

Р.В.Магжанов, Л.Р.Ахмадеева, Э.К.Хуснутдинова, В.Ф.Туник,
Р.И.Фатхлисламова, Э.З.Фаррахов, Э.К.Семенов

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДИСТРОФИЧЕСКОЙ МИОТОНИИ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

Р е ф е р а т. В Республике Башкортостан создан компьютерный банк данных о миотонической дистрофии (МД), куда внесены сведения обо всех диагностированных больных и членах их семей. Впервые в республике начата качественная молекулярно-генетическая ДНК диагностика МД, при помощи которой выявлен один фенотипически здоровый носитель мутации. Приведена клинико-генетическая характеристика МД в Башкортостане и основных субпопуляций республики. Помимо нервно-мышечных симптомов проанализированы церебральные и экстракраневральные проявления.

Р.В.Магжанов, Л.Р.Ахмадеева, Э.К.Хуснутдинова
Һәм башкалар

БАШКОРТОСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДА ДИСТРОФИК МИОТОНИЯҒА КЛИНИК-ГЕНЕТИК АНАЛИЗ

Башкортостан республикасында миотоник дистрофия (МД) мәғлүматларының компьютер банкы булдырылды. Аңа диагноз куелған бөтен авырлар һәм аларның ғаилә әғзалары тураһаңдағы мәғлүматлар кертелде. Республикада беренче мәртәбә МДға сыйфаты молекуляр-генетик ДНК диагноз хуу башланды. Башкортостанда МДға клиник-генетик характеристика китерелде. Нерв-мускул сисптомнарынан тыш церебраль һәм экстракраневраль тағылышлар анализлана.

R.V.Magzhanov, L.R.Akhmadeeva, E.K.Khusnutdinova et al.

CLINICAL GENETIC ANALYSIS OF MYOTONIA DYSTROPHICA IN THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN

In the Republic of Bashkortostan computer data bank on myotonia dystrophica (MD) was created where information on all diagnosed patients and members of their families was entered. For the first time in the republic qualitative molecular genetic RNA-diagnosis of MD started, with the help of which one phenotypically healthy mutation carrier is revealed. Clinical genetic characteristic of MD in Bashkortostan and main subpopulation of the republic is presented. Besides neuromuscular symptoms cerebral and extraneural symptoms are analyzed.

Миотоническая дистрофия (МД) на сегодняшний день признана самой распространенной формой среди всех мышечных дистрофий [14]. В различных популяциях мира распространенность МД колеблется в чрезвычайно широких пределах — от 0 среди негроидов Африки, где до сих пор не описано ни одного случая заболевания [9, 10] до 210,5 на 100 тысяч населения (в изоляте Saguenay-Lac-Saint-Jean провинции Квебек Канады [4, 5]). Среднемировой показатель частоты встречаемости МД, диагностированной клинически, — 5—5,5 на 100 тысяч населения [1, 6, 8, 17].

В Республике Башкортостан ведется изучение МД около трех десятилетий. В настоящее время нами создан Республиканский компью-

теризированный регистр, в который внесены подробные клинико-генеалогические данные и результаты дополнительных исследований всех больных МД и членов их семей. На 1 февраля 1997 г. в регистре значатся 137 больных МД (124 из них живы) из 83 семей. Таким образом, распространенность МД составляет 3,1 на 100 тысяч населения. Основными этническими группами в РБ являются русские, татары и башкиры. Частота встречаемости МД в этнических группах существенно различается (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

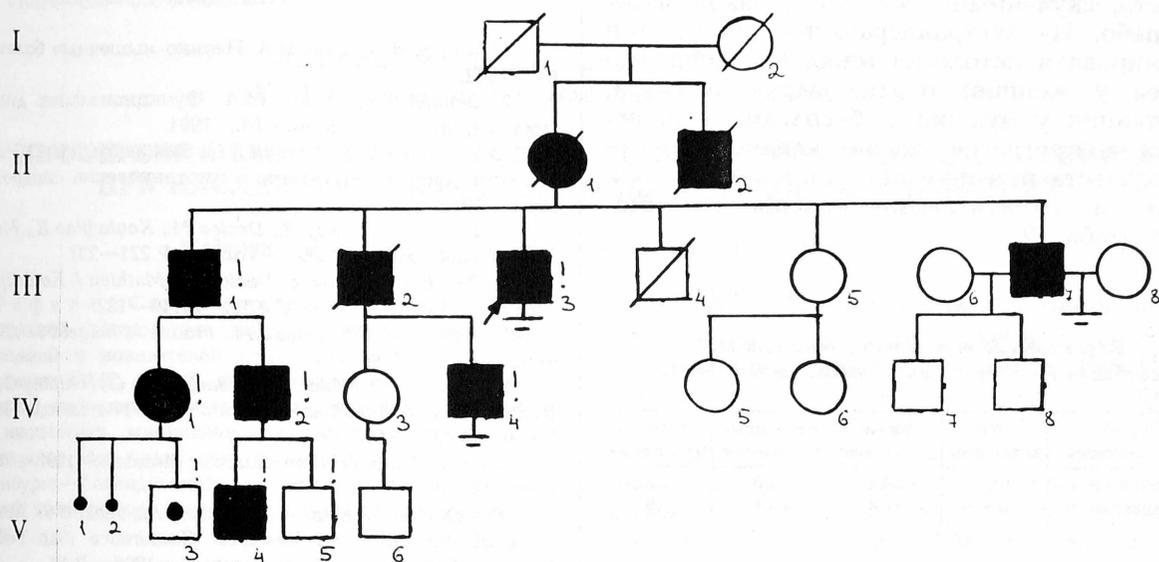
Распространенность МД в основных этнических группах
Республики Башкортостан (на 01.02.97 г.)

Основные этнические группы	Численность этих групп	Число больных МД	Распространенность МД
Башкиры	863808 (22%)	45	$5,21 \cdot 10^{-5}$
Русские	1548289 (40%)	34	$2,20 \cdot 10^{-5}$
Татары	1120702 (28%)	41	$3,66 \cdot 10^{-5}$

Данные о межэтнических различиях в мировой литературе крайне малочисленны [14]. Единичные исследования проводились для выявления межрасовых различий. Например, в популяции Бразилии МД гораздо реже встречается среди негроидной расы, чем среди европеоидной или монголоидной [21].

У 9 больных диагноз МД был подтвержден с помощью молекулярно-генетической ДНК диагностики — все они оказались гетерозиготными по данной аллели и имели более 50 копий тринуклеотидных СТГ-повторов на 3'-конце гена, кодирующего цАМФ-зависимую протеинкиназу на проксимальном участке длинного плеча 19-й хромосомы. В семье К. (рис. 1) с помощью молекулярно-генетического анализа диагностирован носитель мутации МД в доклинической стадии.

Среди больных МД в настоящее время мужчин — 69 (55,6%), женщин — 55 (44,3%). Средний возраст больных — $45,9 \pm 1,2$ года, средняя продолжительность заболевания — $21,6 \pm 1,1$. МД манифестировала в различные возрастные периоды — от неонатального до 55 лет, но в большинстве случаев приходилась на середину третьего десятилетия (средний возраст первых клинических проявлений — $24,4 \pm 1,1$ года). Статистически достоверных различий во времени манифестации МД в основных этнических группах не выявлено. У каждого второго



Родословная семьи К. с МД, в которой проведен молекулярно-генетический анализ:

V₃ — клинических проявлений нет; количество СТG-повторов — 5+>50

больного МД проявлялась слабостью в конечностях (49,2%); на втором месте по частоте были феномены активной миотонии в пальцах кистей (24,6%), на третьем — бульбарные расстройства (11,1%). В остальных случаях (15,1%) заболевание начиналось с внемышечных симптомов. Продолжительность жизни имела значительную прямую корреляцию с возрастом манифестации ($P < 0,01$) и в среднем составляла 44 года.

Самыми ярко выраженными неврологическими проявлениями в нашей выборке были парез мышц шеи, перкуссионная миотония, сухожильная гипорефлексия, активная миотония и периферический прозопарез. Умеренно выраженными были бульбарные расстройства (в основном дизартрия и дисфония), периферические парезы мышц конечностей и жевательных мышц, частичный симметричный парез, парезы мышц-сгибателей туловища. У 88,6% больных выявлены церебральные нарушения в виде апатико-абулического синдрома, интеллектуального дефицита, гиперсомнии и рефлексов орального автоматизма. Изменениям головного мозга у больных МД в настоящее время уделяется большое внимание, функциональные нарушения обусловлены морфологическими изменениями, выявляемыми прижизненными исследованиями (компьютерная, магнитно-резонансная и позитронно-эмиссионная томография) и на аутопсиях [7, 11, 12, 13].

Нами проведены компьютерно-томографические исследования головного мозга у 12 больных МД на рентгено-компьютерном томографе третьего поколения "SOMATOM CR". У (75%) из них обнаружены те или иные патологические изменения. У 2 (16,7%) больных выявлена внутренняя гидроцефалия, у 5 (41,7%) — сужение желудочков или деформация ликворной системы, у 3 (25%) — кальцификаты в различных отделах головного мозга.

ЭЭГ, проведенная у 48 больных МД, показала, что у большей части из них (76%) преобладает низкоамплитудная кривая ("плоский" тип ЭЭГ), на фоне которой у одной трети в лобно-центральных областях мозга непрерывно регистрируется хорошо выраженный бета-ритм амплитудой до 30—35 мкВ. Известно, что "плоский" тип ЭЭГ отмечается при самых различных состояниях, в переходной фазе от бодрствования ко сну и отражает изменение функционального состояния неспецифических систем ствола и промежуточного мозга. О его связи с поверхностной стадией сна у больных МД свидетельствует парадоксальная реакция на афферентные раздражения (фотостимуляцию) в виде "экзальтации" основного альфа-ритма [2]. Следовательно, весьма характерному для МД клиническому феномену дневной гиперсомнии соответствуют ЭЭГ-изменения, свойственные поверхностной стадии сна. Известно, что в организации сна существенная роль отводится структурам ствола мозга (голубоватое пятно, ядро дорсального шва), отличающимся наиболее высоким содержанием катехоламинов (норадреналина, серотонина). Нарушения сна свойственны больным МД в различных популяциях [18, 19, 20, 23]. Доминирование в психопатологической симптоматике апатико-абулических расстройств, дневная гиперсомния с характерными ЭЭГ-проявлениями позволяют предполагать у больных МД нарушения медиаторного обмена с дефицитом катехоламиновой нейротрансмиссии.

Периферические вегетативные дисфункции Рейноподобного типа, акрогипергидроз, гиперсаливация имели место в 96,47% наблюдений и расценены нами как весьма типичный симптом при МД. Чрезвычайно характерными были различные признаки дисморфии — удлиненный лицевой череп, оттопыренные ушные раковины, подвывих нижней

челюсти, скученный рост зубов, узкое высокое небо. Из экстракраниальных проявлений доминировали патология гонад (олигоооспермия у мужчин и гипоплазия тестикул, импотенция у мужчин и бесплодие у обоих полов) и прогрессирующие кардиопатии — преимущественно нарушения проводимости и снижение сократительной способности миокарда (табл. 2).

Т а б л и ц а 2

Кардиальные изменения у больных МД в Республике Башкортостан в динамике за 5 лет (в %)

Степень выраженности	Без патологии	Легкие изменения	Умеренные изменения	Тяжелые изменения
Исследование I	12,2	34,4	50,0	3,3
Исследование II	3,9	27,4	64,7	3,9

Кардиальная патология при МД в РБ определена у 87,8% больных при первом обследовании и коррелирует с тяжестью заболевания ($P < 0,01$). По данным зарубежных авторов [16, 22], выраженность кардиопатий коррелирует с количеством СТГ-повторов в гене МД.

Пресенильная катаракта различной степени зрелости (в основном начальная) диагностирована у 47,3% больных, которым исследование проводилось с помощью щелевой лампы. Хотя ранняя катаракта некоторыми исследователями [15] используется для селективного скрининга на МД, клиническое и электромиографическое обследования 127 пациентов, оперированных по поводу катаракты в возрасте до 40 лет, явились неинформативными: ни одного нового случая МД выявлено не было.

Больные МД по своим психологическим особенностям являются диссимулянтами и недооценивают тяжесть своего состояния. В проведении медико-социальной экспертизы и установлении адекватной группы инвалидности нуждаются 77 (62,1%) больных, у 59 (47,6%) из них вообще нет группы инвалидности.

Таким образом, исследования показали высокую частоту встречаемости МД в популяции Республики Башкортостан с неравномерным ее распределением в этнических группах, широкий клинический полиморфизм с постоянным вовлечением церебральных структур, на что следует обратить внимание клиницистов. Молекулярно-генетический метод является наиболее чувствительным и эффективным для диагностики МД в том числе доклинической стадии, и рекомендуется для широкого внедрения в практическое здравоохранение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гехт Б.М., Ильина Н.А. Нервно-мышечные болезни.— М., 1982.
2. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней.— М., 1991.
3. Зинченко А.П., Лобзин В.С., Бузиновский И.С. Наследственные формы миотонии и миотонические синдромы.— Киев, 1979.
4. Bouchard G., Roy R., Declos M., Kouladjian K., Mathieu J. // *J. Genet. Hum.*—1988.—Vol.36.—P.221—237.
5. Bouchard G., Roy R., Declos M., Mathieu J., Kouladjian K. // *J. Neurol. Sci.*—1989.—Vol.16.—P.119—122.
6. Cobo A.M., Martinez J.M., Pradas J., Baiget M. // *Neurologia*.—Vol.5.—P.86—91.
7. Damian M.S., Koch M.C., Bachmann G., Schilling G., Fach B., Stoppler S., Trittmacher S., Dorndorf W. // *Nervenarzt*.—1995.—Bd.66.—S.438—444.
8. Emery A.E.H. // *Neuromuscular disorders*.—1991.—Vol.1.—P.19—29.
9. Goldman A., Krause A., Ramsay M., Jenkins T. Abstracts book of the European Research Conference (San Feliu de Guixols, Spain, 11—15 November).—1995.—P.48.
10. Goldman A., Ramsay M., Jenkins T. // *J. Med. Genet.*—1994.—Vol.31.—P.37—40.
11. Hashimoto T., Tayama M., Yoshimoto T., Miyazaki M., Harada M., Miyoshi H., Tanouchi M., Kuroda Y. // *Brain Dev.*—1995.—Vol.17.—P.24—27.
12. Hashimoto T., Tayama M., Yoshimoto T., Miyazaki M., Harada M., Miyoshi H., Tanouchi M., Kuroda Y. // *Brain Dev.*—1995.—Vol.17.—P.28—32.
13. Hashimoto T., Tayama M., Miyazaki M., Murakawa K., Kawai H., Nishitani H., Kuroda Y. // *No To Hattatsu*.—1995.—Vol.27.—P.177—183.
14. Harper P.S. *Myotonic Dystrophy*.—London, 1989.
15. Kidd A., Turnpenny P., Kelly K., Clark C., Church W., Hutchinson C., Dean J.C., Haites N.E. // *J. Med. Genet.*—1995.—Vol.32.—P.519—523.
16. Melacini P., Villanova C., Menegazzo G., Novelli G., Danieli G., Rizzoli G., Fasoli G., Angelini C., Buja G., Miorelli M. // *J. Am. Coll. Cardiol.*—1995.—Vol.25.—P.239—245.
17. Meritt's Textbook of Neurology; edited by Rowland L.P.—Baltimore, 1995.
18. Ono S., Kanda F., Takahashi K., Fukuoka Y., Jinnai K., Kurisaki H., Mitake S., Inagaki T., Nagao K. // *Acta Neuropathol.*—1995.—Vol.89.—P.122—125.
19. Ono S., Kurisaki H., Sakuma A., Nagao K. // *J. Neurol. Sci.*—1995.—Vol.128.—P.25—231.
20. Park J.D., Radtke R.A. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*.—1995.—Vol.58.—P.512—513.
21. Passos Bueno M.R., Cerqueira A., Vainzol M., Marie S.K., Zatz M. // *J. Med. Genet.*—1995.—Vol. 32.—P.14—18.
22. Tokgozogli L.S., Ashizawa T., Pacifico A., Armstrong R.M., Epstein H.F., Zoghbi W.A.—Vol. 74.—P.813—819.
23. Tsuda N., Negoro K., Fukusako T., Morimatsu M. // *No To Shinkei*.—1995.—Vol. 47.—P.173—176.

Поступила 25.01.97.