

ВСЕРОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО НЕВРОЛОГОВ

П Р Е З И Д И У М

119049 Москва, Ленинский пр., 8, корп. 8

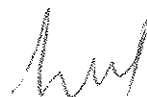
Тел.: 499-2372730, 499-2379058, 499-2369228

Клинические рекомендации по диагностике и
лечению болезни Гентингтона

Москва 2014

Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Гентингтона
утверждены решением Президиума Всероссийского общества неврологов
18.02.2014 года.

Главный внештатный специалист- невролог
Министерства здравоохранения РФ,
Председатель Президиума
Всероссийского общества неврологов,
Академик РАН



Гусев Е.И.

Ученый секретарь
Всероссийского общества неврологов,
Профессор



Гехт А.Б.

Оглавление

1. Методология.....	3
2. Определение и принципы диагностики БГ	5
2.1. Классификация.....	6
2.2. Этиология и патогенез.....	6
2.3. Факторы риска.....	7
2.4. Диагностика.....	8
3. Лечение БГ	12
4. Профилактика БГ, реабилитация пациентов.....	16
5. Врачебные ошибки, взаимодействие препаратов	18
6. Прогноз в диагностике и лечении БГ	19

1. Методология

Методы, использованные для сбора и селекции доказательств:

Поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации результатов клинических исследований, вошедшие в базы данных MEDLINE и EMBASE по 2013 год включительно. Глубина поиска составила 30 лет.

Методы, использованные для оценки силы рекомендаций и класса (уровня) доказательств:

Оценка значимости в соответствии с рейтинговыми схемами оценки (таблицы 1 и 2);

Консенсус экспертов.

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций.

Сила рекомендаций	Описание значимости
A	Сильная (обязательные)
B	Средняя (рекомендуемые)
C	Слабая (возможные)

Таблица 2. Рейтинговая схема для оценки класса (уровня) доказательств.

Классы (уровни) доказательств	Описание
Класс I (уровень A)	Большие двойные слепые плацебоконтролируемые исследования, а также данные, полученные при мета-анализе нескольких рандомизированных контролируемых исследований
Класс II (уровень B)	Небольшие рандомизированные и контролируемые исследования, при которых статистические данные построены на небольшом числе больных
Класс III (уровень C)	Нерандомизированные клинические исследования на ограниченном количестве пациентов
Класс IV (уровень D)	Выработка консенсуса группой экспертов по определённой проблеме

Методы, использованные для анализа доказательств:

Обзоры опубликованных мета-анализов;

Систематические обзоры результатов исследований;

Несистематические обзоры результатов исследований.

Описание методов, использованных для анализа доказательств:

Построение клинических рекомендаций построено на анализе доступных научных публикаций, посвященных диагностике и лечению болезни Гентингтона.

При отборе публикаций как потенциальных источников доказательств,

методология, использованная в каждом исследовании, изучалась для того, чтобы убедиться в её валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов. Эти ключевые вопросы могут варьировать в зависимости от типов исследований, и применяемых вопросников, используемых для стандартизации процесса оценки публикаций.

Для минимизации потенциальных ошибок вследствие субъективного фактора каждое исследование оценивалось независимо, т.е., по меньшей мере, двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса, привлекался независимый эксперт.

Таблица доказательств:

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

Консенсус экспертов.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs):

Рекомендуемая доброкачественная практика базировалась на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и неврологов профильных учреждений в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия также была направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев, с точки зрения перспектив пациентов.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

Последние изменения в настоящих рекомендациях были представлены для дискуссии в предварительной версии на заседании Президиума Всероссийского Общества неврологов 18 декабря 2013 года.

Проект рекомендаций также был рецензирован независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации:

Сила рекомендаций (А-С) и классы (уровни) доказательности (I, II, III, IV) приводятся при изложении текста рекомендаций.

2. Определение и принципы диагностики болезни Гентингтона

Болезнь Гентингтона (БГ) - наследственное хроническое неуклонно прогрессирующее нейродегенеративное заболевание с мультисистемным поражением головного мозга и широким полиморфизмом клинических проявлений, составляющих базовую триаду симптомов – моторные нарушения, прогрессирующие когнитивные расстройства, психические нарушения (аффективные и личностные нарушения, психозы). Распространенность БГ – 4-10 случаев на 100 000 населения. Мужчины и женщины заболевают с одинаковой частотой. Продолжительность болезни обычно не превышает

15-20 лет, на поздних сроках развития заболевания развивается выраженная экстрапирамидная недостаточность с обездвиженностью, кахексией, грубая деменция с распадом личности, пациенты утрачивают способность себя обслуживать. Смерть наступает на фоне интеркуррентных инфекций и соматических осложнений (тромбоэмболии, легочно-сердечная недостаточность и т.д.). При ювенильной акинетико-ригидной форме длительность болезни значительно меньше, течение наиболее злокачественное. В некоторых случаях БГ может дебютировать на 6-8 десятилетия жизни; у таких больных заболевание прогрессирует очень медленно, и выраженная деменция развивается редко. В отличие от ювенильной формы заболевание с поздним началом и благоприятным течением чаще наблюдается при наследовании гена БГ от матери. Основными инвалидизирующими факторами БГ являются когнитивные и психические нарушения, которые нередко превалируют над неврологическими.

2.1 Классификация

Код БГ по МКБ-10 – **G10**. В соответствии с особенностями клинического синдрома и течения болезни принято выделять 3 клинические формы БГ: «классическую» гиперкинетическую, акинетико-ригидную и психическую. Соответственно, акинетико-ригидная форма подразделяется на ювенильную акинетико-ригидную (вариант Вестфаля) и позднюю ригидную форму. Гиперкинетическая форма БГ дебютирует после 20-летнего возраста, в среднем в возрасте около 40 лет. Ювенильная форма развивается до 20-летнего возраста. Поздняя форма БГ является конечной фазой гиперкинетической формы заболевания с трансформацией клинической картины от гиперкинетического синдрома к брадикинезии и экстрапирамидной ригидности. Психическая форма заболевания не имеет самостоятельного значения и выделяется при резком превалировании психотических расстройств над неврологической симптоматикой.

2.2 Этиология и патогенез

БГ – наследственное аутосомно-доминантное заболевание центральной нервной системы (ЦНС) с полной пенетрантностью мутантного гена. Ген заболевания *HTT*, картированный в дистальном участке короткого плеча 4-й хромосомы (область 4p16.3), содержит в 1-м экзоне нестабильную tandemную последовательность тринуклеотидных повторов “цитозин-аденин-гуанин” (CAG), не превышающую в норме 35, тогда как у больных БГ имеет место феномен «экспансии» тринуклеотидных повторов – увеличения числа CAG-триплетов в мутантном гене свыше 40 копий. Степень экспансии CAG-повторов, как правило, нарастает в последующих поколениях, особенно при передаче

мутантного гена по отцовской линии. Экспрессия гена *HTT* практически одинакова во всех органах и тканях. Продуктом гена является белок с неизвестными биологическими функциями гентингин, содержащий в своем составе полиглутаминовый участок, кодируемый CAG-триплетами. В нейронах гентингин преимущественно локализован в цитоплазме и аксонах. Установлено, что в механизмах селективной гибели нейронов при БГ ключевую роль играет патологическое взаимодействие мутантного гентингина, несущего удлиненный полиглутаминовый тракт, с определенными тканеспецифическими белками ЦНС. Удлиненный полиглутаминовый участок молекулы способствует формированию патологических межмолекулярных связей с рядом тканеспецифических белков ЦНС и факторов транскрипции, агрегации амилоидогенных белковых комплексов в ядре и цитоплазме, индукции митохондриальных нарушений и апоптоза. Таким образом, БГ является «полиглутаминовым заболеванием», типичным представителем так называемых конформационных болезней мозга. В дальнейшем каскаде биохимических нарушений основное значение придается повреждению глутаматергического кортикостриарного пути, в результате чего происходит перевозбуждение соответствующих постсинаптических рецепторов полосатого тела избытком возбуждающих медиаторных аминокислот, открытие кальциевых каналов и увеличение поступления кальция в клетку, с последующей активацией свободнорадикальных перекисных процессов и необратимым повреждением нейронов.

Патогенез двигательных нарушений при БГ определяется дисбалансом нейротрансмиттеров в подкорковых ганглиях. Развитие хореического гиперкинеза обусловлено функциональным преобладанием дофаминергической активности вследствие дегенерации ГАМК-ергических интернейронов полосатого тела и ГАМК-ергического стриопаллидарного пути, результатом чего является уменьшение тормозного влияния ГАМК на дофаминергические нейроны компактной части черной субстанции и повышением активности нигростриарной дофаминергической системы. В терминальной стадии болезни, как и при ювенильном акинетико-ригидном ее варианте, возникает тяжелое распространенное поражение стриопаллидарной системы, развивается недостаточность дофаминергической трансмиссии в базальных ганглиях, и в клинической картине начинают доминировать симптомы паркинсонизма.

2.3 Факторы риска

Носительство мутантного гена БГ (экспансии тринуклеотидных CAG-повторов свыше 40) определяет практически 100%-ную вероятность клинической манифестации заболевания преимущественно в возрасте после 40 лет. Большому числу CAG-повторов

соответствует более раннее начало и более быстрое прогрессирование заболевания, вплоть до развития тяжелых ювенильных форм заболевания в возрасте до 20 лет. Количество CAG-повторов 36-39 является так называемой «зоной неполной пенетрантности» мутантного гена. В этом случае заболевание может и не развиваться, либо у пациентов в пожилом возрасте могут быть более мягкие клинические проявления БГ.

2.4 Диагностика

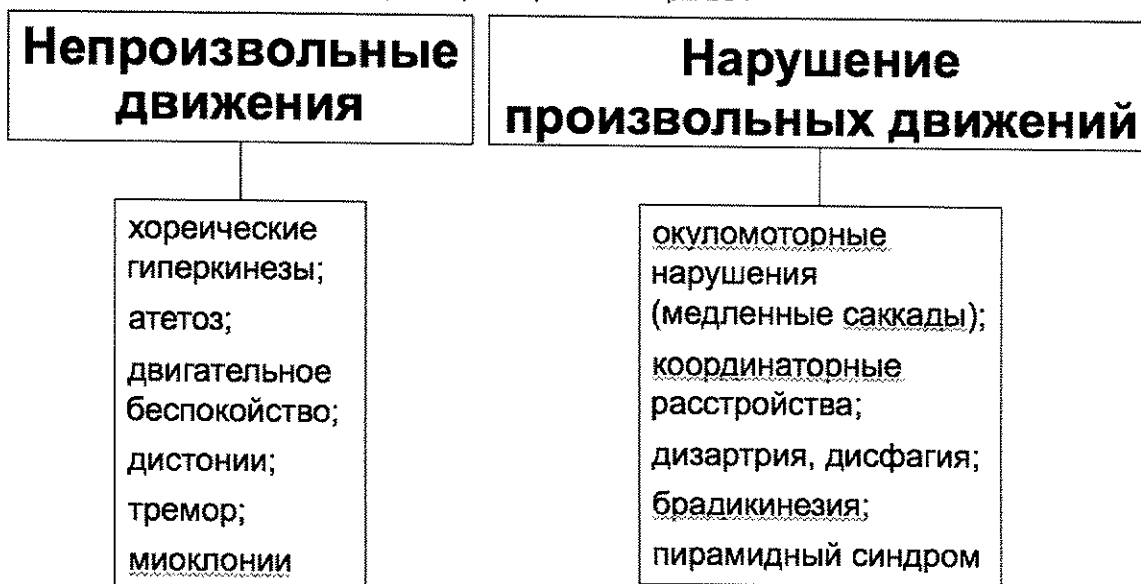
Ключевым фактором диагностики БГ является тщательный сбор анамнеза заболевания и семейного анамнеза с проведением клинко-генеалогического анализа. Информация о возрасте дебюта, течении заболевания, имеющихся неврологических, когнитивных и психиатрических расстройствах позволяет охарактеризовать клинический синдром. Анализ анамнеза позволяет исключить другие факторы, способные вызвать сходные клинические проявления, в первую, очередь, экстрапирамидные гиперкинезы (лекарственные препараты, инфекции, интоксикации, метаболические расстройства). Необходимо также дополнительно тщательно опросить родственников пациентов, зачастую неспособных объективно оценить свое состояние и динамику появления клинических симптомов. Кроме этого, необходимо учитывать, что нередко родственники пациента скрывают наследственный характер заболевания, что может осложнить проведение объективного генеалогического анализа.

Неврологическое обследование позволяет в первую очередь идентифицировать ключевой гиперкинетический синдром как хореический гиперкинез, оценить его выраженность и распространенность. Кроме этого, необходимо распознать другие двигательные нарушения, характерные для БГ – дистонии, атаксию, тремор, брадикинезию, миоклонус, а также другие неврологические расстройства – глазодвигательные нарушения («медленные саккады»), пирамидные нарушения, бульбарные расстройства и др. (рис. 1). Наиболее грубая неврологическая симптоматика встречается при ювенильной форме БГ, включая паркинсоноподобный синдром, дистонии, миоклонии, эпилептические припадки.

Оценка когнитивных нарушений должна проводиться с применением нейропсихологических шкал и тестов. С практической целью рекомендованы шкала MMSE (краткая шкала оценки когнитивного статуса) и MoCA (Монреальская шкала оценки когнитивного статуса) (В). Дополнительно могут применяться и другие нейропсихологические шкалы – тест Струпа, шкалы беглости распознавания букв и категорий, сопоставление символов и цифр, тест построения пути (С). Необходимо иметь ввиду, что когнитивные расстройства при БГ часто опережают в своем развитии

появление моторных нарушений. Деменция при БГ носит характер субкортикальной - в отличие от кортикальной деменции альцгеймеровского типа нет выпадения высших корковых функций, относительно сохранна память (преимущественно страдает кратковременная память при длительной интактности долговременной памяти), пациенты испытывают наибольшие трудности при выполнении задач, требующих внимания и концентрации, возрастает время, требуемое пациентом на выполнение когнитивных нагрузок (брадифрения), сопутствуют прогрессирующие личностные, поведенческие и эмоционально-волевые нарушения.

Рисунок 1. Основные моторные расстройства при БГ.



Оценка психического статуса должна проводиться в тесном контакте с психиатрами. Диапазон психических расстройств при БГ весьма широк и представлен в таблице 3. Наиболее грубые психические расстройства наблюдаются при ювенильном варианте Вестфали и психической форме БГ.

Таблица 3. Психические нарушения при БГ.

Нарушения, соответствующие идиопатическим расстройствам, встречающимся в популяции	Депрессии
	Мании и биполярные расстройства
	Первичные психозы (бред, галлюцинации, паранойя, сверхценные идеи и т.д.)
	Обсессивно-компульсивный синдром
Синдромы, уникальные для БГ и других корково-подкорковых нейродегенераций	Синдром нарушения управляющих функций
Неспецифические психические расстройства	Инсомнии
	Сексуальные расстройства
	Деморализация
	Делирий

Наличие семейного анамнеза заболевания, характерного сочетания двигательных нарушений, когнитивных и психических расстройств, позволяет с большой вероятностью заподозрить наличие БГ и провести пациенту прямую ДНК-диагностику наличия экспансии тринуклеотидных CAG-повторов в локусе 4p16.3 с точной количественной оценкой степени экспансии методом фрагментного анализа (доказательность - А).

Критерии оценки результатов ДНК-диагностики:

- CAG-повторов до 35 включительно – норма;
- CAG-повторы 36-39 – БГ при наличии клинической картины заболевания. Возможно атипичное медленно прогрессирующее течение с поздним дебютом заболевания;
- CAG-повторы 40-59 – БГ. Выраженность симптомов возрастает с увеличением экспансии повторов, в то же время возраст дебюта снижается;
- CAG-повторы 60 и выше – ювенильные акинетико-ригидные формы заболевания (как правило, при передаче по отцовской линии).

Данный ДНК-тест абсолютно специфичен, так как не описано других заболеваний с иным фенотипом, при которых встречается данная мутация. Выполнение ДНК-диагностики в большинстве случаев достаточно для верификации диагноза БГ. Учитывая простоту и дешевизну ДНК-диагностики, рекомендуется выполнять ее во всех случаях характерной клинической картины заболевания, независимо от семейного анамнеза, а также при наличии ведущего неврологического синдрома в виде распространенного хореиформного гиперкинеза, даже без сопутствующих когнитивных и психических нарушений. В крайне редких случаях выраженной экспансии CAG-повторов при наличии картины акинетико-ригидной формы заболевания рутинная ДНК-диагностика невозможна по техническим ограничениям, необходимо проведение дополнительных молекулярных методов диагностики.

Дополнительные инструментальные методы диагностики (В):

- 1) компьютерная и магнитно-резонансная томография головного мозга (КТ, МРТ) наружная и внутренняя гидроцефалия, атрофия головки хвостатого ядра, увеличение бикаудатного индекса выше 0,09 (до 0,15-0,18 и выше) – отношение расстояния между головками хвостатых ядер и внутренними костными пластинками черепа на том же уровне.
- 2) Электроэнцефалография - депрессия альфа-ритма вплоть до его полного исчезновения.

В случае отрицательного ДНК-теста при семейном характере заболевания, а также при спорадических случаях хореиформных синдромов необходимо проведение дальнейшей дифференциальной диагностики с широким спектром первичных и вторичных синдромов, сопровождающихся хореиформными гиперкинезами (табл. 4 и 5).

Таблица 4. Первичные хореiformные синдромы (наследственные формы заболеваний, сопровождающихся хореiformными гиперкинезами).

Нозологическая форма	Тип наследования
Болезнь Гентингтона	АД
Гентингтоноподобное заболевание типа 2	АД
Доброкачественная наследственная хорей	АД
Дентаторубро-паллидольюисова атрофия	АД
Спиноцереbellарная атаксия 17 (СЦА17)	АД
Пароксизмальная кинезиогенная дискинезия	АД
Нейроферритинопатия	АД
Хорей-акантоцитоз	АР
Атаксия-телеангиэктазия Луи-Бар	АР
Пантотенаткиназа-ассоциированная нейродегенерация (болезнь Галлервордена-Шпатца)	АР
Гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона)	АР
Синдром Мак-Леода	Х
Первичные митохондриальные цитопатии	Митохондриальный
Лизосомные болезни накопления	Различные

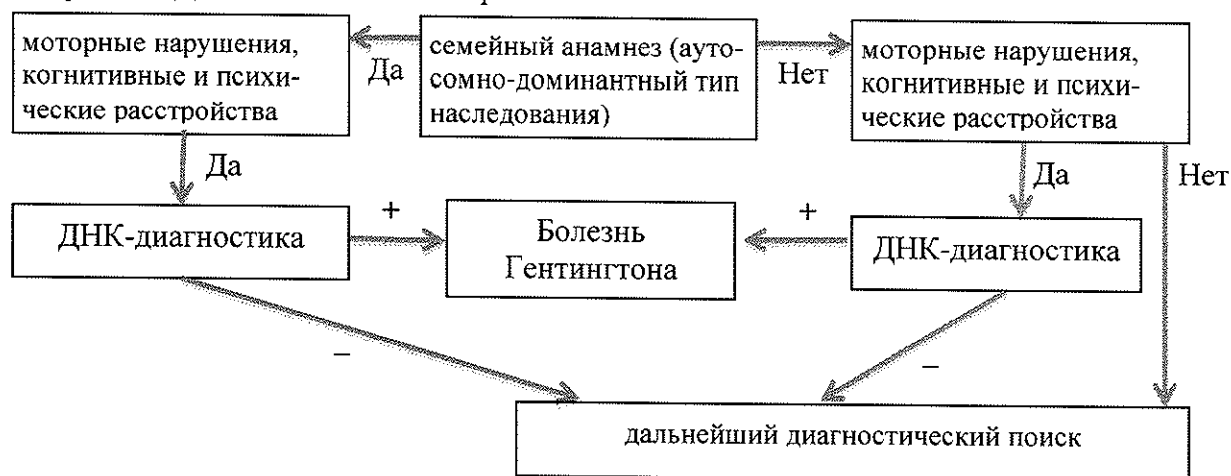
АД – аутомно-доминантный; АР – аутомно-рецессивный; Х – Х-сцепленный рецессивный.

