

Сапронова М.Р.<sup>1,2</sup>, Шнайдер Н.А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия; <sup>2</sup>ФГБУЗ «Клиническая больница № 51» ФМБА России, Железногорск, Россия  
<sup>1</sup>660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; <sup>2</sup>662970, Красноярский край, г. Железногорск, ул. Кирова, 5

## Эпидемиологическая и клиничко-генетическая характеристика болезни Паркинсона (на примере Железногорска)

Болезнь Паркинсона (БП) является вторым по распространенности нейродегенеративным заболеванием человека. С генетической точки зрения БП можно рассматривать как моногенное и как мультифакторное заболевание. В настоящее время большой интерес уделен поиску генетических маркеров мутации 6055G>T в 41-м экзоне гена LRRK2, играющей роль в развитии как моногенных, так и спорадических случаев БП. В статье представлены результаты 4-летнего эпидемиологического исследования БП на территории г. Железногорска (Красноярский край). Цель — изучение эпидемиологии и клиничко-генетических особенностей БП.

**Пациенты и методы.** Были сформированы три группы наблюдения: первая группа — 135 пациентов с БП, из них 72,6% с ранее диагностированной БП и 27,4% — с впервые выявленной БП, вторая группа — 44 пациента с БП, принявших участие в молекулярно-генетическом исследовании (75% женщин и 25% мужчин), третья (контрольная) группа — 30 здоровых добровольцев (66,7% женщин и 33,3% мужчин). Группы наблюдения были сопоставимы по полу и возрасту ( $p > 0,05$ ). Исследование включало ретроспективный анализ медицинской документации, проспективное клиничко-эпидемиологическое исследование и когортное исследование генетических предикторов БП.

**Результаты и обсуждение.** Средневзвешенная распространенность БП на территории Железногорска составила 124,2 на 100 тыс. населения, заболеваемость — 13,8 на 100 тыс. в 2013 г., смертность была минимальной — 0 случаев на 100 тыс. населения в 2010 и 2012 гг., 1,1 на 100 тыс. — в 2012 и 2012 гг. Генетические маркеры rs1427263, rs11176013, rs11564148, сцепленные с мутацией гена LRRK2 в локусе PARK8 на хромосоме 12q12 (6055G>T), не ассоциировались с развитием БП среди жителей Железногорска. Частота встречаемости генетического маркера rs7966550 (по гомозиготному генотипу C/C) в группе пациентов с БП была выше, чем в группе здоровых добровольцев (44,5% против 16,5%). Особенности в характере течения и клиничко-картине БП с учетом одонуклеотидных полиморфизмов не выявлено.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона; эпидемиология; распространенность; смертность; генетика.

**Контакты:** Маргарита Рафаильевна Сапронова; [sapronova.mr@yandex.ru](mailto:sapronova.mr@yandex.ru)

**Для ссылки:** Сапронова МР, Шнайдер НА. Эпидемиологическая и клиничко-генетическая характеристика болезни Паркинсона (на примере Железногорска). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(4):59–64.

### *The epidemiological, clinical, and genetic characteristics of Parkinson's disease (in case of Zheleznogorsk)*

*Sapronova M.R.<sup>1,2</sup>, Shnaider N.A.<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia;

<sup>2</sup>Clinical Hospital Fifty-One, Federal Biomedical Agency of Russia, Zheleznogorsk, Russia

<sup>1</sup>1, Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022

<sup>2</sup>5, Kirov St., Zheleznogorsk, Krasnoyarsk Territory 662970

Parkinson's disease (PD) is the second most common human neurodegenerative disorder. Genetically, PD may be considered as both a monogenous and multifactorial disease. At the moment, much consideration is being given to a search for genetic markers for the LRRK2 6055G>T mutation in exon 41, which plays a role in the development of both monogenous and sporadic cases of PD. The paper presents the results of a 4-year epidemiological study of PD in the town of Zheleznogorsk (Krasnoyarsk Territory).

**Objective:** to study the epidemiology and clinical and genetic features of PD.

**Patients and methods.** There were three observation groups: 1) 135 patients with PD, including 72.6% with previously diagnosed PD and 27.4% with new-onset PD; 2) 44 patients (75% of women and 25% of men) with PD who underwent molecular genetic examination; 3) 30 healthy volunteers (66.7% of women and 33.3% of men) — a control group. The observation groups were matched for gender and age ( $p > 0.05$ ). The study included a retrospective analysis of medical documentation, a prospective clinical and epidemiological study, and a cohort study of genetic predictors for PD.

**Results and discussion.** The weighted mean prevalence of PD in Zheleznogorsk was 124.2 per 100,000 population; morbidity, 13.8 per 100,000 in 2013; mortality was minimal (0 case per 100,000 in 2010 and 2012 and 1.1 case in 2012 and 2013). The genetic markers rs1427263, rs11176013, and rs11564148 of the LRRK2 6055G>T mutation linked to the PARK8 locus on chromosome 12q12 were unassociated with the development of PD among the dwellers of Zheleznogorsk. The frequency of the genetic marker rs7966550 (the homozygous genotype C/C) in the group of PD patients was higher than in that of healthy volunteers (44.5% vs 16.5%). No specific features were found in the pattern and clinical presentations of PD with regard to single-nucleotide polymorphism markers.

**Key words:** Parkinson's disease; epidemiology; prevalence; mortality; genetics.

**Contact:** Margarita Rafailievna Sapronova; [sapronova.mr@yandex.ru](mailto:sapronova.mr@yandex.ru)

**For reference:** Sapronova MR, Shnaider NA. The epidemiological, clinical, and genetic characteristics of Parkinson's disease (in case of Zheleznogorsk). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(4):59–64.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-59-64>

Достижения современной медицины позволили существенно увеличить продолжительность жизни населения [1, 2]. По данным ООН, число лиц старше 65 лет к 2050 г. будет достигать 2 млрд человек; сейчас в России насчитывается не менее 18 млн пожилых людей [3]. Соответственно возрастает число людей, страдающих хроническими и нейродегенеративными заболеваниями. Болезнь Паркинсона (БП) является вторым по распространенности (после болезни Альцгеймера) нейродегенеративным заболеванием человека. По прогнозам, за период с 2005 по 2030 г. число людей, страдающих БП, удвоится [4]. Клинико-эпидемиологические исследования БП важны для формирования подходов к наиболее рациональному использованию лекарственных средств [5, 6].

С генетической точки зрения БП является гетерогенным заболеванием. В 10–15% случаев заболевание может наследоваться по моногенному аутосомному типу, но чаще всего оно носит спорадический идиопатический характер [7, 8]. Наиболее обоснованной на сегодняшний день признается точка зрения о мультифакторной модели развития БП [9, 10]. Идентифицированы 14 хромосомных локусов и 12 самостоятельных генов, ответственных за развитие семейных форм БП, в том числе пять генов для аутосомно-доминантных и семь – для аутосомно-рецессивных вариантов болезни [11, 12]. Наиболее частой причиной развития семейной БП с аутосомно-доминантным типом наследования является мажорная мутация  $6055G>T$  в 41-м экзоне гена *LRRK2* на хромосоме 12q12, ведущая к замещению глицина (G) на серин (S) в белковой позиции 2019 [13, 14]. Показана роль этой мутации и в развитии спорадической формы БП. Проведение работ по анализу однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) и мутаций гена *LRRK2* (*PARK8*), вовлеченных в патогенез БП, изменение экспрессии генов-кандидатов позволят лучше понять причины и механизмы развития БП, а также разработать молекулярно-генетические тесты для определения групп риска развития БП и ее ранней диагностики [15, 16], что и определило выбор темы настоящего исследования.

**Цель** исследования – изучение эпидемиологии и клинико-генетических особенностей БП на территории г. Железногорска (Красноярский край) для совершенствования лечебно-диагностической и медико-социальной помощи больным.

**Пациенты и методы.** Исследование проведено на базе клинической больницы №51, кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Красноярского государственного медицинского университета (КрасГМУ) в 2010–2013 гг. в рамках комплексных исследований по теме № 210-16 «Эпидемиологические, генетические и нейрофизиологические аспекты заболеваний нервной системы (центральной, периферической и вегетативной) и превентивная медицина» (номер государственной регистрации 0120.0807480). Исследование одобрено на заседании локального этического комитета КрасГМУ (протокол от 22.12.2011 г. №36).

Выбор Железногорска обусловлен минимальным уровнем миграции населения и тем обстоятельством, что все жители обслуживаются в одном лечебно-профилактическом учреждении, что облегчает проведение сплошного эпидемиологического исследования. С этой точки зрения город является удобной моделью для проведения клинико-генетического исследования нейродегенеративного заболевания с наследственной предрасположенностью. Объект исследования – БП. Предмет исследования – клинические и генетические особенности БП у жителей Железногорска. Единицы наблюдения – больной с БП, регистрационная карта больного БП, учетные первичные медицинские документы.

Все обследуемые проходили предварительный анамнестический и клинический отбор с использованием метода стратифицированной рандомизации. **Критерии включения:** женщины и мужчины любой национальности, любого возраста, страдающие БП, зарегистрированные на территории Железногорска. **Критерии исключения:** регистрация вне территории Железногорска, нежелание выполнять протокол исследования или диагностические процедуры в рамках настоящего исследования.

Всего обследовано 162 пациента. Согласно критериям включения и исключения в настоящей работе проанализировано 135 ( $83,3 \pm 2,9\%$ ) клинических случаев, 27 ( $16,7 \pm 2,9\%$ ) случаев исключены из обработки в связи с изменением диагноза в ходе дополнительного обследования. Итоговая выборка составила 135 пациентов в возрасте от 42 до 85 лет (медиана [25-й; 75-й перцентили] – 72 [69; 76] года); женщин – 89 ( $65,9 \pm 4,1\%$ ); возраст 73 [70; 75] года); мужчин – 46 ( $34,1 \pm 4,1\%$ ); возраст – 70 [68; 74] лет).

В соответствии с целью и задачами настоящего исследования было сформировано три группы наблюдения. **Первая группа** – 135 пациентов с БП, из них 72,6% – с ранее диагностированной БП и 27,4% – с впервые выявленной БП. **Вторая группа** – 44 пациента с БП, принявших участие в молекулярно-генетическом исследовании, из них женщин 75%, мужчин – 25%; возраст – 72 [69; 76] года. **Третья (контрольная) группа** – 30 здоровых добровольцев, из них 66,7% женщин и 33,3% мужчин, возраст – 71,5 [69; 76] года. Группы наблюдения были сопоставимы по полу и возрасту ( $p > 0,05$ ).

Проводили неврологическое и соматическое обследование, клинико-генеалогический анализ, молекулярно-генетическое исследование генетических маркеров *rs7966550*, *rs1427263*, *rs11176013* и *rs11564148*, сцепленных с мутацией гена *LRRK2* в локусе *PARK8*, магнитно-резонансную/компьютерную томографию (МРТ/КТ) головного мозга, нейропсихологическое тестирование.

В исследование вошли данные сплошного эпидемиологического исследования, включены все пациенты с БП, постоянно проживающие в Железногорске. Исследование заболеваемости и распространенности за 2008–2009 гг. проведено с использованием ретроспективного анализа статистических форм №025-2/у, 025/у-04, 003-у, в 2010–2013 гг. проводилось проспективное сплошное эпидемиологиче-

ское исследование с участием врачей первичного звена и узких специалистов (с элементами метода подворового обхода). Исследование показателей смертности проводилось путем ретроспективного анализа учетных статистических форм №106/у-08 и посмертных эпикризов.

Описательная статистика для качественных учетных признаков представлена в виде абсолютных значений, процентных долей, их стандартных ошибок ( $m$ ) и стандартных отклонений ( $\sigma$ ). Данные для вариационных рядов с непараметрическим распределением описаны в виде медианы и квартилей ( $Me$  [25-й; 75-й перцентили]). Вид распределения определялся с помощью критерия Шапиро–Уилкса. Для сравнения параметрических данных применяли  $t$ -критерий Стьюдента и Фишера; для непараметрических – критерий Манна–Уитни. Критический уровень значимости тестов определен при  $p < 0,05$ . Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакетов прикладных лицензионных программ Statistica 7.0 (StatSoft, США).

**Результаты и обсуждение. Клинические аспекты заболеваемости болезнью Паркинсона в Железнодорожке.** Длительность БП на момент регистрации данных варьировала от 0 до 24 лет (5 [2; 8] лет); на момент постановки диагноза БП – от 0 до 22 лет (1 [0; 2] год). У женщин длительность БП на момент постановки диагноза варьировала от 0 до 22 лет (1 [1; 2] год), у мужчин – от 0 до 12 лет (1 [1; 3] год).

Нами изучен темп прогрессирования БП среди пациентов с III, IV и V стадиями заболевания ( $n=76$ ): быстрый темп прогрессирования выявлен у 32 (42,1%), умеренный – у 39 (51,3%), медленный – у 5 (6,6%) больных. Стадии БП по Хен и Яру были распределены следующим образом: у 13 (9,6%) пациентов установлена I стадия БП, у 46 (34,0%) – II, у 55 (40,7%) – III, у 20 (14,8%) – IV, у 1 (0,7%) больного – V стадия. Распределение стадий заболевания не имело статистически значимых различий по полу ( $p > 0,05$ ). У большинства пациентов диагностирована III стадия заболевания. Медиана длительности болезни у пациентов с I стадией БП – 1 [1; 2] год (у женщин – 1,7 [1; 2], у мужчин – 0,5 [0; 2] года), со II стадией – 2 [1; 5] года (у женщин – 2 [1; 5], у мужчин – 4 [1; 5] года), с III стадией – 5 [4; 8] лет (у женщин – 5 [4; 8], у мужчин – 6 [4; 9] лет), с IV стадией – 9 [6; 17,5] лет (у женщин – 14,5 [8; 20], у мужчин – 6 [4,5; 9] лет), с V стадией наблюдался только один человек с продолжительностью заболевания 9 лет [17].

