

Клинико-эпидемиологические аспекты болезни Гентингтона в Республике Татарстан

С.Э. Мунасипова¹, З.А. Залялова^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет Минздрава России», 420012, Казань, Россия;

²Республиканский центр экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии, 420039, Казань, Россия

Цель исследования — оценить эпидемиологические особенности болезни Гентингтона (БГ) по данным Центра экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии Республики Татарстан.

Материалы и методы. Обследовано 44 пациента с БГ (средний возраст — $47,3 \pm 12,5$ года). Дизайн исследования включал определение и сравнение клинических данных, генеалогических и эпидемиологических сведений, лабораторных показателей.

Результаты. Наиболее высокая распространенность БГ в северо-западной и северо-восточной частях Республики Татарстан составляет 1,1 на 100 тыс. населения независимо от национальной принадлежности. Выявлен феномен антиципации при наследовании БГ с учетом нестабильности и нарастания степени экспансии в последующих поколениях по отцовской линии. Психиатрические проявления (апатия, раздражительность, беспокойство, депрессия) преобладали в 61,4% случаев в дебюте заболевания. У 1 пациента мужского пола предположительно установлен вариант Вестфалия. Пациенты с длиной CAG-триплетов мутантного гена в диапазоне 36–39 с манифестными клиническими проявлениями встречались в 15,9% случаев с преобладанием лиц женского пола (85,7%).

Ключевые слова: болезнь Гентингтона; хорей; распространенность; CAG-повторы.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49. ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: sabina.munasipova@mail.ru. Мунасипова С.Э.

Для цитирования: Мунасипова С.Э., Залялова З.А. Клинико-эпидемиологические аспекты болезни Гентингтона в Республике Татарстан. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020; 14(2): 23–28.

DOI: 10.25692/ACEN.2020.2.3

Поступила 29.08.2019 / Принята в печать 17.02.2020

Clinical and Epidemiological Aspects of Huntington Disease in the Republic of Tatarstan

Sabina E. Munasipova¹, Zuleykha A. Zalyalova^{1,2}

¹Kazan State Medical University, 420012, Kazan, Russia; Head,

²Republican Center for Extrapyrmidal Pathology and Botulinum Therapy, 420039, Kazan, Russia

This study **aimed** to evaluate the epidemiological features of Huntington disease (HD), based on data from the Centre for Extrapyrmidal Pathology and Botulinum Toxin Therapy of the Republic of Tatarstan.

Materials and methods. We examined 44 patients with HD (mean age 47.3 ± 12.5 years). The study design included determining and comparing clinical data, genealogical and epidemiological data, and laboratory parameters.

Results. The highest prevalence of HD was found in the north-western and north-eastern parts of the Republic of Tatarstan being 1.1 per 100,000 people, regardless of nationality. The phenomenon of anticipation in HD inheritance was observed, considering the instability and increasing expansion in subsequent generations along the paternal line. Psychiatric manifestations (apathy, irritability, anxiety, depression) were present in 61.4% of cases at disease onset. One male patient was presumably diagnosed with the Westphal variant. Manifest carriers of a CAG-expansion in the range of 36–39 repeats in the mutant gene were found in 15.9% of cases and were predominantly represented by females (85.7%).

Keywords: Huntington disease; chorea; prevalence; CAG repeats.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 420012, Russia, Kazan, Butlerov str., 49. Kazan State Medical University. E-mail: sabina.munasipova@mail.ru. Munasipova S.E.

For citation: Munasipova S.E., Zalyalova Z.A. [Clinical and epidemiological aspects of huntington disease in the Republic of Tatarstan]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2020; 14(2): 23–28. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2020.2.3

Received 29.08.2019 / Accepted 17.02.2020

Блезнь Гентингтона — это редкое тяжелое нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы с аутосомно-доминантным типом наследования, проявляющееся двигательными, когнитивными и эмоционально-психическими нарушениями [1]. Болезнь неуклонно прогрессирует и на сегодняшний день неизлечима.

Впервые пациента с БГ описал Waters в 1842 г. Это заболевание стали называть хореей Гентингтона в 1872 г., после публикации американским врачом общей практики Дж. Гентингтоном статьи о наследственной передаче заболевания в семьях Лонг-Айленда в Нью-Йорке (материалом для статьи послужили наблюдения трех поколений врачебной династии Гентингтонов) [2]. Десятки лет название болезни оставалось неизменным, и только в 1980 г., после выявления немоторных симптомов, оно было изменено на болезнь Гентингтона (БГ). В 1993 г. был обнаружен ген, отвечающий за заболевание БГ [3].

БГ распространена повсеместно, но неравномерно. Согласно метаанализу с 2012 года, распространенность заболевания составляет от 5,7 на 100 тыс. населения в Европе, Северной Америке и Австралии до примерно 0,4 на 100 тыс. человек в Азии [4]; в среднем в Западном полушарии распространенность БГ у населения составляет 4–10 человек на 100 тыс. населения [5]. В России исследования по эпидемиологии привели лишь к ориентировочной оценке этого показателя для отдельных регионов, среди них — Республика Башкортостан (2,6 на 100 тыс. населения), Нижегородская область (3,7 на 100 тыс. населения) [3, 6, 7].

Предполагается, что БГ распространилась за пределы Европы в XVIII–XIX вв. вместе с волнами иммиграции, торговлей и китобойным промыслом. В литературе описан случай распространения БГ в Венесуэле, когда среди населения района озера Маракайбо была зарегистрирована необычайно высокая заболеваемость — до 700 на 100 тыс. населения. Предполагается, что ген был привнесен в изолированную популяцию испанским торговцем в 1860–1870-х гг. В результате частых родственных браков число гомозигот среди больных составило 30% [3]. Мутантный ген был предположительно завезен в США в 1630 г. двумя братьями, эмигрировавшими из Эссекса в Бостон [8].

БГ вызывает удлинение CAG-повторов на коротком плече хромосомы 4p16.3 в гене *гентинтина* (*HTT*). Этот ген содержит участок повторяющейся последовательности трех азотистых оснований — цитозин–аденин–гуанин (CAG). Триплет CAG кодирует аминокислоту глутамин, поэтому синтезируемый белок гентингтин (Htt) содержит последовательность глутаминовых аминокислот, называемую полиглутаминовым трактом [9].

Количество CAG-триплетов различно и может меняться в последующих поколениях. Если триплетов становится более 36, то генерируется удлиненный полиглутаминовый тракт и синтезируется мутантный белок Htt (mHtt), кото-

рый и вызывает БГ путем токсичного воздействия на клетки [9]. Чем больше число CAG-повторов мутантного аллеля, тем в более раннем возрасте дебютирует заболевание и выраженнее темп его прогрессирования. Количество повторов от 36 до 40 приводит к более позднему дебюту и медленному прогрессированию заболевания. Отчетливое клиническое проявление БГ наблюдается, если количество повторов достигает 40. Диапазон от 36 до 39 ведет к неполной пенетрантности гена или к очень позднему наступлению клинического проявления. Диапазон между 29 и 35 нестабилен, что свидетельствует о предрасположенности данного аллеля к изменениям репродукции во времени [9]. При очень большом количестве повторов БГ может проявиться до 20 лет. В этом случае БГ классифицируется как акинетико-ригидная ювенильная форма, или вариант Вестфала. Определяется приблизительно 7% случаев БГ [9].

Клинические проявления БГ — это двигательные расстройства (хорея, брадикинезия, мышечная ригидность, дистония, постуральные нарушения, миоклонии), психические нарушения (раздражительность, апатия, депрессия, обсессивно-компульсивные расстройства, тревога, гиперсексуальность и др.), возможны когнитивные нарушения. У большинства пациентов наблюдаются метаболические нарушения, приводящие к снижению массы тела вплоть до кахексии [10].

В настоящее время методов излечения БГ нет, только сформулированы симптоматические терапевтические подходы. Для уменьшения выраженности хореических гиперкинезов применяют тетрабеназин, различные нейролептики (кветиапин, галоперидол, арипипразол и пр.), для коррекции психических нарушений также используют нейролептики, нередко в комбинации с антидепрессантами, транквилизаторами, противосудорожными препаратами [7, 9, 11].

Тяжесть заболевания, отсутствие профилактики и терапии определяют медико-социальную значимость проблемы и актуальность изучения эпидемиологии и клинического полиморфизма БГ.

Цель исследования — по данным Центра экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии Республики Татарстан (ЦЭПиБТ РТ) оценить эпидемиологические особенности БГ в регионе.

Материалы и методы

Нами обследовано 44 манифестных пациента с БГ (всего 37 семей), из них 26 (59%) пациентов женского пола и 18 (41%) пациентов мужского пола. Возраст всех пациентов варьировал от 19 до 79 лет (средний возраст $47,3 \pm 12,5$ года), женщин — от 22 до 79 лет ($47,7 \pm 10,5$ года), мужчин — от 19 до 77 лет ($46,6 \pm 15,8$ года). Определяли также путь наследования БГ — по линии отца или матери.

Дизайн исследования включил определение и сравнение клинических данных, генеалогических и эпидемиологиче-

ских сведений, ДНК-диагностику носительства мутантного гена (наличие экспансии CAG-повторов в гене *HTT*). Клиническое состояние пациентов определяли с помощью адаптированных шкал: моторный статус оценивали по Унифицированной шкале оценки БГ — UHDRS (Unified Huntington's Disease Rating Scale), блок оценки общей функциональной способности — по шкале TFC — Total Functional Capacity. Оценка по шкале TFC имеет практическое значение с целью разделения симптомных пациентов с БГ на подгруппы согласно стадийной классификации этого заболевания по I. Shoulson и S. Fahn (1979). Генетологические и эпидемиологические показатели составили данные, полученные при наблюдении пациентов и изучении родословных.

При исследовании клинических показателей пациентов с БГ учитывали следующие критерии:

- возраст начала заболевания;
- стаж болезни;
- симптомы дебюта заболевания — психические (апатия, депрессия, раздражительность, тревога и т.д.) и/или моторные;
- моторный статус;
- общая функциональная способность.

Полученные при исследовании данные подвергали статистической обработке с расчетом средней арифметической изучаемого показателя (M), среднего квадратичного отклонения (σ), стандартной ошибки среднего (m), частоты (%). Для оценки связи между признаками данных применяли коэффициент корреляции Пирсона (r). Корреляцию $>0,74$ считали сильной, $0,26-0,74$ — умеренной, $<0,26$ — слабой. Статистическую значимость полученных измерений при сравнении средних величин определяли по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения и равенства генеральных дисперсий. За статистически значимые изменения принимали уровень статистической значимости $p < 0,05$. Распространенность заболевания рассчитывали по данным ЦЭПиБТ РТ, исходя из общего числа зарегистрированных случаев заболеваний в текущем периоде, ранее и впервые установленных, в пересчете на 100 тыс. населения.

Результаты и обсуждение

По данным обращаемости в ЦЭПиБТ РТ выявлена распространенность БГ — 1,1 случая на 100 тыс. населения.

По национальной принадлежности 24 (54,5%) пациента относились к татарам, 20 (45,5%) — к славянам. Среди пациентов женского пола славяне составили 10 (38,5%) человек, татары — 16 (61,5%); среди пациентов мужского пола славяне составили 10 (55,6%) человек, а татары — 8 (44,4%).

Географическое распределение пациентов с БГ:

- 18 (41%) человек — из г. Казани;
- 11 (25%) — из г. Набережные Челны и близлежащих населенных пунктов (пос. Сарманово, г. Елабуга, г. Менделеевск);
- по 3 (7%) пациента — из городов Бугульма, Тетюши и Зеленодольск;
- 2 (5%) пациента — из г. Нижнекамска;
- по 1 (2%) пациенту — из городов Лаишево, Кукмора, Альметьевск, Заинск.

Выяснилось, что количество пациентов из Казани преобладает также за счет произошедшей миграции населения —

из Свердловской области (11,4%), соседней Республики Марий-Эл (4,5%), Республики Коми (2,3%) и Пермского края (2,3%).

Таким образом, более высокая распространенность БГ встречается в северо-западной (Казань + Зеленодольск — 46%) и северо-восточной (Набережные Челны + Нижнекамск — 32%) частях Республики Татарстан.

Общая распространенность БГ увеличилась за последние 50 лет. Несколько исследований распространенности БГ свидетельствуют о том, что она широко варьирует между разными географическими регионами. В целом западно-европейские страны и страны с популяциями западно-европейского происхождения, такие как США, Канада и Австралия, показывают высокие показатели заболеваемости и распространенности. В Азии распространенность БГ ниже. Показатели заболеваемости БГ в европейских странах различаются от 0,11 до 0,8 случая на 100 тыс. населения в год, показатели распространенности БГ — от 0,5 до 12,0 случаев на 100 тыс. населения. Это отличие частично объясняется различиями в диагностике заболевания, а также учетом доли преманифестных форм БГ [4, 12–15].

В нашей выборке оценивалось наличие у пациентов вредных привычек. Наркозависимость не выявлена ни у одного из пациентов с БГ. Курение и алкоголизм в равной степени были выявлены у 6 (6,8%) пациентов с БГ только мужского пола.

К работающему населению относились 14 (31,8%) пациентов; из них 10 женщин (39% от числа пациентов женского пола и 71% от общего числа работающих пациентов) и 4 мужчин (28% от числа пациентов мужского пола и 29% от общего числа работающих пациентов). Таким образом, частота встречаемости работающих пациентов с БГ женского пола с вероятностью в 95% превышала таковую у пациентов мужского пола.

Для сопоставления данных образовательной статистики пациентов с БГ использовалась Международная стандартная классификация образования (МСКО). Показатели МСКО у всех пациентов с БГ варьировали от уровня 2 (неполное среднее образование или основное общее образование) до уровня 6 (законченное высшее (бакалавриат) и послевузовское (магистратура, аспирантура и т.д.) образование); средний показатель составил $4,5 \pm 0,9$ (от уровня начального профессионального образования до уровня среднего профессионального образования). Среди пациентов с БГ женского пола уровни образования варьировали в пределах тех же показателей, что и у общего числа пациентов, средний показатель также составил сопоставимые значения — $4,5 \pm 1,1$. У пациентов мужского пола уровни образования колебались от 3 (полное среднее образование) до 6, средний показатель составил $4,4 \pm 0,8$, что соответствует значениям, полученным для общей группы пациентов с БГ.

Возраст начала заболевания у пациентов общей группы составил 9–73 года (средний возраст $38,2 \pm 11,4$ года), что коррелирует со среднестатистическими данными по миру [10]; у пациентов женского пола — 18–69 лет ($40,2 \pm 10,5$ года); у пациентов мужского пола — 9–73 года ($36,2 \pm 12,3$ года). Достоверных различий возраста дебюта заболевания в сравниваемых группах не выявлено. У 1 пациента мужского пола возраст начала болезни по анамнезу составил 9 лет, возраст обращения в ЦЭПиБТ РТ — 19 лет;

количество СAG-повторов — 78. Болезнь унаследована по отцовской линии. В клинической картине преобладал акинетико-ригидный синдром (предположительно вариант Вестфала).

Стаж болезни у пациентов общей группы составил 1–29 лет (в среднем $9,5 \pm 5,5$ года); у пациентов женского пола — 1–17 лет ($8,8 \pm 3,8$ года); у пациентов мужского пола — 1–29 лет ($8,5 \pm 6,3$ года). Достоверных различий возраста дебюта заболевания в сравниваемых группах не выявлено.

При тщательном опросе пациентов и исследовании вариабельности клиники установлено, что у 27 (61,4%) пациентов заболевание дебютировало с психических расстройств, таких как апатия, раздражительность, тревога, депрессия, а у 17 (38,6%) — с моторных проявлений. Таким образом, дебют заболевания в виде психических расстройств у пациентов с БГ встречался в 1,6 раза чаще, чем дебют с двигательных расстройств. Та же тенденция выявлена при анализе гендерного распределения данных: заболевание начиналось с психических расстройств у 17 (65,4%) пациенток и 10 (55,6%) пациентов, с моторных симптомов — у 9 (34,6%) и 8 (44,4%) соответственно. У пациентов с наследованием БГ по отцовской линии дебют заболевания с психических расстройств встречался в 3 раза чаще, чем в виде двигательных расстройств (75% и 25% соответственно); у пациентов с наследованием по материнской линии — почти в 2 раза чаще (64,7% и 35,3% соответственно). Таким образом, по нашим данным, БГ вне зависимости от пола и пути наследования достоверно чаще дебютирует в виде психических проявлений, что коррелирует с мировыми данными [16, 17].

При оценке моторного статуса пациентов общей группы выявлено, что тяжесть двигательных расстройств составляет 4–79 баллов (в среднем $40,1 \pm 20,2$ балла), среди пациенток — 4–79 баллов ($42,1 \pm 20,3$ балла), среди пациентов мужского пола — 4–79 баллов ($37,5 \pm 18,5$ балла). Достоверных различий тяжести двигательных расстройств у пациентов мужского и женского пола не выявлено.