Таблица 5. Вторичные хореiformные синдромы при спорадических заболеваниях и патологических состояниях.

Группы хореiformных синдромов	Патологические процессы
Индукцированные приемом лекарственных средств	Препараты леводопы; Тардивные дискинезии индуцированные нейролептиками; Антиконвульсанты; Блокаторы кальциевых каналов; Психостимуляторы; Контрацептивы;
Аутоиммунные заболевания и процессы	Хорей Сиденгама; Системная красная волчанка; Антифосфолипидный синдром; Паранеопластические синдромы;
Инфекции	ВИЧ; Токсоплазмоз; Нейросифилис; Цистицеркоз; Дифтерия; Грипп;
Метаболические заболевания, интоксикации	Гипертириозидизм;
	Дефицит витамина В12
	Гипонатриемия
	Гипоглицинемия
	Порфирия
	Гипокальциемия
	Гепато-ренальный синдром
Отравления угарным газом, солями тяжелых металлов	
Органическая патология мозга	Церебральный инсульт с локализацией в области базальных ганглиев
	Опухоли мозга

Ниже представлен алгоритм диагностики БГ (рис. 2).

Рисунок 2. Диагностический алгоритм БГ.



3. Лечение болезни Гентингтона

Этиопатогенетическое лечение БГ не разработано. Медикаментозная терапия направлена на симптоматическую коррекцию двигательных нарушений, аффективных и психотических расстройств, нередко остающихся весьма резистентными к терапии. Индивидуальный подбор препаратов определяется сочетанием специфических моторных, когнитивных и психических нарушений у конкретного пациента в зависимости от формы и стадии заболевания. Конкретные доказательные схемы назначения фармакопрепаратов при БГ не разработаны, проведено недостаточное количество исследований, соответствующих уровням А и В (классам I и II) доказательности. Сила рекомендаций по фармакотерапии БГ носит преимущественно среднюю степень (В).

Коррекция двигательных нарушений:

I. Ингибиторы пресинаптического везикулярного переноса дофамина:

Тетрабеназин – Единственный препарат, разработанный специально для нивелирования хореических гиперкинезов при БГ. Эффективен также в отношении тардивных дискинезий, вызванных типичными нейролептиками. Начальная доза – 25 мг/сут, с постепенным повышением дозы до 100 мг/сут. Препарат принимается 3 раза в день. В Российской Федерации не зарегистрирован. (класс I).

II. Нейролептики:

Оланзапин – атипичный нейролептик, дозируется однократно в день от 2,5 до 20 мг/сут (класс IV).

Зипрасидон – атипичный нейролептик, назначается в среднем по 40 мг 2 раза в день до 160 мг/сут (класс IV).

Арипипразол – атипичный нейролептик, назначается в суточных дозах 7,5-15 мг (класс IV).

Рисперидон – атипичный нейролептик, назначается в суточных дозах 6 мг (класс IV).

Кветиапин – атипичный нейролептик, назначается в суточных дозах до 400 мг (класс IV).

Тиацирид – атипичный нейролептик, назначается в суточных дозах от 150 до 1200 мг (класс IV).

Галоперидол – рекомендуется в суточной дозе не более 10 мг во избежание развития tardive dyskinesia. Снижает выраженность хореических гиперкинезов практически во всех случаях (класс III).

Пимозид – начальная суточная доза -1 мг, средняя суточная доза – 5 мг (класс III), более эффективен в комбинации с тетрабеназином (класс IV).

III. Амантадины:

Мемантин – производное амантадина, назначается в суточных дозах до 20 мг/сут (класс IV).

Амантадин – назначается в суточных дозах до 400 мг (класс I).

IV. Бензодиазепины:

Клоназепам – назначается в суточных дозах до 5,5 мг (класс IV).

Коррекция когнитивных нарушений:

Ривастигмин – рекомендован в суточных дозах от 3 до 6 мг, показано улучшение когнитивных функций по данным теста MMSE (класс III).

Коррекция депрессии:

Принципы назначения антидепрессантов при БГ не разработаны, так как до сих пор не проводилось клинических исследований уровня доказательности А. Имеются единичные исследования в отношении эффективности **венлафаксина** (доза – 75 мг/сут) в отношении депрессии (класс IV) и **миртазапин** (60-90 мг/сут) в отношении депрессии и суицидальных мыслей (класс IV). Возможен антидепрессивный эффект других современных антидепрессантов, особенно из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина.

