

## БОЛЕЗНЬ ГЕНТИНГТОНА

П.Р. Камчатнов, А.В. Чугунов

Болезнь Гентингтона - хроническое прогрессирующее наследственно-дегенеративное заболевание, характеризующееся хореическим гиперкинезом и другими экстрапирамидными нарушениями, расстройствами психики и деменцией.

Частота встречаемости болезни Гентингтона составляет от 2 до 7 случаев на 100.000 населения; максимальная частота наблюдается в замкнутых популяциях, проживающих, в частности, на изолированных островах, а также в Западной Европе (до 17 случаев на 100.000 населения). Мужчины и женщины заболевают с одинаковой частотой.

**Этиология.** Болезнь Гентингтона передается по аутосомно-доминантному типу и характеризуется очень высокой пенетрантностью мутантного гена, достигающей 85-90%. Молекулярной основой болезни Гентингтона является экспансия повторов ЦАГ (CAG - цитозин-аденин-гуанин) в гене IT-15, который локализован на коротком плече 4-ой хромосомы (4p16.3). У здоровых лиц в указанном фрагменте молекулы ДНК насчитывается от 10 до 35 повторов. В мутантном гене число повторов значительно возрастает - от 36 до 120. Установлено, что заболевание проявляется тем раньше, чем большее количество повторов насчитывает мутантный ген. Соответственно, более тяжелое течение имеет место при более выраженном генетическом дефекте – при ранних (ювенильных) формах болезни Гентингтона число повторов максимально. Взаимосвязь раннего дебюта заболевания и его тяжелого течения, с одной стороны, и увеличения числа ЦАГ повторов - с другой, носит название антиципации. Имеются данные о том, что при передаче мутантного гена от отца отмечается большее увеличение количества повторов, что сопровождается развитием более ранних и тяжелых форм заболевания.

Ген отвечает за синтез белка гентингина, который вырабатывается в головном мозге, причем наиболее активно - в нейронах коры и мозжечка. Белок присутствует как в цитоплазме, так и в ядре нервных клеток. Гентингин цитоплазмы может участвовать в транспорте везикул и в поддержании цитоскелета. В ядрах нейронов гентингин принимает участие в определенных стадиях дифференцировки клеточного цикла. В результате экспериментальных исследований установлено, что при протеолизе гентингина образуются фрагменты, содержащие полиглутамины, которые обладают токсичностью для клеток головного мозга. В норме их количество небольшое и они быстро утилизируются с участием системы специфических ферментов. При болезни Гентингтона наличие добавочных ЦАГ повторов приводит к увеличению количества полиглутаминовых остатков в молекуле белка (т.н. амплифицированный полиглутаминовый тракт). Скорость денатурации дефектного белка значительно превышает таковую нормального, что приводит к накоплению остатков

гентингина в нейронах. Предполагается важная роль токсического влияния на клетку продуктов перекисного окисления, избытка глутамата, прочих расстройств нейротрансмиттерных систем головного мозга. Считается, что определенную роль в развитии и быстром прогрессировании нейродегенерации играет окислительный стресс с накоплением продуктов перекисного окисления липидов. Наиболее уязвимыми являются клетки полосатого тела, получающие импульсацию от коры больших полушарий

**Патоморфология.** Патологические изменения ткани головного мозга носят диффузный характер, хотя в большей степени страдают подкорковые ядра. Выраженные дегенеративные изменения, в первую очередь, с поражением мелких и крупных клеток и уменьшением их количества, выявляются в скорлупе и хвостом ядра. Кроме этого, изменения отмечаются также и в коре больших полушарий. Наряду с дегенеративным поражением нейронов наблюдается разрастание глиальных элементов. Макроскопически наблюдается атрофия мозгового вещества с расширением желудочков мозга, цистернальных пространств, корковых борозд, однако, указанные изменения не носят патогномоничного характера. Возможно применение гистохимических методов диагностики, позволяющих выявить накопление дефектного гентингина в нейронах.

**Клинические проявления.** Наиболее характерными проявлениями являются хореический гиперкинез и прогрессирующее слабоумие, достигающее по мере прогрессирования заболевания степени деменции. Классическая гиперкинетическая форма у большинства пациентов дебютирует в возрасте 30 лет и старше. Задолго до появления развернутой клинической картины постепенно развивается неусидчивость, повышенная активность пациентов, движения становятся размахистыми, нередко – нескоординированными, становится излишне оживленной жестикуляция.

