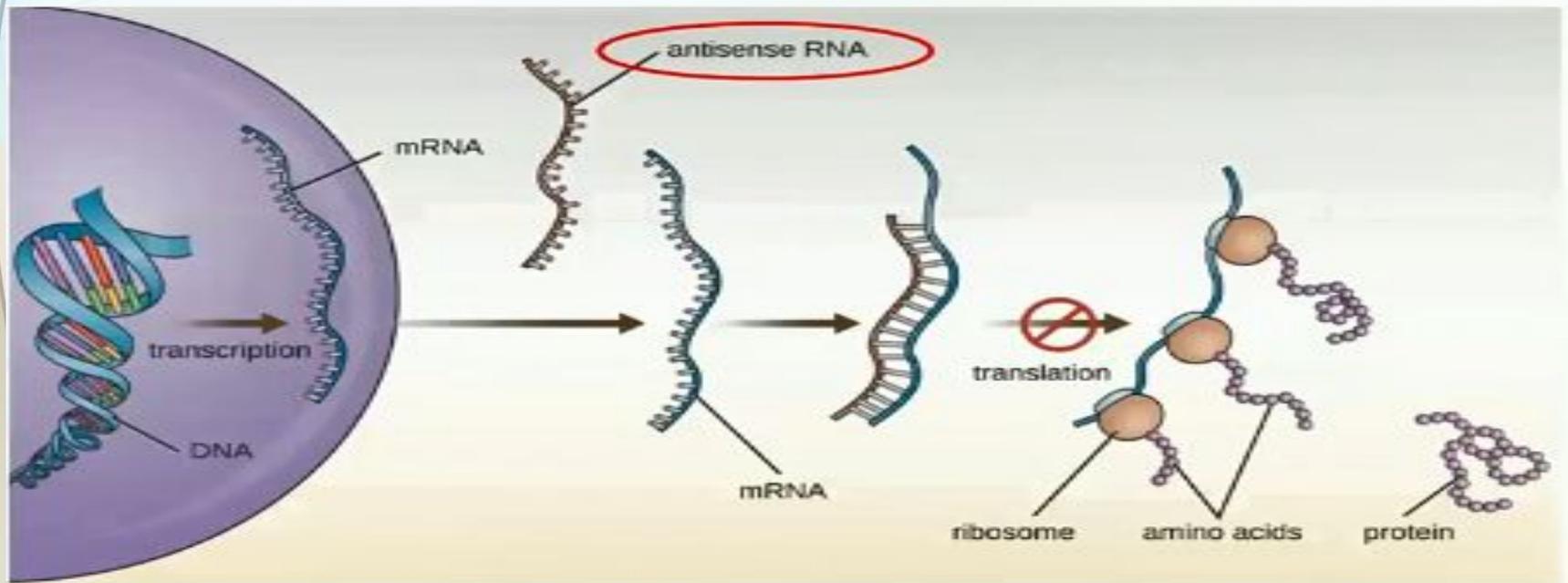
# Патогенетическое лечение хореи Гентингтона

- Модификация ДНК (ASO), модификация РНК с помощью антисмысловых олигонуклеотидов.
- Ингибиторы каспаз.

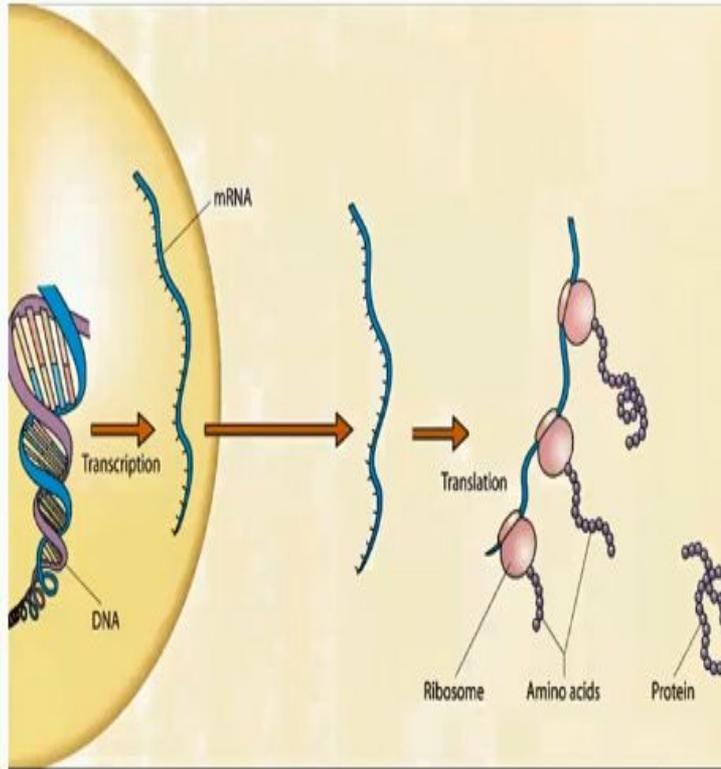
# Лечение антисмысловыми олигонуклеотидами

