

Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение
"Научный центр неврологии"

Автономная некоммерческая организация
Международный центр помощи пациентам
с орфанными заболеваниями



Болезнь Гентингтона

(информационная брошюра
для пациентов и членов их семей)

АНО Международный центр помощи пациентам
с орфанными заболеваниями
"Редкие Люди"
121471, г Москва, Можайское шоссе, дом 29, пом VI
Контакты: 8-800-775-41-47, 8-495-151-81-69

Москва 2020



*Третьякова Марина Николаевна
Генеральный директор*

Автономная некоммерческая организация Международный центр помощи пациентам с орфанными заболеваниями «Редкие Люди» - это помочь людям, страдающим редким генетическим заболеванием болезнь Гентингтона.

Основной задачей Центра является – оказание информационной, психологической и социальной поддержки семьям с болезнью Гентингтона, а также юридическая помощь в получении качественного медицинского обслуживания и льготных лекарственных препаратов.

Центр «Редкие Люди» с успехом выстраивает конструктивные отношения с пациентами, врачами, производителями лекарственных средств, объединяя усилия представителей общественности, бизнеса и административных структур во благо пациентов, для улучшения качества их жизни и во имя жизни!

Специалисты нашего Центра готовы прийти к Вам на помощь!

Контакты: 8-800-775-41-47, 8-495-151-81-69

<http://orphanpeople.ru/>

<https://vk.com/idrarepeople>

Болезнь Гентингтона <https://vk.com/club44060350>

Предисловие

Перед вами четвёртое издание информационной брошюры о болезни Гентингтона. Брошюра содержит в себе актуальную информацию о болезни Гентингтона, написанную понятным для неспециалиста языком и предназначена для пациентов и их родственников. Авторы брошюры надеются, что она поможет понять суть заболевания и раскроет возможные пути помощи своим близким людям, страдающим данной патологией. Представленная здесь информация, возможно, поможет также спланировать свою собственную дальнейшую жизнь, ведь дополнительные знания всегда являются хорошей базой для решения любых проблем. Информация о болезни Гентингтона, представленная в брошюре, частично повторяет ту, что была напечатана в предыдущих выпусках, однако является переработанной в соответствии с современными знаниями и представлениями об этом заболевании и подходах к его лечению. Авторы будут признательны за любые отзывы, касающиеся фактического содержания брошюры — мы обязательно учтём их при подготовке следующих подобных изданий.

В подготовке этой брошюры приняли участие сотрудники ФГБНУ «Научный центр неврологии», активно работающие в области изучения этого заболевания в России и сотрудничающие с ведущими мировыми специалистами в этом вопросе: профессор Иллариошкин С.Н., ведущий научный сотрудник, к.м.н. Ключников С.А., научный сотрудник, к.м.н. Селивёрстов Ю.А.



Болезнь Гентингтона: исторические факты

Первые упоминания о необычном заболевании, именуемом сегодня болезнью Гентингтона (далее по тексту — БГ) встречаются ещё в западноевропейских исторических документах XVI—XVIII вв. Чаще всего, люди обращали внимание на самое яркое внешнее проявление заболевания — непроизвольные движения рук, ног, туловища больных, нередко напоминающие своеобразный танец. Специалисты-неврологи называют подобный вид насильтственных (не поддающихся произвольному контролю) движений хореей (от греч. χορεία — танец), откуда и пошло распространённое название БГ — хорея Гентингтона.



Из глубокого средневековья до наших дней дошло ещё одно название хореи — «пляска святого Вита», известное многим людям, не имеющим отношения к истории медицины и неврологии. Интересно происхождение этого названия. Согласно легенде, святой Вит (рис. 1) был единственным сыном сицилийского сенатора Гиласа. Мальчик принял христианство под влиянием своего духовного наставника Модеста. Около 303 г. н.э. в возрасте примерно 7–12 лет (по данным разных источников) он принял мученическую смерть по обвинению в колдовстве. Причиной тому стало «чудесное исцеление» святым Витом сына римского от

Рисунок 1. Икона XIV в. с изображением святого Вита работы Мастера Теодориха.

императора Диоклетиана от судорог, после которого Вит отказался молиться римским богам. Его арестовали и кинули в клетку ко львам, которые, однако, не тронули мальчика. Затем его бросили в котел с кипящей смолой. По религиозному поверию, перед пытками святой Вит молился о том, чтобы почитающие день его смерти — 15 июня — избавились от «судорожной болезни». Спустя 1200 лет спустя его имя стало ассоциироваться не только с «судорожной болезнью», но и с «пляской» (по всей вероятности, из-за того, что оба состояния проявляются избыточными движениями). По неизвестным

причинам с XVI в. по всей Германии распространилось поверье, что всякий, кто спляшет перед статуей святого Вита в его день, получит заряд здоровья и бодрости на весь год. Тысячи людей толпились вокруг статуй святого в этот день и во время пляски нередко доводили себя до состояния сильного возбуждения и экстаза. В конце концов, хорею стали именовать «пляской святого Вита», а со временем к помощи этого святого стали пытаться прибегать с целью излечиться от хореи.

В эпоху средневековья невежественные и безграмотные люди нередко считали проявления заболевания «одержимостью дьяволом» и пытались применять различные способы «изгнания бесов», вплоть до отправления несчастных на костёр. Анализ источников тех времён позволил установить, что многие так называемые «ведьмы» в действительности могли страдать БГ.

Современный научный этап в изучении БГ ведёт свой отсчёт с 1830-х гг., когда стали появляться первые научные публикации врачей из разных стран (Великобритания, США, Норвегия) о наследственной хорее. Однако несмотря на все упоминания наследственной хореи, классическим и наиболее подробным описанием болезни, вошедшим в анналы мировой неврологии, стало эссе «On Chorea» (англ. «О хорее»), опубликованное 13 апреля 1872 г. молодым американским врачом Джорджем Гентингтоном (*George Huntington* в русской литературе встречается перевод «Хантингтон» и, соответственно, «болезнь/хорея Хантингтона») (см. рис. 2). Это сообщение вызвало большой интерес медицинской общественности, так как в это же время начало бурно развиваться учение о наследственности. Сам Гентингтон так образно охарактеризовал особенности заболевания: «Наследственная хорея, как я её буду называть, ограничена определёнными и, к счастью, немногочисленными семьями и унаследована от далёких поколений в туманном прошлом. Те, в чьих венах течёт кровь, несущая семена этого недуга, говорят о «той болезни» с оттенком ужаса, стараясь вовсе не думать о ней и упоминать лишь в случаях крайней необходимости». В дальнейшем наследственная хорея была названа именем американского врача, давшего первое точное научное описание этого заболевания.

THE
MEDICAL AND SURGICAL REPORTER.
 No. 789.] PHILADELPHIA, APRIL 15, 1872. [Vol. XXVI.—No. 15.