Коррекция раздражительности, ажитации, агрессивного поведения, других поведенческих расстройств:

Должна осуществляться в тесном контакте с психиатрами. По результатам клинических исследований рекомендованы следующие группы препаратов:

I. Нейролептики:

Оланзапин (5-10 мг/сут) (класс IV), **кветиапин** (150-300 мг/сут) (класс IV), **сертралин** (100 мг/сут) (класс IV).

II. Антидепрессанты:

Флуоксетин – эффективен в отношении ажитации в дозе 20 мг/сут у пациентов без

наличия депрессии (класс I).

III. Анксиолитики:

Буспирон – небензодиазепиновый анксиолитик (20-60 мг/сут) (класс IV).

Эффективность анксиолитиков бензодиазепинового ряда при БГ в исследованиях не оценивалась, однако, данные препараты могут быть полезны для коррекции тревоги и ажитации при БГ (сила рекомендации – С).

IV. Антиконвульсанты:

Вальпроевая кислота – может быть эффективна в качестве корректора поведения для подавления агрессии и ажитации в дозе до 1500 мг/сут в комбинации с оланзапином (класс IV).

Коррекция галлюцинаторно-бредовых расстройств:

Терапия острых психотических расстройств должна осуществляться в тесном контакте с психиатрами с назначением всего возможного спектра антипсихотических препаратов.

Нейропротективная и метаболическая терапия БГ:

До настоящего времени не получено результатов какого-либо модифицирующего эффекта на течение и темпы прогрессирования БГ при применении коэнзима Q и его деривата идебенона, витамина E, холина альфосцерата, креатина, что отчасти связано с отсутствием надежных оценочных биомаркеров эффекта препаратов и недостаточным временем наблюдения пациентов. Данные препараты обычно хорошо переносятся и могут быть потенциально полезны при БГ (сила рекомендаций - С).

Фармакотерапия БГ осуществляется в зависимости от формы заболевания (гиперкинетическая, ювенильная или поздняя акинетико-ригидная, психическая), выраженности клинических проявлений (моторных нарушений, когнитивных и психических расстройств) и носит исключительно симптоматический характер. При первичной диагностике БГ (подтвержденный диагноз с помощью ДНК-диагностики) показаниями для стационарного лечения являются выраженность моторных и психических расстройств, причем, при превалировании последних, необходимо лечение в специализированном стационаре психиатрического профиля. При негрубых аффективных расстройствах, отсутствии суицидальных идей, небольшой выраженности моторных нарушений предпочтение отдается амбулаторному лечению и наблюдению.

Гиперкинетическая форма БГ. Объективные количественные критерии выраженности моторных нарушений, пригодные для контроля эффективности фармакотерапии при БГ не разработаны. Подбор медикаментозной терапии и дозировок препаратов осуществляется

исключительно индивидуально. При наличии нерезко выраженных хореических гиперкинезов, возможно либо наблюдение пациентов с рекомендациями по общеукрепляющему лечению без препаратов, либо назначение малых доз атипичных нейролептиков перорально (оланзапин 5 мг/сут, тиаприд до 150 мг/сут). В целом, при коррекции гиперкинетических расстройств предпочтение необходимо отдавать атипичным нейролептикам. При наличии клинически значимой депрессии целесообразно назначение антидепрессантов, предпочтение необходимо отдавать селективным ингибиторам обратного захвата серотонина. При нарастании выраженности моторных нарушений необходимо постепенное повышение дозы препаратов. По мере прогрессирования заболевания, нарастания степени инвалидизации на первый план выходят мероприятия по уходу за пациентом (измельчение пищи, профилактика пролежней, помощь в одевании, гигиене тела и т.д.).

Ювенильная акинетико-ригидная форма БГ. Форма заболевания инкурабельна, в основном применяются мероприятия по уходу. Показано назначение амантадинов, при наличии психозов – атипичные нейролептики.

Поздняя акинетико-ригидная форма БГ. Рекомендации аналогичны лечению ювенильной формы заболевания.

Психическая форма БГ. Лечение в условиях стационаров психиатрического профиля.

При лечении нейролептиками необходимо осуществлять постоянный контроль за эффективностью и безопасностью лечения: мониторинг ЭЭГ, артериального давления, общих анализов крови, мочи, ферментов печени. При появлении признаков нейролептического синдрома, формирования тардивной дистонии – отмена препаратов, коррекция возникших экстрапирамидных нарушений путем назначения амантадинов.

Лечение беременных: по возможности – максимально полная отмена препаратов, родоразрешение – путем кесарева сечения (В).

Ведение пациентов на поздних фазах течения БГ:

Медикаментозная терапия неврологических и психических нарушений носит второстепенный характер, на первый план выступают коррекция соматических осложнений (эмболических, кардиологических, легочных, урологических и т.д.), профилактика и лечение интеркуррентных инфекций, уход и кормление пациента (зондовое при нарушениях глотания). Целесообразно помещение пациентов в специализированные лечебные учреждения для наблюдения и ухода за больными с выраженными когнитивными и психоневрологическими нарушениями.

4. Профилактика БГ, реабилитация пациентов.