Хореический гиперкинез характеризуется быстрыми, неритмичными, беспорядочными движениями в различных мышечных группах с вовлечением мускулатуры конечностей, лица, диафрагмы, туловища. Обращают на себя внимание гримасничанье больных, нескоординированные, размахистые движения в руках, неустойчивость, пошатывание при ходьбе. Выполнение произвольных движений затруднено вследствие гиперкинезов и сопровождается рядом ненужных движений. Так, при ходьбе больной может раскачиваться из стороны в сторону, приседать, приплясывать. Гиперкинезы могут провоцироваться выполнением целенаправленных действий (кинезиогенные гиперкинезы), эмоциональным напряжением, волнением. При разговоре появляются или усиливаются избыточные движения губ, языка, других мышц, что проявляется причмокиванием, облизываньем губ языком, покашливанием, шмыганьем носом. Отличительной особенностью болезни Гентингтона является то, что на протяжении некоторого времени, особенно в начале

заболевания, пациент способен сознательно подавлять гиперкинезы. Характерным является отсутствие гиперкинезов глазодвигательной мускулатуры.

По мере прогрессирования заболевания в патологические движения вовлекаются все более обширные мышечные группы. Гиперкинезы приоретают большую амплитуду, в меньшей степени поддаются произвольному контролю. Помимо хореического гиперкинеза возникают атетоидные движения в пальцах кистей рук, мышечная дистония в конечностях и туловище. Вследствие вовлечения в процесс аксиальной мускулатуры (мышцы туловища), резко затрудняется походка, возникает неустойчивость при ходьбе, стоянии. Поражение бульбарной мускулатуры может приводить к выраженной дизартрии и дисфагии. Тяжелые расстройства глотания могут явиться причиной возникновения аспирационной пневмонии.

Характерными являются нарушения психики и когнитивные расстройства. Нередко заболевание дебютирует именно поведенческими нарушениями. В начальных стадиях заболевания преобладают депрессивные, тревожные расстройства. Характерными являются неусидчивость, нарушения внимания, снижение памяти и ограничение способности к усвоению нового материала, повышенная возбудимость. У отдельных больных могут наблюдаться более сложные нарушения поведения в виде склонности к бродяжничеству (дромомания), бредовое толкование окружающего, галлюцинации. Когнитивные нарушения характеризуются относительно медленной прогрессивностью, благодаря чему больные могут определенное время сохранять работоспособность в рамках привычной деятельности. В случае прогрессирования заболевания когнитивные нарушения могут достигать степени тяжелой деменции.

Заболевание постепенно прогрессирует, своего максимума гиперкинезы достигают через 5-10 лет. В последующем, мышечная гипотония и гиперкинезы могут сменяться мышечной ригидностью и акинезией. Примерно у 10% больных на поздних стадиях заболевания развивается полная обездвиженность и контрактуры.

Выраженные гиперкинезы и тяжелое слабоумие (деменция) являются основными причинами инвалидизации. Ведущими причинами наступления летального исхода являются присоединяющиеся инфекционные осложнения (аспирационная пневмония, сепсис вследствие инфекции мочевыводящих путей). Среди пациентов с выраженными депрессивными расстройствами высока частота суицидальных попыток.

Ювенильная форма Вестфалю. Наблюдается примерно в 5-10 % всех случаев болезни Гентингтона. Характеризуется более ранним началом (второе десятилетие жизни). В отличие от классической формы заболевания, экстрапирамидные нарушения проявляются ранним возникновением акинетико-ригидного синдрома (повышение мышечного тонуса по пластическому типу, замедленность движений – брадикинезия, ограничение спектра

спонтанных движений – олигокинезия). Одновременно у больных развиваются и быстро прогрессируют признаки поражения больших полушарий (эпилептические припадки, деменция) и мозжечка (атаксия, интенционный тремор). Особенностью данной формы является выраженная и быстро прогрессирующая деменция. Первыми проявлениями могут быть интеллектуальные расстройства, в дальнейшем постепенно развивается деменция.

Прогноз ювенильной формы болезни Гентингтона более тяжелый, заболевание быстро инвалидизирует больного, летальный исход наступает через 8-10 лет после появления клинических проявлений.

