Антонен Е. Г., Лазовская А. О.

Клинико-эпидемиологическая характеристика болезни Гентингтона в республике Карелия

Петрозаводский государственный университет» (ПетрГУ)

(Россия, Петрозаводск)

doi:10.18411/spc-22-01-2018-12

ids: 000001:spc-22-01-2018-12

Аннотация

Болезнь Гентингтона (БГ) — это наследственное генное орфанное заболевание. Первичная заболеваемость БГ за период 2016—2017 гг. составила 6,35 случаев на 1000 населения (у женщин — 5,84, у мужчин — 6,96); распространенность БГ — 14,29 случая на 1000 населения республики Карелия. Генеалогический анализ показал аутосомно-доминантный тип наследования, семейное накопление, 100% пенетрантность, сегрегационный риск — 50%, смерть от осложнений интеркуррентных заболеваний через 17 ± 4 лет от предполагаемого дебюта заболевания (43 ± 4 лет). БГ была вызвана динамической мутацией гена HTT — наличие ≥ 40 экспансии тринуклеотидных CAG-повторов в локусе 4p16.3 (ДНК-диагностика). У лиц среднего возраста преобладала гиперкинетическая (77,8%), у пожилых — поздняя ригидная форма (22,2%) БГ; умеренные когнитивные расстройства (в одном случае — субкортикальная деменция); клинически выраженная тревога; депрессия альфа-ритма на ЭЭГ, на СКТ, МРТ — наружная и внутренняя гидроцефалия. Медико-генетическое консультирование — единственный метод профилактики рождения больных детей БГ.

Ключевые слова: болезнь Гентингтона, первичная заболеваемость, распространенность, медико-генетическое консультирование.

Abstract

Huntington's disease (BG) is a hereditary genetic orphan disease. The primary incidence of HB in the period 2016-2017. was 6.35 cases per 1000 population (for women - 5.84, for men - 6.96); prevalence of BG is 14.29 cases per 1000 population of the Republic of Karelia. Genealogical analysis showed an autosomal dominant type of inheritance, family accumulation, 100% penetrance, segregation risk - 50%, death from complications of intercurrent diseases 17 ± 4 years from the expected debut of the disease (43 ± 4 years). BG was caused by a dynamic mutation of the HTT gene-the presence of ≥ 40 expansion of trinucleotide CAG repeats at the 4p16.3 locus (DNA diagnostics). In middle-aged people, hyperkinetic (77.8%) prevailed, in the elderly there was a late rigid form (22.2%) of BG; moderate cognitive disorders (in one case subcortical dementia); clinically expressed anxiety; depression of alpha rhythm on EEG, on SCT, MRI - external and internal hydrocephalus. Medico-genetic counseling - is the only method of preventing the birth of diseased children.

Key words: Huntington's disease, primary morbidity, prevalence, medical genetic counseling.

Болезнь Гентингтона (хорея Гентингтона — БГ) — наследственное генное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, возникающее в результате точечной мутации гена [4, с. 6]. Ген заболевания — HTT, картирован в дистальном участке короткого плеча 4-й хромосомы (область 4p16.3), содержит в 1-м экзоне нестабильную тандемную последовательность тринуклеотидных повторов «цитозин-аденин-гуанин» (CAG), не превышающую в норме $n=35$, тогда как у пациентов с БГ выявлен феномен «экспансии» тринуклеотидных повторов (увеличения числа CAG-триплетов в мутантном гене). Заболевание развивается, если число CAG-повторов — $n \geq 36$. Продуктом гена является белок — гентингтин, содержащий в своем составе полиглутаминовый участок, кодируемый CAG-триплетами. В нейронах белок

гентингтин преимущественно локализован в цитоплазме и аксонах. Мутантный белок гентингтин, содержит удлиненный полиглутаминовый остаток с N-конца белка, нарушая его структуру, приводит к индуцированному апоптозу нейронов головного мозга. Поэтому БГ относят к конформационным болезням мозга, к «полиглутаминовым заболеваниям», при котором преимущественно повреждается глутаматергический кортикостриарный путь и, как следствие, происходит перевозбуждение постсинаптических рецепторов полосатого тела избытком возбуждающих медиаторных аминокислот (преимущественно глутаматом). Патогенез двигательных нарушений при БГ определяется дисбалансом нейротрансмиттеров в подкорковых ганглиях. Развитие хореического гиперкинеза обусловлено функциональным преобладанием дофаминергической активности вследствие дегенерации ГАМК-ергических интернейронов полосатого тела и ГАМК-ергического стриопаллидарного пути, результатом чего является уменьшение тормозного влияния ГАМК на дофаминергические нейроны компактной части черной субстанции и повышением активности нигростриарной дофаминергической системы. В терминальной стадии болезни, как и при ювенильном акинетико-ригидном ее варианте, возникает тяжелое распространенное поражение стриопаллидарной системы, развивается недостаточность дофаминергической трансмиссии в базальных ганглиях, и в клинической картине начинают доминировать симптомы паркинсонизма [10, с. 12-13].

Болезнь Гентингтона — это нейродегенеративное заболевание головного мозга [4, с. 5-6]. В связи с тем, что при БГ нейродегенеративный процесс носит мультисистемный характер поражения головного мозга, то для него типичен широкий полиморфизм клинических проявлений, но облигатна триада симптомов БГ: моторные нарушения, прогрессирующие когнитивные расстройства, психические нарушения (аффективные и личностные нарушения, психозы).

Продолжительность болезни обычно не превышает 15—20 лет. Из синдромологических форм БГ наиболее тяжелой и быстро прогрессирующей является акинетико-ригидная ювенильная форма заболевания. Прогрессирование заболевания приводит к появлению стойкой нарастающей нетрудоспособности у больных с БГ. Основными инвалидизирующими факторами БГ являются когнитивные и психические нарушения, которые в развернутой стадии болезни преобладают над неврологическими. Смерть наступает от интеркурентных заболеваний и/или от их соматических осложнений [4, с. 6].

Этиопатогенетическое лечение и реабилитационные мероприятия при БГ не разработаны. Методом первичной профилактики БГ (комплекса мер, предупреждающих зачатие или рождение больного ребенка) является медико-генетическое консультирование (МГК) с проведением методов пренатальной диагностики (2-й этап МГК) [1, с.130-135].

Болезнь Гентингтона — это орфанное заболевание. Распространенность БГ в общей популяции в западном полушарии мира — 4—10 случаев на 100 000 населения; в Европе, Северной Америке, Австралии — 5,7 на 100 000 населения, а в Азии — около 0,4 на 100 000 населения [Цит. по 10, с.11]. Мужчины и женщины заболевают с одинаковой частотой. Эпидемиологических исследований по БГ в России не проводилось.

В связи с чем, целью настоящего исследования явилось дать клинко-эпидемиологическую характеристику болезни Гентингтона в республике Карелия.

Задачи исследования: 1. Установить первичную заболеваемость БГ в Карелии за 2016 год. 2. Оценить распространенность БГ в Карелии. 3. Установить гендерные особенности БГ в Карелии. 4. Описать структуру клинических форм БГ в Карелии. 5. Провести генеалогический метод анализа семей с БГ в Карелии.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе НУЗ «ОКБ на ст. Петрозаводск» ОАО РЖД, клинической базе кафедры неврологии, психиатрии и

микробиологии медицинского института ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет», в режиме консультативного неврологического приема за календарный год (с 01.01.2016 г. по 01.01.2017 г.) после подписания пациентом информированного добровольного согласия. В работе представлен анализ результатов начального этапа исследования. Проводили тщательный сбор анамнеза заболевания и семейного анамнеза с проведением клинико-генеалогического анализа. Проводили осмотры специалистов: невролога, психиатра, геронтолога, эндокринолога. Осуществляли клиническое и неврологическое обследование. Оценку когнитивных нарушений проводилась с применением МоСА-теста (Монреальская шкала оценки когнитивного статуса), эмоционального статуса — с HADS (ГШТД — Госпитальной шкалы тревоги и депрессии) [2; 4, с. 9]. Выполняли общеклинические лабораторные исследования, развернутый биохимический анализ крови, гормонов щитовидной железы. Оценивали характер биоэлектрической активности мозга по электроэнцефалографии (ЭЭГ). Для верификации первичных или симптоматических форм заболевания проводили нейровизуализационное исследование головного мозга с помощью компьютерной и магнитно-резонансной томографии головного мозга (СКТ, МРТ). Всем пациентам, которым в течение календарного года (с 01.01.2016 по 01.01.2017 года) был выставлен клинический диагноз БГ рекомендовали выполнить прямую ДНК-диагностику с точной количественной оценкой степени экспансии тринуклеотидных CAG-повторов в локусе 4p16.3 (Москва, Спб) хозрасчетным способом.

Расчет первичной заболеваемости (I_{fr}) проводили по формуле: отношение числа впервые зарегистрированных больных БГ — N_{fr} или числа впервые выявленных болезней к средней численности населения N на 1000 человек (ф.2.1):

$$I_{fr} = \frac{N_{fr}}{N} \times 1000. \quad (2.1)$$

Расчет заболеваемости (P_m) осуществляли по формуле: отношение числа всех зарегистрированных больных БГ — N_m , (все случаи: острые, хронические, новые и зарегистрированные ранее БГ за год) к средней численности населения N на 1000 человек (ф.2.2):

$$P_m = \frac{N_m}{N} \times 1000. \quad (2.2)$$

[3, с.48], с учетом статистических данных по республике Карелия [9, с.11].

Обработка и статистический анализ результатов исследования проводились на персональном компьютере с помощью пакета программ статистической обработки Microsoft Office Excel 1997—2003, STATISTICA 6.0 StatSoft Inc. (USA) [8].

Результаты исследования. В течение календарного года с 01.01.2016 по 01.01.2017 года при проведении консультативного приема была впервые диагностирована болезнь Гентингтона у 4-х пациентов: наличие семейного анамнеза заболевания, специфического сочетания двигательных нарушений, немоторных расстройств: когнитивных, непсихотических и психических расстройств, вегетативных расстройств позволило с большой вероятностью заподозрить наличие БГ и подтвердить диагноз БГ прямой ДНК-диагностикой.

Распространенность БГ в республике Карелия составила 14,29 случая на 1000 населения. Первичная заболеваемость БГ за период 2016—2017 гг. составила 6,35 случаев на 1000 населения республики Карелия [9, с.11]. По гендерному признаку, из четырех пациентов, БГ выявлена у 3-х женщин и одного мужчины. Первичная заболеваемость БГ за период 2016—2017 гг. у женщин составила 5,84 случаев, у мужчин — 6,96 случаев на 1000 населения республики Карелия. Возраст пациентов на

момент постановки диагноза был различен. В группе среднего возраста (45—59 лет) — 2 пациента (женщины), одна в возрасте 45 лет, вторая — 54 года. Два пациента в возрастной группе пожилого возраста (60—74 года) — 63 года, один случай (женский фенотип), 58 лет (один случай, мужской фенотип). Однако возраст, в котором началась болезнь, не соответствовал дате постановки диагноза БГ. Дебют заболевания БГ возник в возрасте — 43 ± 4 лет (начало заболевания носит предположительный характер, основывается на ретроспективных анамнестических данных). Неврологическая симптоматика была ранее зарегистрирована у 3-х пациентов, однако этим пациентам были поставлены другие неврологические заболевания (двум — сосудистая и одному — энцефалопатия смешанного генеза). У одной пациентки неврологическая симптоматика в виде хореаформного гиперкинеза, снижение инициативности, брадифрения были зарегистрированы впервые. Анализ анамнеза позволил исключить симптоматическую хорею (лекарственные препараты, инфекции, интоксикации, метаболические расстройства) во всех 4-х случаях. Две пациентки обратились за неврологической помощью в связи с постановкой ранее диагноза БГ у их родственников на базе ОКБ на ст. Петрозаводск. В одном случае БГ ранее была диагностирована у матери, которая умерла от застойной пневмонии на базе неврологического отделения БСМП г. Петрозаводска, в другом — у сибса (младшего брата). У умершей пациентки ДНК-исследование не проводилось (диагноз основывался на генеалогическом анализе, клиническом осмотре, анамнестических данных, результатах ЭЭГ и СКТ исследования головного мозга).

Генеалогический анализ проводился по неполным родословным (максимальное число поколений — 5), больные осматривались лично, использовали результаты заключений клинических осмотров других неврологов, заключений СКТ, МРТ головного мозга, ЭЭГ-исследований. У всех пациентов, с впервые поставленным диагнозом БГ, при анализе родословной выявлялось семейное накопление случаев аутосомно-доминантного заболевания. Сегрегационный риск развития БГ у всех пациентов составлял — 50%. В каждой родословной регистрировали несколько случаев болезни (от 2-до до 4-х). В 2-х случаях у умерших пациентов в родословных причиной смерти были осложнения интеркурентных заболеваний при БГ.

В 77,8% случаев клиническая картина заболевания соответствовала гиперкинетической форме БГ и в 22, 2% случаев — поздней ригидной форме. Результаты МоСА-теста в группе наблюдения — 24 ± 4 балла, HADS: по ГШТД тревога — 14 ± 3 , что указывает на клинически выраженную тревогу, по ГШТД депрессия — 6 ± 2 , что говорит за отсутствие синдрома депрессии или его субклинический уровень проявлений. Деменция субкортикального типа психиатром диагностирована у одного пациента (после проведения нейропсихологического тестирования и осмотра), у остальных пациентов с БГ когнитивные расстройства носили легкий или умеренный характер.

При ДНК-диагностики у всех пациентов выявлено ≥ 40 ($40+6$) наличие экспансии тринуклеотидных CAG-повторов в локусе 4p16.3 [4, с. 10]. У всех пациентов с БГ при оценке биоэлектрической активности головного мозга выявлена депрессия альфа-ритма на ЭЭГ, при СКТ, МРТ головного мозга — наружная и внутренняя гидроцефалия [4, с. 10-11].

При неврологическом осмотре выявили хореический гиперкинез, атаксию, постурально-кинетический тремор, брадикинезию, глазодвигательные нарушения, тетрапирамидную недостаточность, псевдобульбарный синдром, акинетико-ригидный синдром, дистонию стопы, клинически выраженную тревогу, снижение оперативной памяти, брадифрению, снижение инициативы, нейротрофический синдром [11, с. 7-8].

Единственным методом первичной профилактики БГ (комплекса мер, предупреждающих зачатие или рождение больного ребенка) является медико-генетическое консультирование (МГК) [1, с. 130-135; 5, с. 35]. Всем пациентам было

рекомендовано обратиться в первичный медико-генетический центр при диагностическом центре республиканской больницы г. Петрозаводска, так как все пациенты имели детей, некоторые внуков. Анамнестических данных об обращении в МГК родственником больных БГ не получено.

Обсуждение результатов. Первичная заболеваемость БГ составила 6,35 случаев на 1000 населения республики Карелия, что соответствует распространенности БГ в общей популяции в западном полушарии мира — 4—10 случаев на 100 000 населения Европы [цит. по 10, с. 11], однако распространенность БГ в республике Карелия ниже частоты встречаемости данного заболевания в Европе (14,29 случаев на 1000 населения). Вероятно, это связано с ошибками диагностики этого заболевания на амбулаторно-поликлиническом этапе оказания медицинской помощи населению. Пути к исправлению данной ситуации видим в расширении образовательных мероприятий врачей-неврологов по вопросам БГ. Заболевание встречается у обоих полов, но чаще у женщин. Преобладает гиперкинетическая форма БГ [4, с. 6]. Ни у кого из пациентов не был зарегистрирован судорожный синдром, который входит в клиническую картину БГ [6, с. 65].

У населения республики Карелия сформировано настороженное отношение к МГК, исправление этой ситуации видим в популяризации работы медицинского подразделения, для предотвращения рождения больного потомства в семьях с больными БГ и улучшения работы участковых неврологов поликлиник республики [1, с. 130-135; 5, с. 35].

ЭЭГ-исследование выявило депрессию альфа-ритма у всех больных БГ, что соответствует литературным данным. Установлено, что перед депрессией альфа-ритма на ЭЭГ на преклинической стадии наступает сначала десинхронизация альфа-активности спонтанной ЭЭГ. Возникает дисбаланс тормозных и возбуждающих процессов в коре больших полушарий мозга с преобладанием процессов возбуждения за счет потери тормозных ГАМК-эргических нейронов стриатума и коры. В исследовании установлено, что фронтостриарные системы головного мозга определяют у человека вербальную беглость. У пациентов с БГ снижение разности относительной мощности 7—8 и 4—5 Гц спектра ЭЭГ коррелирует со снижением вербальной беглости, ниже нормального показателя возраста, которая более выражена в центральных, лобных, височных долях мозга, преобладая в левом полушарии (в основном за счет снижения в левой лобной доле). Снижение разности относительной мощности 7—8 и 4—5 Гц спектра ЭЭГ связано с увеличением числа копий САG-триплетов в мутантном гене НТТ, с предполагаемым возрастом дебюта БГ, близостью дебюта к моменту обследования. Снижение мощности ЭЭГ 7—8 Гц зависит от гиперактивности корково-подкорковых — коркостриарных систем. Выявленные изменения ЭЭГ рассматриваются в качестве нейрофизиологического эндофенотипа — наследуемого маркера БГ, которые проявляются на доклинической стадии [7, с. 8].

В литературе обсуждался факт наличия признаков внутренней и наружной гидроцефалии при БГ, выявляемые при выполнении методов нейровизуализации (СКТ, МРТ головного мозга). При проведении клинко-нейровизуализационного анализа болезни Гентингтона с использованием функциональной магниторезонансной томографии покоя (фМРТп) установлено наличие потенциально направленных нейродегенеративных процессов в веществе головного мозга при БГ. Выявлена зависимость между активацией в области поясной извилины, входящей в состав «сети пассивного режима работы головного мозга» и эмоционально-психическими нарушениями при БГ у лиц с асимптомным и симптомным течением заболевания. Для симптомной формы БГ типично снижение активности в области левого предклинья, средних отделов левой поясной извилины и правой парацентральной дольки по сравнению с группой контроля; более выраженное снижение активации в правом предклинье, средних отделах левой поясной извилины, медиальных отделах левой

верхней лобной извилины и передних отделах левой поясной извилины по сравнению с асимптомным вариантом БГ [10, с. 19]

1. Антонен Е.Г. Общие и частные вопросы медицинской генетики: Учебное пособие к практическим занятиям по медицинской генетике / Е.Г. Антонен. – Петрозаводск: Изд-во ПетрГУ, 2009. – 188 с.
2. Захаров В.В. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 320 с.
3. Касьяненко А.А. Современные методы оценки рисков в экологии: Учебное пособие. – М.: Изд-во РУДН, 2008. – 271 с.
4. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Гентингтона. – Москва, 2014. – 21 с.
5. Ключников С.А., Иванова-Смоленская И.А., Никольская Н.Н. [и др.] / Этические проблемы медико-генетического консультирования на примере хорей Гентингтона // Рос. мед. журн. – 2000. – № 2. – С. 32-36.
6. Морозов И.И., Емельянов Ю.В. клинический случай болезни Гентингтона в психиатрической практике // Здоровоохранение Югры: опыт и инновации. – 2017. – № 3. – С. 62-65.
7. Пономарева Н.В., Ключников С.А., Абрамычева Н.Ю., [и др.] / Нейрофизиологические маркеры преклинической стадии болезни Гентингтона и их значение для диагностики и прогноза развития заболевания // Нервные болезни. – 2016. – №2. – С. 2-9.
8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
9. Республика Карелия в цифрах'2016: краткий статистический сборник/ Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Республике Карелия (Карелиястат). – Петрозаводск, 2016. – 60 с.
10. Селиверстов Ю.А., Селиверстова Е.В., Коновалов Р.Н. [и др.] // Клинико-нейровизуализационный анализ болезни Гентингтона с использованием функциональной магниторезонансной томографии покоя // Неврологический журнал. – 2015. – Вып. 20 – №3. – С. 11-21.
11. Charles S. A standard of care for Huntington's disease: a patient and family perspective. // Neurodegen. Dis. Manage. – 2012. – V. 2. – № 1. – P. 7-9.

Чиркова Н.В., Богатырева Ю.А., Крючков М.А., Грачев М.А., Плешакова Д.О.
Клиническое обоснование использования отбеливающих зубных паст у студентов
стоматологического факультета с дисколоритом зубов

«Воронежский государственный медицинский университет им.Н.Н. Бурденко»

Министерства Здравоохранения РФ

(Россия, Воронеж)

ФГБОУ ВО "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства

Здравоохранения РФ

(Россия, Краснодар)

doi:10.18411/spc-22-01-2018-13

idsp: 000001:spc-22-01-2018-13

Все известно, что белоснежная улыбка – это показатель здоровья зубов и неотъемлемая составляющая имиджа обладателя улыбки.

В последние годы очень большое количество пациентов обращаются к стоматологам с жалобами на изменение цвета зубов. Это говорит о том, что уровень распространенности дисколоритов зубов у лиц различных возрастных групп достаточно высокий. Доказано, что курение, употребление красного вина, кофе, крепкого чая, ягод смородины, черники, голубики и т. д., а также достаточно высокий темп жизни у населения не позволяющий проводить гигиену полости рта после каждого приема пищи являются именно теми причинами, которые приводят к изменению цвета зубов.

Сегодня на рынке широко представлены различные зубные пасты с отбеливающим эффектом, однако бесконтрольное их использование может привести к гиперестезии зубов. В связи с этим, необходим научно-обоснованный подход к выбору наиболее безопасного и эффективного гигиенического средства для пациентов молодого возраста, нуждающихся в повышении эстетического уровня зубов.