

Агенезия мозолистого тела у пациента с хореей Гентингтона

*С.А. Ключников, С.Н. Иллариошкин, М.К. Устюжанина,
Е.Д. Маркова, М.В. Кротенкова, И.А. Иванова-Смоленская*

Хорея Гентингтона (ХГ) – тяжелое аутосомно-доминантное нейродегенеративное заболевание, распространенность которого составляет 4–12 случаев на 100 000 населения [5]. Морфологической основой болезни является атрофия подкорковых узлов (главным образом полосатого тела и бледного шара), а также гибель нейронов и атрофия коры больших полушарий с развитием наружной и внутренней гидроцефалии и снижением общей массы мозга [8]. Возраст дебюта ХГ может варьировать в достаточно широких пределах (от детского до пожилого), составляя в среднем 40 лет. Клиническая картина ХГ складывается из сочетания распространенных моторных нарушений (преимущественно в виде хореических гиперкинезов), эмоционально-волевых и когнитивных расстройств, неуклонно прогрессирующих вплоть до развития деменции с утратой ядра личности. Указанные симптомы образуют классическую триаду клинических симпто-

мов ХГ, однако они бывают выражены в различной степени и иногда могут сочетаться с другими, более редкими проявлениями мультисистемного поражения головного мозга [1, 5, 8]. Это в ряде случаев приводит к серьезным сложностям в клинической диагностике заболевания.

ХГ характеризуется неуклонно прогрессирующим течением. Больные обычно погибают через 15–20 лет от момента появления первых симптомов вследствие интеркуррентных заболеваний, травм или суицидальных действий.

Ген, ответственный за развитие ХГ (*IT-15*), локализован на хромосоме 4p16.3 и кодирует большой белок с неустановленной функцией – гентингтин [10]. Сущность мутации при ХГ заключается в экспансии полиглутамин-кодирующих тринуклеотидных повторов CAG: у здоровых людей число копий (CAG)_n не превышает 35, тогда как у больных оно составляет ≥39 [3, 10]. Это приводит к синтезу аномального гентингина, содержащего удлинённый полиглутаминовый участок, с последующим формированием патологических связей гентингина с рядом белков центральной нервной системы, что обуславливает цитотоксичность и, в конечном счете, селективную гибель соответствующих популяций нейронов [2]. “Полиглутаминовый” патогенез ХГ подтверждается обнаружением в мозге больных характерных внутриядерных включений, содержащих мутантный гентингтин [7, 9].

В ряде исследований показана четкая взаимосвязь между числом копий CAG-повторов (т.е. тяжестью мутации) и выраженностью клинических проявлений ХГ: с нарастанием длины

полиглутаминового трека заболевание манифестирует в более молодом возрасте, прогрессирует в более быстром темпе и сопровождается развитием более тяжелых и распространенных изменений в головном мозге [4, 7]. Нередко в результате генетической нестабильности CAG-участка его длина нарастает при передаче в ряду поколений, что приводит к феномену **антиципации**, т.е. к манифестации более ранних фенотипов ХГ у потомков по сравнению с родителями [1, 4]. Область CAG-повтора наиболее нестабильна в мужском гаметогенезе, в связи с чем наиболее ранние и тяжелые случаи болезни наблюдаются при наследовании мутантного гена от больного отца, особенно если такая передача мутации по мужской линии происходит подряд на протяжении нескольких поколений – “**эффект отцовской передачи**” [1, 4, 5, 7]. Крайним проявлением “утяжеления” клинической картины ХГ является ювенильный акинетико-ригидный вариант болезни – так называемый вариант Вестфалю. Этот вариант ХГ, наблюдающийся почти исключительно при наследовании мутантного гена от больного отца, характеризуется дебютом на втором десятилетии жизни, сочетанием хореоформного гиперкинеза (иногда минимально выраженного) и деменции с паркинсоновским синдромом, эпилептическими припадками, атаксией, миоклониями и другими мультисистемными проявлениями, а также быстрым фатальным исходом [3, 5, 8].

Таким образом, некоторые фенотипы ХГ могут довольно значительно отличаться от классической гиперкинетической формы заболевания, что требует от врача тщательного анализа

ГУ НИИ неврологии РАМН.

Сергей Анатольевич Ключников – канд. мед. наук, старший научный сотрудник нейрогенетического отделения.

Сергей Николаевич Иллариошкин – профессор, зам. директора по научной работе, заведующий ДНК-лабораторией института.

Майя Курбановна Устюжанина – аспирант.

Елена Дмитриевна Маркова – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник.

Марина Викторовна Кротенкова – канд. мед. наук, рук. отдела лучевой диагностики.

Ирина Анатольевна Иванова-Смоленская – профессор, заведующая нейрогенетическим отделением.

всех особенностей неврологической картины и семейного анамнеза, включая пол больного родителя и другие клинико-генетические характеристики болезни в конкретной семье. Решающим в диагностике ХГ и определении прогноза болезни является прямое ДНК-тестирование – молекулярное подтверждение экспансии tandemных CAG-повторов в гене *IT-15*.

В настоящей статье мы представляем уникальное наблюдение ювенильного случая ХГ, ассоциированного с редкой аномалией развития мозга – агенезией мозолистого тела. ДНК-анализ позволил подтвердить диагноз ХГ, несмотря на атипичный, не описанный ранее для данного заболевания сочетанный фенотип.

Больной К.А., 24 лет, русский, поступил в нейрогенетическое отделение Института неврологии РАМН с **жалобами** на неуверенность при выполнении точных произвольных движений, постоянные нерезко выраженные гиперкинезы в туловище, руках и ногах, усиливающиеся при волнении и физической нагрузке, пошатывание при ходьбе, рассеянность, снижение памяти, повышенную утомляемость.

Считает себя больным в течение последних 4 лет: вскоре после перенесенного в возрасте 20 лет сотрясения головного мозга появились и стали постепенно прогрессировать рассеянность, замкнутость, снижение памяти, внимания. Спустя год, после повторного сотрясения головного мозга, сопровождавшегося рвотой, появилось головокружение несистемного характера и присоединились непроизвольные подергивания пальцев стоп; в последующем гиперкинезы характеризовались нарастанием выраженности и постепенной генерализацией, ухудшилась ходьба, умственная работоспособность. С октября 2001 г. (с 23 лет) наблюдается в Институте неврологии РАМН.

Общий анамнез. Роды и ранее развитие – без особенностей. В детстве часто болел ангинами, также перенес краснуху, скарлатину, ветряную оспу, эпидемический паротит. В шко-

ле учился удовлетворительно, после ее окончания получил среднее специальное образование (сварщик). В возрасте от 17 до 21 года неоднократно участвовал в бытовых драках, отмечалась тенденция к агрессивному поведению в кругу сверстников, в возрасте 17, 21 и 23 лет – повторные сотрясения головного мозга. С 15-летнего возраста у подростка был выявлен и постепенно прогрессировал S-образный кифосколиоз грудного отдела позвоночника, достигший второй степени к моменту призыва в армию. Служил в рядах Вооруженных сил с 1993 по 1995 г., затем работал слесарем на заводе. После окончания срочной службы и до настоящего времени наблюдается усиление деформации позвоночника.

Семейный анамнез. Со слов матери пациента, его отец страдал неврологическим заболеванием с непроизвольными движениями с 38-летнего возраста (медицинских документов нет). Гиперкинезы возникли в дебюте болезни и неуклонно нарастали, снизился интеллект, ухудшилась память, затем развилась “общая скованность”; в 42 года он был признан нетрудоспособным, стал бездвижным и умер в возрасте 48 лет от отека легких на фоне пневмонии. Четких сведений о болезни других родственников пробанда по отцовской линии нет; следует при этом отметить, что дед и прадед пациента по линии отца погибли в молодом возрасте – 36 и 40 лет соответственно, от посторонних причин.

При осмотре: общее состояние удовлетворительное, больной астенического телосложения, рост 182 см, вес 66 кг. Обращает на себя внимание кифосколиоз грудного отдела позвоночника, деформация грудной клетки в виде уплощения ее передней поверхности. Гипергидроз и гиперемия ладоней. При физикальном обследовании выявляется систолический шум на верхушке сердца. АД – 100/70 мм рт. ст., пульс – 64 в 1 мин, ритмичный.

