

Е.А. Ткачук, Т.А. Астахова, Л.В. Рычкова, О.В. Бугун,  
Т.А. Белогорова, Т.В. Таскаева

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ БОЛЕЗНИ ГЕНТИНГТОНА

DOI 10.25789/UMJ.2024.86.29

УДК 616.8-056.76

В статье представлен клинический случай болезни Гентингтона с целью проведения анализа причин затруднений в установлении диагноза. Приведены этиопатогенетические основы возникновения заболевания. Отмечено, что болезнь Гентингтона относится к заболеваниям, вызванным экспансией tandemных микросателлитных повторов. Показано, что в результате синтезируется мутантный белок гентингтин, который играет важную роль в формировании нервной системы у эмбриона.

Клинический случай описан у ребенка с диагнозом болезни Гентингтона (форма Вестфала), подтвержденной молекулярно-генетическим исследованием: обнаружены CAG-повторы в первой аллели гена *HTT*. Отмечено, что при диагностике важным моментом является определение типа наследования и определение эффекта Шермана и антиципации.

**Ключевые слова:** болезнь Гентингтона, гентингтин, эффект Шермана, антиципация.

The article presents a clinical case of Huntington's disease with the aim of analyzing the causes of difficulties in making a diagnosis. The etiopathogenetic basis of the disease is given. It is noted that Huntington's disease is a disease caused by the expansion of tandem microsatellite repeats. It has been shown that as a result, a mutant huntingtin protein is synthesized, which plays an important role in the formation of the nervous system in the embryo.

A clinical case is described in a child diagnosed with Huntington's disease (Westphal form), confirmed by molecular genetic research: CAG repeats were detected in the first allele of the *HTT* gene. It is noted that during diagnosis, an important point is to determine the type of inheritance and determine the Sherman effect and anticipation.

**Keywords:** Huntington's disease, huntingtin, Sherman effect, anticipation.

**Введение.** Распространенность нейродегенеративных заболеваний вызывает серьезную озабоченность ученых всего мира, и изучение течения и клинических прогнозов является весьма актуальным.

Болезнь Гентингтона (БГ) – тяжелое наследственное дегенеративное заболевание нервной системы, которое характеризуется прогрессирующим течением наследственных заболеваний нервной системы, моторными, когнитивными и психическими расстройствами. Ярким клиническим проявлением БГ являются экстрапирамидные гиперкинезы. Заболевание передается по аутосомно-доминантному типу наследования и характеризуется полной пенетрантностью, антиципацией, а также эффектом отцовской передачи [3].

В основе заболевания лежит увеличение тринуклеотидных повторов CAG гена *HTT*, расположенных на 4-й хромосоме в 1-м экзоне (4p.16.3). Ген кодирует белок гентингтин, играющий важную роль в формировании нервной системы у эмбриона. Гентингтин является крупным белком с молекулярной массой 348 кД и состоит из нескольких доменов. Есть мнение, что гентингтин обеспечивает передачу сигналов клетками, поддерживает везикулярный транспорт, синаптическую передачу, участвует в регуляции клеточной аутофагии и апоптоза, ассоциации и диссоциации внутриклеточных белков [1]. Экспрессия гентингтина преобладает в головном мозге (нейронах стриатума, бледного шара, таламуса, коры головного мозга, глиальных клетках). Также он экспрессируется в яичках, сердце, печени и легких [6]. В клетке белок локализуется преимущественно в ядре и окружающей ядро цитоплазме. Однако гентингтин считается плохо изученным белком и функции его мало описаны.

Белок гентингтин в первом экзоне в норме содержит до 35 повторов CAG, каждый из которых кодирует глутамин в составе белка. Увеличение повторов CAG свыше 35 приводит к увеличению содержания глутамина в составе полиглутаминового участка белка. Аномально удлиненный за счет глутамина гентингтин теряет свои нормальные свойства, теряет четвертичную структуру, образует внутриклеточные ами-

лоидоподобные включения за счет полиглутаминовой агрегации. В результате измененный белок проникает в клеточные ядра, инициируя нейродегенерацию. Механизмами нейродегенерации являются оксидантный стресс, микроглиальная активация, эксайтотоксичность (токсичность глутамина), митохондриальная дисфункция, апоптоз, нарушения морфологии и физиологии нейрональных транспортных систем, дисрегуляция транскрипции, нарушение функций белков, агрегирующих с мутантным гентингтином [6].

В результате запущенных молекулярно-генетических механизмов развиваются тяжелые клинические проявления, которые во многом определяются количеством глутаминовых остатков гентингтина и качеством имеющихся компенсаторных механизмов.

**Материалы и методы исследования.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ИЦ ПЗСРЧ (протокол № 6 от 04.03.2023). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Представляем **клинический случай** болезни Гентингтона.

Ребенок (мальчик), 13 лет, жалобы на нарушение речи, памяти и концентрации внимания (с тенденцией к ухуд-

ИЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека (ИЦ ПЗСРЧ), Иркутск: **ТКАЧУК Елена Анатольевна** – д.м.н., с.н.с.; проф. Иркутского ГМУ МЗ России, [zdorowie38@gmail.com](mailto:zdorowie38@gmail.com), ORCID: 0000-0001-7525-2657, **АСТАХОВА Татьяна Александровна** – к.м.н., н.с., ORCID: 0000-0003-1427-4734, **РЫЧКОВА Любовь Владимировна** – д.м.н., чл.-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0003-2910-0737;

Клиника ИЦ ПЗСРЧ: **БУГУН Ольга Витальевна** – д.м.н., гл. врач, ORCID: 0000-0001-7716-014X, **БЕЛОГОРОВА Татьяна Альбертовна** – зав. отд., ORCID: 0000-0001-7429-7992, **ТАСКАЕВА Татьяна Владимировна** – невролог, ORCID: 0000-002-0310-5612.

шению), на медлительность, непроизвольные и нерегулярные движения в различных группах мышц (преимущественно в руках), "вращательные" движения телом. Также отмечается низкая мотивация к обучению, длительное засыпание, бруксизм (редко).

С вышеизложенными жалобами наблюдается у невролога с 2021 г. после госпитализации в ноябре 2021 г. в психоневрологическое отделение ОГКУЗ ИОДКБ (Иркутская областная детская клиническая больница). Обследован генетиком. По итогам госпитализации был поставлен диагноз: Энцефалопатия неуточненная с когнитивными нарушениями. Сопутствующий диагноз: легкая умственная отсталость без выраженных нарушений поведения; двигательные расстройства; миопия высокой степени; сложный миопатический астигматизм.

Находился на обследовании и лечении в ОГКУЗ ИОКПБ №1 (Иркутская областная клиническая психиатрическая больница №1). Диагноз: Умственная отсталость легкая со стойкими выраженными нарушениями астенического, пассивно-зависимого типов, с выраженным психическим инфантилизмом, выраженными эмоционально-волевыми нарушениями на фоне резидуальной органической недостаточности ЦНС (дизонтогенетического, нейродегенеративного генеза) с двигательными стереотипами.

Для дальнейшего наблюдения направлен на госпитализацию в Клинику Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека.

Ребенок от 3-й беременности. Первая беременность – мальчик, 22 года (здоров), вторая беременность - медицинский аборт. 3-я беременность протекала на фоне угрозы прерывания. Роды самостоятельные в срок 40 недель. Оценка по шкале Апгар 7-8 баллов. Масса тела при рождении 3686 г, рост 53 см. Выписан из родильного дома с диагнозом перинатальное поражение центральной нервной системы (ЦНС) смешанного генеза. Грудное вскармливание получал до 1 года. Нервно-психическое развитие протекало с задержкой. В генеалогическом анамнезе по отцовской линии (у отца и деда) отмечается болезнь Гентингтона.

