

- Тема: Семейная атаксия Фридрейха. Гепато-церебральная дистрофия. Лабораторные и инструментальные методы диагностики. Принципы лечения.

- Выполнила: Жанысова Н.С.
 - Проверила: Каймак Т.В.

- *Атаксия Фридрейха* – аутосомно-рецессивная патология, когда заболевший ребенок рождается у визуально здоровой пары, но кто-нибудь из родителей является владельцем болезнетворного гена. Болезнь выражается в поражении нервных клеток – преимущественным повреждением пучков Голля, пирамидных путей, корешков и периферических нервных волокон, нейронов мозжечка, головного мозга. Одновременно могут поражаться и другие органы: в процесс вовлекаются клеточные структуры сердечной мышцы, поджелудочная железа, сетчатка глаза и костно-мышечная система.

Код по МКБ-10

G11 Наследственная атаксия

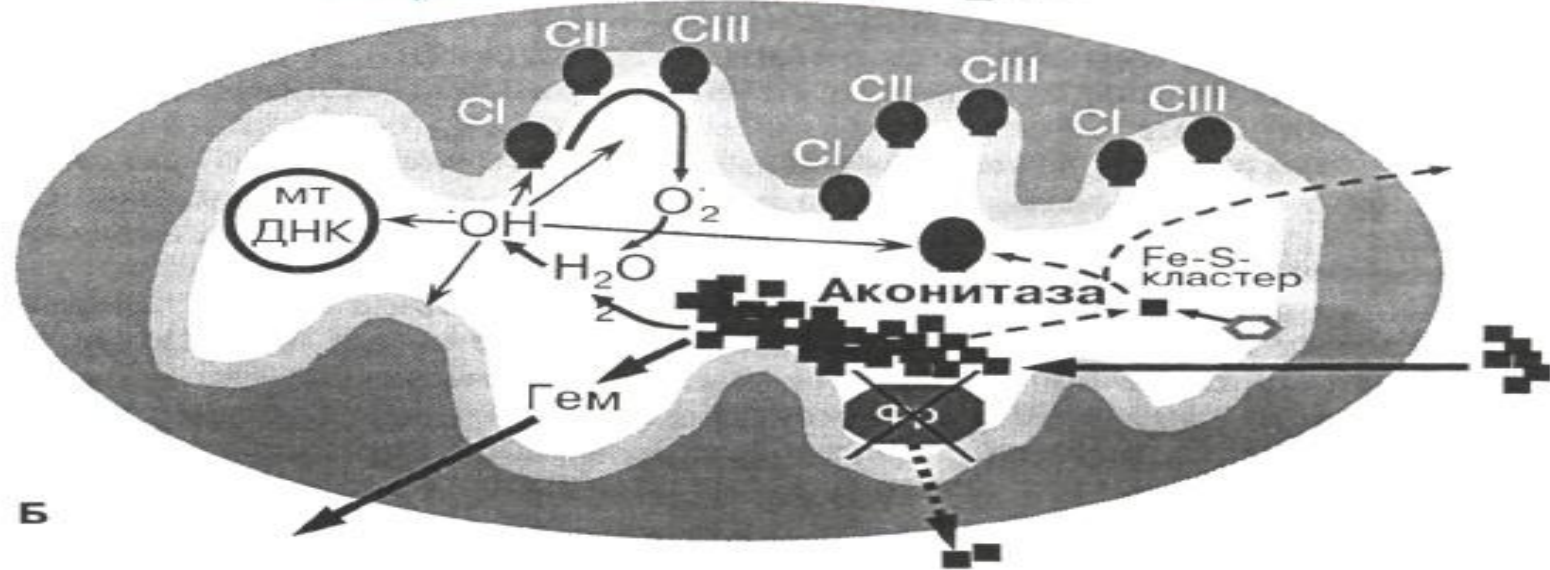
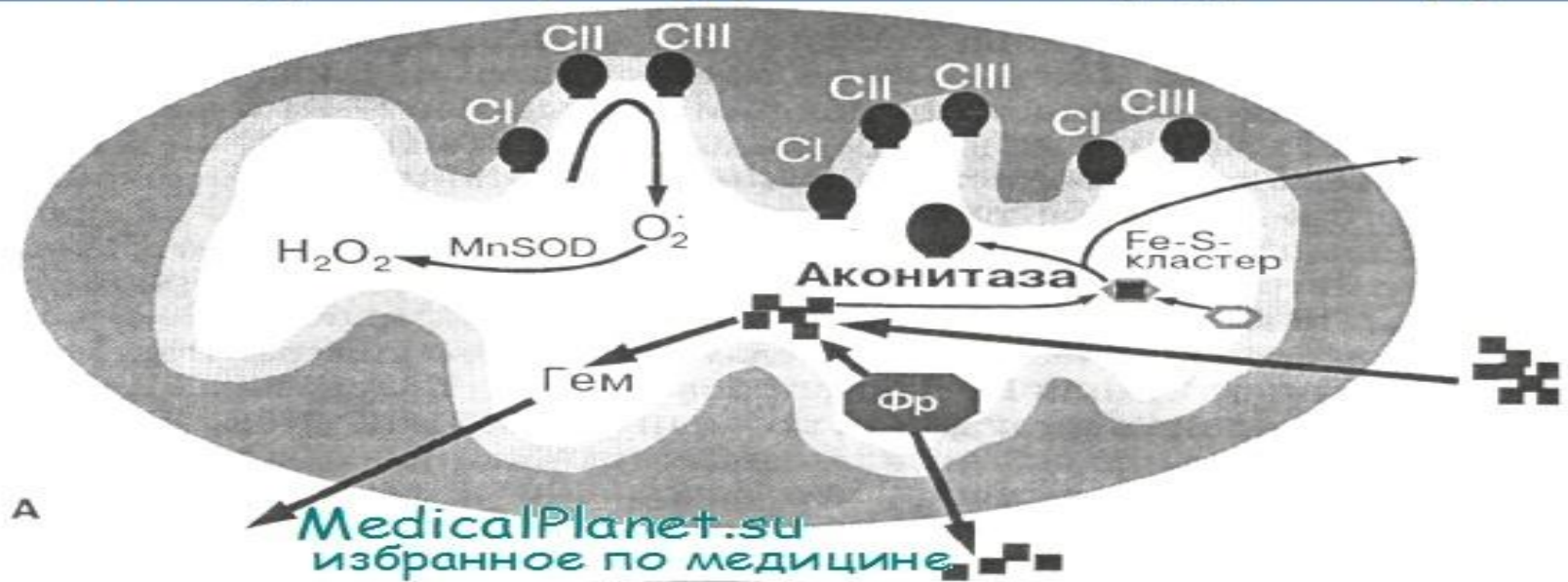
- По информации всемирной медицинской статистики, атаксия Фридрейха является наиболее часто встречающимся вариантом атаксии. Таким заболеванием страдает в среднем 5-7 пациентов на 100 000 человек, а носителем генного расстройства является один человек среди 120.
- Заболеванию подвержены как мужчины, так и женщины. Однако болезнь не затрагивает лиц азиатской и негроидной расы.