- Антисмысловые олигонуклеотиды доставляются в клетку посредством липосом и угнетают экспрессию генов на стадии трансляции. В основе лежит специфическое связывание антисмыслового олигонуклеотида с мишенью мРНК.
- Томинерсен (действующая субстанция IONIS-HTT<sub>rx</sub>) - это антисмысловый олигонуклеотид второго поколения, направленный на человеческий гентингтин. Вызывает неаллельное селективное генное молчание. Вводится интратекально, производится люмбальная пункция, так как гематоэнцефалический барьер преодолеть не может.

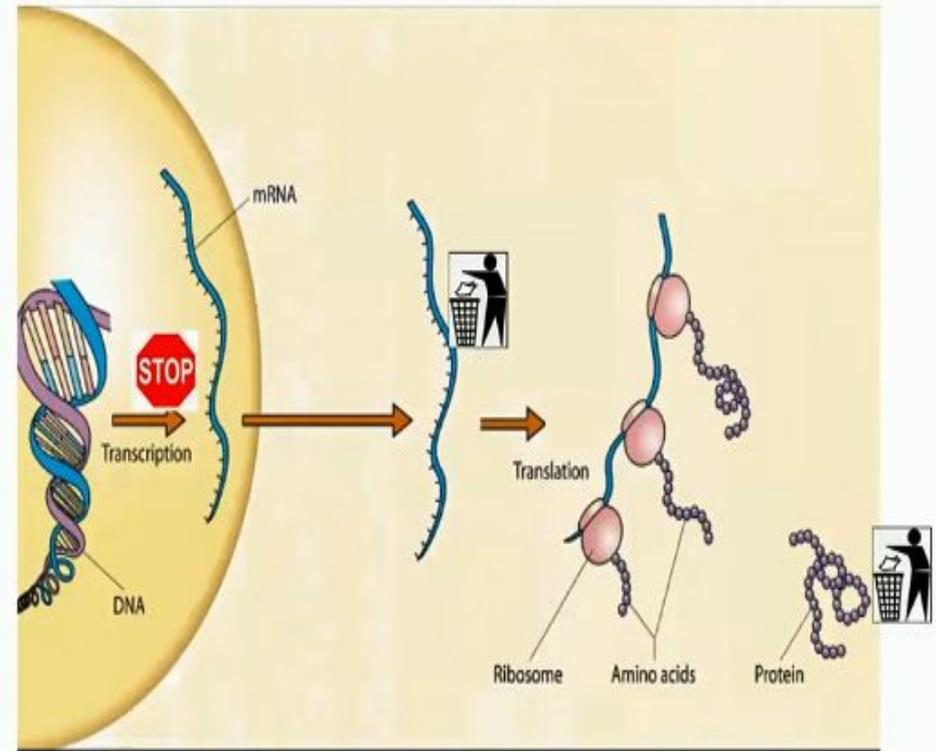
Антисмысловые антитела Antisense oligonucleotides - 15-25 нанометров последовательности ДНК, которые комплементарно связываются с РНК и прекращают транскрипцию патологических белков



# Проксимальная модификация заболевания



- 1) The **DNA** sequence of a **gene** is transcribed into **mRNA**.
- 2) mRNA is translated into the **protein**.



## Proximal disease modification:

- 1) suppress transcription
- 2) enforce degradation of mRNA transcripts
- 3) clear the protein

# Лечение хореи Гентингтона

## Симптоматическое лечение

- Тетрабеназин (нормокинезтин) ингибирует везикулярные переносчики моноаминов 12,5-50 мг/сут
- Противодementные препараты.
- Антидепрессанты (СИОЗС).
- Атипичные нейролептики: сероквель 25-100 мг, азалептин 25-150 мг

В прошлом большинство экстрапирамидных расстройств считались психогенными:

- Вариабельность и динамичность гиперкинезов,
- Зависимость выраженности от движений, позы, эмоционального состояния,
- Часто имеются эмоциональные расстройства.
- Психогенные гиперкинезы встречаются редко.

# Психогенный гиперкинез

Внезапное начало.

- Дебют с фиксированной позы.
- Отсутствие прогрессирования.
- Спонтанные ремиссии (волнообразное течение с длительными внезапными ремиссиями).
- Флюктуация при осмотре.
- Несоответствие двигательного рисунка известным синдромам, необычные движения.
- Феномен селективной несостоятельности - не ходит, но лежа активно двигается и переворачивается.
- Рентность.
- Непереносимость и/или полная резистентность к стандартной традиционной терапии.
- Наличие «истерического» партнера

**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ**