

Эпидемиология болезни Гентингтона в Хабаровском крае

Т.Н. Проскокова, А.С. Скретнев

ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Хабаровск)

Проведено первое популяционное исследование болезни Гентингтона (БГ) в Хабаровском крае (гг. Хабаровск, Комсомольск-на-Амуре и 17 районов края). В совокупности выявлены 96 больных, в т.ч. 77 случаев были семейными (35 семей), 15 случаев – спорадические, 4 – с неизвестным анамнезом. Распространенность БГ в Хабаровском крае составила 7,1 : 100 000 населения. В статье представлены клинические случаи с редкими формами БГ, подтвержденные с помощью ДНК-диагностики – ювенильной формой Вестфала и первичной акинетико-ригидной формой взрослого возраста. Подчеркивается роль тщательно собранного семейного анамнеза и молекулярно-генетического тестирования в установлении корректного диагноза.

Ключевые слова: болезнь Гентингтона, распространенность, Хабаровский край, клинические фенотипы.

Больше Гентингтона (БГ) – аутосомно-доминантное нейродегенеративное заболевание, развивающееся вследствие экспансии копий tandemно расположенных тринуклеотидных CAG-повторов в экзоне 1 гена *HTT* на хромосоме 4; данный ген кодирует белок гентингтин с неустановленной до конца функцией [3, 20]. CAG-экспансия транслируется в полиглутаминовую цепь в составе мутантного белка. Аналогичный механизм мутации характерен для ряда доминантных атаксий и некоторых других наследственных форм нейродегенеративной патологии – их принято относить к классу полиглутаминовых заболеваний [1, 13].

Заболевание описано в 1872 г. американцем Джорджем Гентингтоном, который указал на его важные клинические особенности: доминантное наследование, начало во взрослом возрасте, связь хореи с деменцией, поведенческие расстройства, частые суицидальные действия, постепенное прогрессирование, развитие истощения, отсутствие ответа на лечение, ранняя смерть [7]. Патологический ген имеет полную пенетрантность, мутации *de novo* возникают не более чем в 1% случаев [11].

Распространенность БГ в Европе составляет 30–100 : 1 000 000 населения; в некоторых этнических группах (Япония, Китай, Финляндия, чернокожие) распространенность значительно ниже; имеются местности с высокой распространенностью БГ – северная Швеция, Шотландия, Тасмания, Венесуэла. В Венесуэле самая высокая распространенность – 7 000 : 1 000 000 населения, что связано с инбридингом в небольших сообществах с мутантным геном [3, 11]. Если учитывать пресимптомных носителей мутантного гена, распространенность увеличивается до 100–200 : 1 000 000 населения [7]. Таким образом, неравномерность показателей распространенности БГ сходна с ситуацией и при некоторых других полиглутаминовых заболеваниях – например, при спиноцереbellарной атаксии 1-го типа [4].

При генетическом анализе выявлены два значимых гаплотипа при БГ, основанных на двух маркерах, тесно сцепленных с геном заболевания: 1) CCG-повтор, лежащий вблизи основного мутирующего (CAG)_n-трека; 2) глутаминовый полиморфизм GAG, находящийся на расстоянии 150 kb от гена *HTT*. Оба маркера независимо влияют на экспансию

CAG-повтора [5, 18, 19]. Низкая частота БГ в Японии, Китае и среди чернокожего населения связана с изменением частоты носительства этих гаплотипов и более короткими CAG-участками на нормальных хромосомах в сравнении с лицами из Западной Европы [18, 19]. Число копий tandemных CAG-повторов может снижаться или увеличиваться, чаще с тенденцией к возрастанию, особенно при передаче мутантного гена от отца [10]. CAG-повторы в количестве 27–35 не связаны с проявлением болезни, но нестабильны в мейозе при отцовской передаче [15]. Случаи ювенильного начала БГ (до 20 лет) с большей вероятностью наследуются от отца, чем от матери; эта тенденция более значима при дебюте заболевания до 10 лет [9]. Случаи БГ с поздним началом (позже 50 лет) с большей вероятностью наследуются от матери [16]. При передаче мутации от матери длина экспандированного CAG-участка увеличивается или уменьшается обычно не более чем на 4 повтора; при отцовской передаче экспансия повторов происходит гораздо чаще и массивнее – вплоть до удвоения и даже утроения числа копий мутантных повторов [10]. При нарастании числа копий повторов >50 имеется тенденция к дебюту БГ до 30 лет [8]. Длина мутантного экспандированного повтора на 50–60% определяет возраст манифестации симптоматики БГ [8, 12]; другие факторы также могут влиять на фенотип заболевания (модифицирующие гены, факторы внешней среды) [15]. Не выявлено зависимости между числом копий tandemных CAG-повторов и дебютом БГ с психических симптомов, деменции, хореи либо других моторных нарушений; также нет корреляции со степенью атрофии хвостатого ядра [14].

Клиника БГ характеризуется двигательными расстройствами (хорея, дистония, миоклонии, мышечная ригидность, дизартрия и др.), психическими нарушениями (депрессия, нарушения сна, маниакально-депрессивные расстройства, шизофреноподобные психозы, дисфория, апатия, тревога, раздражительность, фобии, обсессивно-компульсивные расстройства, антисоциальное поведение, суицидальные действия), а также когнитивным снижением. Когнитивные расстройства появляются в самой ранней стадии нейродегенеративного процесса, еще до нарушений моторики [2]. Они представлены снижением памяти и симптомами лобной дисфункции – нарушением исполнительных функций (планирование, переключение внимания), нарушением способности воспринимать

и удерживать новую информацию. По мере прогрессирования болезни развивается деменция. Для поздней стадии характерны значительная потеря веса, признаки преждевременного старения.

В случае выявления заболевания у нескольких членов родословной диагноз БГ обычно не вызывает сомнений. При отсутствии положительного семейного анамнеза ситуация осложняется: в случаях типичной клинической картины, соответствующей фенотипу гиперкинетической формы БГ, мутация в гене *HTT* выявляется у 89 % больных, в клинически сомнительных случаях – только у 31% [6].

Клиническими вариантами БГ являются:

- ювенильная форма (вариант Вестфала, нередко протекающий в виде паркинсоноподобного фенотипа);
- акинетико-ригидная форма более позднего возраста, которая обычно представляет собой исход классической гиперкинетической формы болезни, но в редких случаях может развиваться как первичный фенотип БГ [7].

Ювенильная БГ характеризуется дебютом болезни до 20 лет, преобладает повышение пластического мышечного тонуса (61%), хорея встречается в 24% случаев, выражена слабо и быстро сменяется ригидностью. Комбинация ригидности и хорей наблюдается в 14% случаев [7, 11]. Характерны быстро прогрессирующая деменция (86%), эпилептические припадки (50%), часто развиваются шизофреноподобные психозы [11]. Распространенность данной формы БГ составляет 0,5–1 на 100 000 населения [17]. Акинетико-ригидная форма характеризуется выраженной ригидностью мышц туловища и конечностей при отсутствии или слабой выраженности хореических гиперкинезов. Могут формироваться согбенная поза, брадикинезия, напоминающие болезнь Паркинсона. Развивается ранняя деменция, нередко наблюдаются дистонические позы, дизартрия, дисфагия. Клинический фенотип формы Вестфала и акинетико-ригидной формы взрослого возраста обусловлен распространенным нейродегенеративным процессом, выходящим за рамки стриатума и включающим тяжелое повреждение бледного шара, перивентрикулярных и других отделов больших полушарий, мозжечка [7].

Пациенты и методы

Настоящее популяционное исследование в Хабаровском крае проводилось на протяжении 2005–2014 гг.

Информация о больных получена из архивов больниц г. Хабаровска и Комсомольска-на-Амуре, а также бюро медико-социальной экспертизы. Осуществлены посещения домов-интернатов для пациентов с психическими заболеваниями, а также поквартирные обходы больных в названных городах, а также в 17 районах Хабаровского края (Амурском, Аяно-Майском, Бикинском, Ванинском, Верхне-Буреинском, Вяземском, Комсомольском, им. Лазо, Нанайском, Николаевском, Охотском, им. Полины Осипенко, Советско-Гаванском, Солнечном, Тугуро-Чумиканском, Ульском, Хабаровском).

ДНК-диагностика с целью подтверждения диагноза БГ проводилась в молекулярно-генетической лаборатории Медико-генетического научного центра (заведующий – проф. А.В. Поляков).

Результаты

Суммарно на территории Хабаровского края нами были выявлены 96 больных БГ, из них женщин – 54, мужчин – 42. Средний возраст пациентов составил $48,15 \pm 10,05$ лет (размах 14–72 года), по национальности среди них были 2 немцев, остальные – русские. Семейные случаи оказались представлены 77 больными (35 семей), спорадические – 15, с неизвестным семейным анамнезом – 4 больными. Средний возраст начала заболевания – $41,11 \pm 10,15$ лет (12–70 лет), средняя длительность заболевания – $10,90 \pm 4,21$ лет, средний возраст смерти – $51,45 \pm 8,45$ лет.

Терминальная стадия заболевания была зарегистрирована у 10 чел. За период наблюдения умерли 36 пациентов с БГ. В наблюдавшихся семьях выявлен феномен антиципации (снижение возраста начала заболевания и возраста смерти при отцовской передаче мутантного гена *HTT*): возраст начала заболевания у отцов составил $45,26 \pm 9,15$ лет, у потомства – $32,41 \pm 7,48$ лет (14–52 года), разница $12,85 \pm 1,67$ лет, $p < 0,001$; возраст смерти отцов составил $56,21 \pm 10,32$ лет (40–80 лет), у потомства – $40,27 \pm 6,21$ лет (26–50 лет), разница $15,94 \pm 4,11$ лет, $p < 0,001$.

Распространенность БГ в Хабаровском крае составила 7,1 : 100 000 населения. Наиболее высокая распространенность БГ отмечается в Индустриальном районе Хабаровска (17,5 : 100 000 населения), а также в Бикинском (24,7 : 100 000), Ульском (21,5 : 100 000), Охотском (12,4 : 100 000), Хабаровском (10,5 : 100 000) районах.

На практике диагноз БГ может вызывать определенные затруднения. Представляем два клинических наблюдения, иллюстрирующих такие диагностически сложные ситуации.

1. **Больная М.**, 14 лет (1992 г. рождения), проживает в одном из поселков Хабаровского края. Поступила в неврологическое отделение Перинатального центра в апреле 2007 г. с жалобами на снижение успеваемости, отказ от посещения школы, периоды «застывания» – сидит неподвижно, не отвечает на вопросы, спустя некоторое время в пределах часа состояние нормализуется.

Анамнез заболевания. Со слов матери, больна в течение двух лет (с 2005 г.): стала плохо учиться, появились заторможенность, апатия, указанные изменения поведения связывали со стрессовой ситуацией (лучшая подруга уехала из поселка). Постепенно больная перестала выходить на улицу, посещать школу, выполнять работу по дому. Стали появляться «ступорозные» состояния, когда в течение 1–2 ч больная неподвижно сидит или лежит в постели, не отвечает на вопросы, ее невозможно расшевелить. С 2006 г. переведена на домашнее обучение. Наследственность отягощена: отец и родной дед по линии отца страдают БГ. Дед умер в 52 года. Отец заболел в возрасте 46 лет, при осмотре в 2006 г. отмечены генерализованные хореические гиперкинезы, когнитивное снижение.

При осмотре – выявляется гипергидроз ладоней и стоп.