- ***Причины атаксии Фридрейха***

АФ-развивается в связи с дефицитом или нарушением структуры белка фратаксина, продуцируемого внутриклеточно в цитоплазме. Мутация проходит **в длинном плече 9-й хромосомы**. Функцией белка является перенос железа из энергетических органоидов клетки – митохондрий. Железонакопительная способность митохондрий обусловлена активными процессами окисления в них. При повышении концентрации железа в митохондриях больше чем в десятикратном размере количество общего внутриклеточного железа не превышает пределов нормы, а количество цитоплазматического железа понижается. В свою очередь, это провоцирует стимуляцию генных структур, которые кодируют энзимы, переносящие железо – это феррооксидаза и пермеаза. В результате ещё более заметно нарушается баланс железа внутри клеток.

Повышенное количество железа внутри митохондрий вызывает повышение численности агрессивных окислителей – свободных радикалов, повреждающие жизненно важные структуры (в данном случае, клетки).

Митохондрии в норме (А) и атаксии Фридрейха (Б)



- — железо
- Фр — фратаксин
- CI, CII, CIII — комплексы дыхательной цепи митохондрий
- мтДНК — митохондриальная ДНК
- MnSOD — Mn-зависимая супероксиддистмутаза

Диагностика

Симптомы атаксии Фридрейха

- Клиническая симптоматика более четко **выражена у людей в возрасте 13-20 лет.** Клиническая картина выражена комбинированием экстраневральных и неврологических симптомов.
- **Среди неврологических симптомов отмечают:**
 - Расстройство речевого аппарата, дизартрия (может происходить не во всех случаях).
 - Угнетение коленных и ахилловых рефлексов (в некоторых случаях появляются задолго до развития других симптомов болезни).
 - Расстройство вибрационной и суставно-мышечной чувствительности.

- Ощущение неуверенности и неловкости во время ходьбы (чаще всего является одним из самых первых признаков), которые становятся сильнее, когда человек находится в темном помещении. Отмечается пошатывание, пациент нередко спотыкается, могут происходить немотивированные падения. Отмечается невозможность повторить коленно-пяточную пробу, неустойчивость в позе Ромберга. Через время начинается дезориентация в руках, может меняться почерк, ноги начинают быстро уставать. Наблюдается тремор при вытянутых руках, проведение пальценосовой пробы невозможно (человек все время промахивается).
- Происходит полное исчезновение или нарушение надкостничных и сухожильных рефлексов (отмечается уже на ранних сроках клинической картины, считается довольно важным звеном в диагностике).
- Сенситивная и мозжечковая атаксия.
- Гипотония
- Нистагм

Экстраневральными признаками являются:

Сердце:Нарастающая дилатационная или гипертрофическая кардиомиопатия.Зачастую именно кардиомиопатия, как сопутствующая патология, является причиной смертельного исхода во время атаксии Фридрейха.

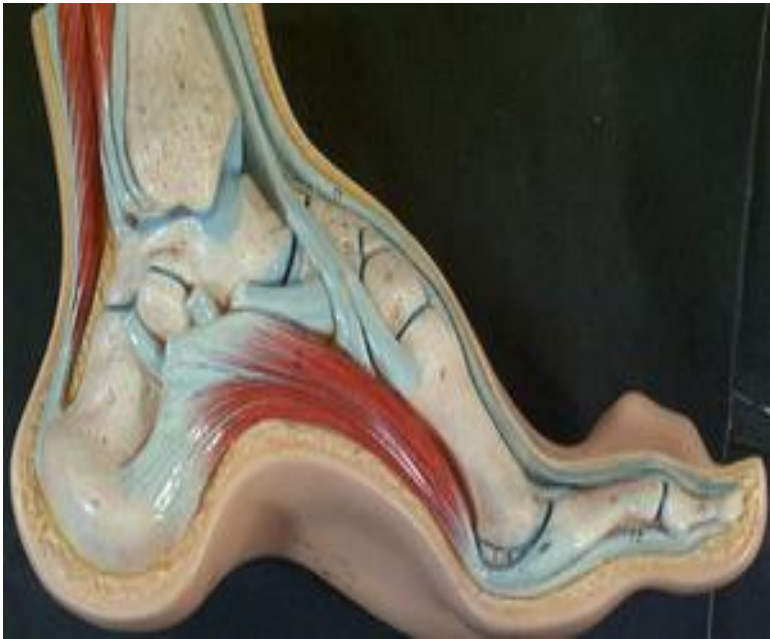
Скелетные патологии:Стопа Фридрейха (пальцы ног согнуты в дистальных и переразгибаются в основных фалангах, свод стопы высоко вогнут);

- выраженный сколиоз;
- деформированы пальцы нижних и верхних конечностей;
- кифосколиоз.

Нарушение эндокринной системы:

- диабет;
- дисфункция яичников;
- гипогонадизм;
- инфантилизм.





