

Наследственные заболевания нервной системы

Наследственные болезни нервной системы делят:

- Болезни с преимущественным поражением нервно-мышечного синапса
- Болезни с преимущественным поражением пирамидной системы
- Болезни с преимущественным поражением экстрапирамидной системы
- Болезни с преимущественным поражением мозжечковой системы (наследственные атаксии)

Наследственные заболевания нервной системы делят:

- Болезни с преимущественным поражением нервно-мышечной системы:
- I. Прогрессирующие мышечные дистрофии
- II. Амиотрофии как результат поражения периферического двигательного нейрона
- Наследственно-семейные миотонии:
- Наследственные нервно-мышечные заболевания с пароксизмальными состояниями

Наследственные заболевания с преимущественным поражением нервно-мышечного синапса:

- Миастения
- Миастеноподобные синдромы

Миастения

- Наиболее распространенное среди известных синаптических заболеваний человека
- **Этиология:** неизвестна
- Описаны семейные случаи миастении, хотя наследственный характер миастении не установлен
- В большинстве случаев у больных находят опухоль или **гиперплазию вилочковой железы**

Патогенез

- уменьшение числа холинэргических рецепторов конечной пластинки
- недостаточная чувствительность холинэргических рецепторов к АХ
- нарушение синтеза АХ как результат дефекта активности фермента
- дефицит ацетилхолинэстеразы
- врожденная недостаточность вторичных синаптических щелей
- дефицит АХ-рецепторов
- аномалии кинетики АХ-рецепторов (то есть аномалии взаимодействия молекулы АХ и рецептора)

Клиника

За характером течения выделяют:

- прогрессирующая форма
- стационарная форма
- миастенические эпизоды

Клинические формы:

- глазная форма
- бульбарная
- скелетная
- генерализованная

Характерные особенности:

- асимметричность поражения
- динамичность симптомов (в утренние часы больному лучше, вечером птоз и двоение нарастают)
- офтальмоплегия
- слабость мимических мышц (амимия, гипомимия, поперечная улыбка, маскоподобное лицо, лагофтальм)
- слабость жевательных мышц – во время еды больные утомляются
- слабость мышц глотки, гортани, языка
- нарушение функции языка
- нарушение дыхания
- нарушения функции конечностей
- слабость мышц шеи (свисание головы)
- слабость мышц туловища
- рефлексы в норме или истощаются
- мышечные атрофии (мышц языка, шеи, проксимальных отделов рук)
- чувствительные нарушения не наблюдаются
- тазовых нарушений не бывает

Пробы на мышечную утомляемость

Для провокации птоза просят больного 30 сек смотреть либо вверх либо в сторону

- Дизартрию – читать текст
 - Слабость жевательных мышц – произвести около 100 жевательных движений в закрытом рту
 - Слабость мышц шеи – опустить голову и 1 минуту смотреть на свой пупок
 - Слабость плечевого пояса – вытянуть руки вперед или в стороны и держать так 3 минуты
 - Слабость ног – долго приседать. Феномен Уолкера: повторные сжимания и разгибания кисти вызывают слабость предплечий и даже усиление птоза
2. Прозериновая проба. Прозерин в дозе 1,5-3 мл 0,05 % вводят п/к. Через 20-40 мин – регресс всех симптомов. А через 2-3 часа – все возвращается на свои места. При глазной форме проба малоинформативна

Диагностика

- **ЭМГ** – миастеническая реакция, миастеническое истощение (прогрессирующее снижение амплитуды М-ответов больше, чем на 10-15 %. Проба (+) у 85 % больных скелетной формой и у 10 % с глазной формой)
- **Биопсия мышц** - не имеет существенного диагностического значения. Находят атрофию мышечных волокон II типа, признаки денервации
- **КТ переднего средостения** для исключения тимомы. Точность этого метода в диагностике тимомы составляет 96 %. Тимома есть у 10-15 % больных с миастенией.
- У большинства больных (90 %) с миастенией можно найти антитела к ацетилхолиновым рецепторам

Лечение

- Антихолинэстеразные препараты:
- калимин 30 мг трижды в день, постепенно можно дозу увеличивать до 60-120 мг (принимать во время еды). Эффект наступает через 10-30 мин, достигает максимума через 2 часа и длится еще 2 часа. Всего действие калимина может длиться до 6-8 часов.
- прозерин по 0,5-1,5 мг п/к (его действие кратковременно – 2-3 часа)
- оксазил - по 5 мг per oss. Действие длится 4-8 часов на скелетные мышцы.
- Препараты К 3-4 г в сутки.

