

щетки обнаружено 14% хроматин-положительных клеток. При изучении кариотипа лимфоцитов периферической крови найдено 7% клеток с хромосомным набором 45,X, остальные 93% имели нормальный для женщин кариотип 46,XX.

Миопатический синдром с преобладанием слабости в мышцах тазового пояса, повышенной плотностью икроножных мышц, наряду с данными ЭМГ, высокая активность сывороточных ферментов, раннее начало заболевания, хромосомный мозаицизм 45,X/46,XX являются достаточным основанием для диагностики у девочки X-сцепленной МДД. Мягкость течения заболевания объясняется тем, что количество кариотипически нормальных клеток в организме у девочки превышает количество аномальных клеток с кариотипом 45,X. По-видимому, утрата X-хромосомы произошла на самых ранних этапах деления зиготы, что привело к превращению девочки из носителя гена МДД в больную МДД.

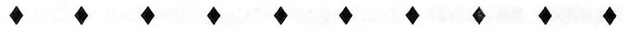
Приведенная история болезни представляет интерес в связи с редкостью сочетания у одной больной двух аномалий. Данное наблюдение демонстрирует необходимость проведе-

ния цитогенетического исследования у девочек с заболеваниями, клинически сходными с МДД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аверьянов Ю.Н., Богомазов Е.А., Логунова Л.В. //Журн. невропатол. и психиатр.—1977.—№ 10.—С.49—52.
2. Гехт Б.М., Ильина Н.А. Нервно-мышечные болезни.—М., 1982.
3. Заваденко Н.Н., Темин П.А., Мальгина Н.А. //Журн. невропатол. и психиатр.—1988.—№ 11.—С.123—126.
4. Boyd Y., Buckle V.J. //Clin. Genet.—1986.—Vol.29.—P.108—115.
5. Boyd Y., Buckle V.J., Holt S. et al. //Clin. Genet.—1986.—Vol.23.—P.484—490.
6. Ferrier P., Bamatter F., Klein D. //Amer. J. Med. Genet.—1965.—Vol.2.—P.38—46.
7. Holden I.J.A., Smith A., McLeod P. et al. //Clin. Genet.—1986.—Vol.29.—P.516—522.
8. Rabbi-Bortolini E., Martins da Silva Santos Cheguer R. et al. //Amer. J. Med. Genet.—1986.—Vol.25.—P.239—243.

Поступила 17.01.97.



УДК 616.74—009—056.7 + 577.15

Г.К.Юдина, О.В.Колоколов

ПРЕСИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ДНК-ДИАГНОСТИКА ПРОКСИМАЛЬНОЙ СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИИ

Саратовский государственный медицинский университет

Р е ф е р а т. Приведен случай преclinical ДНК-диагностики в семье со спинальной мышечной атрофией (СМА) типа III с использованием полиморфных маркеров в регионе 5q11.2—q13.3 и поиском делеции гена SMN. Предложено ДНК-исследование проводить у всех членов семей, в которых выявлен больной СМА.

Г.К.Юдина, О.В.Колоколов

ПРЕСИМПТОМАТИК ДНК-ПРОКСИМАЛЬ АРКА МУСКУЛЫ АТРОФИЯСЕ ДИАГНОСТИКАСЫ

III тип арка мие атрофиясе (СМА) белэн чирләүче гаиләдә 5q11.2—q13.3 регионьнда полиморфлы маркерлар куланыш һәм SMN ген делециясен эзләүгә таянып ясаган преclinical ДНК диагностика очрагы бирелә. СМА авырулы кеше булган гаилә әгъзаларының һәмәсенә ДНК тикшерүләр узарга тәкъдим ителә.

Г.К.Юдина, О.В.Колоколов

PRESYMPTOMATIC DNA-DIAGNOSIS OF PROXIMAL SPINAL MUSCLE ATROPHY

Case of preclinical DNA-diagnosis in a family with the use of polymorphous markers in the region 5q11.2-g13.3 and search of the SMN gene deletion is presented. It has been suggested to perform DNA-study in all the members of families in which patients with spinal muscle atrophy were revealed.