**Объективно.** На момент осмотра нарушений со стороны соматических органов не выявлено. Отмечается снижение массы тела - 40,2 кг при росте 156,3 см, индекс массы тела (ИМТ) 16,5, однако по WHOAnthroPlus масса тела в норме.

Основная тяжесть заболевания определяется неврологической патологией. Обоняние не нарушено, видит. Реакция зрачков на свет живая, движение глазных яблок в полном объеме, ослаблена конвергенция. Глазные щели D=S. Тригеминальные точки безболезненные. Лицо симметрично. Чувствительность на лице сохранена. Жевательные мышцы напрягает достаточно, жует медленно. Слух сохранен. Нистагма нет. Глоточный рефлекс положительный. Низкое стояние дужек мягкого неба. Движения головы в полном объеме. Язык по средней линии, с легкой девиацией влево. Движения в полном объеме. Мышечный тонус изменен по экстрапиримидному типу в мышцах рук. Мелкая моторика недостаточна. Сила мышц достаточная. Сухожильные и периостальные рефлексы с рук оживлены D=S, с ног оживлены D=S. Патологических рефлексов нет. Менингеальные знаки отрицательны. Дермографизм красный, стойкий. В позе Ромберга устойчив. Координационные пробы: пальценосовую, коленно-пяточную пробу выполняет медленно, не промахивается. Пальпация паравертебральных точек и перкуссия остистых отростков безболезненны. Походка грубо не нарушена. Ходьбу на пятках, носках, прыжки осуществляет. Дермографизм красный, стойкий, отмечается гипергидроз ладоней и стоп. Чувствительных нарушений не выявлено. Функцию тазовых органов контролирует. Отмечаются произвольные и нерегулируемые движения в руках. В месте, времени, личности ориентируется. На осмотр реагирует позитивно, в вербальный контакт вступает, отвечает односложно. Отмечается нарушение звукопроизношения. Инструкции выполняет после повтора. Отмечается снижение интеллектуальных функций.

Проконсультирован эндокринологом: нарушений со стороны эндокринной системы не обнаружено. УЗИ (ультразвуковое исследование) щитовидной железы и УЗИ надпочечников без особенностей.

Проведена интерференционная ЭМГ (электромиограмма) мышц голени: в покое регистрируется спонтанная активность потенциалов фибрилляции справа, после тонических проб отмечаются фибрилляции и псевдомиотонические разряды (рисунок).

Электромиография мышц голени ребенка (фибрилляции и псевдомиотонические разряды)

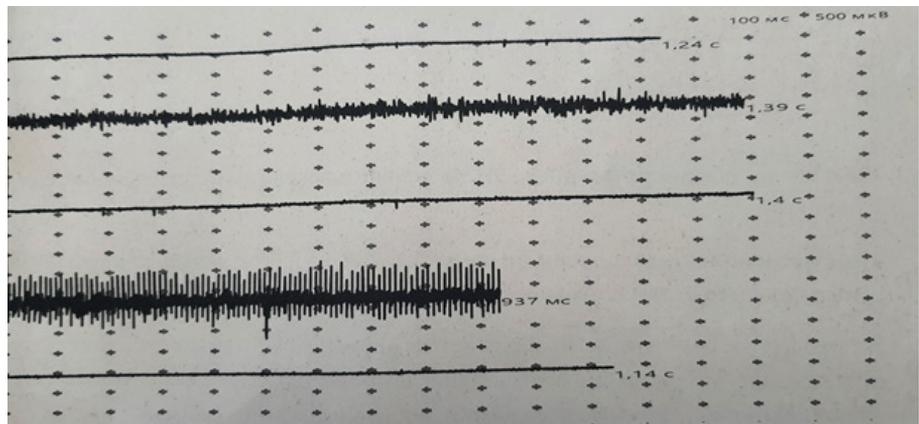
На ЭЭГ (электроэнцефалограмме) отмечаются умеренные изменения биоэлектрической активности, альфаритм значительно дезорганизован, преобладает в правой затылочной области, с частотой 9,6-11,4 Гц и амплитудой до 41 мкВ. Эпилептиформной активности не зарегистрировано.

