

Министерство здравоохранения Московской области



МОНИКИ

1775

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области
«Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского»

ФАКУЛЬТЕТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

С.В. Котов, О.П. Сидорова

Хорея Гентингтона

Учебное пособие

CAG

И д е б е н о н

Н а с л е д о в а н и е

Г е н е т и к а **М у т а ц и я**

М е м а н т и н Х р о м о с о м а

Т р и н у к л е о т и д н ы е п о в т о р ы

Х о р е я Г е н т и н г т о н а

М и т о х о н д р и и Р и с п е р и д о н

С т р и а т у м А н т и ц и п а ц и я

Г и п е р к и н е з П о л и м о р ф и з м

Г а л о п е р и д о л

Д е м е н ц и я

Т и а п р и д



Москва 2021

Министерство здравоохранения Московской области

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области
«Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского»

Факультет усовершенствования врачей

«Утверждаю»

Декан факультета усовершенствования врачей

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

профессор Б.В. Агафонов

Протокол заседания Ученого совета № 3 от 27.11.2013

Хорея Гентингтона

Учебное пособие

Москва
2021

УДК 6616.89-008.441.13

ББК 54.18:56.12

¢ 79

Авторы:

С.В. Котов – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

О.П. Сидорова – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. неврологического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Рецензенты:

Л.Г. Турбина – д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

А.С. Кадыков – д-р мед. наук, профессор, руководитель 3-го сосудистого (реабилитационного) отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии»

С.В. Котов, О.П. Сидорова

¢ 79 Хорея Гентингтона. Учебное пособие. — М.: Издательство «Перо», 2021. — 24 с.

ISBN 978-978-5-00189-102-4

В учебном пособии рассмотрены причины возникновения хореи Гентингтона, клиническая картина, методы диагностики и лечения заболевания. Приводятся данные о ранней диагностике и лечении хореи Гентингтона в доклинической стадии.

Пособие предназначено для неврологов и генетиков.

ISBN 978-978-5-00189-102-4

© ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского, 2021

Хорея Гентингтона – тяжелое наследственное прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, ядром клинической картины которого служат экстрапирамидные и психические расстройства (рубрика G10 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра). Это самое частое наследственное заболевание нервной системы, его распространенность составляет в среднем 5–7 случаев на 100 тыс. населения (в Европе – от 4 до 10 случаев, в Азии и Африке – 0,4–1,0). В России – около 20 тыс. больных, в Московской области – 184.

Первые упоминания о хорее Гентингтона встречаются еще в западноевропейских исторических документах XVI–XVIII веков. Заболевание называли также «пляска святого Витта». В 1872 г. на заседании Медицинского научного общества штата Огайо (США) Джордж Гентингтон (George Huntington) представил описание заболевания, основанное на анализе многих собственных наблюдений. Наследственная хорея была названа именем этого американского врача. В 1983 г. болезнь Гентингтона стала первым наследственным неврологическим заболеванием, при котором была установлена точная локализация патологического гена. Через 10 лет была расшифрована точная структура этого гена, появилась возможность определять носителей гена болезни до ее клинических проявлений.

Болезнь Гентингтона развивается, как правило, в среднем возрасте (около 40 лет). Главным клиническим проявлением заболевания служат произвольные движения конечностей, мимических мышц. В начале заболевания они едва заметны. Иногда на ранних стадиях явных гиперкинезов нет, но определяется некоторое двигательное беспокойство, больному «не сидится на месте». Затем хореический гиперкинез усиливается, вовлекаются новые группы мышц. Постоянная мышечная активность отнимает много сил, вследствие чего больные могут жаловаться на общую слабость. В отсутствие лечения хореический гиперкинез становится интенсивным и напоминает «двигательную бурю». При длительном течении заболевания интенсивность гиперкинезов нередко снижается, они сменяются скованностью и заторможенностью, как при болезни Паркинсона. Для больных хореей Гентингтона характерны нарушения памяти, мышления, интеллектуальной деятельности, то есть когнитивные расстройства. У них страдает кратковременная память, нарушается концентрация внимания, утрачивается аналитическая функция головного мозга, способность к абстракциям, обобщениям и логическим умозаключениям; мышление становится примитивным,

утрачиваются привычные интересы. Изменяется характер больного, появляются эмоционально-волевые и нередко психические нарушения. Течение заболевания – медленное, неуклонно прогрессирующее на протяжении 15–20 лет, приводит к инвалидизации и необходимости постоянной бытовой помощи.

Выделяют четыре формы хорей Гентингтона:

- «психическая» (продромальная);
- гиперкинетическая, или хореоатетоидная (классическая);
- акинетико-ригидная (поздняя);
- ювенильная (первичная акинетико-ригидная), вариант Вестфалья.

