# ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОТРОФИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ И РАСПОЛОЖЕНИЕ МУТАЦИИ В ГЕНЕ БЕЛКА ДИСТРОФИНА – ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РАЗВИТИЕ, КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИЕЙ ДЮШЕННА

© *Соколова Мария Георгиевна[1], Лопатина Екатерина Валентиновна[2]*

[1] Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41.

[2] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8., E-mail: sokolova.m08@mail.ru

***Ключевые слова:*** мышечная дистрофия Дюшенна, когнитивные расстройства, белок дистрофин, нейротрофин фактор роста головного мозга.

**Введение.** Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) является наследственным рецессивным, сцепленным с Х-хромосомой нервно-мышечным заболеванием, страдают 1 из 3500 новорожденных мальчиков, проявляется заболевание прогрессирующей мышечной слабостью, атрофией мышц тазового пояса, кардиомиопатией и когнитивными расстройствами в 20–30% случаев. Развитие когнитивных нарушений у больных МДД утяжеляет уход за пациентом, оказывает дополнительное отрицательное влияние на психо-эмоциональную обстановку в семье и является до настоящего времени дискутабельным вопросом.

**Цель исследования.** Оценить роль нейротрофина — фактора роста головного мозга и место расположения мутации в гене белка дистрофина в развитии когнитивных расстройств у детей и подростков с диагнозом мышечной дистрофии Дюшенна.

**Материалы и методы.** Было обследовано 24 больных МДД, мужского пола в возрасте с 5 до 22 лет (средний возраст 13,7 лет). Контрольную группу составляли 30 здоровых человек (7–22 лет, средний возраст 13,8 лет). Проводилось клиническое, молекулярно-генетическое и лабораторное исследование. Нейропсихологическое тестирование для определения степени выраженности когнитивных расстройств проводилось с учетом возрастных особенностей больных и было основано на методиках и протоколах, разработанных ранее и включенных в практическое здравоохранение [Сорокин В.М., Кокоренко В.Л., 2003; Бизюк А.П., 2005, 2010; Семаго Н.Я., Семаго М.М., 2005]. Тестирование включало в себя следующие методики для исследования памяти: методика запоминания 10 слов; запоминание 9 геометрических фигур; отсроченное воспроизведение 10 слов и 9 геометрических фигур; «Двойной тест» Мучника−Смирнова. Для исследования мышления были использованы 2 методики: «сравнение понятий» и «направленные вербальные ассоциации»; для исследования внимания применялась методика с использованием таблиц Шульте. Определение уровня нейротрофического фактора роста головного мозга (ФРГМ) проводили иммуноферментным методом в образцах сыворотки крови (фирма RayBiotech, Inc). Пороговые величины определения ФРГМ-20 пг/мл. Поиск делеций и дупликаций в гене дистрофина с помощью мультиплексной амплификации лигированных зондов (79 экзонов и промоторная область) и методом мультиплексной полимеразной цепной реакции (20 экзонов и промоторная область). В работе использовали наборы зондов P034 и P035 компании MRC-Holland (Нидерланды). Анализ проводили с помощью автоматической системы капиллярного электрофореза ABI 3130×1 (Applied Biosystems, USA). Выявление точковых мутаций было осуществленно в отделе молекулярной генетики госпиталя Кошан (Париж, Франция) методом секвенирования следующего поколения с последующей верификацией по Сэнджеру. Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета STATISTICA 8.0 (StatSoft®, Inc., USA). Результаты. По данным молекулярно-генетического анализа было выявлено, что 8 больных МДД имеют мутацию в проксимальном отделе гена МДД Х-хромосомы (с 1 по 40 экзон), 16 больных в дистальном отделе гена МДД Х-хромосомы (с 41 по 79 экзон). По принципу

расположения мутации в проксимальном и дистальном отделе гена МДД Х-хромосомы больные МДД были разделены на две группы соответственно I группа (n=8) и II группа (n=16). Нейропсихологическое исследование выявило в 33% случаев выраженные когнитивные расстройства, в 19% − умеренные нарушения когнитивной сферы. Было отмечено, что у больных II группы когнитивные нарушения имели более выраженный характер.

Данные иммуноферментного анализа показали, что диапазон значений нейротрофина ФРГМ у больных II группы находится в интервале от 18650 до 23750 пг/мл, где нижняя граница имеет значения ФРГМ ниже, чем в контрольной группе. Выявлено, что концентрация ФРГМ имеет статистические значимые различия в группах пациентов с наличием и отсутствием когнитивных расстройств ($p<0,001$). В группе пациентов с наличием когнитивных расстройств наблюдается сниженная концентрация ФРГМ — 23670 [21700; 30720] пг/мл против 32700 [31660; 33750] пг/мл у пациентов без когнитивных расстройств. Для данного показателя был выполнен расчет абсолютного риска варианта течения МДД с когнитивными нарушениями, отношения шансов этого риска и 95% доверительного интервала отношения шансов. Минимальный риск течения МДД с развитием когнитивных расстройств, составивший 20% (2 из 10 пациентов) наблюдалась в группе больных с концентрацией ФРГМ более 31000 пг/мл. У больных с концентрацией ФРГМ менее 31000 пг/мл риск неблагоприятного течения составил 75% (15 из 20 пациентов), шансы развития когнитивных расстройств статистически значимо ($p<0,001$) увеличиваются более чем 10 раз (отношение шансов ОШ=12,0; 95% ДИ для отношения шансов = [1,9–76,4]).

**Заключение.** В патогенезе развития когнитивных расстройств у детей и подростков с МДД могут участвовать такие факторы, как особенности нейротрофической регуляции, проявляющиеся снижением концентрации нейротрофина ФРГМ в сыворотке крови больных и расположение мутации в гене белка дистрофина Х-хромосомы в дистальном отделе.