**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР»**

На правах рукописи

Ахмедова Патимат Гусейновна

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ НЕРВНО-МЫШЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В РЕСПУБЛИКЕ ДАГЕСТАН. РАЗРАБОТКА ОСНОВ НЕЙРОРЕГИСТРА

03.02.07 «Генетика»

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
Зинченко Рена Абульфазовна

кандидат медицинских наук
Угаров Игорь Викторович

Москва – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 4
ВВЕДЕНИЕ 5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 13
1.1. Вопросы классификации наследственных нервно-мышечных заболеваний. 13
1.2. Клиническая характеристика наследственных нервно-мышечных заболеваний. 22
1.3. Распространенность наследственных нервно-мышечных заболеваний в разных популяциях. 31
1.4. Диагностические программы и автоматизированные регистры как один из методов профилактики 40
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ 49
2.1. Материал исследования 49
2.1.1. Территориально-географическая и этногенетическая характеристика популяции Дагестана 49
2.1.2. Структура обследованного населения 52
2.2. Методы исследования 56
2.2.1. Популяционно-эпидемиологический метод 56
2.2.2. Клинико-генеалогический метод 57
2.2.3. Лабораторно-инструментальные методы исследования 58
2.2.4. Нейрорегистр 60
2.3. Статистические методы обработки данных 62
2.3.1. Сегрегационный анализ 62
2.3.2. Методы расчета значений отягощенности населения 63
2.3.3. Принципы анализа нозологического спектра и накопления отдельных заболеваний по популяциям 64
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ 65
3.1. Сегрегационный анализ в выявленных семьях 67
3.2. Эпидемиологические особенности распространения нервно-мышечных заболеваний у населения Республики Дагестан 75
3.2.1. Анализ отягощенности населения наследственными нервно-мышечными заболеваниями в Республике Дагестан 76
3.2.2. Анализ отягощенности населения наследственными нервно-мышечными заболеваниями среди разных этнических групп Республики Дагестан 81
3.2.3. Сравнительный анализ отягощенности населения Республики Дагестан ННМЗ с ранее обследованными регионами России 86
3.3. Разнообразие, эпидемиология и клинико-генетическая характеристика ННМЗ в Республике Дагестан 91
3.3.1. Нозологический спектр ННМЗ в Республике Дагестан 91

3.3.2. Спинальные мышечные атрофии 93
3.3.3. Наследственные мото-сенсорные невропатии 96
3.3.4. Миотония Томсена 107
3.3.5. Миотоническая дистрофия 110
3.3.6. Прогрессирующие мышечные дистрофии 113
3.4. Разработка основ автоматизированного нейрорегистра в Республике Дагестан 122
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 138
ВЫВОДЫ 146
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 149
ПРИЛОЖЕНИЕ 168

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

OMIM	- Online Mendelian Inheritance in Man
Х-сц.	- Х-сцепленный тип наследования
Х-Р	- Х-сцепленный рецессивный тип наследования
Х-Д	- Х-сцепленный доминантный тип наследования
АД	- аутосомно-доминантный тип наследования
АР	- аутосомно-рецессивный тип наследования
г.	- город
ДНК	- дезоксирибонуклеиновая кислота
КФК	- креатинфосфокиназа
МГК	- медико-генетическое консультирование/консультация
МД	- миотоническая дистрофия
МСЭК	- медико-социальная экспертная комиссия
МТ	- миотония Томсена
НБНС	- наследственные болезни нервной системы
ННМЗ	- наследственные нервно-мышечные заболевания
НМСН	-наследственные моторно-сенсорные нейропатии
ПКПМД	- поясно-конечностная прогрессирующая мышечная дистрофия
ПМД	- прогрессирующая мышечная дистрофия
ПМДД	- прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна
ПМДБ	- прогрессирующая мышечная дистрофия Беккера
ПМДД/Б	- прогрессирующие мышечные дистрофии Дюшенна/Беккера
ПМДЛД	- прогрессирующая мышечная дистрофия Ландузи-Дежерина
ПМД дист.	- прогрессирующая мышечная дистрофия дистальная
ПМД ОФ	- прогрессирующая мышечная дистрофия окулофарингеальная
ПМД ЭД	- прогрессирующая мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса
РД	- Республика Дагестан
РФ	- Российская Федерация
СМА	- спинальная мышечная атрофия
с.	- село
ФАП	- фельдшерско-акушерский пункт
ФГБНУ «МГНЦ»	- Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр»
ЦНС	- центральная нервная система
ЦРБ	- центральная районная больница
ЭНМГ	- электронейромиография

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Успехи современной медицины, интенсивное развитие молекулярной генетики и биологии, заставляют общество обратить все большее внимание на наследственные заболевания [Бочков Н.П., 2011]. По данным ВОЗ около 10-15% новорожденных имеют врожденные и наследственные болезни [Genomics and Health in the Developing World, 2012; Passarge E., 2013]. Примерно в половине случаев ранняя детская смертность и инвалидность обусловлены различными генетическими причинами. Установлено, что 30–40% коечного фонда детских больниц постоянно занято больными с генетически обусловленными заболеваниями. Такие больные требуют многократных госпитализаций и с трудом поддаются лечению [Passarge E., 2013].

Широко распространёнными и наиболее тяжелыми формами наследственной патологии являются врожденные и наследственные заболевания нервной системы (НБНС) [Иллариошкин С.Н., 2002]. В связи с этим проблемы их раннего выявления и профилактики имеют первостепенное значение для практического здравоохранения. Число нозологических форм моногенных НБНС приближается к 500. В последние годы значительно увеличилась информация об особенностях клинических проявлений и способах диагностики наследственных болезней. Появилась возможность уточнения границ клинического полиморфизма различных генетических вариантов, усовершенствования классификации и способов эффективной профилактики [Passarge E., 2013]. Наиболее распространенной группой НЗНС, является группа нервно-мышечных заболеваний (ННМЗ) [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/; http://neuromuscular.wustl.edu; http://www.orpha.net].

К наиболее важным проблемам современной медицинской генетики, формирующим новые представления о путях наиболее точного прогнозирования состояния здоровья человека, профилактики и методах снижения его заболеваемости, инвалидности и смертности, следует отнести генетико-эпидемиологические и клинико-генетические исследования врожденных и наследственных заболеваний нервной системы. Исследования по генетической эпидемиологии позволяют оценить груз и разнообразие ННМЗ, описать

равномерность распространения заболеваний по районам обследуемой популяции, получить представление об очагах накопления отдельных форм по Республике и в этнических группах, выявить причины дифференциации популяций по грузу и разнообразию ННМЗ в регионе и в конкретных этносах и как следствие, определить пути к профилактике и снижению заболеваемости. Особенно актуальны такие исследования для популяций человека, характеризующихся разнообразием родоплеменной структуры, специфическим этногенезом и условиями географического проживания.

Одним из способов контроля груза и профилактики может быть создание регистра для ННМЗ, имеющего возможность постоянного обновления и пополнения вновь полученными данными как из отягощенных, так и новых семей [Emery A.E. et al., 1974; Бочков Н.П., 2011; Угаров И.В., 2003]. Использование автоматизированных компьютерных систем, сочетающих в себе одновременно и функции учебника и информационного поиска, является оптимальным видом помощи врачам для постановки диагноза ННМЗ и разработки профилактических мероприятий в отягощенных семьях. Вместе с тем регистры наследственных болезней смогут в полной мере отвечать назначению, если они будут постоянно корректироваться с учетом тех изменений, которые происходят в популяциях [Emery A.E. et al., 1974; Бочков Н.П., 2011]. Только в этом случае регистр будет в полной мере выполнять роль генетического регистра.

Сложность этнического состава населения Республики Дагестан, неоднозначный этногенез его коренного населения – дагестанцев, их генетическая подразделенность, установленная на основе молекулярно-генетических исследований, широкий опыт изучения эпидемиологии наследственной нервно-мышечной патологии в популяциях человека, выявили актуальность создания регионального регистра и проведения таких исследований в этом регионе. В качестве основного объекта настоящего исследования нами были выбраны наиболее частые ННМЗ, значительная распространенность которых была показана неврологами РД еще в 2000 году [Умаханова З.Р., 2000].

Следует отметить, что не только в Дагестане, но и в других регионах России актуальность таких исследований определяется тем, что многие наследственные болезни неравномерно распространены в популяциях. Известно, что некоторые

этнические группы характеризуются значительно более высокими показателями частоты ряда форм наследственных болезней, которые практически не встречаются или встречаются с более низкой частотой среди населения других этнических групп [Зинченко Р.А., Гинтер Е.К., 2012].

До настоящего времени данные о грузе, разнообразии, распространённости и клиническом полиморфизме ННМЗ в популяциях Дагестана весьма ограничены, что не дает возможность разработать систему профилактических мероприятий в полном объеме. Поэтому исследования такого рода имеют значение не только для здравоохранения Республики Дагестан, но и для Российской Федерации в целом.

Цель работы

Целью исследования явился генетико-эпидемиологический анализ наследственных нервно-мышечных заболеваний в Республике Дагестан и разработка основ нейрорегистра.

Задачи исследования

1. Оценить отягощенность городского и сельского населения Республики Дагестан наследственными нервно-мышечными заболеваниями (аутосомно-доминантной, аутосомно-рецессивной и Х-сцепленной); провести сравнительный анализ показателей отягощенности с ранее изученными популяциями России;
2. Изучить особенности груза наследственных нервно-мышечных заболеваний у населения основных этнических групп Республики Дагестан;
3. Оценить роль генетической структуры в дифференциации отягощенности разных этнических групп наследственными нервно-мышечными заболеваниями.
4. Охарактеризовать распространенность и клинико-генетические особенности нозологического спектра наследственных нервно-мышечных заболеваний по районам Республики и с учетом этнической принадлежности;
5. С целью оптимизации медико-генетической помощи населению РД на основании проведенных исследований разработать формы учета,

унифицированную карту-анкету, разработать и создать основу для регистра нервно-мышечных заболеваний.

Положения, выносимые на защиту

1. Изучена отягощенность АД, АР и Х-Р и Х-Д наследственными нервно-мышечными заболеваниями в городских и сельских субпопуляциях Республики Дагестан и у представителей основных этносов (аварцы, даргинцы, кумыки, лезгины, лакцы, русские, табасаранцы, ногайцы, агулы, рутульцы). Груз ННМЗ всеми типами наследственной патологии в сельской местности 2 раза выше, чем в городах. Установлены более высокие показатели груза у табасаранцев (7.77±1.14/10000) и рутульцев (3.63±1.48/10000).
2. Изучена роль генетической структуры в формировании груза ННМЗ у разных этнических групп (аварцы, кумыки, даргинцы, лезгины, лакцев, городские дагестанцы) Республики Дагестан. Показано, что формирование отягощенности АД и АР ННМЗ находится в зависимости от значений инбридинга в этих этносах.
3. Разнообразие наследственных нервно-мышечных заболеваний, выявленных в результате генетико-эпидемиологического исследования, представлено 23-мя нозологическими формами. Большая часть выявленных заболеваний встречается с распространенностью, характерной для других регионов РФ. Определены очаги локального накопления отдельных заболеваний по сельским районам и в этнических группах.
4. Разработана и создана основа для автоматизированного «Нейрорегистра Дагестана», позволяющего хранить, систематизировать информацию, мониторировать семьи и осуществлять статистическую обработку данных по больным с наследственными нервно-мышечными заболеваниями в Республике Дагестан. Разработана схема взаимодействие медицинских учреждений и функционирования автоматизированного «Нейрорегистра Дагестана».

Научная новизна.

Впервые проведен генетико-эпидемиологический анализ наследственных нервно-мышечных заболеваний (ННМЗ) в широком масштабе в рамках всей республики (проанализированы данные о 531 больном из 234 родословных). Впервые оценены средневзвешенные значения отягощенности всеми типами

наследственной патологии раздельно для городского и сельского населения, показавшие увеличение груза АД, АР и Х-Р и Х-Д ННМЗ в сельской местности более, чем в 2 раза и неравномерность распространения ННМЗ по сельским районам республики.

Анализ отягощенности населения основных этнических групп РД (аварцы, даргинцы, кумыки, лезгины, лакцы, русские, табасаранцы, ногайцы, агулы, рутульцы) АД, АР и Х-Р и Х-Д ННМЗ показал наличие различий в значениях отягощенности между этносами. Более высокие показатели распространенности отдельных заболеваний и суммарного груза ННМЗ в целом у табасаранцев (1:1288) и рутульцев (1:2753).

Впервые показано, что величина груза АД и АР ННМЗ в разных этнических группах (аварцы, кумыки, даргинцы, лезгины, лакцев, городские дагестанцы) находится в зависимости от значений инбридинга. Анализ равномерности территориального распространения отдельных нозологических форм по районам и этническим группам показал наличие очагов накопления отдельных заболеваний.

В настоящем исследовании впервые была разработана и создана основа для «Нейрорегистра Дагестана», позволяющего систематизировано формировать список пациентов с ННМЗ и автоматизировать ведение медицинской документации в отягощенных семьях, оценивать динамику состояния, как отдельного пациента и группы больных по определенным выбранным критериям, так и популяции в целом, а также проводить генетико-статистический анализ.

Практическая значимость.

Определение груза АД, АР, Х-Д и Х-Р наследственных нервно-мышечных заболеваний в Республике Дагестан позволит рассчитать необходимый объем медико-генетической и неврологической помощи. Выявленные очаги накопления отдельных нозологических форм наследственных нервно-мышечных заболеваний в различных районах и этнических группах, наряду с проведенной ДНК-диагностикой предполагают разработку целенаправленных подходов по их профилактике, а при помощи данных регистра и оценку временной динамики частот наследственных нервно-мышечных заболеваний.

На основании полученных данных осуществлена возможность мониторинга отягощенных семей, ведение, управление и контроль диспансерного наблюдения за больными и их семьями, реализованы инструменты для анализа данных и построения прогноза.

Разработка основ и создание Республиканского «Нейрорегистра Дагестана», выполняющего как функцию учебника, так и содержащего данные обо всех больных наследственными нервно-мышечными заболеваниями в Республике Дагестан и внедрение его в практику врачей неврологов Республики, позволит изменить представление врачей о наследственных болезнях и более профессионально осуществлять дифференциальную диагностику наследственных нервно-мышечных заболеваний.

Регистр позволяет определить и формировать группы риска (на основании генеалогического анализа) в отягощенных семьях, подлежащих проведению медико-генетического консультирования, клиническому и лабораторному обследованию, молекулярно-генетической диагностике, наблюдению и лечению.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

В соответствии с формулой специальности «03.02.07 – Генетика (медицинские науки)», охватывающей проблемы изменчивости и наследственности, закономерности процессов хранения, передачи и реализации генетической информации на молекулярном, клеточном, организменном и популяционном уровнях в области «Генетика человека. Медицинская генетика. Наследственные болезни» и «Популяционная генетика. Генетическая структура популяций».

Апробация работы

Материалы диссертации доложены: на IX Международной научно-практической конференции «Современные медицинские технологии в детской эпилептологии и клинической генетике» 15-16 октября 2013, г. Москва; на III научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы медицинской генетики на крайнем Севере», 05-06.06.2014, Якутск; на VII съезде Российского общества медицинских генетиков, 19-23 мая 2015, Санкт-

Петербург; на межлабораторном семинаре в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Медико-генетический научный центр», Москва.

Личный вклад автора в проведение исследования

В ходе проведения диссертационного исследования автором лично проведены следующие работы: разработка идеи, определение цели и задач, выбор методов и материала исследования, организация и проведение всех этапов работы.

Автором лично проведено обследование 1856 больных с предположительно наследственной нервно-мышечной патологией, из которых выделены 531 пациент с наследственными нервно-мышечными заболеваниями. Осмотр пациентов и членов их семей, экспедиционные исследования в районы Республики с целью диагностики, верификации диагнозов и взятия образцов крови для проведения ДНК-диагностики выполнены автором самостоятельно.

Автор лично участвовал в разработке «Нейрорегистра Дагестана», определил схему участия и функции медицинских учреждений Республики для функционирования «Нейрорегистра Дагестана». Автором проанализирована современная отечественная и зарубежная литература по теме диссертации, проведен статистический анализ данных, сформулированы результаты и выводы. Результаты диссертационного исследования опубликованы в научных рецензируемых журналах и доложены на конференциях.

Публикации

По результатам диссертации опубликовано 7 научных работах, из них 3 - в научных рецензируемых изданиях, рекомендуемых ВАК МОН РФ, 1 свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ (№ 2013610646 от 09.01.2013).

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 174 страницах машинописного текста. Диссертация включает: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, главы результатов собственных исследований с обсуждением, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, приложения. Работа иллюстрирована 41 рисунком и 23 таблицами. Библиография

включает 187 литературных источников, из них 102 источников отечественной и 185 источников зарубежной литературы.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Наследственные нервно-мышечные заболевания (ННМЗ) представляют собой самую большую группу генетически гетерогенных наследственных болезней нервной системы, характеризующуюся чрезвычайным разнообразием нозологических форм и выраженным клиническим полиморфизмом [Давиденков С.Н., 1934; Иванова-Смоленская И.А. и др., 1998; Дадали Е.Л., 1999; Проскокова Т.Н., 2007; Davis M.B. et al., 1993; Неврология. Национальное руководство, 2014; http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/; http://neuromuscular.wustl.edu; http://www.orpha.net/].

Проблема систематизации накопленных знаний возникла с момента первого описания клинических случаев. В основе современных классификаций остается топографический принцип, характеризующийся выделением групп заболеваний с поражением различных отделов центральной и периферической нервной системы [Иллариошкин С.Н., 2002; Неврология. Национальное руководство, 2014]. Однако успехи молекулярной генетики, происходившие в последние десятилетия, изменили базовый принцип классификации, диагностики и лечения наследственных нервно-мышечных заболеваний. Благодаря достижениям в области молекулярной биологии, для большого количества нозологических форм доказана генетическая гетерогенность и созданы классификации с учетом пораженного гена и/или его продукта [http://neuromuscular.wustl.edu]. Еще в 1925 году С.Н. Давиденков предвидел данную ситуацию и подчеркивал, что «рациональная классификация наследственных болезней должна представлять собой каталог генов, а не фенотипических различий» [Гейманович А., 1936; Иллариошкин С.Н., 2002; Евтушенко С.К. и др., 2013].

1.1. Вопросы классификации наследственных нервно-мышечных заболеваний.

Учитывая, что большинство врачей неврологов в практической деятельности ориентируются на МКБ 10, ниже мы рассмотрим основные классификации (МКБ 10 и по МКБ и по нервно-мышечных заболеваний Вашингтонского университета [http://neuromuscular.wustl.edu]) 3 основных групп наследственных нервно-

мышечных заболеваний, характеризующихся существенной генетической гетерогенностью и выраженным клиническим полиморфизмом: наследственных моторно-сенсорных нейропатий (1), спинальных мышечных атрофий (2) и прогрессирующих мышечных дистрофий (3).

1. Наследственные мотосенсорные полиневропатии

Первое клиническое описание наследственных нейропатий проведено в 1886 году во Франции профессором Жан-Мартином-Шарко (1825-1893) и его студентом Пьером Мари (1853-1940). Независимо от них в этом же году в Кембридже Говард Генри Тут (1856-1926) в своей диссертации описал это же заболевание, отметив его прогрессирующий характер. Генри Тут был первым, кто отнес симптомы болезни к нейропатии, а не к миелопатии, как предполагалось ранее. В 1893 году Дежерин и Сотт выявили более тяжелую форму заболевания, начинающуюся в раннем детском возрасте и быстро прогрессирующую, а Русси и Леви описали форму, сочетающуюся с тремором. Первоначально все описанные выше формы считались различными заболеваниями, но позже было показано их клиническое сходство, и все они были отнесены к группе наследственных моторно-сенсорных нейропатий [Harding A.E., Thomas P.K., 1980a,b; De Jonghe P. et al., 1997a,b; Zuchner S. et al., 2006].

Давиденков С.Н. в 1932 году определил амиотрофию Шарко-Мари как сборную группу нескольких заведомо неоднородных, но очень сходных наследственно обусловленных форм [Давиденков С.Н., 1934]. В 1968 году на основании клинических, электронейрофизиологических и патоморфологических исследований перонеальные мышечные атрофии были разделены на 2 типа: демиелинизирующий (I) и аксональный (II) [Dyck, P.J., Lambert, E.H., 1968; Harding A.E., Thomas P.K., 1980a,b; Dyck P.et al., 1993; Иллариошкин С.Н., 2002; Неврология. Национальное руководство, 2014]. В дальнейшем были описаны сравнительно редкие формы наследственных нейропатий, сочетающихся с поражением других органов и систем. В 1968 г. Dyck и Lambert представили исправленную и дополненную классификацию типов НМСН [Dyck, P.J., Lambert, E.H., 1968]. Ниже приводится классификации ННМЗ, используемая в настоящее время по МКБ-10 и основанная на первичном молекулярном дефекте (табл. 1) [http://neuromuscular.wustl.edu].

Таблица 1

Классификация наследственных моторно-сенсорных нейропатий

Форма	Ген	Локализация
Демиелинизирующие НМСН		
Аутосомно-доминантные		
ШМТ 1A	*PMP-22*	17p11
ШМТ 1B	белок P_0	1q23
ШМТ 1C	*LITAF*	16p13
ШМТ 1D	*EGR 2*	10q21
ШМТ 1E	*PMP-22,* белок P_0	17p11, 1q22
ШМТ 1F	*NEFL*	8p21
ШМТ 1	*FBLN5*	14q32
НМСН с предрасположенностью к параличам от сдавления (ННСПС)	*PMP-22*	17p11
	KARS	16q23
Синдром Дежерина-Сотта (НМСН 3)	*PMP-22,* белок P_0, (-),*EGR 2*	17p11, 1q22, 8q23, 10q21
Гипомиелинизация центральной и периферической НС	*SOX10*	22q13
Сенсорная полинейропатия с тугоухостью	*GJB3*	1p34
Гипомиелинизация	*ARHGEF 10*	8p23
Аутосомно-рецессивные		
ШМТ 4A	*GDAP1*	8q21
ШМТ 4B1	*MTMR 2*	11q22
ШМТ 4B2	*SBF 2*	11p15
ШМТ 4B3	*SBF 1*	22q13
ШМТ 4C	*SH3TC2 (KIAA 1985)*	5q32
ШМТ 4D (Lom)	*NDRG 1*	8q24
ШМТ 4E	*EGR 2*	10q21
ШМТ 4F	Периаксин	19q13
ШМТ 4H	*FGD4*	12q12
ШМТ 4J	*FIG4*	6q21
ШМТ 4	*SURF1*	9q34
НМСН-Русси	*HK1*	10q22
НМСН 3 (Дежерина-Сотта)	PMP-22; EGR2; Периаксин; P_0	17p11, 10q21, 19q13
НМСН с ювенильной глаукомой	*SBF2*	11p15.4
Врожденная катаракта, лицевой дисморфизм, нейропатия	*CTDP1*	18q23-qter
Синдром Коккейна	*ERCC8*	5q12
Врожденная гипомиелинизация	P_0, *PMP-22 & EGR-2*	
Липогранулематоз Фарбера	*ASAH*	8p22
Синдром недостаточности карбогидратной группы гликопротеина	*PMM2;*	16p13.2
Болезнь Краббе	*GALC*	14q31
Метахроматическая лейкодистрофия	*ARSA*	22q13
Точковые мутации гена *PMP-22*	*PMP-22*	17p11
Болезнь Рефсума		
детская форма	*PHYH*	10pter-p11.2
взрослая форма	*PEX7*	6q22

инфантильная	*PEX1*	7q21
Рефсумоподобное расстройство	*ABHD12*	20p11
Х-сцепленные		
ШМТ 1Х	Cx32 (*GJB1*)	Xq13
Аксональные НМСН		
Аутосомно-доминантные		
ШМТ 2А1	*KIF1B*	1p36
ШМТ 2А2	*MFN 2*	1p36
ШМТ 2В	*RAB 7*	3q21
ШМТ 2С	*TRPV4*	12qq24
ШМТ 2D	*GARS*	7p14
ШМТ 2Е	*NEFL*	8p21
ШМТ 2F	*HSPB1*	7q11
ШМТ 2G	-	12q12
ШМТ 2I	белок P_0	1q22
ШМТ 2J	белок P_0	1q22
ШМТ 2К	*GDAP1*	8q21
ШМТ 2L	*HSPB8*	12q24
ШМТ 2М	*DNM2*	19p13
ШМТ 2N	*AARS*	16q22
ШМТ 2О	*DYNC1H1;*	14q32
ШМТ 2Р	*LRSAM1*	9q33
ШМТ 2Q	*DHTKD1*	10p14
ШМТ 2Т	*DNAJB2*	2q35
ШМТ 2U	*MARS*	12q13
ШМТ 2	*VCP*	9p13
ШМТ 2	*TGF*	3q12
НМСН-проксимальная		3q13
НМСН 5 с пирамидным синдромом	*MFN2*	1p36
НМСН с атрофией зрительных нервов		
НМСН с тугоухостью	CX31	
НМСН 6 со снижением зрения	*MFN2*	1p36
НМСН с атаксией	*IFRD1*	7q31
Наследственная сенсорная нейропатия	*SPTLC1, SPTLC2*	9q22, 14q24
Дистальная HMN 5B	*BSCL2*	11q13
Врожденный фиброз наружных мышц глаза (CFEOM3)	*TUBB3*	16q24
СМТ 2 P_0	белок P_0	1q22
Аутосомно-рецессивные		
АР-ШМТ 2А	Ламин А/С	1q22
АР-ШМТ 2В	MED25	19q13.3
АР-ШМТ 2F (дистальная)	*HSPB1*	7q11-q21
АР-ШМТ 2Н		8q21.3
АР-ШМТ 2К	*GDAP1;*	8q21
АР-ШМТ 2 Р	*LRSAM1*	9q33
АР-ШМТ 2 S	*IGHMBP2*	11q13
АР-ШМТ 2 с акродистрофией	*ATSV*	2q37
Синдром Андерманна	*KCC3*	15q13
Атаксия с нейропатией	*TDP1*	14q31
Нейроаксональная дистрофия с ранним началом	*PLA2G6*	22q13
АР-ШМТ 2 R	*TRIM2*	4q31

АР-ШМТ 2, тяжелая форма с ранним началом	*NEFL*	8p21
АР-ШМТ 2 с ранним началом	*MFN2*	1p36
Гигантоаксональная	Гигаксонин	16q24
Х-сцепленные		
Доминантные		
1 тип	*GJB1* (CX32)	Xq13
6 тип	*PDK3*	Xp22.2
Рецессивные		
2 тип		Xp22.2
3 тип		Xq26
4 тип (Синдром Ковчока)	*AIFM1*	Xq24
5 тип	*PRPS1*	Xq22
сенсорная полинейропатия с тугоухостью		Xq23
Митохондриальные		
МТ	МТ-АТР6	
Промежуточный тип НМСН		
Аутосомно-доминантные		
ШМТ DIA		10q24
ШМТ DIB	*DNM2*	19p13
ШМТ DIC	*YARS*	1p35
ШМТ DID	P_0	1q22
ШМТ-DIE	*INF2*	14q32
ШМТ- DIF	*GNB4*	3q26
ШМТ-Х		
ШМТ 2Е	*NEFL*	8p21
Гипомиелинизация	*ARHGEF10*	8p23
Аутосомно-рецессивные		
ШМТ RIA	*GDAP1*	8q21.1
ШМТ RIB	*KARS*	16q23
ШМТ RIC	*PLEKHG5*	1p36
ШМТ RID	*COX6A1*	12q24

Примечания: ШМТ – болезнь Шарко-Мари-Тутса; НМСН – наследственная моторно-сенсорная нейропатия

Классификация НМСН по МКБ 10 значительно короче и не учитывает первичный молекулярный дефект, однако именно она используется врачами при постановке диагнозов.

Классификация наследственных моторно-сенсорных нейропатий по МКБ 10.

G60-G64 Полиневропатии и другие поражения периферической нервной системы

G60.0 Наследственная моторная и сенсорная невропатия (невральная амиотрофия)

Болезнь:

- Шарко-Мари-Тутса
- Дежерина-Сотта
- Наследственная моторная и сенсорная невропатия, типы I-IV

- Гипертрофическая невропатия у детей
- Перонеальная мышечная атрофия (аксональный тип)
- Синдром Руси-Леви

G60.1 Болезнь Рефсума
G60.2 Невропатия в сочетании с наследственной атаксией
G 60.2 Невропатия в сочетании с наследственной атаксией
G 60.8 Другие наследственные и идиопатические невропатии

- Сенсорная невропатия:
- Доминантное наследование
- Рецессивное наследование

G60.9 Наследственная и идиопатическая невропатия неуточненная

2. Спинальные амиотрофии

Спинальные мышечные амиотрофии (СМА) представляют собой гетерогенную группу наследственных заболеваний нервной системы, связанных с преимущественным поражением мотонейронов передних рогов спинного мозга, реже ствола мозга. Различают аутосомные и сцепленные с Х-хромосомой наследственные СМА [Иллариошкин С.Н., 2002; Неврология. Национальное руководство, 2014]. Ниже приводятся классификации СМА: по МКБ-10 и основанная на первичном молекулярном дефекте с учетом поврежденного биохимического продукта, представленная центром нервно-мышечных заболеваний Вашингтонского университета [http://neuromuscular.wustl.edu].

Таблица 2

Классификация спинальных мышечных атрофий (СМА)
[http://neuromuscular.wustl.edu]

Нозологическая форма	Ген	Локализация
Аутосомно-рецессивные		
Проксимальные СМА I, II, III	*SMNt*	5q12.2-13.3
Врожденная СМА с артрогрипозом	-	5q
СМА 2 типа, не связанные с 5q	-	-
СМА с врожденными переломами	-	-
СМА с понтоцеребеллярной гипоплазией	*VRK1*	14q32
Митохондриальные СМА	*SCO2, TK2*	22q13, 16q22
Аутосомно-доминантные		
Взрослая форма СМА	*VAPB*	20q13
Взрослая форма СМА+ крампи	-	-
Доброкачественная форма СМАс врожденными контрактурами	-	-
Бульбарная форма СМА	-	-
СМА с преимущественным поражением нижних	-	12q23

конечностей		
СМА, тип Окинава	-	3q13
Скапулоперональные синдромы	-	12q24 и др.
Х-сцепленные		
СМА Кеннеди	*AR*	Xq11-12
Х-сцепленная дистальная СМА с артрогрипозом	*UBE1*	Xp11
Дистальная СМА	*ATP7A*	Xq13
Митохондриальные СМА	*SCO2, TK2*	22q13, 16q22

Классификация спинальных мышечных атрофий по МКБ 10, приведенная ниже, также, как и в случае с НМСН, существенно короче.

Классификация спинальных мышечных атрофий по МКБ 10.