Деление на первые три формы является условным, так как в начале заболевания, как правило, отмечается хореический гиперкинез, затем развивается акинетико-ригидный синдром. Фенотип зависит от стадии заболевания. При ювенильной форме болезни Гентингтона заболевание начинается с акинетико-ригидного синдрома, число повторов CAG (цитозин, аденин, гуанин) – более 60. В некоторых случаях даже при небольшом числе (44–46) тринуклеотидных повторов CAG заболевание начинается с акинетико-ригидного синдрома.

Хорея Гентингтона наследуется по аутосомно-доминантному типу. От больного родителя ген заболевания передается с вероятностью 50% для каждого ребенка. Болеют лица обоего пола. Характерен так называемый вертикальный путь передачи, с наличием случаев заболевания в каждом поколении, без пропусков. Если в каком-то поколении все родственники генетически здоровы, дальнейшее наследование заболевания в роду прекращается – через поколение болезнь Гентингтона не переходит (рис. 1).

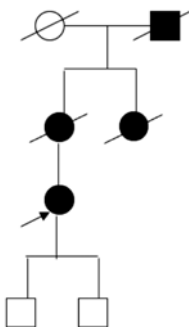


Рис. 1. Пример родословной семьи с хореей Гентингтона

В каждом последующем поколении наблюдается более раннее начало заболевания и более тяжелое его течение. Это явление получило название «антиципация». Характерен также феномен «эффекта отцовской передачи», заключающийся в том, что заболевание с более ранним началом и более тяжелым течением развивается преимущественно при передаче по отцовской линии.

Ген хорей Гентингтона находится в 4-й хромосоме (локус 4p16.3). В гене содержится 67 экзонов, размер его составляет 200 килобаз. Ген кодирует синтез белка гентингина (этот белок присутствует в каждом организме). Гентингин имеет 3 важных локуса. Он взаимодействует с другими белками, участвует в везикулярном транспорте. Число повторов влияет на то, под каким углом складывается белок. При болезни Гентингтона он синтезируется, но является дефектным. У больных и у носителей гена заболевания в спинномозговой жидкости увеличен уровень гентингина, в плазме отмечается еще большее его содержание.

Молекулярные механизмы развития болезни Гентингтона связаны с динамической мутацией в первом экзоне гена (увеличение числа копий тринуклеотидных повторов CAG, норма – 35 повторов). Это приводит к нарушению нормальной пространственной укладки соответствующего белкового продукта и приобретению этим мутантным белком токсических свойств. Аномальный белок накапливается в определенных клетках головного мозга и приводит к их гибели. Десять процентов людей имеют пограничное число повторов, число повторов 29–35 свидетельствует о пресимптоматической мутации. В половых клетках отмечается нестабильность мутации, то есть число повторов CAG может изменяться по сравнению со значением в соматических клетках.

Причина хорей – дисфункция стриатума. При патологоанатомическом исследовании выявляют агрегацию белковых комплексов. В патогенезе заболевания играют роль митохондриальная дисфункция, опосредованный NMDA-рецепторами апоптоз, нарушение синтеза нейропротективных пептидов.

При хорее Гентингтона наблюдается следующая клиническая триада:

- моторные нарушения;
- когнитивные расстройства;
- эмоционально-волевые и личностные нарушения.

Моторные нарушения при болезни Гентингтона делятся на непроизвольные движения (хореический гиперкинез, атетоидные движения, двигательное беспокойство, дистонические проявления, тремор, изред-

ка миоклонии) и нарушения произвольных движений (окуломоторные нарушения (медленные саккады), координаторные расстройства, нарушения речи, глотания, походки).

При хореическом гиперкинезе насильственные движения разбросаны, они захватывают мышечные группы и отличаются большой амплитудой. Хореические движения напоминают целевые: больной сгибает и разгибает ноги, запрокидывает руку за голову, закидывает одну ногу за другую, оскаливает зубы, морщит лоб, но делает это непроизвольно.

Появление хореического гиперкинеза связано с поражением неостриатума (хвостатое ядро и скорлупа). Скорлупа (*putamen*) и бледный шар – это части чечевицеобразного ядра (*nucleus lenticularis*), которое разделено двумя вертикальными белыми полосками на три членика, скорлупа – наружная часть этого ядра.

При хорее Гентингтона может наблюдаться только деменция, которая бывает не очень выраженной при изначально высоком интеллекте.

Судороги редко развиваются у взрослых больных хореей Гентингтона, но у детей встречаются в 25–50% случаев. Заболевание может начинаться с абсансов, чаще атипичных, реже – с миоклонических судорог, в дальнейшем присоединяются вторично-генерализованные припадки.

Краткая оценка психического статуса пациента проводится с помощью специальной шкалы (рис. 2).

Клинико-генетические особенности болезни Гентингтона:

- феномен антиципации;
- «эффект отцовской передачи»;
- внутрисемейный фенотипический полиморфизм;
- случаи новых мутаций связаны с частотой «промежуточных» аллелей в популяции;
- вариабельность возраста дебюта заболевания.