Лечение

- Кортикостероиды. Доза: стартовая 15-20 мг/сутки, увеличивая дозу на 5 мг каждые 2-3 дня до 50-60 мг/сут. После стабилизации состояния дозу можна уменьшать на 10 мг каждый месяц до 20-30 мг, а затем темп снижения дозы уменьшают (2,5–5 мг каждые 1-2 месяца). Поддерживающая доза 5-20 мг через день принимается в течении многих лет. Другая схема больших доз: сразу дать дозу 1-1,5 мг/кг веса для достижения эффекта (ч-з день), а затем уменьшать по ½ табл. до поддерживающей дозы.
- Анаболические гормоны - ретаболил 50 мг 1 раз на 3 дня 5-6 инъекций.

Лечение

- Иммуносупрессоры (азатиоприн) назначают при генерализованной и бульбарной формах от 50 мг/сутки до 150-200 мг/сутки. Клинически эффект наступает через 1,5-3 мес от начала лечения и достигает максимума до 1 года.
- Плазмаферез - при остром прогрессирующем течении
- Лучевая терапия тимуса - Показана больным преклонного возраста, перед операцией и после не полной тимэктомии.
- Препараты, что улучшают обменные процессы: глутаминовая кислота, метионин, вит. Е, В.

При миастеническом кризе:

- плазмаферез (заменяют 2-3 л плазмы 3-ды за неделю). Побочные эффекты: гипоальбуминэмия, гипотензия, нарушения гемостаза
- внутривенное введение иммуноглобулина (2 г/кг веса 2-5 дней)
- кортикостероиды (преднизолон в дозе 100 мг)
- в/в прозерин 1-2 мл на 20 мл 40% р-ра глюкозы
- ИВЛ, вдыхание кислорода, антибиотики
- при возбуждении галоперидол 1 мл 0,5 % р-ра в/в или в/м

Холинэргический криз

- Клинические признаки - фасцикуляции, судороги, брадикардия, слюнотечение, гипергидроз, боль в животе.

Лечение:

- атропин 1 мл 0,1 % р-ра п/к или в/в
- дипироксим 1 мл 15 % р-ра в/м 1 раз в сутки

Противопоказаны при миастении

- миорелаксанты
- транквилизаторы
- антиаритмические
- антибиотики – аминогликозиды
- морфин
- барбитураты

Наследственные болезни с преимущественным поражением пирамидной системы:

- Спастическая параплегия Штрюмпеля
- Семейный спастический паралич с амиотрофией, олигофренией и дегенерацией сетчатки (описан Келлином)
- Семейный спастический паралич с ихтиозом и олигофренией (описан С'егреном и Ларссоном)

Спаستическая параплегия Штрюмпеля

обусловлена дегенерацией пирамидных путей, тонких пучков и мозжечковых связей.

Тип наследования: частая форма – рецессивный, редкая – доминантный

Клиника

- Начальные признаки в возрасте 10-15 лет
- Нижняя спастическая параплегия с резким повышением тонуса, повышением сухожильных рефлексов, патологическими рефлексами, клонусами стоп и коленных чашечек
- Варусная установка стоп
- Симметричное поражение ног

Характерные признаки:

- Преобладание спастики над парезом
- Сохранение кожных рефлексов
- Отсутствие нарушения функции тазовых органов





Наследственные болезни с преобладающим поражением экстрапирамидной системы:

- Гепато-церебральная дегенерация (болезнь Вестфаля-Вильсона-Коновалова)
- Торзионная дистония
- Двойной атетоз
- Хорея Гентингтона
- Болезнь Паркинсона (дрожательный паралич)
- Миоклонус-эпилепсия (описана Унферрихтом и Лундборгом)
- Генерализированный тик Туретта
- Наследственное дрожание (тремор Минора)
- Судорога Рюльфа
- Пальцебро-мандибулярная синкинезия Гунна

Паркинсонизм

Это хронический прогрессирующий нейродегенеративный синдром, который характеризуется двигательными нарушениями вследствие поражения экстрапирамидной системы

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое прогрессирующее дегенеративное заболевание ЦНС, что клинически проявляется нарушением произвольных движений

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ПАРКИНСОНИЗМА

Первичный паркинсонизм

- болезнь Паркинсона
- юношеский паркинсонизм

Вторичный (симптоматический паркинсонизм)

- сосудистый паркинсонизм
- медикаментозный (резерпин, антидепрессанты, бутифероны, антипсихотики, фенотиазины)
- токсическая энцефалопатия (отравление марганцем, ртутью, оксидом углерода)
- постэнцефалитический паркинсонизм
- метаболические энцефалопатии (печеночная недостаточность, гипотиреоз)
- Опухоли, гидроцефалия

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ПАРКИНСОНИЗМА

Паркинсонизм при других наследственных заболеваниях ЦНС

- **спорадические заболевания** (мультисистемная атрофия, прогрессирующий надядерный паралич, болезнь Альцгеймера, болезнь Крейцфельда-Якоба)
- **Наследственные заболевания** (болезнь Гентингтона, спино-церебеллярная дегенерация, гепато-лентикулярная дегенерация)

Основные симптомы паркинсонизма

I. Гипокинезия

- маскоподобное лицо, редкое мигание
- дисфагия
- микрография
- нарушения речи (монотонная, медленная)
- медленная походка (пропульсии)

II. Ригидность мышц

- феномен „зубчастого колеса”
- увеличение ригидности в момент движения
- поза „просителя” (ригидность в згибателях туловища)

III. Постуральные нарушения

- паркинсоническая „кисть”
- феномен „замирания” при ходьбе
- шаркающая походка

IV. Тремор покоя

- уни- или билатеральный непроизвольный тремор, который проявляется в покое и меньше выражен во время движения
- движения большого и указательного пальцев по типу „счета монет”, „катания пилюль”

Клинические формы

- дрожательная
- ригидная
- смешанная

Степени тяжести (по Петелину)

- I - незначительное снижение активности, что не отражается на трудоспособности и выполнении профессиональных обязанностей
- II – значительное снижение профессиональной и бытовой активности
- III – потеря возможности к самообслуживанию

Особенности дебюта

- начало с дрожания (у 2/3 больных)
- начало с изолированного акинетико-гипертонического синдрома (потеря синхронности движений рук во время ходьбы, микрография, нарушение коротких и быстрых движений рукой (чистка зубов, взбивание омлета), утомляемость при ходьбе (ощущение, будто одна нога «волочится»)
- обманчивое начало
- с нарушений ходьбы (у больных с множественными очагами ишемии, при наличии пирамидных симптомов, при гидроцефалии (пациенты ходят малыми шагами с тенденцией к ретропульсии)
- с депрессии
- с боли (неврологические проявления остеохондроза, ревматизма)
- начало с ухудшения общего состояния, как проявление астении и утомляемости

Стратегия лечения Болезни Паркинсона

- защита дофаминсинтезирующих нейронов нейропротекторами и нейротрофогенами
- активация соответствующих процессов в дофаминергических нейронах путем улучшения их трофики
- активация дофаминовой трансмиссии на синаптическом уровне
- коррекция реаптейка (возвратного захвата) и катаболизма дофамина
- уменьшение дефицита дофамина (заместительная терапия)
- торможение патогенетического механизма — генератора патологически повышенного возбуждения в стриатум

Лечение:

- заместительная терапия леводопасодержащими препаратами (леводопа и ингибиторы ДДК: синемет, наком, мадопар, левокарбидопа)
- агонисты дофаминовых рецепторов:
 - эрголинового ряда (бромкриптин, роналин, парлодел)
 - неэрголинового ряда (проноран, мирапекс, ропинирол)
- селективные ингибиторы MAO-B (селегелин, юмекс, сеган, когнитив)
- ингибиторы КОМТ (комтан)
- антагонисты NMDA-рецепторов (амантадин, ПК-мерц, неомидантан)
- блокаторы холиновых рецепторов (паркопан, артан, циклодол, акинетон)

Лечение:

Принципы базовой терапии:

- Ноотропы
- Циннаризин
- Кавинтон
- адекватный подбор индивидуальных противопаркинсонических препаратов

Хирургическое лечение:

- стереотаксические операции
- глубокая электростимуляция отдельных мозговых структур
- метод вибора при неэффективности консервативной терапии





Гепатоцеребральная дистрофия (ГЦД)

(болезнь Вестфаля-Вильсона-Коновалова) – одна из наиболее изученных наследственных форм экстрапирамидных заболеваний, связана с нарушением обмена церулоплазмينا – белка плазмы крови, что содержит медь, и синтезируется в печени.

Морфологически выявлено отложение меди в подкорковых ганглиях (п .Lenticularis), коре полушарий головного мозга, мозжечке, а также в печени, селезенке, радужке и хрусталике. В пораженных органах развиваются очаги размягчения и склерозирования

- Тип наследования: аутосомно-рецессивный, встречается одинаково часто у мужчин и женщин

Клиника

- первые проявления болезни проявляются в детском или юношеском возрасте
- постепенное нарастание ригидности мышц
- разнообразные гиперкинезы (хореиформные, торзионно-дистонические, атетоидные)
- изменения психики
- могут наблюдаться судорожные приступы
- увеличение печени
- кольцо Кайзера-Флейшера (золотисто-зеленого или зеленовато-коричневого цвета) на радужке

Неврологические формы заболевания:

По классификации Коновалова Н.В.

- ригидно-аритмокинетическая
- дрожательно-ригидная
- дрожательная
- экстрапирамидно-корковая

Диагноз. Опорными пунктами для постановки диагноза являются:

тщательное изучение родословной

наличие типичных симптомов:

- кольцо Кайзера-Флейшера
- поражение печени
- пониженное содержание церулоплазмина в крови
- повышенное содержание меди в моче (гиперкупрурия)

Торсионная дистония

(деформирующая мышечная дистония)

- Патоморфологически в основе дегенеративные изменения в подкорковых ганглиях, субталамических ядрах и зубчатом ядре мозжечка, нарушение синтеза и обмена медиаторов в базальных ганглиях

Тип наследования:

- гиперкинетическая форма торсионной дистонии аутосомно-доминантный тип (хромосома 9)
- ригидная форма – аутосомно-рецессивный тип (хромосома 14)

Клиника

- начало в молодом возрасте
- постоянно прогрессирует
- гиперкинезы, которые возникают при любой попытке движения или изменения положения туловища
- гиперкинезы мышц туловища и мышц конечностей, которые принимают неприродные позы
- гиперкинез мышц шеи - спастическая кривошея, что очень часто есть первым симптомом болезни
- интеллект как правило не страдает
- локальные гиперкинезы – спастическая кривошея и пишущий спазм

Диагностика. Анализ родословной больного и оценка динамики патологического процесса.

Спастическая кривошея





Хорея Гентингтона

- одно из тяжелейших и постоянно прогрессирующих наследственных заболеваний нервной системы, обусловленной системной дегенерацией экстрапирамидных двигательных структур и коры головного мозга.
- Тип наследования: аутосомно-доминантный с высокой пенетрантностью мутантного гена (хромосома 4)

Клиника

- начало в зрелом возрасте и очень редко у детей
- одинаково часто болеют мужчины и женщины

Симптомы классической формы:

- хореиформные гиперкинезы
- экстрапирамидная ригидность
- постоянно нарастающая деменция