Единственным методом первичной профилактики БГ (комплекса мер, предупреждающих зачатие или рождение больного ребенка) является медико-генетическое консультирование – МГК. При данном заболевании МГК позволяет:

- установить диагноз и тип наследования заболевания в консультируемой семье (А);
- определить генетический риск у консультируемых родственников, в т.ч. с помощью ДНК-диагностики (прогностическое тестирование) (В);
- определить прогноз потомства и наиболее эффективный способ профилактики новых случаев заболевания (в т.ч. с помощью пренатальной и преимплантационной ДНК-диагностики) (С);
- объяснить консультируемым лицам смысл полученной и проанализированной информации, оказать помощь в решении возникающих юридических, психологических, морально-этических, социальных и иных проблем (А).

Проведение МГК при БГ осуществляется согласно следующим принципам:

- 1) Каждый индивидуум, желающий пройти тестирование, имеет право на получение полной информации о БГ, его развитии и последствиях, сущности тестирования, возможных результатах (А).
- 2) Решение о прохождении тестирования должно быть добровольным, без принуждения со стороны кого бы то ни было, даже близких родственников (А).
- 3) Необходимым условием проведения медико-генетического консультирования является информированное согласие, которое означает, что индивидуум полностью ознакомлен с представленной ему информацией, адекватно ее понимает и принимает решение об обследовании самостоятельно (А).
- 4) Тестирование несовершеннолетних детей не допускается, за исключением пренатального тестирования при наступлении беременности у несовершеннолетней девочки из «группы риска», а также при вступлении несовершеннолетних лиц из «группы риска» в брак и подозрения на наличие ювенильной формы БГ (А).
- 5) Тестирование должно проводиться коллективом специалистов разного профиля (как клиницистов, так и молекулярных генетиков); результаты ДНК-диагностики должны сообщаться клиницистам непосредственно перед встречей с тестируемым лицом, чтобы исключить предвзятость и возможные манипуляции результатами со стороны отдельных специалистов (А).
- 6) Информация о результатах тестирования строго конфиденциальна и не подлежит разглашению без письменного согласия тестируемого, за исключением специально оговоренных судебных случаев (А).
- 7) При желании пройти тестирование лицом с 25%-ым риском, собеседование и

тестирование предлагается также лицам, имеющим 50%-ый риск, то есть родителям. В случае их согласия они имеют предпочтение при тестировании перед лицом с 25%-ым риском. Отказ их не влияет на дальнейшее прохождение тестирования лиц с 25%-ым риском (А).

- 8) Перед тестированием проводится комплексное нейропсихологическое и неврологическое обследование, причем индивидуум может отказаться от этого обследования под расписку, сохраняя за собой право на тестирование. При выявлении суицидальной готовности просьба о проведении тестирования отклоняется (А).
- 9) На обдумывание полученной информации тестируемое лицо получает не менее 1 месяца. К концу этого времени он имеет возможности: а) отказаться от дальнейшего тестирования вообще; б) сдать кровь для экстракции ДНК в научных целях; в) сдать кровь для выделения ДНК с целью хранения; г) продолжить обследование (А).
- 10) Пренатальное тестирование проводится в случае, когда будущий родитель является носителем гена БГ, а также в случае, когда он имеет 50%-ый риск (так называемое “исключающее тестирование”) (А).
- 11) Результат сообщается индивидууму, проходящему тестирование, непосредственно, сообщение по почте и телефону нежелательно (А).
- 12) После получения результата проводятся последующие встречи независимо от характера результата с целью обеспечения всяческой психологической поддержки испытуемому и разрешения всех возникающих вопросов (В).

МГК при БГ должно осуществляться в тесном контакте медицинских генетиков, неврологов, психологов и психиатров. Пациентам из группы риска, имеющим 50%-ный риск развития БГ, рекомендуется проведение прямой ДНК-диагностики с целью выявления носительства мутантного гена (В). У женщин из группы риска возможно проведение пренатальной ДНК-диагностики; при положительном результате ДНК-диагностики может быть рекомендовано прерывание беременности (В). В настоящее время все шире применяется преимплантационная диагностика БГ, позволяющая гарантированно получить генетически здоровый плод без необходимости проводить прерывание беременности в случае позитивного результата ДНК-тестирования (С).

Особое внимание должно быть уделено при МГК семей,отягощенных БГ, с многократной передачей заболевания по отцовской линии, так как при этом у потомства возможно появление тяжелых инкурабельных ювенильных акинетико-ригидных форм заболевания. В этом случае пренатальная ДНК-диагностика может рекомендоваться в более императивной форме (В).

Учитывая отсутствие этиопатогенетического лечения, мероприятия вторичной

профилактики БГ (превентивное лечение с целью предупреждения развития патологического фенотипа) не разработаны.

Реабилитационные мероприятия при БГ не разработаны. Могут быть рекомендованы общеукрепляющие мероприятия, периодические курсы санаторно-курортного лечения в санаториях психоневрологического профиля при отсутствии выраженных психических и когнитивных нарушений (С). Может быть полезно проведение водных процедур, применение физиотерапевтических методов (общеукрепляющий массаж, магнитотерапия (С)). Целесообразны дневные амбулаторные реабилитационные программы в центрах реабилитации инвалидов с целью повышения мотивированности пациентов и коррекции явлений апатии, характерных для заболевания (В). В проведение реабилитационных мероприятий при БГ велика роль пациентских непрофессиональных ассоциаций и объединений (В).