В приложении приведена Унифицированная шкала оценки болезни Гентингтона, применяемая в Международном регистре заболевания.

При проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга выявляются атрофия головного мозга, расширение боковых желудочков, атрофия хвостатого ядра и скорлупы, атрофия белого вещества.

Дифференциальный диагноз проводится со следующими заболеваниями:

- семейная доброкачественная хорей;
- ревматическая хорей (хорей Сиденгама, малая хорей, английская болезнь);

КОГНИТИВНАЯ СФЕРА	ОЦЕНКА (баллы)	РЕЗУЛЬТАТ (баллы)
1. Ориентировка во времени: Назовите (год, время года, число, день недели, месяц)	0-5	
2. Ориентировка в месте: Где мы находимся? (страна, область, город, клиника, этаж)	0-5	
3. Восприятие: Повторение трёх слов: яблоко, стол, монета	0-3	
4. Концентрация внимания и счет: Серийный счёт ("от 100 отнять 7") – пять раз либо: Произнесите слово "земля" наоборот	0-5	
5. Память: Вспомните 3 слова (см. п.3)	0-3	
6. Речевые функции: а). Называние предметов (ручка, часы) б). Повторение сложного предложения: "Никаких если, и или но" в). 3-этапная команда: "Возьмите правой рукой лист бумаги, сложите его вдвое и положите на стол" г). Прочтите и выполните: "Закройте глаза" д). Напишите предложение е). Срисуйте рисунок	0-2 0-1 0-3 0-1 0-1 0-1	
Общий балл	0-30	

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результат теста получается путём суммирования результатов по каждому из пунктов. Максимально в этом тесте можно набрать 30 баллов, что соответствует наиболее высоким когнитивным способностям. Чем меньше результат теста, тем более выражен когнитивный дефицит. По данным разных исследователей, результаты теста могут иметь следующее значение.

28 – 30 баллов – нет нарушений когнитивных функций

24 – 27 баллов – лёгкие (преддементные) когнитивные нарушения

20 – 23 балла – деменция лёгкой степени выраженности

11 – 19 баллов – деменция умеренной степени выраженности

0 – 10 баллов – тяжёлая деменция

Рис. 2. Бланк Краткой шкалы оценки психического статуса Mini Mental State Examination – MMSE (адаптировано по M. Folstein и соавт., 1985)

- хорея беременных;
- хорея при васкулитах, энцефалитах;
- нейроакантоцитоз (наследственная доброкачественная хорея);
- атаксия-телеангиэктазия, атаксия Фридрейха и др.;
- «хореоподобные» дегенеративные заболевания;
- сенильная хорея.

Наряду с классической формой болезни Гентингтона с развитием, как правило, после 35 лет существует ювенильная (ранняя) акинетико-ригидная форма (вариант Вестфала). Признаки ювенильной формы хорей Гентингтона:

- начало до 20 лет;
- число САG-повторов более 60;
- имеется «эффект отцовской передачи»;
- характерны выраженные нарушения поведения и психики на ранней стадии болезни;
- выраженный акинетико-ригидный синдром;
- характерны эпилептические припадки, могут быть миоклонии, дистония, атаксия, пирамидная симптоматика;
- быстрое прогрессирование симптомов и небольшая продолжительность жизни.

Клиническое обследование больных ювенильной хореей Гентингтона включает дополнительный осмотр:

1. Хорея в целом:

0 баллов – отсутствует;

1 балл – выражена слегка/непостоянно;

2 балла – выражена слегка/распространенная или умеренная/непостоянная;

3 балла – умеренная/распространенная;

4 балла – выраженная/длительная.

2. Брадикинезия (постукивание кистями): Правая | Левая

0 баллов – > 100 за 30 секунд;

1 балл – 80–100 за 30 секунд;

2 балла – 60–79 за 30 секунд;

3 балла – 40–59 за 30 секунд;

4 балла – < 40 за 30 секунд.

3. Брадикинезия (глотание жидкости):

0 баллов – < 5 секунд, чтобы выпить 120 мл воды;

1 балл – 5–7 секунд, чтобы выпить 120 мл воды;

2 балла – от 7 до 11 секунд, чтобы выпить 120 мл воды;

3 балла – от 11 до 18 секунд, чтобы выпить 120 мл воды;

4 балла – > 18 секунд, чтобы выпить 120 мл воды.

Если участник не может даже предпринять попытку проглотить жидкость, поставьте наивысший балл – 4.

Сколько времени заняло проглатывание 120 мл жидкости: ... минут.

3. Максимальный тремор: ПВК | ЛВК | ПНК | ЛНК

0 баллов – отсутствует;

1 балл – выражен слегка/непостоянно;

2 балла – выражен слегка/распространенный;
или умеренный/непостоянный;

3 балла – умеренный/распространенный;

4 балла – выраженный/длительный.

Дифференциальный диагноз ювенильной формы болезни Гентингтона проводится со следующими заболеваниями:

- ювенильный паркинсонизм;
- болезнь Вильсона – Коновалова;
- болезнь Галлервордена – Шпатца;
- ригидная форма торсионной дистонии;
- наследственные заболевания обмена веществ (болезни накопления).

Лечение

Лечение хореи Гентингтона направлено на коррекцию двигательных и когнитивных нарушений.

Лечение двигательных нарушений

Терапию двигательных нарушений проводят антидофаминергическими средствами из группы нейролептиков:

- рисперидон;
- галоперидол;
- тиаприд.

Наиболее распространенным препаратом из группы в настоящее время является рисперидон.

Рисперидон – производное бензизоксазола, селективный моноаминергический антагонист, обладающий высокой тропностью к серотонинергическим 5-HT₂-рецепторам и допаминергическим D₂-рецепторам, связывается также с α₁-адренорецепторами и несколько слабее с гистаминовыми H₁-рецепторами и α₂-адренорецепторами. Рисперидон оказывает седативное, противорвотное и гипотермическое действие, не обладает тропностью к холинергическим рецепторам.

Рисперидон после приема внутрь полностью абсорбируется, достигая максимальной концентрации в плазме через 1–2 часа. Прием пищи не влияет на полноту и скорость абсорбции.

Назначают 1–2 раза в сутки, начиная с 1 мг 1 раз на ночь, максимальная доза – 16 мг. Препарат выпускается в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, капсуловидных, двояковыпуклых, с риской на двух сторонах, в дозировке 2 мг и 4 мг по 20 таблеток в упаковке.

Галоперидол – производное бутирофенона, традиционный нейролептик, применяемый в психиатрии, в последнее время используется все реже в связи с появлением новых препаратов. Галоперидол при длительном применении вызывает деменцию, в связи с чем при болезни Гентингтона этот препарат назначают в дозе, не превышающей 5 мг в сутки. Начинают лечение с минимально необходимой дозы в 2 приема, постепенно дозу галоперидола увеличивают до прекращения гиперкинезов. Максимальная допустимая суточная доза – 30–40 мг: 2 флакона, содержащих 10 мг 0,2% раствора или 20–26 таблеток по 1,5 мг. Препарат выпускается в таблетках (в 1 таблетке – 0,0015 г) и в каплях (во флаконе 10 мг 0,2% раствора).

Тианрид – производное бензамида. Применяют в случае развития побочных эффектов при приеме rispеридона по мере необходимости. В 1 таблетке – 100 мг препарата. Суточную дозу делят на 3 приема, максимальная суточная доза составляет 900 мг (9 таблеток).

Важно учитывать антипсихотическое действие, достигаемое при назначении нейролептиков.

Побочные эффекты нейролептиков:

- ожирение;
- повышение артериального давления;
- тахикардия.

Коррекция интеллектуальных нарушений

Лечение интеллектуальных нарушений проводят следующими препаратами:

- мемантин;
- идебенон;
- препараты карнитина;
- Гинкго Билоба.

Мемантин – производное адамантана, модулирует активность глутаматергической системы, является неконкурентным антагонистом NMDA-рецепторов. Препарат уменьшает токсическое влияние повышенных концентраций глутамата на нейроны, регулирует ионный транспорт – блокирует кальциевые каналы, нормализует мембранный

потенциал нейронов, стимулирует передачу нервного импульса. Он улучшает ослабленную память, концентрацию внимания, уменьшает утомляемость и симптомы депрессии, спастичность, вызванную заболеваниями и повреждениями головного мозга, а также оказывает ноотропное, церебровасодилатирующее, противогипоксическое действие.

Режим дозирования мемантина устанавливают индивидуально. Начинают лечение с минимальной эффективной дозы. Назначают препарат в течение первой недели терапии (дни 1–7) в дозе 5 мг/сут, в течение второй недели (дни 8–14) – 10 мг/сут, в течение третьей недели (дни 15–21) – 15 мг/сут, в течение четвертой недели (дни 22–28) – 20 мг/сут. Принимают внутрь, 1 раз в день, в одно и то же время, независимо от приема пищи, максимальная суточная доза – 20 мг. Выпускается в таблетках (10 мг), круглых, двояковыпуклых, покрытых пленочной оболочкой белого цвета, с широкой риской на одной стороне и маркировкой «M9MN» и «10» на другой.

Идебенон – ноотроп, повышающий обменные процессы путем активации синтеза глюкозы, аденозинтрифосфата, улучшения кровоснабжения и питания тканей мозга кислородом. Препарат способствует элиминации лактатов, повышает нейрофизиологические реакции мозговых структур, замедляет перекисное окисление липидов, предохраняет мембраны нейронов и митохондрий от повреждений.

Идебенон назначают внутрь после еды в первой половине дня, по 30 мг 2–3 раза в сутки. Выпускается в капсулах. Длительность курса – 1,5–2 месяца, в зависимости от выраженности симптомов 2–3 курса в год. Следует учитывать, что препарат может снизить артериальное давление на 10–20 мм рт. ст., в связи с чем необходимо контролировать артериальное давление и при его снижении назначать отвар девясила, витамин В₁ в таблетках.

При исследовании функции митохондрий у больных хореей Гентингтона выявляется нарушение жирового обмена в виде изменения активности α -глицерофосфатдегидрогеназы. Возможно одновременное назначение идебенона и препаратов карнитина. Ацетилкарнитин при хорее Гентингтона применять не рекомендуется, так как препарат содержит ацетиловую группу, благодаря которой увеличивается синтез ацетилхолина, а ацетилхолин, в свою очередь, увеличивает гиперкинезы.

У больных хореей Гентингтона нередко бывает депрессия, поэтому для их лечения применяют и антидепрессанты. Самый легкий

трициклический антидепрессант – пипофезина дигидрохлорида моногидрат, как правило, именно его применяют для лечения депрессии. Препарат выпускается в дозировке 25 мг в таблетках. Начальная доза для взрослых – 25–50 мг в 2 приема (утром и в обед), при хорошей переносимости дозу постепенно увеличивают до 150–200 мг/сут (в 3–4 приема, последний прием перед сном), а в некоторых случаях – до 400 мг/сут. Оптимальная суточная доза – 0,15–0,2 г, максимальная – 0,4–0,5 г. При достижении желаемого эффекта переходят на поддерживающие дозы 25–75 мг/сут. Курс лечения – до 1 года (не менее 1–1,5 месяца).

Для лечения хореи Гентингтона также разрабатывается генотерапия, при которой воздействуют не только на ген, вызывающий болезнь, но и на гены, оказывающие влияние на ее течение. Исследования по генотерапии связаны с подавлением активности прематричной и матричной рибонуклеиновой кислоты. Доказано, что вирус синтезирует белок, селективно блокирующий патологический ген. В настоящее время активно изучается безопасность этого метода.

Особый вид специализированной медицинской помощи, направленный на предупреждение появления повторных случаев наследственных заболеваний в отягощенных семьях, представляет собой медико-генетическое консультирование. Оно позволяет установить точный диагноз; рассчитать генетический риск у консультируемых родственников, включая точное установление их генетического статуса с помощью прогностического тестирования; определить прогноз для потомства, в том числе с помощью пренатальной ДНК-диагностики плода на ранних сроках беременности; помочь консультируемой семье в решении ряда других вопросов, касающихся планирования жизни, репродуктивного поведения и возможности деторождения, психологической поддержки, социальной адаптации.

Принципы прогностического тестирования с применением ДНК-диагностики:

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

В 1995 г. на базе нейрогенетического отделения Научного центра неврологии РАМН создана Российская ассоциация по борьбе с хореей Гентингтона, которая интегрирована в структуру Всемирной ассоциации по борьбе с этим заболеванием. В настоящее время существует объединенное «Общество помощи пациентам с болезнью Паркинсона, болезнью Гентингтона и другими инвалидизирующими расстройствами движений».

Хорея Гентингтона – тяжелое инвалидизирующее заболевание с непрерывно прогрессирующим течением. Существующие методы лечения позволяют уменьшить клинические проявления заболевания, но полностью не излечивают. Наиболее перспективным методом в лечении хореей Гентингтона следует признать генотерапию, безопасность и эффективность которой в настоящее время исследуются. Информирование врачей, в первую очередь неврологов, о хорее Гентингтона важно для улучшения диагностики и лечения заболевания.

Литература

- Аносов Н.Н. Хорея Хантингтона: многотомн. рук. по неврологии. М.: Медгиз, 1960. Т. 7. С. 281–295.
- Болезни нервной системы*: рук. для врачей: в 2 т. / под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана, П.В. Мельникова. М.: Медицина, 1995. Т. 2. С. 177–180.
- Классификации болезней нервной системы*: пособ. для врачей / под ред. Н.Г. Дубовской. М.: Триада-Х, 2002.
- Клюшников С.А. Пляска святого Вита // *Нервы*. 2007. № 1. С. 15.
- Петрухин А.С. Неврология детского возраста. М.: Медицина, 2004.
- Справочник-путеводитель практикующего врача: 2000 болезней от А до Я*. Изд. 2-е / под ред. И.Н. Денисова, Ю.Л. Шевченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003.
- Экстрапирамидные расстройства*: рук. по диагн. и леч. / под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина. М.: Медпресс-информ, 2002. С. 302–312.
- Alberch J., Perez-Navarro E., Canals J.M. Neuroprotection by neurotrophins and GDNF family members in the excitotoxic model of Huntington's disease // *Brain Res. Bull.* 2002. Vol. 57(6). P. 817–822.
- Almqvist E.W., Elterman D.S., MacLeod P.M., Hayden M.R. High incidence rate and absent family histories in one quarter of patients newly diagnosed with Huntington disease in British Columbia // *Clin. Genet.* 2001. Vol. 60(3). P. 198–205.