Неврологический статус. Больной ориентирован в месте и времени.

Отмечается асимметрия глазных щелей ($S > D$), парез конвергенции, нарушение плавности следящих движений глазных яблок. Учащенное мигание. Речь несколько замедленная, растянутая. Объем движений и сила в конечностях достаточные, неустойчивость мышечного тонуса с тенденцией к диффузной гипотонии. Отмечаются нерезко выраженные хореоформные гиперкинезы разнообразной локализации – в периоральной мускулатуре, языке (двигательное беспокойство с невозможностью удержать выведенный из полости рта язык более 3–4 с), шее (подергивания головы по типу кивательных движений и поворотов в стороны), пальцах рук, дистальных отделах ног. Гиперкинезы наблюдаются преимущественно в вертикальном положении, при целенаправленных движениях и при волнении, они уменьшаются в покое и при отвлечении внимания, во сне полностью исчезают. Глубокие сухожильные и надкостничные рефлексy живые, патологических стопных, кистевых знаков и рефлексов орального автоматизма не выявлено. Пальцевосовую и пяточно-коленную пробы выполняет неуверенно из-за усиливающихся гиперкинезов. В пробе Ромберга устойчив; при ходьбе слегка пошатывается в стороны, походка с “пританцовыванием” вследствие наличия непроизвольных “бросковых” движений туловища и конечностей. Почерк изменен: пациент пишет медленно, с потерей соединений между буквами, при этом делая много орфографических и синтаксических ошибок. Чувствительность, тазовые функции – сохранены. Отмечается сужение круга интересов, снижение кратковременной памяти (см. далее заключение психолога).

Общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, ЭКГ, УЗИ внутренних органов, дуплексное сканирование магистральных артерий головы – не выявили существенных отклонений от нормы.

ЭхоКГ: пролапс митрального и трикуспидального клапана 1-й степени; трикуспидальная недостаточность

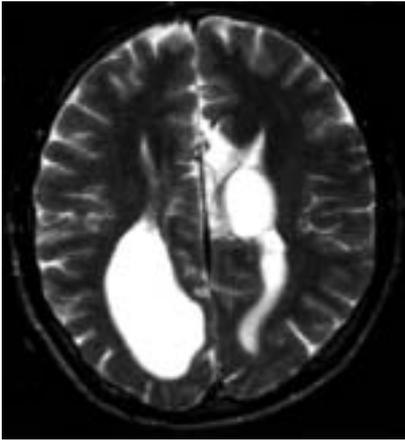


Рис. 1. Агенезия мозолистого тела у обследованного пациента. МРТ в режиме T2 в аксиальной плоскости. Широко расставлены передние рога и тела боковых желудочков, тела боковых желудочков резко деформированы, задние рога расширены.

1-й степени; дополнительная поперечная хорда в апикальной части левого желудочка.

Рентгенография грудного отдела позвоночника: усилен грудной кифоз, S-образный сколиоз Th₃–Th₈ позвонков (дугой вправо). Обнаружены признаки остеохондропатии по типу синдрома Шейерманна–Мау (уплощение и клиновидная форма Th₈–Th₁₀ позвонков).

МРТ головного мозга (рис. 1, 2): патологических изменений интенсивности сигнала в веществе головного мозга не определяется. Выявлено полное отсутствие мозолистого тела. Отмечается резкая деформация и расширение боковых желудочков, заметное расширение III желудочка (до 1,0 см). Увеличено расстояние между телами боковых желудочков. Отмечается косое расположение гипофиза, воронка гипофиза скошена влево. В области краниовертебрального перехода зуб осевого позвонка расположен ниже линии Чемберлена. Отмечено слабое расширение субарахноидального пространства больших полушарий мозга.