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) отмечается картина наружной, открытой, умеренно выраженной гидроцефалии, диффузные сигналы от головок хвостатых ядер и скорлупы с обеих сторон. Выявлены косвенные признаки внутричерепной гипертензии.

Ребенок проконсультирован генетиком. Предположительный диагноз: болезнь Гентингтона, форма Вестфаля. Направлен на генетическое обследование в гене *HTT*.

При генетическом обследовании на болезнь Гентингтона обнаружены 77 CAG-повторов в первой аллели гена *HTT* (соответствует выраженной экспансии) и 15 во второй аллели (соответствует норме). Подтвержден диагноз: болезнь Гентингтона, форма Вестфаля. Назначено лечение.

**Обсуждение результатов.** Клинические проявления болезни Ген-



Электромиография мышц голени ребенка (фибрилляции и псевдомиотонические разряды)

тигтона хорошо и подробно описаны. Характерная клиническая симптоматика, аутосомно-доминантный тип наследования и прогрессирующее течение заболевания позволяют с высокой точностью предположить у пациента наличие БГ. Немаловажными дополнительными признаками, позволяющими заподозрить БГ, являются эффект отцовской передачи, эффект Шермана (возможность увеличения количества повторов в каждом последующем поколении) и, как следствие, антиципация (эффект утяжеления клинических проявлений болезни). Однако «золотым стандартом» верификации диагноза является ДНК-диагностика с определением количества CAG-повторов в аллелях гена *HTT* [2]. Диагностическим значением являются более 36 копий тринуклеотидных CAG-повторов.

Важная роль гентингина у живых организмов подчеркивается тем фактом, что гомологичные белки, кодируемые гомологами гена *HTT*, были обнаружены у многих животных, начиная с простейших. Это крупный белок с молекулярной массой 348 кД, состоящий из нескольких доменов. В настоящий момент известны его основные функции. Гентингин необходим для поддержания клонального потенциала нейрональных стволовых клеток во время процесса нейральной индукции (в эксперименте нокаутные по гену *HTT* мыши погибали до начала развития нервной системы). Гентингин контролирует взаимодействие между нейроэпителиальными клетками; участвует в формировании белкового каркаса, взаимодействуя с  $\beta$ -тубулином и связывается с микротрубочками, локализуется на полюсах веретена во время митоза (контролируя ориентацию веретена), регулирует процессы внутриклеточного транспорта (при взаимодействии с комплексом динеин/динактин). Известно, что гентингин является регулятором транскрипции, влияя на нейротропный фактор мозга (BDNF) через регуляцию транскрипционного фактора REST/NRSF, который негативно влияет на регуляцию BDNF. Межнейрональная функция гентингина важна для правильного формирования возбуждающих синапсов коры и полосатого тела [7, 8].

Формирование мутантного гентингина вызывает протеолиз и формирование токсичных глутаминовых фрагментов гентингина, агрегирующихся в клетке, нарушается транскрипция за счет ингибирования активности ацетилтрансферазы гистонов, конденса-

ции хроматина и BDNF (нейротрофин, стимулирующий и поддерживающий развитие нейронов), нарушается белковый гомеостаз и митохондриальная функция, снижается продукция АТФ, нарушается аксональный транспорт, синаптическая передача и транспорт органелл (митохондрий, аутофагосом и синаптических везикул), нарушается синаптическая пластичность и формируется эксайтотоксичность, а за счет нарушения захвата глутамата астроцитами возникает дисфункция нейроглии [5].

Все это приводит к тяжелым неврологическим изменениям. В данном клиническом случае обнаружены 77 тринуклеотидных CAG-повторов вызвали тяжелые неврологические изменения в раннем возрасте. Первые клинические проявления можно было увидеть сразу после рождения, что было зафиксировано как перинатальное поражение ЦНС, отставание в нервно-психическом развитии. Однако до 10-летнего возраста нейродегенеративные изменения развивались относительно медленно, ребенок посещал общеобразовательную школу и только в 7-м классе был переведен в коррекционную школу.