Тестовые вопросы

1. Хореический гиперкинез – это:

- а) насильственные движения
- б) бросковые движения руками
- в) молниеносные сокращения мышц, не напоминающие произвольные движения
- г) медленные движения, обусловленные непроизвольным сокращением мышц, напоминающие червеобразные движения

2. Хорея Гентингтона наследуется по:

- а) аутосомно-доминантному типу
- б) аутосомно-рецессивному типу
- в) X-сцепленному доминантному типу
- г) X-сцепленному рецессивному типу

3. При аутосомно-доминантном наследовании болеют:

- а) один из родителей и ребенок
- б) только братья и сестры (родители здоровы)
- в) только лица мужского пола

4. Хорея Гентингтона обусловлена мутацией гена, расположенного в:

- а) 4-й хромосоме
- б) X-хромосоме
- в) Y-хромосоме

5. Мутация в гене хорей Гентингтона представляет собой:

- а) увеличение тринуклеотидных повторов CAG
- б) делецию
- в) дупликацию

6. Премутация в гене хорей Гентингтона – это:

- а) 10 повторов CAG
- б) 5 повторов CAG
- в) 29–36 повторов CAG

7. Синтез какого белка кодирует ген хорей Гентингтона?

- а) дистрофина
- б) ламина
- в) гентингтина

8. При ювенильной форме хорей Гентингтона наблюдается:

- а) хорейческий гиперкинез
- б) акинетико-ригидный синдром
- в) атактический синдром

9. Для хорей Гентингтона характерно:

- а) снижение когнитивных функций
- б) чувствительные нарушения
- в) атаксия

10. Для лечения хорейческого гиперкинеза применяют:

- а) клоназепам
- б) препараты рисперидона
- в) нестероидные противовоспалительные средства

11. Для лечения когнитивных нарушений при хорее Гентингтона применяют:

- а) мемантин
- б) Фенотропил
- в) пирацетам

12. Какой побочный эффект при хорее Гентингтона имеют антихолинэстеразные препараты (галантамин) и препараты, увеличивающие синтез ацетилхолина (холина альфосцерат)?

- а) увеличивают гиперкинез
- б) вызывают поражение почек
- в) вызывают поражение печени

13. Для лечения когнитивных нарушений при хорее Гентингтона не применяют:

- а) идебенон
- б) мемантин
- в) галантамин

14. При ювенильной форме хорей Гентингтона число тринуклеотидных повторов составляет:

- а) более 60
- б) 20
- в) 5

15. Хорея Гентингтона чаще начинается в возрасте:

- а) около 10 лет
- б) около 40 лет
- в) около 60 лет

16. При хорее Гентингтона проводится:

- а) медико-генетическое консультирование
- б) оперативное лечение
- в) лечение цитостатиками

17. При хорее Гентингтона болеют:

- а) и мужчины, и женщины
- б) только мужчины
- в) только женщины

18. Риск передать заболевание ребенку при хорее Гентингтона составляет:

- а) 5%
- б) 25%
- в) 50%

19. Возможна ли пренатальная (дородовая) диагностика хорей Гентингтона?

- а) да
- б) нет

20. Отмечаются ли при хорее Гентингтона депрессивные нарушения?

- а) да
- б) нет

21. Какой препарат следует применять в лечении депрессии при хорее Гентингтона?

- а) пипофезин
- б) Адаптол
- в) гопантеновая кислота

Ответы

1 – а; 2 – а; 3 – а; 4 – а; 5 – а; 6 – в; 7 – г; 8 – б; 9 – а; 10 – б; 11 – а; 12 – а;
13 – в; 14 – а; 15 – б; 16 – а; 17 – а; 18 – в; 19 – а; 20 – а; 21 – а.

**Унифицированная шкала
оценки хореи Гентингтона**
Двигательная оценка в баллах

Движения глазных яблок:	Горизонтально		Вертикально
0 – полные (нормальные)			
1 – нистагм			
2 – прерывистые движения / полный объем			
3 – ограничение движений			
4 – движения отсутствуют движения / полный объем			
Инициация саккад:	Горизонтально		Вертикально
0 – нормальная			
1 – увеличение только латентности			
2 – подавляемое моргание или движения головой			
3 – неподдаваемые движения головой			
4 – невозможно инициировать саккады			
Скорость саккад:	Горизонтально		Вертикально
0 – нормальная			
1 – слегка замедлена			
2 – умеренно замедлена			
3 – значительно замедлена, полный объем			
4 – неполный объем			
Дизартрия:			
0 – норма			
1 – нечеткость, нет необходимости повторять			
2 – должен повторять, чтобы быть понятным			
3 – бóльшая часть речи невнятна			
4 – анартрия			
Выведение языка из полости рта:			
0 – может удерживать язык полностью выведенным 10 секунд			
1 – не может удерживать язык полностью выведенным 10 секунд			
2 – не может удерживать язык полностью выведенным 5 секунд			
3 – не может полностью вывести язык			
4 – не может вывести язык за губы (из полости рта)			