Смешанная форма БП на момент внесения в регистр диагностирована в 119 (88,1%) случаях, акинетико-ригидная – в 12 (8,9%), дрожательная – в 5 (3,7%)  $p < 0,01$ . В четырех из пяти случаев дрожательная форма в динамике трансформировалась в смешанную. Дрожательная форма при дебюте БП диагностирована только среди женщин ( $p < 0,05$ ). Статистически значимых различий в частоте встречаемости смешанной (87,0% против 87,6%;  $p > 0,05$ ) и акинетико-ригидной форм БП (13,0% против 6,7%;  $p > 0,05$ ) не выявлено.

Таким образом, различий по полу и возрасту дебюта БП в исследуемой популяции не выявлено, преобладал быстрый и средний темп прогрессирования заболевания с достижением IV–V стадий БП в среднем через 6–12 лет от дебюта заболевания.

**Эпидемиологические и социальные аспекты заболеваемости болезнью Паркинсона в Железнодорожке.** По данным пилотного ретроспективного анализа медицинской документации, в 2008 г. распространенность БП в Железнодорожке со-

ставляла 40,6 случая, в 2009 г. – 50,1 случая на 100 тыс. населения. Распространенность БП среди населения Железнодорожка на 100 тыс. населения составила 91,6 в 2010 г., 123,8 – в 2011 г., 130,7 – в 2012 г. и 150,7 – в 2013 г. Средневзвешенная распространенность БП составила 124,2 на 100 тыс. населения всех возрастов, среди жителей старше 40 лет – 287,6 на 100 тыс. человек. Показан рост распространенности БП в зависимости от возраста: в возрастной группе 40–49 лет – 210,4 на 100 тыс. населения, 70–79 лет – 459,2 на 100 тыс. В старшей возрастной группе ( $>75$  лет) распространенность БП была выше среди женщин (915,9 против 684,6 на 100 тыс. населения старше 75 лет;  $p < 0,05$ ); в возрастной группе до 65 лет показатель был выше среди мужчин (543,4 против 168,4 на 100 тыс. населения моложе 65 лет;  $p < 0,05$ ).

Заболеваемость БП на 100 тыс. населения составила 5,9 в 2010 г., 10,8 – в 2011 г., 13,7 – в 2012 г. и 13,8 – в 2013 г. Выявленный рост показателей заболеваемости и распространенности БП на территории Железнодорожка за анализируемый период может быть объяснен проведением нами сплошного популяционного эпидемиологического исследования и повышением обращаемости пациентов к неврологу в первые организованного кабинета по лечению экстрапирамидных расстройств на базе клинической больницы №51 в 2011 г. [18].

За исследуемый период умерло 24 ( $17,8 \pm 3,3$  %) пациента с БП. Медиана возраста умерших больных составила 77,5 [74; 82] года: женщин – 77 [72; 81] лет, мужчин – 78 [75; 85] лет ( $p > 0,05$ ). На момент смерти пациенты имели II–V стадии БП. Возраст дебюта БП у умерших больных варьировал от 64 до 87 лет, медиана – 69,6 [63,5; 75] года. Средняя продолжительность БП к моменту смерти составила 7 [5; 9,5] лет. Большая длительность БП на момент смерти отмечена среди женщин (8 [4; 10] лет), чем среди мужчин (6 [5; 8] лет;  $p < 0,05$ ). При анализе медицинских свидетельств о смерти было выявлено, что БП как первоначальная причина смерти указана лишь в 2 (8,3%) случаях (по одному случаю в 2012 и 2013 гг.). Соответственно смертность от БП в 2010 и 2011 гг. составила 0 на 100 тыс. населения, в 2012 и 2013 гг. – 1,1 случая на 100 тыс. населения общей популяции, что не согласуется с показателями смертности от БП в других странах. В структуре причин смерти больных БП преобладали цереброваскулярная патология (37,5%), патология сердечно-сосудистой системы (29,7%), онкологические заболевания (8,3%). Один пациент (4,2%) умер от патологии дыхательной системы (пневмонии). Существующие низкие показатели смертности от БП могут быть следствием неверного выбора врачами первичного звена здравоохранения первоначальной причины смерти больных БП. Так, в томе 2 Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10, 1995 г.) п. 4.1.11 «Замечания, касающиеся кодирования первоначальной причины смерти» указано: «Церебральный атеросклероз с упоминанием о БП кодируют G20». При анализе посмертных эпикризов умерших пациентов с БП нами было выявлено, что церебральный атеросклероз как первоначальная и единственная причина смерти указан в 1/4 (25%) случаев. В целом, если принять во внимание рекомендации МКБ-10, смертность от БП в Железнодорожке на 100 тыс. населения в 2010 г. составила 0,9, в 2011 г. – 1,9, в 2012 г. – 5,3, в 2013 г. – 3,2.

Следует отметить, что структура причин смерти пациентов с БП также отличается от показателей других стран. Однако после уточнения структура причин смерти больных БП меняется следующим образом: БП (41,7%), сердечно-



сосудистая патология (29,2%), цереброваскулярные заболевания (8,3%), онкологические заболевания (8,3%), смерть от внешних причин (8,3%), патология дыхательной системы (4,2%). Кроме того, при анализе посмертных эпикризов было выявлено, что диагноз БП, упомянутый в анамнезе эпикриза, никак не фигурировал в фоновом или сопутствующем диагнозе, а также не вносился в медицинское свидетельство о смерти (29,2 %) [19].

В общей выборке (n=135) городское население (жители г. Железнодорожска) составило 133 (98,5%) человека, сельское население (жители д. Додоново, Новый Путь и Шивера) – 2 (1,5 %) человека, т. е. преобладали городские жители. Из общей выборки женщин трудоспособного возраста (до 55 лет) было двое (2,2%), мужчин – пятеро (10,9%). Были трудоустроены 9,6% пациентов, в том числе пациенты пенсионного возраста (6,7%), из них женщины – 44,4%, мужчины – 55,6%. Трудовой стаж обследуемых пациентов варьировал от 23 до 59 лет, средний стаж – 39,6±8,1 года.

Имели группу инвалидности 60,7% пациентов, в том числе: по поводу БП – 46,3%, по поводу сопутствующей соматической патологии – 52,4%; I группа инвалидности была у 21,9% пациентов, II – у 68,3%, III – у 9,7%. Таким образом, преобладала II группа инвалидности по поводу сопутствующей соматической патологии. Группа инвалидности по поводу БП, как правило, устанавливалась при достижении IV–V стадий по Хен и Яру. Все пациенты с БП (100%) получали противопаркинсонические лекарственные средства по льготному обеспечению, из них двое (1,5%) получали препараты по льготе и дополнительно покупали лекарства, не входящие в перечень льготного обеспечения, за свой счет. По региональной льготе (код 302) обеспечивались противопаркинсоническими препаратами 37% пациентов, по федеральной льготе – 63% [20].

По результатам проведенного нами анкетирования (EuroQoL-5D), 25,9% пациентов не испытывали трудностей с передвижением; умеренные затруднения отметили 60,7% пациентов, выраженные затруднения – 13,3% пациентов. Не испытывали трудностей в самообслуживании 34,8% больных, умеренные трудности отмечали 44,4% пациентов, 20,7% – были не в состоянии самостоятельно мыться и одеваться. Посторонняя помощь в ведении домашнего хозяйства была необходима 41,5% пациентов. Умеренная депрессия и тревога выявлены в 54,1% случаев (из них 39,7% мужчин и 60,3% женщин). Выраженная депрессия выявлена у 17,8% пациентов (из них 25% мужчин и 75% женщин).

**Исследование частоты встречаемости полиморфных аллельных вариантов гена LRRK2 локуса PARK8 у пациентов с**

**болезнью Паркинсона в Железнодорожке.** Клинико-генеалогический анализ родословных был проведен в 135 (100%) случаях: наследственный анамнез по БП был отягощен в 8,1%, в том числе по материнской линии – 54,5%, по отцовской – в 36,4%, по боковой – в 9,1%. Проведение клинико-генеалогического анализа имело свои особенности. Пациенты с БП часто не могли однозначно подтвердить или опровергнуть наличие характерных клинических симптомов БП у старшего поколения их семьи, что затруднило анализ родословной по вертикали. Личный осмотр родителей пробандов был неосуществим из-за возрастных особенностей дебюта БП – родителей пробандов к моменту проведения настоящего исследования уже не было в живых. Наблюдение и осмотр детей пробандов также были неинформативны из-за позднего дебюта симптомов БП. Кроме того, на успешность проведения клинико-генеалогического анализа оказали влияние развивающиеся когнитивные нарушения, которые на развернутых стадиях БП достигали значительной выраженности. Эти сложности не позволили нам однозначно установить тип наследования БП в отягощенных по этому заболеванию семьях.

Медиана возраста дебюта заболевания в отягощенных по БП семьях составила 60 [49; 65] лет. Более молодой возраст дебюта в данной группе пациентов может объясняться наличием в выборке одного случая ювенильной формы БП и одного случая БП с ранним началом. Оба случая были выявлены у родных сестер в одной семье, что позволило нам высказаться об аутосомно-доминантном типе наследования БП.

В молекулярно-генетическом исследовании приняли участие 44 пациента с БП (женщин – 75%, мужчин – 25%), в том числе 11 (25%) пациентов с отягощенным по БП анамнезом и 33 (75%) пациентов со спорадической формой БП. Медиана возраста пациентов – 72 [69; 76] года, медиана возраста дебюта БП – 65 [58; 69] лет. Контрольная группа состояла из 30 здоровых добровольцев (медиана возраста – 68,8 [63,5; 75] года), соответствующих основной группе по возрастному и половому составу (66,7% женщин и 33,3% мужчин). В результате статистической обработки полученных данных нами показано, что частота генотипов исследуемых ОНП-маркеров *rs1427263*, *rs11176013*, *rs11564148* у пациентов с БП и клинически здоровых добровольцев статистически значимо различалась по гетерозиготному носительству в пользу группы контроля ( $p < 0,01$ ). Выявлены статистически значимые различия по частоте генотипов ОНП-маркера *rs7966550*. В группе пациентов с БП достоверно чаще встречался генотип С/С по сравнению с группой контроля (44,5±7,5% против 16,7±6,8%;  $p < 0,01$ ; см. таблицу).

*Частота генотипов ОНП-маркеров мутации гена LRRK2 в локусе PARK8 у пациентов с БП и клинически здоровых добровольцев*

ОНП-маркер	Генотип	Пациенты с БП (n=44)		Группа контроля (n=30)		p* <sub>4,6</sub>
		абс. число	%	абс. число	%	
<i>rs7966550</i>	T/T	15	35,5	1	3,3	$\varphi^*_{эмп} = 3,725$ $p < 0,01$
	T/C	9	20	24	80	$\varphi^*_{эмп} = 5,381$ $p < 0,01$
	C/C	20	44,5	5	16,7	$\varphi^*_{эмп} = 2,699$ $p < 0,01$

**Примечание.** p\*<sub>4,6</sub> – статистическая значимость различий (по  $\varphi$ -критерию Фишера).

Частота исследуемых ОНП-маркеров *rs7966550*, *rs1427263*, *rs11176013*, *rs11564148* по мутантным гомозиготным генотипам у пациентов с отягощенным по БП семейным анамнезом не отличалась от частоты генотипов пациентов со спорадической формой БП ( $p > 0,05$ ). Суммарная частота встречаемости диких и мутантных полиморфных аллельных вариантов гена *LRRK2* по ОНП-маркеру *rs7966550*, в группе пациентов с БП и группе контроля значимо не различалась. Мутантные полиморфные аллельные варианты гена *LRRK2* по ОНП-маркерам *rs1427263*, *rs11176013*, *rs11564148* встречались чаще в группе контроля (*rs1427263*:  $66,7 \pm 7,1\%$  против  $47,7 \pm 5,3\%$ ; *rs11176013*:  $50,0 \pm 6,45\%$  против  $27,3 \pm 4,75\%$ ; *rs11564148*:  $46,7 \pm 6,4\%$  против  $32,9 \pm 5,0\%$ ;  $p < 0,05$ ). При анализе частот компаунд-гетерозигот в группе пациентов с БП и у здоровых добровольцев показано статистически значимое преобладание компаунд-гетерозигот по исследуемым нами ОНП-маркерам в группе здоровых добровольцев ( $92,7\%$  против  $32,4\%$ ;  $p < 0,01$ ).

Показано статистически значимое преобладание компаунд-гетерозигот по исследуемым маркерам в группе здоровых добровольцев ( $p < 0,01$ ). Пациенты – носители гомозиготного генотипа С/С (*rs7966550*) по клиническому характеристикам не отличались от общей выборки пациентов с БП.

Таким образом, полученные нами данные дополняют ранее проведенные исследования роли ОНП-маркеров мутации гена *LRRK2* в локусе *PARK8* на хромосоме 12q12 (*6055G>T*) в российской популяции и не согласуются с результатами исследования Е. В. Филатовой (2012), выполненного у населения европейской части России, и противоречат результатам исследований, проведенных в странах Западной Европы. Следует отметить, что размер выборки и отсутствие других этнических контрольных групп на рассматриваемой территории, которые могли бы дополнить существующую картину распределения аллелей, не позволяют на данном этапе исследования делать выводы об отсутствии ассоциации других ОНП-маркеров с генетической предрасположенностью к БП. Тем не менее полученные нами данные на уровне десятков образцов определяют целесообразность дальнейших исследований, поскольку необходимо учитывать различие в распределении генетических маркеров в различных популяциях (фактор популяционной стратификации). При этом частота полиморфных аллельных вариантов (*rs7966550*, *rs1427263*, *rs11176013*, *rs11564148*) гена *LRRK2*, по-разному представленных у населения европейского и азиатского регионов, может различаться как в пределах различных популяций стран Западной и Восточной Европы, так и в пределах популяционной системы населения России. Так, по имеющимся данным распространенности исследо-

ванных нами ОНП-маркеров в евроазиатском регионе, генфонд популяции, проживающей на территории Сибири, в меньшей степени испытывает на себе влияние «притока генов» со стороны стран Западной Европы по сравнению с центральной и европейской частями России [21]. В целом, показано, что лишь немногие ранее известные ОНП-маркеры гена *LRRK2* связаны с риском БП у жителей Красноярского края (на примере Железногорска). Изученные ОНП-маркеры *rs1427263*, *rs11176013*, *rs11564148* менее полезны для прогнозирования риска БП на рассматриваемой территории, чем ОНП-маркер *rs7966550*, при этом вероятность развития БП повышается при гомозиготном генотипе С/С.

Таким образом, среди жителей Железногорска, страдающих БП, преобладали женщины ( $65,9\%$ ), средний возраст которых был выше ( $73$  [70; 75] лет), чем у мужчин ( $70$  [68; 74] лет), что объясняется половозрастной структурой населения Железногорска и в целом отражает демографическую ситуацию в России. Преобладали смешанная форма БП ( $88,1\%$ ), быстрый ( $42,1\%$ ) и умеренный ( $51,3\%$ ) темпы прогрессирования заболевания. Среди больных с БП преобладали городские жители ( $98,5\%$ ). Группу инвалидности имели  $60,7\%$  больных. Выявлено существенное ограничение повседневной активности исследуемых пациентов:  $41,5\%$  больных нуждались в посторонней помощи по ведению домашнего хозяйства. Состояние тревоги и депрессии (умеренной и выраженной степени) чаще выявлялось среди женщин, чем среди мужчин ( $60,3\%$  против  $39,7\%$ ).

Заболеваемость БП в Железногорске на 100 тыс. населения составила  $5,9$  в 2010 г.,  $10,8$  – в 2011 г.,  $13,7$  – в 2012 г. и  $13,8$  – в 2013 г. Распространенность БП составила  $124,2$  на 100 тыс. населения, среди населения старше 40 лет –  $287,6$ . Смертность от БП в 2010 и 2011 гг. составила  $0$ , в 2012 и 2013 гг. –  $0,9$  случая на 100 тыс. населения.

Генетические маркеры *rs1427263*, *rs11176013*, *rs11564148*, сцепленные с мутацией гена *LRRK2* в локусе *PARK8* на хромосоме 12q12 (*6055G>T*), не ассоциировались с развитием БП среди жителей Железногорска. Частота встречаемости генетического маркера *rs7966550* (по гомозиготному генотипу С/С) в группе пациентов с БП была выше, чем в группе здоровых добровольцев ( $44,5\%$  против  $16,5\%$ ). Особенности характера течения и клинической картине БП с учетом ОНП-маркеров не выявлено.

Организация кабинета экстрапирамидной патологии на базе клинической больницы №51 позволила уточнить эпидемиологические показатели БП (заболеваемость, распространенность, смертность), а также клиническую и социальную характеристику пациентов, страдающих БП, на территории Железногорска.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Яхно НН. Болезнь Паркинсона – достижения и новые вопросы. Руководство для врачей (по материалам II Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений). Москва; 2008. С. 7–8. [Yakhno NN. *Bolezni' Parkinsona – dostizheniya i novye voprosy. Rukovodstvo dlya vrachei (po materialam II Natsional'nogo kongressa po bolezni Parkinsona i rasstroistvam dvizhenii)* [Parkinson's disease – achievements and new questions. The management for doctors (on materials II of the National congress due to Parkinson's disease and to disorders of the movements)]. Moscow; 2008. P. 7–8.]
2. Kalender-Rich JL, Mahnken JD, Dong L, et al. Development of an ambulatory geriatrics knowledge examination for internal medicine residents. *J Grad Med Educ.* 2013;5(4):678–80. DOI: <http://dx.doi.org/10.4300/JGME-D-13-00123.1>.
3. Захарова ИА. Компенсаторный потенциал при нормальном и патологическом старении. Системная психология и социология. 2013;7:65–74. [Zakharova IA. Compensatory potential in normal and pathological aging. *Sistemnaya psikhologiya i sotsiologiya.* 2013;7:65–74. (In Russ.)]
4. Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations

- 2005 through 2030. *Neurology*. 2007;68(5):384–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03>.
5. Труфанов ЕА, Головченко ЮИ, Слободин ТН и др. Эпидемиология болезни Паркинсона в Украине. Международный неврологический журнал. 2012;7(53):42–6. [Trufanov EA, Golovchenko YuI, Slobodin TN, et al. Epidemiology of Parkinson's disease in Ukraine. *Mezhdunarodnyi neurologicheskii zhurnal*. 2012;7(53):42–6. (In Russ.)]
6. Johnson SJ, Kaltenboeck A, Diener M, et al. Costs of Parkinson's disease in a privately insured population. *Pharmacoeconomics*. 2013;31(9):799–806. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s40273-013-0075-0>.
7. Ковальчук АЮ, Быканова МА, Пизова НВ и др. Клинико-эпидемиологические аспекты болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011;111(12):74–6. [Koval'chuk AYu, Bykanova MA, Pizova NV, et al. Clinical and epidemiological aspects of Parkinson's disease. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;111(12):74–6. (In Russ.)]
8. Chung CY, Khurana V, Auluck PK, et al. Identification and rescue of b-synuclein toxicity in Parkinson patient-derived neurons. *Science*. 2013;342(6161):983–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1245296>.
9. Левин ОС, Федорова НВ. Болезнь Паркинсона. Москва: Медпресс; 2012. 315 с. [Levin OS, Fedorova NV. *Bolezni' Parkinsona* [Parkinson's disease]. Moscow: Medpress; 2012. 315 p.]
10. Bernal-Pacheco O, Limotai N, Go CL, et al. Nonmotor manifestations in Parkinson disease. *Neurologist*. 2012;18(1):1–16. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/NRL.0b013e31823d7abb>.
11. Багыева ГХ, Иллариошкин СН, Сломинский ПА и др. Сочетание мутаций в локусах PARK2 и PARK8 у пациентов с ранней формой болезни Паркинсона. Неврологический журнал. 2007;12(2):15–8. [Bagyeva GK, Illarioshkin SN, Slominskii PA, et al. The combination of mutations at the loci PARK2 and PARK8 in a female patient with early-onset form of Parkinson's disease. *Neurologicheskii zhurnal*. 2007;12(2):15–8. (In Russ.)]
12. Fujishiro H, Imamura AY, Lin WL, et al. Diversity of pathological features other than Lewy bodies in familial Parkinson's disease due to SNCA mutations. *Am J Neurodegener Dis*. 2013;2(4):266–75.
13. Пугенихина ВП, Хидиятова ИМ, Ахмадеева ГН и др. Репликация данных полногеномных анализов ассоциации с болезнью Паркинсона в республике Башкортостан. Вестник Челябинского государственного университета. 2013;7:42–3. [Putenikhina VP, Khidiyatova IM, Akhmadeeva GN, et al. Replication of these full-genomic analyses of association with Parkinson's disease in the Republic of Bashkortostan. *Vestnik Chelyabinskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2013;7:42–3. (In Russ.)]
14. Hindle SJ, Elliott CJ. Spread of neuronal degeneration in a dopaminergic, LRRK-G2019S model of Parkinson disease. *Autophagy*. 2013;9(6):936–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.4161/auto.24397>.
15. Левин ОС. Как лечили болезнь Паркинсона в 2013 году. Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2013;3–4:5–16. [Levin OS. As treated Parkinson's disease in 2013. *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i nevrologii*. 2013;3–4:5–16. (In Russ.)]
16. Liao XX, Zhan ZX, Luo YY, et al. Association study between SNP rs150689919 in the DNA demethylation gene, TET1, and Parkinson's disease in Chinese Han population. *BMC Neurol*. 2013;11:196–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2377-13-196>.
17. Сапронова МР, Шнайдер НА, Похабов ДВ. Гендерная характеристика болезни Паркинсона в ЗАТО г. Железногорск. Проблемы женского здоровья. 2013;8(2):46–52. [Sapronova MR, Shnaider NA, Pokhabov DV. Gender characteristics of Parkinson's disease closed administrative territorial associations Zheleznogorsk. *Problemy zhenskogo zdorov'ya*. 2013;8(2):46–51. (In Russ.)]
18. Сапронова МР, Касперович НА, Волков СН и др. Проспективное эпидемиологическое исследование болезни Паркинсона в ЗАТО г. Железногорск. Вестник Клинической больницы № 51. 2013;(4):45–50. [Sapronova MR, Kasperovich NA, Volkov SN, et al. Prospective epidemiological research of Parkinson's disease in BUT Zheleznogorsk. *Zheleznogorsk. Vestnik Klinicheskoi bol'nitsy № 51*. 2013;(4):45–50. (In Russ.)]
19. Сапронова МР, Шнайдер НА, Ломакин АИ и др. Анализ показателей смертности от болезни Паркинсона на территории закрытого административно-территориального образования Железногорск. Репринт. Главврач. 2014;9:6–11. [Sapronova MR, Shnaider NA, Lomakin AI, et al. The analysis of indicators of mortality from Parkinson's illness in the territory of the closed administrative-territorial education Zheleznogorsk. Reprint. *Glavvrach*. 2014;9:6–11. (In Russ.)]
20. Сапронова МР, Шнайдер НА, Похабов ДВ и др. Социально-демографическая характеристика болезни Паркинсона на территории закрытого административно-территориального образования Железногорск. Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. 2013;11(3):161–7. [Sapronova MR, Shnaider NA, Pokhabov DV, et al. Socio-demographic characteristics of Parkinson's disease in the closed independent territorial formation. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina*. 2013;11(3):161–7. (In Russ.)]
21. Сапронова МР, Шнайдер НА, Муравьева АВ и др. Исследование частоты встречаемости полиморфных аллельных вариантов гена LRRK2 (PARK8) у пациентов с болезнью Паркинсона. Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. 2014;12(1):19–25. [Sapronova MR, Shnaider NA, Murav'eva AV, et al. Frequency study of polymorphic allelic variants of LRRK2 gene (PARK8) in patients with Parkinson's disease. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina*. 2014;12(1):19–25. (In Russ.)]

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.