- *Лабораторные обследования*— обследование крови на определение толерантности к глюкозе. Данный анализ выполняется как возможность подтверждения или исключения какого-либо из сопутствующих заболеваний, например, диабет. Производится рентгеноскопическое исследование позвоночника, а также лабораторный анализ на обследование гормонов.
- *ЭКГ* является одним из необходимых способов диагностирования атаксии Фридрейха. Диагноз подтверждают выявленные патологии межжелудочковой перегородки и аритмия сердца. Сложность диагностики состоит в том, что признаки поражения сердечнососудистой системы могут проявиться намного раньше неврологических. Зачастую больные становятся с диагнозом «ревмокардит» на учет к кардиологу.
- Также выполняется *ДНК-анализ* ворсинок хориона. В некоторых случаях для определения этой болезни берется амниотическая жидкость у плода.

КТ-главным диагностическим способом всех атаксий . Но в этом случае она не сильно эффективна, поскольку многие изменения в головном мозге при атаксии Фридрейха проявляются лишь на поздних этапах. Это обусловлено спинальной локализацией патологии.

Ранние этапы болезни незаметны при КТ. Очень часто на поздних этапах можно диагностировать лишь незначительные атрофии полушарий и мозжечка, небольшое расширение субарахноидального пространства, боковых желудочков, мозговых цистерн.

МРТ на ранних этапах можно определить атрофию в спинном мозге, при этом дополнительно обследуются поперечные размеры спинного мозга, так как при атаксии Фридрейха эти показатели меньше нормы. Также видна неявно **выраженная атрофия продолговатого мозга**, мозжечка и моста.

При помощи электрофизиологического обследования определяется уровень нарушения чувствительности нервных окончаний конечностей. При атаксии Фридрейха полностью отсутствует или существенно снижена потенциальная амплитуда действия чувствительности нервных окончаний конечностей.

- транскраниальная магнитная стимуляция;
- электронейрография;
- электромиография.

Лечение

- Из-за генетической природы заболевания все методы лечения сводятся к задерживанию прогресса заболевания, что позволяет длительное время избегать осложнений и сохранять активный образ жизни.
- Для лечения АФ применяют медикаментозных средств направленных на коррекцию митохондриальных нарушений:

□ коэнзим Q-10-1 капс. 0,5г 30-60 мг/кг ,детям 4-5 мг/кг в сут в 2 приема.

□ янтарная кислота -0,1 г детям 8-10 мг/кг в сут в течение 2 мес.

антиоксиданты – витамин Е (старше 14 лет) капсулы 100 мг - по 2-4 капс./сут; капсулы 200 мг - по 1-2 капс./сут; капсулы 400 мг - по 1 капс./сут. и А- до 1 года — 1650 МЕ (0,5 мг), от 1 года до 6 лет — 3300 МЕ (1 мг), от 7 лет и старше — 5000 МЕ (1,5 мг), с этой же целью (а также с общеукрепляющей) используют поливитамины;

- Актовегин, ампулы по 80 мг, 2 мл
- Пирацетам, ампулы по 5 мл, 20%
- Прозерин, ампулы 0,05% 1 мл 01,-1мл/кг
- Прозерин, таблетки 0,015
- Фолиевая кислота, таблетки 0,001 г по 0,25-0,50 мкг

Атаксия Фридрейха характеризуется неуклонным прогрессирующим течением, которое рано или поздно приводит к летальному исходу. Смерть наступает вследствие сердечной или дыхательной недостаточности. По статистике до 35 лет не доживает.

МКБ: Нарушения обмена меди (E83.0)

Гепатоцеребральная дистрофия (болезнь Вильсона — Коновалова) — наследственное прогрессирующее заболевание, характеризующееся сочетанным поражением печени и головного мозга. Передается по аутосомно-рецессивному типу. Ген АТР7В картирован на длинном плече 13 хромосомы (13q14.3-q21.1). Основная роль в патогенезе гепатоцеребральной дистрофии принадлежит наследственно обусловленному нарушению обмена, для которого характерно снижение концентрации церулоплазмينا (медной оксидазы, связывающей медь в сыворотке крови), содержания общей меди в сыворотке, увеличение экскреции меди с мочой (гиперкупрурия), повышение содержания меди в ткани печени. В результате нарушения обмена медь в избыточном количестве откладывается, в первую очередь, в печени и головном мозге, а также по краю роговицы глаза (кольцо Кайзера — Флейшера).