МРТ грудного отдела позвоночника: отмечается неоднородность интенсивности сигнала в телах позвонков. Высота и форма тел позвонков не изменены. Снижена высота всех меж-

позвоночных дисков на исследуемом уровне. Снижена интенсивность сигнала от межпозвоночных дисков на верхне- и среднегрудном уровне в режиме T2. Выявляется пролабирование межпозвоночных дисков в тела Th₄–Th₁₂ позвонков (множественные грыжи Шморля). Связочный аппарат без патологии. Спинальный мозг обычной формы и размеров.

ЭЭГ: отчетливые диффузные изменения по типу дезорганизации ритмов на сниженном амплитудном уровне. Имеются признаки выраженной дисфункции подкорково-диэнцефальных структур мозга. Очаговых и эпилептиформных знаков не выявлено. Альфа-ритм выявляется только в задних отделах на сниженном амплитудном уровне.

ЭЭГ-когнитивные вызванные потенциалы: грубое нарушение когнитивных вызванных потенциалов P300, основные компоненты P300 не выделяются.

Консультация психолога: большой контактен, ориентирован в месте и времени. В ходе исследования выявлены:

- а) изменение динамики психической деятельности в виде замедленности, инертности, снижения скорости психических процессов;
- б) негрубое снижение объема непосредственной слухо-речевой памяти;
- в) нарушения динамического праксиса средней степени;

г) трудности выполнения графических проб;

д) мышление изменено по типу снижения уровня обобщения, имеются трудности восприятия сюжетных картинок.

Консультация терапевта: пролапс митрального и трикуспидального клапанов, дополнительная поперечная хорда левого желудочка без клинически выраженных нарушений функции сердца.

Пациенту проведена **прямая ДНК-диагностика** с исследованием гена *IT-15*: при ДНК-тестировании подтверждено наличие мутации в одном из аллелей гена в виде экспансии CAG-повторов.

Клинический диагноз. Хорея (болезнь) Гентингтона, гиперкинетическая форма с ювенильным началом. Агенезия мозолистого тела. Множественные соединительнотканые дисплазии, остеохондропатия.

Таким образом, фенотип ХГ у пациента в целом соответствовал типичным характеристикам гиперкинетической формы заболевания, включая прогрессирующие нарушения двигательных и интеллектуально-мнестических функций, грубые изменения когнитивных вызванных потенциалов, депрессию альфа-ритма на ЭЭГ и т.д. [1, 3]. При этом, однако, дебют заболевания был необычно ранним (20 лет), что, по-видимому, явилось следствием “эффекта отцовской передачи” и в определенной степени

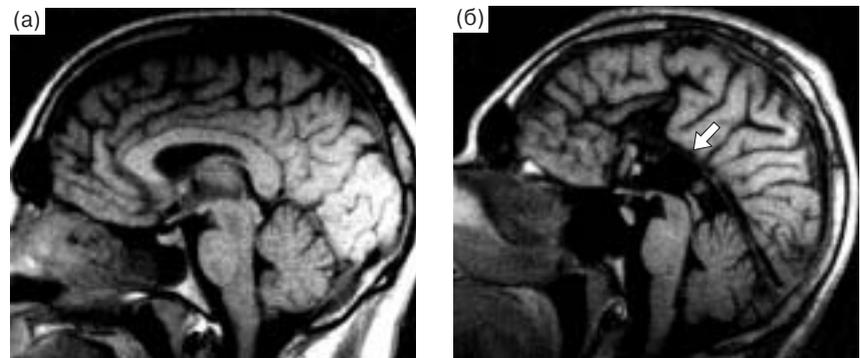


Рис. 2. а – нормальная МРТ. Срединный сагиттальный срез в режиме T1. Четко определяются все отделы мозолистого тела – rostrum, genu, body, splenium. б – агенезия мозолистого тела у обследованного пациента. Срединный сагиттальный срез в режиме T1. Отмечается полное отсутствие всех отделов мозолистого тела (стрелка).

затрудняло своевременную диагностику болезни.

Яркой особенностью представленного случая явилось сочетание ХГ со сложным дизэмбриогенетическим синдромом, включающим: 1) аномалии развития головного мозга (главным образом, агенезию мозолистого тела); 2) соединительнотканые дисплазии (пролапс митрального и трикуспидального клапанов, поперечная хорда левого желудочка) и остеохондропатию (синдром Шейерманна–Мау, множественные грыжи Шморля, кифосколиоз грудного отдела позвоночника, деформация грудной клетки). Сочетание ХГ с агенезией мозолистого тела до настоящего времени в литературе не описано.

Врожденные пороки ЦНС по частоте занимают первое место среди других пороков развития и встречаются примерно в 30% всех случаев дизэмбриогенезиса, обнаруживаемых у детей [6], причем большинство структурных аномалий формируется в первые 8 нед эмбриогенеза. Наиболее частыми причинами врожденных пороков развития головного мозга являются неправильная закладка нервной системы или ее поражение в раннем эмбриогенезе вследствие генетических мутаций, некоторых инфекций, перенесенных матерью в период беременности (токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирусная инфекция, вирусный гепатит), воздействия ионизирующего излучения, травм, а также в результате тератогенного воздействия некоторых химических веществ.

Агенезия мозолистого тела, по классификации врожденных мальформаций головного мозга и черепа Nagwood-Nash (1992), относится к группе нарушений органогенеза. Данная аномалия занимает 10-е место среди всех других пороков развития ЦНС и встречается (по данным НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко РАМН) у 3% детей с гидроцефалией, причем в подавляющем большинстве случаев – в сочетании с другими мальформациями. Закладка мозоли-

стого тела происходит на 8–10-й неделе эмбрионального развития и заканчивается до 16–18-й недели, причем первоначально формируются передние отделы мозолистого тела; поэтому в случае частичного дефекта (гипогенезии) мозолистого тела патология всегда выявляется в задних его отделах. При агенезии либо выраженной гипогенезии мозолистого тела необычную форму приобретают боковые желудочки мозга, расширяются и деформируются III желудочек, типичным является широкое расстояние между телами боковых желудочков; все указанные признаки четко наблюдаются и в представленном случае (см. рис. 1). Агенезия мозолистого тела нередко сочетается с отсутствием или недоразвитием других мозговых структур, в частности гиппокампа и миндалевидного ядра, что проявляется расширением соответствующего нижнего рога бокового желудочка. В сочетании с недоразвитием мозолистого тела могут встречаться такие пороки развития, как липомы мозолистого тела, шизэнцефалия, межполушарные кисты, мальформация Денди–Уокера и др. [6]. Как правило, агенезия мозолистого тела не имеет характерной клинической картины, а имеющаяся неврологическая симптоматика бывает обусловлена сопутствующими заболеваниями головного мозга; это объясняется наличием дублирующих структур – передней и задней спаек.

Выявленные у данного больного множественные дополнительные “малые” пороки развития, включающие патологию сердца и костно-суставного аппарата, по нашему мнению, могут быть расценены как проявления синдрома соединительнотканной дисплазии. Нельзя исключить, что отмеченные проявления наряду с агенезией мозолистого тела составляют единый “дизэмбриогенетический континуум”, однако эта гипотеза нуждается в дальнейшем подтверждении на большой невыборочной серии случаев различных врожденных дисплазий.

Представленное наблюдение подтверждает ведущую роль прямой ДНК-диагностики в постановке корректного диагноза ХГ, особенно в атипичных (в том числе ранних) случаях и при необычном сочетании болезни с дополнительными проявлениями мультисистемной патологии со стороны ЦНС или других органов и тканей.

