

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

«Красноярский государственный медицинский университет имени
профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения
России.

Кафедра нервных болезней с курсом ПО

Зав. кафедрой:

д.м.н., профессор Прокопенко С.В.

Реферат

Болезнь Гентингтона

Выполнила: ординатор 1 года обучения
кафедры Нервных болезней с курсом ПО

Костюченко Ю.Р.

Красноярск 2020

Определение

Болезнь Гентингтона (БГ) — это наследственное неуклонно прогрессирующее нейродегенеративное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования и полной пенетрантностью, развивающееся вследствие экспансии тринуклеотидных повторов CAG в первом экзоне гена HTT, локализованного на коротком плече четвёртой хромосомы и кодирующего белок гентингтин. Аутосомно-доминантный тип наследования означает, что (1) лица обоего пола с одинаковой вероятностью могут носить мутацию БГ; (2) БГ может передаваться как по мужской, так и по женской линии; (3) каждый ребёнок в семье с родителем, являющимся гетерозиготным носителем мутации БГ, имеет 50 % риска унаследования мутации этого заболевания (в случае гомозиготного носительства мутации БГ последняя передастся каждому представителю потомства). В настоящее время не существует одобренных методов, позволяющих излечить, замедлить или остановить прогрессирование БГ, однако должное симптоматическое лечение пациентов с этим заболеванием позволяет улучшить качество жизни как самих пациентов, так и ухаживающих за ними лиц и родственников.

Этиология и патогенез

БГ развивается вследствие мутации в гене HTT (ранее известном как IT-15), который расположен в дистальном участке короткого плеча четвёртой хромосомы. Суть мутации заключается в экспансии (увеличении количества) тринуклеотидных повторов CAG (цитозин–аденин–гуанин) в первом экзоне указанного гена более 35. Таким образом, наличие у субъекта CAG-повторов в количестве 36 и более даже на одном из аллелей гена HTT будет означать носительство мутации БГ. Это приводит к тому, что с мутантного гена синтезируется белок гентингтин с патологической структурой — избыточным содержанием остатков аминокислоты глутамина. Крайне редко встречаются случаи гомозиготного носительства мутации БГ. Примечательно, что гомозиготное носительство мутации не влияет значимым образом на клинические особенности и возраст дебюта БГ по сравнению с гетерозиготным носительством.

Экспрессия гена HTT наблюдается во всех органах и тканях, однако в наибольшей степени она выражена в головном мозге и яичках. Функция белка гентингина остаётся до конца не выясненной, однако известно, что гентингтин, содержащий патологический полиглютаминовый фрагмент, токсичен для клеток головного мозга и приводит к их прогрессирующей гибели. С патоморфологической точки зрения, наиболее характерным для БГ является постепенно нарастающая атрофия структур полосатого тела (хвостатое ядро и скорлупа) с последующим вовлечением в патологический процесс других областей головного мозга, включая кору больших полушарий. Примечательно, что, по данным наблюдательных исследований PREDICT-HD и TRACK-HD, незначительно выраженные клинические проявления моторной