- **Формы болезни Вильсона [3]:**
 - Бессимптомная форма;
 - Печеночная форма;
 - Церебральная форма;
 - Смешанная форма.
- В зависимости от вовлечения в патологический процесс печени и центральной нервной системы и характера экстрапирамидной симптоматики, *распознают 5 форм гепато-церебральной дистрофии [11]:*
 - **Брюшная (абдоминальная) форма** – манифестирует в возрасте от 5 до 17 лет и характеризуется различными вариантами поражения печени, нередко принимающими злокачественное «галопирующее» течение, приводящее к смерти раньше появления симптомов со стороны нервной системы. Её продолжительность от нескольких месяцев до 3-5 лет.
 - **Ригидно-аритмогиперкинетическая, или ранняя форма** отличается быстрым течением; начинается также в детском возрасте. В клинической картине преобладают мышечная ригидность, приводящая к контрактурам, бедность и замедленность движений, хореоатетойдные или торсионные насильственные движения. Характерны дизартрия и дисфагия, судорожный смех и плач, аффективные расстройства и умеренное снижение интеллекта. Заболевание длится 2-3 года, заканчивается летально.
 -

- **Дрожательно-ригидная форма** встречается чаще других; начинается в юношеском возрасте, протекает медленнее, порой с ремиссиями и внезапными ухудшениями, сопровождающимися субфебрильной температурой; характеризуется одновременным развитием тяжёлой ригидности и дрожания, дрожание очень ритмичное (2-8 дрожаний в секунду), резко усиливается при статическом напряжении мышц, движениях и волнении, в покое и во сне исчезает. Иногда обнаруживаются атетоидные хореоформные насильственные движения; наблюдаются также дисфагия и дизартрия. Средняя продолжительность жизни около шести лет.
 - **Дрожательная форма** начинается в возрасте 20-30 лет, протекает довольно медленно (10-15 лет и больше); дрожание резко преобладает, ригидность появляется лишь в конце болезни, а порой наблюдается гипотония мышц; отмечается амимия, медленная монотонная речь, тяжёлые изменения психики, часты аффективные вспышки. Наблюдаются эпилептиформные припадки.
 - **Экстрапирамидно-корковая форма** встречается реже других форм. Типичные для гепатоцеребральной дистрофии нарушения в дальнейшем осложняются апоплектиформно развивающимися пирамидными парезами, эпилептиформными припадками и тяжёлым слабоумием (обнаруживаются обширные размягчения в коре больших полушарий). Длится 6-8 лет, заканчивается летально.

Проявления болезни Вильсона-Коновалова

Симптомы

Поражение печени

Бессимптомная гепатомегалия

Изолированная спленомегалия

Стеатогепатит

Острый (фульминантный) гепатит

Аутоиммуноподобный гепатит

Цирроз печени

Поражение ЦНС

Двигательные нарушения (тремор, непроизвольные движения)