G10-G13 Системные атрофии, поражающие преимущественно центральную нервную систему.
G12. Спинальная мышечная атрофия и родственные синдромы
G12.0 Детская спинальная мышечная атрофия I тип [Верднига-Гоффмана]
G12.1 Другие наследственные спинальные мышечные атрофии

- Прогрессирующий бульбарный паралич у детей [Фацио-Лонде]
- Спинальная мышечная атрофия
- Форма взрослых
- Детская форма, тип II
- Дистальная
- Юношеская форма, тип III [Кугельберга-Веландера]
- Лопаточно-перонеальная форма

G12.8 Другие спинальные мышечные атрофии и родственные синдромы
G 12.9 Спинальная мышечная атрофия неуточненная

3. Прогрессирующие мышечные дистрофии

Различают аутосомные и сцепленные с Х-хромосомой наследственные ПМД. Аутосомные являются более редкими (5/100000 человек) [Emery A.E., 1991; URL: http://www.orpha.net/; URL:http://neuromuscular.wustl.edu]. В соответствии с современной геномной классификацией АР ПКПМД и соответствующие хромосомные локусы обозначаются буквенными символами в порядке их открытия-ПКПМД 2A, 2B, 2C, 2D и т.д. Знание первичных молекулярных дефектов при большинстве форм АР ПКПМД позволяет подразделить их на 3 большие группы: саркогликанопатии, кальпаинопатии и дисферлинопатии.

В настоящий момент клиническая классификация ПМД основывается, главным образом, на характере распределения мышечных атрофий и парезов (МКБ 10).

G 70-G73 Болезни нервно-мышечного синапса и мышц

G71 Первичные поражения мышц

G 71.0 Мышечная дистрофия

- Аутосомно-рецессивная детская, напоминающая дистрофию Дюшенна или Беккера
- Доброкачественная [Беккера]
- Доброкачественная лопаточно-перонеальная с ранними контрактурами [Эмери- Дрейфуса]
- Дистальная
- Плече-лопаточно-лицевая
- Конечностно-поясная
- Глазных мышц
- Глазоглоточная [окулофарингеальная]
- Лопаточно-малоберцовая
- Злокачественная [Дюшенна]

G71.1 Миотонические расстройства

Дистрофия миотоническая [Штейнерта]

Миотония врожденная:

- БДУ
- Доминантное наследование [Томсена]
- Рецессивное наследование [Беккера]

Нейромиотония [Исаакса]

Парамиотония врожденная

Псевдомиотония

G 71.2 Врожденная миопатия

Врожденная мышечная дистрофия:

- .БДУ
- со специфическим поражением мышечных волокон

Болезнь:

- центрального ядра
- миниядерная
- мультиядерная

Диспропорция типов волокон

Миопатия:

- миотубулярная(центрально-ядерная)
- немалиновая

G 71.3 Митохондриальная миопатия, не классифицированная в других рубликах

G 71.8 Другие первичные поражения мышц

G 71.9 Первичное поражение мышц неуточненное

Наследственная миопатия

БДУ

Более детальной является классификация, основанная на первичном молекулярном дефекте [URL:http://neuromuscular.wustl.edu;] (табл. 3).

Таблица 3

Классификация прогрессирующих мышечных дистрофий

Форма	Ген/Белок	Локализация
Аутосомно-доминантные		
Поясно-конечностные прогрессирующие мышечные дистрофии		
1A (дизартрия)	Миотилин	5q31
1B (+сердечные нарушения)	Ламин A/C	1q21
1C (детский возраст начала)	Кавеолин-3	3p25
1D	Десмин	2q35
1E	*DNAJB6*	7q36
1F	-	7q32
1G	-	4q21
1H	-	3p23
Доминантная миопатия с контрактурами и высоким уровнем КФК	-	-
Миопатия Бетлема	*Коллаген VI*	21q22; 2q37
Центронуклеарная миопатия	*RYR1*	19q13
Миопатия с цитоплазматическими включениями	-	2q24; 2q21+…
Дистальные миопатии		
Дистальная миопатия с поражением голосовых связок и мышц глотки (MPD2)	?	5q31
ПМД ЭмериДрейфуса	Ламин A/C, *SYNE1, SYNE2*	1q21, 6q25, 14q23
ПМД Ландузи-Дежерина	-	4q35
Миофибриллярные миопатии MFM (десминопатии)		
MFM1	Десмин	2q35
MFM2	αB-кристаллин	11q22
MFM3 (ПК ПМД 1A)	Миотилин	5q31
MFM4	*ZASP*	10q23
MFM5	Филамин C	7q32
MFM6	*BAG3*	10q25
Врожденная	*SEPN1*	1p36
Миотоническая дистрофия (DM1)	*DMPK*	19q13
Миотоническая дистрофия (DM2)	*ZNF9*	3q21
Окулофарингеальная ПМД	*PABP2*	14q11
Миопатии с поражением скелета		
Доминантная миопатия с ломкостью костей		9p21
Болезнь Педжета	*VCP*	9p13
Аутосомно-рецессивные		
Поясно-конечностные прогрессирующие мышечные дистрофии		
2A	Кальпаин-3	15q15
2B	Дисферлин	2p13.1
2C	γ-саркогликан	13q12
2D	α-саркогликан	17q21
2E	β-саркогликан	4q12
2F	δ-саркогликан	5q33
2G	Телетонин	17q12
2H	*TRIM32*	9q33
2I	*FKRP*	19q13.3

2J	Титин	2q24
2K	*POMT1*	9q34
2L	*ANO5*	11p14
2M	Фукутин	9q31
2N	*POMT2*	14q24
2O	*POMGnT1*	1p32
Миопатия с ранним началом и офтальмоплегией	*MYH2*	17p13.1
Мерозинопатии (Ламинин α2)		
с отсутствием мерозина	-	6q22
с уменьшением количества мерозина	-	6q22
с аномальным мерозином (см. ПК ПМД 2I)		
Миосклероз	*COL6A2*	21q22.3
Миопатии +		
кардиомиопатия	*DPM3*	1q12
ригидность	αB-Кристаллин	11q22
липодистрофия	*PTRF*	17q21
умственная отсталость	*DAG1*	3p21
Плектинопатии 1f	-	8q24
X-сцепленные		
ПМД Барта	*G4.5* (Тафаззин)	Xp28
ПМД Дюшенна	Дистрофин	Xp21
ПМД Бекера	Дистрофин	Xp21
ПМД Эмери-Дрейфуса	Эмерин, *FHL1*	Xq28, Xq26

Таким образом, можно сказать, что достигнутые в области молекулярных методов диагностики успехи позволяют пересматривать, пополнять и корректировать классификации отдельных групп заболеваний. В настоящее время, созданный в 1966 году Виктором МакКьюсиком каталог наследственных болезней, OMIM насчитывает более 500 нозологических форм НБНС [www.ncbi.nlm.nih.gov/omim; http://neuromuscular.wustl.edu; http://www.orpha.net/;]. Интернет-каталог, посвященный орфанным заболеваниям «ORPHANET», приводит современную классификацию НЗНС [http://www.orpha.net].

1.2. Клиническая характеристика наследственных нервно-мышечных заболеваний.

Для изучения эпидемиологии наследственных нервно-мышечных заболеваний, прежде всего, необходимо знать клиническую картину и молекулярно-генетическую природу заболевания. Далее последовательно будут рассмотрены основные клинико-генетические характеристики отдельных групп НМЗ заболеваний, рассматриваемых нами в диссертации.

Наследственные моторно-сенсорные невропатии (НМСН) являются клинически полиморфной и генетически гетерогенной группой заболеваний, характеризующейся поражением периферических нервов. [Вельтищев Ю.Е., Темин П.А., 1998; Иллариошкин С.Н. и др., 2002; Неврология. Национальное руководство, 2014].

Основными проявлениями большинства нозологических форм НМСН являются постоянно прогрессирующие слабость и атрофия мышц в дистальных отделах ног и позднее - рук, с угнетением сухожильных рефлексов, деформации стоп по типу pes cavus («стопа Фридрейха», полая стопа), нарушение чувствительности по полиневритическому типу [Harding A., 1980; Неврология. Национальное руководство, 2014; Rudnik-Schöneborn S. Et al., 2015].

Заболевание характеризуется дегенеративными изменениями миелиновых оболочек и/или аксонов чувствительных и двигательных волокон периферических нервов и корешков спинного мозга. В соответствии с этиологией, выделяют два основных типа НМСН: димиелинизирующий (НМСН I) и аксональный (НМСН II). Клиническая дифференциация этих двух типов возможна только на основе электронейромиографического исследования, определяющего скорость проведения импульса (СПИ) по срединному нерву. Для обоих типов НМСН характерны аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные, а также Х-сцепленно наследуемые формы [Dyck P. et al., 1993; Иллариошкин С.Н. и др., 2002; Хидиятова И.М. и др. 2013].

Демиелинизирующие формы НМСН I являются гораздо более распространенными, чем аксональные. НМСН тип II являются относительно редкими заболеваниями (4-12 случаев на 100 000) [Verhagen W.I.M. et al., 1993; De Jonghe P.et al., 1998; Rossor A.M., 2015; Rudnik-Schöneborn S., 2015]. Большинство заболеваний из группы НМСН II наследуются по аутосомно-доминантному типу, описаны также отдельные семьи с аутосомно-рецессивным и Х-сцепленным рецессивным наследованием [Harding A.,1995; Иллариошкин С.Н. и др., 2002; Rudnik-Schöneborn S., 2015].

По сравнению с НМСН I, для НМСН II характерен более поздний возраст начала болезни (в среднем на 10 лет позже), меньшее вовлечение мелких мышц кисти и меньшая степень угнетения сухожильных рефлексов; при отдельных

молекулярных вариантах НМСН II может выявляться также ряд дополнительных симптомов, не свойственных демиелинизирующим формам НМСН [Dyck P.et al., 1993; Chance P., Fischbeck K.,1994].

Распространенность НМСН различается по популяциям и варьирует от 0,1 до 41,0 на 100000 населения, но в среднем составляет 10,0:100000 [Руденская Г.Е., 1998; Федотов В.П., 2002; Emery A.E., 2002; Хидиятова И.М., 2008].

Миотоническая дистрофия (МД) — аутосомно-доминантное заболевание. МД характеризуется широкой вариабельностью возраста дебюта - от рождения до 60 лет и старше [Emery A.E., 1998], но наиболее часто встречается в 20-30 лет [Зинченко Р.А. и др., 1979; Harper P.S. et al., 2004, Liu L. et al., 2015]. Особенностью МД является мультисистемность поражения, прогрессирующее течение, клинический полиморфизм [Гринио Л.П., Агафонов Б.В., 1997; Лобзин В.С.и др., 1998; Вельтищев с соавт., 1998; Иллариошкин С.Н. с соавт., 2002]. Смертность при МД выше, чем в здоровом населении, средняя продолжительность жизни составляет 53 года [Иллариошкин С.Н. с соавт., 2002].

На основе возраста начала заболевания и выраженности клинических проявлений МД разделена на подгруппы [Harper P.S., 1989; Emery A.E., 1998; Неврология. Национальное руководство, 2014]. Умеренная или старческая МД: имеет начало в возрасте 50 лет и старше, характеризуется наличием катаракты, отсутствием или минимальными мышечными проявлениями [Tschuppert S., Gerding H., 2015]. Классическая МД проявляется с юности или в зрелом возрасте. Клиническая картина складывается из миотонического, миопатического синдромов и внемышечных расстройств [Неврология. Национальное руководство, 2014].

Частота встречаемости МД варьирует в разных популяциях мира и составляет в среднем 2,2 – 5,5:100000 человек в Западной Европе [Harper P.S., 1989].

Офтальмоплегическая и окулофарингеальная (глазо-глоточная) формы. Тип наследования в основном аутосомно-доминантный, часто встречаются спорадические случаи. Возраст манифестации заболевания может существенно различаться. Характерным является медленное нарастание слабости и атрофии глазодвигательных мышц с ограничением движения глазных яблок и опущением верхнего века. Поражение мышц глаз может быть как изолированным, так и

сочетаться с атрофическими изменениями мышц лица и глотки, затруднением глотания, а также поражением мышц конечностей. Течение заболевания медленно прогрессирующее [Бадалян Л.О.,1984; Неврология. Национальное руководство, 2014].

Частота окулофарингеальной миодистрофии в Европе составляет 1:100000-200000 [Национальное руководство, 2014].

Врожденная миотония Томсена описана J. Thomsen в 1876 г. Заболевание проявляется уже на 1-м году жизни. Больные имеют атлетическое телосложение, у них хорошо контурируются мышцы плечевого пояса, особенно дельтовидные, жевательные мышцы. [http://meduniver.com/Medical/Neurology/1032.html]

Первые симптомы заболевания можно отметить с рождения или в периоде новорожденности. Основным проявлением заболевания является миотонический спазм в различных группах мышц, возникающий после их интенсивного произвольного сокращения. Выраженность спазма наибольшая в начале движения и уменьшается во время повторных мышечных сокращений. Усиление миотонического феномена обычно возникает на холоде, уменьшение - в тепле, во время отдыха и/или при приеме небольших доз алкоголя. Чаще первые признаки заболевания возникают в дистальных отделах рук. По мере прогрессирования заболевания в патологический процесс вовлекаются мышцы ног, а также жевательная и мимическая мускулатура. Характерным является возникновение перкуссионных миотонических феноменов (миотонического валика и ямки). В ряде случаев, особенно при попытке произвести быстрое движение у больных возникает генерализованный миотонический спазм, во время которого может произойти резкое падение больного, сопровождающееся общей скованностью. Мышечная система больных обычно гипертрофирована и больные имеют вид атлетически сложенных людей. При этом мышечная сила может быть снижена. Течение заболевания обычно доброкачественное. В ряде случаев отмечается слабое прогрессирование заболевания [Дадали Е.Л., 2010; Неврология. Национальное руководство, 2014].

Частота миотонии Томсена в Европе ранее оценивалась как 1:23 000 человек [Becker P.E., 1977; Ivanova E.A, Polyakov A.V., 2013; Novak K.R. et al., 2015]. С появлением и развитием молекулярно-генетических методов стало понятно, что

распространенность миотонии Томсена гораздо чаще, чем предполагалось ранее. Самой частой врожденная миотония (ВМ) -является в странах Скандинавии – 1:10 000 [Sun C. et al., 2001; Bandschapp O., Iaizzo P.A., 2013; Nam T.S. et. al., 2013].

Наиболее распространенными наследственными заболеваниями нервно-мышечной системы являются ***прогрессирующие мышечные дистрофии типа Дюшенна/Беккера***, частота которых составляет 1:3500 и 1:20000 рожденных мальчиков соответственно [Emery A.E., 1991; Wehling-Henricks M. et al., 2009; http://neuromuscular.wustl.edu; http://www.orpha.net]. Миодистрофия Дюшенна (МДД) - наиболее тяжелая форма болезни, манифестирует в 2-5 летнем возрасте со слабости в проксимальных отделов нижних конечностей и мышц тазового пояса. Характерной чертой заболевания является псевдогипертрофии икроножных, ягодичных, дельтовидных и других мышц. Заболевание быстро прогрессирует: развиваются парезы, атрофии и контрактуры мышц, приводящие часто к полной обездвиженности. Около 73% больных могут иметь различную патологию сердечно-сосудистой системы. Большинство (около 90%) пациентов умирает ранее 20 лет от респираторных осложнений, вызванных нарушением функции дыхания, в связи с вовлеченностью дыхательной мускулатуры в патологический процесс [Темин П.А. и др., 1997; Неретин В. Я. Агафонов Б. В. Сидорова О. П., 2004; Иллариошкин С.Н., 2002; Неврология. Национальное руководство, 2014].

Мышечная дистрофия Беккера (МДБ) имеет более «мягкое» течение и характеризуется поздним (в 10-20 лет) возрастом дебюта заболевания и доброкачественным течением. При МДБ по сравнению с МДД, характерна значительная фенотипическая неоднородность. У больных часто доминируют кардиомиопатии при отсутствии или малой степени вовлечения в патологический процесс скелетных мышц. Для МДБ характерно медленное прогрессирование симптомов мышечной слабости с сохранением способности к самостоятельной ходьбе на протяжении 15-20 лет от дебюта заболевания [Иллариошкин С.Н., 2002; Неврология. Национальное руководство, 2014].

Миодистрофии Дюшенна/Беккера сопровождается повышением уровня мышечных ферментов в сыворотке крови (например, уровень креатинфосфокиназы (КФК) повышается в 100-200 раз) [Иллариошкин С.Н., 2002]. Гистологически заболевание выражается в дегенерации мышечных фибрилл с замещением их

плотной соединительной тканью, что и вызывает наблюдаемую у большинства пациентов мышечную псевдогипертрофию [Темин П.А. и др., 1997; Илларионкин С.Н., 2002].

Миодистрофии Дюшенна/Беккера являются аллельными заболеваниями и связаны с мутациями в гене дистрофина – *DMD* [Hoffman E., Kunkel L.N., 1989; Goodfellow P.J. et al., 1985; Peter A.K. et al., 2009; Wehling-Henricks M. et al., 2009]. Различия в клинических проявлениях двух форм заболевания – миодистрофий Дюшенна и Беккера- связаны с характером нарушений в гене DMD. При МДД мутации приводят к сдвигу рамки считывания в кодирующих участках гена, в результате чего наступает преждевременная терминация синтеза белка. Поэтому у больных миодистрофией Дюшенна белок дистрофин практически не синтезируется. Клиническая форма МДД может развиваться и в тех случаях, когда мутациями затрагиваются участки гена, кодируюшие наиболее функционально значимые домены белка. При МДБ белок синтезируется, хотя и в измененном, чаще всего в укороченном виде [Monaco A. P. et al., 1988; Hoffman E.P. et al., 1988; Koenig M. et al., 1989; Peter A.K. et al., 2009]. В различных популяциях мира по частоте и спектру распределения делеций и, соответственно, делеционных точек разрыва (ДТР) в гене DMD выявляются как некоторые общие закономерности, так и определенная неоднородность. По спектру делеций и ДТР в гене DMD наблюдаются выраженные популяционные различия, как на уровне крупных мировых регионов, так и на уровне отдельных этнических групп. Предполагается, что это может быть связано с популяционными особенностями интронных последовательностей гена DMD [Onengut et al., 2000; Lai et al., 2002; Tran T.H.T. et al., 2013]. Для большинства популяций сходными являются данные по преимущественной локализации и соотношению частот делеций в двух «горячих» районах гена. В целом, частоты крупных делеций (тысяча и более п.н.) в различных регионах мира варьируют в интервале от 37% до 70%. Отмечается более высокая частота делеций в популяциях Западной Европы, Северной Америки, Северной Индии, по сравнению с популяциями Восточной Европы и Азии [Koenig M. et al., 1989; den Dunnen et al., 1989; 1993; Hoffman and Kunkel, 1989; Niemann-Seyde et al., 1992; Ballo et al., 1994; Kitoh et al., 1994; Dincer et al., 1996; Evgrafov O.V. et al.,

1998; Yuge et al., 1999; Werneck et al., 2001; Lai P.- S. et al., 2002; Peter A.K. et al., 2009; Tran T.H.T. et al., 2013].

Поскольку МДД/МДБ – Х-сцепленное заболевание, болеют им, как правило, мальчики, получившие мутантную Х-хромосому от матери, которая фенотипически здорова. В 2/3 случаев матери больных мальчиков являются гетерозиготными носительницами мутантного гена DMD и могут передать его всем своим детям с риском 50%. В 1/3 случаев МДД/МДБ, когда мутации в гене дистрофина возникают de novo, в семьях обычно больным оказывается только один ребенок, а мать не является гетерозиготной носительницей мутации, и риск повторного рождения у нее больного ребенка минимален.

В то же время, примерно в 6-7% всех спорадических случаев МДД/МДБ заболевание бывает связано с мутациями, возникшими у матерей в их гаметогенезе еще в первичных половых клетках. У таких матерей наблюдается явление гонадного мозаицизма – присутствия нескольких генераций половых клеток (ооцитов) с мутантными и нормальными аллелями [Darras B. et al., 1988; Bakker E. et al., 1989; Wehling-Henricks M. et al., 2009]. В редких случаях миодистрофией Дюшенна/Беккера могут страдать гетерозиготные носительницы мутантного аллеля, что может быть связано с инактивацией гена на Х-хромосоме, не затронутой мутацией. Это может происходить, например, при Х-аутосомных транслокациях или других перестройках, затрагивающих сегмент Xp21 [Verellen-Dumolin C. et al., 1977; Lindenbaum et al., 1979; Boyd Y. et al., 1986; Tran T.H.T. et al., 2013].

Аутосомные формы поясно-конечностных (ПК) ПМД являются вторыми по распространенности среди ПМД (5 случаев на 100 тыс. населения) [Emery A.E., 1991; Иллариошкин С.Н., 2002; Руденская Г.Е., 2008]. Клиническая картина ПКПМД характеризуется началом болезни с мышц тазового пояса и бедер, с последующим вовлечением мускулатуры плечевого пояса и проксимальных отделов рук и постепенной генерализацией процесса [Shields R., 1994; van der Kooi A. et al., 1994; Неврология. Национальное руководство, 2014]. Аутосомно-рецессивные формы ПК ПМД являются более распространенными, чем аутосомно-доминантные, которые составляют около 10% всех ПК ПМД. При аутосомно-рецессивном наследовании, заболевание нередко проявляется в семье как

единичный (спорадический) случай [Неврология. Национальное руководство, 2014].

ПКПМД с АР типом наследования характеризуется выраженной генетической гетерогенностью [Weiler T.et al., 1998; Bushby K., 1999; Driss A. et al., 2000; Тибуркова Т.Б. и др., 2009; Рыжкова О.П., 2011, Иллариошкин С.Н., 2002; Неврология. Национальное руководство, 2014].

Частота встречаемости АР ПК ПМД 1,5 на 100 000 населения. Дебют заболевания относят чаще всего к 14-16 годам, реже – в 5-10-летнем возрасте. Первыми признаками заболевания являются мышечная слабость, патологическая утомляемость мышц при физической нагрузке, сочетающиеся с изменением походки по типу «утиной». Для начала болезни характерны атрофии, локализующиеся в проксимальных отделах мышц нижних конечностей. Иногда возможно одновременное поражение мышц тазового и плечевого пояса. Значительно позднее в процесс вовлекаются мышцы спины и живота. В результате атрофии мышц спины возникают «крыловидные» лопатки, лордоз и «осиная» талия. При вставании с пола больные часто применяют дополнительные приемы – вставание «лесенкой». Контрактуры в суставах, псевдогипертрофии мышц и сухожильные ретракции выражены умеренно [Мальмберг С.А. и др., 2007а,б]. Уже на ранних стадиях болезни можно выявить снижение коленных рефлексов, а также рефлексов трехглавой и двуглавой мышц плеча. Заболевание прогрессирует быстро. Рано наступает инвалидизация [Темин П.А. и др., 1997; Неврология. Национальное руководство, 2014].

Среди всех мышечных дистрофий выделяют редко встречаемые формы, при которых патологический процесс сопровождается формированием контрактур в различных суставах и ретракциями сухожилий с последующим присоединением мышечной слабости и атрофии мышц конечностей, — это мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса, мышечная дистрофия Бетлема. К сожалению, вышеперечисленные формы миодистрофий мало знакомы практическим врачам, а посему данные диагнозы ставятся крайне редко [Иллариошкин С.Н. и др., 2004]. Ниже мы представим клиническую характеристику, выявленных в нашем исследовании ПМД Эмери-Дрейфуса.

Прогрессирующая мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса-это заболевание впервые описанное Дрейфусом в 1961 г. Частота заболевания точно не установлена, т.к. наблюдается гетерогенность. Наследуется чаще по аутосомно-доминантному и Х-сцепленному рецессивному типам, хотя возможно и аутосомно-рецессивное наследование. Дебют заболевания относят к 5-7 годам. ля заболевания, как и для других форм прогрессирующих мышечных дистрофий характерны мышечная слабость, сочетающаяся с патологической мышечной утомляемостью при физической нагрузке. Атрофии мышц возникают чаще всего симметрично, и поначалу локализуются больше в проксимальных отделах мышц нижних конечностей (тазовый пояс, бедра). Проксимальные отделы мышц верхних конечностей чаще всего вовлекаются в патологический процесс значительно позднее. Для данной формы ПМД характерным являются ранние контрактуры, формирующиеся в локтевых суставах с ретракцией ахилловых сухожилий. Интеллект сохранен. У части пациентов наблюдаются нарушения сердечной деятельности [Iwahara N. et al., 2015; Finsterer J. et al., 2015]. Заболевание медленно прогрессирует. Дифференциальный диагноз ставится на основании генеалогического анализа, возраста дебюта, особенностей клинических проявлений, данных лабораторно-биохимических исследований (высокие показатели КФК), морфологических данных и электромиографии, что позволяет определить первично-мышечные изменения [Неврология. Национальное руководство, 2014; Иллариошкин С.Н. и др., 2002].

Плечелопаточно-лицевая форма ПМД Ландузи-Дежерина впервые описана Ландузи и Дежерином в 1884 г. Распространенность 0,9—2 на 100 000 человек. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу. Первыми признаками заболевания, проявляющимися чаще в возрасте 10—20 лет, являются нарастание мышечной слабости, атрофии мимической мускулатуры лица, плеч, лопаток [Иллариошкин С.Н. и др., 2002; Руденко Д.И., 2009; Неврология. Национальное руководство, 2014]. Лицо становится гипомимичным. Типичными для заболевания являются «полированный» лоб, наличие «поперечной» улыбки, лагофтальм, «губы тапира». Атрофии трехглавой и двуглавой мышц плеча, а также большой грудной, передней зубчатой, трапецивидной мышц обусловливают развитие симптомов свободных надплечий, появление широкого межлопаточного

промежутка, «крыловидные» лопатки, уплощение грудной клетки и сколиоз. Иногда атрофии распространяются и на мышцы ног (лицелопаточно-плече-перонеальные, лопаточно-плече-бедренные, лицелопаточно-плече-ягодично-бедренные и другие возможные варианты). На ранних стадиях заболевания мышечный тонус снижен больше в проксимальных группах мышц. В дельтовидных и икроножных мышцах выражены псевдогипертрофии. Снижение сухожильных рефлексов отмечается преимущественно с трехглавой и двуглавой мышц плеча [Темин П.А. и др., 1997; Иллариошкин С.Н. и др., 2002; Rijken N.H. et al., 2014]. Прогрессирование заболевания медленно, что дает возможность пациентам длительное время сохранение работоспособности.

1.3. Распространенность наследственных нервно-мышечных заболеваний в разных популяциях.

Изучение распространенности ННМЗ в разных популяциях человека проводится разными методами. Ряд исследователей проводят эпидемиологическое изучение отдельных конкретных форм ННМЗ. И таких работ большинство, как в России, так и в мире. Однако, основным является значительная вариация частот встречаемости отдельных наследственных нервно-мышечных заболеваний, как в мире, так и в различных популяциях России.

В последние годы получили распространение комплексные исследования, позволяющие кроме описания особенностей спектра основных групп ННМЗ в популяциях, определить молекулярно-генетическую природу отдельных нозологических форм. Такие работы успешно проведены в Республике Мордовия [Перепелов А.В., 1997], в городах Волгоградской области [Кириленко Н.Б., 2004], в Хабаровском крае [Проскокова Т.Н., 2007], во Владимирской области [Барышникова Н.В., 2002], в Воронеже [Федотов В.П., 2002], в Республике Башкортостан [Хидиятова И.М., 2008], в Дагестане [Умаханова З.Р., 2000] и т.д.

Проведены эпидемиологические исследования, посвященные моторно-сенсорных нейропатиям в различных популяциях. Распространенность НМСН варьирует от 0,1 до 41,0 на 100000 населения, но большинство показателей находится в пределах 4,0–15,0:100000, а ориентировочной средней цифрой является 10,0:100000 [Руденская Г.Е., 1998; Федотов В.П., 2002; Emery A.E., 2002; Хидиятова И.М., 2008]. Распространенность НМСН в Ростовской области

составила 8,72 на 100 тыс. населения (1:11462), в Краснодарском крае, Костромской, Архангельской области она составила 6,0-7,0/100000, в Мордовии около 10,0, в Кировской области – 15,95, в Башкирии частота встречаемости всех форм НМСН составила 10,3 на 100000 населения [Руденская Г.Е. и др., 1998; 2004]. Средняя распространенность НМСН по 10 ранее обследованным российским популяциям составила 5,99 [Зинченко Р.А., Гинтер Е.К. и др., 2012; Гинтер Е.К. и др. 2014]. Частота встречаемости всех форм НМСН в популяциях мира характеризуется вариабельностью и составляет 10-40:100000 населения [Skre H., 1974; Emery A.E.1991 , Ionasescu V., 1995; Rudnik-Schöneborn S., 2015].

Частота встречаемости МД варьирует в популяциях мира и РФ и составляет 2.2–5.5/100000 человек в Западной Европе [Harper P.S., 1989], 5.5/100000 – в Японии [Davies J. et al., 1992]. Значительно реже заболевание выявляется в странах Южной Азии и практически не зарегистрировано в Центральной и Южной Африке [Ascizawa T., Epstein H., 1991]. Наиболее высокий показатель распространенности (26,5) выявлен в испанской провинции Басконии [Harley H.G. et al., 1991; Harper P.S. et al., 2004]. Выявлены особенности распространения миотонической дистрофии в различных популяциях России. В Башкирии частота встречаемости МД крайне вариабельна среди отдельных этносов: у башкир – 15.6/100000, у татар – 3.21/100000, у русских она составляет – 1.94/100000, в среднем по республике - 3.01:100000 населения [Мингазова Э.З., 2009; Ахмадеева Л.Р., 2001; Хидиятова И.М., 2011; Магжанов Р.В., 1988]. В Якутии распространенность миотонической дистрофии значительно выше, чем в мире и составляет у якутов 21,3: 100000 [Платонов Ф.А., 2003; Сухомясова А.Л., 2005].

В якутской популяции также выявлено накопление окулофарингеальной миодистрофии. Частота окулофарингеальной миодистрофии в якутской популяции составляет 1:11 600, что в 10-20 раз выше показателя, регистрируемого во Франции и Европе [Максимова Н.Р. и др., 2008а,б; Brais B. et al., 1998].

Распространенность наследственных нервно-мышечных заболеваний в г. Красноярске составила 35,83 на 100 тыс., в том числе первично мышечных 21,67 на 100 тыс., вторично мышечных 14,17 на 100 тыс. Среди нервно-мышечной патологии достоверно доминировали заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования (62,1%) [Козулина Е.А., 2006]. Общая распространенность в

Таджикистане мышечных дистрофий Дюшенна составляет 5,6 на 100 тыс.; поясно-конечностных прогрессирующих мышечных дистрофий – 2,7 на 100 тыс. Определены некоторые особенности распространения миодистрофий в республике: относительная равномерность распределения; отсутствие аутосомно-доминантных поясно-конечностных ПМД; явное преобладание среди заболевших лиц представителей коренной национальности – таджиков [Рахмонов Р.А., 2004]. Средняя распространенность всех прогрессирующих мышечных дистрофий колеблется от 2,6/100000 в Японии [Nagata Y. et al., 1964] до 20/100000 в Швеции [Ahlstrom G. et al., 1993], в большинстве популяций составляя 4-7/100000; около 200 случаев на 1 млн. населения [Emery A.E., 1991; http://www.orpha.net; http://neuromuscular.wustl.edu].

В течение последних трех десятилетий отягощенность населения отдельных регионов России грузом наследственной патологии и ее связь с генетической структурой популяций активно исследуется сотрудниками ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва). Такой анализ ими проведен как в ряде национальных республик – Адыгее, Татарии, Башкирии, Удмуртии, Мари-Эл, Чувашии, где население имеет выраженную этническую и, соответственно, генетическую подразделенность, так и в популяциях русских из Костромской, Кировской, Ростовской, Архангельской, Тверской, Брянской областей, Краснодарского края [Зинченко Р.А., Гинтер Е.К., 2012]. В табл. 4 представлен спектр наследственных нервно-мышечных заболеваний в различных популяциях России.

Результаты этих исследований представлены как в многочисленных статьях в журналах «Генетика» и «Медицинская генетика», начиная с 1985г., так и в монографиях «Наследственные болезни в популяциях человека», под редакцией Е.К. Гинтера (2002), «Генетическая структура и наследственные болезни чувашской популяции», под редакцией Е.К. Гинтера, Р.А. Зинченко (2006), «Клинико-генетические аспекты врожденной и наследственной патологии у населения Ростовской области» (2010), «Национальное руководство. Наследственные болезни» (2012).

Таблица 4

Нозологический спектр наследственных нервно-мышечных заболеваний в 14 популяциях европейской части России (на 100 000) [Перепелов А.В., 1997; Руденская Г.Е. и др., 1996; Дадали Е.Л., 1999; Барышникова Н.В., 2002; Проскокова Т.Н., 2007; Хидиятова И.М., 2008; Зинченко Р.А. и др., 2012; Ветрова Н.В., 2012].

Нозологическая форма	**Республика**							**Область/Край**					
	Татария	**Башкирия**	**Чувашия**	**Удмуртия**	**Марий Эл**	**Мордовия**	**Адыгея**	**Брянская**	**Владимирская**	**Кировская**	**Костромская**	**Краснодарский**	**Ростовская**
Аутосомно-доминантные заболевания													
Шарко-Мари(НМСН)	6,43±1,56	3,60±1,20	5,67±1,46	12,7±2,18	3,25±1,08	15,8±1,5	-	10,2±3,4	7,1±0,7	13,26±2,15	0,22±0,22	5,39±1,12	11,31±1,6
Миотоническая дистрофия	0,38±0,38	15,60±2,5	0,38±0,38	-	0,36±0,36	-	-	-	0,49±0,17	0,70±0,49	0,45±0,32	0,23±0,23	4,35±0,97
ПМД Ландузи-Дежерина	1,14±0,66	3,20±1,13	-	2,99±1,06	0,36±0,36	2,39±0,58	-	4,53±2,27	0,74±0,21	1,05±0,60	1,35±0,55	1,41±0,57	1,30±0,53
ПМД поясно-конечностная	3,02±1,07	-	-	2,99±1,06	-	-	-	3,40±1,96	0,19±0,11	-	1,35±0,55	0,70±0,41	1,09±0,49
ПМД Эмери-Дрейфуса	-	0,40±0,40	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,65±0,38
ПМД офтальмоплегическая	-	-	-	-	-	-	-	1,13±1,13	-	-	0,22±0,22	0,47±0,33	-
ПМД окулофарингеальная	-	-	1,13±0,65	-	-	0,22±0,22	-	-	-	0,35±0,35	-	1,87±0,66	0,22±0,22
Лопаточно-перонеальная миопатия	-	-	0,38±0,38	-	0,72±0,51	0,43±0,25	-	1,13±1,13	-	0,70±0,49	-	-	-
Миотония Томсена	-	-	-	-	-	2,61±0,61	-	1,13±1,13	0,12±0,09	-	0,67±0,39	1,64±0,62	-
Врожденная миопатия	-	-	-	0,37±0,37	-	0,65±0,30	-	-	0,25±0,12	-	-	1,64±0,62	-
Деформирующая миопатия	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,23±0,23	-
Семейный пароксизмальный паралич	-	-	0,38±0,38	-	0,36±0,36	-	-	-	0,12±0,09	-	0,22±0,22	-	-
Спинальная мышечная атрофия	-	-	-	-	-	0,22±0,22	-	-	0,37±0,15	-	-	-	-

Нозологическая форма	Республика							Область/Край					
	Татарстан	Башкирия	Чувашия	Удмуртия	Марий Эл	Мордовия	Адыгея	Брянская	Владимирская	Кировская	Костромская	Краснодарский	Ростовская
Дистальная миопатия Веландера	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,22±0,22
Врожденная структурная миопатия (немалиновая)	0,38±0,38	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Врожденная парамиотония Эйленбурга	0,76±0,54	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Аутосомно-рецессивные заболевания*													
ПМД поясно-конечностная	0,38±0,38	0,80±0,57	1,89±0,85	4,48±1,29	1,81±0,81	4,57±0,81	3,93±1,9	2,77±1,60	0,74±0,21	5,93±1,44	2,92±0,81	2,58±0,78	2,17±0,69
Врожденная миопатия	0,38±0,38	-	0,76±0,53	0,37±0,37	0,36±0,36	1,96±0,53	-	-	0,19±0,11	0,35±0,35	0,22±0,22	-	-
ПМД дистальная форма	-	-	-	-	0,72±0,51		-	-	-	-	-	-	-
Спинальная мышечная атрофия, тип I, II,III	0,38±0,38	1,20±0,69	1,13±0,65	2,99±1,06	1,81±0,81	3,91±0,95	0,98±0,9	2,77±1,60	1,85±0,32	2,44±0,92	1,12±0,50	2,58±0,78	1,09±0,49
Спинальная мышечная атрофия, тип IV	-	-	-	0,75±0,53	-		-	-	-	-	-	-	-
Спинальная мышечная атрофия, лопаточно-перонеальная	-	-	-	0,75±0,53	-	0,43±0,25	-	-	-	-	-	-	-
Шарко-Мари(НМСН)	-	-	-	-	-	4,13±0,77	1,96±1,3	-	-	1,05±0,60	0,67±0,39	-	-
Наследственная сенсорно-вегетативная полинейропатия	0,38±0,38	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Дистальная спинальная амиотрофия с	0,38±0,38	-	-	-	-	0,22±0,22	-	-	-	-	-	-	-

Нозологическая форма	Республика							Область/Край					
	Татарстан	Башкирия	Чувашия	Удмуртия	Марий Эл	Мордовия	Адыгея	Брянская	Владимирская	Кировская	Костромская	Краснодарский	Ростовская
преимущественным поражением рук													
Немалиновая миопатия	0,38±0,38	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Врожденная мышечная дистрофия Ульриха	0,38±0,38	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Х-сцепленные заболевания													
ПМД Дюшенна	1,58±2,07	2,41±1,39	0,76±0,76	5,23±1,98	6,50±2,17	3,17±1,16	-	-	1,97±0,49	3,49±1,56	2,70±1,10	2,81±1,15	3,04±1,15
ПМД Беккера	0,76±0,76	-	1,51±1,07	0,75±0,75	-	1,41±0,70	1,96±1,9	2,27±2,27		2,09±1,21	0,45±0,45	1,41±0,81	2,17±0,97
ПМД Эмери-Дрейфуса	-	-	-	-	-	-	-	-	0,12±0,12	-	-	0,47±0,47	0,43±0,43
Врожденная миопатия	-	-	-	-	0,72±0,72	-	-	-	-	-	-	-	-
Шарко-Мари(НМСН)	1,58±2,07	0,80±0,80	2,27±1,31	0,75±0,75	-	-	1,96±1,9	-	-	-	-	2,34±1,05	1,74±0,87
Спинальная мышечная атрофия, Кеннеди	-	0,80±0,80	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,87±0,62

Примечания: * - распространенность Х-сцепленной патологии рассчитана на мужское население

Сотрудниками института медицинской генетики СО РАМН (Томск) проанализирована распространенность наследственной патологии в ряде регионов Западной Сибири и в Туве [Пузырев с соавт., 1999; Пузырев, Назаренко, 2000].

На примере популяций русских их различных регионов России, а также и других этнических групп, было показано, что даже незначительные изменения генетико-демографической структуры популяций оказывают влияние на величину груза наследственных заболеваний и приводят к генетической дифференциации популяций. Имея данные об особенностях генетической структуры изучаемой популяции, можно достаточно надежно предсказать величину груза рецессивных заболеваний. Практически для каждой этнически подразделенной популяции выявлены особенности по спектру и распространенности наследственных заболеваний нервной системы. В некоторых регионах наблюдается накопление редкой моногенной патологии [«Национальное руководство. Наследственные болезни», 2012].

В табл. 5 систематизированы данные о распространенности НБНС (на 10000 человек) в некоторых популяциях России.

Таблица 5

Распространенность НБНС обследованных территорий России (на 10 000) [Зинченко Р.А., Гинтер Е.К., 2012; Хидиятова И.М., 2012; Барышникова Н.В., 2002; Пузырев с соавт., 1999; Пузырев, Назаренко, 2000; Пузырев В.П. с соавт., 2007].

Популяция	АД	АР	Х-сц	Суммарно
Область/край				
Архангельская	0.50±0.35	2.00±0.71	1.00±0.71	3.00±0.87
Владимирская	1.68±0.10	0.41±0.05	0.21±0.05	2.19±0.12
Кировская	2.16±0.27	1.71±0.24	0.56±0.20	4.15±0.38
Костромская	0.54±0.11	0.85±0.14	0.18±0.09	1.48±0.18
Ростовская	2.28±0.22	0.54±0.11	0.65±0.17	3.15±0.26
Брянская	2.83±0.57	0.45±0.23	0.23±0.23	3.40±0.62
Томская	1.42±0.10	1.05±0.27	0.40±0.18	2.87±0.12
Краснодарский	1.64±0.20	0.68±0.13	0.80±0.19	2.72±0.25
Тверская	1.71±0.47	0.79±0.32	0.53±0.37	2.76±0.60
Республики				
Адыгея	0.20±0.14	1.18±0.34	0.59±0.34	1.67±0.40
Татарстан	2.68±0.25	0.35±0.11	0.55±0.25	3.58±0.28
Башкортостан	3.12±0.35	0.40±0.13	0.72±0.24	3.88±0.39

Популяция	АД	АР	Х-сц	Суммарно
Марий Эл	0.83±0.17	0.69±0.16	0.72±0.23	1.88±0.26
Удмуртия	2.24±0.29	1.31±0.32	0.82±0.25	3.96±0.38
Чувашия	1.25±0.22	0.53±0.14	0.45±0.19	2.00±0.28
Саха Якутия	14.66±0.95	1.96±0.19	0.39±0.12	17.02±1.03
Тува	1.47±0.18	0.76±0.11	0.51±0.19	2.72±0.31
Алтай	1.55±0.28	0.26±0.09	0.10±0.05	1.91±0.48

Наибольшее количество работ посвящено исследованиям наследственных нервно-мышечных заболеваний (ННМЗ), в связи с их высокой распространенностью в популяциях человека, характерными клиническими проявлениями и возможностью ДНК-диагностики. В табл. 6 представлены выделенные из общей распространенности НЗНС только данные о распространенности ННМЗ в некоторых популяциях России, проведенных по единой методике [Зинченко Р.А. и др., 2009; Хидиятова И.М., 2012; Барышникова Н.В., 2002; Пузырев, Назаренко, 2000; Пузырев В.П. с соавт., 2007; Ветрова Н.В., 2012], что позволяет проводить адекватное сравнение данных.

Таблица 6

Распространенность ННМЗ обследованных территорий России (на 10 000) [Зинченко Р.А., Гинтер Е.К., 2012; Барышникова Н.В., 2002; Руденская Г.Е. и др., 1996; Пузырев с соавт., 1999; Пузырев, Назаренко, 2000; Пузырев В.П. с соавт., 2007; Хидиятова И.М., 2012]**.**

Популяция	Численность	АД	АР	Х-сц
Республики				
Адыгея	101800	0.74±0.05	0.69±0.26	0.39±0.28
Татарстан	209266	0	0.33±0.13	0.48±0.21
Башкирия	250000	1.53±0.27	0.20±0.09	0.40±0.18
Марий Эл	276900	2.28±0.30	0.47±0.13	0.72±0.23
Мордовия	568560	0.51±0.14	1.23±0.15	0.46±0.13
Удмуртия	267655	1.81±0.18	0.93±0.19	0.67±0.22
Чувашия	264490	1.91±0.27	0.38±0.12	0.45±0.19
Область/край				
Ростовская	459860	0.79±0.17	0.33±0.08	0.83±0.19
Брянская	88210	1.89±0.20	0.45±0.23	0.23±0.23
Владимирская	1622900	2.04±0.48	0.28±0.04	0.21±0.05
Кировская	286616	0.94±0.08	0.91±0.18	0.35±0.16
Костромская	444476	1.60±0.24	0.47±0.10	0.18±0.09

Популяция	Численность	АД	АР	Х-сц
Краснодарский	426700	0.63±0.12	0.52±0.11	0.66±0.18
Тверская	88210	1.34±0.18	0.23±0.16	0.45±0.32
Итого/средняя	8226468	0.91±0.32	0.51±0.02	0.50±0.03

ННМЗ характеризуются выраженным клиническим полиморфизмом, как внутрисемейным, так и популяционным и значительной генетической гетерогенностью, которая предполагает наличие множества нозологических форм с различным типом наследования. Последний факт значительно затрудняет дифференциальную диагностику ННМЗ, особенно при спорадических случаях. С целью улучшения качества медико-генетического консультирования разрабатываются диагностические и дифференциально-диагностические критерии для отдельных нозологических форм [Дадали Е.Л., 1999; Мальмберг С.А., Дадали Е.Л., Кузнецов А.Б. и др., 2007; Мальмберг С.А., Дадали Е.Л., Шаркова И.В. и др., 2007; Подагова Е.В., 2007].

Средняя частота встречаемости ННМЗ — 1,3–12,9 на 100тыс. населения. В Украине количество детей с ННМЗ ежегодно увеличивается и приближается к 2000 [Мартынюк В.Ю., 2008, 2011].

Наиболее распространенными в группе ННМЗ являются наследственные моторно-сенсорные невропатии, прогрессирующие мышечные дистрофии Дюшенна и Беккера, поясно-конечностные ПМД (Эрба-Рота), лице-лопаточно-плечевая ПМД (Ландузи-Дежерина), миотоническая дистрофия, и детские проксимальные спинальные амиотрофии [Руденская Г.Е. и др., 1996; 2002; 2008; Горбунова В.Н. и др., 2000; 2002].

Общая распространенность всех прогрессирующих мышечных дистрофий колеблется от 2,6[1] в Японии [Nagata Y. et al., 1964] до 20 в Швеции [Ahlstrom G. et al., 1993], в большинстве популяций составляя 4-7; по данным Emery A.E. (1991) около 20 случаев на 100 тыс. населения. Частота всех конечностно-поясных мышечных дистрофий (ПМД ПК) колеблется в различных популяциях от 0,5 до 7,0 больных на 100 тыс., населения [Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., 1998; Дадали Е.Л., Щагина О.А. и др., 2010; Евтушенко С.К. и др., 2014].

[1]Здесь и далее: значения распространенности приводится на 100 тыс. населения, распространенность Х-сцепленной патологии на 100 тыс. мужского населения.

Суммарная распространенность прогрессирующих мышечных дистрофий (ПМД) составляет 20 случаев на 100 тыс. населения Украины. Наиболее распространенной в структуре ПМД является ПМД Дюшенна — 9,6 на 100 000 мужчин, ПМД Беккера — 5,0 на 100 тыс. [Евтушенко С.К. и др., 2014;]

Серьезной проблемой при проведении ДНК-диагностики в семьях с ПМД Д/Б является чрезвычайно высокая частота спонтанных мутаций (10^{-4} на поколение), что частично может объясняется его гигантским размером. [Tinsley J. et al., 1994; Tran T.H.T. et al., 2013]. Предполагается, что около трети всех случаев ПМД Д/Б обусловлены мутациями de novo[Darras B.et al.,1988].

Частота встречаемости других форм ПМД в популяции ниже. Распространенность ПМД Эмери-Дрейфуса — 2 на 100 тыс., ПКПМД — 1,5–2,5 на 100 тыс., ПМД Ландузи-Дежерина — 2,9 на 100 тыс., дистальная ПМД — 0,4 на 100 тыс. По данным Л.А. Лившиц (2003), более чем в 1/3 случаев всех ННМЗ диагностируется спинальная мышечная атрофия (СМА). Распространенность заболевания — 2-9 на 100 тыс. населения, среди новорожденных — 10 на 100 тыс. Частота гетерозиготного носительства высокая — 1 на 40–60 человек [Sewry C.A., 2010]. Средне популяционная распространенность наследственных мотосенсорных полиневропатий (НМСП) составляет не менее 1 случая на 3000–3500 человек. В реестре базы данных Донецкого областного детского клинического центра нейрореабилитации (2001–2012) зарегистрировано 348 детей с НМЗ, включая 152 (43,7 %) — с первично-мышечными заболеваниями, 107 (30,7 %) — со спинальной мышечной атрофией, 89 (25,6 %) — с НМСН [Евтушенко С.К. и др., 2013; Евтушенко С.К. и др., 2014].

1.4. Диагностические программы и автоматизированные регистры, как один из методов профилактики

Используя автоматизированные системы, сочетающие в себе функции учебника и информационно-поисковые системы, клиницист сможет поставить диагноз ННМЗ и разработать способы профилактики возникновения повторных случаев заболеваний в отягощенных семьях. Начало перехода к автоматизированным медико-генетическим регистрам было положено шотландским исследователем А.Эмери с соавторами [Emery A.E. et al., 1974].

Зарубежные информационно-диагностические программы, которые существуют в настоящее время, представлены на английском языке, ориентированы на возможности клиницистов, имеющих доступ к многочисленным информационным источникам, не имеют четкой структуры динамического представления клинического портрета.

В 80-х годах в Московском НИИ педиатрии и детской хирургии был создан первый российский медико-генетический регистр "ГЕНРЕГ", который функционировал почти в 15 учреждениях РФ. Данный регистр предназначен в основном для решения вопросов диспансеризации пораженных детей и обеспечения помощи в медико-генетическом консультировании семей [Кобринский Б.А., 1991].

Первые базы данных, которые легли в основу наиболее известных, автоматизированных компьютерных информационно-поисковых систем по врожденным порокам развития, предложены еще в 80 годах прошлого столетия и применяются эффективно по в настоящее время: Pictures Of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformations – POSSUM (ограниченные семью сотнями наследственных синдромов и заболеваний), London Dysmorphology Database - LDDB.

Настоящая программа LDDB – представляет собой базу данных, трансформированную в одну из составляющих частей Oxford Medical Databases (OMD). База содержит описание 3230 синдромов различных врожденных пороков развития нехромосомной этиологии. Вторая составляющая базы (часть OMD – London Neurogenetics Database) представлена подробным описанием клинических и лабораторно-диагностических признаков более, чем 2950 синдромов, включающих различные поражения периферической и центральной нервной систем. Также в OMD включена Human Cytogenetics Database, представляющая клинические и цитогенетические данные 1200 хромосомных анеуплоидий. Более чем 11230 фотографий, иллюстрирующих заболевания и синдромы расположены в разделе базы данных – Dysmorphology Photo Library.

Информационно-поисковая и диагностическая база данных POSSUM включает 2800 наследственных болезней и синдромов, их клинчисекие признаки и возможные библиографические ссылки, имеющие прямые ссылки на OMIM.

Диагностическая система SYNDROC создана Shroeder и сотрудниками в 1983 году, и в нынешней версии имеется ИНТЕРНЕТ-версия данной системы [http://syngeninc.com/]. В диагностической системе SYNDROC используется два основных типа алгоритмов: описательный и псевдобайесовский. Основываясь на терминологическом словаре LDDB, сотрудниками ФГБНУ «МГНЦ» подготовили для специалистов медико-генетических служб РФ две информационно-поисковые системы по синдромам врожденных пороков развития (ВПР): «MedGen-2000» (разработка Лабораторий генетической эамдемиологии и наследственных заболеваний) «SYNGEN» (разработка Лаборатории развития). В ИПС SYNGEN включено описание клиничсекой картины 1920 синдромов ВПР нехромосомной этиологии с одновременной базой рисунков, отображающих морфотипы примерно 200 нозологических единиц [http://syngeninc.com/]. Клиническая картина описывается при помощи стандартизированного встроеннного словаря на 1200 терминов. Используя вышеперечисленную базу данных, врачи-генетики могут осуществлять поиск диагнозов в соответствии с набором клинических проявлений болезни, получая возможность дифференциальной диагностики [http://syngeninc.com/].

MedGen-2000 включает следующие информационно-поисковые базы данных: база ключевых слов (позволяющая определять заболевания), базы основных диагностических признаков, а также базы типов наследования. MedGen-2000 позволяет оценить предполагаемый тип наследования заболевания и осуществлять дифференциальную диагностику из списка синдромов, включенных в базу.

Каталог менделирующих наследственных заболеваний и признаков – Mendelian Inheritance In Man (McKusick V.A., сокращенно - OMIM) впервые был создан в 1972 году в книжной версии. Интернет-версия OMIM появилась знасительно позже, после 10 издания книжной версии каталога. Каталог включает следующие разделы: статистический обзор генетических карт человека (аутосомное, X, Y - сцепленное и митохондриальное наследование), каталоги аутосомно-доминантных, аутосомно-рецессивных, X-сцепленных, Y- сцепленных Диагностическая система некоторых хромосомных заболеваний, каталоги аутосомных генов и белков, каталоги митохондриальных заболеваний и их генов.

Достаточно подробно в программе описаны фентипы различных менделирующих заболеваний и состояний, подробный клинический синопсис (описание возможных клинических симптомов при заболевании, синдроме, фото симптомов). Каталог насчитывает на данный момент более 22000 описаний фенотипов, генов, белков , из которых на НБНС приходится описание более 500 различных нозологических форм [www.ncbi.nlm.nih.gov/omim].

Neurometabolic Disorders and Other Hereditary Neuropediatric Diseases (NeurometPlus) – диагностическая система, которая позволяет осуществлять поиск по начальным признакам заболевания, симптомам болезни и по лабораторным данным [http://www.neurometplus.com/]. NeurometPlus содержит информацию и возможность осуществлять дифференциальную диагностику не менее чем 200 нейрометаболическим заболеваниям [http://www.neurometplus.com/].

Автоматизированная компьютерная информационно-диагностическая программа (ИДП) ДИАГЕН, осуществляющая диагностику наследственных болезней у детей, создана в Институте педиатрии и детской хирургии (г. Москва). ИДП ДИАГЕН в своей базе содержит информацию о 1500 различных признаков. Основное назначение программы заключается в выделении достаточно специфического узкого круга синдромов, по конкретной клинической картине, описанной на ранней долабораторной стадии обследования больных детей. При описании синдромов в ИДП ДИАГЕН выделяются симптомы, по частоте встречаемости при данном заболевании: обязательный симптомокмплекс (без которых диагноз заболевания неправомерен), главные симптомы (встречающиеся только при конкретном нозологическом варианте), а также возможны и второстепенные/«случайные» признаки. В базу данных включена информация о возрасте дебюта каждой нозологической формы.

Анализ существующих зарубежных (LDDB (Лондон), SYNDROC (Швейцария), POSSUM (Мельбурн)) и отечественных (СИНГЕН, СИНДИАГ, ИПДС НБО ДИАГЕН) ИПС, ориентированных на возможности диагностики различных наследственных болезней позволяет сделать следующее заключение: во-первых, диагностические возможности вышеперечисленных баз данных ограничены не только по количеству заболеваний/синдромов, но и по включенной в них информации. Базы данных POSSUM, LDDB, СИНДИАГ включают

информацию о наследственных пороках развития хромосомной и нехромосомной этиологии, ИПДС НБО – о наследственных болезнях обмена веществ. Во всех ИПДС (кроме ИПДС НБО) клинический портрет представен в виде перечня симптомов, без подробного описания клинической картины пациента от момента манифестации заболевания до возможной смерти. Российским пользователем, врачом, не всегда воспринимается такого рода информация, и болезнь может остаться недиагностированной. Ни в одной компьютерной системе нет полной характеристики нозологических форм, включающих не только описание клинической картины, но и этиологии, генетики, патогенеза, клинико-лабораторных данных, параклинических обследований, ДНК-диагностики, то есть вышеперечисленные программы не выполняют функцию учебника, что для российского пользователя необходимо. Во-вторых, ограничением возможностей выше перечисленных программ являются справочно-информационные функции. Ограничение возможностей связано также с отсутствием полных количественных критериев, которые позволяют автоматизировать функции диганостического поиска болезни на основе лабораторно-биохимических показателей. Часть этих этих проблем решена при создании ИПДС НБО, СИНДИАГ ДИАГЕН.

Одним из способов решения вопроса об интеграции новых данных о генетике заболевания и возможных клинико-генетических корреляциях для наследственных болезней является создание автоматизированных ИПДС – регистров, обогащенных одновременно справочным материалом, включающим всю необходимую информацию по каждой нозологической форме.

Использование автоматизированных систем, сочетающих в себе функции информационно-поисковой системы и учебника, является наилучшим видом помощи клиницисту при постановке диагноза.

При наличии генетического регистра члены семей с наследственной патологией, имеющие стертые проявления заболеваний, могут быть своевременно выявлены, и им может быть оказана необходимая помощь [Emery A.E., 1978].

Во многих странах ведутся регистры врожденных пороков и наследственных заболеваний, объединяющие, в том числе несколько стран [Monako A.P., Bertelson C.J., Ltichti-Gallati S. et al.1998; Moxley R. T., Udd B., Ricker K., Meola G.,1998].

Первый регистр наследственных болезней RAPID (Шотландия) был создан в 1974.г как система для диагностики и предупреждения врожденных наследственных заболеваний. С тех пор число регистров год от года увеличивалось [http://www.rapidregister.ca/].

Европейская организация TREAT-NMD, которая объединяет медицинские центры, научные медицинские организации, фармацевтические компании, общественные организации пациентов, занимающиеся проблемами нервно-мышечных заболеваний. Задачей объединения является разработка стандартов лечения, улучшения качества медицинской помощи, распространения информации о новейших достижениях науки среди врачей и специалистов [http://www.treat-nmd.eu/]. TREAT-NMD создает международный регистр больных с различными видами нервно-мышечных заболеваний (в первую очередь с миодистрофией Дюшенна-Беккера, со спинальной мышечной атрофией), который состоит из национальных регистров разных стран. Данные регистра помогут собрать информацию об особенностях течения заболевания в различных странах, обеспечить поддержку по улучшению качества медицинской помощи и стандартов диагностики и лечения больных с миодистрофией Дюшенна и спинальной амиотрофией. Фармацевтические компании и исследовательские центры могут получить быстро нужную информацию из глобального регистра, однако персональные данные о пациенте будут зашифрованы и доступны только куратору национального регистра [http://www.miopatia.ru/forum/lofiversion].

В США в университете Юты функционирует генетическая база данных "HGDBMS", состоящая из 6 модулей: демографической и генеалогической информации, данных о генотипах, клинических данных, результатов анализов крови, административного управления. Регистр был реализован в реляционной системе баз данных GENESYS1 на ЭВМ MV2000 в операционной системе AOS/VS [Seuchter S.A. Skolnick M.H., 1988].

В генетическом центре штата Индиана (США) функционирует система "MEGADATS", разработанная для планирования, совершенствования и оценки эффективности медико-генетической помощи, изучения генетики врожденных пороков, картирования хромосом и других целей [Yount E.A. et al., 1987].

В Алабамском центре медико-генетического консультирования разработан регистр для ведения медицинской документации, содержащие информацию по вопросам лечения, планирования исследований, мониторинга, слежения за демографическими изменениями и учета региональных особенностей медико-генетического консультирования [Wertelecki W., Superneau D.W., 1987a,b].

С 1982 года в Кливлендском генетическом центре для проведения клинико-генетических и генетико-эпидемиологических исследований используется база данных "GENE.SERV" [Johnson W.E. et al., 1984].

В Великобритании (Эдинбург) разработан и функционирует один из наиболее известных регистров: "RAPID" [Emery A.E. et al., 1978].

В Белорусском НИИ наследственных болезней был создан регистр, задачами которого являются изучение генетики врожденных заболеваний, исследование неклассифицированных и выделение новых синдромов, помощь в консультировании и подборе пациентов для пренатальной диагностики (Ильина Е.Г., 1994).

В Литве функционирует компьютерная система сбора и статистической обработки клинико-генеалогических данных [Кучинскас В.К. с соавт., 1990].

С 1967 года существует регистр «Latin American Collaborative Study of Congénital Malformation» («ECLAMC»), объединяющий 24 географических региона Латинской Америки и включающий данные по более чем 2 млн. родившихся детей [Monako A.P., Bertelson C.J., Ltichti-Gallati S. et al.,1998]. Некоторые страны-участницы этого регистра обмениваются информацией с международной организацией «International Clearinghouse for birth defects monitoring systems», созданной в 1974 году и объединяющей 26 географических регионов мира и имеющей ежегодную информацию об исходах 2,5 млн. родов [Moxley R. T., Udd B., Ricker K., Meola G. , 1998; Monako A.P., Bertelson C.J., Ltichti-Gallati S. et al.,1998].

На территории Российской Федерации такие регистры чаще захватывают отдельные области, города, имеют более узкое направление: «Регистр врожденных пороков развития и наследственных заболеваний Томской области» [Назаренко Л.П., 1998], «Регистр наследственных нервно-мышечных заболеваний в Самарской области» [Скупченко В.В., Новикова Н.П., 2001], «Миастения в Московской

области» [Сидорова В.П., 2003], «Мониторинг врожденных пороков развития» [Демикова Н.С., 2005], «Регистр моногенной наследственной патологии врожденных пороков развития у населения Ростовской области» [Амелина С.С., 2006], «Госпитальный регистр наследственных нейромышечных заболеваний в Красноярске» [Козулина Е.А., 2006], Госпитального регистра в Куйбышевской области и в г. Новокузнецке [Вяткина С.Я., 1991; Корень О.Л., 2003; Козулина Е.А., 2006], «Разработка автоматизированного регистра наследственных моторно-сенсорных нейропатий» [Крупина Н.Б., 2006], «Миастения в Республике Башкортостан» [Ишмухаметова А.Т., 2006], «Республиканский регистр наследственной и врожденной патологии в Якутии» [Максимова Н.Р., 2009], «Регистр врожденной и наследственной патологии в Краснодарском крае» [Панкова Е.Е., 2009], «Оптимизация медико-генетической службы в Башкортостане» [Мурзабаева С.Ш., 2010], «Наследственная сенсоневральная тугоухость/глухота в Республике Башкортостан» [Джемилева Л.У., 2011]. Ограничение создания всероссийских регистров связано со многими причинами, в том числе, к такому положению дел привели как политические (развал СССР и т. д.), экономические факторы (в том числе низкие диагностические возможности), так и методологические сложности в организации подобных исследований [Бочков Н.П. и др., 1998].

