С.А. Клюшников, Е.Н. Юдина, С.Н. Иллариошкин, И.А. Иванова-Смоленская
ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, Москва

Психические нарушения при болезни Гентингтона

Болезнь Гентингтона (БГ) – одно из наиболее тяжелых и фатальных наследственных заболеваний нервной системы. В статье кратко освещены история изучения заболевания, его ключевые особенности и механизмы развития с позиций последних достижений молекулярной биологии. Дана характеристика нейропсихиатрических проявлений БГ, являющихся главным инвалидизирующим фактором. Систематизированы психические и эмоционально-волевые нарушения, приведены возможные методы коррекции клинических проявлений БГ. Особо подчеркнуто, что для достижения наилучших результатов лечения важно взаимодействие различных специалистов как между собой, так и с родственниками больного. Представлен опыт изучения психопатологических проявлений БГ в Научном центре неврологии РАМН, освещены результаты комплексного исследования когнитивных и нейропсихологических характеристик асимптомных носителей мутантного гена БГ из группы риска с помощью батареи психологических тестов, новейших методов электронейрофизиологии и нейровизуализации, сделан вывод о существовании преклинической стадии заболевания. Освещен собственный опыт фармакотерапии нейропсихиатрических проявлений и когнитивного дефицита у пациентов с БГ.

Ключевые слова: *болезнь Гентингтона, нейропсихиатрические проявления, когнитивный дефицит, синдром нарушения управляющих функций, асимптомные носители гена болезни Гентингтона.*
Контакты: *Сергей Анатольевич Клюшников* ***sergeklyush@gmail.com***

Mental disorders in Huntington's disease

S.A. Klyushnikov, E.N. Yudina, S.N. Illarioshkin, I.A. Ivanova-Smolenskaya
N.N. Burdenko Institute of Neurosurgery, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Huntington's disease (HD) is one of the most severe and fatal hereditary diseases of the nervous system. The paper outlines the history of studies of the disease, its key features and development mechanisms in terms of recent advances in molecular biology. The neuropsychiatric manifestations of HD, which are a major disabling factor, are characterized. Mental and emotional-volitional disorders are systematized; possible methods for correction of the clinical manifestations of HD are presented. A special emphasis is made on the fact that cooperation between different specialists and with a patient's relatives is of importance in achieving the best treatment results. The authors present their experience in studying the psychopathological manifestations of HD at the Neurology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, and the results of an integrated study of cognitive and neuropsychological characteristics of at-risk asymptomatic HD gene carriers, by using a battery of psychological tests and the newest methods of electroneurophysiology and neuroimaging, and conclude that there is a preclinical disease stage. The authors' experience with pharmacotherapy for neuropsychiatric manifestations and cognitive deficit in HD patients is described.

Key words: *Huntington's disease, neuropsychiatric manifestations, cognitive deficit, dysregulation syndrome, asymptomatic Huntington's disease gene carriers.*
Contact*: Sergei Anatolyevich Klyushnikov* ***sergeklyush@gmail.com***

Болезнь (хорея) Гентингтона (БГ) – наследственное хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание с мультисистемным поражением головного мозга, передающееся по аутосомно-доминантному типу с практически 100% пенетрантностью мутантного гена, отличающееся особой тяжестью и фатальностью течения. Впервые описано в 1872 г. американским врачом Дж. Гентингтоном [1]. Распространенность БГ в мире составляет в среднем 7–12 случаев на 100 тыс. населения [2, 3]. Дебют заболевания приходится обычно на 4–5-е десятилетие жизни (средний возраст начала БГ – от 35 до 44 лет [2]). Как правило, заболевание развивается на протяжении 15–20 лет, характеризуясь неуклонным прогрессированием моторных расстройств (прежде всего хореических гиперкинезов), психических и когнитивных нарушений вплоть до практически полной обездвиженности, кахексии и грубой деменции. В настоящее время какие-либо эффективные этиопатогенетические методы лечения БГ отсутствуют.

Картирование и последующее клонирование гена заболевания на коротком плече 4-й хромосомы (локус 4p16.3) явились важнейшим шагом к пониманию молекулярной биологии БГ и разработке его эталонной ДНК-диагностики [4–6]. БГ развивается при наличии динамической мутации – аномального увеличения («экспансии») тринуклеотидных цитозин-аденин-гуаниновых (CAG) повторов в первом экзоне гена *HTT* [6, 7]. Идентификация гена БГ позволила с молекулярных позиций объяснить разнообразные значимые клинико-генетические корреляции при БГ [5, 8–12]. Продуктом гена *HTT* является белок гентингтин с неизвестной функцией. Поскольку нуклеотидный триплет CAG кодирует аминокислоту глутамин, экспансия CAG-повторов приводит к удлинению и изменению конформации полиглутаминовых цепей в составе гентингтина, приобретающего новые, цитотоксические, функции [13, 14], что приводит к дегенерации и гибели нейронов и разрушению нейрональных связей. В настоящее время БГ относят к группе «полиглутаминовых» конформационных болезней мозга, связанных общностью мутаций и сходством основных молекулярных звеньев патогенеза [13, 15, 16], и рассматривают в качестве «модельного» заболевания при изучении молекуляр-

ных механизмов нейродегенерации, а также вопросов медико-генетического консультирования и прогностического тестирования в современной нейрогенетике [17].

Морфологическим субстратом БГ являются прогрессирующая обширная дегенерация нейронов подкорковых структур мозга, преимущественно неостриатума (шиповидные нейроны), а также церебральной коры (в основном IV, V и VI слоев) [18]. Нейродегенерация, дезинтеграция коры и подкорковых структур, грубый и необратимый дисбаланс нейромедиаторов – непосредственные причины развития как моторных проявлений БГ (хореические гиперкинезы, дистония, нарушения глотания, дизартрия, брадикинезия, ригидность, окуломоторные расстройства), так и деменции и психических нарушений. Несмотря на очевидную выраженность и характерность моторных проявлений БГ, именно психические и когнитивные расстройства являются главными инвалидизирующими факторами при данном заболевании, накладывая негативный отпечаток на качество жизни не только пациентов, но и членов их семей и лиц, ухаживающих за больными. Когнитивные расстройства при БГ носят характер прогрессирующей деменции «подкоркового типа» [19]. В отличие от кортикальной деменции альцгеймеровского типа у больных БГ нет выпадения высших корковых функций, относительно сохранна память (преимущественно страдает кратковременная, а не долговременная память), наибольшие трудности вызывает выполнение задач, требующих внимания и концентрации, возрастает время, необходимое для осуществления когнитивных нагрузок (брадифрения), наблюдаются прогрессирующие личностные, поведенческие и эмоционально-волевые нарушения [20, 21]. Термин «субкортикальная деменция» весьма условен [22], поскольку обычно морфологические изменения мозга при деменции затрагивают как подкорковые, так и корковые структуры [23], что особенно отчетливо прослеживается при БГ. Интересны психические и эмоционально-волевые проявления БГ. Еще Дж. Гентингтон отмечал, что у больных наблюдается «тенденция к безумию, иногда к такой форме безумия, которая ведет к суициду» [1]. Многообразие и нередкое сочетание нескольких психопатологических синдромов у одного пациента с БГ создает значительные трудности в их дифференциации, что крайне затрудняет подбор адекватной фармакотерапии. Поэтому весьма важно правильно классифицировать эти синдромы. По мнению A. Rosenblatt [24], ошибочно думать, что когнитивные и нейропсихиатрические расстройства при БГ являются «вторичными» по отношению к моторным проявлениям. Как показано многими авторами [25–27], легкие когнитивные и личностные нарушения (в частности, депрессия) могут наблюдаться у носителей мутантного гена БГ за много лет до дебюта моторных проявлений заболевания. Не подтвердилась и бытовавшая ранее точка зрения, что психиатрические синдромы (аффективные расстройства, в том числе депрессия, мании и биполярные нарушения, обсессивно-компульсивные расстройства, паранойя и т. д.) находятся у пациентов с БГ в «латентном» состоянии и манифестируют вследствие действия мутантного гена. Очевидно, что обширный церебральный нейродегенеративный процесс при БГ обусловливает уникальное сочетание психических нарушений, которые не укладываются в клиническую картину «чистой шизофрении» или «чистой депрессии» как отдельных нозологических форм. В связи с этим для подбора адекватных методов коррекции нейропсихиатрические синдромы при БГ целесообразно подразделять на три группы: 1) психические нарушения, соответствующие идиопатическим расстройствам, встречающимся в общей популяции; 2) синдромы, уникальные для БГ и других корково-подкорковых нейродегенеративных процессов; 3) неспецифические психические расстройства, встречающиеся у лиц без церебральной патологии в анамнезе [24].

1-я группа. ***Депрессии*** – характерное клиническое проявление БГ, встречаются более чем у 50% больных [28, 29]. Частота суицидов на фоне депрессии у больных БГ превышает таковую в популяции в 4–6 раз [30]; суициды отмечаются в 5–10% отягощенных по БГ семей [31]. У носителей мутантного гена БГ депрессия и субдепрессия могут наблюдаться задолго до дебюта БГ. Показано [32, 33], что депрессивный синдром при БГ ассоциирован со снижением метаболизма глюкозы в премоторной и орбитофронтальной коре (по данным позитронной эмиссионной томографии), что соответствует находкам у пациентов с депрессией без первичных нейродегенеративных нарушений [33]. Это делает БГ ценной моделью для изучения патогенеза идиопатических депрессий. Для медикаментозной коррекции депрессии у больных БГ могут использоваться практически все те же антидепрессанты (АДП), что и при идиопатических депрессиях: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина – СИОЗС, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина («двойного действия») – СИОЗСН, тетрациклические АДП. Однако подбор препаратов должен проводиться сугубо индивидуально, с учетом особенностей нейропсихиатрического синдрома при БГ. В частности, крайне осторожно следует назначать АДП-стимуляторы (флуоксетин) в связи с повышенной «суицидальной готовностью» пациентов с БГ. К сожалению, в литературе крайне недостаточно данных о применении АДП при БГ, каких-либо существенных исследований до настоящего времени не проводилось, поэтому зачастую препараты подбираются методом «проб и ошибок».

Мании и биполярные расстройства в «чистом виде» встречаются у 5–10% больных [34]. Они могут быть первым симптомом заболевания. Маниакальные проявления БГ – тяжкое испытание для родственников пациентов и ухаживающих за ними лиц. Основными проявлениями этих аффективных расстройств при БГ являются повышенный фон настроения, раздражительность (гневливость), импульсивность, повышенная активность, снижение потребности в сне, самоуверенность и сильно завышенная самооценка. Для большинства случаев маниакальных проявлений при БГ характерно отсутствие элементов классической клинической триады маний (повышенный фон настроения, параноидальный тип мышления, гиперактивность). Весьма типична быстрая смена разных модальностей биполярного синдрома (от мании к депрессии и обратно); нередко биполярные проявления у пациента существуют одновременно, что затрудняет оценку клинического синдрома и подбор адекватной терапии. Фармакологическая коррекция включает назначение препаратов вальпроевой кислоты и нейролептиков – «корректоров поведения» (сонапакс, неулептил). В то же время препараты лития неэффективны при БГ и плохо переносятся [24], что является лишним доказательством «симптоматичности» маниакального синдрома при БГ.

Первичные психозы – разнообразные «шизофреноподобные» проявления БГ, не позволяющие, однако, констатировать наличие у пациентов идиопатической шизофре-

нии, поскольку само это понятие до сих пор дискутируется, плохо очерчено и систематизировано. Бредовые идеи (бред ревности, наличия паразитарного заболевания, постепенного «разрушения тела» и др.) встречаются у 11% пациентов, галлюцинации – у 2–3% [29, 35, 36]. Шизофреноподобный синдром при БГ нередко включает и такие проявления, как паранойя, сверхценные идеи, раздражительность, агрессивность (вплоть до жестокости по отношению к близким), импульсивность, эротомания, хотя данные симптомы могут наблюдаться как при биполярных расстройствах, так и при синдроме нарушения управляющих функций. При многих первичных психотических расстройствах у пациентов с БГ эффективны нейролептики, хотя нередко бредовые идеи весьма трудно поддаются медикаментозной терапии. Наиболее популярны атипичные нейролептики (оланзапин, зипрасидон, кветиапин, рисперидон) благодаря их высокой эффективности, редкости побочных нейролептических явлений (по сравнению с традиционными нейролептиками) и положительному действию на хореические гиперкинезы.

Обсессивно-компульсивный синдром (ОКС) – характерное нейропсихиатрическое проявление БГ, встречается в 20–50% наблюдений (в зависимости от используемых диагностических шкал) [35, 37, 38]. Однако клинические симптомы ОКС – персеверации, навязчивые мысли и поступки, ритуалы, упрямство – являются также основой синдрома нарушения управляющих функций (executive dysfunction syndrome – EDS), что иллюстрирует всю сложность и уникальность нейропсихиатрических расстройств при БГ. В наших наблюдениях нередким проявлением ОКС при БГ было навязчивое мытье рук. ОКС у больных с БГ усугубляется когнитивным дефицитом. Коррекция ОКС при БГ включает применение СИОЗС и СИОЗСН, психотерапию, в том числе специальные дневные программы, а также помощь членов семьи с целью вытеснения навязчивых мыслей и поступков.