Слюнотечение, дизартрия

Ригидная дистония

Псевдобульбарный синдром

Вегетососудистая дистония

Мигреноподобные головные боли

Бессоница

Дистонические атаки

Психиатрические
симптомы

Депрессия

Невротическое поведение

Изменения личности

Психоз

Другие системы

Офтальмология: кольца Кайзера-Флейшера, «медная» катаракта

Гемолитическая анемия

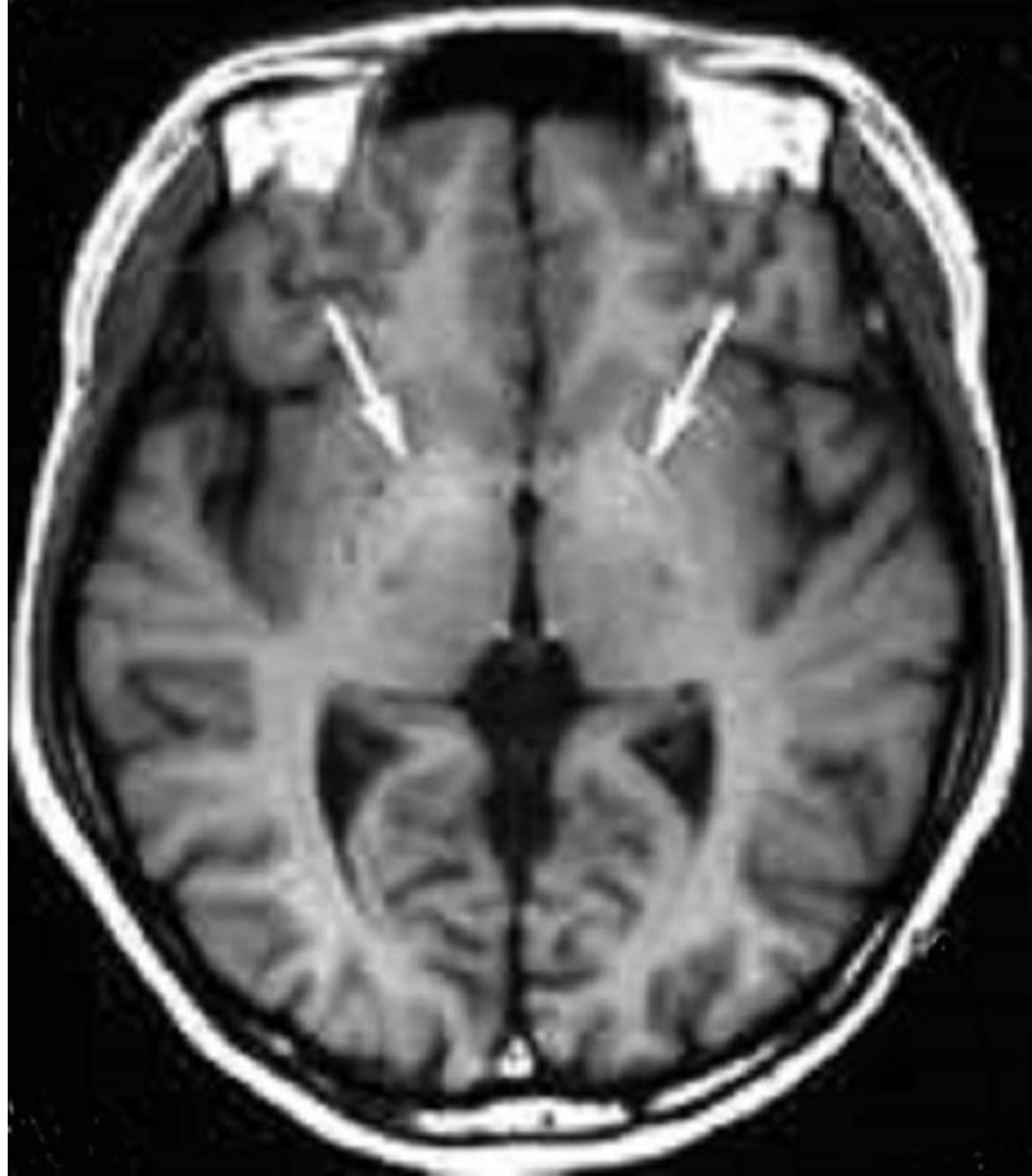
Патология почек: аминокацидурия, нефролитиаз