ORIGINAL DEPARTMENT.

Communications.

ON CHOREA.

By George Hennigton, M. D.,
 Of Peoria, Ill.

Many and interesting Maps and Medical Illustrations will be found in this article.

Chorea is essentially a disease of the nervous system. "The name" chorea" is given to the disease on account of the dancing propensity of those who are affected by it, and it is a very appropriate designation. The disease as it is commonly seen, is by no means a dangerous or serious affliction, however distressing it may be to the one suffering from it, or to his friends. Its most marked and char-

The upper extremities may be the first affected, or both simultaneously. All the voluntary muscles are liable to be affected, those of the face rarely being exempted.

This patient affords an opportunity for the surgeon to compare his disease with a general idea of the disease and its treatment. The hands are kept swollen, first the palms upward, and then the backs. The fingers are strangled, and the feet and legs kept in痛苦的 motion; the hands are held in, and then drawn out; one hand is always clenched, and the thumb suddenly withdrawn, and, in short, every conceivable attitude and expression is assumed, and so varied and frequent are the motions gone through with, that a complete description of



Рисунок 2. Публикация Джорджа Гентингтона «О хорее» от 1872 г.

Последующие десятилетия были периодом накопления клинических фактов и результатов анализа родословных семей, попытками их систематизации. Предлагались различные научные гипотезы относительно причин развития заболевания. Крупным достижением явилось открытие в 1983 г. группой американских генетиков во главе с Джеймсом Гузеллоу (*James Gusella*) факта, что БГ развивается из-за мутации (поломки) в одном из генов на 4-й хромосоме. Это событие имело большое значение в связи с тем, что БГ стала первым наследственным неврологическим заболеванием, при котором была установлена локализация патологического гена на определённой хромосоме.

Наконец, новейший современный этап в изучении БГ ведёт свой отсчёт с 1993 г., когда международной исследовательской группой по изучению гена БГ по главе с тем же Джеймсом Гузеллоу была установлена точная структура патологического гена заболевания, что создало предпосылки для расшифровки тонких молекулярных механизмов развития болезни и начала поиска эффективных методов лечения. Одновременно были разработаны методы простой и точной ДНК-диагностики заболевания, позволяющие устанавливать носительство патологического гена БГ задолго до непосредственного появления её симптомов. Отметим, что БГ является одним из тех наследственных заболеваний, которым уделяется самое пристальное внимание исследователей со всего мира — оно считается «модельным» заболеванием для изучения общих закономерностей течения нейродегенеративного процесса.

Распространённость и симптомы болезни Гентингтона

По распространённости БГ относится к так называемым орфанным (от англ. *orphan* — сирота), или редким, заболеваниям. Частота встречаемости БГ колеблется от 3 до 17 случаев на 100 000 жителей, составляя в среднем 5–7 случаев на 100 000 населения. Для сравнения: распространённость туберкулёза в России на 2014 г. составляла 91 случай на 100 000 населения, а инсульта на 2010 г. — около 500 случаев на 100 000 населения. Вместе с тем, БГ является одним из самых частых наследственных заболеваний нервной системы. Наибольшая её распространённость отмечается в районе озера Маракайбо в Венесуэле (около 700 больных на 100 000 населения). Также много пациентов с этим заболеванием встречается на острове Тасмания у берегов Австралии (около 17 случаев на 100 000) и в Шотландии. Очень малое количество случаев БГ отмечается в странах Азии и практически не встречается данное заболевание у представителей коренного населения Африки. На сегодняшний день актуальные данные о распространённости БГ в Российской Федерации отсутствуют. Есть лишь единичные данные относительно этого показателя в ряде субъектов России. Согласно проведённому нами метаанализу данных из отобранных публикаций, распространённость БГ в России составила 1,91 на 100 000 населения. Стоит отметить, что, на наш взгляд, распространённость БГ в Российской Федерации значительно недооценена.

Средний возраст появления первых симптомов БГ — 40 лет, однако болезнь может начаться как позже, вплоть до 70 лет, так и значительно раньше — до 20-летнего возраста (так называемые ювенильные случаи заболевания).

БГ — наследственное прогрессирующее заболевание головного мозга, основным внешним клиническим проявлением которого являются непроизвольные движения рук, ног, туловища, нередко мимических мышц лица, которые могут сопровождаться нарушениями настроения и поведения, а также памяти и мышления. Как уже отмечалось выше, такие «лишние», избыточные насильтственные движения (или гиперкинезы, говоря языком медицинской терминологии) называются хореей. В начале заболевания они носят едва заметный, «случайный» характер. Например, может быть лёгкое шевеление пальцами рук, подрагивание плеч, избыточные движения губ, притоптывание стопой или «дёргание» ногой. Характерным ранним симптомом БГ является сложность удержания выведенного из полости рта языка в течение 10–15 секунд (так называемый «симптом языка»). Нередко на ранних стадиях заболевания явных гиперкинезов не видно, но улавливается некоторое общее двигательное беспокойство человека — он, как говорится,

«не сидит на месте». В дальнейшем, по мере развития заболевания, хореические гиперкинезы усиливаются, затрагивают всё новые и новые группы мышц. Типичные хореические гиперкинезы носят неритмичный характер, весьма спонтанны и беспорядочны, амплитуда движений может быть весьма значительной. Меняется походка, неврологи иногда называют её «танцующей». Насильственные движения языка, мышц глотки и гортани приводят к нарушению речи — часто становится очень трудно понять, что пациент говорит. Это же является причиной нарушения глотания у многих больных. Гиперкинезы усиливаются при волнении, физической нагрузке и, как правило, полностью исчезают во сне. Нередко пациенты не замечают своих непроизвольных движений, либо стараются игнорировать их. Однако постоянная мышечная активность отнимает у больных много сил, что часто проявляется характерной жалобой пациентов на общую слабость. При длительном многолетнем течении заболевания интенсивность гиперкинезов нередко снижается, и избыточная двигательная активность сменяется общей заторможенностью и малоподвижностью, напоминающей таковую при болезни Паркинсона.

Хореические гиперкинезы являются самым ярким, но далеко не единственным проявлением БГ. Характерными проявлениями заболевания являются нарушения памяти, мышления, интеллектуальной деятельности, то есть то, что неврологи называют когнитивными нарушениями, или расстройствами познавательных функций головного мозга, присущих человеку. Часто задолго до появления гиперкинезов человек жалуется на плохую память, невозможность запомнить прочитанную страницу книги, просмотренную телепередачу, ухватить суть того, о чём говорит собеседник. Как правило, давние события жизни остаются в памяти, а страдает, в первую очередь, кратковременная память. Нарушается концентрация внимания, человек становится рассеянным. Одновременно утрачивается аналитическая функция головного мозга, способность к абстракциям, обобщениям и логическим умозаключениям, мышление становится примитивным, наблюдается потеря привычных интересов. Пациенту становится всё труднее справляться с повседневными делами в быту и на работе. Профессиональные навыки нередко страдают в последнюю очередь, и даже на развёрнутых стадиях заболевания пациенту может удаваться справляться с некоторыми профессиональными обязанностями. Однако дальнейшее развитие БГ неизбежно приводит к инвалидизации и необходимости посторонней помощи в быту.