В связи с отсутствием официального статистического учета больных с наследственной патологией в РФ на базе Московского медико- реабилитационного центра создана компьютерная база МИОДИС. В нее внесены данные о наследственной нервно-мышечной патологии более 5000 семей из 70 регионов РФ, 8 стран СНГ (ФИО, дата рождения, адрес, диагноз, наличие инвалидности, способность к ходьбе). Создана Межрегионарная ассоциация фондов помощи больным с нервно - мышечными заболеваниями «Надежда», тесно сотрудничающая с МИОДИС [Магжанов Р.В. и др., 1997; Котов С.В и др., 2005].

Даже сходные по демографическим и этническим характеристикам популяции требуют детального обследования для создания специализированных профилактических регистров по наследственным заболеваниям нервной системы, позволяющих рационально планировать оказание медико-генетической помощи в регионах.

Таким образом, по вышеизложенным литературным данным можно заключить, что группа ННМЗ наиболее распространенная и изученная группа НЗНС, характеризующаяся высокой гетерогенностью и широким клиническим полиморфизмом. Показано наличие различий в значениях распространенности, как отдельных нозологических форм, так и суммарного груза ННМЗ, как в разных странах мира, так и в регионах РФ, что делает актуальным изучение ННМЗ еще в одной популяции – Республике Дагестан.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Материалы исследования

Одной из популяций, обладающих чрезвычайно высокой потенциальной информативностью для медицинской генетики, является популяция Республики Дагестан (РД), в которой проживает 2 млн. 946 тыс. 035 населения (102 народности, говорящих на 42 языках). РД является самым многонациональным регионом России и характеризуется рядом уникальных демографических и генетических параметров, высокой рождаемостью и разветвленной структурой семей с большим количеством детей. В республике сохраняется тенденция к однонациональным бракам, преобладанию сельского населения, живущего как на равнинной территории, так и в более изолированных территориях в предгорной и горной местности (55,7% территории республики составляют горы), и высоким уровнем инбридинга [Баламирзоева Р.М., 2005; Амирханова М.М.,2012].

2.1.1.Территориально-географическая и этногенетическая характеристика популяции Дагестана

Республика Дагестан расположена на северо-восточном склоне Кавказа и на юго-западе Прикаспийской низменности. Она занимает самую южную часть Российской Федерации.

По размерам и численности Республика Дагестан самая крупная из республик Кавказа в составе РФ.

Территория Республики протянулась с северо-запада на юго-восток вдоль Главного Кавказского хребта и делится на горный, предгорный и равнинный Дагестан со столицей - городом Махачкалой, прижатой к Каспийскому морю.

Относительно не большая по занимаемой территории РД является исключительным и уникальным примером сосредоточения на ограниченной пощади в 650 тыс.кв.м. более шестидесяти народностей и десятков этнографических групп [Баламирзоева Р.М., 2005; Сергеева Г.А., 2002; Амирханова М.М., 2012].

История развития Дагестана также прошла основные стадии развития человечества, о чем свидетельствуют многочисленные археологические материалы, обнаруженные на территории республики. Археологами доказано, что Дагестан заселен человеком в очень древние времена. На границе Дербентского и

Кайтагского районов, в Чумус-Иниц, найдены каменные изделия, изготовление которых датируется датой более ста тысяч лет назад [Бакиханов А.К., 1841]. Современные научные данные позволяют говорить о достаточно раннем заселении территории Дагестана первобытными людьми в Дербентском, Акушинском районах, а также в местности Чумус-Иниц [Бакиханов А.К., 1841].

Дагестан является древнейшим центров животноводства и земледелия на Земле [Бакиханов А.К., 1841; Потто В.А., 1887; Бутаев М.Д. и др., 2001].

В Дагестане обнаружено более 20 памятников неолитической эпохи. Среди наиболее изученных памятников этого периода можно назвать Тарнаирское, Буйнакское поселение, уже известное Чохское поселение.

Одной из причин объединения дагестанских народов на одной территории, говорящих на разных языках и имеющих различную культуру, явилась война, вынуждающая мелкие народы объединяться вместе против захватчиков, имеющих целью не только завоевать территорию, но и уничтожить гордый, свободолюбивый народ Дагестана. С этой целью многими завоевателями неоднократно умышленно менялась демографическая ситуация в Дагестане, переселяя на лучшие земли то иранцев, то арабов, то тюрков-шиитов и тюрков-суннитов. Именно этим обусловлено то, что коренные народы Дагестана живут в горах, а равнинные территории оказались заселенными пришлыми народами. Но в течение последних веков пришлые народы постепенно сблизились с коренными, образовав единый, общедагестанский этнос, выступающий в настоящее время единым целым [Бакиханов А.К., 1841; Потто В.А., 1887].

В 50 – 60 годах прошлого столетия по политическим мотивам началось переселение горцев Дагестана на равнинную территорию. Этот процесс привел к уничножению многих аулов и селений.

В Дагестане сложность вопросов, связанных с этнической историей местных народов, осложняется тем, что здесь проживает более 40 этносов, причем, каждый из них имеет свой язык.

На современном этапе в РД зафиксированы представители 3 языковых семей, которые начали формироваться еще на ранних этапах развития. Большинство дагестанских языков представляют кавказскую языковую семью, а именно восточно-кавказскую или нахско-дагестанскую группу. На рис. 1

представлена этническая карта проживания основных народов Дагестана, а в табл. 7 численность наиболее многочисленных этнических групп.

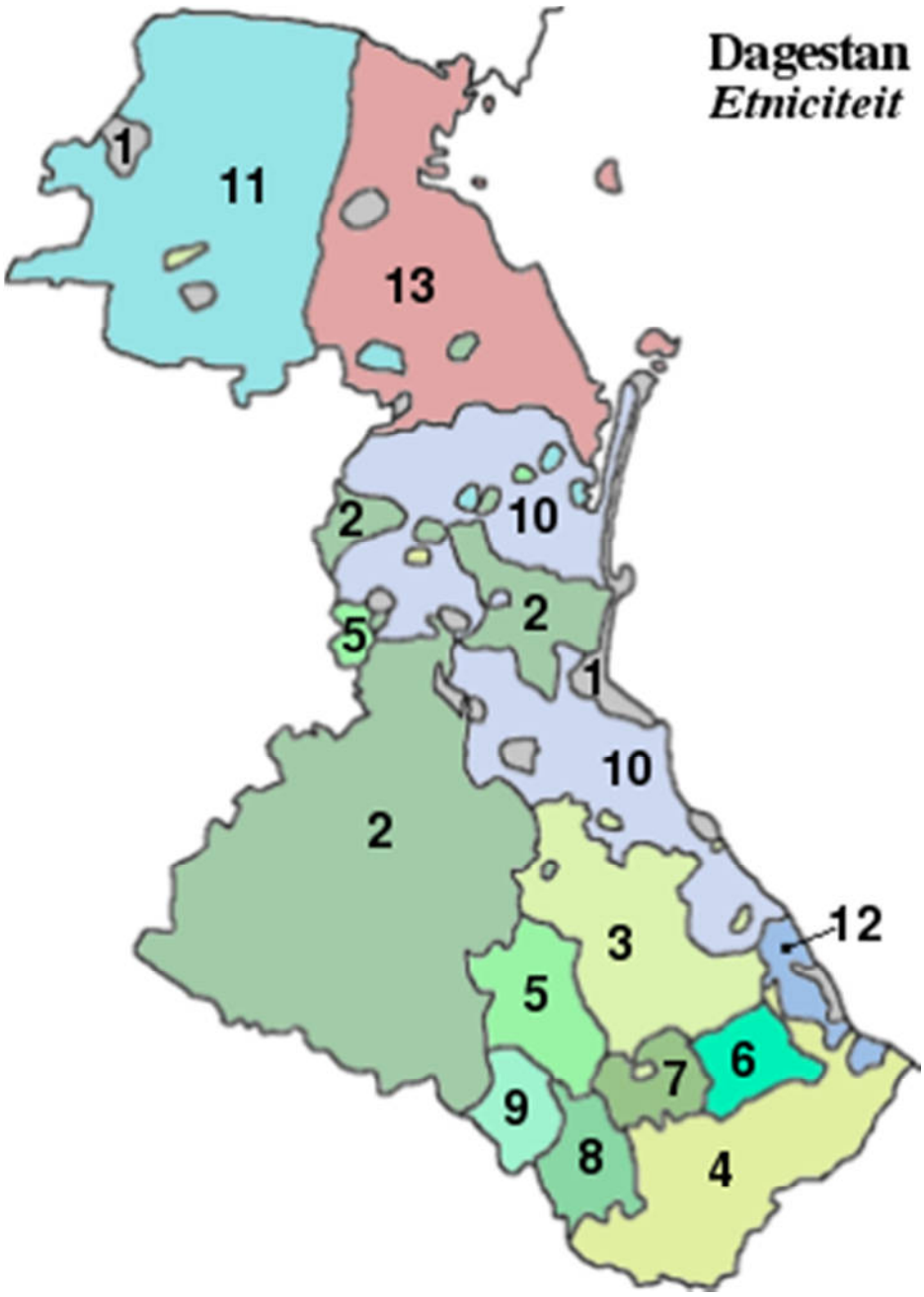


Рис. 1. Этническая карта основных народов Дагестана. 1 – смешанное, 2 – аварцы, 3 – даргинцы, 4 – лезгины, 5 – лакцы, 6 – табсаранцы, 7 – агулы, 8 – рутульцы, 9 – цахуры, 10 – кумыки, 11 – ногайцы, 12 – азербайджанцы, 13 – русские.

Общим для дагестанских народов является то, что, начиная с 11-13 веков нашей эры, эти народы исповедуют ислам, который в отличие от христианства не запрещает кровнородственные браки. Именно это привело и к накоплению инбридинга в поколениях дагестанских народов и к изучаемым в данном исследовании последствиям для всего генофонда населения Дагестана.

Таблица 7

Национальный состав населения Дагестана по переписи 2010 годов (народы с численностью более 500 человек) [Итоги переписи, 2010, http://www.donland.ru]:

Народ	**Численность в 2010 году, чел.**	**%**
ВСЕГО	2910249	100,00 %
Аварцы	850011	29,21 %
Даргинцы	490384	16,85 %
Кумыки	431736	14,84 %
Лезгины	385240	13,24 %
Лакцы	161276	5,54 %
Азербайджанцы	130919	4,50 %
Табасараны	118848	4,08 %
Русские	104020	3,57 %
Ногайцы	40407	1,39 %
Агулы	28054	0,96 %
Чеченцы	93658	3,22 %
Рутульцы	27849	0,96 %
Цахуры	9771	0,34 %
Армяне	4997	0,17 %
Татары	3734	0,13 %
Евреи	1739	0,06 %
Украинцы	1511	0,05 %
Осетины	886	0,03 %
Грузины	687	0,02 %
Казахи	522	0,02 %
Персы	503	0,02 %
Таты (таты-мусульмане)	456	0,02 %
Узбеки	418	0,01 %
Белорусы	290	0,01 %
Горские евреи (таты-иудаисты)	196	0,01 %

2.1.2 Структура обследованного населения

Проведено генетико-эпидемиологическое обследование населения 10 городов (Буйнакск, Махачкала, Дагестанские огни, Дербент, Каспийск, Избербаш, Кизилюрт, Кизляр, Южно-Сухокумск, Хасавюрт) и 41 района Республики Дагестан (Акушинский, Агульский, Ахвахский, Ахтынский, Ботлихский, Бабаюртовский,

Гергебильский, Буйнакский, Гунибский, Гумбетовский, Дахадаевский, Докузпаринский, Дербентский, Кайтагский, Казбековский, Кайтагский, Каякетовский, Карабудахкентский, Кизилюртовский, Кулинский, Кизлярский, Кумторкальский, Лакский, Курахский, Левашинский, Магарамкентский, Ногайский, Новолакский, Рутульский, Сулейман-Стальский, Сергокалинский, Табасаранский, Тляратинский, Тарумовский, Унцукульский, Хивский, Хасавюртовский, Хунзаский, Цунтинский, Цумадинский, Шамильский, Чародинский). Суммарная численность обследованного населения составила 2 898 925 человек из них –1 264 954 городского и 1 633 971 сельского [Итоги переписи, 2010, http://www.donland.ru].

В табл. 8 представлена численность и этнический состав Республики Дагестан в соответствии с административным делением. Сельские популяции представлены как на равнинной территории, так и в более изолированных территориях в предгорной и горной местности (55,7% территории республики составляют горы). Население из горных районов практикует кровнородственные браки, и характеризуется высоким уровнем инбридинга [Баламирзоева Р.М., 2005; Амирханова М.М., 2012]. РД показала самые высокие темпы прироста населения среди регионов России. Благодаря этому Республика за 2002—2010 годы обогнала многие крупные регионы (Красноярский край, Волгоградскую область, Пермский край и т. д.). К настоящему времени Дагестан занимает 13 место в России по численности [Итоги переписи, 2010, http://www.donland.ru].

Таблица 8

Численность и этнический состав обследованного населения Республики Дагестан.

№ №	**Популяция**	Числен-ность	Национальный состав в %
Сельские популяции			
Равнинные районы			
1	Бабаюртовский	46 524	Кумыки 48,3%; аварцы 20,3%; ногайцы 16,5%; другие 14,9%
2	Дербентский	100 897	Азербайджанцы 58,2%; лезгины 18,8%; табасаранцы 9,9%; другие 13,1%
3	Карабудахкентский	76 051	Кумыки 64,9%; лезгины 18,8%; другие 16,3%
4	Каякентский	53 925	Кумыки 52,4%; даргинцы 42,3%; другие 5,3%
5	Кизлярский	68 892	Аварцы 46,6%; даргинцы 19,5%; другие 33,9%

№№	**Популяция**	Числен-ность	Национальный состав в %
6	Кизилюртовский	65 079	Аварцы 83,4%; кумыки 10,5%; другие 6,1%
7	Кумторкалинский	25 508	Кумыки 67%; аварцы 18,7%; даргинцы 8,4%; другие 5,9%
8	Магарамкентский	62 242	Лезгины 96,1%; другие 3,9%
9	Ногайский	21 021	Ногайцы 87%; даргинцы 8,1%; другие 4,8%
10	Тарумовский	32 004	Аварцы 35,8%; даргинцы 23,5%; русские 19,6; ногайцы 8,6%; другие 12,6%
11	Хасавюртовский	145 098	Аварцы 31,4%; кумыки 30,7%; чеченцы 25,8%; другие 12,1%
Предгорные районы			
12	Буйнакский	76 248	Кумыки 61,1%; аварцы 23,5%; даргинцы 13,4%; другие 2%
13	Казбековский	44 327	Аварцы 85,9%; чеченцы 10,3%; другие 3,8%
14	Кайтагский	32 003	Даргинцы 90,1%; кумыки 8,4%; другие 1,5%
15	Новолакский	30 681	Лакцы 48,5%; чеченцы 27,7%; аварцы 21,9%; другие 1,9%
16	Сергокалинский	27 609	Даргинцы 98,9%; другие 1,1%
17	С.Стальский	58 219	Лезгины 98,6%; другие 1,4%
18	Табасаранский	51 632	Табасаранцы 79,1%; азербайджанцы 18,4%; другие 2,5%
19	Хивский	21 744	Табасаранцы 59,4%; лезгины 38,9%; другие 1,7%
Горные районы			
20	Агульский	10 689	Агулы 92,5%; даргинцы 5,9%; другие 1,6%
21	Акушинский	53 135	Даргинцы 96%; лакцы 3,2%; другие 0,8%
22	Ахвахский	22 603	Аварцы 99,4%; другие 0,6%
23	Ахтынский	32 322	Лезгины 98,5%; другие 1,5%
24	Ботлихский	55 308	Аварцы 95,1%; другие 4,9%
25	Гергебильский	20 195	Аварцы 99,2%; другие 0,8%
26	Гумбетовский	22 143	Аварцы 98,6%; другие 1,4%
27	Гунибский	25 750	Аварцы 96,4%; другие 3,6%
28	Дахадаевский	36 412	Даргинцы 99%; другие 1%
29	Докузпаринский	15 460	Лезгины 94%; другие 6%
30	Кулинский	11 287	Лакцы 97,4%; другие 2,6%
31	Курахский	15 299	Лезгины 91%; агулы 7,7%; другие 1,3%
32	Лакский	11 965	Лакцы 95,2%; другие 4,8%
33	Левашинский	72 706	Даргинцы 76,5%; аварцы 22,4%; другие 1,1%
34	Рутульский	22 193	Рутульцы 58,2%; Цахуры 21,0%; другие 20,8%
35	Шамильский	28 348	Аварцы 98,7%; другие 1,3%
36	Тляратинский	22 365	Аварцы 98,4%; другие 1,6%

№№	Популяция	Численность	Национальный состав в %
37	Унцукульский	29 918	Аварцы 97,5 %; другие 2,5%
38	Хунзахский	31 798	Аварцы 97,5%; другие 2,5%
39	Цумадинский	23 995	Аварцы 98,9%; другие 1,1%
40	Цунтинский	18 622	Аварцы 99,4%; другие 0,6%
41	Чародинский	11 754	Аварцы 97,3%; другие 2,6%
ИТОГО по районам		**1 633 971**	
Города			
42	Махачкала	703 038	Аварцы 26,1%; кумыки 15,3%; даргинцы 15,5%; лезгины 14,8%; лакцы 4%; русские 6,3%, другие 8%
43	Каспийск	103 181	Лезгины 21,4%; даргинцы 20,7%; аварцы 14,6%; лакцы 10,0%; кумыки 9,7%; русские 9%; другие 10,3%
44	Дербент	119 813	Лезгины 33,7%; азербайджанцы 32,3%; табасараны 15,8%; даргинцы 5,6%; другие 12,6%
45	Кизилюрт	44 255	Аварцы 70,9%; кумыки 11,9%; лакцы 5,3%; русские 3,8%; другие 8,1%
46	Хасавюрт	133 858	Аварцы 30,7%; чеченцы 28,2%; кумыки 27,2%; другие 13,9%
47	Кизляр	50 759	Русские 40,5%; аварцы 20%; даргинцы 14,5%; кумыки 5,5%; лезгины 4,9%; другие 14,6%
48	Буйнакск	62 959	Аварцы 45,8%; кумыки 30,9%; русские 7%; лакцы 6,8%; даргинцы 6,3%; другие 3,2%
49	Избербаш	48 302	Даргинцы 64,9%; кумыки 15,1%; другие 7,8%; другие 12,2%
50	Южно-Сухокумск	10 113	Аварцы 46,1%; даргинцы 21,1%; лезгины 10,4%; лакцы 9,2%; другие 13,2%
51	Дагестанские огни	28100	Табасаранцы 46,2%; азербайджанцы 23,2%; лезгины 17,9%; даргинцы 6,6%; другие 12,7%
ИТОГО по городам		**1 264954**	
По Республике		**2 898925**	

На рис. 2 представлено взаимное расположение обследованных районов и городов Республики Дагестан.

Таким образом, рассматриваемая выборка позволила оценить показатели отягощенности, описать разнообразие и выявить регионарные особенности в распространении наследственной нервно-мышечной патологии в республике.

Рис. 2. Административная карта территории Республики Дагестан.

2.2. Методы обследования

2.2.1.Популяционно-эпидемиологический метод

Выявление больных осуществлялось из различных источников регистрации. Основными источниками регистрации служили:

1. архивы и журналы регистрации учреждений здравоохранения РД (поликлиники, неврологические стационары, районные больницы);
2. журналы консультативного приема кафедры ФПК и ППС ДГМА за период с 2005-2013гг.;
3. специальные анкеты, заполненные врачами неврологами (Приложение 1);
4. данные МСЭК.

Полученные сведения из разных источников регистрации постоянно уточнялись и дополнялись личным обследованием пробандов и их семей путем вызова на консультативный прием, а также благодаря активным выездам по месту проживания больных.

На все семьи заполнялась специально разработанная карта фенотипа (Приложение 2). Часть семей осмотрена сотрудниками ведущих медицинских учреждений г. Москвы: ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», ФГБНУ «Научный центр неврологии», НПЦ Медицинской помощи детям, Московского Научно-исследовательского института педиатрии и детской хирургии (МНИИ).

2.2.2. Клинико-генеалогический метод

С помощью этого метода устанавливается наследственный характер изучаемого заболевания (признака), определяется тип наследования и пенетрантность патологического гена, гетерозиготное носительство такого гена, анализируется сцепление генов, проводится медико-генетическое консультирование. В данном исследовании все пробанды осмотрены лично автором работы. Родословные составлялись до III - IV степени родства включительно. Примеры (приведены ниже в главе «Результаты …).

Для анализа распределения признаков заболеваний в изучаемых семейных родословных на всех больных заполнялась карта обследования больных, разработанная сотрудниками ФГБНУ «МГНЦ» и кафедры клинической генетики ФУВ РГМУ, характеризующая физическое развитие, неврологический статус, кожные покровы, опорно-двигательный аппарат, подвижность и активность суставов, внутренние органы, сердечно-сосудистая система. Данные, зарегистрированные в карте, явились первичным (основным) материалом исследования. Форма и содержание карты даны в приложении (Приложение 2).

Количество пациентов, выявленных в ходе обследования населения РД, представлено в табл. 9.

Таким образом, в общей совокупности выявлено 531 больной из 335 ядерных семей с различными диагнозами наследственных нервно-мышечных заболеваний. В дальнейшем проводился анализ на предмет верификации конкретных нозологических форм и уточнения типа наследования, что является необходимым,

учитывая гетерогенность большинства заболеваний. Гендерное распределение: 63,76% мужского пола и 36,24% женского.

Таблица 9

Количество семей, число выявленных больных и гендерное распределение пациентов.

№	Диагноз (№OMIM)	Количество родословных	Количество ядерных семей	Количество больных (%)	Муж.	Жен.
1.	ПМД Дюшенна/Беккера	63	73	87 (16,38)	87	
2.	ПМД Эмери-Дрейфуса	6	12	22(4,14)	14	8
3.	ПМД Ландузи-Дежерина	27	66	156(29,38)	82	74
4.	ПМД (2A, 2B, 2Q, Миоши)	41	41	66(12,43)	33	30
5.	ПМД окулофарингеальная	5	5	5(0,94)	3	2
6.	СМА I-III тип	10	13	21(3,95)	16	5
7.	НМСН (разные формы)	62	95	131(24,67)	79	52
8.	Миотония Томсена	12	13	20(3,77)	11	9
9.	Миотоническая дистрофия	7	12	23(4,33)	11	12
	ИТОГО	233	335	531 (100)	336	195

2.2.3. Лабораторно-инструментальные методы исследования

Биохимический метод. Биохимический метод применялся для диагностики и/или дифференциальной диагностики нервно-мышечной патологии (определение уровня фермента креатинфосфокиназы).

Метод электронейромиографии. Электронейромиография (ЭНМГ) - это комплекс электрофизиологических исследований, фактически для установления уровня и степени поражения, необходимых для оценки функционального состояния периферического нейромоторного аппарата [Темин П.А. и др., 1997]. Глобальная ЭНМГ проводилась на электромиографе «Нейромиан» Медиком МТД г. Таганрог в отделении функциональной диагностики ГБУ РД «Республиканская клиническая больница» (РКБ) по стандартной методике с использованием игольчатых и накожных электродов. Регистрировалась электрическая активность мышц в разных

состояниях: в покое, при тоническом напряжении и максимальном усилии, развиваемом мышцей.

Метод магнитно-резонансной томографии мышц. МРТ-пироговские срезы в средней трети бедер и на границе верхней и средней трети голеней проведены больным с дистальными миопатиями. МРТ проводилась на базе ГБУ РКБ г. Махачкала на аппарате General Electric 1,5T.

ДНК-диагностика. Молекулярно-генетические методы исследования выполнены в лаборатории ДНК-диагностики ФГБНУ «МГНЦ» (зав. лабораторией д.б.н., проф. А.В. Поляков) и в лаборатории Института Стволовых Клеток Человека (ОАО «ИСКЧ», генеральный директор А.А. Исаев).

В рамках данного исследования проведена подтверждающая ДНК-диагностика для следующих нозологических форм нервно-мышечных заболеваний:

1. дупликации гена *PMP 22* – для диагностики наследственных моторно-сенсорных нейропатий I типа;
2. исследование мутаций в конексине 32 для диагностики НМСН Х-Д типа;
3. экспансии CTG-повторов в гене *DMPK* – для диагностики миотонической дистрофии;
4. делеции 7 и 8 экзонов гена *SMN* – для диагностики спинальных мышечных атрофий;
5. исследование мутаций и делеций в регионе промоторной области и в 19 экзонах гена дистрофина (*DMD)* (3, 4, 6, 8, 13, 17, 19, 32, 42, 43, 44, 45, 47, 48, 50, 51, 52, 53, 60) – для диагностики прогрессирующих мышечных дистрофий Дюшенна/Беккера;
6. исследование мутаций в гене *EMD* у пациентов с Х-Р ПМДЭД;
7. исследование мутаций в гене *LNMA* у пациентов с АД ПМДЭД;
8. исследование мутаций в гене *KAPN3* у пациентов с АР ПМД ПК 2А;
9. исследование мутаций в гене *DYSF* – для диагностики прогрессирующих мышечных дистрофий типа ПК ПМД 2В и тип Миоши.
10. исследование мутаций в гене *PLEC1* – для диагностики прогрессирующих мышечных дистрофий тип 2Q.

2.2.4. Нейрорегистр

Регистр по нервно-мышечным заболеваниям РД «Нейрорегистр Дагестана» разработан на основе платформы xGen IDS 2.0 с использованием языка программирования VBisual Basic в среде разработки прикладных приложений MS Visual Studio 6.0. Нейрорегистр для наследственных нервно-мышечных заболеваний Республики Дагестан рассчитан на работу под управлением операционной системой (ОС) Microsoft Windows 98 и старше. Для хранения данных используется формат XML.

Функция "Геограмма" была создана на основе модуля GeoGen платформы xGen IDS 2.0. Для формирования геограмм используются геоинформационные карты формата kml. Данный формат KML (язык разметки Keyhole - от англ. Keyhole Markup Language) - язык разметки на основе KML для возможности отображения трёхмерных геопространственных данных, используемых в программе «Google Планета Земля». KML-файл определяет объекты (один или несколько) для возможного отображения в Google Earth. Этими объектами могут являться:

- Различные пометки на карте. Задаётся конкретный значок, отображаемый в определенном месте на карте, его относительная величина, цвет, текст, величина надписи. Есть возможность создания пометок без значка. Для чего можно просто в стиле сформировать пустую ссылку на конкретный значок:

<Icon><href></href></Icon>

- Набор линий или многоугольник. Выбираются цвет подписи и цвет линий.
- Изображение. Определяются положение изображения на поверхности карты, и его масштаб. Возможно размещение изображения на экране, не перемещающегося вместе с картой (например, логотип).

Язык KML, начиная с версии 2.1, позволяет подключение описания трёхмерных объектов. Трёхмерная модель задается двумя способами: вытягиванием или заданием высоты плоских фигур, и ссылкой (в формате Collada) на полноценную модель (Рис. 3).

```
<kml>
  <Document id="NorthGates KML Editor Document v1.6">
    <name>Russia divisions. Level 2</name>
    <description><![CDATA[<a href='http://www.gadm.org'>GADM</a> boundaries.]]></description>
    <Style id="533">
      <LineStyle>
        <width>5.5</width>
        <color>ff000000</color>
      </LineStyle>
      <PolyStyle>
        <color>aa0000df</color>
        <fill>1</fill>
      </PolyStyle>
    </Style>

    <Placemark>
      <name>Buynaksk</name>
      <description>Gorod</description>
      <styleUrl>#592</styleUrl>
      <visibility>1</visibility>
      <MultiGeometry id="KMLe_362">
        <Polygon id="KMLe_363">
          <outerBoundaryIs>
            <LinearRing>
              <coordinates>
47.136357,42.7906409999999
47.1079410000001,42.768258
47.0991520000001,42.788104
47.066677,42.801335
47.1093060000001,42.822205
47.135691,42.8094760000001
47.136357,42.7906409999999
</coordinates>
            </LinearRing>
          </outerBoundaryIs>
        </Polygon>
      </MultiGeometry>


    </Placemark>

  </Document>
</kml>
```

Рис. 3. Пример kml-файла с описанием города Буйнакска.

Кроме вышеперечисленных характеристик, для каждого из строемых объектов также задаются геоинформационные свойства: географические долгота, широта, высота (либо над уровнем моря, либо над поверхностью Земли). Может приводится краткое описание объекта. Описание в дальнейшем отобразится во всплывающем окне (подсказка по запросу пользователя). Возможно указание рекомендуемого ракурса наблюдений, отмеченных на карте места (рекомендуемая высота, угол наклона «виртуальной камеры» и азимут) (Рис. 4).

Объекты внутри KML-файла возможно организовать в определенные иерархические структуры (папки и подпапки), чтобы была возможность совместно отключать и включать отображение групп объектов, логически взаимосвязанных.

KML-файл может содержать ссылки на другие файлы (в URL-форме) в формате KMZ или KML, расположенные где-либо в «Сети», а также задавать условия, регулярность загрузки, отображение данных из этих внешних источников. Такого рода сетевая ссылка видна в качестве своеобразной подпапки. Язык KML

во многом руководствуется структуре языка GML - географического языка разметки [↑ GML and KML Syntax. September 07, 2005].

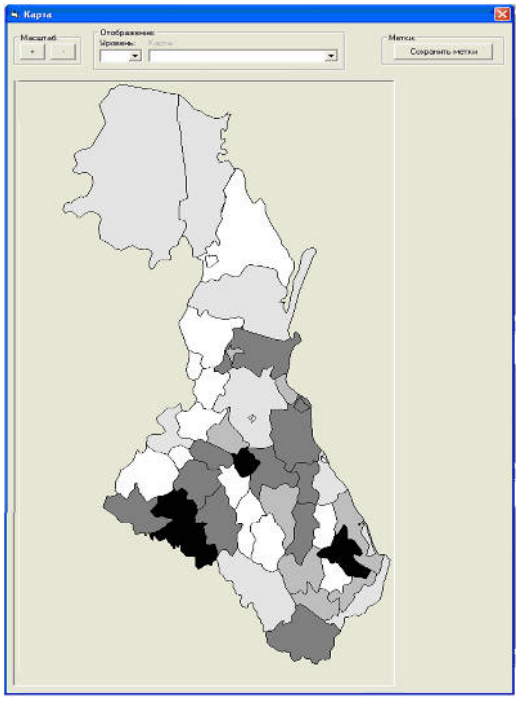


Рис 4. Пример формирования географмы на основе популяционных данных отягощенности нервно-мышечными заболеваниями в Республике Дагестан.

Для поиска ассоциативных правил на основе данных пациентов в Нейрорегистр ННМЗ в РД реализован алгоритм поиска обобщенных ассоциативных правил (Акобир Шахиди, Apriori – масштабируемый алгоритм поиска ассоциативных правил (www.basegroup.ru/rules/apriori.htm), 2002. Сергей Ларин, Применение ассоциативных правил для стимулирования продаж (www.basegroup.ru/practice/salepromotion.htm), 2003.)