2-я группа. EDS – наиболее типичное нейропсихиатрическое проявление БГ, наблюдается практически у всех пациентов [24, 39, 40]. Ранее для его обозначения применялся термин «синдром лобной доли» [40, 41]. Учение об управляющих функциях мозга (executive functions – в зарубежной англоязычной литературе) развивается в последние десятилетия, в отечественной литературе оно нашло отражение в работах нейропсихологов А.Р. Лурия и Е.Д. Хомской [42, 43] применительно к функциям регуляции, программирования и контроля психических процессов префронтальных отделов лобной коры. Управляющие функции обеспечивают самосознание, планирование, самоконтроль, самооценку [44] и действуют на моторном, вербальном, когнитивном и эмоциональном уровнях. При БГ нарушение управляющих функций происходит на всех уровнях. Клиническим выражением EDS являются характерные для БГ апатия, безынициативность, аспонтанность, раздражительность, гневливость, агрессивность, расторможенность, обсессивность, импульсивное поведение, снижение навыков самообслуживания, эмоциональная уплощенность, персеверации. Многие из этих симптомов наблюдаются при идиопатических психопатологических синдромах – аффективных расстройствах, шизофрении, ОКС. Апатия у больных БГ – наиболее характерное проявление EDS, часто парадоксально сочетается с расторможенностью, доставляя больше неудобств родственникам пациента, чем самому больному. Повышенная раздражительность и разнообразные персеверации (моторные и вербальные) являются другими распространенными симптомами EDS. Коррекция EDS у больных БГ представляет сложную задачу [41] и включает в себя применение АДП, преимущественно СИОЗС и СИОЗСН, нейролептиков, в ряде случаев амфетаминов. Имеются сообщения о положительном действии производных амантадина в отношении персевераций, расторможенности и агрессивного поведения у таких пациентов [45]. Медикаментозная терапия наиболее эффективна в сочетании с психотерапией, дневными программами для пациентов.

3-я группа. Включает такие неспецифические синдромы, как ***делирий, сексуальные расстройства, деморализация, инсомнии***. Делириозный бред наблюдается чаще как осложнение интеркуррентных заболеваний и травм, сопутствующих БГ (крайняя степень кахексии, инфекции с высокой лихорадкой, церебральные травмы на фоне падений), и требует неотложных мероприятий. Деморализация (безволие) является естественной реакцией пациента, страдающего тяжелым, фатальным заболеванием, на свой диагноз, инвалидность и вынужденную смену образа жизни (уход с работы, отказ от привычных занятий и т. д.). Утрата волевого контроля, как и депрессия, может привести к суицидальным попыткам. Сексуальные расстройства чаще выражаются в виде гипосексуальности и аноргазмии, но возможна и неконтролируемая гиперсексуальность. Инсомния (расстройство сна) в виде трудностей засыпания, ранних пробуждений, инверсии сна очень часто сопутствует БГ. Коррекция инсомнии у больных БГ зачастую представляет непростую задачу. Бензодиазепины (кроме клоназепама), как правило, неэффективны [24], больший эффект дают АДП с седативным действием (миансерин) и нейролептики, снотворные из группы циклопирролонов (зопиклон). Эффективны дневные программы, дающие нагрузку в светлое время суток, что нередко позволяет пациентам преодолеть дневную дремоту и наладить ночной сон.

Выраженность нейропсихиатрических расстройств при БГ иногда достигает такой степени, что некоторые авторы выделяют, помимо типичной гиперкинетической, психическую форму заболевания, при которой психические нарушения резко превалируют над моторными [46]. Наиболее рельефно психические нарушения проявляются при ювенильной форме БГ (вариант Вестфаля), дебютирующей в возрасте до 20 лет и проявляющейся акинетико-ригидным синдромом с нерезко выраженными (или отсутствующими) гиперкинезами, нередко наблюдаются миоклонии и эпилептические припадки, грубейшие нарушения интеллекта и психики [2, 47]. Эта атипичная форма заболевания протекает наиболее злокачественно и быстро приводит к смерти; как правило, она встречается при многократном наследовании по мужской линии (эффекты антиципации и «отцовской передачи»). Ювенильная форма БГ – яркая иллюстрация зависимости выраженности клинических проявлений БГ от количественных характеристик мутации (экспансия тринуклеотидных CAG-повторов свыше 60 копий).

На протяжении 20 лет в нейрогенетическом отделении Научного центра неврологии РАМН (НЦН РАМН) наблюдаются свыше 400 семей, отягощенных по БГ. Нейропсихиатрические расстройства зарегистрированы практически в каждом случае манифестной БГ. Более чем 75% больных требовалась помощь психиатра или нейропсихолога. Суицидальные попытки зарегистрированы в 7% обследованных семей, что соответствует данным литературы [31]. У 9–10% больных

имелась шизофреноподобная симптоматика (паранойяльное мышление, сверхценные идеи, бред и конфабуляции). Наиболее частыми проявлениями EDS были апатия, расторможенность, вербальные персеверации, обсессивность, нередко проявлявшаяся развернутым ОКС. У четверти пациентов констатирован большой депрессивный синдром, субдепрессии с помощью специальных шкал (Гамильтона, Бека, Балашовой) выявлялись при осмотре почти у 50% пациентов.