5. Врачебные ошибки, взаимодействие препаратов

- Недостаточно собранный анамнез и, в связи с этим, гиподиагностика наследственного характера заболевания;
- Поверхностный анализ клинической картины заболевания, недооценка факта сочетания моторных, когнитивных и поведенческих нарушений;
- Постановка ошибочных диагнозов «дисциркуляторная энцефалопатия» и «психоорганический синдром» и вытекающая из этого неправильная дальнейшая тактика ведения пациента;
- Пациент с выраженными психическими проявлениями заболевания расценивается как имеющий «эндогенное психическое расстройство», что ведет к подходу к ведению пациента как исключительно страдающего психическим заболеванием;
- Игнорирование необходимости проведения пациенту прямой ДНК-диагностики заболевания;
- При молекулярно-генетическом подтверждении БГ – игнорирование необходимости комплексного подхода к ведению отягощенной семьи, в которой могут быть лица из группы риска, имеющие 50%-ный риск наследования мутантного гена БГ;
- Направление родственников больных БГ из группы риска на молекулярно-генетический анализ в императивной форме, без подписания информированного согласия;
- Игнорирование необходимости оценки психологического статуса лиц из группы риска перед направлением на ДНК-диагностику;
- Сообщение результатов ДНК-диагностики исключительно по телефону и другим средствам связи;

- Сообщение результатов ДНК-диагностики третьим лицам без согласия тестируемого лица;
- ДНК-тестирование несовершеннолетних детей из группы риска по просьбе родителей;

При проведении лечения с назначением нейролептиков необходимо учитывать возможную несовместимость и взаимодействие препаратов:

- 1) Тетрабенезин не должен назначаться пациентам с активными суицидальными мыслями, выраженной депрессией, выраженными нарушениями функции печени, на фоне терапии ингибиторами МАО-В (А);
- 2) Зипразидон, галоперидол, пимозид, кветиапин противопоказаны при увеличении QT-интервала по данным ЭКГ, а также с недавним перенесенным инфарктом миокарда или на фоне декомпенсации сердечной недостаточности (А);
- 3) Концентрация большинства нейролептиков в плазме крови снижается на фоне применения препаратов, индуцирующих микросомальные ферменты печени (карбамазепин, омепразол, барбитураты, фенитоин и др.); в то же время, ряд препаратов (эстрогены, флувоксамин, кетоконазол) угнетает микросомальное окисление в печени, что может, напротив, способствовать увеличению концентраций нейролептиков в плазме;
- 4) Одновременное применение ингибиторов обратного захвата серотонина и ингибиторов МАО-В противопоказано, так же, как сертралина и буспирона (А);
- 5) При лечении флуоксетином желателен мониторинг уровня лития плазмы крови (В);
- 6) Вальпроаты противопоказаны при нарушениях функции печени (А). Концентрация вальпроатов в плазме крови существенно снижается на фоне карбамазепина, барбитуратов, фенитоина, а также при применении карбапенемовых антибиотиков;

6. Прогноз в диагностике и лечении БГ

В настоящее время идет разработка методов неинвазивного мониторинга дебюта и течения БГ на основе специфических биомаркеров патологического процесса (биохимических, нейровизуализационных, молекулярно-генетических). Перспективным является определение в крови и ликворе уровня мутантного гентингина, что чрезвычайно важно для оценки эффективности методов этиопатогенетического лечения. В 2014-2015 годах ожидается завершение экспериментальной стадии разработки методов этиопатогенетической терапии, пригодных для начала первой фазы клинических испытаний. Перспективными являются следующие методы лечения БГ:

- 1) Интратекальное введение антисмысловых олигонуклеотидов путем применения лекарственной «спинальной помпы».
- 2) Стереотаксическое введение так называемых малых интерферирующих РНК в область

полосатого тела (метод, основанный на принципе РНК-интерференции).

3) Аллель-селективная супрессия синтеза мутантного гентингина с помощью адресной доставки специфических ДНК-связывающих белков посредством трансфекции на основе аденовирусных векторных систем.

Ожидается продолжение клинических испытаний новых лекарственных субстанций, модифицирующих дофаминергические системы для более эффективного и безопасного нивелирования хореических гиперкинезов. В частности, планируются клинические исследования гентексила (ACR-16) – первого представителя новой группы препаратов – дофаминергических стабилизаторов с двойным механизмом действия.

Разработка новых методов диагностики и лечения проводится в рамках международного исследовательского проекта REGISTRY Европейской Сети по болезни Гентингтона (European Huntington's Disease Network), полноправным участником которого является Россия. Со 2-й половины 2014 года планируется переход к новому проекту ЕпгоII-HD, включающему также не-европейские страны (США, Канада, Австралия, Южная Корея, Китай и др.).