Показатели оценки общей функциональной способности всех пациентов варьировали от 3 до 13 баллов (в среднем $8,9 \pm 3,2$ балла); у пациенток — 3–13 баллов ($8,9 \pm 3,3$ балла); у пациентов мужского пола — 3–13 баллов ($8,9 \pm 3,1$ балла). Таким образом, достоверной разницы значений общей функциональной способности пациентов по половому признаку не выявлено.

У пациентов с БГ не обнаружено зависимости тяжести клинических проявлений от возраста начала и стажа болезни. Слабая корреляция ($r = 0,29, p \leq 0,05$) общей функциональной способности от стажа болезни выявлена лишь у пациентов женского пола. Умеренная корреляция тяжести моторных симптомов от количества СAG-повторов установлена у пациентов с БГ, унаследованной по отцовской линии ($r = 0,35, p \leq 0,05$), и слабая корреляция — у пациентов с БГ, унаследованной по женской линии. Тяжесть клинических проявлений у пациентов с БГ с разным наследованием достоверно не отличалась.

Генеалогическое исследование всех пациентов выявило равное распределение передачи заболевания по отцовской и материнской линиям — 36,4% и 38,6% соответственно, 12 (25%) пациентов отрицали семейный анамнез заболевания. При оценке генеалогических сведений пациентов с БГ

по гендерным группам различий не было. Также учитывались сравнительные данные дебюта заболевания у «больных» родителей и последующих поколений пациентов. Возраст дебюта заболевания у предшествующих поколений у всех пациентов с БГ в среднем составил $41,6 \pm 7,2$ года, а у самих пациентов с БГ — $38,2 \pm 11,3$ года; среди пациентов женского пола — $40,7 \pm 7,34$ года против $40,2 \pm 10,5$ года; среди пациентов мужского пола — $44,0 \pm 7,6$ года против $36,1 \pm 12,3$ года.

Наши данные продемонстрировали уже подтвержденную многими международными исследованиями корреляцию ($r = 0,29, p \leq 0,05$) между возрастом начала и количеством СAG-повторов у пациентов с БГ мужского пола, т.е., чем выше экспансия СAG-повторов, тем более ранний дебют болезни, что также прослеживается по данным современных исследований по эпидемиологии БГ [18–20].

Выявлено достоверно более раннее начало болезни у пациентов и их предков по отцовской линии (средние значения $28,0 \pm 7,6$ и $41,2 \pm 6,9$ года соответственно; $p < 0,05$), что представляет возможным выделить феномен антиципации при наследовании БГ по отцовской линии. По данным литературы, дебют болезни — более ранний в последующих поколениях ввиду феномена антиципации, что связано с нестабильностью мутантных аллелей и нарастанием степени экспансии (увеличением числа тринуклеотидных СAG-повторов), особенно при передаче по отцовской линии. Это происходит более чем в 80% случаев мейотических передач в сперматогенезе, таким образом, случаи БГ в основном передаются по отцовской линии [19, 20].

По данным ДНК-диагностики показатели экспансии СAG-повторов у всех пациентов с БГ в среднем составили $42,9 \pm 3,3$; у пациентов женского пола и мужского пола — $41,5 \pm 2,3$ и $45,2 \pm 5,3$ соответственно.

У 7 (15,9%) манифестных пациентов установлена более короткая длина СAG-повторов (36–39). Из них 6 пациентов были женского пола в возрасте $48,0 \pm 12,0$ лет и 1 пациент — мужского пола 58 лет; среднее количество экспансий СAG-повторов составило $38,1 \pm 0,7$, возраст начала болезни — $40,9 \pm 10,7$ года, стаж болезни — $8,6 \pm 5,1$ года.

У 42,9% пациентов женского пола БГ начиналась с психических проявлений. Возраст начала заболевания слабо влиял на проявления тяжести моторных симптомов ($r = 0,13, p \leq 0,05$). Установлена средняя корреляция ($r = 0,4, p \leq 0,05$) между количеством СAG-повторов и возрастом начала заболевания.