В настоящее время идентификация специфических маркеров «предболезни» и ранней стадии болезни, а также маркеров прогрессирования нейродегенеративного процесса признается одной из ключевых задач современных нейронаук. Нами проведен комплексный клинико-инструментальный анализ особенностей неврологического, когнитивного и нейропсихологического профиля асимптомных носителей мутантного гена БГ [25]. На сегодняшний день в 109 отобранных семьях обследованы 116 больных и 125 их родственников из группы риска (возраст – от 18 до 56 лет, средний возраст – 35,5±17,6 года). У 48 клинически здоровых лиц из группы риска выявлено носительство гена БГ, таким образом, они имеют практически 100% вероятность развития заболевания на протяжении жизни. Этим пациентам проведено расширенное нейропсихологическое (батарея когнитивных и психологических шкал и тестов) и нейрофизиологическое (когнитивные вызванные потенциалы Р300 и уровень постоянного потенциала мозга – УПП) обследование для выявления маркеров «преклинической» стадии заболевания. У носителей гена БГ при психологическом тестировании обнаружено достоверное нарушение когнитивных функций – памяти, практического и абстрактного мышления, объема и концентрации внимания, личностные изменения, включавшие повышенную тревожность, негативизм, депрессивность, нередко расторможенность, асоциальное поведение. При исследовании когнитивных вызванных потенциалов Р300 у 75% носителей гена БГ выявлены снижение амплитуды и удлинение латентности пика Р300, подтверждающие ранние признаки когнитивной дисфункции. У 29 (80,6%) из 36 носителей гена БГ, как и у больных с развернутой стадией БГ, выявлено снижение УПП, свидетельствующее о ранней редукции уровня энергетического метаболизма мозга. Указанные изменения выявлялись примерно за 6–8 лет до предполагаемого дебюта БГ, вычисленного с помощью корреляционной кривой между числом CAG-повторов и возрастом дебюта БГ в обследованной ранее группе из 200 больных БГ. Таким образом, получены результаты, позволяющие сделать вывод о развитии тонких психопатологических изменений у носителей мутации задолго до манифестации развернутой картины БГ и существовании достаточно продолжительной стадии «предболезни», что подтверждается многочисленными данными литературы [26, 27, 48, 49]. В перспективе планируется использовать другие новейшие методы для выявления маркеров «предболезни» и дебюта патологического процесса. Так, нами начато исследование пациентов с манифестной БГ и асимптомных носителей мутантного гена БГ с помощью воксел-ориентированной морфометрии (ВОМ) – технологии нейровизуализации на основе математической модели, выстраиваемой по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), позволяющей количественно оценить минимальные изменения объема вещества мозга в любом его регионе [50], так как, по данным ряда авторов, обнаружение атрофии в области стриатума, особенно в хвостатом ядре, возможно за много лет до ожидаемой манифестации БГ [51] и эти изменения коррелируют с дебютом и прогрессированием заболевания, особенно степенью выраженности EDS [52]. При обследовании 12 больных БГ и 2 носителей мутации получены предварительные данные, демонстрирующие существование ряда ВОМ-характеристик, различных у носителей мутации и манифестных больных, что позволяет отслеживать течение заболевания.

При коррекции психопатологических нарушений у пациентов с манифестной БГ мы следуем стратегиям, описанным выше. Из нейролептиков применяются в основном тиаприд, галоперидол, все чаще используются атипичные нейролептики, особенно оланзапин (зипрекс, Eli Lilly, США), который также эффективно подавляет хореические гиперкинезы. Учитывая, что психопатологические проявления БГ усугубляются имеющимся когнитивным дефицитом, в схему лечения включаются препараты, способные воздействовать на когнитивные функции и по возможности приостанавливать прогрессирование деменции. Мы применяем акатинол мемантин (Merz, Германия) в суточной дозе 20 мг (по 10 мг 2 раза в сутки). Данный препарат является производным амантадина и как антагонист глутаматных NMDA-рецепторов оказывает антиэксайтотоксическое действие. Эксайтотоксичность имеет большое значение в развитии нейродегенерации и деменции при БГ, поэтому акатинол мемантин может быть полезен при БГ как нейропротективный агент [53, 54], что подтверждается данными последних исследований [55, 56]. Мы также рассматриваем акатинол мемантин в качестве потенциального средства превентивной нейропротекции для асимптомных носителей гена БГ из группы риска с целью отдаления клинической манифестации БГ [57]. Учитывая большое значение холинергической недостаточности (вследствие гибели холинергических интернейронов стриатума) в патогенезе нарушений когнитивных и психических функций при БГ [58], для коррекции холинергического дефицита мы применяем ривастигмин (экселон, Novartis Pharma, Швейцария) в форме трансдермальной терапевтической системы (пластырь 4,6 мг/24 ч и 9,5 мг/24 ч). Препарат удобно дозировать, он хорошо переносится больными. Таким образом, сочетание акатинола мемантина и экселона, являющееся классическим для лечения болезни Альцгеймера, применимо и в комплексной терапии когнитивных и психических расстройств при БГ. Мы также имеем положительный опыт стабилизации когнитивных функций у больных БГ семаксом (ИНПЦ «Пептоген») – 0,1% и 1% назальные капли [59]. Семакс – оригинальный отечественный препарат, разработанный в Институте молекулярной генетики РАН, являющийся аналогом фрагмента адренокортикотропного гормона (АКТГ4-10), полностью лишенный гормональной активности [http://www.semax.ru]. Препарат обладает ноотропными свойствами, влияет на процессы формирования памяти и обучения, оказывает неспецифическое нейропротективное действие.

Таким образом, мы попытались отразить всю сложность и многогранность психопатологических расстройств при БГ. Несомненно, любой, даже относительный успех коррекции этих нарушений при такой тяжелой и фатальной патологии имеет большое значение. Залогом квалифицированной психоневрологической помощи этой категории пациентов является постоянное взаимодействие неврологов, психиатров, психологов, социальных работников на всех этапах лечения и наблюдения больных. Весьма важна также всесторонняя поддержка пациента членами семьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Huntington G. On chorea. Med Surg Rep (Philadelphia) 1872;26:317—21.
2. Bates G., Harper P., Jones L. Huntington's Disease. New York: Oxford University Press, 2002;558.
3. Folstein S.E. Huntington's disease: a disorder of families. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1989;251.
4. Gusella J.F., Wexler N.S., Conneally P.M. et al. A polymorphic DNA marker genetically linked to HD. Nature 1983;306:234—8.
5. Wexler N.S., Lorimer J., Porter J. et al. Venezuelan kindreds reveal that genetic and environmental factors modulate Huntington's disease age of onset. Proc Natl Acad Sci USA 2004;101:3498—503.
6. The 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;72:971–83.
7. Илларионшкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. и др. Анализ экспансии тринуклеотидных повторов как нового механизма мутации при хорее Гентингтона: теоретические и прикладные аспекты. Генетика 1996;32:103–9.
8. Warby S.C., Montpetit A., Hayden A.R. et al. CAG expansion in the Huntington disease gene is associated with a specific and targetable predisposing haplogroup. Am J Hum Genet 2009;84:351–66.
9. Andrew S.E., Goldberg Y.P., Kremer B. et al. The relationship between trinucleotide (CAG) repeat length and clinical features of Huntington's disease. Nature Genet 1993;4:398—403.
10. Langbehn D.R., Hayden M.R., Paulsen J.S. CAG-repeat length and the age of onset in Huntington disease (HD): a review and validation study of statistical approaches. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2010;153B:397–408.
11. Aziz N.A., Jurgens C.K., Landwehrmeyer G.B. Normal and mutant HTT interact to affect clinical severity and progression in Huntington disease. Neurology 2009;73:1280–5.
12. Illarioshkin S.N., Igarashi S., Onodera O. et al. Trinucleotide repeat length and rate of progression in Huntington's disease. Ann Neurol 1994;36:630—5.
13. Ross C.A. When more is less: pathogenesis of glutamine repeat neurodegenerative diseases. Neuron 1995;15:493—6.
14. Ross C.A., Tabrizi S.J. Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. Lancet Neurol 2011;10:83–98.
15. Paulson H.L. Protein fate in neurodegenerative proteinopathies: polyglutamine diseases join the (mis)fold. Am J Hum Genet 1999;64:339–45.
16. Илларионшкин С.Н. Конформационные болезни мозга. М.: Янус-К, 2003;248 с.
17. Клюшников С.А., Иванова-Смоленская И.А., Никольская Н.Н. и др. Этические проблемы медико-генетического консультирования (на примере хореи Гентингтона). РМЖ 2000;2:32—6.
18. Cowan C.M., Raymond L.A. Selective neuronal degeneration in Huntington's disease. Curr Top Dev Biol 2006;75:25–71.
19. Albert M.L. Subcortical dementia. In: Alzheimer's disease: senile dementia and related disorders. New York: Raven Press, 1978;7:173–80.
20. Brandt J., Folstein S.E., Folstein M.F. Differential cognitive impairment in Alzheimer's disease and Huntington's disease. Ann Neurol 1988;23:555–61.
21. Burns A., Folstein S.E., Brandt J. et al. Clinical assessment of irritability, aggression, and apathy in Huntington and Alzheimer disease. J Nerv Ment Dis 1990;178:20–6.
22. Яхно Н.Н. Актуальные вопросы нейрогериатрии. В кн.: Достижения в нейрогериатрии. Под ред. Н.Н. Яхно, И.В. Дамулина. М.: Изд-во ММА, 1995;9–29.
23. Arango-Lasprilla J.C., Rogers H., Lengenfelder J. et al. Cortical and subcortical diseases: do true neuropsychological differences exist? Arch Clin Neuropsychol 2006;21:29–40.
24. Rosenblatt A. Neuropsychiatry of Huntington's disease. Dialogues Clin Neurosci 2007;9:191–7.
25. Клюшников С.А. Диагностика хореи Гентингтона на доклинической стадии и при атипичных вариантах заболевания (клинические и молекулярно-генетические сопоставления). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1998;28 с.
26. Brandt J., Shpritz B., Codori A.M. et al. Neuropsychological manifestations of the genetic mutation for Huntington's disease in presymptomatic individuals. J Int Neuropsychol Soc 2002;8:918–24.
27. Duff K., Paulsen J.S., Mills J. et al. Mild cognitive impairment in prediagnosed Huntington disease. Neurology 2010;75(6):500–7.
28. Shiwach R. Psychopathology in Huntington's disease in patients. Acta Psychiatr Scand 1994;90:241–6.
29. Paulsen J.S., Ready R.E., Hamilton J.M. et al. Neuropsychiatric aspects of Huntington's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;71:310–4.
30. Shoenfield M., Myers R.H., Cupples R.A. et al. Increased rate of suicide among patients with Huntington's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1984;47:1283–7.
31. Lipe H., Schultz A., Bird T.D. Risk factors for suicide in Huntingtons disease: a retrospective case controlled study. Am J Med Genet 1993;48:231–3.
32. Mayberg H.S., Starkstein S.E., Peyser C.E. et al. Paralimbic frontal lobe hypometabolism in depression associated with Huntington's disease. Neurology 1992;42:1791–7.
33. Baxter L.R., Mazziotta J.C., Pahl J.J. et al. Psychiatric, genetic, and positron emission tomographic evaluation of persons at risk for Huntington's disease. Arch Gen Psychiatry 1992;49:148–52.
34. Mendez M.F. Huntington's disease: update and review of neuropsychiatric aspects. Int J Psychiatry Med 1994;24:189–208.
35. Craufurd D., Thompson J.C., Snowden J.S. Behavioral changes in Huntington's disease. Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol 2001;14:219–26.
36. Cummings J.L., Mega M., Gray K. et al. The neuropsychiatric inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. Neurology 1994;44:2308–14.
37. Marder K., Zhao H., Myers R. et al. Rate of functional decline in Huntington's disease. Huntington Study Group. Neurology 2000;54:452–8; correction, 54:1712.
38. Anderson K., Louis E.D., Stern Y. et al. Cognitive correlates of obsessive and compulsive symptoms in Huntington's disease. Am J Psychiatry 2001;158:799–801.
39. Cummings J.L., Benson D.F. Psychological dysfunction accompanying subcortical dementias. Annu Rev Med 1988;39:53–61.
40. Lyketsos C.G., Rosenblatt A., Rabins P.V. Forgotten frontal lobe syndrome or "executive dysfunction syndrome". Psychosomatics 2004;45:247–55.
41. Rosenblatt A., Anderson K., Goumeniouk A.D. et al. Clinical management of aggression and frontal syndromes in Huntington's disease. In: Mental and behavioral dysfunction in movement disorders. Totowa, NJ: Humana, 2002:427–41.
42. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. 2-е изд. М., 1969;504 с.
43. Хомская Е.Д. Нейропсихология. 4-е изд. СПб.: Питер, 2005;496 с.
44. Pennington B.F., Ozonoff S. Executive functions and developmental psychopathology. J Child Psychol Psychiatry 1996;37(1):51–87.
45. Drayton S.J., Davies K., Steinberg M. et al. Amantadine for executive dysfunction syndrome in patients with dementia. Psychosomatics 2004;45:205–9.
46. Rosenblatt A., Leroi I. Neuropsychiatry of Huntington's disease and other basal ganglia disorders. Psychosomatics 2000;41:24–30.
47. Biglan K., Shoulson I. Juvenile-onset Huntington disease: a matter of perspective. Arch Neurol 2007;64(6):783–4.
48. Tabrizi S.J., Langbehn D.R., Leavitt B.R. et al. Biological and clinical manifestations of Huntington's disease in the longitudinal TRACK-HD study: cross-sectional analysis of baseline data. Lancet Neurol 2009;8:791–801.
49. Rupp J., Blekher T., Jackson J. et al. Progression in prediagnostic Huntington disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010;81:379–84.
50. Whitwell J.L., Josephs K.A. Voxel-based

morphometry and its application to movement disorders. Parkinsonism Relat Dis 2007;13(Suppl. 3):S406–16.
51. Kassubek J., Juengling F., Ecker D., Landwehrmeyer B. Thalamic atrophy in Huntington's disease co-varies with cognitive performance: a morphometric MRI analysis. Cerebral Cortex 2005;15:846–53.
52. Peinemann A., Schuller S., Pohl C. et al. Executive dysfunction in early stages of Huntington's disease is associated with striatal and insular atrophy: a neuropsychological and voxel-based morphometric study. J Neurol Sci 2005;239:11–9.
53. Lee S.T., Chu K., Park J. et al. Memantine reduces striatal cell death with decreasing calpain level in 3-nitropropionic model of Huntington's disease. Brain Res 2006;1118(1):199–207.
54. Anitha M., Nandhu M.S., Anju T.R. Targeting glutamate mediated excitotoxicity in Huntington's disease: neural progenitors and partial glutamate antagonist — memantine. Med Hypotheses 2011;76(1):138–40.
55. Ondo W.G., Mejia N.I., Hunter C.B. A pilot study of the clinical efficacy and safety of memantine for Huntington's disease. Parkinsonism Relat Dis 2007;13(7):453–4.
56. Hjermind L.E., Law I., Jonch A. et al. Huntington's disease: effect of memantine on FDG-PET brain metabolism? J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2011;23(2):206–10.
57. Илларионшкин С.Н., Клюшников С.А., Брылев Л.В. и др. Превентивная нейропротекция при нейродегенеративных заболеваниях: использование антагонистов глутаматных рецепторов (обзор литературы и собственный опыт). Неврол журн 2006;5:47—54.
58. Pisani A., Bernardi G., Ding J. et al. Re-emergence of striatal cholinergic interneurons in movement disorders. Trends Neurosci 2007;30(10):545–53.
59. Никольская Н.Н., Федин П.А., Иванова-Смоленская И.А. и др. Клинико-нейрофизиологическая оценка эффективности семакса при лечении хореи Гентингтона. В сб.: V Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тез. докл. М., 1998:336.

М.М. Одинак, А.Ю. Емелин, В.Ю. Лобзин, С.В. Воробьев, В.Н. Киселев

Кафедра нервных болезней ФГВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург

Современные возможности нейровизуализации в дифференциальной диагностике когнитивных нарушений

Приведены результаты собственных исследований и обобщенные данные литературы о значении методов нейровизуализации в диагностике когнитивных нарушений различного генеза. Особое внимание уделено важности применения современных диагностических методов функциональной нейровизуализации как при ранних, так и при клинически развернутых формах деменций: при болезни Альцгеймера, сосудистой деменции и смешанной патологии.

Ключевые слова: *когнитивные нарушения, болезнь Альцгеймера, нейровизуализация, трактография, морфометрия.*
Контакты*: Андрей Юрьевич Емелин* ***emelinand@rambler.ru***

Current capacities for neuroimaging in the differential diagnosis of cognitive impairments

M.M. Odinak, A.Yu. Emelin, V.Yu. Lobzin, S.V. Vorobyev, V.N. Kiselev
Department of Nervous System Disease, S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg

The authors give the results of their investigations of and the generalized data available in the literature on the significance of neuroimaging techniques in the diagnosis of cognitive impairment of different origins. Special attention is given to the importance of applying current diagnostic methods for functional neuroimaging both in early and advanced dementias: in Alzheimer's disease, vascular dementia, and mixed pathology.

Key words: *cognitive impairment, Alzheimer's disease, neuroimaging, tractography, morphometry.*
Contact*: Andrei Yuryevich Emelin* ***emelinand@rambler.ru***

В современной неврологии проблема диагностики и лечения когнитивных нарушений занимает одно из ведущих мест. Распространенность деменции у лиц пожилого возраста в Европе составляет в среднем 6,4%. По данным крупного демографического исследования [14], сегодня в мире насчитывается 24,3 млн пациентов с деменцией, ежегодно регистрируется 4–6 млн новых случаев. Даже эти серьезные цифры, по-видимому, полностью не отражают реальную заболеваемость, так как не учитываются лица с недементными когнитивными нарушениями, которые требуют не меньшего внимания в повседневной клинической практике.

Среди основных причин важного социально-экономического значения проблемы когнитивных нарушений можно выделить: 1) высокую смертность; 2) существенные экономические затраты как общества, так и индивидуума в связи с заболеванием; 3) гипердиагностику цереброваскулярной патологии как основной причины когнитивных нарушений и в то же время гиподиагностику (позднюю диагностику) когнитивных нарушений при актуальной сосудистой патологии головного мозга; 4) недостаточную чувствительность и специфичность прижизненных дифференциально-диагностических маркеров когнитивных нарушений; 5) позднее начало тера-