Редкие варианты:

- акинетико-ригидный синдром
- экстрапирамидная обездвиженность у детей
- эпилептиформные приступы
- миоклонии



Наследственные болезни с преобладанием поражения мозжечковой системы (наследственные атаксии):

- Спинальная атаксия Фридрайха
- наследственная мозжечковая атаксия Пьера Мари
- Разные клинические формы оливо-понтocereбеллярной дегенерации
- Болезнь Рефсума
- Болезнь Руси-Левина
- Болезнь Маринеску-Шагрена
- Болезнь Лихтенштейна- Кнорра

Спинальная атаксия Фридрейха

- дегенерация спинного мозга, дегенеративно-дистрофические изменения в задних и боковых канатиках
- Тип наследования: аутосомно-рецессивный (хромосома 9)

Клиника

- начало в 10-12 летнем возрасте
- медленно прогрессирует
- сенситивно-мозжечковая атаксия (нистагм, табетично-мозжечковая походка, скандированная речь, атаксия туловища и верхних конечностей)
- гипотония мышц и арефлексия
- вначале заболевания выпадает вибрационное и глубокое мышечно-суставное чувство на нижних конечностях по проводниковому типу
- аномалии развития костей „дизрафический статус“: кифосколиоз, стопа Фридрейха
- признаки кардиомиопатии
- характерно снижение интеллекта
- на поздних стадиях заболевания присоединяются признаки поражения пирамидных путей

Атаксия Фридрейха
Pes cavus



Наследственная мозжечковая атаксия Пьера Мари

- начало болезни на 3-4 десятилетия жизни
- постоянно прогрессирующее течение
- мозжечковая атаксия
- дизартрия
- гиперрефлексия, спастическая гипертония мышц в ногах, патологические рефлексы
- атрофия зрительных нервов, дегенерация сетчатки и глазодвигательные нарушения
- изменения психики (снижение интеллекта, памяти и нарушения в эмоционально-волевой сфере)
- Тип наследования: аутосомно-доминантный

Оливопонтocereбеллярная дегенерация

- группа заболеваний, которые характеризуются большой клинической и генетической гетерогенностью.
- они связаны с системным поражением нейронов:
 - коры мозжечка
 - ядер моста мозга
 - нижних олив
 - клеток передних рогов спинного мозга
 - базальных ганглиев

Тип наследования: аутосомно-доминантный с неполным проявлением, есть указания на рецессивный тип наследования

Наследственные болезни с преимущественным поражением нервно-мышечной системы:

- I. Прогрессирующие мышечные дистрофии:
 - Детская псевдогипертрофическая мышечная дистрофия Дюшенна
 - Позняя псевдо-гипертрофическая мышечная дистрофия Беккера
 - Миодистрофия Эмери- Дрейфуса
 - Семейная висцеральная миопатия
 - Плече-лопатково-лицевая форма Ландузи-Дежерина
 - Лопатково-перонеальная форма Давиденкова
 - Ювенильная мышечная дистрофия Эрба
 - Офтальмоплегическая миопатия
 - Дистальная миопатия Валендера
 - Врожденные непрогрессирующие формы миопатии







II. Амиотрофии как результат поражения периферического двигательного нейрона:

- Детская спинальная амиотрофия Верднига-Гоффмана
- Юношеская проксимальная амиотрофия Кугельберга-Веландера
- Поздняя спинальная и бульбарная амиотрофия Кеннеди
- Невральная амиотрофия Шарко-Мари-Тутта
- Гипертрофический неврит Дежерина-Сотта









Наследственно семейные МИОТОНИИ:

- Миотония Томсена
- Атоничная миотония (миотоническая дистрофия)
- Парामीотония Эйленбурга
- Синдром Шварта-Джампела (хондродистрофическая миотония)





Наследственные нервно-мышечные заболевания с пароксизмальными состояниями:

- Пароксизмальная семейная миоплегия
- Эпизодическая наследственная адинамия Гамсторп
- Болезнь Мак-Ардла
- Эпизодическая миотоническая адинамия Беккера