Наконец, ещё одна группа симптомов БГ позволяет рассматривать данное заболевание как пример психоневрологической патологии. Страдают личностные характеристики человека, изменяется его характер, появляются

эмоционально-волевые и, нередко, психические нарушения. Эти проявления БГ подчас становятся наиболее инвалидизирующим и травмирующим фактором, тяготящим не только пациента, но и членов его семьи, друзей, коллег по работе. В целом, на фоне когнитивных нарушений наблюдается разрушение ядра личности. Нередко человек становится раздражительным, гневливым, агрессивным, ищет причины своего заболевания в других людях. Возможно асоциальное или просто неадекватное поведение. В ряде случаев присоединяется психиатрическая симптоматика в виде бреда и галлюцинаций. При этом часто встречается бред ревности, бред воздействия, когда пациенту кажется, что на него кто-то воздействует, парализует его волю и разум и т.д. Для коррекции подобных проявлений БГ требуется помочь квалифицированных психиатров. В других случаях пациент становится вялым, апатичным, замыкается в своём собственном мире. Иногда пациент может испытывать эйфорию и не осознавать характер своего заболевания. Как правило, у всех больных отмечаются проявления депрессии, также требующие внимания психиатров. Кроме того, при БГ чаще, чем обычно, отмечаются суицидальные мысли и действия, о которых сам пациент может не давать знать активно. Часто наблюдаются расстройства сна, вплоть до полной невозможности заснуть.

Течение БГ отличается медленным, но неуклонным прогрессированием на протяжении 15–20 лет, хотя возможны и периоды более или менее длительной стабилизации на фоне грамотно подобранныго современного лечения. Заболевание не поражает жизненно важные центры дыхания и кровообращения и напрямую не приводит к смерти. Однако пациент может погибнуть на фоне общего истощения, присоединения инфекции, воспаления лёгких вследствие выраженной обездвиженности, нарушений глотания и попёрхивания твердой и жидкой пищей. Поэтому на поздних стадиях БГ большое значение приобретает правильно организованный общий уход за больным, гигиена тела, кормление (в том числе, жидкой или измельчённой пищей, иногда через зонд). Следует отметить, что многие пациенты отличаются общим сильным похуданием, несмотря на изрядный аппетит. Это связано с тем, что при БГ во многих случаях нарушаются нормальное всасывание и усвоение питательных веществ. Поэтому необходимо обеспечить пациентам калорийное и полноценное с диетической точки зрения питание. В конечном счёте, продолжительность и качество жизни больных во многом зависит от правильного, грамотно организованного ухода со стороны родственников или специально обученного медицинского персонала.

Генетика и механизмы развития

В течение многих десятилетий специалисты могли только предполагать, что же приводит к такому обширному поражению головного мозга при БГ и какие патологические механизмы лежат в основе её развития. Сравнительно недавние достижения молекулярной биологии и генетики позволили пролить свет на причины развития заболевания, заложив, таким образом, основу для поиска путей его эффективного лечения. Конечно, новые знания, как правило, порождают ещё больше вопросов, кажущихся подчас неразрешимыми. Однако прогресс биологических наук позволяет с оптимизмом смотреть на перспективы борьбы с тяжёлыми наследственными заболеваниями, включая БГ. Следует подчеркнуть, что БГ стала своеобразной моделью в изучении механизмов развития так называемых нейродегенеративных наследственных болезней, сопровождающихся атрофией различных отделов головного и спинного мозга. Во всём мире, в первую очередь, в США, Канаде, Великобритании и Германии, на изучение БГ и других тяжёлых наследственных заболеваний затрачиваются огромные средства и по крупицам накапливаются новые знания, которые в конечном итоге позволяют разработать новые методы диагностики и лечения.

БГ передаётся по наследству и имеет так называемый аутосомно-доминантный тип передачи. Что же это означает? Заболевание наследуется от одного из больных родителей с вероятностью 50 %. Пол родителей при этом не имеет значения, в равной степени болезнь передается и от мужчин, и от женщин. Болеть могут тоже лица обоего пола. Необходимо помнить, что вероятность передачи патологического (или «мутантного», как говорят специалисты-генетики) гена 50 % не означает, что заболеет обязательно половина детей. Если, скажем, у больного родителя есть двое детей, то **каждый из них** имеет вероятность 50 % унаследовать мутантный ген. Поэтому, может быть, что оба ребёнка будут «генетически» здоровы, а может быть, что оба унаследуют мутантный ген БГ. Безусловно, возможен и третий вариант, при котором только один из детей унаследует патологический ген, а второй ребёнок останется «генетически здоровым» и никогда не заболевает. Важной характеристикой аутосомно-доминантного механизма наследования гена БГ является так называемый вертикальный путь передачи с большим числом случаев заболевания в каждом поколении без пропусков. Если в каком-то поколении все родственники являются генетически здоровыми, то дальнейшее наследование заболевания в роду прекращается — **через поколение БГ не передаётся**. Однако возможен **«ложный»** пропуск поколения — в случае, если какой-либо человек унаследовал мутантный ген заболевания и, передав его своим детям, преждевременно скончался, не

успев, таким образом, дожить до возраста начала заболевания. В этом случае говорить о пропуске поколения некорректно, так как указанный выше человек не был «генетически здоровым». В связи с этим отметим, что ген БГ имеет так называемую 100 % пенетрантность, то есть при унаследовании мутантного гена БГ неизбежно развивается в случае, если носитель мутации доживёт до типичного возраста начала заболевания в зависимости от тяжести мутации (про тяжесть мутации — см. далее). Пример типичной семейной схемы (родословной) приведён на рисунке 3. Римскими цифрами пронумерованы пять поколений (члены каждого поколения расположены в одном и том же ряду). Лица мужского пола показаны квадратами, женского — кружками. Больные индивидуумы на момент осмотра отмечены черными кружками и квадратами. Умершие обозначены перечёркиванием косой чертой.

Анализ родословной позволяет отметить характерные признаки наследования БГ — большое число больных обоего пола во всех поколениях с передачей заболевания по вертикали без пропусков поколений.

Наблюдения многих специалистов-неврологов и генетиков позволили выделить ряд особенностей наследования мутантного гена при БГ. Так, отмечено, что, как правило, в каждом последующем поколении наблюдается более раннее начало заболевания и более тяжёлое его течение. Это явление получило название **«антиципация»**. Близко к этому феномену находится и так называемый **«эффект отцовской передачи»**, заключающийся в том, что БГ с более ранним началом и более тяжёлым течением развивается, преимущественно, при передаче по отцовской линии. При многократном наследовании БГ по линии отца (как в случае тройной отцовской передачей для индивидуума, отмеченного на рис. 3 стрелкой) возможно начало заболевания в юношеском или даже детском возрасте. В приведённом на родословной примере у мальчика заболевание началось в 14 лет, у отца — в 35, у деда — в 50 и у прадеда — в 67 лет.

Ювенильные (с началом болезни до 20 лет) случаи заболевания имеют особую клиническую картину, отличную от классической БГ. Как правило, с самого начала развиваются скованность и малоподвижность без хореических гиперкинезов, глубокая умственная отсталость. Такие случаи БГ отличаются особенно бурным прогрессированием и приводят к смерти в течение нескольких лет с момента начала на фоне общей дистрофии и крайней степени истощения.

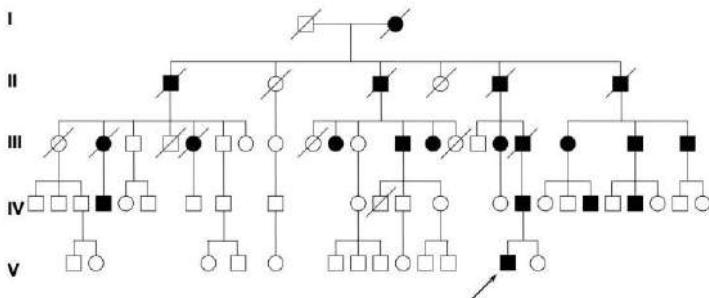


Рисунок 3. Родословная семья А., отягощённой болезнью Гентингтона.

Описанные особенности наследования БГ и характер её клинических проявлений получили объяснение после открытия гена заболевания и расшифровки тонких молекулярных механизмов его развития. Далее мы постараемся в простой и краткой форме представить суть сложных биологических механизмов, лежащих в основе этой тяжёлой болезни.

Как отмечалось выше, причиной развития БГ является мутация (поломка, нарушение нормальной структуры) гена, находящегося на 4-й хромосоме. Здесь необходимо напомнить, что вся наследственная информация человека (как и всех живых существ на Земле) закодирована в структуре молекул ДНК, расположенных в ядрах клеток всех органов и тканей. Аббревиатура «ДНК» расшифровывается как дезоксирибонуклеиновая кислота. Это соединение представляет из себя природный полимер (полинуклеотидную цепь), состоящий из элементарных структурных единиц — **нуклеотидов**. Нуклеотиды отличаются друг от друга по составу входящих в их структуру так называемых азотистых оснований — **аденина, тимины, гуанина и цитозина** и маркируются начальными латинскими буквами оснований: А, Т, Г, С («буквы» генетического кода). Последовательность соединённых между собой нуклеотидов, как раз и образует молекулу ДНК, которая может состоять из миллионов таких звеньев. В клетках организма ДНК существует в виде двойной спирали, причём аденин и гуанин одной цепи связаны соответственно с тимином и цитозином другой. Схематично пространственная структура ДНК представлена на рис. 4.

Общее количество нуклеотидов у человека как биологического вида составляет около 3 миллиардов пар. Вся ДНК человеческого организма упакована в хроматин, а хроматин, в свою очередь, упакован в особых структурах, называемых **хромосомами** (см. рис. 5). Хромосомы

располагаются в **ядре** клетки. Почти все клетки человека содержат двойной набор хромосом (по одному набору от отца и матери), составляющий 23 пары. Исключение составляют половые клетки (яйцеклетка и сперматозоиды), содержащие одинарный набор хромосом. При оплодотворении восстанавливается обычный (двойной) набор хромосом.

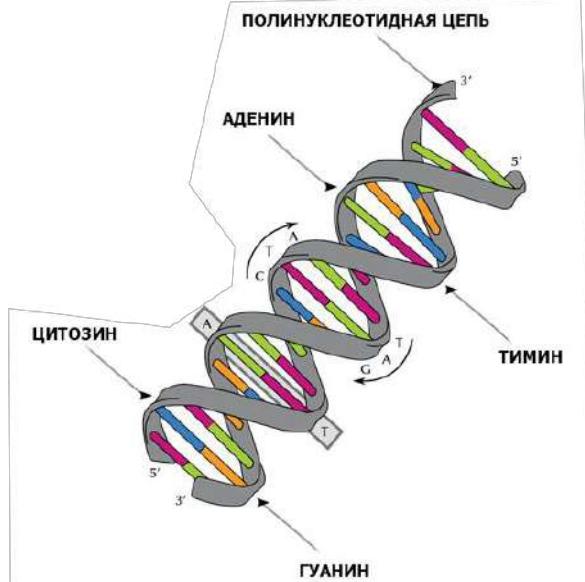


Рисунок 4. Двойная спираль ДНК (латинскими буквами промаркованы нуклеотиды).

Кодирование и считывание наследственной информации у человека осуществляется следующим образом. Сочетание трёх нуклеотидов образует **триплет**, или **кодон**. Каждый триплет соответствует какой-либо одной из 20 аминокислот. К примеру, триплет CAG (цитозин-аденин-гуанин) соответствует аминокислоте глутамин. В свою очередь, аминокислоты являются теми элементарными «кирпичиками», из которых построены все белки человеческого организма. Структура каждого белка кодируется определённым геном. Таким образом, **ген** представляет собой строго определённый участок молекулы ДНК, последовательность кодонов которого содержит в себе всю информацию, необходимую для синтеза молекул конкретного белка. Общее количество генов человека составляет около 20 000.

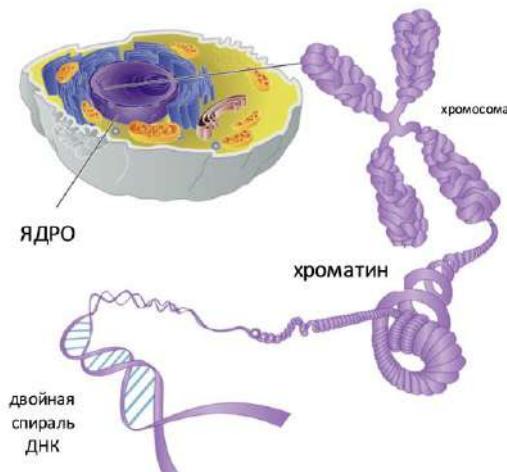


Рисунок 5. Упаковка ДНК в хромосому, расположенную в ядре клетки.

При нарушении нормальной последовательности нуклеотидов (**мутации**) меняется состав триплетов (кодонов) и, соответственно, генетический код, что приводит к образованию белков неправильной структуры, либо к полной невозможности их синтеза. Это лежит в основе нарушений структуры и функции клеток организма и развития различных, в том числе наследственных, заболеваний. Мутации могут иметь различный характер. Возможны замены отдельных нуклеотидов друг на друга, выпадения или, наоборот, вставки «лишних» нуклеотидов. При БГ характер мутации имеет несколько иной характер. Ген, повреждение которого вызывает развитие БГ, расположен на 4-й хромосоме. Он кодирует синтез белка, названного **гентингтином**, функция которого до сих пор недостаточно ясна. Предполагается, что в норме гентингтин имеет большое значение для формирования нервной системы в эмбриональном периоде развития человека, а в дальнейшем является вспомогательным фактором для работы других белков клетки. Гентингтин содержится в клетках различных органов и тканей, однако наиболее широко он представлен в головном мозге. При БГ развивается динамическая мутация, затрагивающая определённый фрагмент в самом начале гена гентингтина. В норме в этом участке расположена цепочка из повторяющихся один за другим триплетов CAG (цитозин-аденин-гуанин), кодирующих, как отмечалось выше, аминокислоту глутамин. В норме таких триплетов содержится не более 35, а при БГ **их количество достигает 40 и**

больше (максимальное описанное количество CAG-повторов превышает 180). Схематично суть данной мутации изображена на рис. 6.



Рисунок 6. Мутация, приводящая к развитию болезни Гентингтона.

Мутация названа динамической, так как количество CAG-триплетов (или, как часто упоминается, CAG-повторов) весьма непостоянно и может различаться даже в разных клетках одного человека. Количество CAG-повторов, как правило, меняется в большую сторону при передаче в поколениях, особенно по мужской линии, что, таким образом, объясняет с молекулярно-генетической точки зрения феномены антиципации и отцовской передачи, о которых мы рассказали выше. Увеличение числа CAG-повторов выше нормы называется патологической экспансией.

Каким образом болезнь Гентингтона возникает в семье и роду?

Источником мутаций при БГ являются здоровые лица, у которых число CAG-повторов составляет 27–35 (см. рис. 6). Эти участки 4-й хромосомы нестабильны и обладают способностью **к увеличению экспансии CAG-повторов в последующих поколениях**. Количество повторов меньше 26 стабильно и, как правило, не имеет склонности к нарастанию при передаче из поколения в поколение.

Лица, у которых число CAG-повторов составляет 36–39, заболевают БГ, чаще всего, в очень пожилом возрасте, причём заболевание протекает у них в сравнительно лёгкой форме. Существует закономерность, что **большее количество CAG-повторов приводит к более раннему началу заболевания и его более тяжёлому течению**, однако величина CAG-экспансии **определяет примерный возраст появления первых симптомов БГ лишь на 65-70 %**. На время начала этого заболевания оказывают также большое влияние образ жизни человека, уровень его интеллектуальной деятельности, физическая и социальная активность.

В случаях ювенильной БГ, о которой говорилось выше (при многократной передаче по отцовской линии), количество CAG-повторов может достигать 60–70 и выше.

Как экспансия CAG-повторов приводит к развитию болезни Гентингтона?

Тонкие молекулярные механизмы развития заболевания были раскрыты в течение последних десятилетий, хотя многие детали до сих пор недостаточно ясны. Экспансия CAG-повторов в гене, кодирующем синтез гентингтина, является причиной образования этого белка с удлинённым полиглутаминовым участком (трактом) вследствие избыточного содержания аминокислотных остатков глутамина. В этом случае белок меняет свою нормальную сложную пространственную укладку (конформацию) и приобретает токсические свойства. Он начинает накапливаться в клетках определённых структур головного мозга — полосатом теле (образовано особыми структурами: хвостатым ядром и скорлупой) и отдельных участках коры (см. рис. 7). По мере накопления токсичного белка клетки головного мозга приходят в состояние дистрофии, в них нарушается обмен веществ, и они гибнут. Патологический процесс по мере своего прогрессирования распространяется и на другие отделы головного мозга, например, гиппокамп, который играет важную роль в обеспечении памяти.

Процесс накопления аномального токсичного гентингтина растянут во времени на десятилетия и начинается задолго до появления первых внешних проявлений заболевания. Полосатое тело является важной подкорковой структурой головного мозга. Оно отвечает за осуществление сложных двигательных актов и поведение человека. При его поражении развиваются разнообразные непроизвольные движения, в первую очередь, хореические гиперкинезы. Кроме этого, подкорковые структуры, страдающие при БГ, наряду с корой головного мозга принимают важное участие в формировании тонких механизмов памяти человека, его эмоциональных, психических и поведенческих реакций. Поражение вышеуказанных анатомических структур при БГ приводит к развитию тех психических и когнитивных нарушений, о которых мы подробно говорили в начале брошюры.

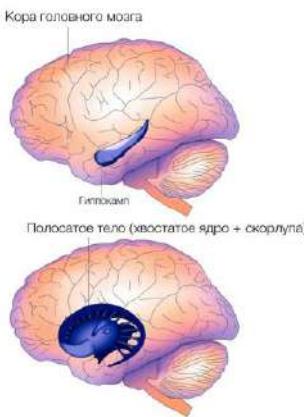


Рисунок 7. Расположение полосатого тела в головном мозге.

ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование семей, отягощённых болезнью Гентингтона

Открытие гена, ответственного за БГ, позволило разработать относительно простые и высокоточные методы диагностики носительства мутации этого заболевания, основанные на современных молекулярно-генетических технологиях. Для проведения ДНК-диагностики достаточно взять кровь (реже ДНК выделяется из клеток, содержащихся в слюне) пациента или родственника из группы риска. Проведение анализа обычно занимает около двух недель. Диагностика заболевания основана на определении длины участка гена гентингтина, содержащего CAG-повторы, с точным (± 1 повтор) подсчётом их количества. Вероятность ошибки практически исключена.

ДНК-диагностика БГ, как и любого другого наследственного заболевания, является основой системы **медико-генетического консультирования** (МГК), представляющего собой особый вид специализированной медицинской помощи, направленный на предупреждение появления повторных случаев наследственных заболеваний в отягощённых семьях. Особое значение МГК приобретает при наличии в семье тяжёлых и полностью неизлечимых на сегодняшний день заболеваний, подобных БГ. МГК включает в себя несколько основных задач:

- установление точного диагноза и типа наследования заболевания в консультируемой семье;
- расчёт генетического риска у консультируемых родственников, включая (по возможности) точное установление их генетического статуса с помощью методов ДНК-диагностики (пресимптоматическое, или предиктивное, тестирование);
- определение прогноза потомства и определение наиболее эффективного способа профилактики новых случаев заболевания (в том числе с помощью пренатальной ДНК-диагностики плода на ранних сроках беременности или с использованием преимплантационной генетической диагностики);
- объяснение консультируемым лицам смысла полученной и проанализированной информации;
- помочь консультируемой семье в решении целого ряда других вопросов, касающихся планирования жизни, репродуктивного поведения и возможности деторождения, психологической поддержки, социальной адаптации и т.д.

Точная постановка диагноза БГ является первым необходимым этапом МГК для обратившегося за помощью лица (семьи). Этот этап может осуществляться врачом-неврологом, врачом-генетиком медико-генетической консультации либо (в идеале) квалифицированным специалистом в области клинической нейрогенетики. Правильно проведённый анализ родословной позволяет выделить в консультируемой семье так называемую **группу риска**, которая является основным объектом МГК. Под группой риска понимаются родственники больного, которые в соответствии с аутосомно-доминантным типом наследования могут являться носителями мутантного гена БГ и имеют высокий риск заболеть данным наследственным заболеванием или передать мутантный ген потомству. При БГ к группе риска относят детей пациента, а также его братьев и сестёр: для каждого из этих лиц при рождении теоретический риск унаследовать мутацию и заболевание составляет, как отмечалось выше, 50 %.

В ФГБНУ «Научный центр неврологии» (ранее — НИИ неврологии РАМН) (г. Москва) разработана стройная и эффективная система МГК семей, отягощённых БГ. Данным заболеванием сотрудники Научного центра неврологии (в т. ч. 5-го неврологического отделения) занимаются свыше 50 лет. За это время собрана обширная база данных семей, страдающих БГ, в которую входят около 400 семей из России и других стран СНГ. С 1994 г. (то есть спустя всего год после открытия точной структуры гена БГ) на базе ДНК-лаборатории отделения впервые в России начато проведение прямой ДНК-диагностики БГ. В течение последних лет ДНК-диагностика БГ

осуществляется в нашей лаборатории методом фрагментного анализа — простым и точным диагностическим подходом, используемым с этой целью во всём мире.

МГК при БГ осуществляется в соответствии с международными протоколами, адаптированными с учётом российской специфики. На первом этапе проводится беседа с членами обратившейся за помощью семьи с тщательным анализом семейной родословной. Проводится подробный клинический осмотр больных пациентов и здоровых родственников из группы риска. Как правило, назначаются дополнительные обследования (магнитно-резонансная томография головного мозга, оценка по различным шкалам и пр.), помогающие врачу оценить состояние головного мозга, память, внимание, эмоциональное состояние человека. Далее объясняется роль и возможности ДНК-диагностики для постановки точного диагноза у больных и определения возможного носительства мутантного гена БГ лицами из группы риска.

ДНК-диагностика у клинически здоровых родственников больных с БГ проводится исключительно на добровольной основе с предварительным заполнением ими информированного согласия после получения всех разъяснений относительно прогностического ДНК-тестирования. Специалисты, проводящие МГК, в свою очередь, обязуются соблюдать конфиденциальность результатов ДНК-тестирования в отношении третьих лиц, включая работодателя. Кроме этого, лицам из группы риска всегда предоставляется дополнительное время ещё раз подумать и взвесить для себя все за и против получения информации о своём генетическом статусе. Это связано с тем, что в ряде случаев человек, получив информацию о носительстве гена тяжёлого наследственного заболевания и неизбежном развитии БГ в определённом возрасте, может испытать сильнейший психологический стресс. Мы стараемся в этих случаях оказывать всяческую психологическую поддержку, полностью соблюдая принцип добровольности. В то же время, многие родственники пациентов из группы риска стремятся сделать себе ДНК-тестирование, чтобы получить подобную информацию, так как они считают, что при этом смогут лучше спланировать свою последующую жизнь и жизнь своей семьи.

В случае получения лицом из группы риска положительного результата ДНК-диагностики (т.е. при выявлении носительства гена БГ) проводится подробная беседа с сообщением риска передачи мутантного гена потомству. В ряде случаев возможно проведение пренатальной ДНК-диагностики плода на ранних сроках беременности, т. к. при носительстве патологического гена БГ одним из родителей риск унаследовать заболевание для будущего ребёнка составляет 50 %. Пренатальная ДНК-диагностика

проводится либо на сроке 9–10 недель (до 12), либо во втором триместре беременности (в 17–18 недель). В первом случае выполняется биопсия хориона (плаценты), при этом всегда существует определённый риск невынашивания беременности (1,5–2 %). Однако в случае необходимости прерывания беременности (при выявлении носительства гена БГ плодом) его можно осуществить максимально безопасным способом. При диагностике на поздних сроках (17–18 недель) в качестве материала для исследования берётся околоплодная жидкость путём практически безопасной пункции плодного пузыря. Результаты ДНК-диагностики при этом надёжнее, однако на этом сроке беременности возможное её прерывание сопряжено с рядом трудностей, так как нередко приходится вызывать искусственные роды.

ДНК-диагностика и прерывание беременности по медицинским показаниям возможны на сроках до 25 недель. Мы всегда даём право семейной паре самой решать, оставить ли беременность в случае положительного результата ДНК-тестирования. При небольшой величине CAG-экспансии БГ развивается в зрелом возрасте, предоставляя носителю мутации несколько десятилетий для активной, полноценной жизни, а также оставляя реальный шанс дожить до потенциального внедрения в практику эффективных методов лечения болезни. Однако мы настаиваем на прерывании беременности в случае многократной отцовской передачи в семье и наличия большой экспансии CAG-повторов (более 60), так как при этом у ребёнка неизбежно развитие тяжелейшей ювенильной формы заболевания.

Современным перспективным методом первичной профилактики передачи БГ из поколения в поколение является преимплантационная генетическая диагностика (ПГД; англ. PGD — *preimplantation genetic diagnosis*). Для проведения ПГД у женщины стимулируют овуляцию (созревание яйцеклеток) и получают сразу около 7–8 яйцеклеток, которые оплодотворяют в лабораторных условиях сперматозоидами партнёра. Обычно на 5-е сутки оплодотворённая яйцеклетка уже поделилась с образованием 6–8 особых клеток (blastomeres). На этом этапе производится биопсия этих клеток и их анализ на носительство мутации БГ. Данная процедура обычно не нарушает дальнейшего развития эмбриона. Имплантация зародыша в матку производится только после исключения у него носительства мутантного гена, поэтому исход беременности становится однозначно благоприятным с генетической точки зрения.

Следует подчеркнуть, что, в соответствии с требованиями международных протоколов, мы **не проводим ДНК-тестирование здоровым детям из группы риска по просьбе их родителей до достижения ими возраста совершеннолетия (18 лет)**. Это делается с целью защиты прав

ребёнка, так как отмечались прецеденты ущемления его прав родителями при получении ими информации о носительстве ребёнком мутации БГ. Юный гражданин должен сам сознательно принять решение о необходимости прохождения процедуры ДНК-диагностики без какого-либо нажима извне со стороны родственников, включая родителей. Исключение, опять же, составляют случаи ювенильной БГ.

После постановки точного диагноза и завершения ДНК-диагностики в консультируемой семье, отягощённой по БГ, работа с семьёй не заканчивается. Тестируемым лицам выдаётся подробное письменное заключение. Мы постоянно готовы решать вместе с членами семьи любые вопросы, касающиеся данного тяжёлого заболевания, оказывать всяческую поддержку и помочь.

Таким образом, при проведении МГК мы придерживаемся нескольких ключевых принципов, таких как:

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

Применяемый нами подход является важнейшим шагом к решению разнообразных проблем прогностического ДНК-тестирования при БГ. По мере внедрения в практику эффективных методов лечения этого заболевания, принципы МГК, несомненно, будут подвергаться частичному пересмотру. В частности, прогностическое ДНК-тестирование будет носить более настоятельный и императивный характер, поскольку максимально раннее выявление асимптомных носителей мутантного гена станет ключевым фактором для начала профилактического лечения и предотвращения развития болезни в будущем.

Лечение болезни Гентингтона

На протяжении многих десятилетий БГ считалась фатальным и неизлечимым заболеванием. Как отмечалось выше в историческом обзоре, в старину применялись различные методы воздействия на болезнь и больного — от «изгнания бесов» до ритуальных плясок. После описания заболевания в XIX в. также применялись различные методы лечения, включая средства традиционной народной медицины, подчас весьма экзотические и небезопасные для пациента, но все они были неэффективны.

Пациенты и члены их семей часто интересуются в отношении эффективности тех или иных средств лечения, включая методы народной медицины, фитотерапию, различные методы восточной медицины, гомеопатии и т.д. Обладая современными знаниями о генетической природе заболевания и механизмах его развития, мы можем констатировать неэффективность подавляющего большинства подобных методов лечения. В некоторых случаях может быть достигнут временный общеукрепляющий эффект, который может быть связан с эффектом самовнушения и субъективной уверенности в применяемом методе, однако при этом, безусловно, не оказывается никакого воздействия на последствия мутации в гене БГ на 4-й хромосоме.

К сожалению, нередко пациенты и их родственники увлекаются подобными методами лечения и упускают время, когда можно более эффективно скорректировать имеющиеся симптомы БГ.

Хотим ещё раз подчеркнуть, что в настоящее время средств полного излечения заболевания не существует. Применяемые современные препараты направлены, в первую очередь, на облегчение состояния больных, уменьшение насильственных движений, по возможности смягчение психических и интеллектуальных нарушений. При этом применяемое комплексное (медикаментозное и немедикаментозное) лечение БГ позволяет в ряде случаев притормозить развитие заболевания и улучшить качество жизни пациентов.

Специалистами ФГБНУ «Научный центр неврологии» по двигательным расстройствам, наследственным и дегенеративным заболеваниям нервной системы применяются общемировые подходы к лечению БГ.

Для уменьшения насильственных движений в теле (гиперкинезов), чаще всего, применяются препараты из группы атипичных или типичных нейролептиков (оланzapин, арипипразол, сульпирид, тиаприд, галоперидол). Приём подобных препаратов способен существенно уменьшить хореические гиперкинезы у пациентов и улучшить их самочувствие. Другим препаратом, ставшим доступным и в нашей стране для коррекции хореи при БГ, является тетрабеназин. Необходимо отметить, что эти препараты имеют свои показания и противопоказания и должны назначаться только медицинским специалистом.

Для лечения нарушений сна и депрессии применяются современные эффективные снотворные препараты и антидепрессанты. Коррекция психических расстройств проводится при участии специалистов-психиатров путём назначения соответствующих современных лекарств.

Коррекция когнитивных нарушений может проводиться как назначением лекарственных препаратов (например, мемантин, ривастигмин и ряд других), так и систематическими занятиями по тренировке памяти и мышления. Стоит отметить, что в настоящее время существует немало в т. ч. электронных приложений для планшетов и телефонов, направленных на когнитивную тренировку.

Безусловно, благотворное воздействие на течение заболевания оказывает благоприятная атмосфера в семье, отсутствие стрессов и психоэмоциональных перегрузок. Родственники пациентов должны осознавать, что во многом от их помощи зависит качество жизни их близких, страдающим этим тяжёлым заболеванием.

Следует уделять внимание и питанию. Пища должна быть, по возможности, разнообразной: мясо, рыба, молочные продукты, овощи, фрукты. Желательно не увлекаться жареными продуктами — лучше всего запекать или готовить на пару (для максимального сохранения питательных веществ). Питание должно быть не менее трёх раз в сутки (а иногда и чаще). На определённом этапе БГ пациенты могут начинать неконтролируемо терять массу тела (худеть), что требует увеличения калорийности рациона. Кроме того, при длительном прогрессирующем течении заболевания и появлении грубых нарушений глотания с частыми попёрхиваниями необходимо обеспечить кормление измельчённой или жидкой пищей (иногда и через зонд). Детально особенности питания при БГ освещены в нашей специальной брошюре по этой теме.

Одним из ключевых моментов в поддержании максимально возможного физического благополучия является индивидуально адаптированная дозированная ежедневная физическая активность. В организации последней большая роль принадлежит регулярным занятиям с физическим терапевтом (инструктором по физической культуре), который специализируется на работе с пациентами с двигательными нарушениями. Желательно при этом исключить тяжёлый физический труд на производстве и дома, особенно, тяжёлые дачные работы. В принципе, работа пациентов по дому приветствуется, но она не должна быть изматывающей. Полезны прогулки на свежем воздухе, в том числе в лесопарковой зоне.

Несомненно, что новейшие достижения молекулярной биологии и медицины способствуют поиску эффективных средств лечения тяжелых наследственных заболеваний. В настоящее время мы являемся свидетелями уникальных событий в научном мире: наблюдается всплеск развития инновационных подходов к лечению наследственных заболеваний, в том числе и БГ. В контексте этого заболевания важно отметить, что в доклинических исследованиях была показана перспективность дальнейшей

разработки таких сложных терапевтических подходов, как применение РНК-интерференции и антисмыловых олигонуклеотидов, которые позволяют «выключать» мутантный ген из работы и подавлять таким образом образование мутантного гентингтина. С августа 2015 г. по ноябрь 2017 г. было проведено первое исследование применения антисмыловых олигонуклеотидов (препарата ISIS 443139, он же RO7234292, или RG6042) у людей с БГ. В этом пилотном исследовании с участием 46 пациентов из Канады, Германии и Великобритании было показано, что сам препарат и процедура его регулярного интрапекального (с помощью люмбальной пункции) введения переносились хорошо. Полученные результаты послужили основанием для старта в 2018 г. более крупного клинического исследования этого препарата у пациентов с БГ под названием GENERATION HD1, в котором принимает участие уже 660 человек и 18 стран мира, включая Россию. Завершение исследования запланировано на 2022 г.