Несмотря на то, что ребенок был неоднократно обследован, диагноз удалось установить только к возрасту 13 лет. Это связано с трудностями определения типа наследования [4], ввиду того, что семья проживает без отца и не имеет сведений о состоянии его здоровья и здоровья его родственников. После неоднократных обследований специалистов матери все же удалось вспомнить о некоторых отклонениях в нервно-психическом состоянии отца и бабушки со стороны отца. При этом было отмечено, что у бабушки нервно-психическое состояние было нарушено меньше, чем у отца ребенка. Это позволило заподозрить наличие болезни экспансии тандемных микросателлитных повторов и в итоге поставить диагноз.

**Заключение.** Своевременная диагностика болезни Гентингтона – важный аспект в оказании медицинской помощи пациентам. Часто болезненные экспансии тандемных микросателлитных повторов вызывают затруднения в диагностике, как и заболевания нейродегенеративного характера. Основным инструментом, помогающим установить правильный диагноз, является определение типа наследования. Однако препятствием в его определении являются трудности в

сборе (или невозможности сбора) генеалогического анамнеза, что значительно увеличивает время диагностики заболевания. Основными признаками, позволяющими заподозрить болезнь экспансии, являются эффект Шермана и антиципация, и именно на них надо в первую очередь обращать внимание при диагностике. Важным моментом в диагностике наследственной патологии является своевременное консультирование пациента генетиком и его обследование в специализированном отделении наследственной патологии.

*Авторы выражают благодарность Клинике Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека за возможность набора клинического материала.*

## Литература

- Иллариошкин С.Н., Ключников С.А., Вигонт В.А., Селиверстов Ю.А., Казначеева Е.В. Молекулярный патогенез болезни Гентингтона. Биохимия. 2018; 83(9): 1299-310. [ Illarioshkin S.N., Klyushnikov S.A., Vigont V.A., Seliverstov Yu.A., Kaznacheeva E.V. Molecular pathogenesis of Huntington's disease. Biochemistry. 2018; 83(9): 1299-310. DOI: <http://doi.org/10.1134/S032097251809004X>
- Иллариошкин С.Н., Ключников С.А., Селиверстов Ю.А. Болезнь Гентингтона. М.: Атмосфера; 2018, 472 с [ Illarioshkin S.N., Klyushnikov S.A., Seliverstov Yu.A. Huntington's disease. M.: Atmosphere; 2018, 472p.
- Ключников С.А. Болезнь Гентингтона. Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна. 2020; 1(3): 139-158. [ Klyushnikov S.A. Huntington's disease. Neurological Journal named after L.O. Badalyan. 2020; 1(3): 139-158. <https://doi.org/10.17816/2686-8997-2020-1-3-139-158>
- Ткачук Е.А., Семинский И.Ж. Методы современной генетики. Байкальский медицинский журнал. 2023;2(1):60-71. [ Tkachuk E.A., Seminsky I.Zh. Methods of modern genetics. Baikal Medical Journal. 2023;2(1):60-71. [oi.org/10.57256/2949-0715-2023-1-60-71](https://doi.org/10.57256/2949-0715-2023-1-60-71)
- Gauthier LR, Charrin BC, Borrell-Pagès M, Dompierre JP, Rangone H, Cordelières FP, De Mey J, MacDonald ME, Lessmann V, Humbert S, Saudou F. Huntingtin controls neurotrophic support and survival of neurons by enhancing BDNF vesicular transport along microtubules. Cell. 2004 Jul 9;118(1):127-38. doi: 10.1016/j.cell.2004.06.018.
- Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. Cell. 1993; 72(6): 971-83. DOI: [http://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90585-e](http://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90585-e)
- Jones KR, Reichardt LF. Molecular cloning of a human gene that is a member of the nerve growth factor family. Proc Natl Acad Sci U S A. 1990 Oct;87(20):8060-4. doi: 10.1073/pnas.87.20.8060.
- OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim>