

## НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 616.831-009.22-031.4

### СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ХОРЕИ БЕРЕМЕННЫХ

**Ткач В.В., Чуприна Л.А., Ткач А.В., Насурлаева Х.С.**

*Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, e-mail: nasurlaeva.khatidzhe@mail.ru*

Хорея беременных является одним из вариантов экстрагенитальной патологии, который проявляется экстрапирамидной симптоматикой (гиперкинезами, дискоординацией, дизартрией), сопровождается психоэмоциональной лабильностью и оказывает значительное влияние на дальнейшее течение и исход беременности. Данное состояние может привести к невынашиванию беременности, мертворождениям, преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, преждевременным родам, задержке внутриутробного развития плода и фетоплацентарной недостаточности. У предрасположенных лиц встречается с частотой до 75 %. Так как в данное время хорея беременных рассматривается как синдром на фоне других патологий (коллагенозов, инфекционных заболеваний), а также на фоне приема лекарственных препаратов (дофаминомиметиков, агонистов D-2 рецепторов, нейролептиков, бензодиазепинов, препаратов лития, противосудорожных средств, эстрогенсодержащих оральных контрацептивов) и наркотических психостимуляторов, требуется проведение дифференциальной диагностики между основными заболеваниями (такими, как системная красная волчанка, нейросифилис, тиреотоксикоз) и отдельными нозологическими единицами (хорея Гентингтона, гепатолентикулярная дегенерация, или болезнь Вильсона – Коновалова) для назначения адекватной терапии и профилактики в группах риска, что может быть достигнуто с наибольшей эффективностью в случае создания мультидисциплинарной бригады, включающей в себя медицинских специалистов из различных областей: терапевта, акушера-гинеколога, эндокринолога, ревматолога, невролога, психотерапевта, кардиолога, врача УЗИ, дерматовенеролога, инфекциониста.

**Ключевые слова:** хорея беременных, ревматизм, СКВ, нейросифилис, COVID-19

### MODERN ASPECTS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHOREA GRAVIDARUM

**Tkach V.V., Chuprina L.A., Tkach A.V., Nasurlaeva Kh.S.**

*S.I. Georgievsky Medical Academy of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, e-mail: nasurlaeva.khatidzhe@mail.ru*

Chorea gravidarum is one of the variants of extragenital pathology, which is manifested by extrapyramidal symptoms (hyperkineses, discoordination, dysarthria), accompanied by psychoemotional lability and has a significant impact on the further course and outcome of pregnancy. This condition can lead to miscarriage, stillbirths, premature detachment of the normally located placenta, premature birth, fetal development delay and fetoplacental insufficiency. In predisposed individuals, it occurs with a frequency of up to 75%. Since chorea gravidarum is currently considered as a syndrome against the background of other pathologies (collagenoses, infectious diseases), as well as against the background of taking medications (dopaminomimetics, D-2 receptor agonists, neuroleptics, benzodiazepines, lithium, antiepileptic drugs, estrogen-containing oral contraceptives) and narcotic stimulant drugs, differential diagnosis is required between the main diseases (such as: systemic lupus erythematosus, neurosyphilis, thyrotoxicosis) and individual nosological units (Huntington's chorea, hepatolenticular degeneration, or a Wilson's disease) for the appointment of adequate therapy and prevention in risk groups, what can be achieved with the greatest efficiency in the case of creating a multidisciplinary team that includes medical specialists from various fields: therapist, obstetrician-gynecologist, endocrinologist, rheumatologist, neurologist, psychotherapist, cardiologist, ultrasound doctor, dermatovenerologist, infectious disease specialist.

**Keywords:** chorea gravidarum, rheumatic fever, SLE, neurosyphilis, COVID-19

Экстрагенитальная патология в виде заболеваний нервной системы встречается в клинической практике с частотой 326 случаев на 100 000 беременностей [1]. Наличие данной группы состояний значительно отягощает течение беременности, а также влияет на способ, возможность и исходы родоразрешения [2].

Одним из клинических вариантов патологии нервной системы является хорея беременных, которая в данное время рассматривается как гиперкинетический синдром на фоне других заболеваний и встречается с частотой до 75 % случаев у женщин с на-

личием совокупности предрасполагающих факторов [1]. Наиболее частым этиологическим фактором считаются заболевания соединительной ткани (коллагенозы) [3, 4].

Исторически в первую очередь выделяют ревматическую природу хореи беременных, являющейся одним из критериев Киселя – Джонса. В данное время в качестве этиологического фактора выделяют также системную красную волчанку (СКВ) [5]. Факторами риска развития данного состояния являются наследственная предрасположенность, смена гормонального фона и перестройка иммунной системы в связи

с развитием беременности, наличие хронических очагов инфекции (хронический тонзиллит, риносинусит, фарингит; кариес).

Имеются данные о том, что новая коронавирусная инфекция COVID-19 также способствует рецидиву хореи. Это связано с системной гипоксией и гиперкапнией, вызванными повреждением респираторной ткани и стенок сосудов, а также с массивным выбросом цитокинов, мобилизацией Th-лимфоцитов и макрофагов. Совокупность вышеуказанных процессов приводит к отеку головного мозга, снижению защитных свойств ГЭБ и повреждению базальных ганглиев иммунными клетками [6].

Цель исследования – провести обзор современной научной литературы, посвященной вопросам хореи беременных, выявить ее распространенность, проанализировать факторы, влияющие на появление данной патологии у беременных, обозначить критерии дифференциальной диагностики хореи беременных различной этиологии с другими вариантами гиперкинетических расстройств.

#### **Материалы и методы исследования**

Проведен обзор современной научной литературы, посвященной вопросам хореи беременных.

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

Хорея беременных (ХБ) – ассоциированное с наличием беременности состояние, характеризующееся экстрапирамидной симптоматикой: гиперкинезы, дискоординация, дизартрия; а также сопровождающееся психоэмоциональной лабильностью [4, 7].

Может появляться на любом сроке гестации, однако в большинстве случаев симптомы появляются рано: в первом триместре беременности, из-за роста концентрации эстрогенов в крови в этот период. Заболевание в клинической практике встречается нечасто, однако требует внимания специалистов (акушеров-гинекологов и неврологов) в связи с повышенными рисками для жизни матери и плода [2–4, 7].

Предполагается несколько этиологических вариантов хореи беременных: идиопатический вариант, подразумевающий наличие наследственной предрасположенности; ассоциированные с другими заболеваниями варианты, а именно: с острой ревматической лихорадкой (в том числе в качестве рецидива перенесенной в детском возрасте хореи Сиденгама), системной красной волчанкой (хорея беременных как дебют СКВ), антифосфолипидным

синдромом, нейросифилисом, тиреотоксикозом; либо являющиеся последствием приема лекарственных средств.

Доказано, что стимулировать развитие ХБ может приём до беременности на фоне коморбидной патологии следующих групп лекарственных препаратов: нейролептиков, бензодиазепинов, препаратов лития – при наличии психических заболеваний; противоэпилептических препаратов (фенитоина, карбамазепина, габапентина, производных вальпроевой кислоты) – для лечения патологических состояний нервной системы.

Кроме того, приём эстрогенсодержащих оральных контрацептивов, употребление наркотических психостимуляторов (амфетамина, кокаина, метилфенидата) также способствуют возникновению симптомов ХБ [8].

Предпосылкой для развития ХБ ревматической природы является формирование во время дебюта малой хореи в детском возрасте аутоантител класса IgG к антигенам головного мозга: лизоганглиозиду, тубулину, дофаминовым рецепторам D1, D2 нейронов стриарного отдела экстрапирамидной нервной системы (полосатого тела, верхних ножек мозжечка, красного ядра). Необходимым патогенетическим звеном является повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что предопределяет взаимодействие аутоантител с антигенами нервных клеток и осуществляется посредством воздействия Th17-лимфоцитов на эндотелий сосудистого звена ГЭБ [4]. Данные процессы приводят к морфологическим изменениям базальных ганглиев, которые не выявляются при применении методов нейровизуализации, однако определяются как kindling-синдром, или «хроническая дофаминергическая чувствительность» [3, 7, 8].

Впоследствии, при наступлении беременности, до 75% женщин, перенесших в детстве острую ревматическую лихорадку с проявлениями хореи Сиденгама, сталкивается с рецидивом хореи [1]. Это обусловлено резким повышением уровня эстрогенов на 3–5 месяце беременности, их воздействием на дофаминовые рецепторы на фоне существующей патологии стриарной системы и наличием повышенной проницаемости ГЭБ. Дополнительные факторы, провоцирующие повышение проницаемости ГЭБ: курение, артериальная гипертензия (возникшая до или во время беременности), эмоциональные стрессы (связанные с ростом уровня адреналина в крови и его вазодилатирующим действием на сосуды головного мозга) [5].