Патология скелета: ранний остеопороз, артрит

Поражение сердца: кардиомиопатия, нарушения ритма

Панкреатит, желчекаменная болезнь

Гипопаратиреодизм, гигантизм



Лабораторные исследования

- **общий анализ крови:** лейкопения, нормохромная анемия, тромбоцитопения, ретикулоцитоз, ускоренная СОЭ.
- **общий анализ мочи:** при поражении почек можно обнаружить микрогематурию, незначительную протеинурию, гиперкальциурию.
- **суточная экскреция мочи:** гиперкупренилурия, признаки развившейся тубулопатии с признаками: глюкозурией, аминокацидурией, фосфатурией, уратурией, протеинурией.
- **биохимический анализ крови:** снижение церулоплазмينا и общей меди, увеличение уровней свободной меди (таблица 1), аминотрансфераз (в 1,5-50 раз); билирубин повышен более чем в 2 раза, преимущественно за счет прямой фракции; уровень щелочной фосфатазы обычно повышен; может быть повышена активность гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП); гипоальбуминемия.
- **коагулограмма:** снижение протромбинового индекса, гипофибриногенемия, снижение тромбинового времени.
- **пеницилламиновый тест:** необходимо исследовать мочу, собранную сразу после приема 500 мг пеницилламина и через 12 часов. У пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова суточная экскреция меди будет повышаться до более 1500 мкг/дл/сут (норма <50мкг/сут). У здоровых людей значительного увеличения экскреции меди с мочой не наблюдается.
- **Инструментальные исследования [1-6]:**
 - **УЗИ печени и селезенки:** позволяют выявить увеличение печени и реже селезенки, признаки портальной гипертензии и цирроза печени [5].
 - **МРТ головного мозга:** более информативно в диагностике, чем КТ головного мозга. Характерны билатеральные очаги пониженной плотности 3-15 мм в диаметре в области базальных ганглиев (хвостатое ядро, скорлупа и бледный шар), в таламусе, в области зубчатых ядер и коры мозжечка - симптом «морды гигантской панды» [19]. По мере прогрессирования процесса выявляются признаки диффузного атрофического процесса головного мозга с равномерным расширением субарахноидальных пространств и желудочковой системы [
- **Пункционная биопсия печени:** 1. для морфологического исследования биоптата печени, где выявляются дистрофические изменения клеток, некрозы, слабую воспалительную инфильтрацию и фиброз различной степени выраженности
- .

Лабораторные исследования

Показатель	Норма	Глд
Церулоплазмин, мг/дл	17–40	< 17
Общая медь в сыворотке крови, мкмоль/л	12–32	< 12
Свободная медь в сыворотке крови, мкг/дл	5–12	> 50
Суточная экскреция меди с мочой, мкг/сут	< 50	> 100–1000
Суточная экскреция меди с мочой в пробе с Д-пеницилламином, мкг/сут	600–800	1000–3000
Количественное содержание меди в печени, мкг/г	15–55	> 250

Лейпцигские балльные критерии диагностики болезни Вильсона [11]

Родственники по прямой линии вновь выя

Типичные клинические симптомы и признаки

Другие тесты

Кольцо Кайзера-Флейшнера:		Печеночная медь (при отсутствии холестаза)	
Присутствует	2	>5х верхней границы нормы (>4мкМ/г)	2
Отсутствует	0	0,8-4мкМ/г	1
		Норма (<0,8мкМ/г)	-1
		Роданин-позитивные гранулы при невозможности количественного определения меди в печени	1
Неврологическая симптоматика или типичные изменения на МРТ головного мозга:		Медь в моче (в отсутствии острого гепатита)	
Тяжелая	2	Норма	0
Средняя	1	1-2х верхней границы нормы	1
Отсутствует	0	>2х верхней границы нормы	2
		Норма, но увеличение >5х верхней границы нормы после пеницилламина	2
Церулоплазмин сыворотки		Анализ мутаций	
Норма (>0,2г/л)	0	Обе хромосомы	4
0,1-0,2 г/л	1	На одной хромосоме	1
<0,1г/л	2	Не выявлено мутаций	0
Кумбс-негативная гемолитическая анемия			
Присутствует	1		
Отсутствует	0		

Интерпретация результата

4 и более

Диагноз установлен

3

Диагноз возможен, необходимы дальнейшие исследования

2 и менее

Диагноз маловероятен

- **Немедикаментозное лечение [9]:**

- полупостельный режим – при высокой активности и декомпенсации цирроза;
- диета, направленная на уменьшение поступления меди в организм - ограничиваются продукты с высоким содержанием меди (печень, креветки, орехи, шоколад, грибы), таблица 6. Диетическое всасывание меди должно быть менее чем 1,0 мг в день [9]. Запрещается использовать медную посуду для приготовления пищи и еды. Необходимо избегать витаминные и минеральные препараты, содержащие медь.
- питание по возрасту, при печеночной форме - диета №5 по Певзнеру, при наличии отеков или асцита - ограничение поваренной соли и жидкости с оценкой баланса жидкости.