При сравнении длины СAG-повторов обнаружено, что среди пациентов с длиной повторов 40 и более преобладали лица женского пола (85,7%), а среди пациентов с длиной повторов 36–39 достоверных гендерных различий не выявлено. По возрасту дебюта, стажу болезни, клинико-анамнестическим параметрам группы пациентов с разной длиной СAG-повторов достоверно не различались.

Заключение

Наиболее высокая распространенность БГ установлена в северо-западной и северо-восточной частях Республики Татарстан и составляет 1,1 на 100 тыс. населения, что значительно меньше, чем в других регионах России, но сопоставимо с мировыми данными и приближено к распро-

странности в Европе. Причиной может быть как редкая обращаемость пациентов, так и низкая распространенность БГ в регионе. Нами не установлены различия распространенности в зависимости от национальной принадлежности, что расходится с мировыми данными и может быть связано с миграцией обследованных нами пациентов. Среднее количество повторов CAG составило $42,9 \pm 3,3$, а средний возраст дебюта болезни — $38,2 \pm 11,3$ года. Эти данные соотносятся со среднестатистическими международными показателями. При передаче заболевания по отцовской линии выявлено более раннее начало болезни (средние значения $28 \pm 7,6$ и $41,2 \pm 6,9$ года соответственно; $p < 0,05$), что представляет возможным выделить феномен антиципации при наследовании БГ с учетом нестабильности и нарастания степени экспансий по отцовской линии в последующих поколениях. Психические проявления, такие как апатия, раздражительность, беспокойство, депрессия, преобладали в дебюте заболевания (61,4% случаев), как и в доминирующем числе наблюдений коллег из разных стран. Лишь у 1 пациента нами установлен предполагаемый вариант Вестфала с преобладанием в клинической картине акинетико-ригидного синдрома. Пациенты с длиной CAG-повторов *HTT* 36–39 с клиническими проявлениями встречались в 15,9%

случаев с преобладанием пациентов женского пола (85,7%). Вопреки данным литературы о неполной пенетрантности мутантного гена при длине CAG-повторов 36–39 в нашем наблюдении выявлено 100% пациентов с манифестацией БГ без достоверно значимых различий гендерно-возрастных и клинико-анамнестических показателей.

В международном научном сообществе проводится активный поиск патогенетической и модифицирующей терапии: нейропротекторов — ингибиторов апоптоза и окислительного стресса; молекул, блокирующих агрегацию полиглутаминовых белков; клеточной терапии с пересадкой модифицированных стволовых клеток или фетальных нервных тканей. Исследуются возможности генной терапии, в первую очередь, феномена РНК-интерференции с целью подавления синтеза mHtt и снижения загрузки клеток продуктами нарушенного белкового метаболизма. Эти направления исследований весьма перспективные. Определение распространенности, уточнение гендерного, возрастного состава, установление клинико-генетических особенностей и течения БГ в различных популяциях приобретает в этой связи важное научное и практическое медико-социальное значение.