Спинальные мышечные атрофии (СМА) представляют собой группу клинически полиморфных наследственных болезней периферического моторного нейрона. В основе СМА лежит дегенерация клеток передних рогов спинного мозга. Основными симптомами заболевания являются прогрессирующая симметричная мышечная слабость и атрофия мышц, более выраженная в проксимальных отделах конечностей. По мере прогрессирования СМА в патологический процесс вовлекается мускулатура туловища, шеи, дистальных отделов конечностей. Значительна мышечная гипотония. Глубокие рефлексы угасают. Выявляются фасцикуляции или фасцикуляционный тремор рук. Возникают деформации позвоночника, грудной клетки, суставов. Прогноз заболевания в большинстве случаев фатальный, однако описаны формы СМА с благоприятным течением [2, 3].

Впервые СМА была охарактеризована Werdnig (1891). В дальнейшем Hoffmann (1893) дал классификацию наследственных спинальных амиотрофий. Kugelberg и Welander (1956) описали СМА с медленным нарастанием симптомов в течение нескольких десятилетий.

В зависимости от времени начала заболевания, выраженности двигательных нарушений и продолжительности жизни выделяют три типа СМА с аутосомно-рецессивным наследованием: СМА первого типа (болезнь Верднига—Гоффманна) дебютирует с рождения до первого полугодия жизни. Течение болезни быстро прогрессирует, наблюдается грубая задержка моторного развития с летальным исходом до 2 лет.

При СМА второго типа (промежуточная форма) симптомы заболевания выявляются до 1,5-летнего возраста. Больные не могут самостоятельно передвигаться, лишь некоторые из них живут до 20—30 лет. СМА Кутельберга—Веландера (третий тип) развивается у детей старше 1,5 лет и характеризуется медленным течением, сохранностью двигательных навыков. Продолжительность жизни больных в связи с данным заболеванием не уменьшается [1, 8].

Диагностика СМА нередко вызывает значительные трудности. Достоверных биохимических изменений при СМА не обнаружено, однако важным является исследование активности креатинкиназы сыворотки, так как повышение ее уровня более чем в 10 раз по сравнению с нормой позволяет исключить диагноз СМА.

При электромиографии (ЭМГ) выявляются патогномичные симптомы поражения периферических мотонейронов: спонтанная мышечная активность, увеличение длительности и амплитуды потенциалов действия двигательных единиц при нормальной скорости проведения импульсов по афферентным и эфферентным волокнам периферических нервов.

Гистологическое исследование биоптатов мышц позволяет обнаружить признаки денервационной мышечной атрофии [1, 2, 3, 8]. Напомним, что ген СМА был картирован на хромосоме 5 в районе q12—q14. В 1995 г. была выявлена делеция гена SMN в регионе 5q13, фенотипически связанная с СМА [5, 6, 9]. В связи с успехами молекулярной генетики в последние годы возможны успешное пренатальное тестирование в семьях с высоким риском рождения больного ребенка и пресимптоматическая диагностика СМА у клинически здоровых лиц из группы риска [4, 7, 10, 11].

Приводим собственное наблюдение ДНК-диагностики СМА (Кутельберга—Веландера) у клинически здорового сибса пробанда со СМА.

Пробанд К. (рис. 1, III, 3), 16 лет, русский, поступил с жалобами на слабость в ногах, частое падение, невозможность бегать и прыгать, быструю утомляемость, затруднения при подъеме по лестнице, вставании из положения лежа и сидя, похудание мышц рук и ног, периодические подергивания в мышцах плечевого пояса. Год назад без видимых причин появилась слабость в ногах при физической нагрузке. С течением времени мышечная слабость нарастала: стало трудно под-

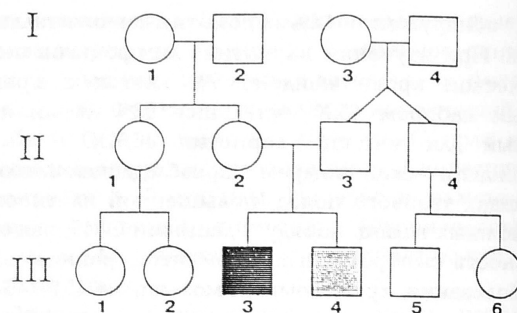


Рис. 1. Родословная семьи К.

ниматься по лестнице, вставать из положения сидя, часто падал, затем появилась слабость в руках, похудели мышцы плечевого и тазового пояса.

Родился от первой беременности у 20-летней матери. Роды были срочными, физиологическими. Масса тела при рождении — 3600 г, длина — 51 см. Голову стал держать с 3 месяцев, сидеть с 7 месяцев, ходить с одного года. До заболевания мог бегать и прыгать, справляться с физическими нагрузками, но телосложение всегда было астеническим.

Данные осмотра (рис. 2а): общее состояние относительно удовлетворительное. Телосложение астеническое. Внутренние органы без патологии. Сердечные тоны ритмичные. АД — 120/70 мм рт. ст., частота пульса — 78 уд. в 1 мин. В неврологическом статусе определяется вялый проксимальный тетра-

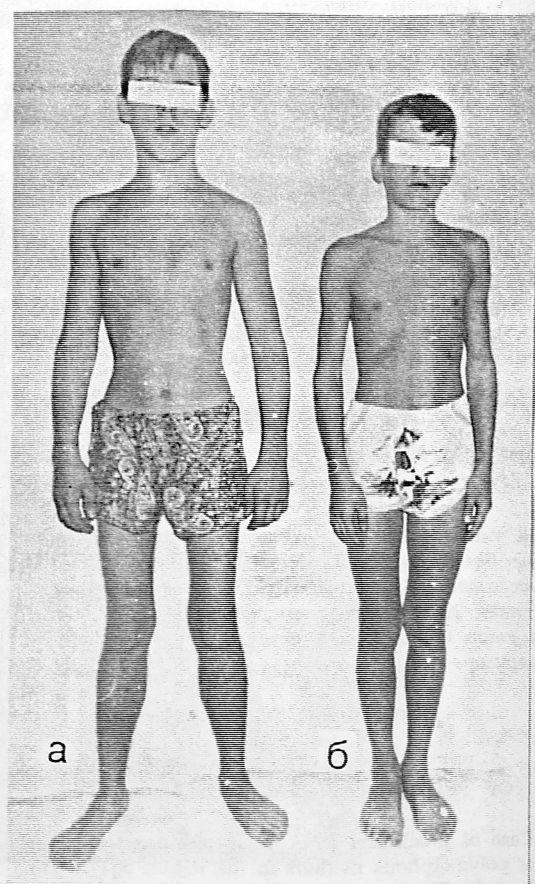


Рис. 2. Братья К.: а — пробанд, болен СМА, б — сибс пробанда, клинически здоров

парез, более выраженный в ногах. Больной не может бегать и прыгать, поднимается по лестнице и встает из положения сидя при помощи вспомогательных приемов, при ходьбе падает, походка утиная. Движения в руках сохранены в полном объеме, мышечная сила в проксимальных отделах — 4 балла, в дистальных — 5. Ноги в положении лежа больной поднимает при помощи рук, мышечная сила в проксимальных отделах — 1 балл, в дистальных — 4. Атрофия мышц конечностей более выражена в проксимальных отделах. Крыловидные лопатки, осиная талия, высокий свод стоп, усилен поясничный лордоз. Псевдогипертрофия икрожных мышц умеренно выражена. Мышечный тонус низкий. Глубокие рефлексы с конечностей не вызываются, кроме ахилловых, которые снижены. Выражены фасцикулярный тремор рук, фасцикуляции в мышцах плечевого пояса, фибрилляции в мышцах языка. Патологии черепно-мозговых нервов не выявлено. Мозжечковых, чувствительных расстройств нет. Интеллект сохранен.

Общие анализы крови и мочи патологии не выявили. Креатинкиназа (КК) — 722 ед./л (при норме до 174 ед./л).

ЭКГ: ритм синусовый, 74 уд. в 1 мин, правильный, вертикальное положение электрической оси сердца. ЭМГ показала поражение мотонейронов передних рогов спинного мозга. При патогистологическом исследовании биоптата мышцы обнаружена денервационная атрофия.

На основании этих данных диагностирована СМА Кутельберга—Веландера (третий тип).

Особенностями данного случая являются позднее начало заболевания, быстрое прогрессирование двигательных нарушений, отсутствие явных псевдогипертрофий, значительное повышение уровня КК сыворотки.

Матери 37 лет, отцу 42 года, русские, жалоб не имеют, соматически и неврологически здоровы.

Брат пробанда (рис. 1, III, 4), 13 лет, жалоб нет, с физическими нагрузками справляется.

Данные осмотра: астенического телосложения (рис. 2б); интеллект соответствует возрасту; черепные нервы без патологии; парезов конечностей нет; объем движений полный, мышечная сила достаточная. Отмечается снижение мышечного тонуса в проксимальных отделах ног, рефлексы с конечностей средней живости. Таким образом, на момент осмотра клинических симптомов СМА у него не определялось.

Проведена ДНК-диагностика СМА семьи в Медико-генетическом научном центре РАМН (Е.К.Гинтер, О.В.Евграфов) с использованием полиморфных ДНК-маркеров и поиском делеции гена SMN.

В результате анализа (см. табл.) установлено, что семья является информативной при совместном использовании полиморфных ДНК-маркеров 2AE, NS19, D5S629. У пробанда обнаружена делеция 7—8 экзонов гена SMN в гомозиготном состоянии, что подтверждает диагноз СМА. У брата пробанда

Результаты ДНК-анализа в семье К.

Обследованные	2AE	NS19	D5S629	8ex	7ex
Пробанд	160/160	a ₁ a ₆	d/d	del/del	del/del
Мать	160/160	a ₆ a ₆	d/d+6	—	—
Отец	160/166	a ₁ a ₁	d/d+2	—	—
Брат	160/160	a ₁ a ₆	d/d	del/del	del/del

тоже выявлена делеция 7—8 экзонов гена в гомозиготном состоянии. Поскольку на момент осмотра он был клинически здоровым, то описанное наблюдение мы классифицировали как положительный результат пресимптоматической ДНК-диагностики носительства гена SMN в гомозиготном состоянии, то есть доклинической диагностики болезни.

Пресимптоматическая диагностика СМА позволяет начать превентивное лечение больных, что, безусловно, будет способствовать более медленному прогрессированию болезни и отдалению сроков наступления инвалидизации.

На основании нашего наблюдения можно сделать вывод, что при установлении достоверного диагноза СМА необходимо проведение тестирования фенотипически здоровых сибсов пробанда для возможной преклинической диагностики заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вяткина С.Я. Клинико-генеалогическая и популяционная характеристика наследственных нервно-мышечных заболеваний в Куйбышевской области: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук.—Л., 1991.
2. Давиденков С.Н. Наследственные болезни нервной системы.—М., 1932.
3. Поповьян М.Д., Дубинская Е.Э. Эпидемиология и клиника наследственных болезней нервной системы.—Саратов, 1981.
4. Daniels R.T., Suthers G.K., Morrison K.E. et al. Prenatal prediction of spinal muscular atrophy //J. Med. Genet.—1992.—Vol.29.—P.165—170.
5. Lefebvre S., Burrolen L., Reboullet S. et al. //Cell.—1995.—Vol.80.—P.155—165.
6. Lewin B. Genes for SMA: multum in parvo //Cell.—1995.—Vol.80.—P.1—5.
7. Melki J., Abdelnak S., Burlet P. et al. //J. Med. Genet.—1992.—Vol.29.—P.171—174.
8. Munsat T.L., Davies K.E. Spinal muscular atrophy. In: Emery A.E.H., eds. Diagnostic Criteria for Neuromuscular Disorders.—ENMC, Netherland, 1994.—P.48—53.
9. Roy N., Mahadevan M.S., Mc Lean M. et al. //Cell.—1995.—Vol.80.—P.167—178.
10. Thompson T.G., Di Donato C.J., Simard L.R. et al. //Nature Genet.—1995.—Vol.9.—P.56—62.
11. Wirth B., Rudnik-Schoneborn S., Hahnen E., Rohrig D., Zerres K. //Prenatal Diag.—1995.—Vol.15.—P.407—417.

Поступила 01.02.97.