**Диагностика и дифференциальный диагноз.** К критериям диагностики болезни Гентингтона относят: дебют классической формы заболевания в 30-40 лет, акинетико-ригидной - в 10-15 лет; сочетание экстрапирамидных нарушений и деменции; аутосомно-доминантный тип наследования с практически полной пенетрантностью мутантного гена; экспансия тринуклеотидных повторов ЦАГ свыше 36 в гене IT-15 (выявляется при прямой ДНК-диагностике).

Наиболее точным диагностическим критерием болезни Гентингтона является молекулярная диагностика, обеспечивающая возможность не только выявления мутантного гена, но и точного установления числа ЦАГ - повторов, что позволяет прогнозировать тяжесть и темп прогрессирования заболевания. Возможна пренатальная диагностика на основании анализа клеток из амниотического мешка. Важно, что диагностика не требует обследования нескольких членов семьи.

Методы нейровизуализации (МРТ) проводятся для дифференциальной диагностики болезни Гентингтона с заболеваниями, имеющими сходные клинические проявления, но характеризующимися специфическими радиологическими признаками (например, рассеянный склероз).

Дифференциальная диагностика проводится с другими видами хореических гиперкинезов, в основе которых лежат различные этиологические факторы.

**Малая хорея (хорея Сиденгама).** Возникает в детском или подростковом возрасте. Развитие малой хорей связано с перенесенной стрептококковой инфекцией. В основе заболевания лежит выработка антител к антигену стрептококка, способных перекрестно реагировать с антигенами нейронов подкорковых ядер. Течение заболевания характеризуется наличием периодов ухудшения состояния (атаки), продолжающихся 3 - 6 месяцев. Когнитивные и психические нарушения, возникающие одновременно с двигательными расстройствами, могут сохраняться на протяжении длительного периода времени, в том числе, и после исчезновения гиперкинезов. Диагноз устанавливается на основании связи проявлений хорей с перенесенной инфекцией, клинической картиной

ревматизма. Лечение включает санацию очага инфекции, проведение антибактериальной терапии (при необходимости – с использованием плазмафереза, кортикостероидов), симптоматической терапии. Прогноз заболевания благоприятный, у значительного числа пациентов наступает полное выздоровление.

**Нейроакантозитоз-хорея.** Редкое генетически детерминированное заболевание, проявляющееся сочетанием хореического гиперкинеза и аномалией строения эритроцитов. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Считалось эндемичным для южного и восточного Средиземноморья, однако, в последние годы появились сообщения о выявлении заболевания и в других регионах, в частности, среди коренного населения Якутии. При этом заболевании значительное число эритроцитов приобретает неправильную (рогообразную, полулунную) форму, изменяются биохимические свойства их клеточных мембран. Неврологическая симптоматика характеризуется сочетанием хореического гиперкинеза, реже – акинетико-ригидного синдрома и аксональной полинейропатии (угнетение сухожильных и периостальных рефлексов, мышечные гипотрофии в дистальных отделах конечностей). Патогенетической терапии не существует, лечение носит симптоматический характер.

**Сенильная хорея.** Дебютирует в пожилом возрасте, семейный анамнез отсутствует. В клинической картине преобладают гиперкинезы, тогда как когнитивные и эмоциональные нарушения отсутствуют или выражены незначительно. Изолированной формой сенильной хореи является локальный гиперкинез в мимической мускулатуре – орофациальная (или букколингвوماстикаторная) дискинезия.

**Хореический гиперкинез** может возникать при целом ряде соматических заболеваний: системной красной волчанке, антифосфолипидном синдроме, сосудистом поражении головного мозга (в области подкорковых ядер), полицитемии, у беременных, принимавших оральные контрацептивы. Прогноз заболевания и особенности терапии определяются, в первую очередь, характером основного патологического процесса.

**Лечение.** Проводится симптоматическая терапия, направленная на устранение гиперкинезов и купирование психических нарушений. Исходя из сведений о том, что в основе развития хореического гиперкинеза лежит избыточная активность дофаминергической передачи в базальных ганглиях, симптоматическая терапия включает назначение блокаторов дофаминовых рецепторов. Применяют производные фенотиазина, бутирофенона.

Одним из наиболее часто назначаемых препаратов является нейролептик галоперидол. Препарат обладает способностью блокировать постсинаптические D<sub>2</sub>-дофаминовые рецепторы, кроме того, оказывает блокирующее действие в отношении центральных

адренергических рецепторов. Препарат назначается, начиная с 0,5 мг 2 раза в сутки. При необходимости и при хорошей переносимости доза может быть увеличена до 10 мг в сутки. Применение галоперидола сопряжено с риском развития побочных эффектов, вероятность возникновения которых увеличивается с возрастанием дозы препарата. Наиболее частыми из них являются двигательные дискинезии (гиперкинезы в мускулатуре лица, конечностей), тремор кистей рук, головы, нижней челюсти, сонливость, заторможенность, задержка мочеиспускания (особенно у пациентов с гиперплазией простаты).

Пимозид (производное дифенилбутилпиперидина), который также относится к группе нейролептиков, относительно лучше переносится пациентами, однако, обладает меньшей эффективностью по сравнению с галоперидолом. Основные механизмы действия обусловлены блокадой пре- и постсинаптических дофаминовых рецепторов. Препарат оказывает умеренное гипотензивное, седативное действие. Клинические эффекты применения пимозида наступают достаточно быстро, максимальный эффект отмечается ко второму часу, действие продолжается около 6 часов. Пимозид назначается по 0,5 мг 2 раза в сутки (терапевтическая доза составляет 5,0-8,0 мг в сутки). Препарат противопоказан при сердечных аритмиях, беременности. Применение пимозида ограничивается существенными побочными эффектами, к которым относятся двигательные дискинезии, возможность развития акинетико-ригидного синдрома.

Препаратом выбора для лечения больных с болезнью Гентингтона является сульпирид (эглонил) - препарат из группы бензатидов. Относится к группе «атипичных» нейролептиков. Основные механизмы действия сульпирида обусловлены способностью блокировать дофаминовые рецепторы. Характеризуется хорошей переносимостью, редко вызывает расстройства функционирования экстрапирамидной системы. Назначается в суточной дозе 100-300 мг в 2-3 приема; при необходимости доза препарата может быть увеличена. Наиболее частыми побочными эффектами являются нарушения сна, в частности, сонливость или, наоборот, бессонница, оральные гиперкинезы (как проявление дискинезии), нередко – галакторея, что ограничивает сроки применения препарата.

Применение препаратов из группы нейролептиков у пациентов с болезнью Гентингтона должно проводиться под постоянным контролем врача, так как существует высокий риск развития акинетико-ригидного синдрома или двигательных дискинезий (гиперкинезов). Вероятность указанных осложнений возрастает при длительном приеме препаратов, а также имеет дозозависимый эффект. Кроме того, при выборе терапевтической тактики следует учитывать вероятность возникновения депрессивных расстройств при применении нейролептиков, что способно привести к значительной социальной дезадаптации пациента.

У отдельных пациентов положительный эффект может быть достигнут назначением агонистов центральных постсинаптических  $\alpha_2$ -адренорецепторов (клонидин, гуанфацин), однако выраженный гипотензивный эффект указанных препаратов в значительной степени ограничивает их широкое применение в клинической практике.

У больных ювенильной формой болезни Гентингтона с преобладанием мышечной гипертонии и акинезии показано применение агонистов дофаминовых рецепторов (проноран), дофа-содержащих препаратов (наком, синемет, мадопар), амантадина.

Изучается возможность применения препаратов, обладающих нейропротекторным и нейротрофическим действием, для лечения пациентов с болезнью Гентингтона. Эмпирический опыт свидетельствует о наличии положительного эффекта у отдельных больных. Дальнейшие клинические исследования позволят объективно оценить эффективность данного лечебного направления.

Попытки хирургического лечения (стереотаксические операции) больных, страдающих болезнью Гентингтона, оказались малоэффективными. Разрушение определенных структур базальных ганглиев позволяет у ряда больных добиться временного улучшения состояния в виде купирования гиперкинезов, однако, в последующем наблюдается их возобновление. В последние годы проводятся как экспериментальные, так и клинические исследования возможности применения клеточной терапии пациентов с болезнью Гентингтона. Мультипотентные клетки с заданным вектором выработки нейротрансмиттеров или ростовых факторов вводятся в определенные области головного мозга, где часть из них способна интегрироваться в ткань реципиента и восполнить имеющийся дефицит биологически активных веществ.