2.3. Статистические методы обработки данных

2.3.1.Сегрегационный анализ

Для того, чтобы подтвердить наследственный характер и тип наследования ННМЗ в выявленных семьях проведен сегрегационный анализ, направленный на установление сегрегационной частоты, вероятности регистрации и доли возможных спорадических случаев. Учитывая множественный характер регистрации семей, использован сегрегационный анализ по методу Фишера и оценки сегрегационной частоты пробандовым методом Вайнберга [Morton N.E.,1959].

Если предполагался аутосомно-доминантный тип наследования, ожидалось, что соотношение больных и здоровых в ядерных семьях будет 1/1 (50% – здоровых, 50% – больных). При этом один из родителей должен быть болен. При заболеваниях с неполной пенетрантностью, при здоровых родителях могли быть больны бабки или деды [Morton N.E.,1959].

Когда предполагался аутосомно-рецессивный тип наследования, то соотношение больных и здоровых сибсов в ядерных семьях ожидалось близким или равным 1/4 (25% больных, 75% здоровых), и родители должны были быть здоровы. Для сегрегационного анализа использованы ядерные семьи с размером сибства не менее 2 [Гинтер Е.К., 1997; Гинтер Е.К., Зинченко Р.А., 2002; 2006а; Зинченко Р.А. и др., 2003; 2004; 2009; Амелина С.С., 2006]. Сегрегационный анализ проводился по методу Фишера [Fischer P.A., 1934], вероятность регистрации рассчитана следующим образом: $\pi = \Sigma a\ (a-1)/\ \Sigma a(r-1)$, сегрегационная частота рассчитывалась пробандовым методом Вайнберга $\pi = \Sigma a\ (r-1)/\ \Sigma a(s-1)$, где: a — число пробандов, r — число больных, s — размер сибства [Morton N.E.,1959].

2.3.2. Методы расчета значений отягощенности населения

Проведен расчет отягощенности населения моногенных нервно-мышечных заболеваний исходя из соотношения реального количества больных к численности обследованной популяции по формуле: f=n/N. Рассчитана стандартная ошибка к выборке по формуле: ((n/N)*(1-(n / N))/ N)^0,5*10000 где n–число больных, N - численность популяции [Животовский Л.А., 1991; Гинтер Е.К., Зинченко Р.А., 2012].

Значения отягощенности (груза) моногенных нервно-мышечных заболеваний приведены в перерасчете на 10 000 населения для аутосомно-доминантной и аутосомно-рецессивной патологии. Расчет проведен для каждого района и города отдельно. Для получений величины груза Х-сцепленными нервно-мышечными заболеваниями расчет проведен на 10 000 мужского населения. Сравнение полученных результатов проводилось с применением t-критерия Стьюдента, или методом χ^2, которое вычисляется по следующей формуле: $\chi^2 = [x_1 - \mu_1 / \sigma_1]^2 + \ldots + [x_\nu - \mu_\nu / \sigma_\nu]^2$, где x_1 – случайная величина, распределенная по нормальному закону с математическим ожиданием μ_1 и дисперсия σ^2_1. Распределение случайной величины x называется χ^2 – распределением с числом степеней свободы, равным ν.

Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$ [Животовский Л.А., 1991].

2.3.3. Принципы анализа нозологического спектра и накопления отдельных заболеваний по популяциям

Для характеристики моногенных нервно-мышечных заболеваний в Республике Дагестан (РД) составлен реестр выявленных заболеваний, который анализировался с учетом международной классификации OMIM [www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM]. Список составлен по районам и городам РД. Распространенность отдельных заболеваний приведена в соответствии с международными стандартами [www.orpha.net] на 100 000 населения.

Для выявления особенностей моногенных нервно-мышечных заболеваний в РД проведен сравнительный анализ накопления отдельных нозологических форм (АД, АР, ХР, ХД) в сравнении с популяциями и этническими группами, которые были ранее обследованы на территории Российской Федерации [Зинченко Р.А. и др., 2009].

Главной целью данного исследования является определение сходства и различия спектров отдельных этнических групп и регионов, характеристика ННМЗ среди жителей РД, выявление статистически достоверных очагов локальной аккумуляции, или отсутствия отдельных нозологических форм заболеваний у жителей РД в сравнении с другими популяциями России. Анализ проведен также для возможности выявления накопления отдельных заболеваний в конкретных этнических группах РД.

Для выявления случаев накопления по городам и районам Республики отдельных заболеваний, проводился анализ с использованием F-распределения (уровень значимости $\alpha<0,01$) [Животовский Л.А., 1991]. F- распределение рассчитывалось следующим образом: вначале вычисляли величину F_1 по формуле: $F_1=[1-q / q] \cdot [n_1 / n_2 + 1]$, где n_1 - численность 1 популяции; n_2 – численность 2 популяции. Если F_1 превышает пороговое значение распределения $F(\nu_1, \nu_2)$ с заданным уровнем значимости α и степенями свободы $\nu_1=2(n_2 + 1)$, $\nu_2=2n_1$, то распространенность данного гена в первой выборке больше частоты его во второй выборке на уровне значимости α [Животовский Л.А., 1991].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные в 1996-1999 гг. исследования в Республике Дагестан по изучению наследственных нервно-мышечных заболеваний, в результате которых было выявлено около 200 пациентов [Умаханова З.Р., 2000], создали основу для более детального изучения населения Республики и необходимости мониторинга и диспансеризации пациентов. Для возможности совершенствования оказания и планирования медико-генетической помощи и медико-генетического консультирования пациентам с наследственными заболеваниями нервной системы в Республике Дагестан были разработаны и систематизированы полученные данные о пациентах с заболеваниями нервной системы. Возникла необходимость создания нейрорегистра в Республике Дагестан.

В процессе разработки нейрорегистра в Республике Дагестан обработаны и проанализированы архивные материалы за 1996-2013гг. в республиканском, городских и районных МСЭ, неврологических стационарах, поликлиниках, медсанчастях, в республиканской медико-генетической консультации. Для получения информации о пациентах также использованы журналы консультативного приема кафедры факультета подготовки кадров и переподготовки специалистов Дагестанской государственной медицинской академии (ФПК и ППС ДГМА) и специальные анкеты, заполненные врачами неврологами Республики (Приложение 1).

Суммарно из различных источников регистрации для проведения эпидемиологических исследований получена информация о 1856 больных с предположительно наследственной нервно-мышечной патологией. Анализ первичных источников информации показал, что наибольшее количество больных (65,14%) зарегистрировано через анкеты, заполненные врачами неврологами и педиатрами, как из районов республики, так и из городов. По документам медико-социальной экспертизы выявлено 41,38% пациентов. Причем среди детей и лиц молодого возраста с нервно-мышечной патологией наблюдалось лучшее выявление инвалидов, чем среди пациентов старших возрастных групп. Что возможно связано с увеличением у пожилых людей возраст зависимых заболеваний и оформлением инвалидности по другой соматической патологии. По документам из медико-генетической консультации республики, журналов консультативного приема

кафедры ФПК и ППС ДГМА выявлено 48% пациентов. Часть больных зарегистрирована по двум и более источникам информации (49,48%).

В качестве лабораторных методов с целью диагностики и дифференциальной диагностики нервно-мышечной патологии применено изучение активности фермента креатинфосфокиназы (104 больных). У части больных по показаниям (189 больных) проведена электронейромиография (ЭНМГ). В сложных случаях для дифференциальной диагностики семьи отправлялись на дополнительное обследование в ведущие клиники г. Москвы. Часть семей (28 семей) осмотрена сотрудниками ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», ФГБНУ «Научный центр неврологии», НПЦ Медицинской помощи детям, Московского Научно-исследовательского института педиатрии и детской хирургии (МНИИ). На пациентов заполнялась специально разработанная карта-анкета фенотипа, которая хранится в архиве кафедры.

Дифференциальная диагностика отдельных нозологических форм проведена с использованием дополнительной справочной литературы, современных диагностических критериев и стандартов, где дается классическое описание клиники нервно-мышечных заболеваний [Иванова-Смоленская И.А. и др., 1998; Иллариошкин С.Н., 2002; 2004, 2006; Diagnostic Criteria in Neurology, 2006; Неврология. Национальное руководство, 2014]. Для диагностики использованы также материалы Европейского консорциума по изучению нервно-мышечных заболеваний [2nd & 3rd Workshop of the European CMT Consortium, 1998] и критерии диагностики, приведенные в статьях и материалах диссертаций [Дадали Е.Л., 1999; Дадали Е.Л. и др., 2001; 2004; 2007; Федотов В.П., 2002; Andersson P., Yuen E., 2000; Подагова Е.В., 2007; Неврология. Национальное руководство, 2014].

Для возможности постановки точного диагноза был проведен осмотр всех пациентов в период 2002-2013 гг. После проведения осмотра всех больных, сбора анамнестических, генеалогических, клинических, параклинических данных и проведения дифференциальной диагностики 1325 пациентов исключены из дальнейшего анализа, т.к. не имели моногенный характер наследования заболевания. Диагнозы пациентов с не моногенной природой заболевания, исключенных из дальнейшего анализа следующие: хронические полинейропатии (инфекционного и токсического генеза), дисциркуляторная энцефалопатия,

перинатальное поражение ЦНС, факоматозы, врожденные пороки развития нервной системы, наследственные болезни обмена веществ с ведущей неврологической симптоматикой, а также неврологические заболевания мультифакториальной природы.

Диагноз наследственного нервно-мышечного заболевания установлен у 531 больных из 332 ядерных семей. В выборку вошли пациенты различных возрастных групп, как детского, так и взрослого возраста (от 1 года до 75 лет). В рассматриваемой выборке преобладало мужское население (336 больных-63,28%), женщины составили 36,72% (195 больная) (рис. 5).

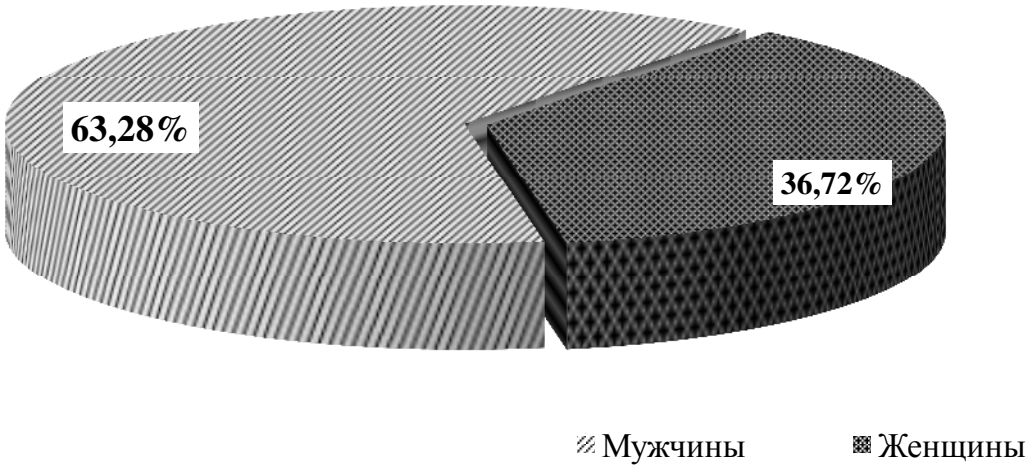


Рис._5. Гендерное распределение выявленных пациентов с наследственными нервно-мышечными заболеваниями в Республике Дагестан.

Для подтверждения наследственной природы выявленных заболеваний и уточнения типа наследования в зарегистрированных семьях проведен сегрегационный или генетический анализ.

3.1 Сегрегационный анализ в выявленных семьях

Основная цель сегрегационного анализа заключается в определении соответствия распределения больных и здоровых в выявленных семьях ожидаемым значениям согласно определенному типу наследования заболевания (АД или АР) [Cavalli-Sforza L.L., Bodmer W.F., 1971; Morton N.E., Rao D.C., 1983]. Учитывая множественный характер регистрации семей, использован пробандовый метод Вайнберга [Morton N.E., Rao D.C., 1983].

В анализе использованы только ядерные семьи. При проведении сегрегационного анализа из материала исключены ядерные семьи с одним ребенком в семье, т.к. в данной группе семей не представлялось возможным проверить сегрегацию. Таким образом, в анализ включены ядерные семьи с двумя и более детьми в семье. Весь материал условно разделен на две группы семей по формальному признаку – фенотипу родителей пациентов [Cavalli-Sforza L.L., Bodmer W.F., 1971; Morton N.E., Rao D.C., 1983].

Учитывая данные клинико-генеалогического обследования и пораженность родителей, тестировались следующие сегрегационные частоты:

– 1 группа семей с предположительно аутосомно-рецессивным и Х-сцепленным рецессивным наследованием – оба родителя фенотипически здоровы (генотип родителей NxN) – 0,25;

– 2 группа семей предположительно аутосомно-доминантным наследованием – один из родителей поражен (генотип родителей AxN) – 0,5 [Мамедова Р.А. и др., 1996; 1999; Зинченко Р.А. и др., 2004, 2009].

Из больших родословных с пораженными нервно-мышечными заболеваниями различных типов наследования (аутосомно-доминантными, аутосомно-рецессивными и Х-сцепленными рецессивными), исходя из количества пробандов, выбраны ядерные семьи для проведения раздельного сегрегационного анализа.

Сегрегационный анализ для семей, отягощенных нервно-мышечной патологией с предположительно аутосомно-рецессивным типом наследования

В первой группе семей с генотипом родителей NxN (оба родителя здоровы) тестировалась гипотеза аутосомно-рецессивного наследования. Тестирование гипотезы аутосомно-рецессивного наследования проводилось в два этапа [Гинтер Е.К. и др., 2006а]. Необходимость двухэтапного анализа связана с несколькими причинами: во-первых, наличия гетерогенных форм ННМЗ; во вторых, возможность фенокопий наследственной патологии.

На первом этапе получена предварительная оценка сегрегационной частоты, вероятности регистрации и доли спорадических случаев. В табл. 10 представлено распределение семей по размеру сибства и числу больных с нервно-мышечной патологией предположительно аутосомно-рецессивного наследования.

Таблица 10

Распределение семей по размеру сибства и числу больных с предположительно аутосомно-рецессивным типом наследования нервно-мышечной патологии

Размер сибства	Число семей	Число больных в семье			
		1	2	3	4
1	21	21			
2	31	26	5		
3	48	38	10		
4	18	14	3	1	
5	9	6	3		
6	16	10	4	2	
7	8	6	1	1	
8	6	5			1
всего	157	126	26	4	1

Учитывая, что оба родителя здоровы. 21 семья (21 больной) являлась неинформативными для проведения анализа, так как имели единственного пораженного ребенка. Таким образом, в сегрегационный анализ вошли 159 больных из 136 семей с размером сибства 2 и более.

Как следует из табл. 10 основная часть семей имеют только одного пораженного – 80.25%. Вероятность регистрации π (табл. 11) для больных с предположительно аутосомно-рецессивным типом наследования нервно-мышечной патологии, оцененная методом Фишера составила 0.79 ($\pi=\sum A/\sum R$; $\pi=56/71$) [Fisher R.A., 1934]. Значения сегрегационной частоты (p_o) составило 0.15 (табл. 11), что значительно ниже, чем ожидаемая 0.25 [Fisher R.A., 1934; Emery A.E. et al., 1974; Morton N.E., 1959].

Полученные значения сегрегационной частоты 0.15 и доли спорадических случаев $x=0.25\pm0.09$ демонстрируют наличие в рассматриваемой выборке семей с не аутосомно-рецессивным типом наследования. На следующем этапе сегрегационного анализа из материала исключаются семьи, «загрязняющие» рассматриваемую выборку [Гинтер Е.К. и др., 2006а]. На этом этапе проводится дифференциальная диагностика клинических проявлений заболеваний в семьях с использованием дополнительной справочной литературы, современных диагностических критериев и стандартов, где дается классическое описание

клиники наследственных болезней нервной системы [Иванова-Смоленская И.А. и др., 1998; Иллариошкин С.Н., 2002; 2006; Diagnostic Criteria in Neurology, 2006].

Таблица 11

Сегрегационный анализ для семей с предположительно аутосомно-рецессивным типом наследования нервно-мышечной патологии.

S	**a**	**r**	**A**	**R**	**S**
2	35	36	8	9	35
3	53	58	10	15	106
4	22	23	10	11	66
5	12	12	6	6	48
6	20	24	10	15	100
7	8	11	0	3	48
8	9	9	12	12	63
Всего	180	194	56	71	466

Примечание: s – размер сибства; a – пробанд; r – больной;
A=a*(a-1); R=a*(r-1); S=a*(s-1).

При данном анализе необходимо учитывать, что, например, ПМД Ландузи-Дежерина имеет только аутосомно-доминантное наследование. И все единичные случаи данного заболевания являются результатом мутаций de novo. По литературным данным известно, что наследственные моторно-сенсорные нейропатии в 90-95% случаях имеют доминантный тип наследования, хотя существуют и аутосомно-рецессивные и Х-сцепленные формы [Дадали Е.Л. и др., 2001; 2004; 2007; Diagnostic Criteria in Neurology, 2006].

После проведения данного анализа из материала были исключены 38 семей с диагнозами ПМД Ландузи-Дежерина и наследственные моторно-сенсорные нейропатии. Заболевание в семье расценено как результат мутации «de novo». Эти семьи отнесены в группу нервно-мышечных заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования.

Частоты наследственных заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования поддерживаются в популяции на определенном уровне исключительно за счет постоянного мутационного процесса. Однако их сохранению противодействует естественный отбор и в результате возникает равновесие между появлением новых мутаций и их элиминацией, что позволяет сохранять в популяции равновесные генные частоты. Средняя частота спонтанного возникновения мутаций у человека

различна и находится в пределах от 1,0x10-5 до 6,08x10-6 на одну гамету за каждое поколение [Фогель Ф., Мотульски А., 2014].

2 этап – собственно оценка сегрегационной частоты в семьях с предположительно аутосомно-рецессивной патологией.

При проведении повторного сегрегационного анализа 38 семей было исключено, т.к. имели не аутосомно-рецессивное наследование заболевания в семье. 19 семей с 19 больными оказались неинформативными для проведения анализа, так как имели единственного пораженного ребенка. Таким образом, в генетический анализ вошли 137 больных из 98 семей с размером сибства 2 и более. В табл. 12 представлено распределение семей по размеру сибства и числу больных в них с предположительно рецессивной нервно-мышечной патологией.

Таблица 12

Распределение семей по размеру сибства и числу больных с предположительно аутосомно-рецессивным типом наследования нервно-мышечной патологии

Размер сибства	Число семей	Число больных в семье			
		1	2	3	4
1	19	19			
2	25	20	5		
3	43	33	10		
4	11	7	3	1	
5	6	3	3		
6	10	4	4	2	
7	2		1	1	
8	1				1
всего	117	86	26	4	1

Как следует из табл. 12 максимальное количество больных детей в группе с предположительно рецессивной патологией составило 4. Основная часть семей имеют одного пораженного – 68,37%. Количество семей с двумя больными– 26 (26,53%), с тремя пораженными – 4 (4,08)%, с четырьмя 1 (1,02%).

На следующем этапе рассчитывалась сегрегационная частота (p) и вероятность регистрации (π) в семьях с предположительно рецессивной патологией. Результаты анализа представлены в табл. 13.

Таблица 13

Сегрегационный анализ для семей с предположительно аутосомно-рецессивным типом наследования нервно-мышечной патологии.

S	**a**	**r**	**A**	**R**	**S**	**1/C**	**CR**	**CS**
2	29	30	8	9	29	1	9	29
3	48	53	10	15	96	1,8	27	172,8
4	17	18	10	10	45	2,6	26	117
5	9	9	6	6	36	3,4	20,4	122,4
6	14	18	10	15	70	4,2	63	294
7	2	5	0	3	12	5	15	60
8	4	4	12	12	28	5,8	69,6	162,4
Всего	123	137	56	70	316		230	957,6

Примечание: s – размер сибства; a – пробанд; r – больной; A=a*(a-1); R=a*(r-1); S=a*(s-1); 1/C=1+(A/R)+(((A/R)*p_0)*(s-1)); CS=1/C*S; CR=1/C*R.

Вероятность регистрации π (табл. 13) для больных с предположительно аутосомно-рецессивным типом наследования нервно-мышечной патологии, оцененная методом Фишера [Fisher R.A., 1934], составила 0,80 ($\pi=\sum A/\sum R$; $\pi=56/70$), что подтверждает ее множественный характер и дает возможность использовать эту величину для расчета сегрегационной частоты (p) методом максимального правдоподобия [Fisher R.A., 1934; Emery A.E. et al., 1974; Morton N.E., 1959]. Для оценки сегрегационной частоты p использован пробандовый метод Вайнберга: $p= \sum \mathbf{CR} /\sum \mathbf{CS}$; p=230/957,6=0,24 [Emery A.E. et al., 1974; Morton N.E., 1959].

Оценка сегрегационной частоты с учетом вероятности регистрации π составила p=0,24. Полученные значения сегрегационной частоты p методом максимального правдоподобия практически не отличаются от ожидаемой при аутосомно-рецессивном наследовании (0,25), и доказывает корректность установки типа наследования заболевания в анализируемых семьях.

Мортоном Н.Е. (1959 г.) был предложен алгоритм комплексного сегрегационного анализа, позволяющий путем множества итераций получать одновременно два максимально правдоподобных значения – сегрегационную частоту и долю спорадических случаев (x) [Morton N.E., 1959; Cavalli-Sforza L.L., Bodmer W.F., 1971; Morton N.E., Rao D.C., 1983].

В лаборатории генетической эпидемиологии ФГБНУ «МГНЦ» была создана специальная программа, позволяющая провести необходимые расчеты. Проведенный сегрегационный анализ при помощи программы показал корректное соответствие ожидаемого типа наследования заболевания для семей с аутосомно-рецессивным типом наследования нервно-мышечной патологии. Вероятность регистрации (π) составила 0.80; сегрегационная частота оказалась равной 0.26±0.05, доля спорадических случаев x= -0.013±-0.008 (отрицательное значение для данной величины допустимо и указывает на «чистоту» выборки) [Cavalli-Sforza L.L., Bodmer W.F., 1971].

Таким образом, семьи, вошедшие в сегрегационный анализ 2, представляют собой количественную основу для расчета отягощенности населения Республики Дагестан аутосомно-рецессивным и Х-сцепленным рецессивным типами наследования нервно-мышечной патологии.

Сегрегационный анализ для семей, отягощенных нервно-мышечной патологией с предположительно аутосомно-доминантным типом наследования

Во второй группе семей с генотипом родителей AxN (один из родителей боле) тестировалась гипотеза аутосомно-доминантного типа наследования. В зависимости от способа регистрации семьи проводилось два раздельных анализа расчета сегрегационных частот.

В случае, когда регистрация семьи осуществлялась через больного родителя, мы имели «полную регистрацию», т.е. возможно было реально проверить методом χ^2 ожидаемое и наблюдаемое число здоровых и больных детей в ядерной семье. Всего таких семей оказалось 195. Суммарное количество детей (сибсов) в анализируемой группе составило 542, из них 282 больных и 260 здоровых. При проверке соответствия наблюдаемого и ожидаемого числа больных и здоровых в сибствах методом χ^2 показано, что соотношение отвечает ожидаемому 50% на 50% (χ^2=0,07, p<0,05, d.f.=1).

В случае, если семья выявлена через больного ребенка, при наличии одного пораженного родителя, сегрегационный анализ проводился аналогично аутосомно-рецессивному – пробандовым методом Вайнберга [Emery A.E. et al., 1974; Morton N.E., 1959]. Распределение семей по размеру сибства и числу больных с

предположительно аутосомно-доминантным типом наследования нервно-мышечной патологии представлено в табл. 14.

Таблица 14

Распределение семей по размеру сибства и числу больных с предположительно аутосомно-доминантным типом наследования нервно-мышечной патологии

Размер сибства	Число семей	Число больных детей в семье			
		1	2	3	4
1	4	4			
2	8	4	4		
3	15	11	4		
4	10	1	5	2	2
5	8	2	3	2	1
6	1			1	
7	2		1		1
8	2			2	
9	2			1	1
Всего	52	22	17	8	5

Как следует из табл. 14 в сегрегационный анализ вошло 100 больных из 52 семей. Максимальное число больных детей в группе с предположительно рецессивной патологией составило 4. Число семей с одним пораженным составило 22 – 42,31%. Количество семей с двумя больными – 17 (32,69%), с тремя пораженными – 8 (15,38)%, с четырьмя 5(9,62%).

В табл. 15 представлены результаты сегрегационного анализа для семей с предположительно доминантной патологией.

Вероятность регистрации (π) составила π=64/97=0,66, а сегрегационная частота (p_o) составила p_o =97/221=0,44. Искомая сегрегационная частота, оцененная методом максимального правдоподобия с учетом вероятности регистрации π, составила p=308,86/692,24=0,45.

При расчете сегрегационной частоты в соответствии с алгоритмом комплексного сегрегационного анализа, разработанного Мортоном Н.Е. [Morton N.E., 1959; Cavalli-Sforza L.L., Bodmer W.F., 1971; Morton N.E., Rao D.C., 1983] получено значение p=0,47±0,03. Таким образом, результаты сегрегационного анализа показывают соответствие аутосомно-доминантному типу наследования в

группе тестируемых семей с нервно-мышечной патологией ожидаемым значениям -0,50.

Таблица 15

Сегрегационный анализ для семей с предположительно аутосомно-доминантным типом наследования нервно-мышечной патологии.

s	a	r	A	R	S	1/C	CS	CR
2	8	12	0	4	8	1	4	8
3	17	19	4	6	34	1,66	9,96	56,44
4	18	25	24	34	54	2,32	78,88	125,28
5	14	18	14	21	52	2,98	62,58	154,96
6	1	3	0	2	5	3,64	7,28	18,2
7	2	6	0	4	12	4,3	17,2	51,6
8	5	6	8	10	28	4,96	49,6	138,88
9	6	7	14	16	28	4,96	79,36	138,88
всего	71	96	64	97	221		308,86	692,24

Примечания: a - число пробандов; r - число больных в семье, s - размер сибства. s – размер сибства; a – пробанд; r – больной; A=a*(a-1); R=a*(r-1); S=a*(s-1); π = A/R; 1/C=1+ π +(π *(s-1)); CS=1/C*S; CR=1/C*R.

Таким образом, проведенный сегрегационный анализ подтвердил наследственный характер и тип наследования заболеваний в анализируемой группе семей и позволил перейти к следующему этапу анализу отягощенности, разнообразия и клинико-генетических особенностей нервно-мышечной патологией населения Республики Дагестан.

3.2. Эпидемиологические особенности распространения нервно-мышечных заболеваний у населения Республики Дагестан

В настоящем разделе анализируются отягощенность, частота встречаемости и равномерность распространения наследственных нервно-мышечных заболеваний у населения Республики Дагестана, а также проводится попытка объяснить различия между популяциями в показателях отягощенности на основании проведенного генетико-эпидемиологического анализа.

3.2.1. Анализ отягощенности населения наследственными нервно-мышечными заболеваниями в Республике Дагестан

Понятие «отягощенность» наследственной патологией подразумевает встречаемость данной патологии в обследуемой популяции в данный момент (prevalence rate) [Гинтер Е.К, Зинченко Р.А., 2006]. Значения отягощенности населения Республики Дагестан наследственными нервно-мышечными заболеваниями (ННМЗ) рассчитаны отдельно для каждого типа наследования – аутосомно-доминантного, аутосомно-рецессивного и Х-сцепленного (рецессивного и доминантного). Отягощенность населения ННМЗ с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным типами наследования рассчитана на 10 000 обследованного населения, груз Х-сцепленных ННМЗ на 10 000 мужского населения.

В процессе медико-генетического обследования населения 41-го района и 10-ти городов Республики Дагестан и после проведенного сегрегационного анализа выделены 531 больной из 335 ядерных семей с наследственными нервно-мышечными заболеваниями. С АД типом наследования заболеваний 312 больных (из175 семей), с АР заболеваниями 107 больных (из 69 семей) и с Х-сц. патологией 100 больных из 84 семей (7 семей с 12 больными с Х-сц. доминантным (Х-Д) и 112 пациентов из 91 семей с Х-сц. рецессивным (Х-Р)). На рис. 6 показано распределение семей и больных с ННМЗ в зависимости от типа наследования.

Как следует из рис. 6 максимальное количество семей зарегистрировано с АД типом наследования заболевания – 52,24% (175 семей) от общего количества выявленных семей, на втором месте с Х-Р типом наследования – 25,07% (84 семьи) и только на последнем месте с АР патологией – 20,60% (69 семей). По количеству выявленных пациентов на первом месте также АД патология – 58,76% (312 больных), на втором АР патология – 20,16% (107 больных), на третьем месте Х-Р патология – 18,83% (100 больных).

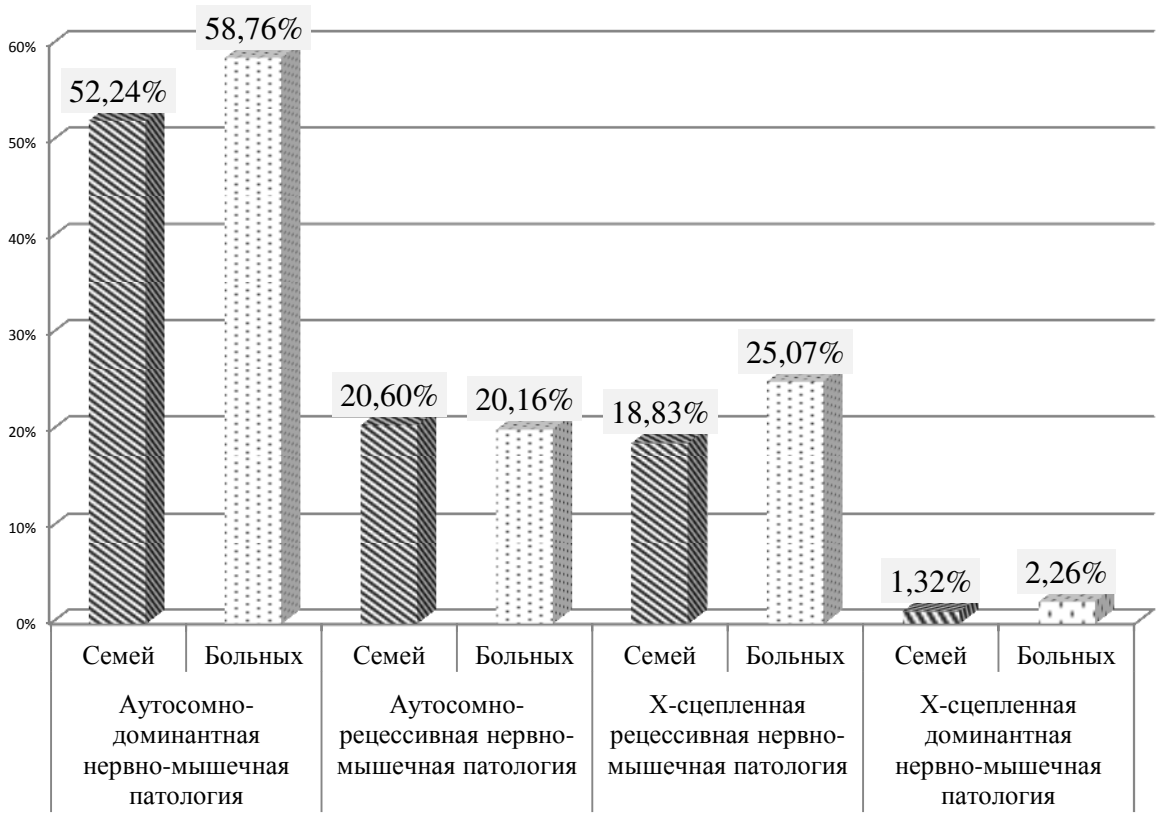


Рис. 6. Распределение семей и больных с наследственной нервно-мышечной патологией в зависимости от типа наследования.

