

необходимо учитывать при разработке профилактики детской заболеваемости, инвалидности и смертности.

Работа выполнена при частичном финансировании РФФИ (12-04-00122, 14-04-00525, 14-04-10075).

Литература

1. Бессонова Л.А. Популяционная генетика наследственных болезней среди детского населения Республик Башкортостан, Чувашия и Удмуртия / Л.А. Бессонова, Г.И. Ельчинова, Р.А. Зинченко // Генетика. – 2012. – Т. 48, №5. – С. 644-654.
2. Bessonova L.A. Population genetics of hereditary diseases among the children's population of the Republic of Bashkortostan, Udmurtia and Chuvashia / L.A. Bessonova, G.I. Elchinova, R.A. Zinchenko // Genetica. – 2012. – V. 48, №5. – P. 644-654.
3. Генетическая структура и наследственные болезни Чувашской популяции / Под. ред. акад. РАН Е.К. Гинтера, проф. Р.А. Зинченко. – Чебоксары: издательский дом «Пегас», 2006. – 232 с.
4. Genetic structure and hereditary diseases in the Chuvash population / Ed. E.K. Ginter and R.A. Zinchenko. – Cheboksary: Pegas, 2006. – 232 p.
5. Наследственные болезни среди чувашей Республики Чувашия / А.Г. Кириллов, С.П. Зинченко, А.В. Аbruкова и [др.] // Медицинская генетика. – 2007. – Т.6, №1. – С. 19-27.
6. Hereditary diseases among Chuvashs in the Chuvash Republic / A.G. Kirillov, S.P. Zinchenko, A.V. Abruкова [et al.] // Med. Genet. – 2007. – V.6, №1. – P. 19-27.
7. Наследственные болезни в популяциях человека / Под. ред. акад. РАН Е.К. Гинтера. – М.: Медицина, 2002. – 303 с.
8. Hereditary diseases in human populations / Ed. E.K. Ginter. – M.: Meditsina, 2002. – 303p.
9. Ньюсбаум Р.Л. Медицинская генетика / Р.Л. Ньюсбаум, Р.Р. Мак-Иннес, Х.Ф. Виллард; отв. ред. Н.П. Бочков. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2010. – 445 с.
10. Nussbaum R.L. Genetics in medicine / R.L. Nussbaum, R.R. McInnes, F.W. Huntington / Ed. N.P. Bochkov. – M.: GEOTAR – media, 2010. – 445 p.
11. Эпидемиология наследственных болезней среди детского населения 12 районов Ростовской области. Отягощенность наследственными болезнями и генетическая структура популяции / Р.А. Зинченко, Г.И. Ельчинова, Н.В. Ветрова [и др.] // Медицинская генетика. – 2013. – Т.12, №5. – С. 21-28.
12. Genetic epidemiology of hereditary diseases among the children's population in the twelve districts of the Rostov region. The load of hereditary diseases and genetic structure of populations / R.A. Zinchenko, G.I. Elchinova, N.V. Vetrova [et al.] // Med. Genet. – 2013. – V.12, №5. – P. 21-28.
13. Canadian Congenital Anomalies Surveillance Network. Directory of Surveillance Systems. British Columbia: Health Status Registry (HSR) (<http://www.phac-aspc.gc.ca/ccasn-rscac/dss/bc-eng.php>, Дата обращения: 2014).
14. Passarge E. Color Atlas of Genetics / E. Passarge. – New York: George Thieme Verlag Stuttgart. 3rd editions, 2007. – 486 p.
15. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM> Online Mendelian Inheritance in Man (дата обращения: 2014).

УДК 616.832.522

Т.К. Давыдова, Ф.А. Платонов, Т.Е. Попова

ОПЫТ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ СПИНАЛЬНО-БУЛЬБАРНОЙ АМИОТРОФИИ КЕННЕДИ И СЕМЕЙНОЙ ФОРМЫ БОЛЕЗНИ ДВИГАТЕЛЬНОГО НЕВРОНА В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

В результате клинико-эпидемиологических и генетических исследований болезней двигательного нейрона (БДН) в Якутии, по данным регистра неврологического отделения РБ №2-Центра экстренной медицинской помощи, за период 1989-2013 гг. были выявлены 1 семейный случай БДН и 3 пациентов со спинально-бульбарной амиотрофией Кеннеди. Дифференциальная диагностика этих заболеваний была весьма сложной на клиническом этапе постановки диагноза, так как во всех случаях было выявлено изолированное поражение периферического мотонейрона, характерное для обоих заболеваний.

Ключевые слова: болезни двигательного нейрона, боковой амиотрофический склероз, прогрессирующая мышечная атрофия, спинально-бульбарная амиотрофия Кеннеди.

As a result of clinical and epidemiological and genetic studies of the motor neuron disease (MND) in Yakutia, according to the register of the neurological department of the Republican Hospital №2 for the period 1989-2013 years it was identified 1 family event MND and 3 patients with Kennedy spinal-bulbar amyotrophy. The complexity of the differential diagnosis between these diseases has been very difficult on the clinical stage of diagnosis, because in all cases isolated lesion of peripheral motoneuron characteristic for both diseases was found.

Keywords: motor neuron disease (MND), amyotrophic lateral sclerosis (ALS), progressive muscular atrophy (PMA), spinal-bulbar amyotrophy of Kennedy.

Введение. Спинально-бульбарная амиотрофия Кеннеди – это основное заболевание, с которым необходимо дифференцировать болезни двигательного нейрона (БДН). Учитывая вопросы биоэтики при диагностике БДН,

установленный диагноз спинально-бульбарной амиотрофии для больного становится относительно благоприятным, нежели установка диагноза боковой амиотрофический склероз (БАС).

Спинально-бульбарная амиотрофия Кеннеди, или болезнь Кеннеди (MIM 313200), – это редкое нейродегенеративное заболевание с X-сцепленным рецессивным типом наследования, проявляющееся у мужчин в относительно позднем возрасте, обычно после 40 лет. Болезнь впервые была описана Кеннеди с соавторами в 1968 г. Клиническая картина болезни представлена симптомами поражения периферического двигательного

нейрона и проявляется слабостью и атрофией мышц в проксимальных и дистальных отделах конечностей с фасцикулярными подергиваниями и бульбарными нарушениями. Помимо перечисленных симптомов, для данного заболевания характерны эндокринные нарушения, такие как гинекомастия, бесплодие, тестикулярная атрофия. Несмотря на позднее начало заболевания, болезнь характеризуется медленно прогрессирующим течением с весьма высокой продолжительностью жизни [12]. Частота заболевания составляет 1 случай на 40 000 мужчин [13]. Болезнь Кеннеди обусловлена повреждением андрогенного рецеп-

ДАВЫДОВА Татьяна Кимовна – к.м.н., ст. ординатор неврологич. отд. РБ №2-ЦЭМП, davtk@ Rambler.ru; **ПЛАТОНОВ Федор Алексеевич** – д.м.н., директор Института здоровья СВФУ им. М.К. Аммосова, platonovfa@ Rambler.ru; **ПОПОВА Татьяна Егоровна** – к.м.н., доцент Института постдипломного образования Красноярского гос. федерального ун-та им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

тора (AR), расположенного в локусе Хр11.2-12 [6]. Мутация заключается в экспансии tandemных CAG-повторов в 1-м экзоне гена AR. В норме число копий CAG составляет 10-36, тогда как больные амиотрофией Кеннеди имеют увеличенное число tandemных повторов – от 38 до 72. [11]. Учитывая дебют болезни Кеннеди в позднем возрасте и избирательное поражение периферического двигательного нейрона, данное заболевание весьма сложно своевременно диагностировать, основываясь только на клинических симптомах, так как проведение молекулярной диагностики заболевания возможно в медицинских учреждениях, имеющих молекулярно-генетическую лабораторию.

При дифференциальном диагнозе спинально-бульбарной амиотрофии Кеннеди и БАС нужно учитывать в клинической картине заболеваний наличие или отсутствие симптомов поражения центрального мотонейрона, поражение периферического мотонейрона, отсутствие зависимости заболевания от пола пациента, характерной для БАС, прогрессивности течения болезни (быстрое при БАС и медленное при болезни Кеннеди), а также редко встречающуюся наследственную отягощенность при БАС. В отличие от БАС наличие в клинической картине симптомов избирательного поражения только периферического мотонейрона, мужского пола и эндокринных нарушений, таких как бесплодие, гинекомастия, тестикулярная атрофия, позволяют заподозрить спинально-бульбарную амиотрофию Кеннеди, даже при отсутствии семейного анамнеза, хотя особенные трудности можно встретить в случае, если у больного имеется «ложноотрицательный» семейный анамнез или когда у больного нет связи с родственниками в обоих случаях. В постановке диагноза болезни Кеннеди может также помочь относительно медленное прогрессирование заболевания в отличие от БАС.

К болезням двигательного нейрона относятся тяжелые нейродегенеративные заболевания с неизвестной этиологией и неуточненным патогенезом, для которых характерны избирательное поражение центральных и периферических мотонейронов и прогрессирующее течение, неизменно приводящее к летальному исходу. Согласно Международной классификации болезней – X пересмотра (МКБ-X, 2003) группу БДН представляют: семейная болезнь двигательного нейрона, боковой амиотрофический склероз, первичный боковой склероз (ПБС), прогрессиру-

ющий бульбарный паралич (ПБП) и прогрессирующая мышечная атрофия (ПМА). В основе этой классификации лежит представление о единстве патогенеза поражения бульбарных, спинальных центральных и периферических мотонейронов, а ПБС, ПБП и ПМА рассматриваются как изолированное поражение центрального или периферического мотонейрона. Самым распространенным из этой группы в мире является боковой амиотрофический склероз, доля которого составляет 80% от всех других заболеваний, ПМА – 9%, ПБП – 8, а ПБС – 2% [5].

В клинической практике из-за отсутствия специфического теста и множества заболеваний, которые сопровождаются синдромом БАС, диагностика БДН для врачей неврологов является весьма сложной задачей. Диагноз БАС в настоящее время является в основном клиническим, так как отсутствует специфический маркер, а данные лабораторного и инструментального обследования лишь дополняют клинические способы оценки двигательных нарушений, что нередко создает сложности при постановке диагноза, особенно на ранних этапах заболевания. В пользу БАС уже на ранних этапах патологического процесса могут свидетельствовать нарушения функции внешнего дыхания, дизартрия и дисфагия, которые не могут быть объяснены другими причинами.

5-10% всех больных БАС составляют семейные случаи [7, 9]. О моногенном наследовании заболевания среди родственников свидетельствует семейный положительный анамнез. Семейный случай БАС может передаваться как по аутосомно-доминантному, по аутосомно-рецессивному, так и по Х-сцепленному типу наследования. Х-сцепленный доминантный БДН был обнаружен в одной большой американской родословной [15]. Различные типы наследования БДН говорят о его генетической гетерогенности. К настоящему времени идентифицировано не менее 12 хромосомных локусов, ассоциированных с развитием аутосомно-доминантных, аутосомно-рецессивных либо Х-сцепленных форм БАС, а также некоторых БАС-подобных синдромов. Для половины из этих форм установлены гены и их белковые продукты [3]. Семейные случаи БАС в соответствии с особенностями клинической картины и течения болезни принято подразделять на две самостоятельные подгруппы: 1) «классический» БАС с поздним началом, наследуется по аутосомно-доминантному типу и связан

с 9 самостоятельными хромосомными локусами; 2) «ювенильный» БАС с манифестацией симптомов в юношеском возрасте. Для ювенильного БАС характерны начало болезни чаще всего на 2-м десятилетии жизни, вариабельное соотношение выраженности поражения центрального и периферического мотонейронов, а также весьма медленное прогрессирование, в некоторых случаях даже не влияющее на естественную продолжительность жизни [14]. Ювенильный БАС может наследоваться по аутосомно-доминантному и аутосомно-рецессивному типам.

Клинические проявления и морфологические изменения при спорадических и семейных формах в основном имеют сходную картину, однако в целом для семейных форм заболевания в клинической картине характерен несколько более ранний дебют симптомов [1].

Приблизительно у 20% больных с семейными формами БАС заболевание обусловлено мутациями гена, расположенного на хромосоме 21q 21 и кодирующего цитозольный фермент Cu/Zn супероксиддисмутазу (SOD1) [2]. Данный локус и соответствующая ему форма БАС получили обозначение ALS1. По мнению P.M. Andersen [1], гиподиагностика семейного БАС может искусственно занижаться из-за низкой пенетрантности гена SOD1 по причине недостаточности собранного семейного анамнеза или «ложноотрицательного» семейного анамнеза в случае утери контактов между разными ветвями одной семьи, нежелания членов семьи признавать наследственный характер заболевания, смерти представителей семьи, являвшихся носителями гена БАС, гиподиагностики БАС в более раннем возрасте, в более ранних поколениях, наличия незаконнорожденных детей в семьях.