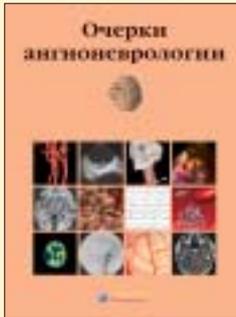
На сегодняшний день патогенетического лечения ХГ не существует. Используемая симптоматическая терапия направлена обычно на уменьшение выраженности гиперкинезов и поведенческих расстройств (нейролептики, диазепамовые препараты и др.). Предпринимаются попытки нейропротекторного лечения с использованием препаратов различных групп – антагонистов глутаматных рецепторов, ноотропов (семакс, пирацетам), нейропептидных препаратов. Из последней группы наиболее известным и перспективным препаратом данного класса является церебролизин, подтвердивший свои нейропротекторные свойства в большом числе исследований у больных с дегенеративными и сосудистыми заболеваниями мозга. Церебролизин, содержащий в своем составе набор низкомолекулярных пептидов и аминокислот из вещества мозга, обладает свойствами нейротрофических факторов широкого спектра действия. В эксперименте показано, что церебролизин обеспечивает защиту клеток от эксцитотоксического повреждения, повышает скорость утилизации глюкозы в мозге, способствует формированию новых синаптических связей, оказывает прямое позитивное воздействие на процессы памяти, обучения и внимания, двигательные функции. Все эти свойства определяют прямые показания к применению церебролизина у больных ХГ (по 25–30 мл внутривенно капельно на физиологическом растворе, на курс 15–20 инфузий), а также позволяют обсуждать целесообразность включения препарата в нейропротекторную превентивную схему лечения асимптомных носителей мутантного гена.

Список литературы

1. Иванова-Смоленская И.А. и др. // Наследственные болезни нервной системы / Под ред. Вельтищева Ю.Е., Темина П.А. М., 1998. С. 9.
2. Иллариошкин С.Н. Конформационные болезни мозга. М., 2003.
3. Иллариошкин С.Н. и др. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. М., 2002.
4. Ключников С.А. и др. // Экстрапиримидные болезни и возраст. Киев, 2004. С. 34.
5. Folstein S.E. Huntington's Disease: A Disorder of Families. Baltimore, 1989.
6. Harwood-Nash D.C. // Amer. J. Neuro-radiol. 1992. V. 13. P. 569.
7. Nance M.A. // Amer. J. Hum. Genet. 1996. V. 59. P. 1.
8. Penney J.B., Young A.B. // Parkinson's Disease and Movement Disorders / Ed. by Jankovic J., Tolosa E. Baltimore, 1998. P. 341.
9. Sherman M.Y., Goldberg A.L. // Neuron. 2001. V. 29. P. 15.
10. The Huntington's Disease Collaborative Research Group // Cell. 1993. V. 72. P. 971. ●

Книги Издательского дома "АТМОСФЕРА"

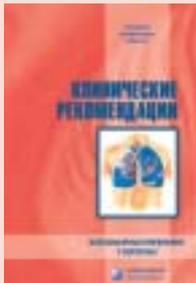
Очерки ангионеврологии / Под ред. З.А. Суслиной



Настоящее руководство подготовлено коллективом сотрудников Института неврологии РАМН – ведущих специалистов страны в области цереброваскулярных заболеваний. Представлено современное состояние ангионеврологии как самостоятельного раздела клинической неврологии и нейронаук, дана исчерпывающая информация о фундаментальных (патофизиология, патоморфология, молекулярная генетика) и клинических аспектах нарушений мозгового кровообращения, а также обобщен собственный многолетний опыт авторов по наиболее актуальным проблемам эпидемиологии, диагностики, лечения, реабилитации и профилактики сосудистых заболеваний головного мозга. Руководство подытоживает развитие ангионеврологии в XX столетии, представляет ее сегодняшний уровень и перспективы на ближайшие годы. Особое внимание уделено новейшим медицинским технологиям (нейро- и ангиовизуализация, гемореология, ангиохирургия и реабилитация, ДНК-диагностика и др.). 368 с., ил.

Для неврологов, кардиологов, нейрохирургов, реабилитологов, специалистов в области функциональной и лучевой диагностики, а также врачей других специальностей, интересующихся проблемами сосудистой патологии мозга.

Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых / Под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина, проф. А.И. Синопальникова



В настоящих клинических рекомендациях освещены вопросы определения, классификации, эпидемиологии, этиологии и патогенеза внебольничной пневмонии у взрослых. Детально представлены подходы к диагностике, дифференциальной диагностике и ведению пациентов с данным заболеванием. 200 с., ил.

Для пульмонологов, терапевтов, врачей общей практики.

Всю дополнительную информацию можно получить на сайте www.atmosphere-ph.ru