

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. Сковцова В.И. Современные представления об этиологии, патогенезе и лечении болезни двигательного нейрона / В.И. Сковцова, 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.

мышц и подтверждался результатами молекулярно-генетического анализа.

Результаты и обсуждение. В результате проведенного исследования нами выявлен 51 пациент в 32 семьях с АР типом наследования, проживающий в 13 районах и 3 городах Республики Дагестан, соотношение мужчин и женщин 1:1. Распространенность ПК ПМД в различных районах Республики Дагестан колеблется от 0,4 до 38,7 на 100 тыс. населения. На основании клинико-генеалогических, лабораторно-инструментальных данных были сформированы три группы пациентов: 1 – ПК ПМД 2А, 2 – ПК ПМД 2В и 3 – ПК ПМД дистальный тип Миоши.

В нашем исследовании АР патология наиболее распространена у жителей горных районов, по сравнению с предгорными и равнинными районами. Отягощенность коррелирует с уровнем инбридинга: чем выше уровень инбридинга, тем выше отягощенность [4].

Проведенные клинико-генеалогические исследования позволили выделить 2А, 2В и дистальный тип Миоши.

2А тип ПК ПМД был выявлен у 33 пациентов в 19 семьях, что составило 64% от всех больных ПК ПМД. Соотношение мужчин и женщин составило 1:1. Распространенность 1,09 на 100 тыс. чел. населения. Возраст дебюта варьирует от 5 до 24 лет. Наибольшее количество пациентов с возрастом дебюта заболевания отмечено в первом десятилетии жизни. В городах выявлено 8 пациентов. Следует отметить, что семьи этих пациентов являются переселенцами из высокогорных районов. Внутрисемейный анализ пациентов из одной семьи выявил фенотипический полиморфизм, который выражался во времени появления первых клинических симптомов болезни, динамике и выраженности двигательных расстройств. Близкородственный брак в отягощенных семьях составил 63%. Поиск мутаций в экзонах 4,5,10,11,

12,20,21, 22 гена кальпаина (наиболее частого среди западноевропейской популяции) [2], проведенный у 15% пациентов, не дал положительного результата.

2В тип в нашем исследовании составил 20% от всех АР вариантов ПК ПМД в РД и выявлен у 10 пациентов в 6 семьях, соотношение мужчин и женщин 3:2. Возраст дебюта заболевания от 15 до 21 года. Распространенность в популяции РД 0,34 на 100 тыс. чел. Характерными признаками заболевания явились слабость в проксимальных отделах ног и рук с преимущественным поражением передних групп мышц, псевдогипертрофия икроножных мышц у 5% пациентов, умеренное повышение КФК.

Доля дистального типа Миоши от всех аутосомных форм ПК ПМД составила 16%. Выявлен у 8 больных в 4 семьях, соотношение мужчин и женщин 1:2, возраст дебюта 11-21 год. В клинической картине преобладали атрофия задней группы мышц дистальных отделов ног и мышц предплечья, ретракция ахилловых сухожилий. У 11 пациентов с клиническим вариантом 2В и дистальный тип Миоши при проведении молекулярно-генетического исследования выявлена мутация в гене DYSF с заменой p.Val67Asp., картированного в локусе хромосомы 2p13.

В ходе нашего эпидемиологического исследования в дагестанской популяции выявлен горный изолят численностью населения 2909 чел., где накоплен генетический груз ПК ПМД 2В и дистальный тип Миоши, и выявлено 15 больных в 8 семьях. Распространенность в этом изоляте составила 5,1 на 1 тыс. чел.

Заключение. Впервые в РД проведено клинико-генеалогическое и молекулярно-генетическое исследование пациентов с ПК ПМД. Полученные данные позволяют осуществить актив-

ную диспансеризацию отягощенных семей и планировать объем медико-генетической консультации в РД. Проведенные молекулярно-генетические исследования в группе пациентов с дисферлинопатиями позволят разработать скрининговые исследования жителям горных изолятов, выявляя наследственную патологию на ранних доклинических стадиях и носительство, проводить пренатальную диагностику.

Литература

1. Иллариошкин С.Н. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии / С.Н. Иллариошкин, И.А. Иванова-Смоленская, Е.Д. Маркова. – М., 2002. – 591 с.
Illarioshkin S.N. DNA diagnosis and genetic counseling in neurology / S.N. Illarioshkin, I.A. Ivanova-Smolenskaya, E.D. Markova. – M., 2002. – 591 p.
2. Клинико-генетические характеристики поясно - конечностной мышечной дистрофии 2А типа / Е.Л. Дадали, О.А. Щагина, О.П. Рыжкова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – №4. – С.79-83.
Clinical and genetic characteristics of the lap - limb muscular dystrophy type 2A / E.L. Dadali, O.A. Shchagina, O.P. Ryzhkov [et al.] // Journal of Neurology and Psychiatry. S.S.Korsakov. - 2010. - №4. - P.79 - 83.
3. Алгоритм клинико-молекулярно-генетической диагностики наследственных прогрессирующих мышечных дистрофий / О.П. Рыжкова, Е.Л. Дадали, О.А. Щагина [и др.] // Медицинская генетика. – М., 2011. – № 2. – С.17-22.
Clinical, molecular and genetic diagnostic algorithms of hereditary progressive muscular dystrophy / O.P. Ryzhkova, E.L. Dadali, O.A. Schagina // Medical genetics. – 2011. – № 2. – P. 17-23.
4. Умаханова З.Р. Комплексное генетическое и клиническое исследование наследственных нервно-мышечных заболеваний в популяциях Дагестана / З.Р. Умаханова: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2000. – 190 с.
Umahanova Z.R. Complex genetic and clinical study of hereditary neuromuscular diseases in populations of Dagestan: Dis... Dr of medical sciences. – M., 2000. – 190 p.