

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НАСЛЕДСТВЕННЫХ МОТОРНО-СЕНСОРНЫХ НЕЙРОПАТИЙ В РЕСПУБЛИКЕ МОРДОВИЯ

Ю.С. Пугачева, А.В. Перепелов, В.А. Трофимов

(Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, г. Саранск, ректор — д.э.н., проф. Н.П. Макаркин, кафедра генетики, зав. — д.б.н., проф. В.А. Трофимов)

Резюме. Изучена распространенность наследственных моторно-сенсорных нейропатий (НМСН) на территории Республики Мордовия (РМ), которая составила 14,16 на 100 тыс. чел. Это группа заболеваний периферической нервной системы, которая встречается во всех этнических группах РМ, неравномерно распределена по районам, преобладает среди мужского населения 1,2:1. Она чаще встречается среди русской популяции (16,09 на 100 тыс. чел.) по сравнению с мордовской (10,92 на 100 тыс. чел.) и татарской (2,31 на 100 тыс. чел.). Представлен анализ клинического полиморфизма НМСН в РМ.

Ключевые слова: наследственные моторно-сенсорные нейропатии, эпидемиология, клинический полиморфизм.

EPIDEMIOLOGY, CLINICAL AND GENETICAL STUDIES OF HEREDITARY MOTOR AND SENSORY NEUROPATHIES IN MORDOVIA REPUBLIC

J.S. Pugacheva, A.V. Perepelov, V.A. Trofimov

(Mordovia N.P. Ogarev State University, Saransk)

Summary. The aim of the present investigation is to study the spreading of HMSN in the Republic of Mordovia; case index of which is 13.4 per 100 000 inhabitants. HMSN is found in all ethnic groups of inhabitants, it isn't equally spread on the territory of the Republic and prevails among man population (1.2:1). This disease is more frequent among Russian population (15.16 cases per 100 000 people) in comparison with Mordovian (12.33 cases per 100 000 people) and Tartar population (4.31 cases per 100 000 people). The article presents the analysis of clinical polymorphism of HMSN in the Republic of Mordovia.

Key words: hereditary motor and sensory neuropathies, epidemiology, clinical polymorphism.

Наследственные моторно-сенсорные нейропатии (НМСН) — клинически полиморфная и генетически гетерогенная группа медленно прогрессирующих нервно-мышечных заболеваний, которые характеризуются дегенеративными изменениями периферических нервов.

НМСН являются одними из самых частых наследственных заболеваний человека. Распространенность всех форм варьирует от 10 до 40:100 000 в различных популяциях [3].

Изучение эпидемиологических и клинических особенностей данного заболевания позволяет установить распространенность и соотношение типов, детально проанализировать клинический полиморфизм, что имеет большое значение для последующего молекулярно-генетического исследования. В настоящее время идентифицировано более 20 генетических вариантов НМСН [1].

Распространенность НМСН в популяциях неодинакова: отмечено существенное преобладание больных IA и IX типов (до 70%) над всеми другими формами. Это заболевание с аутосомно-доминантным и X-сцепленным доминантным типами наследования. Генетической причиной НМСН IA является дупликация 1,5Mb в хромосомной области 17p11.2, включающей ген структурного белка периферического миелина *PMP22*. До настоящего времени в РМ не проводилось детального исследования НМСН с анализом молекулярно-генетических особенностей.

Целью исследования являлось изучение эпидемиологии НМСН в популяциях РМ, а также анализ клинического полиморфизма. Представленные данные являются основой для проведения молекулярно-генетического исследования.

Материалы и методы

Эпидемиологическое исследование НМСН проведено в 22 районах РМ общей численностью 840,4 тыс. чел., в том числе 502,6 тыс. городского и 337,8 тыс. сельского населения по стандартной методике, разработанной в МГНЦ РАМН (г. Москва).

Семьи,отягощенные НМСН, были выявлены из архивов и журналов регистрации учреждений здравоохранения

РМ (неврологические стационары, поликлиники, районные больницы), источников МСЭК, а также журналов консультативного приема кафедры нервных болезней и психиатрии МГУ им. Н.П. Огарева за период с 2000 по 2008 гг.

Сведения, полученные в разных источниках, уточнялись и дополнялись личным обследованием пробандов и их семей путем вызова на консультацию, а также проводились выезды по месту проживания больных.

На всех пробандов заполнялась специально разработанная формализованная карта фенотипа согласно диагностическим критериям, принятым в нашей стране и за рубежом. Большая часть семей осмотрена ведущими сотрудниками МГНЦ РАМН.

Статистическую обработку и оценку значимости различий полученных результатов проводили методами "Хи-квадрат" и t-критерия Стьюдента при 5% уровне значимости. Результаты обработаны с помощью стандартного пакета статистических программ Microsoft Excel. Значимы различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В Республике Мордовия (РМ) с населением 840,4 тыс. чел. в настоящее время выявлено 119 больных НМСН в 44 семьях (66 мужчин и 53 женщины), из которых семейных случаев — 23, спорадических — 21. Распространенность НМСН составляет 14,16 на 100 тыс. населения. В соответствии с исследованиями, проведенными в 90-х годах в РМ, распространенность этой патологии составляла 11,47 [4]. Увеличение данного показателя в настоящий период, вероятно, связано с улучшением уровня диагностики и регистрации заболевания в РМ.

Заболевание неравномерно распределено по территории Республики, колеблясь от 75,08 на 100 тыс. населения до отсутствия случаев по отдельным районам. НМСН зарегистрированы в 14 из 22 районов. В 8 районах — Атюрьевский, Большеигнатовский, Ельниковский, Ичалковский, Кадошкинский, Кочкуровский, Теньгушевский, Торбеевский — нет зарегистрированных случаев заболевания. В Дубенском, Zubovo-Polyanskom, Инсарском, Краснослободском районах выявлены небольшие показатели распространенности — менее 10 на 100 тыс. чел.

Самый высокий показатель — 75,08 на 100 тыс. чел.

— зарегистрирован в Ардатовском районе, что связано с доминантным типом наследования НМСН и многодетностью в семьях, имеющих по несколько больных. Кроме того, имеет большое значение различие численности населения отдельных районов («эффект малых выборок»), погрешности при регистрации больных.

В сельских районах случаи НМСН встречались чаще — 18,65 на 100 тыс. чел., чем в городских — 11,14 ($\chi^2 = 8,05$, $df = 1$; $p < 0,01$). Это может быть объяснено различными причинами: эффектом «родоначальника», формировавшимся преимущественно в тот период, когда преобладало сельское население региона, затруднениями переселения этих пациентов в город, более комфортными для таких больных условиями жизни в сельской местности и др.

Распределение больных по половому составу выглядит следующим образом: 66 (55,5%) мужчин и 53 (44,5%) женщины, соотношение полов составляет 1,2:1 ($\chi^2 = 4,43$, $df = 1$; $p < 0,05$).

В ходе анализа распространенности в наиболее представительных этнических группах РМ выяснилось, что этот показатель выше ($\chi^2 = 7,52$, $df = 1$; $p < 0,01$) среди русского населения — 16,09 по сравнению с мордовским — 10,92 ($\chi^2 = 13,71$, $df = 1$; $p < 0,001$) и татарским — 2,31 на 100 тыс.чел. ($\chi^2 = 4,60$, $df = 1$; $p < 0,05$). Различия основных групп населения по распространенности НМСН, вероятно, может быть обусловлено этническими особенностями, что требует дальнейшего углубленного исследования этногенетических и клинико-эпидемиологических аспектов в популяциях РМ.

Выяснение семейного анамнеза с последующим уточнением клинических признаков и составлением родословных проводилось во всех 44 семьях.

Электронейромиография проведена для членов 22 семей, что позволило провести дифференциацию I и II типов заболевания.

На основании этих данных можно сделать предварительные выводы, что 18 (40,9%) семейных случаев относятся к аутосомно-доминантному наследованию, в 5 (11,4%) семьях можно предположить как аутосомно-доминантное, так и X-сцепленное доминантное наследование. В остальных 21 (47,7%) семьях, где выявлены спорадические случаи, можно предположить наличие как доминантных (нео-мутации), так и рецессивных состояний. Для окончательного уточнения типа наследования в неясных случаях необходим молекулярно-генетический анализ.

Изучение клинического полиморфизма НМСН осуществлялось с помощью использования критериев диагностики наследственных периферических невропатий, изложенных в материалах Европейского консорциума по изучению нервно-мышечных заболеваний.

Первые признаки заболевания у 73 (61,3%) больных

появились до 16 лет, у 46 (38,7%) — после 16 лет. Таким образом, средний возраст дебюта заболевания составил 12,9 лет. У 69 (58,0%) больных на начальном этапе болезни констатировали лишь слабость в ногах, у 28 (23,5%) — подвороты стоп, у 8 (6,7%) — слабость в руках и ногах, у 8 (6,7%) — изменение походки, у 6 (5,1%) — боли в позвоночнике. У всех больных течение заболевания медленно прогрессирующее. Интеллект при НМСН не страдает, что и было подтверждено в 100% случаев. У всех больных имеет место походка в виде «степпаж», что является одним из важнейших диагностических признаков НМСН.

Доминирующие признаки поражения в виде мышечной слабости и гипотрофии в дистальных отделах ног установлены у 119 (100%) больных, в дистальных отделах рук — у 112 (94,1%). У 101 (84,9%) обследованного больного отсутствовали ахилловы рефлексы, у 17 (14,3%) — были снижены, у 1 (0,8%) — живые. Также имело место отсутствие карпорадиальных рефлексов у 31 (26,0%) больного, у 55 (46,2%) — снижены, у 33 (27,8%) — живые. У всех больных отмечалась деформация стоп: высокий свод — у 104 (87,4%), стопа «Фридриха» — у 15 (12,6%). Кроме того, выявлены чувствительные нарушения по полиневритическому типу. В целом клиническая картина заболевания соответствует описаниям других авторов [3].

В процессе исследования обнаружены две семьи с крайне редко встречающимся сочетанием симптомов НМСН и ладонно-подошвенным гиперкератозом, в которых впервые в мире был картирован ген 2Е типа [3]. В другой семье с редким V типом НМСН нами зарегистрирован феномен антиципации по женской линии, что позволяет отнести данный случай к болезням экспансии. Также зарегистрирован редкий VI тип НМСН, сочетающийся с атрофией дисков зрительных нервов.

В 33 семьях (94 больных) было проведено молекулярно-генетическое исследование, направленное на поиск мутаций генов RMR22 (дупликация) и Sx32. Результаты будут опубликованы в следующей статье.

Таким образом, проведенное исследование выявило высокую распространенность НМСН в РМ, дифференцированность эпидемиологических показателей в городских и сельских популяциях и различных этнических группах. НМСН проявляется широкой вариабельностью сроков дебюта заболевания (от 3 до 43 лет), полиморфизмом клинических симптомов, как внутри-, так и межсемейным, гетерогенностью типов патологии. С целью уточнения диагноза при подозрении на НМСН, а также для дифференциальной диагностики отдельных типов НМСН, прежде всего, является необходимым проведение молекулярно-генетического исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горбунова В.Н. Молекулярные основы наследственных болезней нервно-мышечной системы // Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике / Под ред. А.Б. Масленникова. — Вып.8. — Новосибирск: Альфа-Виста, 2005. — С.17-22.
2. Горбунова В.Н., Савельева-Васильева Е.А., Красильников В.В. Молекулярная неврология. Ч. I. Заболевания нервно-мышечной системы. — СПб.: Интермедика, 2000. — 319 с.
3. Маркова Е.Д., Магжанов Р.В. Распространенность наследственных заболеваний нервной системы в различных популяциях // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1990. — Т. 90, № 9. — С.113-119.
4. Перепелов А.В. Эпидемиология и клинико-генетический анализ наследственных болезней нервной системы в популяциях Мордовии: Автореф. дисс. ... к.м.н. — М., 1997. — 16 с.
5. Петрин А.Н., Перепелов А.В., Нурбаев С.Д. Наследственные болезни нервной системы в Мордовии // Генетика. — 1997. — Т. 33, № 6. — С.836-843.
6. Ionescu V.V. Charcot-Marie-Tooth neuropathies: from clinical description to molecular genetics // Muscle Nerve. — 1995. — Vol. 18. — P.267-275.
7. Lupski J.R. Charcot-Marie-Tooth disease: Lessons in a genetic mechanisms // Molecular medicine. — 1998. — Vol. 4. — P.3-11.
8. Mathew C.C. The isolation of high molecular weight eucariotic DNA // Methods in Molecular Biology Hum. Press. — 1984. — Vol. 2. — P.31-34.
9. Mersynova I.V., Polyakov A.V., Sitnikov V.F., et al. A New Variant of Charcot-Marie-Tooth Disease Type 2 Is Probably The Result of a Mutation in the Neurofilament-Light Gene // Am. J. Hum. Genet. — 2000. — Vol. 46. — P.26-30.

Адрес для переписки:

430003, Мордовия, г. Саранск, ул. Васенко, д. 5, кв. 32, Пугачева Юлия Семеновна, электронная почта: avvar@mail.ru.