

*Дмитриев А.В., Волкова Л.И.*

## Клинико-диагностические аспекты болезни Гентингтона

ГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, кафедра нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики, г. Екатеринбург

*Dmitriev A.V., Volkova L.I.*

### Clinical and diagnostic aspects of Huntington's disease

#### Резюме

Болезнь Гентингтона – это наследственное, медленно прогрессирующее заболевание нервной системы. Анализ клинических вариантов начала и прогрессирования заболевания показал, что заболевание чаще встречается среди женщин, у мужчин начинается в более раннем возрасте. Первым симптомом заболевания чаще является хореический гиперкинез различной интенсивности, в дальнейшем формируется когнитивный дефицит и прогрессирующий атрофический процесс коры головного мозга по данным нейровизуализации. У трех пациентов хореический гиперкинез комбинировался с фокальной торсионной дистонией и цервикальная дистония в виде латероколлиса и тортикоколлиса. По нейропсихологическому тестированию у всех пациентов выявлен лёгкий или умеренный когнитивный дефицит. Специфический признак заболевания - атрофия головки хвостатого ядра описан лишь в одном протоколе МРТ исследования.

**Ключевые слова:** болезнь Гентингтона, хореический гиперкинез, молекулярно-генетическое исследование, нейропсихологическое тестирование

#### Summary

Huntington's disease is inherited, slowly progressive disease of the nervous system. Analysis of clinical variants of the beginning and progression of the disease showed that the disease is more common among women, men begins at an earlier age. The first symptom of the disease is often choreichyperkineses of varying intensity, in the future, is formed of cognitive deficits and progressive atrophic process of the cerebral cortex according to neuroimaging. Three patients choreichyperkineses was combined with focal torsion dystonia and cervical dystonia as laterocollis and torticollis. On neuropsychological testing in all patients revealed mild or moderate cognitive deficit. Specific disease sign - atrophy of the head of the caudate nucleus is described in only one protocol MRI.

**Keywords:** Huntington's disease, choreichyperkines, molecular genetic testing, neuropsychological testing

#### Введение

Болезнь Гентингтона – это наследственное, медленно прогрессирующее заболевание нервной системы с аутосомно – доминантным типом наследования, характеризующееся хореическими гиперкинезами, психическими нарушениями и прогрессирующей деменцией [1].

В 1872 году впервые в своей статье американский врач Джордж Гентингтон, описал заболевание у членов семьи Малфордов, живших в Нью-Йорке в Лонг-Айленде. Он заметил, что все члены этой семьи – одинаково как мужчины, так и женщины, в период же между 30 и 50 годами заболевали прогрессирующей и необратимой патологией, сопровождавшейся развитием слабоумия, вплоть до полной потери навыков самообслуживания и повышенной хаотической двигательной активностью мышц лица, конечностей. Резкие неуправляемые движения рук и ног пациентов были названы в последствии «хореей»

(пляска «Святого Витта»). В этом же 1872 году Джордж Гентингтон написал свою работу «О Хорее», поэтому заболевание получило название «Хорея Гентингтона» [2].

Частота распространенности болезни 3-7 человек на 100 000 населения. Наибольшая частота 7 на 100000 населения наблюдается в США, Канаде, Европе. В Российской Федерации болезнь встречается в 1-5 случаях на 100 тыс. жителей. Манифестирует болезнь обычно в 20-60 лет [1].

Ген болезни локализован на коротком плече 4 хромосомы (4p16.3). Он кодирует белок Гентингтин, функция которого до конца не ясна. Известно, что причина определяется увеличением количества тринуклеотидных повторов «Цитозин-Аденин-Гуанин» (ЦАГ), расположенных в первом экзоне гена. В норме количество таких повторов не превышает 36. При болезни Гентингтона их число резко возрастает до 36-121. Триплет ЦАГ кодиру-

ет аминокислоту глутамин, поэтому в синтезированном протеине образуется удлинённый «полиглутаминовый тракт» [3].

Для заболевания характерен феномен антиципации – нарастание тяжести болезни и появление её в последующих поколениях в более молодом возрасте. Происходит нарушение взаимодействия двух важнейших нейротрансмиттеров – гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и дофамина. Дегенеративные изменения в первую очередь захватывают ГАМК – нейроны, что вызывает дефицит медиатора в подкорковых ганглиях. Кроме этого уменьшается количество фермента декарбоксилазыглутаминовой кислоты, обеспечивающей синтез ГАМК из глутамин. В условиях дефицита ГАМК происходит сопутствующее увеличение количества дофамина и базальные ганглии в виду своей гиперактивности и избытка медиатора приводят к развитию двигательных расстройств по типу гипотонически-гиперкинетического (хореического) синдрома.

Морфологические изменения в первую очередь касаются области полосатого тела. Характерным патогномичным признаком при нейровизуализации является атрофия головки хвостатого ядра. В процесс вовлекаются: чёрная субстанция, кора больших полушарий, гиппокамп, клетки Пуркинье мозжечка. Чуть в меньшей степени боковые ядра гипоталамуса и таламус [3].

Выделяют следующие клинические формы заболевания: хореическая, акинетико – ригидная (взрослая форма или вариант Вестфала) и ювенильная формы [4].