Список литературы

1. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. *Cell* 1993; 72: 971–983. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90585-e. PMID: 8458085.
2. Lanska D.J. George Huntington (1850–1916) and hereditary chorea. *J Hist Neurosci* 2000; 9: 76–89. DOI: 10.1076/0964-704X(200004)9:1;1-2;FT076. PMID: 11232352.
3. Антонова В.А. Клинико-морфологический полиморфизм болезни Гентингтона: дис. ... канд. мед. наук. Нижний Новгород, 2014.
4. Pringsheim T., Wiltshire K., Day L. et al. The incidence and prevalence of Huntington's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2012; 27: 1083–1091. DOI: 10.1002/mds.25075. PMID: 22692795.
5. Tabrizi S.J., Langbehn D.R., Leavitt B.R. et al. Biological and clinical manifestations of Huntington's disease in the longitudinal TRACK-HD study: cross-sectional analysis of baseline data. *Lancet Neurol* 2009; 8: 791–801. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70170-X. PMID: 19646924.
6. Хидиятова И.М. Эпидемиология и молекулярно-генетические основы наследственных заболеваний нервной системы в Республике Башкортостан: дис. ... докт. биол. наук. Уфа, 2008.
7. Селиверстов Ю.А., Селиверстова Е.В., Коновалов Р.Н. и др. Клинико-нейровизуализационный анализ болезни Гентингтона с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии. *Неврологический журнал* 2015; 20(3): 11–21.
8. Wexler A. The Woman Who Walked into the Sea: Huntington's and the Making of a Genetic Disease. Yale, 2008.
9. Walker F.O. Huntington's disease. *Lancet* 2007; 369: 9557. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60111-1. PMID: 17240289.
10. Novak M., Tabrizi S.J. Huntington's disease. *Br Med J* 2010; 340: 3109. DOI: 10.1136/bmj.c3109. PMID: 20591965.
11. Frank S. Tetrabenazine: the first approved drug for the treatment of chorea in US patients with Huntington disease. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010; 6: 657–665. DOI: 10.2147/NDT.S6430. PMID: 20957126.
12. Rawlins M.D., Wexler N.S., Wexler A.R. et al. The prevalence of Huntington's disease. *Neuroepidemiology* 2016; 46: 144–153. DOI: 10.1159/000443738. PMID: 26824438.
13. Wexler N.S., Collett L., Wexler A.R. et al. Incidence of adult Huntington's disease in the UK: a UK-based primary care study and a systematic review. *BMJ Open* 2016; 6: e009070. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-009070. PMID: 26908513.
14. Warby S.C., Visscher H., Collins J.A. et al. HTT haplotypes contribute to differences in Huntington disease prevalence between Europe and East Asia. *Eur J Hum Genet* 2011; 19: 561–566. DOI: 10.1038/ejhg.2010.229. PMID: 21248742.
15. Panas M., Karadima G., Vassos E. et al. Huntington's disease in Greece: the experience of 14 years. *Clin Genet* 2011; 80: 586–590. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2010.01603.x. PMID: 21166788.
16. Duff K., Paulsen J.S., Beglinger L.J. "Frontal" behaviors before the diagnosis of Huntington's disease and its relationship to markers of disease progression: Evidence of early lack of awareness. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2010; 22(2): 196–207. DOI: 10.1176/jnp.2010.22.2.196. PMID: 20463114.

References

1. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. *Cell* 1993; 72: 971–983. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90585-e. PMID: 8458085.
2. Lanska D.J. George Huntington (1850–1916) and hereditary chorea. *J Hist Neurosci* 2000; 9: 76–89. DOI: 10.1076/0964-704X(200004)9:1;1-2;FT076. PMID: 11232352.
3. Antonova V.A. [Clinical and morphological polymorphism of Huntington's disease: PhD Thesis]. Nizhny Novgorod, 2014.
4. Pringsheim T., Wiltshire K., Day L. et al. The incidence and prevalence of Huntington's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2012; 27: 1083–1091. DOI: 10.1002/mds.25075. PMID: 22692795.
5. Tabrizi S.J., Langbehn D.R., Leavitt B.R. et al. Biological and clinical manifestations of Huntington's disease in the longitudinal TRACK-HD study: cross-sectional analysis of baseline data. *Lancet Neurol* 2009; 8: 791–801. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70170-X. PMID: 19646924.
6. Khidiyatova I.M. [Epidemiology and molecular genetic foundations of hereditary diseases of the nervous system in the Republic of Bashkortostan: D. Sci. Thesis]. Ufa, 2008. (In Russ.)
7. Seliverstov Yu.A., Seliverstova E.V., Kononov R.N. et al. [Clinical and neuroimaging analysis of Huntington's disease using functional magnetic resonance imaging]. *Nevrologicheskiy zhurnal* 2015; 20(3): 11–21. (In Russ.)
8. Wexler A. The Woman Who Walked into the Sea: Huntington's and the Making of a Genetic Disease. Yale, 2008.
9. Walker F.O. Huntington's disease. *Lancet* 2007; 369: 9557. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60111-1. PMID: 17240289.
10. Novak M., Tabrizi S.J. Huntington's disease. *Br Med J* 2010; 340: 3109. DOI: 10.1136/bmj.c3109. PMID: 20591965.
11. Frank S. Tetrabenazine: the first approved drug for the treatment of chorea in US patients with Huntington disease. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010; 6: 657–665. DOI: 10.2147/NDT.S6430. PMID: 20957126.
12. Rawlins M.D., Wexler N.S., Wexler A.R. et al. The prevalence of Huntington's disease. *Neuroepidemiology* 2016; 46: 144–153. DOI: 10.1159/000443738. PMID: 26824438.
13. Wexler N.S., Collett L., Wexler A.R. et al. Incidence of adult Huntington's disease in the UK: a UK-based primary care study and a systematic review. *BMJ Open* 2016; 6: e009070. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-009070. PMID: 26908513.
14. Warby S.C., Visscher H., Collins J.A. et al. HTT haplotypes contribute to differences in Huntington disease prevalence between Europe and East Asia. *Eur J Hum Genet* 2011; 19: 561–566. DOI: 10.1038/ejhg.2010.229. PMID: 21248742.
15. Panas M., Karadima G., Vassos E. et al. Huntington's disease in Greece: the experience of 14 years. *Clin Genet* 2011; 80: 586–590. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2010.01603.x. PMID: 21166788.
16. Duff K., Paulsen J.S., Beglinger L.J. "Frontal" behaviors before the diagnosis of Huntington's disease and its relationship to markers of disease progression: Evidence of early lack of awareness. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2010; 22(2): 196–207. DOI: 10.1176/jnp.2010.22.2.196. PMID: 20463114.

17. van Duijn E., Vrijmoeth E.M., Giltay E.J. et al. Suicidal ideation and suicidal behavior according to the C-SSRS in a European cohort of Huntington's disease gene expansion carriers. *J Affect Disord* 2018; 228: 194–204. DOI: 10.1016/j.jad.2017.11.074. PMID: 29253686.
18. Persichetti F., Srinidhi J., Kanaley L. et al. Huntington's disease CAG trinucleotide repeats in pathologically confirmed post-mortem brains. *Neurobiol Dis* 1994; 1: 159–166. DOI: 10.1006/nbdi.1994.0019. PMID: 9173995.
19. Demetriou A., Heraclides C., Salafori G.A. et al. Epidemiology of Huntington disease in Cyprus: A 20-year retrospective study *Clin Genet* 2018; 93: 656–664. DOI: 10.1111/cge.13168. PMID: 29105741.
20. Munasipova S.E., Zalyalova Z.A., Khasanova D.M. The epidemiological features of Huntington's disease in Tatarstan based on the data's of Republic Centre for Movement Disorders and Botulinum Therapy. Enroll-HD Congress 2018. Quebec, 2018.

Информация об авторах

Мунасипова Сабина Эльдаровна — к.м.н., ассистент каф. неврологии и реабилитации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», Казань, Россия; врач-невролог Республиканского центра экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии, Казань, Россия. E-mail: sabina.munasipova@mail.ru

Зялялова Зулейха Абдулзяновна — д.м.н., проф. каф. неврологии и реабилитации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», Казань, Россия; руководитель Республиканского центра экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии, Казань, Россия. E-mail: z.zalyalova@gmail.com

17. van Duijn E., Vrijmoeth E.M., Giltay E.J. et al. Suicidal ideation and suicidal behavior according to the C-SSRS in a European cohort of Huntington's disease gene expansion carriers. *J Affect Disord* 2018; 228: 194–204. DOI: 10.1016/j.jad.2017.11.074. PMID: 29253686.
18. Persichetti F., Srinidhi J., Kanaley L. et al. Huntington's disease CAG trinucleotide repeats in pathologically confirmed post-mortem brains. *Neurobiol Dis* 1994; 1: 159–166. DOI: 10.1006/nbdi.1994.0019. PMID: 9173995.
19. Demetriou A., Heraclides C., Salafori G.A. et al. Epidemiology of Huntington disease in Cyprus: A 20-year retrospective study *Clin Genet* 2018; 93: 656–664. DOI: 10.1111/cge.13168. PMID: 29105741.
20. Munasipova S.E., Zalyalova Z.A., Khasanova D.M. The epidemiological features of Huntington's disease in Tatarstan based on the data's of Republic Centre for Movement Disorders and Botulinum Therapy. Enroll-HD Congress 2018. Quebec, 2018.

Information about the authors

Sabina E. Munasipova — PhD (Med.), assistant, Department of neurology and rehabilitation, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; neurologist, Republican Center for Extrapryamidal Pathology and Botulinum Therapy, Kazan, Russia. E-mail: sabina.munasipova@mail.ru

Zuleykha A. Zalyalova — D. Sci. (Med.), Prof., Department of neurology and rehabilitation, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; Head, Republican Center for Extrapryamidal Pathology and Botulinum Therapy, Kazan, Russia. E-mail: z.zalyalova@gmail.com