Хорея беременных, как правило, развивается постепенно. Предвестниками являются: диссомния, раздражительность, общая слабость, эмоциональная лабильность. Через 2–3 дня появляются жалобы на усиление непроизвольных движений (чаще односторонних – гемихорея) и на некоординированность при попытке внести ключ в дверной замок, при снятии одежды, наборе текста на смартфоне или персональном компьютере, поднесении столовых приборов ко рту во время приема пищи, попытке застегнуть пуговицы на одежде, на появление гиперкинезов в стрессовых ситуациях; также отмечается мышечная слабость [3, 4, 7, 8]. Во время сна гиперкинезы прекращаются. Проживающие с пациенткой могут отмечать у нее изменение речи, при котором сочетаются растягивания слов с форсированным их произношением, что вызывает у окружающих определенные реакции, вследствие чего беременная старается ограничить вербальные контакты; переход к гиподинамии; нарушение концентрации внимания, когнитивных функций.

В трети случаев рецидив хореи во время беременности спонтанно саморазрешается при снижении уровня эстрогенов. В остальных случаях регрессирует после родов. При последующих беременностях рецидивы встречаются у 20% женщин [1].

Однако ХБ может стать дебютом СКВ, что обусловлено циркуляцией аутоантител к NR2 субъединице NMDA рецептора нейронов базальных ганглиев и повышением проницаемости ГЭБ для осуществления их действия. Антитела к NR2 индуцируют апоптотическую гибель клеток, вызывая митохондриальный стресс, что влечет за собой нарушение систем транспорта ионов в нейронах и, как следствие, избыточное поступление ионов кальция в нервные клетки с последующей активацией протеолитических ферментов (каспаз). Вышеуказанные антитела преодолевают гематоплацентарный барьер и беспрепятственно (ввиду неспособности ГЭБ) оказывают такое же повреждающее воздействие на формирующиеся нейроны плода [7]. Наиболее уязвимым к материнским антителам к NR2 плод является со второй недели внутриутробного развития и до родов [5].

Клинически гиперкинезы при СКВ могут быть односторонними или двусторонними, в отличие от ХБ ревматической природы, для которой более характерна гемихорея. Могут рецидивировать и часто ассоциируются с другими симптомами поражения нервной системы при СКВ (инсульты и психические отклонения), а также

типичными симптомами поражения опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы и других органов и систем. Симптомы хореи при СКВ обычно длятся несколько недель и в редких случаях могут длиться до 3 лет [5].

Диагностика ХБ основывается на данных анамнеза о перенесенных или имеющихся заболеваниях, которые могут быть ассоциированы с данным состоянием; на клинической картине; патогномоничными являются симптом Грассе (при попытке поднять обе ноги нога на пораженной стороне опускается), увеличение длительности разгибания голени на пораженной стороне при проверке коленных рефлексов, неспособность к удерживанию высунутого языка при закрытых глазах дольше 15 с, ощущение движения глаз при смыкании век и невозможность удержания сомкнутыми дистальных фаланг пальцев рук.

Для уточнения этиологии заболевания применяется батарея диагностических тестов, включающая данные лабораторных исследований (поиск маркеров СКВ в крови: Anti-dsDNA, ANA, Anti-Sm, антифосфолипидных антител, снижение уровня С3, С4 компонентов системы комплемента; нетрепонемные (Rw), специфические трепонемные тесты (РИФ, РИБТ) для диагностики нейросифилиса); данные инструментальных методов (ЭЭГ – выявление патологической биоэлектрической активности головного мозга, характерной для миоклонус-эпилепсии; ЭНМГ – выявление удлинения биопотенциалов скелетных мышц и асинхронность в их возникновении; МРТ – ишемические поражения базальных ганглиев, повышение интенсивности сигнала в T2 режиме от базальных ганглиев; при СКВ часто (в 35% случаев [5, 13]) на МРТ наблюдаются небольшие очаги кровоизлияния в мозг, особенно в базальные ганглии [5, 9]).

Сделать заключение о ревматической природе ХБ представляется возможным на основе анамнеза и исключения других возможных этиологических факторов. В этом случае, при наличии соответствующих анамнестических данных, необходимо проведение эхокардиографии для выявления ревматических пороков сердца (встречаются с частотой до 30% у перенесших ревматизм) и дальнейшей коррекции ведения пациентки [8, 10].

С целью исключения нейросифилиса как причины развития ХБ проводится скрининговое обследование всех беременных трижды (при постановке на учет, на 28 и 34 неделях гестации) на наличие

антител к бледной трепонеме путём применения реакции связывания комплемента (Rw), а также учитывается анамнез по данному заболеванию. В случае положительного результата проводят комплексное тестирование для исключения ложноположительного результата Rw, который имеет место при нейролюпусе. Исходя из этого, целесообразным представляется проведение специфических тестов на наличие маркёров СКВ [11].

При подозрении на тиреотоксикоз рекомендуются тесты с определением уровня ТТГ (снижается), Т3, Т4 (повышаются), УЗИ щитовидной железы (диффузное снижение эхогенности, возможно наличие узлов). В этом случае необходимо провести медикаментозную коррекцию гормонального фона тиреостатиками [12].

Если ХБ является следствием приема лекарственных средств, постановке диагноза поспособствует сбор анамнеза. В таком случае прекращение приема применяемой группы лекарственных средств либо замена на другие (под контролем) приведет к регрессии симптоматики [7].

Для дифференциации с болезнью Гентингтона (для которой характерно сочетание хореи с деменцией и развитие симптоматики в более старшем возрасте, 30–50 лет, что является отличительным признаком от ХБ, являющейся рецидивом ревматизма: появляется в более молодом возрасте, последующие рецидивы редки) выявляется семейный анамнез (с учетом наследственной природы болезни Гентингтона), проводится генетический анализ, а также нейровизуализация путем проведения МРТ головного мозга, которая позволяет выявить диффузную атрофию большого мозга [13].

Также, в плане дифференциальной диагностики, учитывая молодой возраст беременной, наличие ХБ необходимо дифференцировать с гепатолентикулярной дегенерацией (болезнью Вильсона – Коновалова), для которой типичным является гиперкинез по типу «бьющих крыльев птицы», или «флеппинг-синдром», усиливающийся при эмоциональном напряжении; гипомимичное лицо; гиперсаливация; монотонная речь. Патогномичным считается появление «медного кольца» Кайзера – Флейшера по периферии роговицы, на границе со склерой, которое определяется с использованием щелевой лампы. Важную роль играет семейный анамнез по данному заболеванию, потому как в 50% случаев гепатолентикулярная дегенерация является генетически обусловленной патологией [13].

Помимо клинической диагностики вышеуказанных признаков, обязательными являются лабораторные исследования, направленные на вычисление концентрации церулоплазмينا (белка, транспортирующего медь), свободной меди в крови, в моче, а также ряд диагностических исследований, направленных на определение уровня свободной меди, липофусцина в биоптатах печени, определение развития в них морфологических изменений.

В случае клинически и лабораторно подтвержденного диагноза гепатолентикулярной дегенерации у беременной, рекомендуется терапия D-пеницилламином, цинком (под контролем уровня меди в моче), несмотря на их токсический эффект, потому как их применение приводит к более благоприятному исходу беременности для матери и плода, чем их отсутствие. Также рациональным является назначение Триентина в связи с меньшей выраженностью токсического эффекта по сравнению с D-пеницилламином, однако и необходимый результат (снижения уровня свободной меди) достигается медленно и с меньшей эффективностью. Наиболее эффективным считается Тетратиомолибдат [13].

В качестве терапии при тяжелом течении ХБ, когда симптомы значительно ухудшают качество жизни пациентки, применяются блокаторы дофаминовых рецепторов и антагонисты дофамина. В клинической практике предпочтение отдается галоперидолу и хлорпромазину в низких дозах в связи с невыраженностью побочных явлений, однако данных препаратов следует избегать в течение первого триместра беременности [12, 13].

В случае ассоциации ХБ с системной красной волчанкой лечение проводится глюкокортикостероидами (преднизолоном, 20 мг/сут). Однако их применение во время беременности подвергается критике по причине стимуляции развития гестационного сахарного диабета [9, 12, 13].

При наличии антифосфолипидных антител, наряду с глюкокортикостероидами (преднизолон, метилпреднизолон) применяется антикоагулянтная и антиагрегантная терапия (предпочтение отдается низкомолекулярному гепарину, так как другие препараты этих групп с большой вероятностью могут вызвать кровотечения) [9, 12, 13].

При подтвержденном клинически и лабораторно диагнозе нейросифилиса беременным необходимо проведение лечения в специализированных учреждениях пенициллином G по схемам, утвержденным Министерством здравоохранения РФ [11].

В целях профилактики ХБ рекомендуется отказ от вредных привычек и избегание стрессовых ситуаций [9, 12, 13].

### Заключение

Несмотря на то, что ХБ встречается нечасто, ее появление у беременных требует от специалистов клинической настороженности в связи с возможностью наличия серьезной патологии (СКВ, антифосфолипидного синдрома, нейросифилиса, тиреотоксикоза), исходя из чего, необходимым представляется назначение ряда специфических тестов для исключения каждой из нозологических единиц и проведения дифференциальной диагностики с другими формами гиперкинетических расстройств (хореей Гентингтона, гепатолентикулярной дегенерацией, а также хореей, обусловленной приемом лекарственных средств).

Отсутствие своевременного обнаружения и начала этиотропного лечения хорей беременных грозит развитием осложнений для матери и для плода и может завершиться летальным исходом для обоих. Кроме того, необходимо устранить влияние дополнительных факторов, усугубляющих течение ХБ: курения, артериальной гипертензии, эмоциональных стрессов.

Для осуществления полноценного ведения беременности и определения корректной тактики лечения необходима совместная работа (создание мультидисциплинарной бригады) специалистов: терапевта, акушера-гинеколога, эндокринолога, ревматолога, невролога, психотерапевта, кардиолога, врача УЗИ, дерматовенеролога, инфекциониста. В подавляющем большинстве случаев данная тактика приводит к благоприятному исходу беременности с отсутствием неврологических патологий со стороны плода [13].

### Список литературы

1. Barghouthi T., Lemley R., Figurelle M., Bushnell Ch. Handbook of Clinical Neurology. 3rd series. 2020. Vol. 171. № 6. P. 119–141.
2. Сафина К.Р., Газизова Г.Х. Синдром системных аутоиммунных репродуктивных потерь. Медицинский вестник Башкортостана. 2020. Т. 15. № 5 (89). С. 102–106.
3. Ba F., Miyasaki J.M. Handbook of Clinical Neurology. 3rd series. Amsterdam: Elsevier. 2020. Vol. 172. № 13. P. 219–239.
4. Menozzi E., Mulroy E., Akbarian-Tefaghi L., Bhatia K.P., Balint B. Movement disorders in systemic autoimmune diseases: Clinical spectrum, ancillary investigations, pathophysiological considerations. Parkinsonism & Related Disorders. 2021. Vol. 88. P. 116–128.
5. West S.G. and Hanly J.G. Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes. 9th Ed. 2019. Vol. 36. P. 434–456.
6. Merve F.Y., Miraç Y., Ömer B., Süleyman S., Serapt. A sydenham chorea attack associated with COVID-19 infection. Brain, Behavior, & Immunity – Health. Amsterdam: Elsevier. 2021. Vol. 13. P. 100222.
7. Jankovic J., Hallett M., Okun M.S., Comella C., Fahn S., Goldman J. Principles and Practice of Movement Disorders. 3rd Ed. 2021. Vol. 23. P. 550–559.
8. Левин О.С. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении малой хорей. Центр экстрапиримидных и когнитивных расстройств. 2019. URL: <https://www.xn--80aocaipeaifmp.xn--plai/sovremennye-predstavleniya-o-patogeneze-diagnostike-i-lechenii-maloy-horei/#more-4749> (дата обращения: 11.05.2022).
9. Godínez-Baca L.E., Lugo-Zamudio G.E., Maya-Piña L.V. Chorea gravidarum associated with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: case report. Cir Cir. 2020. Vol. 88 (Suppl 1). P. 59–62.
10. Guilherme L., Steer A.C., Cunningham M. Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. Amsterdam: Elsevier. 2021. Vol. 2. P.19–30.
11. Timmons P., Gada R. Syphilis in pregnancy. Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine. Amsterdam: Elsevier. 2020. Vol. 30. № 11. P. 356–358.
12. Weiner C.P., Mason C. Drugs for Pregnant and Lactating Women. 3rd Ed. 2019. P. 357–377.
13. García-Ramos R., Santos-García D., Alonso-Cánovas A., Álvarez-Sauco M. ...P.Mir Management of Parkinson's disease and other movement disorders in women of childbearing age: Part 2. Neurología. 2021. Vol. 36. № 2. P.159–167.