- **Медикаментозное лечение [10,11]:**

Современная патогенетическая терапия ГЛД основана на использовании медьэлиминирующих препаратов, главным образом Д-пеницилламина, триентина и солей цинка. Д-пеницилламин и триентин – хелатные комплексоны, образующие с медью прочные соединения, которые легко выводятся из организма с мочой. Препаратом выбора при ГЛД является Д-пеницилламин. Лечение начинают с небольшой дозы с постепенным увеличением ее до терапевтической, под контролем выделения меди с мочой. Начальные дозы составляют 250-500 мг/сут с постепенным (каждые 4-7 дней) увеличением дозы на 250 мг до лечебной дозировки 1000-1500 мг/сут, которая дается в 2-4 приема. Цинк (оксид, сульфат, ацетат) индуцирует синтез медьсвязывающих белков (металлотioniнов) в эпителии тонкой кишки и гепатоцитах, что препятствует абсорбции меди в портальную циркуляцию. При лечении цинком медь выводится через кишечник. Рекомендуются доза – 25 мг 3 раза в день, у детей и беременных в 2 раза меньше. Недостаточный ответ на лечение сопровождается повышенной экскрецией меди с мочой (более 125 мкг/сут). Показаниями к назначению препаратов цинка являются: стойкий резидуальный неврологический синдром, остающийся на фоне многолетней терапии Д-пеницилламином; обострение неврологической и (или) печеночной симптоматики в начальной стадии терапии Д-пеницилламина; доклиническая и доневрологическая стадии ГЛД. Лечение также проводится пожизненно.

лекарственная группа	Лекарственные средства	Способ применения
	Д-пеницилламин	20мг/кг/сут в 2-4 приема, через 2ч после приема пищи. Последняя таблетка через 3ч после ужина.
Хелатор меди	Триентин*	Дети < 12 лет: 500—750 мг/сут в 2—4 приема, максимальная доза 1,5 г/сут. Дети > 12 лет и взрослые: 750—1250 мг/сут в 2—4 приема; максимальная доза 2 г/сут.
Витамины	Пиридоксина гидрохлорид	10мг по 1таблетке 2 раза в день после еды

- **Индикаторы эффективности лечения:**

- нормализация функциональных проб печени;
- уменьшение/исчезновение симптомов заболевания.

NB! Прогноз и исходы болезни Вильсона/

Болезнь Вильсона является прогрессирующим заболеванием и при отсутствии своевременной терапии больные умирают от осложнений цирроза печени и/или реже от прогрессирующей неврологической симптоматики. При хелирующей терапии и трансплантации печени длительная выживаемость пациентов с болезнью Вильсона стала нормой, хотя и не оценивалась проспективно.

Прогноз при болезни Вильсона связан со степенью декомпенсации печеночных функций, тяжестью неврологической симптоматики и приверженностью терапии. Нормализация печеночных функций происходит на 1-2 году терапии и не прогрессирует при полном выполнении всех рекомендаций. Консервативная терапия не эффективна при фульминантном течении заболевания. Был разработан прогностический индекс болезни Вильсона (Dhawan et al.), согласно которому оценка свыше 11 баллов связана с высокой вероятностью летального исхода при отсутствии срочной ортотопической трансплантации печени,

Источники и литература

- Протоколы заседаний Объединенной комиссии по качеству медицинских услуг МЗ РК, 2017
- Протокол 2010 г наследственные атаксии
- [Петр Лекарь](#), [Вера Макарова](#) - Гепатоцеребральная дистрофия-1984г
- **Детские болезни - Баранов А. А.2002**
- [Машковский М.Д.](#)-Лекарственные средства