

оценка техногенных воздействий на генофонд и биологическое здоровье народа саха Усть-Алданского и Нюрбинского улусов Республики Саха (Якутия)». Результаты совместной работы обсуждены на конференции «Достижения современной науки в решении проблем охраны генофонда народов». Подготовлена и опубликована совместная монография: Назаренко Л.П., Назаренко С.А., Кириллина В.И., Прокопьева Ю.Н. «Генетико-экологическая оценка состояния здоровья жителей Якутии» (Якутск, 2001). Ноговицына Анна Николаевна обобщила проделанную за это время работу и успешно защитила в 2001г.

диссертацию на тему «Отягощенность населения Республики Саха (Якутия) наследственной патологией и анализ работы региональной медико-генетической консультации». Совместная научно-практическая работа НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН (директор – академик РАМН, профессор Пузырев В.П.) и Национального центра медицины МЗ РС (Я) позволила подготовить научных сотрудников, кандидатов медицинских наук: Банщикова Е.С., Максимову Н.Р., Сухомясову А.Л. Итогом совместной работы явилось создание Якутского научного центра РАМН и Правительства РС (Я) (директор - д.м.н.,

профессор Иванов А.И.) в настоящее время это Якутский научный центр комплексных медицинских проблем СО РАМН (директор - д.м.н. Томский М.И.). Ежегодно от трех до пяти сотрудников филиала и медико-генетической консультации республики стажировались в лабораториях института, осваивают новые технологии и с успехом внедряют их в лабораториях Якутска. Для повышения медико-генетических знаний врачей различных специальностей в 2007 г. организован выездной цикл лекций сотрудниками НИИ медицинской генетики СО РАМН по теме «Избранные вопросы медицинской генетики».

Г.Н. Бирюкбаева, А.Н. Ноговицына, Т.Я. Николаева, А.Б. Гехт
**НОЧНАЯ ЛОБНАЯ ЭПИЛЕПСИЯ: ОПИСАНИЕ
КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ**

УДК 616.8

Приведён клинический случай наблюдения ночной лобной эпилепсии, которая является формой фокальной идиопатической эпилепсии с ночными пароксизмами. Количество наблюдений данной формы невелико. Аутосомно-доминантная лобная эпилепсия стала первым моногенным синдромом среди идиопатических парциальных форм, при которых был картирован дефектный ген хромосомы 20q13.2 – 13.3.

Ключевые слова: эпилепсия, фокальная форма, ночные пароксизмы, ген.

A clinical case of nocturnal frontal lobe epilepsy that is a form of focal idiopathic epilepsy with night paroxysms is presented. A quantity of the given form observations is small. Autosomal dominant lobe epilepsy becomes the first monogenic syndrome among idiopathic partial forms in which defective gene of 20q13.2-13.3 chromosome has been carted.

Keywords: epilepsy, focal form, night paroxysms, gene.

Лобные доли мозга – область повышенного интереса в эпилептологии. Так же, как и височные доли, лобные отделы мозга являются фокусом преимущественного эпилептогенеза, где инициируется и распространяется эпилептический потенциал. Чрезвычайное богатство соматотопическими проекционными зонами определяет наличие ярких моторных и психических проявлений лобных эпилепсий, а также их относительную тяжесть и полиморфизм клинических и электроэнцефалографических проявлений.

Согласно основным положениям Классификации эпилепсии и эпилептических синдромов (Нью-Дели, 1989), лобная эпилепсия (ЛЭ) детского возраста дифференцирована на идиопатическую аутосомно-доминантную лобную эпилепсию (АДЛЭ) с ночными пароксизмами (Schefer I. et al., 1995) и симптоматические формы [1,2,4,7].

Симптоматические формы лобной эпилепсии – те формы, при которых

очаг патологической активности локализуется в лобных отделах коры; ЛЭ – вторая по частоте (после височной) среди симптоматических локально обусловленных форм эпилепсии. Частота её в популяции детей с эпилепсией оценивается от 18 до 30% случаев.

Клиническая характеристика. Возраст больного при дебюте аутосомно-доминантной эпилепсии с ночными пароксизмами варьирует от 2 мес. до 52 лет (чаще 2-8 лет). Согласно I. Schefer с соавт. [6], несмотря на очевидную возрастную вариабельность манифестации заболевания, в 80% случаев аутосомно-доминантная форма эпилепсии с ночными пароксизмами дебютирует в первые 20 лет, причём в первую декаду жизни – 53%, во вторую – 35%.

Наиболее типичными особенностями приступов у больных с аутосомно-доминантной лобной эпилепсией являются ауры, ночной характер и высокая частота пароксизмов, дебютирующих с крика и характеризующихся преимущественно моторными симптомами. Аура, хотя и встречается у большинства больных, не является специфической. По данным I. Schefer с соавт. [6], наиболее частыми аурами у больных с аутосомно-доминантной лобной эпилепсией является генера-

лизованное дрожание, головная боль, слуховая аура. Аура обычно способствует внезапному пробуждению. Но в отдельных случаях больной вспоминает об ауре только на следующий день при целенаправленном опросе.

Нередко (61%) приступ начинается с внезапного затруднения дыхания, громкого всхлипывания, хрюканья, стоны или вскрикивания. Глаза обычно открыты, взгляд неподвижен, иногда наблюдаются вращательные движения глазных яблок. Моторные расстройства во время пароксизмов разнообразны: гиперкинезы, тонические вытягивания, клонические подёргивания. Поведенческие изменения в момент пароксизма включают попытку сесть, насильственную гиперэкстензию, положение на четвереньках.

Большинство (70%) больных не теряет сознания и являются «наблюдателями» своего приступа. Больные отмечают, что во время приступов не могут контролировать движения, отвечать на вопросы, но слышат. 33% больных испытывают испуг в момент приступа и боятся заснуть. После приступа в большинстве случаев засыпают. Частота приступов в течение ночи, а также в течение фиксированного наблюдения отрезка жизни вариабельна. В течение ночи, как правило,

БИРЮКБАЕВА Галина Николаевна – к.м.н., докторант кафедры неврологии и нейрохирургии РГМУ; **НОГОВИЦЫНА Анна Николаевна** – к.м.н., врач-генетик МГК ЦОМид, зав. лаб. ЯНЦ КМП СО РАМН; **НИКОЛАЕВА Татьяна Яковлевна** – д.м.н., проф., зав. кафедрой МИ ЯГУ; **ГЕХТ Алла Борисовна** – д.м.н., проф. РГМУ.

отмечается серия кластерных атак, в среднем около восьми за несколько часов. В большинстве случаев приступы имеют циклолептическое течение и в случае отсутствия терапии наблюдаются еженедельно или ежемесячно [2,6,7].

Провоцирующие факторы не играют существенной роли в детерминировании приступов аутосомно-доминантной лобной эпилепсии. Однако в ряде случаев могут иметь значение стресс, переутомление. Нервно-психический статус больных с аутосомно-доминантной лобной эпилепсией с ночными пароксизмами, как правило, нормальный. Снижение интеллекта отсутствует [6].

По данным ЭЭГ у большинства больных эпилептические паттерны отсутствуют. При проведении ЭЭГ-мониторинга приступов аутосомно-доминантной лобной эпилепсии показано, что пароксизмы возникают преимущественно во 2 стадию медленного сна и характеризуются наличием билатеральных комплексов «острая-медленная волна» в лобных областях.

При нейрорадиологических исследованиях у большинства больных не выявляются патологические изменения или они неспецифичны.

Уже в ранних публикациях, посвящённых НЛЭ, подчёркивалась высокая частота семейных случаев эпилепсии в родословных пробандов. Такие семьи были описаны в Италии, Австралии, Англии, Канаде, Норвегии. Сегрегационный анализ семей, отсутствие кровно-родственных связей, привели к выводу об аутосомно-доминантном типе наследования НЛЭ с пенетрантностью 69%-81% и вариабельной экспрессивностью у поражённых родственников внутри одной семьи. Впервые Phillips H.A. с соавт. в 1995 г., проводя молекулярно-генетические исследования на материале семей из Австралии, локализовала ген, ответственный за развитие НЛЭ. Дефектный ген локализован на дистальном участке длинного плеча хромосомы 20 - локус 20q 13.2. Мутация затрагивает подтип альфа-4 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов нейронов, локализованных в области 20q. 13.2 – 13.3, и приводит к замещению аминокислоты серина фенилаланином. Таким образом, НЛЭ стала первым моногенным синдромом среди идиопатических парциальных форм эпилепсии, при которых был картирован дефектный ген [6,7].

Появление спорадических случаев заболевания не исключает диагноза НЛЭ.

Представляем описание собственного клинического наблюдения ночной лобной эпилепсии, где прослеживается тенденция к семейному накоплению.

Больной М., 48 лет, инвалид III группы, работает слесарем. С 14-летнего возраста у больного наблюдаются ночные приступы, появляющиеся 1-2 раза в месяц. Приступы могут повториться за ночь до 2-4 раз и носят следующий характер:

1. Встаёт ночью, начинает ходить, что-то искать, в это время может говорить о каких-то служебных ситуациях. При этом его можно окликнуть и уложить, тем самым прекратить приступ.

2. Может сесть на кровати, имитировать движения одевания.

1-я и 2-я разновидности приступов могут закончиться тонико-клоническими судорогами длительностью 1-3 мин.

3. Часто приступ начинается с внезапного крика, закатывания глаз, прикуса языка, появления кровавой пены изо рта, тонических судорог, переходящих в клонические. Длительность приступа 5-7 мин.

Очень редко подобные приступы могут наблюдаться днём.

Объективный статус: невысокого роста, удовлетворительного питания. Раннее развитие психомоторных и речевых навыков происходило в соответствии с возрастом. В семейном анамнезе по эпилепсии прослеживается отягощённость по материнской линии – эпилептические припадки были у бабушки. У старшего сына в семилетнем возрасте наблюдался развёрнутый тонико-клонический приступ, у дочери в шестилетнем возрасте возник первый тонико-клонический приступ.

В неврологическом статусе: функция черепно-мозговых нервов без особенностей. Вызывается назо-лабиальный рефлекс. Парезов конечностей нет. Объем пассивных и активных движений полный. Мышечный тонус не изменён. Сухожильные рефлексы с двухглавых, трёхглавых мышц, коленные, ахилловы живые, равные. Карпорадиальные рефлексы умеренной живости, равные. Положительный кистевой симптом Россолимо с двух сторон. Нарушения глубокой и поверхностной чувствительности отсутствуют. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Интеллект соответствует полученному образованию, социальному статусу и возрасту. Отмечает повышение нервозности перед развитием приступов. Длительное время принимал фенобарбитал в дозе

0,1. В настоящее время принимает карбамазепин в дозе 1200 мг в сутки.

ЭЭГ в состоянии бодрствования в межприступный период: регистрируются диффузные изменения БЭА мозга без очагов эпилептической активности. Магнитно-резонансная томография головного мозга: изменений со стороны мозга не выявлено. В анализе ликвора, лабораторных показателях крови и мочи без патологических отклонений.

Обобщая приведённое наблюдение, можно выделить ряд характерных особенностей.

1. Дебют заболевания в 14 лет.

2. Доброкачественное течение заболевания в течение 39 лет.

3. Отсутствие очаговой неврологической симптоматики в меж- и постприступный период.

4. Сохранный интеллект.

5. Парциальные приступы с выраженными моторными компонентами, вокализацией в начале приступа, иногда вторичной генерализацией.

6. Отсутствие зарегистрированных изменений на ЭЭГ.

7. Отсутствие изменений при проведении нейровизуализационных исследований.

8. В данной семье прослеживается накопление признака судорожных состояний.

Таким образом, представленная история болезни демонстрирует типичный случай НЛЭ с доброкачественным течением.

Из разных литературных источников известно, что основным диагностическим критерием НЛЭ является наличие ночных серийных гипермоторных приступов. К характерным особенностям заболевания могут быть отнесены следующие: вокализация в начале приступа, гипермоторные и тонические феномены в структуре приступа, неполная утрата сознания (простые парциальные пароксизмы), серийные ночные приступы, отсутствие изменений на ЭЭГ в межприступном периоде, положительный эффект карбамазепина в купировании приступов и их возобновление при отмене препарата. НЛЭ следует дифференцировать в первую очередь от состояний, характеризующихся ночными приступами – доброкачественными ночными парасомниями (ночные страхи, снохождение). Необходимо дифференцировать НЛЭ-форму эпилепсии от пароксизмальной ночной дистонии, истерических приступов, семейных дискинезий, бронхиальной астмы [1,3,4,5].

В лечении НЛЭ препаратом абсолютного выбора является карбамазепин, применяемый в суточной дозе от 10 до 30 мг/кг, при хорошей переносимости выше. В наблюдении Schefer I. и соавт. лишь у 32% больных НЛЭ удалось достичь полной ремиссии при монотерапии карбамазепином. При неэффективности карбамазепина в максимально высоких дозах или при плохой его переносимости возможна монотерапия фенитоином или вальпроатами. Интересны наблюдения, что при правильно подобранной терапии АЭП и урежении приступов, исчезают жалобы пациентов на дневную сонливость и нарушение внимания. Применение барбитуратов не рекомендуется.

При отсутствии эффективной терапии персестирование приступов

может продолжаться в течение всей жизни. Однако даже при отсутствии адекватного лечения, не отмечается возрастание частоты приступов или появление интеллектуального дефицита. Большинство авторов считают, что необходима очень длительная терапия АЭП (возможно в течение всей жизни). Вследствие небольшого числа наблюдений прогноз аутосамно-доминантной лобной эпилепсии не уточнен [6,7].

В заключение следует подчеркнуть, что при НЛЭ, даже при наличии спорадических случаев, необходимо проведение медико-генетического консультирования.

Литература

1. Алиханов А.А. Лобная эпилепсия / А.А. Али-

ханов // Эпилептология детского возраста / ред. А.С. Петрухина. – 2000. – С.139-141.

2. Зефирова А.Л. Каналопатии / А.Л. Зефирова, Г.Ф. Ситдикова // Дизрегуляторная патология нервной системы / Под ред. Е.И. Гусева, Г.Н.Крыжановского. – М., 2009 – С.275-317.

3. Префронтальная эпилепсия / В.А. Карлов [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии. – 1997. – №7. – С.8-12.

4. Мухин К.Ю. Редкие формы идиопатической парциальной эпилепсии / К.Ю. Мухин, А.С. Петрухин // Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. – М., 2000 – С.209-216.

5. Никанорова М.Ю. Аутосамно-доминантная лобная эпилепсия с ночными пароксизмами / М.Ю. Никанорова // Эпилепсия и судорожные синдромы у детей / ред. П.А. Темина, М.Ю.Никаноровой. – 1999 – С.227-238.

6. Localisation of gene for autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy to chromosome 20q13.2 / H.A. Phillips [et al.] // Nature Genetics. – 1995. – Vol.10. – №2. – P.117-119.

7. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy: a distant clinical disorder / Schefer I. [et al.] // Brain. – 1995. – Vol.118. – №1. – P.61-73.

М.Г.Спиридонова, Н.В.Трапп, С.К.Степанова, А.В.Марусин, А.Л.Сухомясова, В.А.Степанов

АНАЛИЗ ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРОВ В ГЕНЕ МЫШЕЧНОЙ ПРОТЕИНКИНАЗЫ И АССОЦИАЦИЯ С МИОТОНИЧЕСКОЙ ДИСТРОФИЕЙ В ЯКУТСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

УДК: 577.21:575.17:575.1\2.018.3:572.575

В статье анализируются шесть однонуклеотидных полиморфизмов -Dralll, Hhal, Bpml, Hphl, Fnu4HI, Taql в гене миотонической протеинкиназы (DMPK) в двух группах представителей якутской популяции – больных миотонической дистрофией и здоровых коренных жителей Республики Саха (Якутия). Дана популяционно-генетическая характеристика обеих групп по всем изучаемым локусам, оценен относительный риск развития заболевания – он значительно увеличен для Т-аллеля локуса Fnu4HI и для В аллеля локуса Taql. При сравнении исследованных групп по частотам гаплотипов выявлена предрасполагающая к миотонической дистрофии роль гаплотипов h1и h2. Гаплотипы же h4 и h5, напротив, можно рассматривать как протективные. Анализ структуры неравновесия по сцеплению в группе больных не выявил блоков сцепления. В контрольной выборке были обнаружены два коротких блока сцепления.

Ключевые слова: якутская популяция, ген мышечной протеинкиназы, неравновесие по сцеплению, полиморфный маркер.

Six SNP markers - Dralll, Hhal, Bpml, Hphl, Fnu4HI, Taql in the DMPK gene in healthy and myotonic dystrophy Yakuts, residing in the settlements located on the territory of the Republic of Sakha (Yakutia) were analysed. The population-genetics characteristic and relative risk of six locus have been studied. The relative risk for T-allele Fnu4HI and B-allele Taql increased significantly. The analysis groups healthy and myotonic dystrophy Yakuts were revealed the predispose roles to myotonic dystrophy h1 and h2 haplotypes. The haplotypes h4 and h5 are protective roles on the contrary. The analyses of linkage disequilibrium in myotonic dystrophy Yakuts were investigated. The block of adhesion in *th1s* group is not shown. Two short blocks in healthy group were detected.

Keywords: Yakut population, muscle protein kinase gene, linkage disequilibrium, polymorphous marker.

Введение

Миотоническая дистрофия (МД) представляет собой наследственное нейромышечное заболевание, связанное с экспансией tandemных тринуклеотидных повторов CTG в 3'-нетранслируемой области гена мышечной

протеинкиназы. Ген мышечной протеинкиназы (DMPK) картирован на коротком плече 19 хромосомы в области 13.2 – 13.3, содержит 15 экзонов. Для исследования миотонической дистрофии была взята именно якутская популяция, так как в ней встречаемость заболевания значительно превышает этот показатель по России. По результатам исследований МД в популяции якутов, частота этого заболевания – 21,28 на 100 тыс. населения [6]. При исследовании структуры генофонда якутов ранее было выявлено невысокое генетическое разнообразие в этой популяции [5]. Имеется большое количество публикаций по изучению CTG-повторов в гене DMPK [1,2,4,8,9,15]. Выявлены популяционные различия в числе CTG-повторов в норме и патологии; в распространенности МД в различных регионах, этнических груп-

пах; в характере самого заболевания. Кроме CTG-повторов, представляет определённый интерес исследование однонуклеотидных полиморфизмов – SNP, которые чаще всего представлены двумя аллельными вариантами. Они широко распространены в геноме человека, стабильны и более многочисленны, чем какие-либо другие полиморфные варианты (частота 1/1000 [10]. Эти свойства делают SNP удобными для изучения генетического разнообразия в популяциях человека. В настоящее время, по данным NCBI, в гене DMPK выявлено более 100 SNP. Неоднократно показана корреляция увеличения числа повторов в различных популяциях с определёнными гаплотипами [12]. Важным также представляется изучение блочной архитектуры неравновесия по сцеплению (LD) в геноме человека. LD является

СПИРИДОНОВА Мария Геннадьевна - к.б.н., н.с. НИИ медицинской генетики СО РАМН, e-mail: maria.spiridonova@medgenetics.ru; **ТРАПП Наталья Викторовна** - студентка Биологического института ТГУ; **СТЕПАНОВА Светлана Кимовна** - с.н.с. ЯНЦ КМП СО РАМН; **МАРУСИН Андрей Викторович** - к.б.н., н.с. НИИ медицинской генетики СО РАМН, andrey.marusin@medgenetics.ru; **СУХОМЯСОВА Айталина Лукична** - к.м.н., зав. МГК РБ№1-НЦМ, зав.лаб. ЯНЦ КМП СО РАМН; **СТЕПАНОВ Вадим Анатольевич** - д.б.н., зам.директора по науке НИИ медицинской генетики СО РАМН, vadim.stepanov@medgenetics.ru.