Неврологический статус. Со стороны черепных нервов – без патологии. Парезов нет. Мышечный тонус повышен по пластическому типу в конечностях и аксиальной мускулатуре. Гипомимия, брадикинезия, согбенная поза. Речь тихая. Сухожильные рефлексы оживлены, равномерные, патологических рефлексов нет. В пробе Ромберга устойчи-

ва, координаторные пробы выполняет правильно, в замедленном темпе. Дистоническая установка пальцев правой руки, редко возникают едва заметные хореоформные подергивания в пальцах правой кисти. Сидит в постели, уставившись в одну точку. Держится замкнуто, в контакт вступает с трудом, на вопросы отвечает односложно. Избегает прямого взгляда. Из палаты не выходит, только по просьбе медперсонала идет в столовую и на обследования с сопровождением. Иногда рассматривает журналы с картинками. Не интересуется окружающим, не контактирует с другими пациентами. При попытке отвести ее в игровую комнату к детям соглашается, но через несколько минут возвращается в палату. Память снижена, с программой средней школы не справляется. Со слов матери, дома иногда читает книги, смотрит телевизор.

Данные обследования. Общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, ЭКГ, ультразвуковое исследование внутренних органов – без существенных патологических изменений.

ЭЭГ – снижена амплитуда α -активности, единичные комплексы острая-медленная волна в височно-затылочной области слева, в височном отделе справа.

МРТ головного мозга – умеренное расширение боковых желудочков и субарахноидальных пространств больших полушарий головного мозга.

Осмотр психиатра: реакция на осмотр нейтральная, в контакт вступает медленно; безынициативна, заторможена; речь замедленная, состоит из простых фраз. Уровень осведомленности, понятийности снижен. Школьные навыки сформированы частично. Логическое и пространственное мышление отстают от возрастной нормы. Внимание рассеяно, память и интеллект снижены. Заключение: деменция на фоне органического поражения нервной системы.

Когнитивные вызванные потенциалы: увеличение латентности P300, амплитуда пика P300 не выражена, низкое количество верных ответов. Признаки снижения оперативной памяти, направленного внимания.

Учитывая положительный семейный анамнез по БГ, развитие акинетико-ригидного синдрома, психических и когнитивных расстройств с 12 лет, а также наследование заболевания по линии отца, поставлен **диагноз**: ювенильная форма БГ. При проведении ДНК-диагностики у пациентки и у ее отца выявлена экспансия CAG-повторов в гене HTT: у отца число копий tandemных повторов составляет 47, у дочери – 62.

При последующих госпитализациях в Перинатальный центр (до 2009 г.) выявлялось нарастание акинетико-ригидного синдрома, апатии, заторможенности, негативизма; приходилось часами уговаривать большую поехать в больницу. Эффекта от приема леводопы, мексантина не было. Дальнейшая информация получена от матери больной по телефону в 2016 г.: отец пациентки умер в 2012 г. в возрасте 55 лет от асфиксии (аспирация). Сама пациентка за истекшие 6 лет дважды проходила лечение в психиатрической больнице из-за агрессивного поведения. В связи с грубым акинетико-ригидным синдромом самостоятельно не передвигается, нуждается в постороннем уходе (наняли сиделку). Грубая дизартрия, дисфагия, дисфония. Принимает хлорпротиксен, диазепам, тригексифенидил.

2. **Больная Т.**, 43 лет (1967 г. рождения), военнослужащая, проживает в Хабаровске. Осмотрена в апреле 2010 г. *Жалобы* на общую слабость, пошатывание, нарушение сна, снижение памяти.

Анамнез заболевания. Считает себя больной в течение года. Связывает ухудшение состояния с семейными проблемами, собирается разводиться. Работала операционной сестрой в госпитале, перестала справляться со своими обязанностями: появилась заторможенность, могла неправильно подать инструмент, нарушала правила асептики. Переведена на работу в перевязочную, затем – в автоклавную. На фоне снижения аппетита масса тела снизилась на 20 кг за последний год. Отец, участник ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, умер в 1996 г. в возрасте 56 лет от «неустановленного заболевания» (имелись нарушения походки и произвольные движения в руках). Мать пациентки, родная сестра здоровы; детей нет.