Постукивание пальцами: Правая рука | Левая рука
0 – норма ($\geq 15/5$ с)
1 – слегка замедлено, снижение амплитуды (11–14/5 с)
2 – умеренно нарушено (7–10/5 с)
3 – выраженные нарушения (3–6/5 с)
4 – с трудом выполняет задание (0–2/5 с)

Пронация/супинация кисти: Правая рука | Левая рука
0 – норма
1 – слегка замедлено и/или неритмично
2 – умеренно замедлено и неритмично
3 – значительно замедлено и неритмично
4 – не может выполнить

Тест Лурия:

0 – ≥ 4 за 10 секунд без подсказок
1 – < 4 за 10 секунд без подсказок
2 – ≥ 4 за 10 секунд с подсказками
3 – < 4 за 10 секунд с подсказками
4 – не может выполнить

Ригидность – руки: Правая рука | Левая рука
0 – отсутствует
1 – выражена слегка или появляется только при активизации
2 – от мягкой до умеренной
3 – выраженная, полный объем движений
4 – выраженная с ограничением движений

Брадикинезия – тело:

0 – норма
1 – минимальное замедление
2 – небольшое, но очевидное замедление
3 – умеренное замедление, некоторая задержка при инициации движения
4 – заметное замедление, длительная задержка при инициации движения

Максимальная дистония: Тело | ПВК | ЛВК | ПНК | ЛНК

0 – отсутствует

1 – выражена слегка/непостоянно

2 – мягкая/распространенная или умеренная/непостоянная

3 – умеренная/распространенная

4 – выраженная/длительная

Максимальная хорей: Лицо | БОЛ | Тело | ПВК | ЛВК | ПНК | ЛНК

0 – отсутствует

1 – выражена слегка/непостоянно

2 – мягкая/распространенная или умеренная/непостоянная

3 – умеренная/распространенная

4 – выраженная/длительная

Походка:

0 – нормальная походка, нормальная постановка ног

1 – широко расставляет ноги и/или походка замедлена

2 – широко расставляет ноги, походка затруднена

3 – ходит только с поддержкой

4 – не может ходить

Тандемная походка:

0 – норма на протяжении 10 шагов

1 – от 1 до 3 отклонений от прямой линии

2 – > 3 отклонений

3 – не может завершить тест

4 – не может выполнять тест

Тест на ретропульсию:

0 – норма

1 – самостоятельно принимает исходное положение

2 – упадет, если никто не подхватит

3 – тенденция к спонтанным падениям

4 – не может стоять

Пояснения к выполнению тестов для оценки двигательных нарушений

Движения глазных яблок должны быть оценены в диапазоне выше 20° , с целью для слежения, передвигающейся медленно, со скоростью $\leq 10^\circ$ в секунду, что соответствует приблизительно 2 секундам для перемещения объекта от одного плеча до другого.

Инициация саккад. Саккады должны быть протестированы в диапазоне выше 20° , как и движения глазных яблок. Саккады следует инициировать звуком (щелчком пальцев) или движением (шевелением пальцев), но не словесной командой посмотреть направо или налево.

Скорость саккад должна быть оценена при большем диапазоне – около 30° , что позволяет обнаружить ограничение движений.

Выведение языка из полости рта. Пожалуйста, попросите участников исследования открыть рот пошире для осмотра с использованием фонарика. Затем попросите участника вывести язык за пределы передних зубов, держа рот широко открытым, и удерживать язык в таком положении, пока Вы не сосчитаете от 1 до 10. Участники не должны прикусывать язык, чтобы предотвратить его втягивание обратно в полость рта.

Постукивание пальцами. Участник постукивает указательным и большим пальцами, ускоряя движение, с максимально возможной амплитудой, каждой рукой отдельно.

Пронация/супинация кисти. Требуется, чтобы участник поочередно ударял ладонной и тыльной стороной кисти по ладонной поверхности другой руки. Используйте ладонь другой руки вместо ноги участника или стола. Участник должен выполнять задание так быстро, как он может, в течение 5 секунд. Задание градуировано в соответствии со степенью замедленности и неритмичности выполнения.

Тест Лурия. Экзаменатор помещает руку, сжатую в кулак, на плоскую поверхность (или на колени) и воспроизводит последовательность «кулак – ребро – ладонь» (не озвучивайте ваши действия вслух). Обязательно убедитесь, что участник может воспроизвести каждый шаг из последовательности. Продолжайте тест в течение 1–2 минут. Когда участник сможет выполнять задание вместе с Вами, скажите: «Очень хорошо, теперь вы продолжайте, а я остановлюсь». Начните отсчет времени выполнения теста участником. Последовательность считается законченной, только если она выполняется без помощи экзаменатора и в правильном порядке. Посчитайте законченные последовательности

и баллы. Если участник не может завершить какую-либо последовательность в течение 10 секунд, скажите: «Давайте попробуем еще раз. Кладите вашу руку вот так. Кулак, ребро, ладонь». Убедитесь, что участник может повторить каждый шаг.