Суммарный показатель распространенности ННМЗ населения Республики Дагестан составил 1:5459 человек. Для сравнения полученных результатов в ходе данного исследования с ранее изученными регионами России выделены группы – «город» и «село» [Гинтер Е.К. и др., 1989; 2002; 2006б]. Учитывая территориальное расположение районов, вся рассматриваемая выборка обследованных сельских районов Республики Дагестан для анализа отягощенности населения ННМЗ подразделена по территориям Республики на равнинные районы, предгорные и горные районы. Для сравнения груза ННМС между популяциями использована статистика $\chi 2$. В табл. 16 представлена численность и отягощенность (на 10000 человек) населения РД моногенными (АД, АР, Х-Р, Х-Д) ННМЗ.

Как следует из данных табл. 16, наблюдается значительная вариабельность в значениях груза всех типов ННМЗ между обследованными популяциями.

Максимальные значения отягощенности населения АД ННМС зарегистрированы в Табасаранском (8.72±1.30) и Тляратинском (8.05±1.90) районах, минимальные 0 в 4 городах и 12 сельских районах табл. 16.

Таблица 16

Численность и отягощенность (на 10000 человек) населения Республики Дагестан моногенными (АД, АР, Х-Р, Х-Д) ННМЗ.

№ №	Популяция	Числен-ность	Отягощенность на 10000*				Суммарная распр. 1 на
			АД	АР	Х-Р	Х-Д	
Равнинные районы							
1	Бабаюртовский	46 524	0.21±0.21	0	0.43±0.43	1.29±0.74	1:9305
2	Дербентский	100 897	1.39±0.37	0.59±0.24	0.20±0.20	0.20±0.20	1:4586
3	Карабудахкентский	76 051	3.16±0.64	0	3.16±0.91	0	1:2113
4	Каякентский	53 925	0.19±0.19	0.74±0.37	0	0	1:10785
5	Кизлярский	68 892	0	0.15±0.15	0.29±0.29	0	1:32540
6	Кизилюртовский	65 079	2.15±0.57	0.46±0.27	1.54±0.69	0	1:3131
7	Кумторкалинский	25 508	1.57±0.78	0	1.57±1.11	0	1:4251
8	Магарамкентский	62 242	0.16±0.16	0	0	0	1:62242
9	Ногайский	21 021	0.48±0.48	0	0	0	1:21021
10	Тарумовский	32 004	0.31±0.31	0	0.62±0.62	0	1:16002
11	Хасавюртовский	145 098	0	0.07±0.07	1.52±0.46	0	1:12092
Средневзв.значение по равнинным районам		**697241**	**0.87±0.11**	**0.22±0.06**	**0.98±0.17**	**0.11±0.06**	**1:6225**
Предгорные районы							
12	Буйнакский	76 248	0.13±0.13	0.13±0.13	0.79±0.45	0	1:15250
13	Казбековский	44 327	0	0.68±0.39	0.45±0.45	0	1:11082
14	Кайтагский	32 003	0	0	0	0	0
15	Новолакский	30 681	0	0	0	0	0
16	Сергокалинский	27 609	3.26±1.09	0	0.72±0.72	0	1:2761
17	С.Стальский	58 219	0.52±0.30	0	0	0	1:19406
18	Табасаранский	51 632	8.72±1.30	0	0.39±0.39	0	1:1122
19	Хивский	21 744	0	0	0	0	0
Средневзв.значение по предгорным районам		**342463**	**1.69±0.22**	**0.12±0.06**	**0.35±0.14**	**0**	**1:5036**
Горные районы							
20	Агульский	10 689	0.94±0.94	4.68±2.09	0	0	1:1782
21	Акушинский	53 135	0.94±0.42	0.19±0.19	0	0	1:8856
22	Ахвахский	22 603	0	0	0	0	0
23	Ахтынский	32 322	3.71±1.07	0	0.62±0.62	3.09±1.38	1:2020
24	Ботлихский	55 308	0.36±0.26	3.25±0.77	1.08±0.63	0	1:2405
25	Гергебильский	20 195	6.93±1.95	1.49±0.86	3.96±1.98	0	1:962
26	Гумбетовский	22 143	0	0	0.90±0.90	0	1:22143
27	Гунибский	25 750	0	0	0.78±0.78	0	1:25750
28	Дахадаевский	36 412	3.84±1.03	0.82±0.48	1.10±0.78	0	1:1916
29	Докузпаринский	15 460	6.47±2.04	0	0	0	1:1546
30	Кулинский	11 287	0	0	1.77±1.77	0	1:11287
31	Курахский	15 299	0.65±0.65	0	1.31±1.31	0	1:7650
32	Лакский	11 965	0	0	3.34±2.36	0	1:5983
33	Левашинский	72 706	2.61±0.60	0.69±0.31	0.83±0.48	0	1:2693

№ №	Популяция	Числен-ность	Отягощенность на 10000*				Суммарная распр. 1 на
			АД	АР	Х-Р	Х-Д	
34	Рутульский	22 193	0.45±0.45	1.35±0.78	1.80±1.27	0	1:3699
35	Шамильский	28 348	2.82±1.00	0	0	0	1:3544
36	Тляратинский	22 365	8.05±1.90	0.45±0.45	0	0	1:1177
37	Унцукульский	29 918	1.00±0.58	1.34±0.67	0	0	1:4274
38	Хунзахский	31 798	1.89±0.77	0	1.26±0.89	0	1:3975
39	Цумадинский	23 995	0	5.83±1.56	3.33±1.67	0	1:1333
40	Цунтинский	18 622	2.15±1.07	0	0	9.67±3.22	1:2069
41	Чародинский	11 754	2.55±1.47	3.40±1.70	3.40±2.41	0	1:1306
Средневзв.значение по горным районам		**594267**	**2.04±0.19**	**1.03±0.13**	**0.98±0.18**	**0.47±0.13**	**1:2714**
Средневзв.значение по всем сельским районам		**1 633 971**	**1.47±0.09**	**0.49±0.05**	**0.84±0.10**	**0.11±0.04**	**1:4105**
Города							
42	Махачкала	703 038	0.61±0.09	0.20±0.05	0.43±0.11	0.09±0.05	1:9374
43	Каспийск	103 181	1.65±0.40	0.19±0.14	0.39±0.27	0	1:4913
44	Дербент	119 813	0.08±0.08	0	0.17±0.17	0	1:59907
45	Кизилюрт	44 255	0.68±0.39	1.13±0.51	4.07±1.36	0	1:2603
46	Хасавюрт	133 858	0.30±0.15	0	0.15±0.15	0	1:26772
47	Кизляр	50 759	0	0.20±0.20	0	0	1:50759
48	Буйнакск	62 959	0	0.16±0.16	0.32±0.32	0	1:31480
49	Избербаш	8 878	0	4.51±2.25	4.51±3.19	0	1:1480
50	Дагестанские огни	28100	1.42±0.71	0	0	0	1:7025
51	Южно-Сухокумск	10 113	0	0	0	0	0
Средневзвешенное по городам		**1 264 954**	**0.57±0.07**	**0.21±0.04**	**0.36±0.08**	**0.05±0.03**	**1:9511**
Средневзвешенное по Республике Дагестан		**2 898 925**	**1.08±0.06**	**0.37±0.04**	**0.69±0.07**	**0.08±0.02**	**1:5459**

Примечание: Х-сцепленная нервно-мышечная патология рассчитана на 10000 мужчин.

Выявлена вариация значений отягощенности населения и АР ННМС от 0 в 22 районах и 4 городах до 5.83±1.56 в Цумадинском районе РД. Наибольшие значения груза Х-Р патологии зарегистрированы в Гергебильском (3.96±1.98) районе и в г. Избербаш (4.51±3.19), наименьшие 0 в 3-х городах и 15 сельских районах. Х-Д патология зарегистрированы только в г. Махачкале (0.09±0.05), в Цунтинском (9.67±3.22), Ахтынском (3.09±1.38), Бабаюртовском (1.29±0.74) и Дербентском (0.20±0.20).

Сравнительный анализ показал наличие различий в отягощенности АД, АР и Х-Р патологии между городским и сельским населением ($\chi 2$= 7.96; $\chi 2$=22.28; $\chi 2$=10.84, соответственно. d.f.=1, $P<0.05$) (рис. 7).

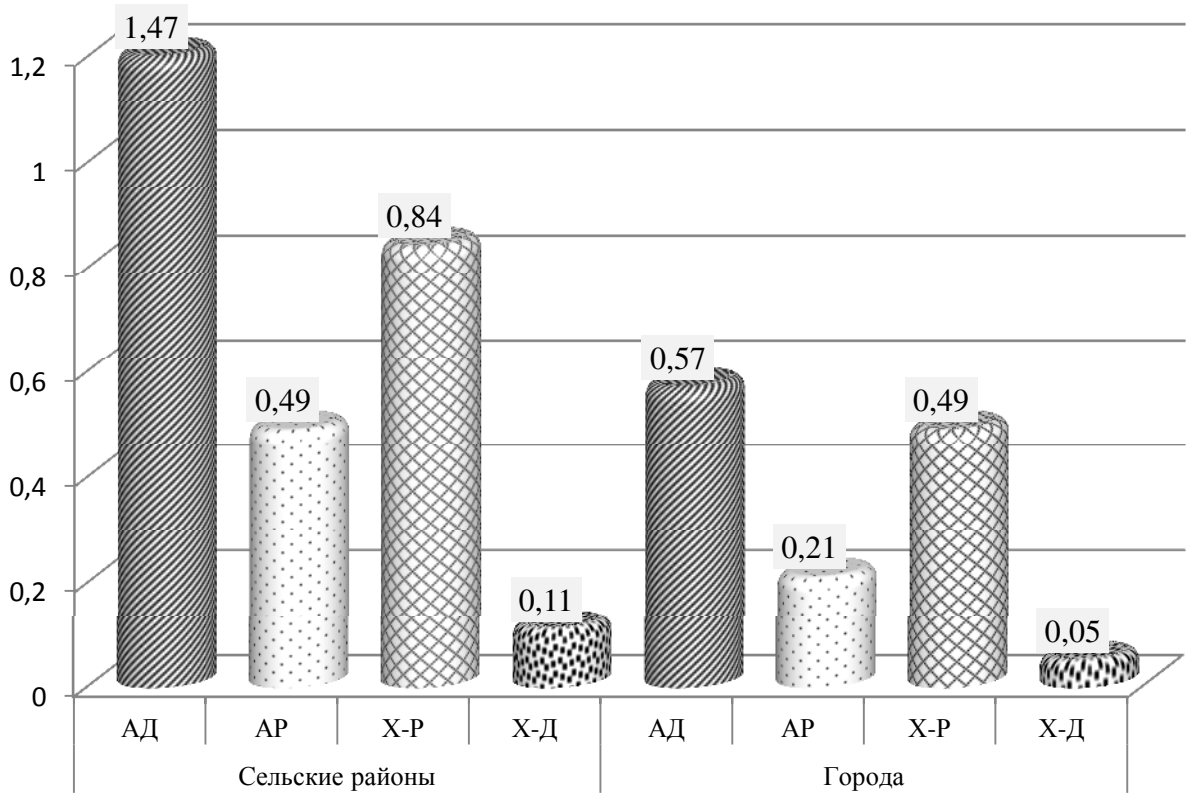


Рис. 7. Значения отягощенности (на 10000 человек) населения РД аутосомно-доминантной, аутосомно-рецессивной и Х-сцепленной ННМЗ (Х-Р и Х-Д) для городских и сельских популяций.

Средневзвешенные значения отягощенности сельского населения АД, АР и Х-Р и Х-Д ННМЗ составили 1.47±0.09, 0.49±0.05, 0.84±0.10 и 0.11±0.04, соответственно. Груз АД, АР и Х-Р и Х-Д ННМЗ в городах 0.57±0.07, 0.21±0.04, 0.49±0.09 и 0.05±0.03, соответственно (рис. 7).

Как следует из табл. 16 и рис. 7 в структуре груза ННМЗ лидирующей является АД патология, далее следует Х-Р патология. Груз АР и Х-Д ННМЗ занимает последнее место, что характерно для многих популяций России [Перепелов А.В., 1997; Зинченко Р.А., 2001; Барышникова Н.В., 2002; Гинтер Е.К., Зинченко Р.А., 2006а; Осипова Е.В., 2006].

Значения отягощенности АД, АР, Х-Р и Х-Д ННМЗ по изученным территориям представлены на рис. 8.

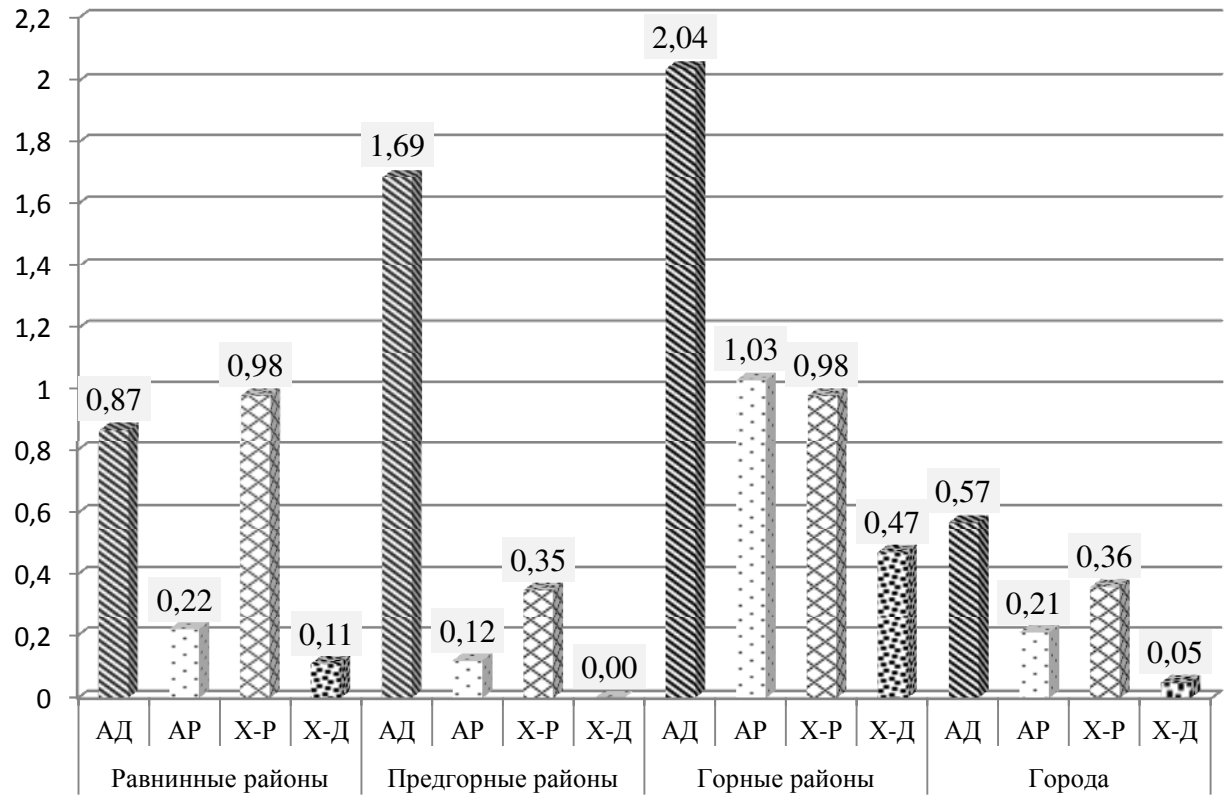


Рис. 8. Значения отягощенности (на 10000 человек) населения РД аутосомно-доминантной, аутосомно-рецессивной и Х-сцепленной патологией (Х-Р, Х-Д), распределенные по территориям (равнинные, предгорные, горные районы и города).

Различия в отягощенности населения АД, АР и Х-Р патологией определены ($\chi2$= 19.84; $\chi2$=84.01; $\chi2$=8.31; соответственно. d.f.=2, $P<0.05$) и при сравнении только сельского населения по территориям (равнинные, предгорные и горные районы). Максимальные значения отягощенности населения АД, АР, Х-Р и Х-Д ННМЗ выявлены в горных районах (2.04±0.19, 1.03±0.13, 0.98±0.18, 0.47±0.13, соответственно), при суммарной отягощенности ННМЗ в горных районах 3.69±0.25 (1:2714 человек), минимальные в городах Республики (0.57±0.07, 0.21±0.04, 0.36±0.08, 0.05±0.03, соответственно), при суммарной отягощенности ННМЗ в горных районах 1.05±0.09 (1:9511 человек).

Таким образом, в горных районах суммарная распространенность ННМЗ составила 1:2714 человек и оказалась статистически значимо выше, чем в предгорных (1:5036) и равнинных (1:6225) районах и городах (1:9511) Республики.

3.2.2. Анализ отягощенности населения наследственными нервно-мышечными заболеваниями среди разных этнических групп Республики Дагестан

Определенный вклад в увеличение распространенности наследственных форм заболеваний нервной системы могут вносить особенности культуры и быта отдельных этнических групп, традиции заключения брачных отношений, что показано на многих популяциях, как Российской Федерации, так и популяций мира [Orphanet Reports Series, Updated: May, 2015; Зинченко Р.А., Гинтер Е.К., 2012].

Проанализирована национальная принадлежность (рис. 9) выявленных больных.

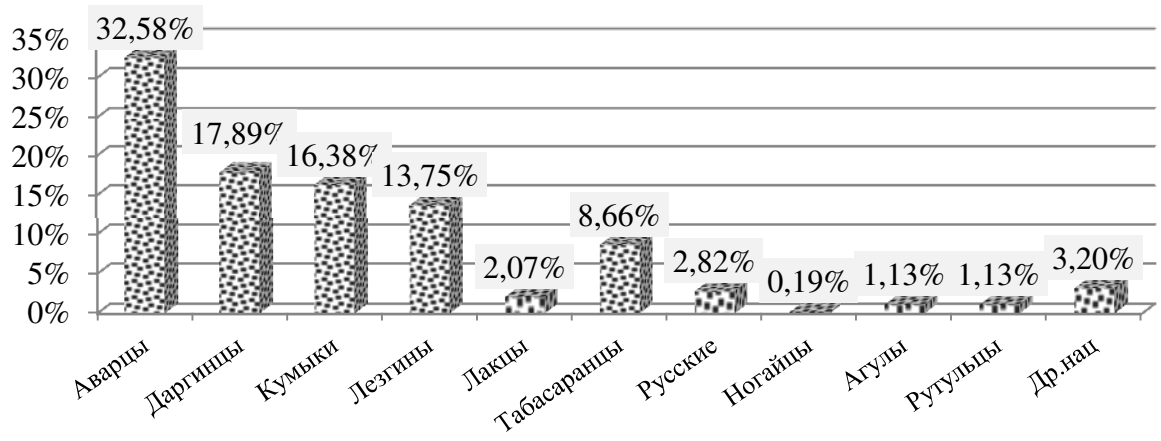


Рис. 9. Распределение выявленных пациентов с наследственными нервно-мышечными заболеваниями по основным этническим группам Республики Дагестан.

Как следует из рис. 9 основная группа больных – 32,58% всех выявленных пациентов (также как и больше всего населения в РД – 31,34% всего населения Республики) – аварцы по национальности.

Далее проведен анализ отягощенности АД, АР, Х-Р, Х-Д ННМЗ у представителей основных этносов, проживающих в городских и сельских популяциях Республики Дагестан. В табл. 17 представлены этнические группы, в которых встретились заболевания, и частоты встречаемости ННМЗ.

При анализе средних значений отягощенности ННМЗ между отдельными этносами наблюдается незначительная вариабельность, статистически достоверные различия выявлены только для предствителей этнических групп – табасаранцы и рутульцы (табл. 17 и рис. 10).

Таблица 17

Отягощенность АД, АР, Х-Р, Х-Д ННМЗ у представителей основных этносов, проживающих в городских и сельских популяциях Республики Дагестан.

№ №	Этническая группа	Числен-ность	Отягощенность на 10000*				Суммарная распр. 1 на
			АД	АР	Х-Р	Х-Д	
Сельское население							
1	Аварцы	532730	1,35±0,16	0,94±0,13	0,94±0,19	0,19±0,08	1:3505
2	Даргинцы	252800	1,78±0,27	0,36±0,12	0,47±0,19	0	1:4213
3	Кумыки	214851	1,58±0,27	0,28±0,11	2,51±0,48	0,28±0,16	1:3069
4	Лезгины	217368	1,93±0,30	0,28±0,11	0,46±0,21	0,09±0,09	1:4025
5	Лакцы	22384	2,23±1,00	0,89±0,63	1,15±0,85	0	1:5596
6	Табасаранцы	46255	9,73±1,45	0	0,43±0,43	0	1:1006
7	Русские	4000	0	0	0	0	0
8	Ногайцы	18288	0,55±0,55	0	0	0	1:18288
9	Агулы	28054	2,73±1,22	0,55±0,55	0	0	1:4676
10	Рутульцы	12916	0	1,07±0,62	3,1±2,19	0	1:2583
Городское население							
1	Аварцы	314 678	0,38±0,11	0,03±0,03	0,51±0,18	0	1:14985
2	Даргинцы	188 690	1,27±0,26	0,69±0,19	1,38±0,38	0	1:3774
3	Кумыки	189 815	0,47±0,16	0,11±0,07	0,42±0,21	0,32±0,18	1:10545
4	Лезгины	175 107	0,63±0,19	0,40±0,15	0,11±0,11	0	1:9216
5	Лакцы	45 997	0,87±0,43	0,43±0,31	0,43±0,43	0	1:6571
6	Табасаранцы	12 982	0	0	0	0	0
7	Русские	100 020	1,30±0,36	0	0,40±0,28	0	1:6668
8	Ногайцы	0	0	0	0	0	0
9	Агулы	0	0	0	0	0	0
10	Рутульцы	3 600	0	2,78±2,78	0	0	1:3600
Суммарная отягощенность по Республике							
1	Аварцы	847 408	0,99±0,11	0,60±0,08	0,78±0,14	0,12±0,05	1:4898
2	Даргинцы	441 490	1,56±0,19	0,50±0,11	0,86±0,20	0	1:4014
3	Кумыки	404 666	1,06±0,16	0,20±0,07	1,53±0,28	0,30±0,12	1:4651
4	Лезгины	392 475	1,35±0,19	0,33±0,09	0,31±0,12	0,05±0,05	1:5376
5	Лакцы	68 381	1,32±0,44	0,58±0,29	1,46±0,65	0	1:4099
6	Табасаранцы	59 237	7,60±1,13	0	0,34±0,34	0	1:1288
7	Русские	104 020	2,19±0,61	0	0,38±0,27	0	1:6935
8	Ногайцы	18 288	0,10±0,10	0	0	0	1:18288
9	Агулы	28 054	2,73±1,22	0,55±0,55	0	0	1:4676
10	Рутульцы	16 516	0	1,43±0,71	2,42±1,71	0	1:2753

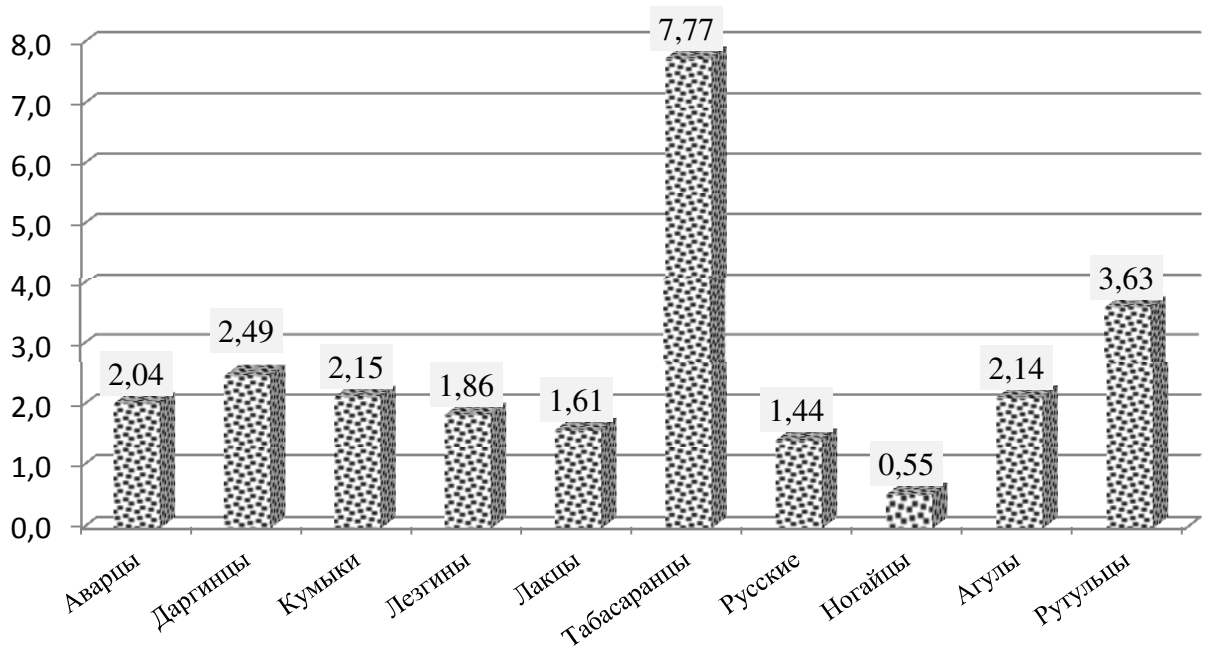


Рис. 10. Отягощенность (на 10000 человек) основных этнических групп Республики Дагестан наследственными нервно-мышечными заболеваниями.

Однако, при анализе отягощенности населения ННМЗ отдельно городского и сельского выявлены значимые различия (табл. 17 и рис. 11). В данном анализе исключена Х-Д патология, выявленная в единичных семьях.

Сравнительный анализ показал наличие различий в отягощенности ННМЗ между этносами. Наиболее часто ННМЗ зарегистрированы среди табасаранцев за счет АД патологии и рутульцев за счет АР и Х-Р патологий.

Ранее в работе З.Р. Умахановой (2000) была проведена попытка анализа связи уровня отягощенности АР ННМЗ с уровнем инбридинга [Булаева К.Б., Рогова И.Е., 1997] в ряде этносов Дагестана (у кумыков, аварцев, даргинцев, лакцев), для возможности объяснения различий в значениях груза АР ННМЗ. Коэффициент корреляции составил 0.903 (по Пирсону) [Умаханова З.Р., 2000].

За истекший период число выявленных семей и рассматриваемых в настоящей работе семей увеличилось более чем в 2 раза (с 200 больных до 531 пациента), были дообследованы члены семей, пересмотрены типы наследования многих заболеваний. В частности множество семей с НМСН ранее считавшимися с АР типом передачи наследования оказались с АД.

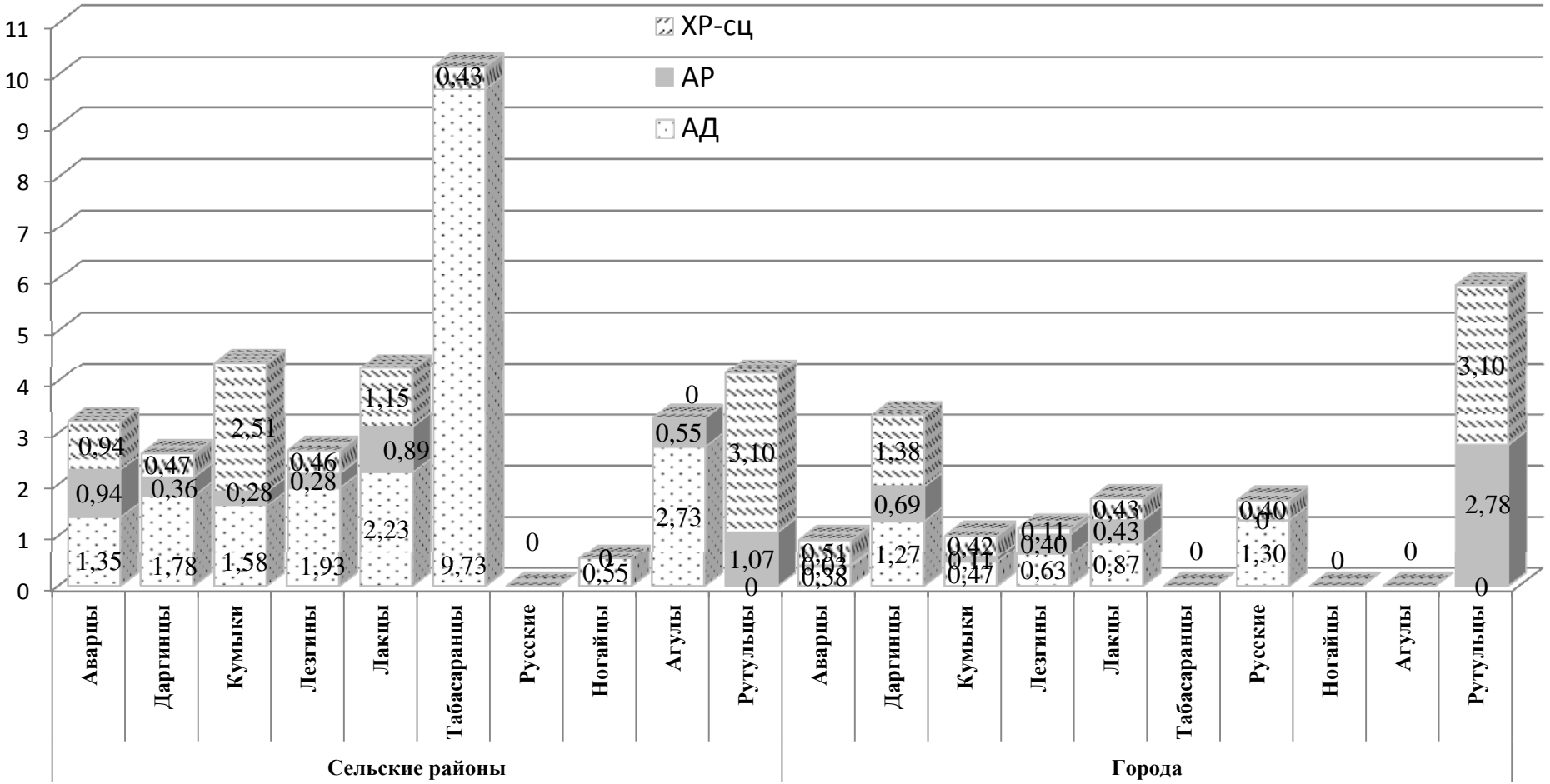
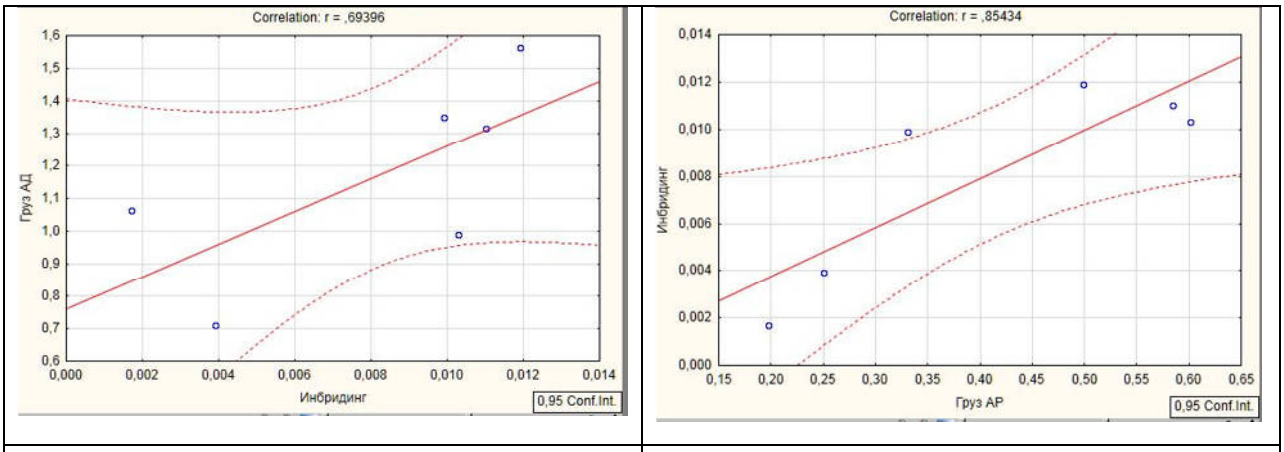


Рис. 11. Значения отягощенности (на 10000 человек) основных этнических групп РД аутосомно-доминантной, аутосомно-рецессивной и Х-сцепленной ННМЗ для городских и сельских популяций.

По данным отягощенности в рассматриваемой выборке и на основании данных о генеалогическом инбридинге (Булаева К.Б. и др., 2004) у кумыков (0,0017), аварцев (0,0103), даргинцев (0,0119), лезгинов (0,00991), лакцев (0,011) и городских дагестанцев (0,0036) проведен корреляционный анализ. Проведенный анализ корреляций между значениями груза АД и АР ННМЗ у разных этносов и инбридингом показал наличие высоких значимых коэффициентов корреляций, как в случае АР патологии, так и в случае АД патологии (рис. 11).



А Б

Рис. 11. Анализ регрессионной зависимости между уровнем инбридинга и грузом АД ННМЗ (А) и АР ННМЗ (Б).

Коэффициенты корреляции составили rАД=0.69±0.36 (по Пирсону), rАД=0.85±0.26. Полученные результаты показывают зависимость показателей отягощенности от уровня инбридинга и, следовательно от генетической структуры.

3.2.3. Сравнительный анализ отягощенности населения Республики Дагестан ННМЗ с ранее обследованными регионами России

Проведен сравнительный анализ показателей отягощенности населения ННМС, определенных в процессе клинико-генетического обследования населения Республики Дагестан, со значениями груза ННМС, полученного в ранее изученных регионах европейской части России [Перепелов А.В., 1997; Дадали Е.Л., 1999; Барышникова Н.В., 2002; Проскокова Т.Н., 2007; Хидиятова И.М., 2008; Зинченко Р.А. и др., 2012; Ветрова Н.В., 2012]. Результаты проведенного анализа представлены в таблице 18 и на рис. 12. В анализ включены показатели АД, АР и Х-Р патологии.

Таблица 18

Суммарная отягощенность (на 10 000) населения обследованных регионов ННМЗ

Популяция	Численность	Суммарно ННМЗ	Распространенность 1 на	t-критерий
Республики				
Дагестан	2 870 825	**1.83±0.08**	1:5 459	
Адыгея	101 800	0.88±0.29	1:11 311	**5,3**
Татарстан	209 266	2.10±0.29	1:4 756	0,8
Башкортостан	250 000	2.76±0.33	1:3 731	**3,9**
Марий Эл	276 900	1.34±0.22	1:7 484	0,1
Мордовия	568 560	3.27±0.15	1:3 057	**5,4**
Удмуртия	267 655	3.18±0.34	1:3 149	**4,8**
Чувашия	264 490	1.39±0.23	1:7 148	1,1
Область/край				
Ростовская	459 860	2.63±0.24	1:3 800	**3,8**
Брянская	88 210	2.61±0.56	1:3 835	**3,7**
Владимирская	1 622 900	1.32±0.09	1:7 548	0,4
Кировская	286 616	2.69±0.32	1:3 722	**3,7**
Костромская	444 476	1.19±0.16	1:8 386	1,5
Краснодарский	426 700	2.18±0.23	1:4 588	1,9
Хабаровский	1 436 570	2.35±0.41	1:4 250	1,9
Тверская	88210	1.36±0.47	1:7 351	1,5

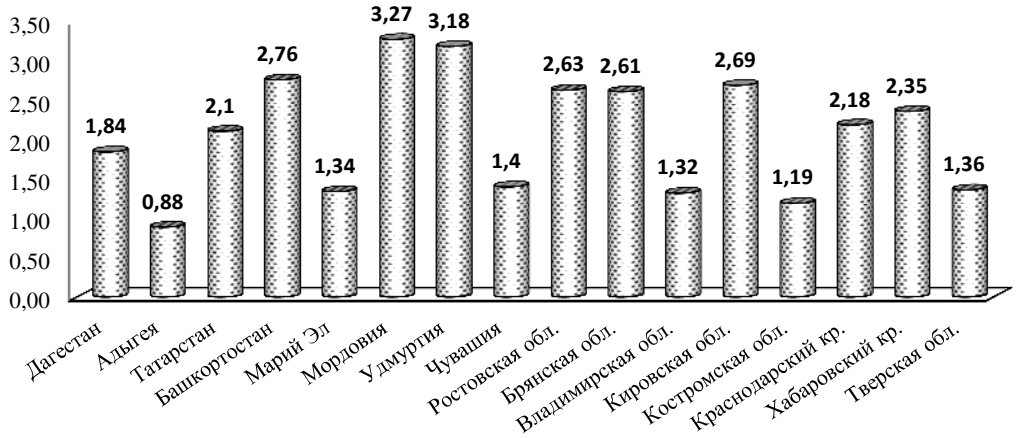


Рис. 12. Суммарная отягощенность (на 10000 человек) населения обследованных регионов РФ наследственной нервно-мышечной патологией.

Как следует из табл. 18 и рис. 12, показатели суммарной отягощенности населения ННМЗ в РД сопоставимы с результатами, полученными при обследовании населения в Республиках Марий Эл, Мордовия, Чувашия, Тверской,

Владимирской областях и Краснодарском крае и выше, чем в Республике Адыгея и Костромской области [Перепелов А.В., 1997; Дадали Е.Л., 1999; Барышникова Н.В., 2002; Проскокова Т.Н., 2007; Хидиятова И.М., 2008; Зинченко Р.А. и др., 2012; Ветрова Н.В., 2012]. В остальных регионах европейской части России выявлены более высокие значения отягощенности населения наследственной нервно-мышечной патологией. Сравнительный анализ показал вариацию показателей распространенности внутри рассматриваемой группы наследственной нервно-мышечной патологии (χ^2=38,65; p<0,01; d.f. 13).

Далее проведено сравнение отягощенности населения наследственной нервно-мышечной патологией по каждому типу наследования (АД, АР и Х-сц.). При рассмотрении отягощенности населения наследственной нервно-мышечной патологией (табл. 19) с аутосомно-доминантным типом наследования очевидны наблюдаемые различия между популяциями.

Таблица 19

Отягощенность населения обследованных регионов РФ (на 10 000) НННМЗ с аутосомно-доминантным типом наследования

Популяция	Числен-ность	АД НННМЗ	Распространен-ность 1 на	t-критерий
Республики				
Дагестан	2 870 825	1.08±0.06	1:9 262	
Адыгея	101 800	0	0	
Татарстан	209 266	1.53±0.27	1:6 540	0,33
Башкортостан	250 000	2.28±0.30	1:4 386	**5,06**
Марий Эл	276 900	0.51±0.14	1:19 779	**2,87**
Мордовия	568 560	1.81±0.18	1:5 520	**2,93**
Удмуртия	267 655	1.91±0.27	1:5 248	**3,02**
Чувашия	264 490	0.79±0.17	1:12 595	0,41
Область/край				
Ростовская	459 860	1.89±0.20	1:5 286	**3,45**
Брянская	88 210	2.04±0.48	1:4 901	**4,85**
Владимирская	1 622 900	0.94±0.08	1:10 607	0,52
Кировская	286 616	1.60±0.24	1:6 231	**2,93**
Костромская	444 476	0.63±0.12	1:15 874	0,10
Краснодарский	426 700	1.34±0.18	1:7 486	0,42
Тверская	88 210	0.91±0.32	1:11 026	0.52
ИТОГО	8 226 468	1.08±0.04	1:9 274	0.67

Схожие значения груза АД ННМС получены в Чувашской Республике (0.79±0.17), во Владимирской (0.94±0.08), Тверской (0.91±0.32) и Костромской (0.63±0.12) областях. В ряде регионов – Республиках Башкортостан (2.28±0.30), Удмуртия (1.91±0.27), Мордовия (1.81±0.18), Татарстан (1.53±0.27) и областях Ростовской (1.89±0.20), Брянской (2.04±0.48), Кировской (1.60±0.24) и Краснодарском крае (1.34±0.18) встречаемость АД форм ННМС оказалась значительно чаще, чем в Республике Дагестан.

В Республике Марий Эл груз АД ННМС оказался ниже и составил 0,51±0,14 [Перепелов А.В., 1997; Дадали Е.Л., 1999; Барышникова Н.В., 2002; Проскокова Т.Н., 2007; Хидиятова И.М., 2008; Зинченко Р.А. и др., 2012; Ветрова Н.В., 2012].

Сравнительный анализ показателей отягощенности населения различных регионов наследственной нервно-мышечной патологией (табл. 20) с аутосомно-рецессивным типом наследования также показал наличие различий между популяциями.

Таблица 20

Отягощенность населения обследованных регионов РФ (на 10 000) ННМЗ с аутосомно-рецессивным типом наследования

Популяция	Числен-ность	АР ННМЗ	Распространен-ность 1 на	t-критерий
Республики				
Дагестан	2 870 825	0.37±0.04	1:26 842	
Адыгея	101 800	0.69±0.26	1:14 543	0,12
Татарстан	209 266	0.33±0.13	1:29 895	1,39
Башкортостан	250 000	0.20±0.09	1:50 000	1,28
Марий Эл	276 900	0.47±0.13	1:21 300	1,12
Мордовия	568 560	1.23±0.15	1:8 122	**4,57**
Удмуртия	267 655	0.93±0.19	1:10 706	**2,11**
Чувашия	264 490	0.38±0.12	1:26 449	1,1
Область/ край				
Ростовская	459 860	0.33±0.08	1:30 657	1,39
Брянская	88 210	0.45±0.23	1:22 053	0,59
Владимирская	1 622 900	0.28±0.04	1:36 064	1,14
Кировская	286 616	0.91±0.18	1:11 024	**2,13**
Костромская	444 476	0.47±0.10	1:21 166	1,12
Краснодарский	426 700	0.52±0.11	1:19 395	1,21
Тверская	88 200	0.23±0.16	1:44 105	0,98

Популяция	Числен-ность	АР ННМЗ	Распространен-ность 1 на	t-критерий
ИТОГО	8 226 468	0.51±0.02	1:19 494	0,10

В трех популяциях встречаемость ННМС с аутосомно-рецессивным типом наследования оказалась значительно чаще, чем в Республике Дагестан: в Мордовии (1,23±0,15), Удмуртии (0,93±0,19) и Кировской (0,91±0,18) области. В Башкортостане (0,20±0,09), Владимирской (0,28±0,04) и Тверской областях (0,23±0,16) груз АР ННМС был почти в два раза ниже. С остальными популяциями статистически значимых различий не выявлено [Перепелов А.В., 1997; Дадали Е.Л., 1999; Барышникова Н.В., 2002; Проскокова Т.Н., 2007; Хидиятова И.М., 2008; Зинченко Р.А. и др., 2012; Ветрова Н.В., 2012].

Сравнение значений отягощенности населения различных популяций наследственной нервно-мышечной патологией (табл. 21) с Х-сцепленным типом наследования не выявил статистически значимых различий по данному типу наследственной патологии [Перепелов А.В., 1997; Дадали Е.Л., 1999; Барышникова Н.В., 2002; Проскокова Т.Н., 2007; Хидиятова И.М., 2008; Зинченко Р.А. и др., 2012; Ветрова Н.В., 2012].

Таблица 21

Отягощенность населения обследованных регионов РФ (на 10 000) ННМЗ с Х-сцепленным типом наследования

Популяция	Числен-ность	Х-сц. ННМЗ	Распростра-ненность 1 на	t-критерий
Республики				
Дагестан	1 435 413	0.69±0.07	1:20 402	
Адыгея	50 900	0.39±0.28	1:25 450	0,90
Татарстан	104 633	0.48±0.21	1:20 927	0,72
Башкортостан	125 000	0.40±0.18	1:25 000	1,24
Марий Эл	138 450	0.72±0.23	1:13 845	0,1
Мордовия	284 280	0.46±0.13	1:21 868	1,22
Удмуртия	133 828	0.67±0.22	1:14 870	0,15
Чувашия	132245	0.45±0.19	1:22 041	1,21
Область/край				
Ростовская	229 930	0.83±0.19	1:12 102	0,95
Брянская	44 105	0.23±0.23	1:44 105	1,71
Владимирская	811 450	0.21±0.05	1:47 732	0,4

Кировская	143 308	0.35±0.16	1:28 662	1,66
Костромская	222 238	0.18±0.09	1:55 560	1,5
Краснодарский	213 350	0.66±0.18	1:15 239	0,59
Тверская	44 105	0.45±0.32	1:22 053	1,21
ИТОГО	4 113 234	0.50±0.03	1:20 163	1,84

Как показывает анализ структуры груза АД, АР и Х-сц. ННМС в Республике Дагестан более высокая отягощенность определена для аутосомно-доминантной патологии – 1,08±0,06 (1:9262). Отягощенность АР ННМС - 0,37±0,04 (1:27093) ниже, чем Х-сцепленных ННМС 0,69±0,07 (1:14495). Такая картина характерна и для других популяций России (рис. 13).

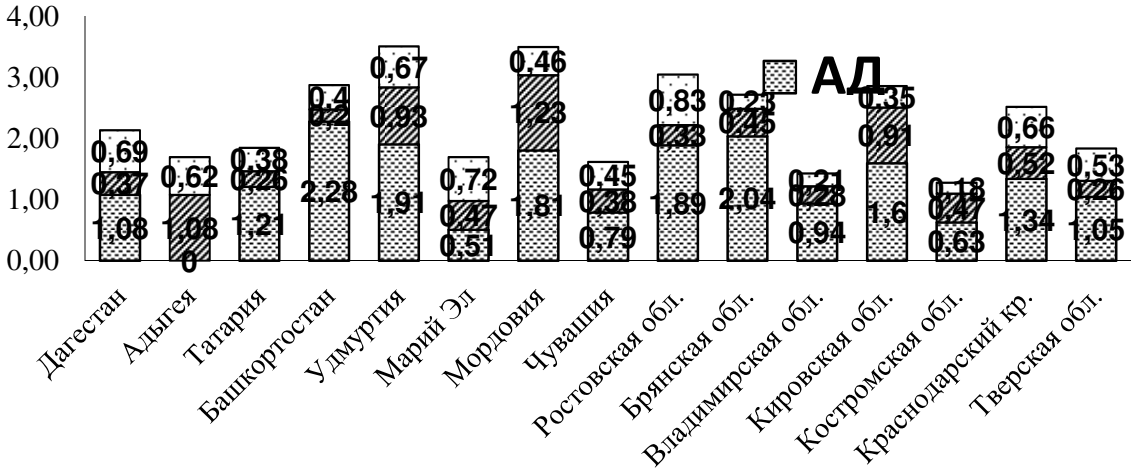


Рис. 13. Отягощенность (на 10000 человек) населения обследованных регионов РФ АД, АР и Х-сц. наследственной нервно-мышечной патологией [Перепелов А.В., 1997; Дадали Е.Л., 1999; Барышникова Н.В., 2002; Проскокова Т.Н., 2007; Хидиятова И.М., 2008; Зинченко Р.А. и др., 2012; Ветрова Н.В., 2012].

Такими регионами являются Республики Дагестан, Татарстан, Башкортостан, Марий Эл, Чувашия, Ростовская и Тверская области и Краснодарский край.

3.3. Разнообразие, эпидемиология и клинико-генетическая характеристика ННМЗ в Республике Дагестан

3.3.1. Нозологический спектр ННМЗ в Республики Дагестан

В результате эпидемиологического и клинико-генетического исследования выявлены следующие нозологические формы ННМЗ в РД (табл. 22): спинальная мышечная атрофия I-III типа (СМА), наследственная мото-сенсорная невропатия I и II типа (НМСН), миотония Томсена (МТ), миотоническая дистрофия (МД)

Таблица 22

Нозологический спектр и распространенность НННМЗ в Республике Дагестан и других популяциях (на 100 000 населения; Х-сц. патология на мужчин)

Нозологическая форма (№OMIM)	№	Тип наслед.	Количество		**Распространенность на 100.000 человек**		
			сем.	б-х	РД	По России	Orphanet
Наследственная мото-сенсорная нейропатия (НМСН), в том числе:			**63**	**131**	**4,52±0,39**	**3,25-15,8**	**22,0**
НМСН 1 тип, в т.ч.:118220	1	АД	32	58	2,00±0,26		
214400	2	АР	6	14	0,48±0,13		
302801	3	ХР	3	7	0,48±0,18		
302800	4	ХД	4	12	0,83±0,24		
НМСН 2 тип, в т.ч.: 118210	5	АД	14	33	1,14±0,20		
605588	6	АР	2	5	0,17±0,08		
302802	7	ХР	1	2	0,14±0,10		
Миотония врожденная (МТ) 160800	8	АД	**12**	**20**	**0,69±0,15**	**0,67-2,49**	**5**
Миотоническая дистрофия (МД) 160900	9	АД	**7**	**23**	**0,79±0,17**	**0,45-21,29**	**4,5**
Спинальная мышечная атрофия (СМА), в том числе I-III тип (253300, 253550, 253400)	10-12	АР	**10**	**21**	**0,76±0,16**	**0,31-3,91**	**2,93**
ПМД Дюшенна/Беккера (ПМД Д/Б) в том числе:		ХР	**63**	**87**	**6,00±0,64**	**1,35-11,23**	**5**
ПМД Дюшенна (310200)	13	ХР	56	77	5,31±0,61		
ПМД Беккера (300376)	14	ХР	7	10	0,69±0,22		
ПМД Эмери-Дрейфуса (ПМД ЭД), в том числе:			**6**	**22**	**0,76±0,16**	**0,2-0,40**	**0,3**
EDMD1 310300	15	ХР	1	3	0,21±0,12		
EDMD2 181350	16	АД	4	18	0,62±0,15		
EDMD3 181350	17	АР	1	1	0,07±0,07		
ПМД Ландузи-Дежерина (ПМД ЛД) (158900)	18	АД	**28**	**156**	**5,31±0,43**	**0,48-4,53**	**7**
ПМД дистальная, с ранним началом у взрослых тип Миоши (254130)	19	АР	**8**	**11**	**0,38±0,11**	?	?
Поясно-конечностная форма ПМД (ПКПМД), в том числе:		АР	**33**	**55**	1,90±0,26	**1,15-5,79**	**2,85**
2 A (253600)	20	АР	23	38	1,31±0,21		1
2 B (253601)	21	АР	7	12	0,41±0,12		0,13
2 Q (613723)	22	АР	1	5	0,21±0,08		?
ПМД окулофарингеальная (164300)	23	АД	**5**	**5**	**0,17±0,08**	**0,38-1,87**	**1,0**

и различные формы прогрессирующих мышечных дистрофий (Дюшенна/Бекера, Эмери-Дрейфуса, Ландузи-Дежерина, поясно-конечностные, дистальные, офтальмоплегическая ПМД) (табл. 22) [Перепелов А.В., 1997; Дадали Е.Л., 1999; Барышникова Н.В., 2002; Проскокова Т.Н., 2007; Хидиятова И.М., 2008; Зинченко Р.А. и др., 2012; Ветрова Н.В., 2012; Orphanet Report Series; 2014].

На рис. 14 представлено процентное соотношение больных с различными группами НМЗ в РД.

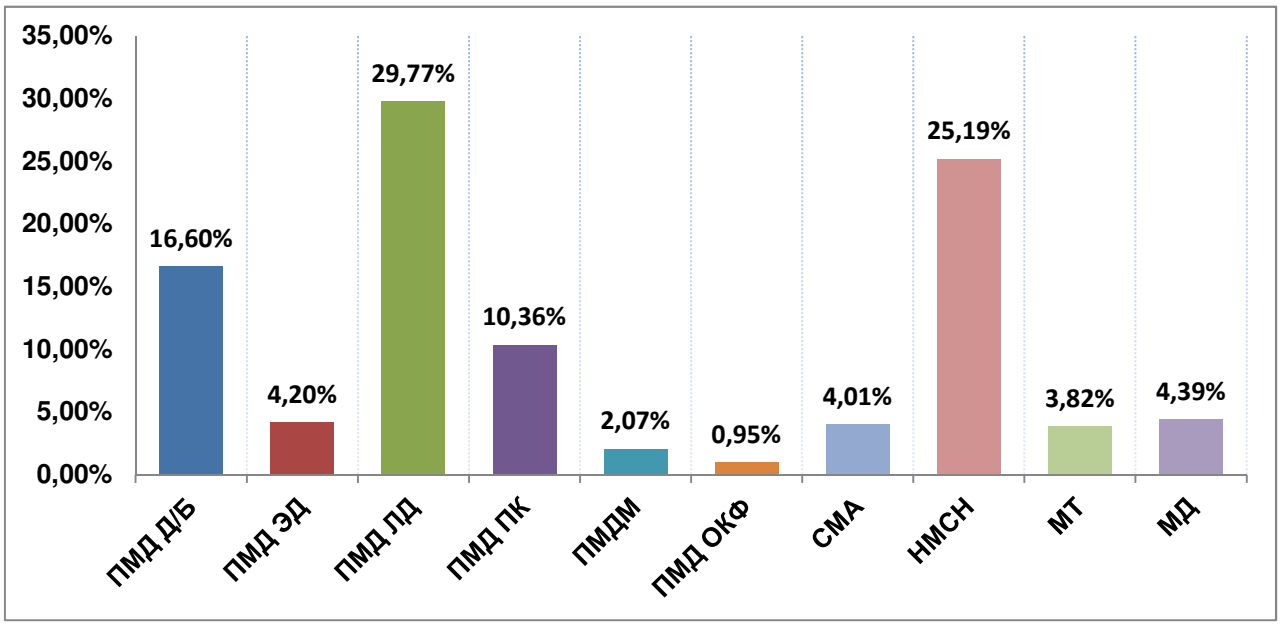


Рис. 14. Процентное соотношение больных с различными формами НМЗ в РД. Примечание: ПМД Д/Б – ПМД Дюшенна/Беккера; ПМД – ПМД Эмери-Дрейфуса; ПМД – ПМД Ландузи-Дежерина; ПМД – ПМД ПК (разные формы); ПМДМ – ПМД дистальная, тип Миоши; ПМД – ПМД окулофарингеальная; СМА – СМА I-III тип; НМСН– НМСН (разные формы); МТ – Миотония Томсена; МД – Миотоническая дистрофия.

Данные о распространенности и клинико-генетическим особенностям НМЗ, выявленных в Республике Дагестан, проанализированы. Ниже будут более подробно рассмотрены эпидемиология и клинико-генетические особенности отдельных нозологических форм НМЗ.

3.3.2. Спинальные мышечные атрофии (СМА)

СМА I – III типа, наследуемая по АР типу, является самой распространенной среди наследственных спинальных амиотрофий на территории России. В нашем исследовании выявлен 21 больной из 10 родословных. Средневзвешенные значения

распространенности СМА по всей РД составили 0.76±0.16/100000 (1:131769). На рис. 15 представлена геограмма, на которой отражены значения распространенности (на 100.000) СМА в районах и городах РД.

Рис. 15. Геограмма, построенная по значениям распространенности (на 100000 человек) СМА в районах и городах РД.

Заболевание выявлено в г. Махачкала (0.717±0.32/10000), г. Кизляр (3.94±2.79), г. Избербаш (45.06±22.52) и 6 районах РД Агульском (37.42±18.71), Кизлярском (0.15±0.15), Кизилюртовском (0.15±0.15), Гергебильском (4.95±4.95), Дахадаевском (8.24±4.76), Рутульском (4.51±4.51). Статистически достоверные различия и накопление СМА выявлено в Агульском районе (37.42±18.71; встречаемость заболевания в районе 1:2672).

Проведенный анализ частоты встречаемости СМА в разных этнических группах, проживающих в РД (рис. 16), показал, что заболевание выявлено у аварцев (0.24±0.17), агулов (14.26±7.13), даргинцев (1.59±0.60), кумыков

(0.49±0.35), лакцев (1.27±0.90), лезгин (0.51±0.36) и рутульцев (12.11±8.56). Накопление (с использованием F-распределения), статистически достоверно определено у агулов и рутульцев (1:7014 (14.26±7.13) и 1:8259 (12.11±8.56); F=12,04; $\alpha < 0,01$).

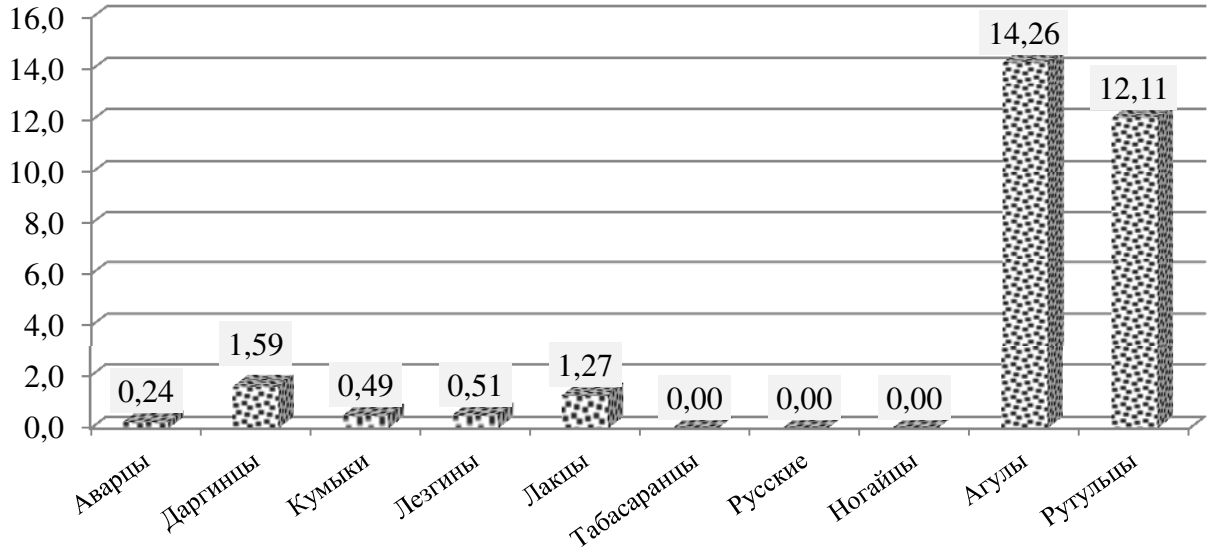


Рис. 16 Распространенность СМА в основных этническим группам Республики Дагестан.

Возраст дебюта заболевания у выявленных пациентов с СМА варьировал с рождения до 9 лет. Клиническая картина характерная для заболевания. Заболевание характеризуется ранним возрастом дебюта от 0 до 3 лет и преимущественным вовлечением проксимальных отделов конечностей, отсутствием чувствительных нарушений и нормальной скоростью проведения импульсов по периферическим нервам. Подтверждающая ДНК-диагностика проведена в 4 семьях (12 больных). Проведен поиск делеции 7-8 экзонов гена *SMN*. В результате исследования зарегистрирована делеция 7-8 экзонов гена SMN в гомозиготном состоянии.

Сравнительный анализ значений распространенности СМА (рис. 17) в Республике Дагестан с данными по другим популяциям РФ показал схожесть полученных данных с распространенностью в большинстве популяций и ниже, чем в Мордовии, Удмуртии, Брянской, Кировской областях и Краснодарском крае [Перепелов А.В., 1997; Дадали Е.Л., 1999; Барышникова Н.В., 2002; Проскокова Т.Н., 2007; Хидиятова И.М., 2008; Зинченко Р.А. и др., 2012; Ветрова Н.В., 2012].

Выявленные низкие значения распространенности СМА в РД 0,76/100000 человек связаны, по-видимому, с отсутствием знаний данной патологии у

практических врачей – неонатологов, педиатров и детских неврологов, а также низкой продолжительностью жизни пациентов.

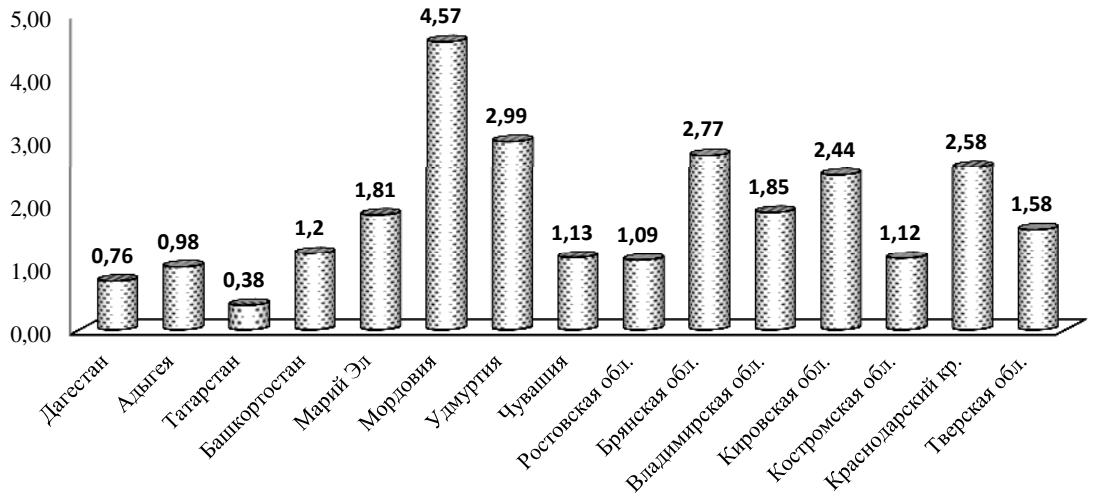


Рис. 17. Распространенность СМА (на 100000 человек) в обследованных регионах РФ.