Отмечена вариабельность форм заболевания внутри семей. Крайне редко у пациентов внутри одной семьи описывают одну и ту же форму БАС. Возможно развитие прогрессирующей мышечной атрофии, классического БАС, прогрессирующего бульбарного паралича и даже первичного бокового склероза в рамках одной семьи [10]. Согласно данным некоторых исследований, внутрисемейная вариабельность БАС даже превосходит межсемейную [8].

Следующим заболеванием из группы БДН, с которым приходится встречаться в практической деятельности врача, является прогрессирующая мышечная атрофия. Впервые семейный

случай ПМА описал в 1850 г. F.Aran, давший название этому заболеванию. В описанном случае пациент, его родная сестра и два дяди по линии матери умерли от заболевания, которое характеризовалось атрофией, парезом мышц верхних и нижних конечностей. Приблизительно в это же время A. Duchenne описал подобный синдром, который сопровождался прогрессирующей мышечной слабостью. Позднее J.M.Charcot назвал ПМА именами обоих исследователей – болезнью Дюшенна-Арана [11]. В 1880 г. W.Oster описал прогрессирующую мышечную атрофию у 13 пациентов в двух поколениях одной семьи [1]. Отсутствие в клинической картине ПМА эндокринных нарушений, быстрое прогрессирование заболевания, отсутствие наследственного фактора позволяют предположить возможную ПМА. Но решающая роль принадлежит прямой ДНК-диагностике, которая в случае спинально-бульбарной амиотрофии Кеннеди обнаруживает увеличение тринуклеотидных CAG – повторов в гене андрогенного рецептора AR.

Материалы и методы исследования. С 2006 г. все больные с БДН вносятся в регистр неврологического отделения РБ №2-ЦЭМП с анкетированием и заполнением нейрогенетической карты с последующей молекулярно-генетической диагностикой для исключения болезни Кеннеди. Молекулярно-генетическое исследование проводится в молекулярно-генетической лаборатории Медико-генетической консультации (МГК) РБ №1-Национального центра медицины. За период 1989-2013 гг. в регистр внесено 130 больных с БДН.

Результаты и обсуждение. В результате клинико-эпидемиологического исследования, по данным регистра неврологического отделения РБ №2, выявлено 113, или 86,9% пациентов с БАС, 13 пациентов с ПМА (10%), 5 с ПБС (3,8), 2 пациента с ПБП (1,5%). Выявлен 1 семейный случай БДН и 3 случая спинально-бульбарной амиотрофии Кеннеди. По данным МГК РБ №1-НЦМ, под наблюдением у нейрогенетика состоят три неродственных якутских семьи, в которых выявлено 7 больных с болезнью Кеннеди [4].

При заполнении нейрогенетической карты в исследуемом нами случае семейного БДН у троих из шести детей (пробанд и две его старшие сестры) был установлен аутосомно-доминантный тип наследования от больного отца. Всем пациентам в неврологическом отделении РБ №2 клинически был

установлен диагноз БДН, кроме отца, который умер в возрасте 52 лет и к моменту обращения сына в медицинское учреждение его не было в живых. Из рассказов родных, он в течение 2 лет был прикован к постели, так как не мог ходить из-за слабости в ногах, плохо глотал, страдал обильным слюнотечением, речь была невнятной, в конце жизни он утратил речь. В молодости перенес туберкулез легких. О других родственниках со стороны отца и матери сведения отсутствуют. В семье считали, что отец умер от рака легких, так как перед смертью у него была выраженная одышка: спал в полусидячем положении, не мог отхаркивать и сплевывать мокроту.