Перечисленные разработки вселяют уверенность в появление в перспективе эффективных препаратов, способных заблокировать развитие заболевания на самых ранних его стадиях задолго до появления первых клинических симптомов БГ, что обеспечит носителям мутации БГ здоровую и полноценную жизнь, а уже заболевшим людям позволит существенно улучшить своё состояние.



Рисунок 8. Процедура интрапекального введения антисмыловых олигонуклеотидов пациенту в рамках международного клинического исследования с участием Научного центра неврологии

**Международная ассоциация болезни Гентингтона и
Общество помощи пациентам с болезнью Паркинсона,
болезнью Гентингтона
и другими инвалидизирующими расстройствами движений в России**

Международная ассоциация по БГ (*International Huntington Association* — ИНА), была основана в 1977 г. В неё вошли, наряду с неврологами, генетиками, психологами и специалистами по этике, пациенты и члены их семей. Ассоциация представляет собой непрофессиональное объединение добровольных национальных обществ помощи семьям с БГ из более, чем 30 стран мира (в том числе и из России). В настоящее время ИНА является весьма влиятельной организацией со значительными финансовыми возможностями, обеспечивающей поддержку важнейших научных исследований по данному заболеванию, а также проведение международных семинаров и научных форумов, посвящённых проблеме БГ. Под её попечительством организуются и проводятся всевозможные съезды и конгрессы врачей, пациентов с БГ и членов их семей, а также спортивные, культурно-массовые мероприятия, во время которых царит доброжелательная и непринуждённая атмосфера. Всё делается для того, чтобы укрепить в людях веру в возможность противостоять тяжёлому недугу и всячески облегчить их жизнь. Также оказывается помощь в организации подобных мероприятий на национальном и региональном уровнях. Вся необходимая информация в большом объёме доступна в интернете на соответствующих веб-сайтах (www.huntington-assoc.com, hdfoundation.org и др.). Существует также Европейская Ассоциация по БГ (ЕНА — eurohuntington.org), преследующая те же цели, что и ИНА, и Молодёжная организация по БГ (HDYO — hdyo.org), объединяющая молодёжь, связанную общей проблемой — борьбой с БГ.

В 1995 г. на базе нейрогенетического отделения ГУ НИИ неврологии РАМН (ныне — ФГБНУ «Научный центр неврологии») была создана Российская ассоциация по БГ, интегрированная в структуру ИНА и ЕНА и являющаяся частью Общества помощи пациентам с болезнью Паркинсона, болезнью Гентингтона и другими инвалидизирующими расстройствами движений в России. В отличие от зарубежных аналогичных организаций, российская Ассоциация была изначально основана медицинскими специалистами, однако спустя 20 лет благодаря подключению к работе центра «Редкие люди» пациентская организация по БГ в России стала более независимой. Как отмечалось выше, на основании полученного опыта работы Ассоциацией отработаны собственные этические и организационные принципы проведения МГК в отягощённых семьях.

Для разработки перспективных терапевтических методик необходим этап клинических исследований, подразумевающий изучение применения того или иного лечебного подхода у человека. Это требует включения в клинические исследования надлежащего количества участников-носителей мутации БГ, а также наличие достаточного числа исследователей, хорошо знакомых с этим непростым заболеванием. Более того, наиболее рациональным является включение в исследования пациентов с БГ из популяций различных стран. Все это требует создания глобальной международной исследовательской платформы для наиболее глубокого изучения этого заболевания. Такой платформой стала Европейская ассоциация по изучению БГ (*European Huntington's Disease Network* — EHDN; www.euro-hd.net/html/network/locations/russia/moscow). Эта организация была создана в 2003 г. при поддержке частного некоммерческого фонда CHDI Foundation, Inc. За 10 лет из группы в несколько человек она выросла до крупнейшего в своём роде исследовательского объединения, включающего в себя десятки исследовательских центров в Европе, в том числе Российскую Федерацию. Под началом EHDN было реализовано и проводится в настоящее время несколько крупных проектов, два из которых имеют первостепенное значение для изучения естественного течения БГ: наблюдательное исследование REGISTRY и его обновлённый протокол — Enroll-HD. Такой охват популяции носителей мутации БГ поражает. В рамках REGISTRY было включено более 13 000 участников исследования, и это, безусловно, не предел. Наша страна присоединилась к этому исследованию в 2010 г. Деятельность EHDN в России координируют к.м.н. Селивёрстов Ю.А. и к.м.н. Юдина Е.Н. Первый исследовательский центр был открыт в г. Москве на базе ФГБНУ «Научный центр неврологии». В настоящее время его работу поддерживают проф. Иллариошкин С.Н., ведущий научный сотрудник, к.м.н. Клюшников С.А., к.м.н. Селивёрстов Ю.А. и к.м.н. Юдина Е.Н. Впоследствии были открыты дополнительные центры в Уфе (руководитель — проф. Магжанов Р.В.), Казани (руководитель — проф. Залялова З.А.), Воронеже (руководитель — к.м.н. Курбатов С.А.) и Нижнем Новгороде (руководитель — к.м.н. Копишинская С.В.). Необходимо отметить, что EHDN является не только платформой для научной деятельности. Это объединение активно взаимодействует с общественными организациями пациентов, участвует в проведении встреч пациентов с БГ и членов их семей с медицинскими специалистами. Безусловно, это способствует распространению информации о БГ, внедрению качественной медицинской помощи больным. Члены семей с БГ из России тоже принимают активное участие в работе EHDN, в т.ч. в проведении пленарных встреч в Стокгольме (2012 г.), Барселоне (2014 г.), Гааге (2016 г.) и Вене (2018 г.). Благодаря длительному сотрудничеству

EHDN с российскими исследовательскими центрами в 2014 г. России было предложено участвовать в таких крупных международных клинических исследованиях по БГ, как PRIDE-HD, Open-PRIDE, LEGATO и GENERATION HD1.

Общество помощи пациентам с болезнью Паркинсона, болезнью Гентингтона и другими инвалидизирующими расстройствами движений в России считает своей целью всестороннюю информационно-образовательную поддержку пациентов и их семей, чему и служит настоящая брошюра. Желающие узнать больше о проводимых в настоящее время исследованиях по БГ (в том числе, о наблюдательном исследовании Enroll-HD) могут обратиться к специалистам ФГБНУ «Научный центр неврологии» или посетить страницу www.euro-hd.net/html/network/locations/russia/moscow.

**Болезнь Гентингтона: информационная брошюра для пациентов и членов их семей/ Авторы-составители:
Ю.А. Селивёрстов, С.А. Клюшников, С. Иллариошкин.
Москва 2020-28 с.**