дисфункции, когнитивных и поведенческих изменений начинают проявляться у носителей мутации БГ ещё до момента (примерно, за 10 лет) установления клинического диагноза этого заболевания, а избирательная региональная атрофия вещества головного мозга начинает развиваться уже за 12–15 лет до клинического дебюта БГ. БГ характеризуется полной пенетрантностью, т.е. при наличии соответствующей мутации заболевание развивается в 100 % случаев, если субъект доживает до соответствующего возраста. Возраст дебюта БГ имеет обратно пропорциональную зависимость от количества СAG-повторов — чем их больше, тем раньше появляются симптомы заболевания. Так, при наличии СAG-экспансии в 36–39 повторов дебют БГ с большой вероятностью можно ожидать после 65 лет, а в случае 60 СAG повторов и более вероятнее всего развитие ювенильной формы БГ с дебютом в возрасте 20 лет и ранее. На долю ювенильной формы БГ, в среднем, приходится около 5 % пациентов. Таким образом, учитывая, что носитель мутации может не дожить до возраста дебюта БГ в силу иных причин, формально, наличие СAG-экспансии в 36–39 повторов характеризуется неполной пенетрантностью. Вместе с тем, величина СAG-экспансии определяет возраст дебюта БГ примерно на 56 % — остающаяся вариабельность может быть следствием как влияния иных генетических различий (в том числе мозаицизм и соматическая нестабильность СAG-повторов), так и действия факторов внешней среды [2]. Таким образом, БГ может дебютировать в любом возрасте — преимущественно, в зависимости от величины СAG-экспансии — и характеризуется наличием у субъектов периода асимптомного носительства мутации. Величина экспансии СAG-повторов, как правило, нарастает в последующих поколениях, особенно при передаче мутантного гена по отцовской линии — так называемый феномен «отцовской передачи». Увеличение из поколения в поколение числа СAGповторов приводит к более раннему проявлению в каждом последующем поколении симптомов БГ (феномен антиципации).

Эпидемиология

БГ относится к орфанным заболеваниям, т.к. её распространённость составляет менее 10 случаев на 100 000 населения. Распространённость БГ в Российской Федерации в целом никогда не оценивалась — существуют разрозненные эпидемиологические данные по распространённости БГ в отдельных регионах России; при этом методология этих исследований существенно отличалась друг от друга — так, например, в большинстве исследований подтверждающая диагноз ДНК-диагностика проводилась лишь в единичных случаях, что создаёт риск регистрации фенокопий БГ. Распространённость БГ в мире имеет ряд особенностей. По данным систематического обзора и метаанализа Pringsheim et al., этот показатель составляет 5,7 на 100 000 населения в Северной Америке, Европе и Австралии, в то время как в Азии распространённость БГ существенно ниже — 0,4 на 100 000 населения [8]. По данным систематического обзора Rawlins et al.,

распространённость БГ (на 100 000 населения) в различных регионах мира следующая: Азия — 0,4; Центральная и Восточная Европа — 2,17; Северная Америка — 7,33; Океания — 5,63; Великобритания — 6,68; Западная Европа — 3,6. Исходя из текущих представлений о распространённости БГ в Европе, в России можно ожидать от 3 000 до 8 000 только симптомных носителей мутации БГ. Примечательно, что помимо семейных случаев БГ существуют и пациенты без отягощённого по этому заболеванию семейного анамнеза, у которых мутация БГ возникла *de novo*. Такие случаи составляют, по различным оценкам, 5–10 % от общего количества пациентов с БГ.

Классификация

Принимая во внимание особенности генетики БГ, носительство мутации этого заболевания может быть разделено на **асимптомный** (*premanifest*) и **симптомный** (*manifest*) периоды. **Асимптомный** период подразделяется на **досимптомный** (*presymptomatic*), в течение которого у носителя мутации БГ не отмечается никаких субъективных, клинических или измеряемых инструментально изменений (как правило, это 10–15 лет до дебюта БГ), и **продромальный** (*prodromal*), который характеризуется постепенным появлением слабо выраженных двигательных, когнитивных и (или) поведенческих изменений, не позволяющих при этом поставить формально клинический диагноз БГ.

По клиническому фенотипу на основании превалирования определённого синдрома условно различают следующие формы БГ:

1. «Классическая» гиперкинетическая.

2. Ригидная:

- ювенильная (вариант Вестфаля) — дебют в 20 лет и раньше;
- поздняя: нередко является следствием прогрессирования БГ с трансформацией клинической картины гиперкинетического синдрома в брадикинезию с экстрапирамидной мышечной ригидностью; примерно у 10 % взрослых пациентов дебют БГ происходит с акинетико-ригидного синдрома с минимальными проявлениями хореи.

3. Психическая (не имеет самостоятельного значения и выделяется при резком превалировании психических симптомов над неврологической симптоматикой).

Физикальное обследование

Рекомендуется подробно осмотреть пациента на предмет наличия различных вариантов двигательных расстройств: хорей (неритмичные, отрывистые, кажущиеся произвольными движения), атетоза (замедленные, извивающиеся, червеобразные движения), баллизма (резкие, размашистые движения, как правило, вовлекающие конечность целиком), дистонии (неритмичные медленные мышечные сокращения, часто приводящие к формированию патологической позы), миоклонуса (внезапные, отрывистые движения по типу «удара электрическим током»), паркинсонизма.

Когнитивные нарушения возникают уже на ранних этапах заболевания и служат практически универсальным проявлением БГ, варьируя по своей выраженности. В наибольшей степени страдают исполнительные функции, способность планировать и оценивать действия, а также импульсивное поведение. У многих пациентов отмечается замедление психомоторных процессов, сопровождающееся апатией, снижением инициативности и внимания к себе. Оценка когнитивных нарушений может проводиться с применением нейропсихологических шкал и тестов. С практической целью можно пользоваться шкалой MMSE (краткая шкала оценки когнитивного статуса), являющейся инструментом скрининга на наличие деменции, тестом рисования часов и шкалой MoCA (Монреальская шкала оценки когнитивного статуса). Дополнительно могут применяться и другие нейропсихологические шкалы, например, тесты Струпа, тест на сопоставление символов и цифр, тест построения пути и пр. По мере прогрессирования заболевания когнитивные нарушения достигают степени деменции.

Психические нарушения при БГ характеризуются, в первую очередь, депрессией и тревогой. Также у таких пациентов нередко наблюдается раздражительность, которая иногда является причиной агрессивного поведения. Развитие тревоги, раздражительности, агрессии, апатии, персевераций, обсессивно-компульсивных расстройств может значительно ухудшать качество жизни лиц, живущих вместе с такими больными. Реже у больных БГ могут наблюдаться психозы. Реализованные суициды и суицидальные попытки встречаются при БГ в 4 раза чаще, чем в общей популяции, и в 5 % случаев являются причиной смерти при этом заболевании. В связи с этим, при обследовании и общении с пациентом и членами его семьи/ухаживающим лицом следует активно расспрашивать о наличии суицидальных мыслей и (или) действий у носителя мутации БГ.

Для БГ характерно также снижение массы тела. У большинства пациентов это отмечается на поздних стадиях заболевания, однако в ряде случаев это может наблюдаться и на ранних этапах БГ. По мере прогрессирования патологического процесса, снижение массы тела может достигать кахексии. В связи с этим, при обследовании пациентов с БГ необходимо измерять их массу тела, рост и рассчитывать индекс массы тела (ИМТ). Прогрессирующее снижение массы тела не сопровождается анорексией, наоборот, — чаще всего, у пациентов с БГ аппетит повышается. Недостаточная калорийность в рационе у больных с БГ — довольно распространённое явление и является одним из факторов повышенной смертности. По данным Myers et al., более высокий ИМТ ассоциирован с

более медленным прогрессированием БГ, а в работе Aziz et al. было показано, что чем больше величина САГ экспансии, тем быстрее темпы снижения массы тела, что, возможно, связано с гиперметаболизмом у таких пациентов

Инструментальная диагностика

Рекомендуется выполнять ЭЭГ-исследование при подозрении на наличие у пациента эпилептических приступов. Чаще всего это отмечается у пациентов с дебютом заболевания в молодом возрасте.

Магнитно-резонансная томография и рентгеновская компьютерная томография рекомендуются к проведению для осуществления дальнейшего диагностического поиска при отрицательном результате ДНК-тестирования на БГ у пациента со схожими клиническими проявлениями.

Лечение

Этиопатогенетическое лечение БГ (в том числе для асимптомных носителей мутации заболевания) не разработано. Рекомендуется проводить пациентам медикаментозную терапию, направленную на симптоматическую коррекцию двигательных нарушений, аффективных и психотических расстройств.

Для коррекции хореи при БГ Рекомендуется применение тетрабеназина (при отсутствии у пациента суицидальных проявлений, дисфагии, депрессии, раздражительности, агрессии и иных противопоказаний к назначению тетрабеназина).

Основным механизмом действия тетрабеназина является селективное и обратимое ингибирование везикулярного переносчика моноаминов (ВПА) 2-го типа, который широко представлен в головном мозге (в частности, в полосатом теле) и участвует в цитоплазматическом транспорте дофамина и его депонировании в синаптических везикулах. Необходимо отметить, что при длительном применении эффективность тетрабеназина становится менее выраженной несмотря на повышение дозы препарата. Действие тетрабеназина в отношении хореи необходимо соотносить с возможными нежелательными реакциями от его применения: нарушение сна, беспокойство, депрессия, тревога и паркинсонизм. Депрессия при БГ ассоциирована с суицидальным поведением. Также, по данным РКИ, применение тетрабеназина приводило к небольшому снижению функционального балла по шкале UHDRS, а также несколько ухудшало показатель чтения слов в тесте Струпа на интерференцию, что является неблагоприятным прогностическим признаком в решении задач финансового характера и способности безопасного вождения автомобиля. Применение тетрабеназина сопряжено также с возможным развитием дисфагии, которая является фактором риска аспирационной пневмонии, одной из частых причин смерти при БГ. Таким образом, лёгкая депрессия до или после начала лечения не является противопоказанием к терапии тетрабеназином, однако может потребовать совместного применения антидепрессанта. Тетрабеназин может рассматриваться как препарат выбора для коррекции хореи при отсутствии в клинической картине у пациента тяжелой депрессии, психоза или агрессивного поведения. На поздних стадиях заболевания, сопровождающихся акинезией, выраженной мышечной

ригидностью и (или) спастичностью, требуется отмена тетрабеназина, так как последний усиливает выраженность этих симптомов. Помимо этого, применение тетрабеназина может приводить к удлинению интервала QTс, что требует ЭКГ-мониторинга при подборе дозы препарата. Начальная доза тетрабеназина составляет 12,5 мг в сутки; увеличивать суточную дозу (которая разделяется на 2–3 приёма) Рекомендуется на 12,5 мг с шагом в одну неделю до достижения оптимального клинического эффекта (рекомендуемая максимальная суточная доза — 75 мг).

Клоназепам относится к короткодействующим препаратам из группы бензодиазепинов и наиболее часто применяется специалистами в качестве вспомогательной терапии при наличии у пациента сопутствующей тревоги. Клоназепам может быть также полезен при коррекции миоклоний и дистонии при БГ, а также нарушений сна. Для уменьшения выраженности хореи при БГ предпринимались попытки применения противоэпилептических лекарственных препаратов, таких как леветирацетам и вальпроевая кислота. Оба эти препарата способствуют увеличению массы тела и эффективны также в отношении миоклоний при БГ. Вместе с тем, опыт применения этих лекарственных препаратов ограничен описанием отдельных клинических случаев. Важно отметить, что не всегда необходимо любой ценой уменьшить у пациента выраженность хореического гиперкинеза. При решении вопроса о целесообразности лекарственной коррекции хореи следует исходить из того, насколько обременительным гиперкинез является для самого пациента. Для коррекции дистонии при БГ рекомендуется рассматривать применение ЛФК, а в ряде случаев — инъекции ботулотоксина (при фокальных дистониях), баклофен, бензодиазепины.

Литература

1. Болезни нервной системы: Руководство для врачей в 2-х томах / под ред. Н.Н.Яхно, Д.Р.Штульмана, П.В.Мельничука. - 1995. - т.2. - С.177-180.
2. Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению / под ред. В.Н.Штока, И.А.Ивановой-Смоленской, О.С.Левина. - М.:Медпресс-информ, 2002. - С.302-312.
3. Яхно Н. Н., Штульман Д. Р., Елкин М. Н., Захаров В. В. // Журн. невропатол. и психиатр. - 1995. - № 1. - С. 20-23.