

*Федеральное государственное бюджетное научное
учреждение
«Научный центр неврологии»*

*Автономная некоммерческая организация
Международный центр помощи пациентам
с орфанными заболеваниями
«Редкие Люди»*

Болезнь Гентингтона

**(информационная брошюра для пациентов
и членов их семей)**



Москва — 2016

**Автономная некоммерческая организация
Международный центр помощи пациентам
с орфанными заболеваниями «Редкие Люди»**



Уникальный, нетипичный, единственный из миллиона...

В медицине подобные определения подходят людям с редкими, или особыми, орфанными заболеваниями. Большая часть этих болезней – генетические, и, следовательно, хронические. Шанс на нормальную жизнь для таких пациентов - наличие определенных препаратов и качественного лечения, при условии пожизненной помощи со стороны государства и общества.

Создание нашего Центра - это шаг к объединению в борьбе за человека, за его собственную жизнь, полноценное существо-

вание.

Организация учреждена в начале 2015 года, ее основной целью является - претворение в жизнь благотворительных программ, направленных на помощь пациентам с орфанными заболеваниями, в том числе содействие деятельности в сфере профилактики заболеваний, социальной адаптации больных и членов их семей, социальной поддержки и защиты граждан, содействие деятельности в сфере науки, просвещения. Уже сегодня Центр «Редкие Люди» с успехом выстраивает конструктивные отношения с пациентами, врачами, производителями лекарственных средств, объединяя усилия представителей общественности, бизнеса и административных структур в обеспечении пациентов доступным медицинским обслуживанием, улучшая качество жизни пациентов с редкими заболеваниями, координируя процессы диагностики, лечения и обеспечения лекарственными препаратами и медицинскими изделиями.

Специалисты нашего Центра готовы прийти к Вам на помощь!

Контакты: 8-800-775-41-47, 8-495-151-81-69

<http://orphanpeople.ru/>

Предисловие

Перед вами третье издание информационной брошюры о болезни Гентингтона. Брошюра содержит в себе актуальную информацию о болезни Гентингтона, написанную понятным для неспециалиста языком, и предназначена для пациентов и их родственников. Авторы брошюры надеются, что она поможет понять суть заболевания и раскроет возможные пути помощи своим близким людям, страдающим данной патологией. Представленная здесь информация, возможно, поможет также спланировать свои собственные дальнейшие жизнь и семью, ведь дополнительные знания всегда являются хорошей базой для решения любых проблем. Информация о болезни Гентингтона, представленная в брошюре, частично повторяет ту, что была напечатана в предыдущих выпусках, однако является переработанной в соответствии с современными знаниями и представлениями об этом заболевании и подходах к его лечению. Авторы будут признательны за любые отзывы, касающиеся фактического содержания брошюры — мы обязательно учтём их при подготовке следующих подобных изданий.

В подготовке этой брошюры приняли участие сотрудники ФГБНУ «Научный центр неврологии», активно работающие в области изучения этого заболевания в России и сотрудничающие с ведущими мировыми специалистами в этом вопросе: профессор Иллариошкин С.Н, ведущий научный сотрудник, к.м.н. Ключников С.А., к.м.н. Селивёрстов Ю.А.



Болезнь Гентингтона: исторические факты



Рисунок 1. Икона XIV в. с изображением святого Витта работы Мастера Теодориха.

Первые упоминания о необычном заболевании, именуемом сегодня болезнью Гентингтона (далее по тексту — БГ) встречаются еще в западноевропейских исторических документах XVI–XVIII вв. Чаще всего, люди обращали внимание на самое яркое внешнее проявление заболевания — произвольные движения рук, ног, туловища больных, нередко напоминающие своеобразный танец. Специалисты-неврологи называют подобный вид насильственных (не поддающихся произвольному контролю) движений хореей (от греч. χορεία — танец), откуда и пошло распространённое название БГ — хорей Гентингтона. Из глубокого средневековья до наших дней дошло ещё одно название заболевания — «пляска святого Витта», известное многим людям, не имеющим отношения к истории медицины и неврологии. Интересно происхождение этого названия. Святой Витт (рис. 1) был историческим персонажем и, будучи юным христианином, жил на Сицилии во времена начала упадка Римской империи. В 303 г., во время гонений на христиан, развёрнутых императором Диоклетианом, он был замучен вместе со своими нянькой и наставником. И только 1200 лет спустя — с XVI в. — его имя стало ассоциироваться с «пляской». Тогда, по неизвестным причинам, по всей Германии распространилось странное поверье, что всякий, кто спляшет перед статуей святого Витта в его день (15 июня), получит заряд здоровья и бодрости на весь год. Тысячи людей толпились вокруг статуй святого в этот день и во время пляски нередко доводили себя до состояния сильного возбуждения и экстаза. В конце концов, хореей стали именовать «пляской святого Витта», а со временем к помощи этого святого стали пытаться прибегать с целью излечиться от хорей.

В эпоху средневековья невежественные и безграмотные люди нередко считали проявления заболевания «одержимостью дьяволом» и пытались применять различные способы «изгнания бесов», вплоть до отправления несчастных на костёр. Анализ источников тех времен позволил установить, что многие так называемые «ведьмы» в действительности могли страдать БГ.

Современный научный этап в изучении БГ ведёт свой отсчёт с 1872 г., когда на заседании Медицинского научного общества штата Огайо

(США) молодой талантливый врач Джордж Гентингтон (George Huntington; в русской литературе встречается перевод «Хантингтона» и, соответственно, «болезнь/хорей Хантингтона») представил блестящее подробное клиническое описание заболевания, основанное на анализе многих собственных наблюдений (см. рис. 2). Это сообщение вызвало большой интерес медицинской общественности, так как в это же время начало бурно развиваться учение о наследственности. Сам Гентингтон так образно охарактеризовал наследственный характер заболевания: «Наследственная хорей, как я её буду называть, ограничена определёнными и, к счастью, немногочисленными семьями, придя к ним из далёких поколений в туманном прошлом. Те, в чьих жилах, возможно, течёт кровь, несущая семена недуга, говорят о «той болезни» с оттенком ужаса, стараясь вовсе не думать о ней и упоминать лишь в случаях страшной необходимости». В дальнейшем наследственная хорей была названа именем американского врача, давшего первое точное научное описание этого заболевания.



Рисунок 2. Публикация Джорджа Гентингтона «О хорее» от 1872 г.

Последующие десятилетия были периодом накопления клинических фактов и результатов анализа родословных семей, попытками их систематизации. Предлагались различные научные гипотезы относительно причин развития заболевания. Крупным достижением явилось открытие в 1983 г. группой американских генетиков во главе с Джеймсом Гузеллой (James Gusella) гена БГ, расположенного на 4-й хромосоме. Это событие имело большое значение в связи с тем, что БГ стала первым наследственным неврологическим заболеванием, при котором была установлена точная локализация патологического гена на определенной хромосоме.

Наконец, новейший современный этап в изучении БГ ведёт свой отсчёт с 1993 г., когда Международной исследовательской группой по изучению гена БГ по главе с тем же Джеймсом Гузеллой была установлена точная структура патологического гена заболевания, что создало предпосылки для расшифровки тонких молекулярных механизмов развития болезни и начала поиска эффективных методов лечения. Одновременно были разработаны методы простой и точной ДНК-диагностики заболева-

ния, позволяющие устанавливать носительство патологического гена БГ задолго до непосредственного появления её симптомов. Отметим, что БГ является одним из наследственных заболеваний, которым уделяется самое пристальное внимание исследователей со всего мира — оно считается «модельным» заболеванием для изучения общих закономерностей течения нейродегенеративного процесса.

Распространённость и симптомы болезни Гентингтона

По распространённости БГ относится к так называемым орфанным (от англ. orphan — сирота), или редким, заболеваниям. Частота встречаемости БГ колеблется от 3 до 17 случаев на 100 000 жителей, составляя в среднем 5–7 случаев на 100 000 населения. Для сравнения: распространённость туберкулёза в России на 2014 г. составляла 91 случай на 100 000 населения, а инсульта на 2010 г. — около 500 случаев на 100 000 населения. Вместе с тем, оно является одним из самых частых наследственных заболеваний нервной системы. Наибольшая распространённость БГ отмечается в районе озера Маракайбо в Венесуэле (около 700 больных на 100 000 населения). Также много пациентов с этим заболеванием встречается на острове Тасмания у берегов Австралии (около 17 случаев на 100 000) и в Шотландии. Очень малое количество случаев БГ отмечается в странах Азии и практически не встречается данное заболевание у представителей коренного населения Африки. На сегодняшний день актуальные данные о распространённости БГ в Российской Федерации отсутствуют. Есть лишь единичные данные относительно этого показателя в ряде субъектов России, однако, учитывая ограниченность обследованных популяций, есть основания полагать, что даже имеющиеся данные могут быть недооценёнными.

Средний возраст появления первых симптомов БГ — 40 лет, однако болезнь может начаться как позже, вплоть до 70 лет, так и значительно раньше — до 20-летнего возраста (так называемые ювенильные случаи заболевания).

БГ — наследственное прогрессирующее заболевание головного мозга, основным внешним клиническим проявлением которого являются произвольные движения рук, ног, туловища, нередко мимических мышц лица, которые могут сопровождаться нарушениями настроения и поведения, а также памяти и мышления. Как уже отмечалось выше, такие «лишние», избыточные насильственные движения (или гиперкинезы, говоря языком медицинской терминологии) называются хореей. В начале

заболевания они носят едва заметный, «случайный» характер. Например, может быть лёгкое шевеление пальцами рук, подрагивание плеч, избыточные движения губ, притоптывание стопой или «дёргание» ногой. Характерным ранним симптомом БГ является сложность удержания выведенного из полости рта языка в течение 10–15 секунд (так называемый «симптом языка»). Нередко на ранних стадиях заболевания явных гиперкинезов не видно, но улавливается некоторое двигательное беспокойство человека — он, как говорится, «не сидит на месте». В дальнейшем, по мере развития заболевания, хореические гиперкинезы усиливаются, затрагивают всё новые и новые группы мышц. Типичные хореические гиперкинезы носят неритмичный характер, весьма спонтанны и беспорядочны, амплитуда движений может быть весьма значительной. Меняется походка, неврологи иногда называют её «танцующей». Насильственные движения языка, мышц глотки и гортани приводят к нарушению речи — часто становится очень трудно понять, что пациент говорит. Это же является причиной нарушения глотания у многих больных. Гиперкинезы усиливаются при волнении, физической нагрузке и, как правило, полностью исчезают во сне. Нередко пациенты не замечают своих произвольных движений, либо стараются игнорировать их. Однако постоянная мышечная активность отнимает у больных много сил, что часто проявляется характерной жалобой пациентов на общую слабость. При длительном многолетнем течении заболевания интенсивность гиперкинезов нередко снижается, и избыточная двигательная активность сменяется общей заторможенностью и малоподвижностью, напоминающей таковую при болезни Паркинсона.

Хореические гиперкинезы являются самым ярким, но далеко не единственным проявлением БГ. Характерными проявлениями заболевания являются нарушения памяти, мышления, интеллектуальной деятельности, то есть то, что неврологи называют когнитивными нарушениями, или расстройствами познавательной функции головного мозга, присущей человеку. Часто задолго до появления гиперкинезов человек жалуется на плохую память, невозможность запомнить прочитанную страницу книги, просмотренную телепередачу, ухватить суть того, о чём говорит собеседник. Как правило, давние события жизни остаются в памяти, а страдает, в первую очередь, кратковременная память. Нарушается концентрация внимания, человек становится рассеянным. Одновременно утрачивается аналитическая функция головного мозга, способность к абстракциям, обобщениям и логическим умозаключениям, мышление становится примитивным, наблюдается утрата привычных интересов. Пациенту становится всё труднее справляться с повседневными делами в быту и на работе. Часто профессиональные навыки страдают в последнюю очередь, и даже

на развёрнутых стадиях заболевания пациенту может удаваться справляться с профессиональными обязанностями. Однако дальнейшее развитие БГ неизбежно приводит к инвалидизации и необходимости посторонней бытовой помощи.

Наконец, ещё одна группа симптомов БГ позволяет рассматривать данное заболевание как пример психоневрологической патологии. Страдают личностные характеристики человека, изменяется его характер, появляются эмоционально-волевые и, нередко, психические нарушения. Эти проявления БГ подчас становятся наиболее инвалидизирующим и травмирующим фактором, тяготящим не только пациента, но и членов его семьи, друзей, коллег по работе. В целом, на фоне когнитивных нарушений наблюдается разрушение ядра личности. Нередко человек становится раздражительным, гневливым, агрессивным, ищет причины своего заболевания в других людях. Возможно асоциальное или просто неадекватное поведение. В ряде случаев присоединяется психиатрическая симптоматика в виде бреда и галлюцинаций. При этом часто встречается бред ревности, бред воздействия, когда пациенту кажется, что на него кто-то воздействует, парализует его волю и разум и т.д. Для коррекции подобных проявлений БГ требуется помощь квалифицированных психиатров. В других случаях пациент становится вялым, апатичным, замыкается в своём собственном мире. Иногда пациент может испытывать эйфорию и не осознавать характер своего заболевания. Как правило, у всех больных отмечаются проявления депрессии, также требующие внимания психоневрологов. Часто наблюдаются расстройства сна, вплоть до полной невозможности заснуть.

Течение БГ отличается медленным, но неуклонным прогрессирующим на протяжении 15–20 лет, хотя возможны и периоды более или менее длительной стабилизации на фоне грамотно подобранного современного лечения. Заболевание не поражает жизненно важные центры дыхания и кровообращения и напрямую не приводит к смерти. Однако пациент может погибнуть на фоне общего истощения, присоединения инфекции, воспаления лёгких вследствие выраженной обездвиженности, нарушений глотания и поперхивания твердой и жидкой пищей. Поэтому на поздних стадиях БГ большое значение приобретает правильно организованный общий уход за больным, гигиена тела, кормление (в том числе, жидкой или измельчённой пищей, иногда через зонд). Следует отметить, что многие пациенты отличаются изрядным аппетитом, несмотря на общее сильное похудание. Это связано с тем, что при БГ во многих случаях нарушается нормальное всасывание и усвоение питательных веществ. Поэтому необходимо обеспечить пациентам калорийное и полноценное с ди-

етической точки зрения питание. В конечном счёте, продолжительность и качество жизни больных во многом зависит от правильного, грамотного организованного ухода со стороны родственников или специально обученного медицинского персонала.

Генетика и механизмы развития

В течение многих десятилетий специалисты могли только предполагать, что же приводит к такому распространённому поражению головного мозга при БГ и какие патологические механизмы лежат в основе её развития. Сравнительно недавние новейшие достижения молекулярной биологии и генетики позволили пролить свет на причины развития заболевания, заложив, таким образом, основу для поиска путей его эффективного лечения. Конечно, новые знания, как правило, порождают ещё больше вопросов, кажущихся подчас неразрешимыми. Однако прогресс биологических наук позволяет с оптимизмом смотреть на перспективы борьбы с тяжёлыми наследственными заболеваниями, включая БГ. Следует подчеркнуть, что БГ стала своеобразной моделью в изучении механизмов развития так называемых нейродегенеративных наследственных болезней, сопровождающихся атрофией различных отделов головного и спинного мозга. Во всём мире, в первую очередь, в США, Канаде, Великобритании и Германии, на изучение БГ и других тяжёлых наследственных заболеваний затрачиваются огромные средства и по крупицам накапливаются новые знания, которые в конечном итоге позволят разработать новые методы диагностики и лечения.

БГ передаётся по наследству и имеет так называемый аутосомно-доминантный тип передачи. Что же это означает? Заболевание наследуется от одного из больных родителей с вероятностью 50 %. Пол родителей при этом не имеет значения, в равной степени болезнь передается и от мужчин, и от женщин. Болеть могут тоже лица обоего пола. Необходимо помнить, что вероятность передачи патологического (или «мутантного», как говорят специалисты-генетики) гена 50 % не означает, что заболеет обязательно половина детей. Если, скажем, у больного родителя есть двое детей, то **каждый из них** имеет вероятность 50 % унаследовать мутантный ген. Поэтому, может быть, что оба ребёнка будут «генетически» здоровы, а может быть, что оба унаследуют мутантный ген БГ. Безусловно, возможен и третий вариант, при котором только один из детей унаследует патологический ген, а второй ребёнок останется «генетически здоровым» и никогда не заболеет. Важной характеристикой аутосомно-доминантно-

го механизма наследования гена БГ является так называемый вертикальный путь передачи с большим числом случаев заболевания в каждом поколении без пропусков. Если в каком-то поколении все родственники являются **генетически** здоровыми, то дальнейшее наследование заболевания в роду прекращается — через поколение БГ не передаётся. Однако возможен «ложный» пропуск поколения, в случае, если какой-либо индивидуум унаследовал мутантный ген заболевания и, передав его своим детям, преждевременно скончался, не успев, таким образом, дожить до возраста начала заболевания. В этом случае говорить о пропуске поколения некорректно, так как указанный выше индивидуум не был «генетически здоровым». В связи с этим отметим, что ген БГ имеет так называемую 100% пенетрантность, то есть при унаследовании индивидуумом мутантного гена БГ неизбежно развивается в случае, если он доживёт до типичного возраста начала заболевания в зависимости от тяжести мутации (про тяжесть мутации — см. далее). Пример типичной семейной схемы (родословной) приведён на рисунке 3. Римскими цифрами пронумерованы пять поколений (члены каждого поколения расположены в одном и том же ряду). Лица мужского пола показаны квадратами, женского — кружками. Больные индивидуумы на момент осмотра отмечены черными кружками и квадратами. Умершие обозначены перечёркиванием крестом.

Анализ родословной позволяет отметить характерные признаки наследования БГ — большое число больных обоего пола во всех поколениях с передачей заболевания по вертикали без пропусков поколений.

Наблюдения многих специалистов-неврологов и генетиков позволили выделить ряд особенностей наследования мутантного гена при БГ. Так, отмечено, что, как правило, в каждом последующем поколении наблюдается более раннее начало заболевания и более тяжёлое его течение. Это явление получило название «**антиципация**». Ближе к этому феномену находится и так называемый «**эффект отцовской передачи**», заключающийся в том, что БГ с более ранним началом и более тяжёлым течением развивается, преимущественно, при передаче по отцовской линии. При многократном наследовании БГ по линии отца (как в случае тройной отцовской передачей для индивидуума, отмеченного на рис. 3 стрелкой) возможно начало заболевания в юношеском или даже детском возрасте. В приведённом на родословной примере у мальчика заболевание началось в 14 лет, у отца — в 35, у деда — в 50 и у прадеда — в 67 лет.

Ювенильные (с началом болезни до 20 лет) случаи заболевания имеют особую клиническую картину, отличную от классической БГ. Как правило, с самого начала развиваются скованность и малоподвижность без хореических гиперкинезов, глубокая умственная отсталость. Такие случаи БГ отличаются особенно бурным прогрессированием и приводят к смерти в течение нескольких лет с момента начала на фоне общей дистрофии и крайней степени истощения.

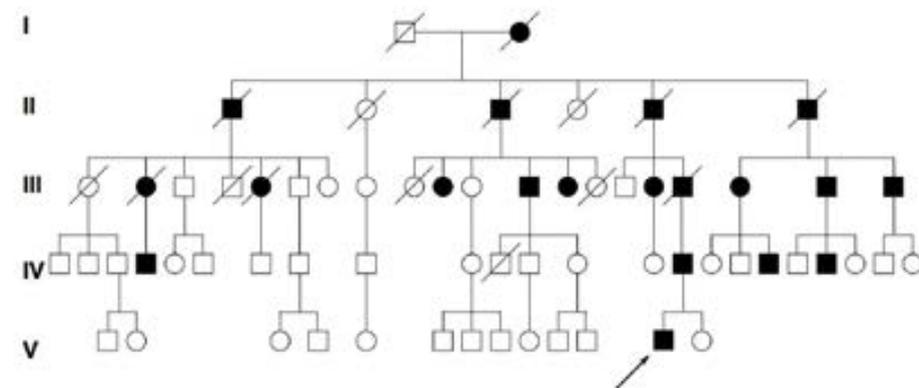


Рисунок 3. Родословная семьи А., отягощённой болезнью Гентингтона.

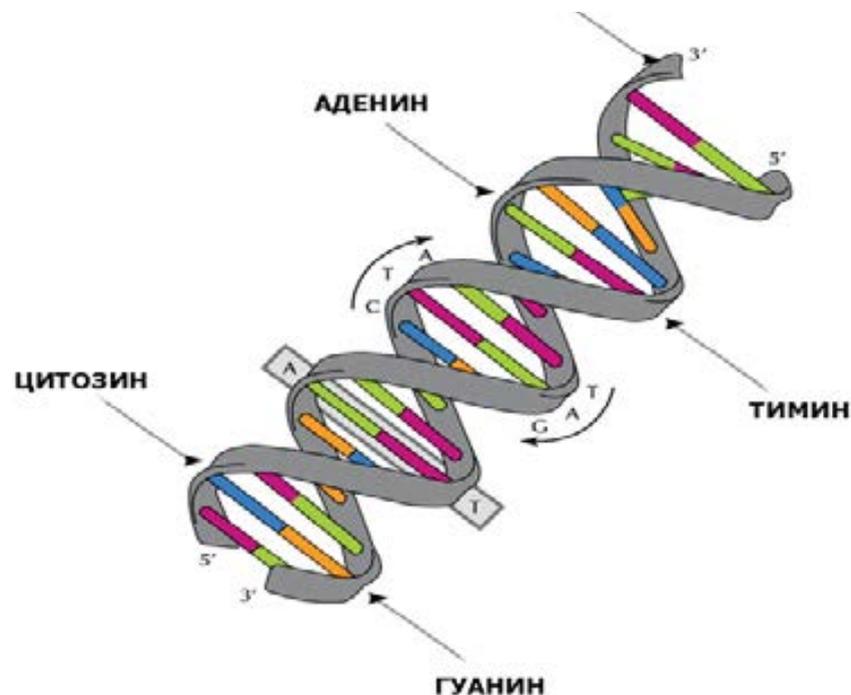
Описанные особенности наследования БГ и характер её клинических проявлений получили объяснение после открытия гена заболевания и расшифровки тонких молекулярных механизмов его развития. Далее мы постараемся в простой и краткой форме представить суть сложных биологических механизмов, лежащих в основе этой тяжёлой болезни.

Как отмечалось выше, причиной развития БГ является мутация (нарушение нормальной структуры) гена заболевания, находящегося на 4-й хромосоме. Здесь необходимо напомнить, что вся наследственная информация человека (как и всех живых существ на Земле) закодирована в структуре молекул ДНК, расположенных в ядрах клеток всех органов и тканей. Аббревиатура «ДНК» расшифровывается как дезоксирибонуклеиновая кислота. Это соединение представляет из себя природный полимер (полинуклеотидную цепь), состоящий из элементарных структурных единиц — **нуклеотидов**. Нуклеотиды отличаются друг от друга по составу входящих в их структуру так называемых азотистых оснований — **аденина, тимина, гуанина и цитозина** и маркируются начальными латинскими буквами оснований: А, Т, G, С. Последовательность соединённых между собой нуклеотидов, как раз и образует молекулу ДНК, которая может состоять из миллионов таких звеньев. В клетках организма ДНК существует в виде двойной спирали, причём аденин и гуанин одной цепи связаны соответственно с тиминном и цитозином другой. Схематично пространственная структура ДНК представлена на рис. 4.

Общее количество нуклеотидов у человека как биологического вида составляет около 3 миллиардов пар. Вся ДНК человеческого организма упакована в хроматин, а хроматин, в свою очередь, упакован в особых структурах, называемых **хромосомами** (см. рис. 5). Хромосомы распола-

гаются в **ядре** клетки. Почти все клетки человека содержат двойной набор хромосом (по одному набору от отца и матери), составляющий 23 пары. Исключение составляют половые клетки (яйцеклетка и сперматозоиды), содержащие одинарный набор хромосом. При оплодотворении восстанавливается обычный (двойной) набор хромосом.

Кодирование и считывание наследственной информации у человека осу-



*Рисунок 4. Двойная спираль ДНК
(латинскими буквами промаркированы нуклеотиды).*

ществляется следующим образом. Сочетание трёх нуклеотидов образует **триплет**, или **кодон**. Каждый триплет соответствует какой-либо одной из 20 аминокислот. К примеру, триплет СAG (цитозин-аденин-гуанин) соответствует аминокислоте глутамин. В свою очередь, аминокислоты являются теми элементарными «кирпичиками», из которых построены

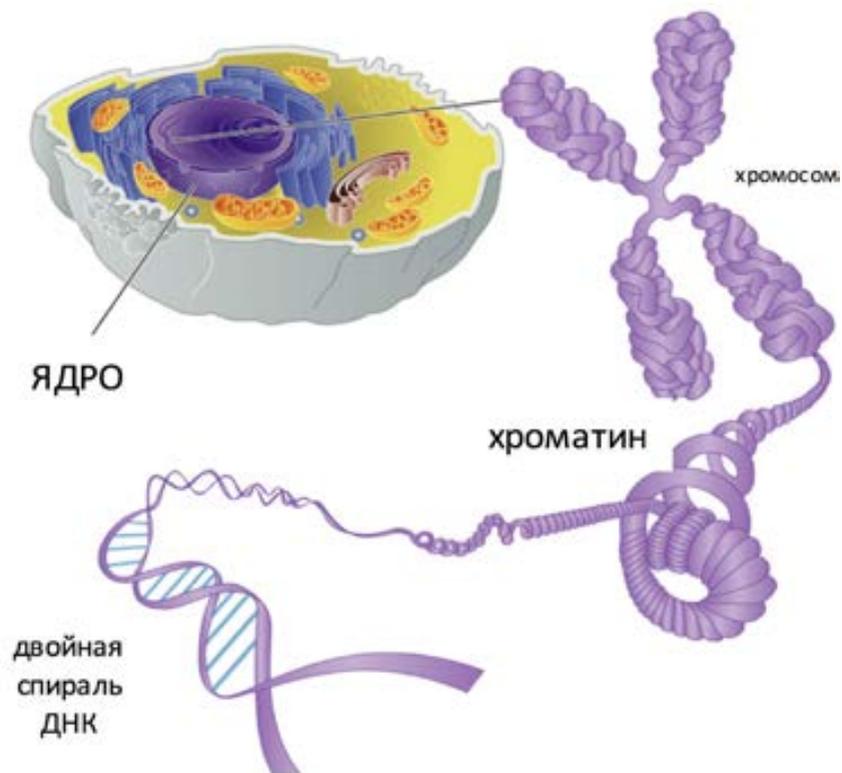


Рисунок 5. Упаковка ДНК в хромосому, расположенную в ядре клетки.

все белки человеческого организма. Структура каждого белка кодируется определённым геном. Таким образом, **ген** представляет собой строго определённый участок молекулы ДНК, последовательность кодонов которого содержит в себе всю информацию, необходимую для синтеза молекул конкретного белка. Белки человеческого организма подразделяются на структурные и каталитические (ферменты), ускоряющие биохимические реакции в клетках. Их набор определяет уникальность и неповторимость организма каждого человека. Общее количество генов человека составляет около 22 000.

При нарушении нормальной последовательности нуклеотидов (**мутации**) меняется состав триплетов (кодонов) и, соответственно, генетический код, что приводит к синтезу белков неправильной структуры, либо к полной невозможности их синтеза. Это лежит в основе нарушений структуры и функции клеток организма и развития различных, в том чис-

ле наследственных, заболеваний. Мутации могут иметь различный характер. Возможны замены отдельных нуклеотидов друг на друга, выпадения или, наоборот, вставки «лишних» нуклеотидов. При БГ характер мутации имеет несколько иной характер. Ген, повреждение которого вызывает развитие БГ, расположен на 4-й хромосоме. Он кодирует синтез белка,

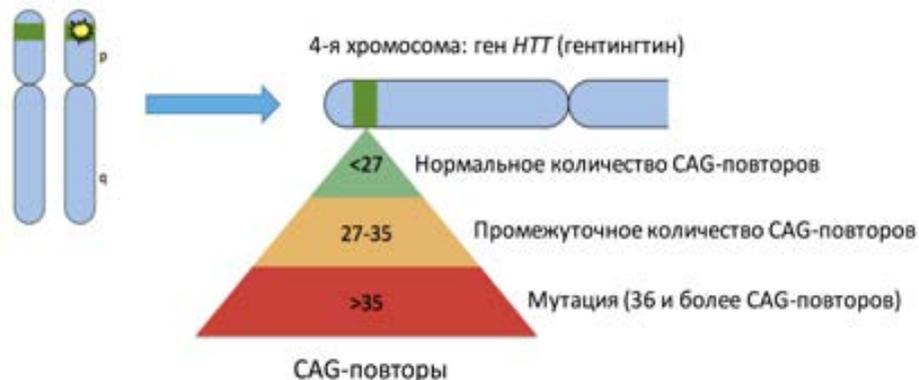


Рисунок 6. Мутация, приводящая к развитию болезни Гентингтона.

названного **гентинггином**, функция которого до сих пор недостаточно ясна. Предполагается, что в норме гентинггин имеет большое значение для формирования нервной системы в эмбриональном периоде развития человека, а в дальнейшем является вспомогательным фактором для синтеза других белков клетки. Гентинггин содержится в клетках различных органов и тканей, однако наиболее широко он представлен в головном мозге. При БГ развивается динамическая мутация, затрагивающая определённый фрагмент в самом начале гена. В норме в этом участке расположена цепочка из повторяющихся один за другим триплетов CAG (цитозин-аденин-гуанин), кодирующих, как отмечалось выше, аминокислоту глутамин. В норме таких триплетов содержится не более 35, а при БГ их количество достигает **40 и больше** (максимальное описанное количество CAG-повторов превышает 180). Схематично суть данной мутации изображена на рис. 6.

Мутация названа динамической, так как количество CAG-триплетов (или, как часто упоминается, CAG-повторов) весьма непостоянно и может различаться даже в разных клетках одного человека. Количество CAG-повторов, как правило, меняется в большую сторону при передаче в поколениях, особенно по мужской линии, что, таким образом, объясняет с молекулярно-генетической точки зрения феномены антиципации и отцовской передачи, о которых мы рассказали выше. Увеличение количества

CAG-повторов выше нормы называется экспансией.

Каким образом болезнь Гентингтона возникает в семье и роду?

Источником мутаций при БГ являются здоровые лица, у которых число CAG-повторов составляет 27-35 (см. рис. 6). Эти участки 4-й хромосомы нестабильны и обладают способностью к **увеличению экспансии CAG-повторов в последующих поколениях**. Количество повторов меньше 26 стабильно и, как правило, не имеет склонности к нарастанию при передаче из поколения в поколение.

Лица, у которых число CAG-повторов составляет 36-39, чаще всего, заболевают БГ в очень пожилом возрасте, причём заболевание протекает у них в сравнительно лёгкой форме. В ряде случаев БГ может и не развиваться. При количестве же CAG-повторов от 40 и выше БГ развивается в 100 % случаев. Существует закономерность, **что большее количество CAG-повторов приводит к более раннему началу заболевания** и его более тяжёлому течению, однако величина CAG-экспансии **лишь на 65–70 % определяет примерный возраст появления первых симптомов БГ**. На время начала этого заболевания оказывают также большое влияние образ жизни человека, уровень его интеллектуальной деятельности, физическая и социальная активность.

В случаях ювенильной БГ, о которой говорилось выше (при многократной передаче по отцовской линии), количество CAG-повторов может достигать 60-70 и выше.

Как экспансия CAG-повторов приводит к развитию болезни Гентингтона?

Тонкие молекулярные механизмы развития заболевания были раскрыты в течение последнего десятилетия, хотя многие детали до сих пор недостаточно ясны. Экспансия CAG-повторов в гене, кодирующем синтез гентинггина, является причиной синтеза этого белка с удлинённым полиглутаминовым участком (трактом) вследствие избыточного содержания аминокислотных остатков глутамина. В этом случае белок меняет свою нормальную сложную пространственную укладку (конформацию) и приобретает токсические свойства. Он начинает накапливаться в клетках определённых структур головного мозга — полосатом теле (образовано особыми структурами: хвостатым ядром и скорлупой) и отдельных участках коры (см. рис. 7). По мере накопления токсичного белка клетки го-

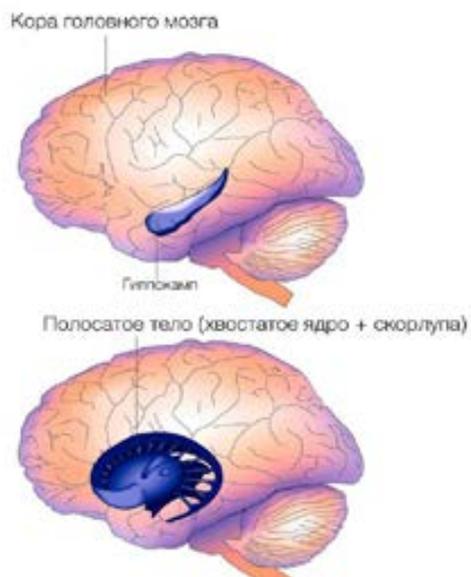


Рисунок 7. Расположение полосатого тела в головном мозге.

ловного мозга приходят в состояние дистрофии, в них нарушается обмен веществ, и они гибнут. Патологический процесс по мере своего прогрессирования распространяется и на другие отделы головного мозга, например, гиппокамп, который играет важную роль в обеспечении памяти.

Процесс накопления аномального токсичного гентингина растянут во времени на десятилетия и начинается задолго до появления первых внешних клинических проявлений заболевания. Полосатое тело является важной подкорковой структурой головного мозга. Оно отвечает за осуществление сложных двигательных актов человека и подавление непроизвольных движений. При его поражении развиваются разнообразные насильственные движения, в первую очередь, хореические гиперкинезы. Кроме этого, подкорковые структуры, страдающие при БГ, наряду с корой головного мозга принимают важное участие в формировании тонких механизмов памяти человека, его эмоциональных, психических и поведенческих реакций и тоже ответственны за интеллектуальную деятельность индивидуума. Поражение вышеуказанных анатомических структур при БГ приводит к развитию тех психических и когнитивных нарушений, о которых мы подробно говорили в начале брошюры.

ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование семей, отягощённых болезнью Гентингтона

Открытие гена БГ позволило разработать относительно простые и высокоточные методы диагностики носительства гена заболевания, основанные на современных молекулярно-генетических технологиях. Для проведения ДНК-диагностики достаточно взять кровь пациента или родственника из группы риска; проведение анализа обычно занимает около двух недель. Диагностика заболевания основана на определении длины участка гена БГ, содержащего СAG-повторы, с точным подсчётом их количества. Вероятность ошибки практически исключена.

ДНК-диагностика БГ, как и любого другого наследственного заболевания, является основой системы **медико-генетического консультирования** (МГК), представляющего собой особый вид специализированной медицинской помощи, направленный на предупреждение появления повторных случаев наследственных заболеваний в отягощённых семьях. Особое значение МГК приобретает при наличии в семье тяжёлых и полностью неизлечимых на сегодняшний день заболеваний, подобных БГ. МГК включает в себя несколько основных задач:

- установление точного диагноза и типа наследования заболевания в консультируемой семье;
- расчёт генетического риска у консультируемых родственников, включая (по возможности) точное установление их генетического статуса с помощью методов ДНК-диагностики (прогностическое, или предиктивное, тестирование);
- определение прогноза потомства и определение наиболее эффективного способа профилактики новых случаев заболевания (в том числе с помощью пренатальной ДНК-диагностики плода на ранних сроках беременности);
- объяснение консультируемым лицам смысла полученной и проанализированной информации;
- помощь консультируемой семье в решении целого ряда других вопросов, касающихся планирования жизни, репродуктивного поведения и возможности деторождения, психологической поддержки, социальной адаптации и т.д.

Точная постановка диагноза БГ является первым необходимым этапом МГК для обратившегося за помощью лица (семьи). Этот этап может осуществляться врачом-неврологом, врачом-генетиком медико-генетиче-

ской консультации либо (в идеале) квалифицированным специалистом в области клинической нейрогенетики. Правильно проведенный анализ родословной позволяет выделить в консультируемой семье так называемую **группу риска**, которая и является основным объектом МГК. Под группой риска понимаются родственники больного, которые в соответствии с аутосомно-доминантным типом наследования могут являться носителями мутантного гена БГ и имеют высокий риск заболеть данным наследственным заболеванием или передать мутантный ген потомству. При БГ к группе риска относят детей пациента, а также его братьев и сестёр: для каждого из этих лиц при рождении теоретический риск унаследовать мутацию и заболевание составляет, как отмечалось выше, 50 %.

В 5-м неврологическом (нейрогенетическом) отделении ФГБНУ «Научный центр неврологии» (ранее — НИИ неврологии РАМН) (г. Москва) разработана стройная и эффективная система МГК семей,отягощённых БГ. Данным заболеванием отделение занимается свыше 50 лет. За это время собрана обширная база данных семей, страдающих БГ, в которую входят около 400 семей из России и других стран СНГ. С 1994 г. (то есть спустя всего год после открытия точной структуры гена БГ) на базе ДНК-лаборатории отделения впервые в России начато проведение прямой ДНК-диагностики БГ. В течение последних лет ДНК-диагностика БГ осуществляется в нашей лаборатории методом фрагментного анализа — простым и точным диагностическим подходом, используемым с этой целью во всём мире.

МГК при БГ осуществляется в соответствии с международными протоколами, адаптированными с учётом российской специфики. На первом этапе проводится беседа с членами обратившейся за помощью семьи с тщательным анализом семейной родословной. Проводится подробный клинический осмотр больных пациентов и здоровых родственников из группы риска. Как правило, назначаются дополнительные обследования, помогающие врачу оценить состояние головного мозга, память, внимание, мышление обследуемых лиц (электроэнцефалография, магнитно-резонансная томография головного мозга, исследование когнитивных функций мозга с помощью метода вызванных потенциалов Р300, консультация психолога и пр.). Далее объясняется роль и возможности ДНК-диагностики для постановки точного диагноза у больных и определения возможности носительства мутантного гена БГ лицами из группы риска.

ДНК-диагностика у клинически здоровых родственников больных с БГ проводится исключительно на добровольной основе с предварительным заполнением ими информированного согласия после

получения всех разъяснений относительно прогностического ДНК-тестирования. Специалисты-нейрогенетики, в свою очередь, обязуются соблюдать конфиденциальность результатов ДНК-тестирования в отношении третьих лиц, включая работодателя. Кроме этого, лицам из группы риска всегда предоставляется дополнительное время ещё раз подумать и взвесить для себя все за и против получения информации о своём генетическом статусе. Это связано с тем, что в ряде случаев человек, получив информацию о носительстве гена тяжёлого наследственного заболевания и неизбежном развитии БГ в определённом возрасте, может испытать сильнейший психологический стресс. Мы стараемся в этих случаях оказывать всяческую психологическую поддержку, полностью соблюдая принцип добровольности. В то же время, многие родственники пациентов из группы риска стремятся сделать себе ДНК-тестирование, чтобы получить подобную информацию, так как они считают, что при этом смогут лучше спланировать свою последующую жизнь и жизнь своей семьи.

В случае получения лицом из группы риска положительного результата ДНК-диагностики (т.е. при выявлении носительства гена БГ) проводится подробная беседа с сообщением риска передачи мутантного гена потомству. В ряде случаев возможно проведение пренатальной ДНК-диагностики плода на ранних сроках беременности, так как при носительстве патологического гена БГ одним из родителей риск унаследовать заболевание для будущего ребёнка составляет 50 %. Пренатальная ДНК-диагностика проводится либо на сроке 9–10 недель (до 12), либо во втором триместре беременности (в 17–18 недель). В первом случае выполняется биопсия хориона (плаценты), при этом всегда существует определённый риск невынашивания беременности (1,5–2 %). Однако в случае необходимости прерывания беременности (при выявлении носительства гена БГ плодом) его можно осуществить максимально безопасным способом. При диагностике на поздних сроках (17–18 недель) в качестве материала для исследования берётся околоплодная жидкость путём практически безопасной пункции плодного пузыря. Результаты ДНК-диагностики при этом надёжнее, однако на этом сроке беременности возможное её прерывание сопряжено с рядом трудностей, так как нередко приходится вызывать искусственные роды.

ДНК-диагностика и прерывание беременности по медицинским показаниям возможны на сроках до 25 недель. Мы всегда даём право семейной паре самой решать, оставить ли беременность в случае положительного результата ДНК-тестирования. При небольшой величине САG-экспансии БГ развивается в зрелом возрасте, предоставляя носителю мутации несколько десятилетий для активной, полноценной жизни, а

также оставляя реальный шанс дожить до внедрения в практику эффективных методов лечения болезни. Однако мы настаиваем на прерывании беременности в случае многократной отцовской передачи в семье и наличия большой экспансии САG-повторов (более 60), так как при этом у ребёнка неизбежно развитие тяжелейшей ювенильной формы заболевания.

Следует подчеркнуть, что, в соответствии с требованиями международных протоколов, **мы не проводим ДНК-тестирование здоровым детям из группы риска по просьбе их родителей до достижения ими возраста совершеннолетия (18 лет)**. Это делается с целью защиты прав ребёнка, так как отмечались прецеденты ущемления его прав родителями при получении ими информации о носительстве ребёнком мутации БГ. Юный гражданин должен сам сознательно принять решение о необходимости прохождения процедуры ДНК-диагностики без какого-либо нажима извне со стороны родственников, включая родителей. Исключение, опять же, составляют случаи ювенильной БГ.

После постановки точного диагноза и завершения ДНК-диагностики в консультируемой семье, отягощённой по БГ, работа с семьёй не заканчивается. Тестируемым лицам выдаётся подробное письменное заключение. Мы постоянно готовы решать вместе с членами семьи любые вопросы, касающиеся данного тяжёлого заболевания, оказывать всестороннюю поддержку и помощь.

Таким образом, при проведении МГК мы придерживаемся нескольких ключевых принципов, таких как:

- добровольность;
- конфиденциальность;
- информированное согласие;
- приоритет интересов консультируемого лица и соблюдение в полном объёме его прав;
- постоянная психологическая, правовая и медицинская поддержка на всех этапах медико-генетического консультирования.

Применяемый нами подход является важнейшим шагом к решению разнообразных проблем прогностического ДНК-тестирования при БГ. В будущем, по мере внедрения в практику эффективных методов лечения этого заболевания, принципы МГК, несомненно, будут подвергаться частичному пересмотру. В частности, прогностическое ДНК-тестирование будет носить более настоятельный и императивный характер, поскольку максимально раннее выявление асимптомных носителей мутантного гена станет ключевым фактором для начала профилактического лечения и предотвращения развития болезни в будущем.

Лечение болезни Гентингтона

На протяжении многих десятилетий БГ считалась фатальным и неизлечимым заболеванием. Как отмечалось выше в историческом обзоре, в старину применялись различные методы воздействия на болезнь и больного — от «изгнания бесов» до ритуальных плясок. После описания заболевания в XIX в. также применялись различные методы лечения, включая средства традиционной народной медицины, подчас весьма экзотические и небезопасные для пациента, но все они были неэффективны.

Пациенты и члены их семей часто интересуются в отношении эффективности тех или иных средств лечения, включая методы народной медицины, фитотерапию, различные методы восточной медицины, гомеопатии и т.д. Обладая современными знаниями о генетической природе заболевания и механизмах его развития, мы можем констатировать неэффективность подавляющего большинства подобных методов лечения. В некоторых случаях может быть достигнут временный общеукрепляющий эффект, который может быть связан с эффектом самовнушения и субъективной уверенности в применяемом методе, однако при этом, безусловно, не оказывается никакого воздействия на последствия мутации в гене БГ на 4-й хромосоме.

К сожалению, нередко пациенты и их родственники увлекаются подобными методами лечения и упускают время, когда можно более эффективно скорректировать имеющиеся симптомы БГ.

Хотим ещё раз подчеркнуть, что в настоящее время средств полного излечения заболевания не существует. Применяемые современные препараты направлены, в первую очередь, на облегчение состояния больных, уменьшение насильственных движений, по возможности смягчение психических и интеллектуальных нарушений. При этом применяемое комплексное (медикаментозное и немедикаментозное) лечение БГ позволяет в ряде случаев притормозить развитие заболевания и улучшить качество жизни пациентов.

Специалистами ФГБНУ «Научный центр неврологии» по двигательным расстройствам, наследственным и дегенеративным заболеваниям нервной системы применяются общемировые подходы к лечению БГ.

Для уменьшения навязчивых гиперкинезов, чаще всего, применяются препараты из группы атипичных или типичных нейролептиков (оланзапин, арипипразол, сульпирид, тиаприд, галоперидол). Приём

подобных препаратов способен существенно уменьшить хореические гиперкинезы у пациентов и улучшить их самочувствие. Другим препаратом, ставшим доступным в нашей стране для коррекции хореи при БГ, является тетрабеназин. Необходимо отметить, что эти препараты имеют свои показания и противопоказания и должны назначаться только медицинским специалистом.

Для лечения нарушений сна и депрессии применяются современные эффективные снотворные препараты и антидепрессанты. Коррекция психических расстройств проводится при участии специалистов-психиатров путём назначения соответствующих современных препаратов. Коррекция когнитивных нарушений может проводиться как назначением лекарственных препаратов (например, мемантин, ривастигмин и ряд других), так и систематическими занятиями по тренировке памяти и мышления.

Кроме этого, при БГ полезны методы общеукрепляющего лечения: курорто- и бальнеотерапия, физиотерапевтические методы лечения, в ряде случаев — психотерапия.

Безусловно, благотворное воздействие на течение заболевания оказывает благоприятная атмосфера в семье, отсутствие стрессов и психоэмоциональных перегрузок. Родственники пациентов должны осознавать, что во многом от их помощи зависит качество жизни их близких, страдающим этим тяжёлым заболеванием.

Следует уделять внимание и питанию. Пища должна быть, по возможности, разнообразной: мясо, рыба, молочные продукты, овощи, фрукты. Желательно не увлекаться жареными продуктами — лучше всего запекать или готовить на пару (для максимального сохранения питательных веществ). Питание должно быть трёхразовым, при лучше давать пациентам пищу в одно и то же время. При длительном прогрессирующем течении заболевания, в случае, если у пациента развиваются нарушения глотания, необходимо обеспечить кормление измельчённой или жидкой пищей (иногда и через зонд).

Пациентам необходима также регулярная дозированная физическая нагрузка в виде лёгких физических упражнений (например, типа комплексов утренней гимнастики). Однако желательно исключить тяжёлый физический труд на производстве и дома, особенно, тяжёлые дачные работы. В принципе, работа пациентов по дому приветствуется, но она не должна быть изматывающей. Очень полезны прогулки на свежем воздухе, в том числе в лесопарковой зоне.

Несомненно, что новейшие достижения молекулярной биологии и медицины способствуют поиску эффективных средств лечения тяже-

лых наследственных заболеваний. В настоящее время мы являемся свидетелями уникальных событий в научном мире: наблюдается своего рода всплеск развития инновационных подходов к лечению наследственных заболеваний, в том числе и БГ. В контексте этого заболевания важно отметить, что в доклинических исследованиях была показана перспективность дальнейшей разработки таких сложных терапевтических подходов, как применение РНК-интерференции и антисмысловых олигонуклеотидов, которые позволяют «выключать» мутантный ген из работы и, тем самым, подавлять образование мутантного гентингина. Примечательно, что в конце 2015 г. началось первое в своём роде клиническое исследование по изучению безопасности и переносимости применения антисмысловых олигонуклеотидов для торможения прогрессирования БГ у человека. В нём участвует чуть более 30 человек из Канады, Германии и Великобритании. Препарат будет вводиться с помощью люмбальной пункции четыре раза в течение трёх месяцев, после чего последует четырёхмесячный период наблюдения. Эти разработки вселяют уверенность в появлении в перспективе эффективных препаратов, способных заблокировать развитие заболевания на самых ранних его стадиях задолго до появления первых клинических симптомов БГ, что обеспечит носителям гена БГ здоровую и полноценную жизнь, а уже заболевшим людям позволит существенно улучшить их состояние.

**Международная ассоциация болезни Гентингтона и
Общество помощи пациентам с болезнью Паркинсона,
болезнью Гентингтона
и другими инвалидизирующими расстройствами движений
в России**

Международная ассоциация болезни Гентингтона (*International Huntington Association* — ИНА), была основана в 1977 г. В неё вошли, наряду с неврологами, генетиками, психологами и специалистами по этике, больные и члены их семей. Ассоциация представляет собой непрофессиональное объединение добровольных национальных обществ помощи семьям с БГ из более, чем 30 стран мира (в том числе и из России). В настоящее время ИНА является весьма влиятельной организацией со значительными финансовыми возможностями, обеспечивающей поддержку важнейших научных исследований по данному заболеванию, а также проведение международных семинаров и научных форумов, посвящённых проблеме БГ. Под её попечительством организуются и проводятся всевозможные

съезды и конгрессы врачей, пациентов с БГ и членов их семей, а также спортивные, культурно-массовые мероприятия, во время которых царит доброжелательная и непринуждённая атмосфера. Все делается для того, чтобы укрепить в людях веру в возможность противостоять тяжёлому недугу и всячески облегчить их существование. Также оказывается помощь в организации подобных мероприятий на национальном и региональном уровнях. Вся необходимая информация в большом объёме доступна в интернете на соответствующих веб-сайтах (www.huntington-assoc.com, hdfoundation.org и др.). Существует также Европейская Ассоциация болезни Гентингтона (ЕНА — eurohuntington.org), преследующая те же цели, что и ИНА, и Молодёжная организация болезни Гентингтона (HDYO — hdyo.org), объединяющая молодёжь, связанную общей проблемой — борьбой с БГ.

В 1995 г. на базе нейрогенетического отделения ГУ НИИ неврологии РАМН (ныне — ФГБНУ «Научный центр неврологии») была создана Российская ассоциация болезни Гентингтона, интегрированная в структуру ИНА и ЕНА и являющаяся частью Общества помощи пациентам с болезнью Паркинсона, болезнью Гентингтона и другими инвалидизирующими расстройствами движений в России. В отличие от зарубежных аналогичных организаций, российская Ассоциация основана медицинскими специалистами (нейрогенетиками) и работает в тесной связи с 5-м неврологическим (нейрогенетическим) отделением и ДНК-лабораторией ФГБНУ «Научный центр неврологии» (г. Москва). Как отмечалось выше, на основании полученного опыта работы Ассоциацией отработаны собственные этические и организационные принципы проведения МГК в отягощённых семьях.

Для разработки перспективных терапевтических методик необходим этап клинических исследований, подразумевающий изучение применения того или иного лечебного подхода у человека. Это требует включение в клинические исследования надлежащего количества участников-носителей мутации БГ, а также наличие достаточного числа исследователей, хорошо знакомых с этим непростым заболеванием. Более того, наиболее рациональным является включение в исследования пациентов с БГ из популяций различных стран. Все это требует создания глобальной международной исследовательской платформы для наиболее глубокого изучения этого заболевания. Такой платформой стала Европейская ассоциация по изучению БГ (*European Huntington's Disease Network* — EHDN; www.euro-hd.net/html/network/locations/russia/moscow). Эта организация была создана в 2003 г. при поддержке частного некоммерческого фонда CHDI Foundation, Inc. За 10 лет из группы в несколько человек она выросла

до крупнейшего в своём роде исследовательского объединения, включающего в себя десятки исследовательских центров в Европе, в том числе Российскую Федерацию. Под началом EHDN было реализовано и проводится в настоящее время несколько крупных проектов, два из которых имеют первостепенное значение для изучения естественного течения БГ: наблюдательное исследование REGISTRY и его обновлённый протокол — Enroll-HD. Такой охват популяции носителей мутации БГ поражает. В рамках REGISTRY уже включено более 13 000 участников исследования, и это, безусловно, не предел. Наша страна присоединилась к этому исследованию в 2010 г. Деятельность EHDN в России координируют к.м.н. Селивёрстов Ю.А. и к.м.н. Юдина Е.Н. Первый исследовательский центр был открыт в г. Москве на базе ФГБНУ «Научный центр неврологии». В настоящее время его работу поддерживают проф. Иллариошкин С.Н., ведущий научный сотрудник, к.м.н. Ключников С.А., к.м.н. Селивёрстов Ю.А., к.м.н. Юдина Е.Н. Впоследствии были открыты дополнительные центры в Уфе (руководитель — проф. Магжанов Р.В.), Казани (руководитель — проф. Залялова З.А.), Нижнем Новгороде (руководитель — к.м.н. Копишинская С.В.) и Воронеже (руководитель — Курбатов С.А.). Необходимо отметить, что EHDN является не только платформой для научной деятельности. Это объединение активно взаимодействует с общественными организациями пациентов, участвует в проведении встреч пациентов с БГ и членов их семей с медицинскими специалистами. Безусловно, это способствует распространению информации о БГ, внедрению качественной медицинской помощи больным. Ряд семей из России так же принимали участие в работе пленарных встреч EHDN в Стокгольме (2012 г.) и Барселоне (2014 г.). Благодаря длительному сотрудничеству EHDN с российскими исследовательскими центрами, в 2014 г. России было предложено участвовать у крупном международном клиническом исследовании второй фазы PRIDE-HD по применению придопидина у пациентов с БГ. Исследование стартовало в Москве, Нижнем Новгороде и Казани и к настоящему времени переходит в открытую фазу — Open-PRIDE.

Общество помощи пациентам с болезнью Паркинсона, болезнью Гентингтона и другими инвалидизирующими расстройствами движений в России считает своей целью всестороннюю информационно-образовательную поддержку пациентов и их семей, чему и служит настоящая брошюра. Желаящие узнать больше о проводимых в настоящее время исследованиях по БГ (в том числе, о наблюдательном исследовании REGISTRY) могут обратиться к специалистам 5-го неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии» или посетить страницу www.euro-hd.net/html/network/locations/russia/moscow.

АНО Международный центр помощи пациентам
с орфанными заболеваниями

«Редкие Люди»

Россия, 121471 г. Москва , Можайское шоссе, дом 29, пом VI

Тел: 8-495-151-81-69, 8-800-775-41-47