При осмотре: в сознании, снижена ориентировка во времени (не может назвать дату), не способна вспомнить дни рождения и имена родственников. Со стороны черепных нервов – без патологии. Парезов нет. Диффузное повышение мышечного тонуса по пластическому типу. Сухожильные рефлексы оживлены, симметричные. Патологических рефлексов нет. Неустойчива в усложненной пробе Ромберга, координаторные пробы выполняет с промахиванием. Брадикинезия, легкая дизартрия. Гиперкинезов нет. Эмоционально лабильна, память снижена, пользуется постоянно записной книжкой; благодушна, снижена критика к своему состоянию. Акалькулия. Чтение, письмо сохранены. Семантическая афазия. Тазовые функции контролирует.

На *МРТ головного мозга* – умеренное расширение боковых желудочков и субарахноидальных пространств больших полушарий головного мозга.

Учитывая прогрессирующее снижение памяти и другие когнитивные нарушения, а также ассоциированные неврологические симптомы, первоначально был предположен диагноз болезни Альцгеймера с ранним началом. При дальнейшем обследовании и проведении ДНК-диагностики была выявлена мутация в гене *HTT*: число копий tandemных CAG-повторов – 42. **Диагноз**: акинетико-ригидная форма БГ.

При наблюдении в течение двух лет: выросла деменция, больная получила инвалидность, из дома выходит только с сопровождением (после того как однажды вследствие дезориентировки потерялась в городе). В 2012 г. переехала к сестре в западный регион страны.

Обсуждение

Популяционные исследования БГ приобретают в последнее время особую актуальность в связи с перспективами разработки патогенетического и нейропротективного лечения данного тяжелого заболевания [8]. Опираясь на наш опыт, полученный в экспедициях по Хабаровскому краю, можно предположить, что истинный показатель распространенности БГ превышает заявленный (7,1 : 100 000 населения) в связи с тем, что определенное число симптомных случаев БГ остаются недиагностированными. Нередко приходилось сталкиваться с ситуацией, когда пациенты с БГ считали себя здоровыми и не обращались к врачу, а некоторые даже продолжали работать, обычно в сфере низко-

квалифицированного труда; в ряде случаев администрация отстраняла их от работы и обязывала пройти медицинское обследование. Определенную пропорцию нераспознанных случаев БГ составляют пожилые одинокие люди, лица из асоциальных семей, а также пациенты, проживающие в отдаленных поселках края. Так, например, одна из пациенток с БГ была нами случайно встречена в коридоре участковой больницы, где она проживает на «социальной» койке. Таким образом, в целом общая распространенность БГ в крае сопоставима с данными по большинству изученных популяций мира [3, 11].

При сборе наследственного анамнеза часто приходится слышать следующую типовую фразу: «Об отце ничего неизвестно, родители давно развелись, когда я был/была маленьким». Весьма вероятно, что в определенной части по-

добных случаев отец мог являться носителем мутантного гена, и ранний развод был обусловлен расстройствами его поведения, ранним алкоголизмом и т.п. Данный факт необходимо учитывать в диагностически сложных ситуациях, в частности, при выявлении редких форм БГ — ювенильной и акинетико-ригидной, когда именно наличие наследственной отягощенности играет ключевую роль в постановке правильного диагноза.

Как показывают представленные клинические примеры, при обследовании больных с мышечной ригидностью в дифференциально-диагностический спектр обязательно следует включать атипичные клинические фенотипы болезни Гентингтона с проведением целенаправленного ДНК-тестирования.

Список литературы

1. *Иллариошкин С.Н.* ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование. М.: МИА, 2004.
2. *Иллариошкин С.Н.* Ранние (додементные) формы когнитивных расстройств. *Consilium Medicum.* 2007; 2: 107–111.
3. *Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д.* Новый механизм мутации у человека: экспансия тринуклеотидных повторов. *Генетика.* 1995; 11: 1478–1489.
4. *Платонов Ф.А., Иллариошкин С.Н., Кононова С.К. и др.* Спинаocerebellарная атакия первого типа в Якутии: распространенность и клинико-генетические сопоставления. *Мед. генетика.* 2004; 5: 242–248.
5. *Almqvist E., Spence N., Nichol K. et al.* Ancestral differences in the distribution of the 2642 glutamic acid polymorphism is associated with varying CAG repeat lengths on normal chromosomes: insights into the genetic evolution of Huntington's disease. *Hum. Mol. Genet.* 1994; 4: 207–214.
6. *Davis M.B., Bateman D., Quinn N.P. et al.* Mutation analysis in patients with possible but apparently sporadic Huntington's disease. *Lancet.* 1994; 344: 714–717.
7. *Donaldson I., Marsden C.D., Schneider S.A., Bhatia K.P.* Marsden's book of movement disorders. Oxford, 2012: 729–816.
8. *Duyao M., Ambrose C., Myers R.* Trinucleotide repeat length instability and age of onset in Huntington's disease. *Nat. Genet.* 1993; 4: 387–392.
9. *Farrer L.A., Connealy M.* Predictability of phenotype in Huntington's disease. *Arch. Neurol.* 1987; 44: 109–113.
10. *Gusella J.F., Macdonald M.E., Ambrose C.M. et al.* Molecular genetics of Huntington's disease. *Arch. Neurol.* 1993; 50: 1157–1163.
11. *Hayden M.R.* Huntington's chorea. Berlin: Springer, 1981.
12. *Illarioshkin S.N., Igarashi S., Onodera O. et al.* Trinucleotide repeat length and rate of progression of Huntington's disease. *Ann. Neurol.* 1994; 36: 630–635.
13. *Illarioshkin S.N., Slominsky P.A., Ovchinnikov I.V. et al.* Spinocerebellar ataxia type 1 in Russia. *J. Neurol.* 1996; 243: 506–510.
14. *MacMillan J.C., Snell R.G., Tyler A. et al.* Molecular analysis and clinical correlations of the Huntington's disease mutation. *Lancet.* 1993; 342: 954–958.
15. *Myers R.H.* Huntington's disease genetics. *NeuroRx.* 2004; 1: 255–262.
16. *Myers R.H., Goldman D., Bird E.D. et al.* Maternal transmission in Huntington's disease. *Lancet.* 1983; 1: 208–210.
17. *Nance M.A., Myers R.H.* Juvenile onset Huntington's disease — clinical and research perspectives. *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.* 2001; 7: 153–157.
18. *Rubinsztein D.C., Amos W., Leggo J. et al.* Mutational bias provides a model for the evolution of Huntington's prevalence. *Nat. Genet.* 1994; 4: 525–530.
19. *Squitieri F., Andrew S.E., Goldberg Y.P. et al.* DNA haplotype analysis of Huntington disease reveals clues to the origin and mechanisms of CAG expansion and reasons for geographic variations of prevalence. *Hum. Mol. Genet.* 1994; 3: 2103–2114.
20. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell.* 1993; 72: 971–983.

Epidemiology of Huntington's disease in the Khabarovsk Territory

T.N. Proskokova, A.S. Skretnev

Far-Eastern State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 680000, Khabarovsk

Keywords: Huntington's disease, prevalence, Khabarovsk Territory, clinical phenotypes.

We conducted the first population-based study of Huntington's disease (HD) in the Khabarovsk Territory (Khabarovsk, Komsomolsk-on-Amur, and 17 districts of the region). A total of 96 patients were identified, including 77 cases of familial disease (35 families), 15 cases – sporadic, and 4 – with unknown history. HD prevalence in the Khabarovsk Territory was 7.1:100 000

population. The article presents the clinical cases with rare forms of HD, confirmed by DNA diagnosis, namely Westphal juvenile form and primary akinetic-rigid adult-onset form. The role of thorough collection of family history and molecular genetic testing to establish the correct diagnosis was emphasized.

Контактный адрес: Проскокова Татьяна Николаевна – докт. мед. наук, проф. каф. неврологии и нейрохирургии ДВГМУ. 680000, Хабаровский край, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35; e-mail: proskokova2011@yandex.ru;

Скретнев А.С. – зав. неврол. отд. Перинатального центра г. Хабаровска, асс. каф. неврологии и нейрохирургии ДВГМУ.