В клинической картине семейного БДН у всех больных обращает на себя внимание изолированное поражение периферического мотонейрона, которое проявлялось арефлексией, атонией и бульбарными нарушениями без чувствительных и тазовых расстройств, а также ранний дебют заболевания с медленным прогрессированием заболевания. В описываемом клиническом случае у пробанда первые симптомы заболевания появились в возрасте 32 лет, когда он заметил похудание рук, дрожание в них, подергивание мышц туловища. Бульбарные нарушения присоединились только через 10 лет. В общей сложности длительность заболевания составила 14 лет. У старшей из двух сестер дебют заболевания проявился в 40 лет, когда она стала жаловаться на слабость в ногах: испытывала затруднения при подъеме на лестницу и в автобус. Постепенно присоединилась слабость в руках, появились атрофии рук, ног, фасцикулярные подергивания и бульбарные нарушения. В течение последних 2 лет жизни она была прикована к постели, не могла самостоятельно передвигаться, переворачиваться в постели, не могла есть из-за нарушения глотания. Умерла в возрасте 48 лет. Продолжительность заболевания составила 8 лет. Младшая из сестер, 1950 г.р., постоянно проживает в одной из рес-

публик СНГ и периодически приезжает к родственникам в Якутию. Она заболела в возрасте 50 лет. Заболевание началось так же, как у старшей сестры, со слабости в ногах, стала медленно передвигаться, с трудом подниматься по лестнице, не могла удерживать в руках ложку, чашку и другие предметы. Появились атрофии рук и ног, смазанность речи. В настоящее время клиническая картина заболевания у этой пациентки проявляется вялым глубоким проксимальным тетрапарезом, дистальной тетраплегией и умеренными бульбарными нарушениями, без тазовых и чувствительных расстройств. Передвигается на коляске с сопровождающими. Длительность ее заболевания составляет на сегодняшний день 14 лет. Все члены описываемой семьи принадлежат к якутской этнической группе и являются уроженцами Хангаласского района, который относится к Центральной зоне Якутии.

На рис. 1 видно, что заболевание передается по аутосомно-доминантному типу наследования от больного отца. Из шести взрослых детей больны трое: две сестры и младший сын. Трое старших детей умерли в детском возрасте – от нескольких месяцев до 1,5 лет. Характерными для этого семейного случая являются относительно ранний дебют заболевания, отсутствие симптомов поражения центрального мотонейрона и относительно длительное течение заболевания с медленным прогрессированием, что не характерно для БАС. Эти симптомы позволяют предположить у больных членов этой семьи редко встречающееся заболевание из группы БДН – прогрессирующую мышечную атрофию (ПМА), или болезнь Дюшенна-Арана.

В нашей практике в Якутии впервые клинический диагноз спинально-бульбарной амиотрофии Кеннеди был установлен в 2004 г. у мужчины, который наблюдался с диагнозом БАС в течение 2 лет в неврологическом отделении РБ №2-ЦЭМП (рис.2). Диагноз спинально-бульбарной амиотрофии

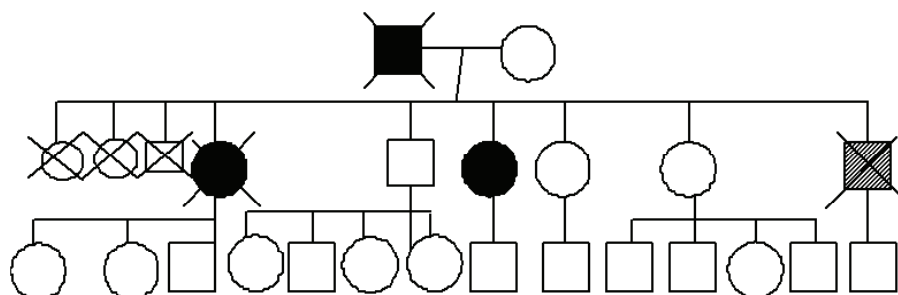


Рис.1. Родословная больного Ф. 1961 г.р. с семейным БДН



Рис.2. Больной В. 72 лет с прогрессирующей мышечной атрофией

Кеннеди был установлен после внедрения в клиническую практику молекулярно-генетической диагностики в РБ №1-НЦМ.

Всего среди больных, направленных из разных районов республики в неврологическое отделение РБ №2 – ЦЭМП с подозрением на БДН, с 2004 г. по данным регистра выявлено 3 случая спинально-бульбарной амиотрофии Кеннеди. Всем больным была проведена прямая ДНК-диагностика, в результате которой выявлена экспансия тринуклеотидных tandemных CAG-повторов гена AR. Дебют заболевания наблюдался в 44-56 лет, с развития общей мышечной утомляемости при обычных физических нагрузках. Спустя 5-6 лет присоединялись парез мимической мускулатуры с фасцикуляциями мышц лица и бульбарные нарушения в виде поперхивания, дизартрии, атрофии и фибрилляций языка, вялый тетрапарез с низкими рефлексами. Из эндокринных нарушений у двоих больных наблюдаются гинекомастия, бесплодие, у одного больного – раннее угасание репродуктивной функции.

На рис. 3 фото больного с X-сцепленной бульбо-спинальной амиотрофией. Видны гипотрофии мышц плечевого пояса, признаки гинекомастии и язык с признаками атрофии.

На рис. 4 представлена прямая ДНК-диагностика спинально-бульбарной амиотрофии Кеннеди. Электрофореграмма на 8%-ном полиакриламидном геле: дорожка 6 – маркер рис 19/ MspI, дорожки 3,4 – больные спинально-бульбарной амиотрофией Кеннеди, дорожка 2 – гетерозиготная носительница мутации (родственница), дорожки 1, 5 – здоровые. Длинной стрелкой указан мутантный аллель (экспансия CAG – повторов гена андрогенного рецептора), короткой – нормальный аллель.

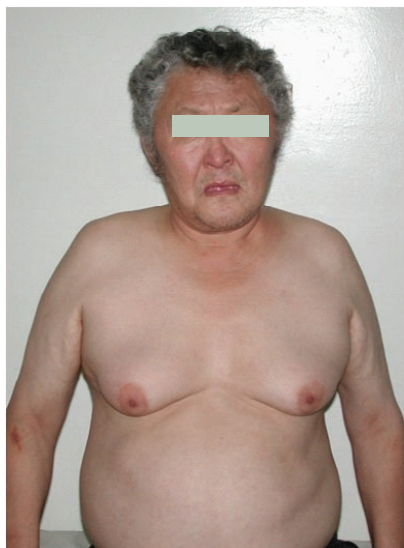


Рис.3. Больной с бульбо-спинальной амиотрофией Кеннеди

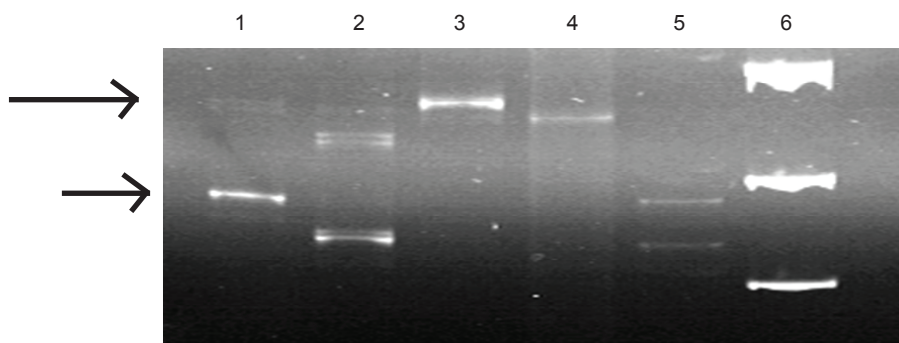


Рис.4. Электрофореграмма больного с болезнью Кеннеди. Прямая ДНК-диагностика спинально-бульбарной амиотрофии Кеннеди. Электрофореграмма на 8%-ном полиакриламидном геле: дорожка 6 – маркер рис 19/ MspI, дорожки 3,4 – больные спинально-бульбарной амиотрофией Кеннеди, дорожка 2 – гетерозиготная носительница мутации (родственница), дорожки 1, 5 – здоровые. Длинной стрелкой указан мутантный аллель (экспансия CAG – повторов гена андрогенного рецептора), короткой – нормальный аллель

дорожка 2 – гетерозиготная носительница мутации (родственница), дорожка 1, 5 – здоровые. Длинной стрелкой указан мутантный аллель (экспансия CAG – повторов гена андрогенного рецептора), короткой стрелкой – нормальный аллель.

Заключение. Таким образом, диагностика семейных форм БДН и спинально-бульбарной амиотрофии Кеннеди представляется важной проблемой, так как отсутствие специфического клинического маркера при БДН и наличие молекулярно-генетической лаборатории только в крупных медицинских центрах и НИИ создают затруднения в постановке клинического диагноза и проведении молекулярно-генетического исследования. Изучение молекулярно-генетических основ семейных случаев БДН является перспективным направлением для понимания механизмов развития забо-

левания и требует дальнейших генотипических исследований для изучения наследственной предрасположенности к развитию заболевания.

Литература

1. Андерсен П.М. Генетика бокового амиотрофического склероза / П.М. Андерсен // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2001. – № 3. – С. 54-63.
2. Боковой амиотрофический склероз: руководство для врачей / Под ред. И.А. Завалишина. – М.: Евразия, 2007. – 447 с.
3. Amyotrophic lateral sclerosis: manual for physicians / Ed. I.A. Zavalishina. – М.: Eurasia, 2007. – 447 p.
4. Иллариошкин С.Н. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии / С.Н. Иллариошкин, И.А. Иванова-Смоленская, Е.Д. Маркова. – М.: МИА, 2002. – 591 с.
5. Illarioshkin S.N. DNA diagnosis and genetic

counseling in neurology / S.N. Illarionovskiy, I.A. Ivanova-Smolenskaja, E.D. Markova. – M.: MIA 2002. – 591 p.

4. Коротов М.Н. Болезнь Кеннеди в Якутии / М.Н. Коротов, Н.Р. Максимова, И.А. Николаева, С.К. Степанова // Современные аспекты эпидемиологии, диагностики и лечения неврологических заболеваний на Севере: мат-лы межрегион. науч.-практ. конф. – Якутск, 2008. – С. 64-65.

Korotov M.N. Kennedy 's disease in Yakutia / M.N. Korotov, N.R. Maksimova, I.A. Nikolaeva, S.K. Stepanova // Modern aspects of epidemiology, diagnosis and treatment of neurological diseases in the North: materials of scientific-practical. conf. – Yakutsk, 2008. – P. 64-65.

5. Скворцова В.И. Современные представления об этиологии, патогенезе и лечении болезни двигательного нейрона / В.И. Скворцова, С.А. Лимборская, Г.Н. Левицкий // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2005. – № 1. – С. 4-12.

Skvortsova V.I. Modern views on the etiology,

pathogenesis and treatment of motor neuron disease / V.I. Skvortsova, S.A. Limborskaya, G.N. Levitsky // S.S. Korsakov Zh. Neurology and Psychiatry. – 2005. – №1. – P. 4-12.

6. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy / A.R. La Spada, E.M. Wilson, D.B. Lubahn [et al.] // Nature. – 1991. – N352. – P.77-79.

7. Brown R.H. Jr. Amyotrophic lateral sclerosis: recent insights from genetics and transgenic mice / R.H. Jr. Brown // Cell. – 1995. – V. 80. – P. 687-692.

8. Chio A. Phenotypic and genotypic heterogeneity of dominantly inherited amyotrophic lateral sclerosis / A. Chio, F. Brignolio, P. Meineri, D. Schiffer // Acta Neurol Scand. – 1987. – 75. – P.277-282.

9. Hereditary and acquired motor neuron diseases. In Merritt's textbook of neurology. L.P. Rowland, editor. Williams & Wilkins. Philadelphia, Pennsylvania, USA. – 1995. – P. 742-749.

10. Intrafamilial heterogeneity in hereditary motor neuron disease / J.S. Appelbaum, R.P.

Roos, E.F. Salazar-Gruoso [et al.] // Neurology. – 1992. – 42;10. – P.1488-1492.

11. Kennedy s disease: a clinicopathologic correlation with mutations in androgen receptor gene / A.A. Amato, T.W. Prior, R.J. Barohn [et al.] // Neurology. – 1993. – 43. – P.791-794.

12. Kennedy W.R. Progressive proximal spinal and bulbar muscular atrophy of late onset: a sex-linked recessive trait / W.R. Kennedy, M. Alter, J. H. Sung // Neurology. – 1968. – N18. – P. 671-680.

13. Rethinking genotype and phenotype correlations in polyglutamin expansion disorders / S.E. Andrew, Y.P. Goldberg, L. Hayden [et al.] // Hum. Mol. Genet. – 1997. – N6. – P.2005-2010.

14. Siddique T. Genetics of amyotrophic lateral sclerosis / T. Siddique, H.-X. Deng, T. Siddique, H.-X. Deng // Hum. Mol. Genet. – 1996. – Vol. 5. – P. 1465-1470.

15. X-linked Dominant locus for late-onset familial amyotrophic lateral sclerosis / T. Siddique, S.T. Hong, B.R. Brooks [et al.] // Am Soc Hum Genet Meeting. – 1998. – Oct, Abstr. – P.1785.

Р.М. Магомедова, Г.Р. Мутовин, П.Г. Ахмедова, Р.А. Зинченко, З.Р. Умаханова

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЯСНО-КОНЕЧНОСТНЫХ ФОРМ ПРОГРЕССИРУЮЩИХ МЫШЕЧНЫХ ДИСТРОФИЙ В РЕСПУБЛИКЕ ДАГЕСТАН

УДК 616.74-009.54:616.748.11-056.7(470.67)

Впервые в Республике Дагестан (РД) проведено комплексное клиничко-эпидемиологическое и молекулярно-генетическое исследование поясно-конечностных форм прогрессирующих мышечных дистрофий (ПК ПМД). Выявлены ПК ПМД: 2А тип, 2В тип и дистальный тип Миоши. Определена распространенность ПК ПМД в популяциях РД. Изучен клинический полиморфизм ПК ПМД у больных, проживающих в горных, предгорных и равнинных районах РД, и составлен алгоритм диагностики для практических врачей неврологов. Идентифицирована мутация, обуславливающая развитие семейных форм ПК ПМД.

Ключевые слова: прогрессирующие мышечные дистрофии, поясно-конечностная форма, ДНК-диагностика.

For the first time in the Republic of Dagestan (RD) a comprehensive clinical - epidemiological and molecular - genetic research of limb girdle forms of progressive muscular dystrophies (LGPM) was conducted. LG forms of PMD: 2A type, 2B type and distal type Miyoshi were identified. The prevalence of LGPM in RD populations was determined. LGPM clinical polymorphism in patients living in the mountain, foothill and lowland regions of RD was studied and practical diagnostic algorithm for neurologists was made. Mutation which causes the development of LLPMD family forms was identified.

Keywords: progressive muscular dystrophy, limb girdle form, DNA diagnostics.

Введение. Поясно-конечностные прогрессирующие мышечные дистрофии (ПК ПМД) – группа клинически полиморфных и генетически гетероген-

ных заболеваний, характеризующихся преимущественным поражением мышц тазового и плечевого поясов, прогрессирующим течением, увеличением активности фермента креатинфосфокиназы (КФК) в плазме крови, первично-мышечным характером поражения при электронейромиографическом исследовании [3]. Частота всех ПК ПМД колеблется в различных популяциях от 5 до 70 больных на 1 млн. населения [1].

Республика Дагестан (РД) с населением 2 млн. 946 тыс. чел. характеризуется преобладанием сельского населения, живущего преимущественно в горной местности, где сохранились изоляты с высоким уровнем инбридинга.

Материалы и методы. Нами отобраны и обследованы пациенты с ПК ПМД по данным журналов неврологических стационаров, поликлиник, республиканских городских и районных МСЭК, медсанчастей, республиканской медико-генетической консультации, журналов консультативного приема кафедры неврологии Дагестанской государственной медицинской академии, а также по данным регистра наследственных нервно-мышечных заболеваний «Нейрорегистр Дагестана». Диагноз заболевания выставлялся на основе клиничко-генеалогического исследования, электронейромиографического обследования, биохимического анализа уровня активности КФК в плазме крови, биопсии пораженных

МАГОМЕДОВА Раисат Магомедовна – ст. лаборант Дагестанской гос. мед. академии МЗ РФ, raisatdgm@mail.ru; **МУТОВИН Геннадий Романович** – д.м.н., проф. Российского нац. исследовательского мед. университета им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, rsmu@rsmu.ru; **АХМЕДОВА Патимат Гусейновна** – ассистент кафедры ДГМА МЗ РФ, argg@mail.ru; **ЗИНЧЕНКО Рена Абульфазовна** – д.м.н., проф. РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, зав. лаб. Медико-генетического научного центра РАМН, renazinchenko@mail.ru; **УМАХАНОВА Зоя Рашидовна** – к.м.н., доцент, зав. кафедрой ДГМА МЗ РФ, zoya-umakhanova@yandex.ru.