Хореический синдром развивается преимущественно в лицевой мускулатуре, что вызывает выразительные гримасы с высовыванием языка, подёргиванием щёк, поочерёдным подниманием и нахмуриванием бровей. Часто наблюдают гиперкинезы в руках в виде быстрого сгибания и разгибания пальцев, в ногах в виде поочерёдного скрещивания и разведения ног в сторону, а также сгибания и разгибания пальцев стоп. Они подобны атегоидным, так как более замедленны и сложны. По мере прогрессирования приобретают дистонический характер, переходящей в ригидность. При ювенильных формах начальными симптомами являются брадикинезия и ригидность. Постепенно возникают речевые изменения, связанные со звукопроизношением, но семантическая и синтаксическая структура речи долго остаются сохранёнными, вплоть до последней стадии заболевания. Рано выявляется окуломоторная дисфункция в виде замедления скорости и точности слежения, появляется вертикальный, реже горизонтальный, а иногда комбинированный нистагм. Ближе к финалу часто появляется дисфагия. Дебютируют в начале, и затем неуклонно прогрессируют психические изменения. Больные становятся раздражительными, замкнутыми, обидчивыми. Часто возникают вспышки ярости, агрессии, фобические и обсессивно-компульсивные расстройства. Именно психические расстройства служат основной инвалидирующей причиной для этих людей. Нередко их посещают и также часто реализуются суицидальные попытки. Поздний дебют после 60-ти лет ассоциирован с медленно прогрессиру-

ющим течением и формированием хореического гиперкинеза без деменции. Летальный исход в большинстве случаев наступает через 10-25 лет (при ювенильной форме – через 5-10 лет), чаще от пневмонии, которая развивается у больных с тяжёлыми двигательными расстройствами, прикованных к постели.

КТ и МРТ выявляют выраженную атрофию головок хвостатых ядер и дилатацию боковых желудочков, особенно в области передних рогов.

Золотым стандартом диагностики является молекулярно-генетическое исследование – позволяет подтвердить диагноз у больного и выявить носителей патологического среди родственников на предклинической стадии.

## Материалы и методы

С целью изучения клинико-диагностических особенностей болезни Гентингтона было проанализировано 19 историй болезни и 11 амбулаторных карт пациентов, проходивших диагностику и лечение в неврологическом отделении и консультативно-диагностической поликлинике ГБУЗ СО Свердловской Областной Клинической Больницы № 1 г. Екатеринбурга.

## Результаты и обсуждение

Выборка составила 30 случаев. Из общего количества клинически подтвержденных случаев болезни 12 пациентов были мужчинами, а 18 женщинами. Средний возраст дебюта заболевания – 40,5 лет. Среди мужчин – 35,1 лет, у женщин – 43,6 лет.

В случаях с наследственным анамнезом: если боела мать, то возраст дебюта составил 42,2 лет, при болезни отца – заболевание в среднем развивалось раньше в 33,7 лет. Выявлен один случай болезни у сестры больного – с возрастом дебюта болезни 49 лет. В 4 случаях имелись указания на заболевание в семье у дяди или тети, при этом болезнь манифестировала в среднем в 40,5 лет. В 11 случаях не было выявлено наследственного анамнеза или был утерянный семейный анамнез. В одном случае оба родителя – мать и отец, умерли в «раннем» возрасте по неизвестной причине. Ещё в одном случае сестра умерла рано от неуточнённого психического заболевания. А в одном случае брат отца, ушёл из жизни путём суицида через повешенье.

У большинства пациентов заболевание дебютировало с классического хореического гиперкинеза, мимической мускулатуре и конечностях в разной степени выраженности. У 5 человек начальные проявления включали дизартрию, у 3 – гипомнезию. Самыми редкими симптомами были апатия, головокружения и головная боль по 1 случаю. Апатия и гиперсомния была в дебюте болезни у 1 пациента.

В неврологическом статусе при клиническом осмотре практически во всех случаях было зафиксировано наличие классического хореического генерализованного гиперкинеза различной интенсивности, в 1 случае в комбинации с фокальной торсионной дистонией, у 2-х пациентов наблюдалась цервикальная дистония в виде латеро-

коллиса и тортиколлиса. В 2-х случаях зарегистрировано беспокойство в языке и конечностях. В 13-ти случаях выявлены симптомы пирамидной недостаточности. Мозжечковая дисфункция зафиксирована у 11 больных. Реже выявлялась дисфункция высшей корковой деятельности: в 5 случаях – гипомнезия, в 6 – дизартрия. Эмоциональная лабильность и апатия встретились у 2 пациентов, дисграфия в 2 случаях, дискалькулия в 1 случае.

При оценке когнитивных функций у 19 больных были использованы шкалы для нейропсихологического исследования (МОСА, MMSE) и проведена консультация клинических психологов. В 8 случаях выявлены умеренные когнитивные нарушения, что составляет 26,6%. У 8 пациентов подтверждено лёгкое когнитивное расстройство (26,6%). 3 пациента имели выраженные когнитивные нарушения (10%). У 10 пациентов (33,3% от общего количества) оценка психического статуса по шкалам не проводилась. У 1 пациента описаны психо-эмоциональные нарушения: раздражительность, агрессивность, нетерпимость.

У 28 из 30 пациентов клинически была верифицирована гиперкинетическая (классическая) форма заболевания. В одном из них случае установлен диагноз ювенильного варианта болезни. У одного пациента проводился дифференциальный диагноз между болезнью Гентингтона, синдромом Жилиа де ля Туретта, гемибаллизмом, планируется повторная консультация для оценки динамики неврологического статуса.

Результаты нейровизуализации были изучены в 23 случаях (1 КТ и 22 МРТ). В 20 церебральная кортикальная атрофия (1 степени 6 случаев; 1-2 степени 4 случаев; 2 степени – 5 случаев; 2-3 степени у 2 пациентов; и 3 степени в 1). В 14 случаях отмечено расширение конвексисальных ликворных пространств. Характерный признак в виде атрофии головки хвостатого ядра был описан лишь в одном протоколе исследования.

Клинический случай:

Пациент С., 35 лет. Считает себя больным с 31-летнего возраста, когда в течение нескольких лет стал отмечать у себя резкое снижение памяти, слабость, сонливость, апатию, быструю утомляемость при физической нагрузке.

Вынужден был прекратить свою профессиональную деятельность в качестве рабочего медеплавильного завода, так как постоянно испытывал выраженную усталость, работа перестала представлять для него интерес. В течение нескольких месяцев 2014 года стал замечать у себя непроизвольные движения в пальцах нижних конечностей.

Имеет неблагоприятный семейный анамнез: отец страдает болезнью Гентингтона с 48 – летнего возраста (Хорея Гентингтона с умеренно выраженными когнитивными нарушениями и хорическим гиперкинезом в конечностях), состоит на учёте в СОКБ№1.

Соматический анамнез: Инфекция В-20, стадия 3. Количество CD4 Т-лимфоцитов - хелперов 562 - 28%). Миопия 1 ст., курение никотина, паропальвикальная киста левой почки.

В неврологическом статусе:

1) Синдром рефлекторной тетрапирамидной недостаточности: S>D. Мышечный тонус тенденцией к гипотонии.

2) Экстрапирамидный синдром в виде: неритмичного краниального гиперкинеза в мимических мышцах (непроизвольное нахмуривание и поднимание бровей); в верхних конечностях - атетоидный гиперкинез с дистоническим компонентом (широкое расставление рук в стороны при ходьбе); торзионный гиперкинез в виде неритмичных низкоамплитудных движений в туловище, и «пожимание плечами». Пробу на гиперкинез «с выдвижением языка» выполняет удовлетворительно.

При нейропсихологическом исследовании:

3) Синдром когнитивных расстройств: МОСА 20 баллов: умеренно выраженный когнитивный дефицит. MMSE 24 балла: лёгкие когнитивные нарушения.

4) Астено – депрессивный синдром: Шкала тревоги Цунга:56 баллов: лёгкое тревожное расстройство. Шкала депрессии Гамильтона:13 баллов: лёгкое депрессивное расстройство.

МРТ головного мозга: умеренное расширение желудочковой системы. Расширение конвексисальных ликворных пространств 2 степени. Генерализованная церебральная атрофия 1- 2 степени.

Клинический диагноз: Болезнь Гентингтона, гиперкинетическая форма с хорическим гиперкинезом в верхних и нижних конечностях, умеренно выраженными когнитивными нарушениями.

## Заключение

В результате изучения 30 случаев болезни Гентингтона, выявлено, что средний возраст дебюта заболевания у мужчин более ранний, чем у женщин. При этом женщины болеют чаще мужчин. В большинстве случаев прослеживается положительный семейный анамнез, а при наследовании заболевания от отца болезнь начинает проявляться в более раннем возрасте. В 75% случаев заболевание манифестирует с классического хорического гиперкинеза, в 16% – с речевых нарушений в виде дизартрии, реже – с гипомнезии, апатии, головокружения, головной боли, падений. В общей картине психопатологических симптомов отмечается превалирование лёгкого и умеренного когнитивного дефицита. По данным нейровизуализации выявлены характерные признаки признагенерализованной церебральной атрофии разных степеней тяжести. Специфический признак заболевания – атрофия головки хвостатого ядра описан лишь в одном протоколе МРТ исследования. ■

*Дмитриев А.В., Волкова Л.И., ГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, кафедра нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку:- Волкова Лариса Ивановна – заведующая кафедрой нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, 620102, г. Екатеринбург, ул.Волгоградская, 185, vli@okb1.ru*

### Литература:

1. Справочник по формулировке клинического диагноза болезней нервной системы. Под ред. В.Н. Штока, О.С. Левина. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2013.
2. Никифоров А.С. Нервные болезни. М.: ООО «Издательство медицинское информационное агентство»; 2010.
3. Экстрапирамидные расстройства вчера, сегодня, завтра. Под ред. проф. О.С. Левина. М.; 2013.
4. Левин О.С., Штульман Д.Р. Неврология: справочник практического врача. М.: МЕДпресс-информ; 2014.