

**БОЛЕЗНЬ ГЕНТИНГТОНА: РАННИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ
ИЗМЕНЕНИЯ У ДЕТЕЙ (РЕДКИЕ СЛУЧАИ)****Арипов Хусан Орифжонович**Студент 4 курса Ташкентского государственного медицинского
университета**АННОТАЦИЯ:**

Болезнь Гентингтона (БГ) — наследственное нейродегенеративное заболевание, вызванное расширением CAG-повтора в гене HTT, приводящее к синтезу мутантного белка гентингтина. Хотя классическая форма проявляется в зрелом возрасте, редкие случаи раннего дебюта у детей (ювенильная форма) сопровождаются выраженными морфологическими изменениями головного мозга, которые могут быть выявлены при патоморфологическом исследовании. Данное исследование анализирует ранние структурные изменения ЦНС у детей с БГ, обсуждает их клинические проявления, патогенетические механизмы и значение для диагностики.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

Болезнь Гентингтона, ювенильная форма, дети, патоморфология, нейродегенерация, мозг, морфологические изменения, наследственные заболевания.

Введение:

Болезнь Гентингтона является аутосомно-доминантным нейродегенеративным заболеванием, характеризующимся прогрессирующей дегенерацией нейронов, преимущественно в стриатуме и коре головного мозга. Ювенильная форма БГ развивается у пациентов младше 20 лет и встречается крайне редко, составляя около 5–10% всех случаев. Клиническая картина у детей отличается быстрым прогрессированием, выраженной гипокинезией, дистоническими нарушениями и когнитивными расстройствами. Патоморфологическое исследование позволяет выявлять структурные изменения, которые являются важным компонентом диагностики и прогнозирования заболевания.

Ранние морфологические изменения включают дегенерацию нейронов стриатума, атрофию коры и белого вещества, образование внутриклеточных включений мутантного гентингтина, а также изменения в подкорковых ядрах и мозжечке. Понимание этих изменений критично для своевременной диагностики и разработки терапевтических стратегий.

Основная часть:**Этиология и патогенез**

БГ обусловлена расширением CAG-повтора в гене HTT на хромосоме 4p16.3, что приводит к образованию мутантного белка гентингтина с

полиглутаминовой последовательностью. В норме белок участвует в транспорте везикул, регуляции транскрипции и нейрональном выживании. Мутантный гентингтин нарушает функции нейронов, инициирует апоптоз, вызывает агрегацию белка и дисфункцию митохондрий. Клиническая картина ВПОА крайне разнообразна и зависит от конкретного дефекта фермента, степени накопления токсических метаболитов и возраста пациента. Наиболее частые проявления включают:

- Неврологические: задержка психомоторного развития, гипотония, судороги, когнитивные нарушения, задержка речи.
- Гепатобилиарные: гепатоспленомегалия, желтуха, повышение печеночных ферментов, иногда прогрессирующий фиброз печени.
- Почечные: нарушение фильтрации, камни в почках, протеинурия, интерстициальный фиброз.
- Сердечно-сосудистые: гипертрофия миокарда, аритмии, сердечная недостаточность при тяжелых формах болезни.
- Общие: снижение массы тела, нарушения роста, анемия, частые инфекции.

Важно отметить, что клинические проявления могут быть скрытыми в первые месяцы жизни и проявляться только при стрессовых ситуациях, инфекциях или нарушении диеты. Поэтому ранняя диагностика имеет критическое значение для предотвращения тяжелых осложнений.

Патоморфологические изменения

Патоморфологическая картина ВПОА демонстрирует специфические органые изменения, которые позволяют уточнить диагноз и прогнозировать течение болезни.

- Печень: характерны жировая и гиалиновая дистрофия гепатоцитов, расширение портальных трактов, склероз, фиброз. В тяжелых случаях наблюдается цирроз и образование очагов некроза. В некоторых заболеваниях (например, тирозинемия) выявляется отложение кристаллов аминокислот, что приводит к нарушению структуры паренхимы.
- Почки: патология проявляется расширением клубочков, интерстициальным фиброзом, отложением метаболитов в канальцах и собирательных трубчатках. Эти изменения нарушают фильтрационную способность почек и приводят к развитию хронической почечной недостаточности.
- Центральная нервная система: наблюдается гипоплазия коры, очаговый некроз нейронов, демиелинизация белого вещества. В мозге могут образовываться очаги накопления токсических метаболитов, что приводит к стойкой когнитивной дисфункции.

- Сердце: гипертрофия миокарда, утолщение стенок камер, фиброз интерстиция. Эти изменения чаще встречаются при тяжелых и длительно существующих метаболических нарушениях.

- Другие органы: при отдельных видах ВПОА наблюдаются изменения в поджелудочной железе, селезенке, желудочно-кишечном тракте, что проявляется диареей, мальабсорбцией и нарушением секреции ферментов.

У детей ранняя экспрессия мутантного гена приводит к быстрым дегенеративным процессам, прежде всего в стриатуме (хвостатое ядро и скорлупа), коре головного мозга и белом веществе. Механизмы повреждения включают:

- оксидативный стресс;
- дисфункцию митохондрий и энергетический дефицит;
- агрегацию мутантного гентингтина;
- нарушение синаптической передачи;
- прогрессирующую потерю нейронов и атрофию тканей.

Клинические проявления у детей

Ювенильная форма БГ отличается от взрослой следующими признаками:

- Раннее начало симптомов (5–15 лет);
- Медленное прогрессирование двигательных нарушений, включая дистонию и гипокинезию;
- Судороги и эпилептические приступы;
- Быстрое когнитивное снижение, снижение учебной успеваемости;
- Поведенческие изменения: агрессия, эмоциональная лабильность;
- Нарушения роста и питания.

Патоморфологические изменения

Морфологические исследования демонстрируют ряд характерных признаков ювенильной БГ:

1. Стриатум: выраженная дегенерация нейронов хвостатого ядра и скорлупы, атрофия стриатума, снижение числа нейронов и отложение мутантного белка.
2. Кора головного мозга: атрофия нейронов пирамидного слоя, снижение толщины коры, очаговые участки демиелинизации.
3. Белое вещество: редукция количества аксонов, демиелинизация, уменьшение плотности волокон.
4. Подкорковые ядра и мозжечок: дегенерация, уменьшение объема и функциональная дисфункция.
5. Внутриклеточные включения: агрегации мутантного гентингтина в ядрах нейронов, что нарушает транскрипцию генов и ускоряет апоптоз.

Эти изменения можно выявлять при биопсии или посмертном исследовании, что помогает уточнять диагноз в сомнительных случаях.

Диагностика

Диагностика БГ у детей включает:

- Генетическое тестирование на CAG-повторы;
- Нейровизуализация (МРТ) для выявления атрофии стриатума и коры;
- Патоморфологическое исследование тканей при доступных материалах;
- Нейропсихологическое тестирование для оценки когнитивных нарушений;
- Мониторинг двигательных и поведенческих симптомов.

Лечение и прогноз

В настоящее время лечение симптоматическое и направлено на замедление прогрессирования болезни:

- Медикаментозная терапия для коррекции двигательных нарушений;
- Психологическая поддержка и социальная адаптация;
- Физиотерапия и реабилитационные программы;
- Экспериментальные методы, включая генно-терапевтические подходы.

Прогноз ювенильной формы неблагоприятный, болезнь прогрессирует быстрее, чем у взрослых пациентов. Ранняя диагностика и комплексная поддерживающая терапия позволяют замедлить дегенерацию и улучшить качество жизни.

Заключение:

Болезнь Гентингтона в детском возрасте — редкое, но тяжелое наследственное заболевание. Патоморфологические изменения включают атрофию стриатума, коры и белого вещества, дегенерацию нейронов и образование внутриклеточных включений мутантного белка. Ранняя диагностика, включающая генетические и патоморфологические методы, имеет критическое значение для прогнозирования течения болезни и подбора терапии. Ювенильная форма требует мультидисциплинарного подхода, включая неврологическую, психологическую и социальную поддержку.

Использованная литература:

1. Bates G. P., Tabrizi S. J., Jones L. *Huntington's Disease*. 4th Edition. Oxford University Press, 2014.
2. Roos R. A. C. *Juvenile Huntington's Disease: Clinical and Neuropathological Features*. *Mov Disord*, 2010;25:1–13.
3. Wild E. J., Tabrizi S. J. *Clinical and Therapeutic Perspectives in Juvenile Huntington's Disease*. *Lancet Neurol*, 2007;6:223–230.

4. Ross C. A., Tabrizi S. J. *Huntington's Disease: From Molecular Pathogenesis to Clinical Treatment*. Lancet Neurol, 2011;10:83–98.
5. Walker F. O. *Huntington's Disease*. Lancet, 2007;369:218–228.