Используя озвучивание действий, начните упражнение снова и попросите участника: «Делайте так же, как и я, кулак, ребро, ладонь» (повторяйте это, пока вы продолжаете показывать движения). Продолжите тест. Когда участник сможет выполнять задание вместе с Вами, скажите: «Очень хорошо, теперь вы продолжайте, а я остановлюсь». Дайте Вашей руке отдохнуть и начните отсчет времени выполнения упражнения участником. Последовательность считается законченной, только если она выполняется без помощи экзаменатора и в правильном порядке. Посчитайте законченные последовательности и баллы так же, как в предыдущем случае.

Ригидность – руки. Ригидность оценивается по пассивным движениям рук у сидящего участника, находящегося в расслабленном состоянии.

Брадикинезия – тело. Понаблюдайте за пациентом во время его самопроизвольных движений: как он ходит, садится или встает с кресла, выполняет задания во время тестирования. Этот пункт отражает общее впечатление экзаменатора о брадикинезии участника.

Брадикинезия – постукивание кистями по плоскости. Расстояние между кистями рук должно быть не менее 30 см, без времени на подготовку.

Максимальная дистония определена здесь как тенденция к формированию ненормальной позы по отношению к оси позвоночника. Понаблюдайте за пациентом во время осмотра, необходимости в дополнительных приемах для обнаружения дистонических проявлений нет. Обычно максимальную дистонию можно наблюдать во время заданий на моторику, например, при тандемной походке. Дистония лица при оценке (блефароспазм, открывание и закрывание челюсти) включается в регион «Тело». Пожалуйста, отметьте в комментариях подтип дистонии (блефароспазм, кривошея). ПВК и ЛВК соответствуют правой и левой верхним конечностям, ПНК и ЛНК – правой и левой нижним конечностям.

Под *максимальной хореей* понимается движение, а не поза. Понаблюдайте за пациентами во время осмотра, необходимости в дополнительных приемах для выявления этого симптома нет. Обычно

максимальную хорею можно наблюдать во время заданий на моторику, например, при тандемной ходьбе. Хорея оценивается по определенным регионам: БОЛ соответствует буккально-орально-лингвальному региону; ПВК – правой, ЛВК – левой верхней конечности; ПНК – правой, ЛНК – левой нижней конечности. Пожалуйста, отметьте, была ли наблюдаемая хорея дистальной или более проксимальной (или дистально она была гораздо выраженнее, чем проксимально).

Походка. Понаблюдайте за походкой пациента на протяжении приблизительно 9 метров. Попросите его идти достаточно быстро, поворачиваясь и возвращаясь к исходной точке.

Тандемная походка. Участника просят пройти 10 шагов по прямой линии, ставя ноги (точно, но не быстро) так, чтобы пятка одной ноги касалась носочка другой. Считают отклонения от прямой линии.

Тест на ретропульсию. Оценивается реакция на внезапный толчок назад, произведенный на плечи участника, стоящего с открытыми глазами и немного расставленными ногами. Тест выполняется быстрым и уверенным толчком экзаменатора после предупреждения пациента. Участник должен стоять расслабленно, не наклоняясь вперед. Если экзаменатор чувствует сопротивление своим рукам, расположенным на плечах участника, он должен попросить участника стоять ровно. Экзаменатору следует проинструктировать участника о том, что участник может сделать шаг назад для предотвращения падения. Экзаменатор должен страховать и подхватывать участников, которые могут упасть.

Оценка хореи в целом должна основываться на общем впечатлении – насколько выраженной кажется хорея. Если она выражена несильно, пациенту присваивается 1 балл (легкая, преходящая хорея); умеренно в любой части тела – 2 балла (легкая/распространенная или умеренная/непостоянная); сильно – 3 балла (умеренная/распространенная); очень сильно – 4 балла (выраженная/длительная).

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
Московской области
«Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М.Ф. Владимирского»
(129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2)

Хорея Гентингтона

Учебное пособие

Редактор: Л.Ю. Заранкина

Оригинал-макет: А.В. Васюк

Издательство «Перо»
109052, Москва, Нижегородская ул., д. 29–33, стр. 27, ком. 105
Тел.: (495) 973–72–28, 665–34–36
www.pero-print.ru e-mail: info@pero-print.ru
Подписано в печать 28.04.2021. Формат 60х90/16.
Бумага офсетная. Усл. печ. л. 1,5. Тираж 50 экз. Заказ 365.
Отпечатано в ООО «Издательство «Перо»

ISBN 978-5-00189-102-4



9 785001 891024



МОНИКИ

1775