3.3.3. Наследственные мото-сенсорные невропатии (НМСН)

В общей совокупности в РД выявлен 131 больной из 62 родословных с различными клиническими и генетическими формами НМСН. В РД так же, как и в других популяциях России и мира преобладал I тип заболевания (70%) и АД тип наследования – 69%. На рис. 18 представлено распределение больных по типам наследования и различным формам НМСН.

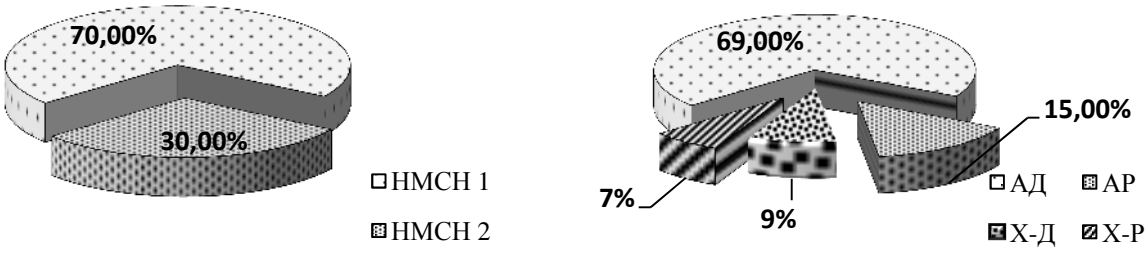
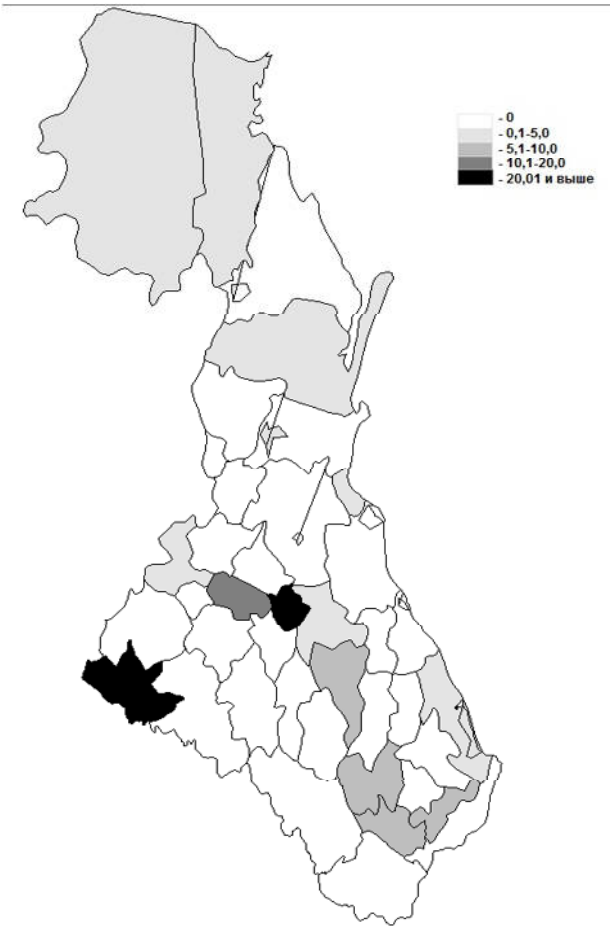


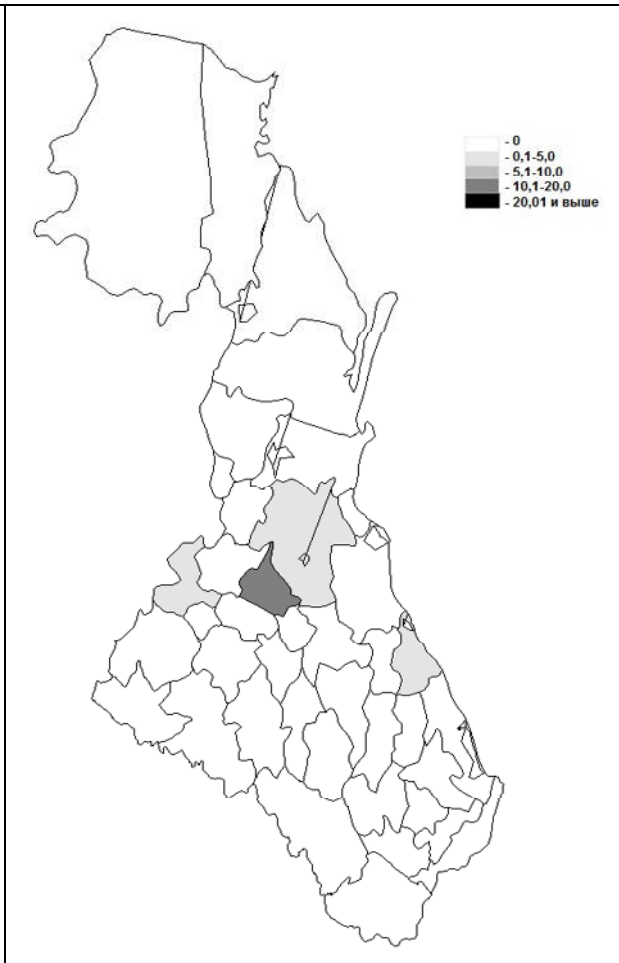
Рис. 18. Распределение больных по типам наследования и различным формам НМСН.

В 33 семьях у 102 пациентов (77,86%) заболевание носило семейный характер, в остальных 29 семьях (29 больных) характер возникновения заболевания –спорадический. Родственный брак со слов больных выявлен в 6 семьях. В табл. 19

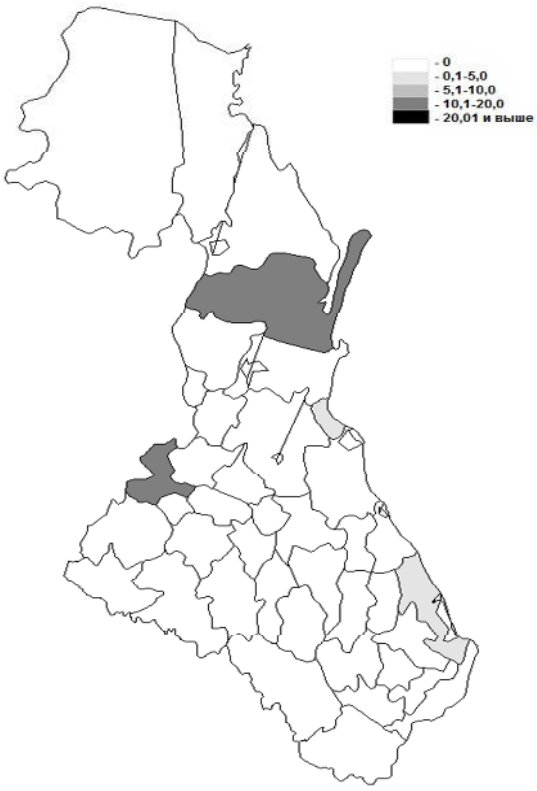
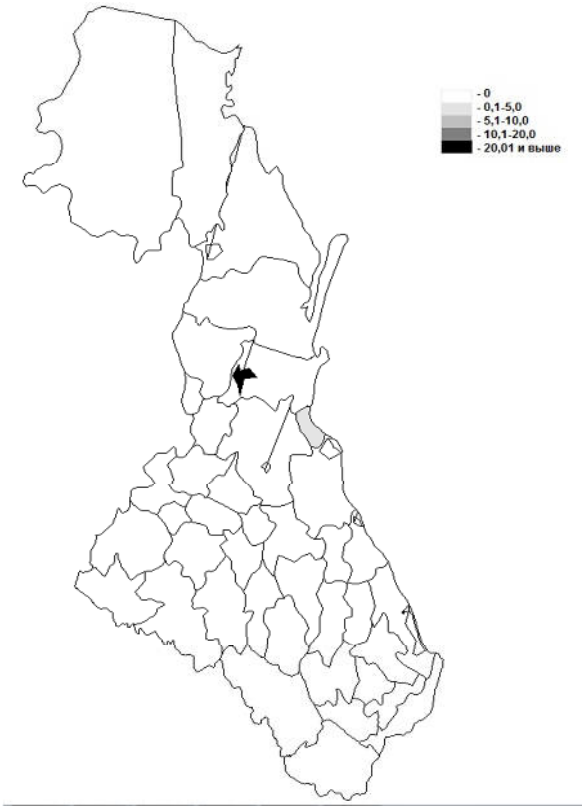
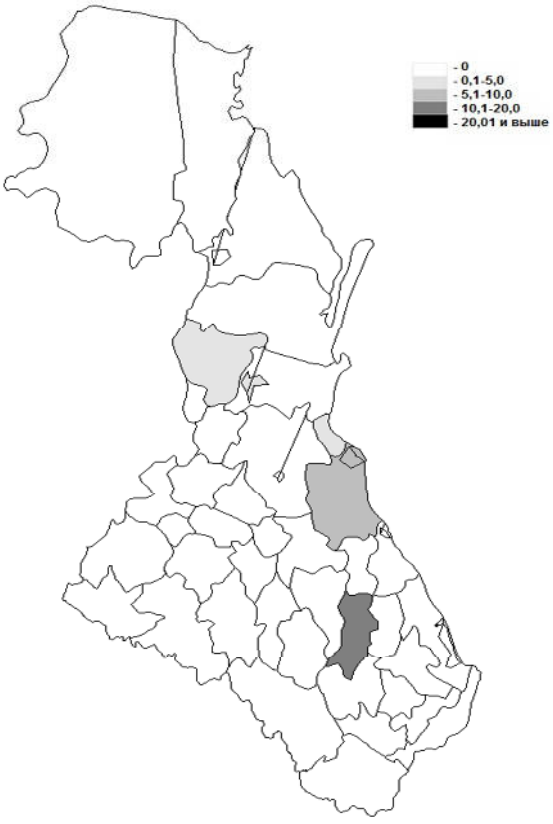
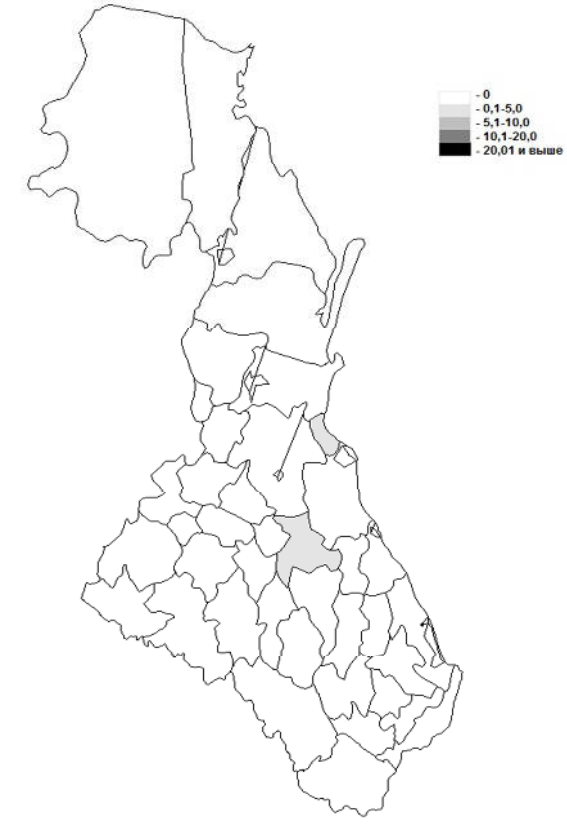
представлена распространенность различных форм НМСН, суммарная частота встречаемости всех форм составила 5.52±0.39/100000 (1:22129). Средевзвешенные значения распространенности НМСН с АД типом (НМСН 1 и 2 типы) по всей РД составили 3.14±0.33/100000 (1:31856), АР типом (НМСН 1 и 2 типы) по всей РД составили 0.66±0.15/100000 (1:152275), Х-Д типом (НМСН 1 тип) по всей РД составили 0.83±0.87/100000 (1:120789), Х-Р типом (НМСН 1 и 2 типы) по всей РД составили 0.62±0.21/100000 мужчин (1:161151). Заболевание выявлено в большинстве районов и городах республики. Наибольшие показатели распространенности зарегистрированы в Гергебильском районе (69.32±18.52; 1:1443) и в г. Кизилюрт (27.12±7.83; 1:3688). На рис. 19 представлены геограммы, отражающие на карте Республики распространенность (на 100000) отдельных типов НМСН.

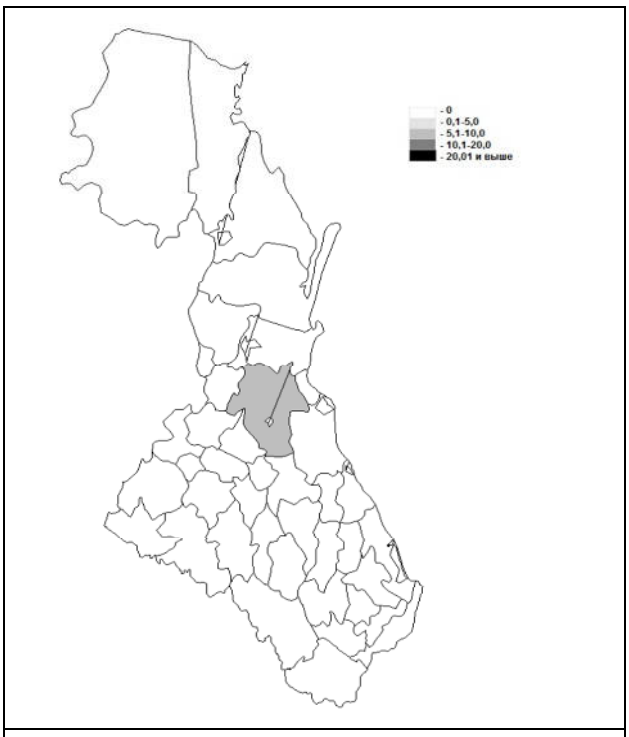


НМСН 1 тип с АД типом наследования



НМСН 1 тип с АР типом наследования

	
НМСН 1 тип с ХД типом наследования	НМСН 1 тип с ХР типом наследования
	
НМСН 2 тип с АД типом наследования	НМСН 2 тип с АР типом наследования



НМСН 2 тип с ХР типом наследования

Рис. 19. Географаммы, построенные по значениям распространенности (на 100000 человек) НМСН с различными типами по районам Республики.

Проведенный анализ частоты встречаемости НМСН в разных этнических группах, проживающих в РД (рис. 20), показал, что заболевание выявлено у кумыков (7.66±1.38), даргинцев (6.12±1.18), аварцев (5.83±0.90), лезгин (3.31±0.92), русских (9.61±3.04), лакцев (8.23±2.28), ногайцев (27.34±12.23), агулов (17.82±7.97). Накопление (с использованием F-распределения), статистически достоверно не определено ни для одной этнической группы.

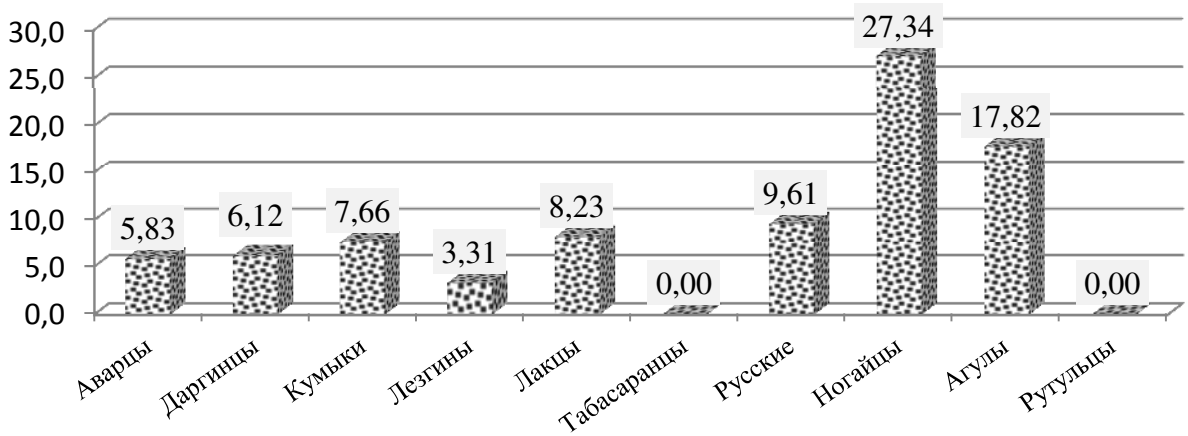


Рис. 20. Распространенность НМСН по основным этническим группам Республики Дагестан.

НМСН 1 и 2 типа – генетически гетерогенная группа заболеваний с наличием аутосомно-доминантных, аутосомно-рецессивных и Х-сцепленных типов наследования.

В табл. 23 представлены основные клинические проявления у пациентов с различными типами НМСН, полученные при помощи разработанной карты-анкеты для регистра. Для лучшего восприятия из таблицы удалены некоторые факторы/симптомы, которые не характерны для данного заболевания, и с ними не выявлено ни одного больного.

Таблица 23

Основные факторы/симптомы различных типов НМСН, выявленные у больных

№	Основные факторы	№	Основные факторы/симптомы	НМСН 1 тип				НМСН 2 тип		
				АД	АР	Х-Д	Х-Р	АД	АР	Х-Р
1	**Количество больных всего**			**58**	**14**	**12**	**7**	**33**	**5**	**2**
2	Возраст больного: (указать возраст в годах)	1	До 10 лет							
		2	10-19							
		3	20-29			1	3			
		4	30-39				1			
		5	40-49							
		6	50-59							
		7	60 лет и старше				3			
3	Пол больного:	1	Мужской:	34	11	6	7	15	2	2
		2	Женский:	24	3	6		18	3	
4	Место жительства больного:	1	Города:	17	5	3	7	25	3	
		2	Районы:	41	9	9		8	2	2
5	Национальность больного:	1	Русский (ая)	1			1	8		
		2	Аварец (ка)	29	6	5	5	5		
		3	Даргинец (ка)	10			1	12	5	
		4	Кумык (чка)	7	4	6		6		2
		5	Лакец (чка)	2				1		
		6	Лезгин (ка)	7	4	1		1		
		7	Другие (указать)	2						
6.	Наследственность	1	Отягощена	37	14		7	25	5	2
		2	Не отягощена	10		1		4		
		3	Не известно	11				4		
7	Тип наследования	1	АД	58				33		
		2	АР		14				5	
		3	Спорадический случай							
		4	Х-Р				7			2
		5	Х-Д			12				
8	Брак родителей	1	Близкородственный		3				3	
		2	Родственный							
		3	Неродственный			1				
		4	Из одного изолята							

№	Основные факторы	№	Основные факторы/симптомы	НМСН 1 тип				НМСН 2 тип		
				АД	АР	Х-Д	Х-Р	АД	АР	Х-Р
		5	Из разных изолятов							
9	Где проводилось обследование	1	Поликлиника							
		2	Стационар	23	4	2		21		
		3	МГК	8		1	7			
		4	У частного врача							
		5	Кафедра нервных болезней	27	10	9		12	5	2
10	Первые признаки заболевания (возраст дебюта)	1	1 десятилетие	43		12	3			2
		2	2 десятилетие	15	14		4	27	5	
		3	3 десятилетие					6		
		4	4 десятилетие							
		5	5 десятилетие							
		6	6 десятилетие							
11	Первые клинические проявления	1	Затруднение расслабления мышцы после сильного ее сокращения							
		2	Изменения походки	58	14	12	7	33	5	2
		3	Снижение мышечной силы							
		4	Миотоническая реакция зрачков на конвергенцию и световое раздражение							
		5	Судороги в конечностях							
		6	Увеличение икроножных мышц							
		7	Слабость мимических мышц							
		8	Слабость мышц тазового пояса							
		9	Слабость дистальных отделов конечностей	58		12		33		
		10	Слабость мышц плечевого пояса							
		11	Парез мышцы поднимающее верхнее веко							
		12	Гипотрофия и атрофия мышц преимущественно проксимальных отделов конечностей							
		13	Гипотрофия и атрофия преимущественно дистальных отделов конечностей							
		14	Ретракция ахилловых сухожилий							
		15	Контрактуры суставов							
		16	Боли в конечностях							

№	Основные факторы	№	Основные факторы/симптомы	НМСН 1 тип				НМСН 2 тип		
				АД	АР	Х-Д	Х-Р	АД	АР	Х-Р
		17	Боли в мышцах							
		18	Затруднение при беге и подъеме по лестнице							
		19	Врожденная деформация стопы					33		
		20	Онемение в конечностях							
12	Миалгии в ногах	1	Есть							
		2	Нет							
13	Атрофии мышц	1	Тазового пояса, проксимальных отделов ног							
		2	Плечевого пояса, проксимальных отделов рук							
		3	Дистальных отделов конечностей	21	8	12	4	15	1	
		4	Мимической мускулатуры							
		5	Симметричность поражения							
14	Сухожильные рефлексы	1	Сохранены							
		2	Снижены с проксимальных отделов конечностей							
		3	Отсутствуют с проксимальных отделов конечностей							
		4	Снижены с дистальных отделов конечностей	37	14		7	18	4	2
		5	Отсутствуют с дистальных отделов конечностей	21		12		15	1	
15	Симметричный парез всех наружных мышц глаза	1	Есть, с диплопией							
		2	Есть без диплопии							
		3	Нет							
16	Нарушение чувствительности	1	Глубокой чувствительности	47	9		7	30		2
		2	По типу «чулков»	58	14	12	7	33	5	2
		3	По типу «перчаток»	23				5		2
		4	Нет							
17	Контрактуры суставов	1	Локтевых							
		2	Тазобедренных							
		3	Голеностопных	7	2					
		4	Коленных							
18	Походка	1	Не изменена			1				
		2	Изменена	58	14	11	7	33	5	2
		3	Самостоятельно не ходит							
19	Деформации	1	Грудной клетки							

№	Основные факторы	№	Основные факторы/симптомы	НМСН 1 тип				НМСН 2 тип		
				АД	АР	Х-Д	Х-Р	АД	АР	Х-Р
		2	Позвоночника							
		3	Стоп	49	13	11	7	24	5	2
20	Псевдогипертрофии мышц	1	Икроножных							
		2	Дельтовидных							
		3	Ягодичных							
		4	Диффузная							
21	Интеллект	1	Снижен							
		2	Не снижен							
22	Электронейромиография (ЭНМГ)	1	Первично - мышечный тип поражения							
		2	Демиелинизирующий тип (СПИ по срединному нерву значительно снижена)	58	14	12	7			
		3	Аксональный тип (СПИ по срединному нерву в норме)					33	5	2
		4	Без изменений							
		5	Не обследован (а)							
23	Молекулярно-генетическое исследование	1	Мутация обнаружена	7		9				
		2	Мутация не обнаружена	2	2					
		3.	Не обследован (а)							
25	Инвалидность	1	Нет							
		2	Первая группа			2				
		3	Вторая группа			4				
		4	Третья группа			6				
26	Темп клинического течения	1	Улучшение							
		2	Прогрессирование	58	14	12	7	33	5	2
		3	стационарный							

НМСН 1 типа. Выявлено 58 больных в 32 семьях с АД типом наследования НМСН 1 типа, 14 больных в 6 семьях с АР типом наследования НМСН 1 типа, 7 больных в 3х семьях с Х-Р типом наследования НМСН 1 типа и 12 больных в 4 семьях с Х-Д типом наследования НМСН 1 типа.

Основные клинические проявления: прогрессирующая полинейропатия с преимущественным поражением мышц дистальных отделов конечностей, деформация стоп по типу полых, нарушение походки, снижение или утрата сухожильных рефлексов, сенситивная атаксия. Средний возраст манифестации 11-12 лет, однако, отмечен как внутрисемейный клинический полиморфизм дебюта заболевания, так и межсемейный. Основным и первым симптомом у всех больных явилось утомление при ходьбе в ногах. Далее появлялась неустойчивость походки, частые «спотыкания», у 28% больных отмечены подвывихи голеностопных

суставов. Неврологические симптомы прогрессируют в течение всей жизни. Чем раньше отмечен дебют заболевания, тем тяжелее протекает и приводит к более тяжелым деформациям. У всех обследованных нами пациентов наблюдались расстройства чувствительности в зоне пораженных мышц нижних конечностей. Со временем походка приобретает характер «петушиной» (степпаж) у 98% пациентов. Почти у 73% больных (в зависимости от времени протекания болезни) отмечена деформация стоп по типу полой «стопа Фридрейха». У части пациентов в начальной стадии болезни сильных изменений к моменту осмотра не отмечено. Атрофии мышц стоп, возникающие при данном заболевании в первую очередь, отмечены практически у всех больных. У 100% пациентов выявлены атрофии мышц голени, мышц бедра в 48%. Мышцы верхних конечностей в основном поражены у пожилых пациентов. Нарушение чувствительности по полиневрическому типу (68% больных) по типу «чулок» и «перчаток», сухожильные рефлексы с ног снижены у 32% больных, у остальных отсутствуют. Снижение или отсутствие сухожильных рефлексов отмечено и в руках. В 31 % случаев сенситивно-мозжечковая атаксия и интенционный тремор кистей. В 100% случаев диагностировано пальпаторное утолщение локтевого нерва, гипо - и арефлексия сухожильных рефлексов рук и ног. ЭНМГ паттерном данной формы явилось: резкое снижение скорости проведения импульса по срединному нерву меньше 38 м/с. У 7 больных с НМСН 1 типа обнаружена дупликация гена РМР 22. Судить об уровне интеллекта оказалось трудным, т.к. многие пациенты живут в высокогорных районах и закончили только 5 классов. У 9 пациентов из трех семей с НМСН Х-Д типа наследования выявлена мутация Arg 22 Gln в конексине 32. Приведем родословную семьи с АР НМСН 1типа (рис. 21).

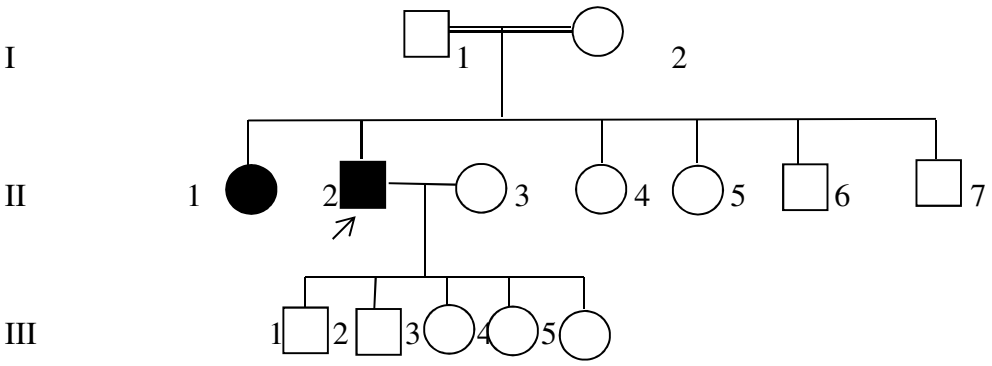


Рис. 21. Родословная семьи с АР НМСН 1 типа.

Пациент Г., 1964 г.р. (II 2) диагноз наследственная мото-сенсорная невропатия 1 тип. Аутосомно-рецессивный тип наследования. Жалобы: на слабость в ногах, не возможна длительная ходьба, часто спотыкается, деформация стоп, снижение зрения. Дебют заболевания с раннего детства, сколько себя помнит, не мог бегать. С 15-ти лет стал замечать, что слабеют ноги и деформируются стопы. Наследственность отягощена: Старшая сестра (II1) страдает подобным заболеванием. Брак родителей близкородственный (двоюродные сибсы).

В невростатусе: Близорукость. Умеренная гипотрофия мышц предплечий и кисти. Сила мышц в дистальных отделах верхних конечностей по 4 балла, в нижних конечностях в разгибателях голени -2,5 балла, сгибателях -3 балла, в стопах -1,5-2 балла. Гипотрофия мышц голени и стоп, гипотония. Походка по типу «степпаж», на носках и пятках ходить не может. Деформация стоп по типу «фридрейховской». Чувствительные нарушения по типу «гольф». Сухожильные рефлексы с рук снижены с дистальных отделов, с ног коленные живые, ахилловы отсутствуют. При проведении ЭНМГ выявлены признаки демиелинизирующего поражения моторных и сенсорных волокон периферических нервов нижних конечностей. Снижение скорости проведения импульса по срединному нерву.

НМСН 2 типа. С НМСН 2 типа выявлено 40 пациентов из 17 семей (33 больных из 14-ти семей с АД, 5 пациентов из двух семей с АР и 2 больных из 1 семьи с Х-сц. типом наследования). Клинические проявления НМСН 2 типа более мягче, чем при 1 типе. Возраст манифестации пациентов в среднем составил 18-28 лет. При проведении ЭНМГ выявлены признаки аксональных поражений, незначительной снижение скорости проведения импульса по срединному нерву с выраженным снижением М-ответа. Пример семейного случая заболевания НМСН 2 типа с АД типом наследования (рис. 22).

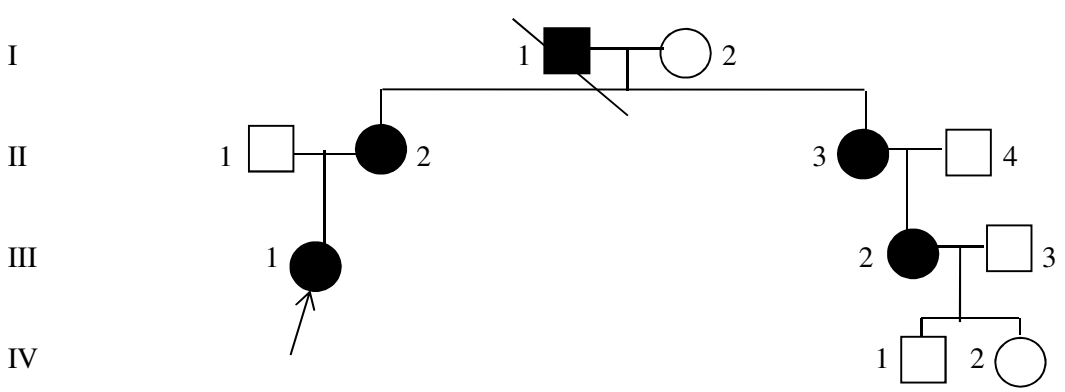


Рис. 22. Родословная семьи с АД НМСН 2 типа.

Пациентка Н.25 лет (III 1) жалуется на прогрессирующую слабость в руках и ногах и гипотрофию мышц стоп, боли в ногах, затруднение при ходьбе, при подъеме по лестнице, судороги мышц ног. Из анамнеза: болеет с 20 лет, стала замечать, что тяжело ходить в обуви на каблуках. Постепенно стала нарастать слабость в ногах, присоединилась боль в икроножных мышцах. Наследственность отягощена - подобным заболеванием болеет мать (II 2), тетя (II 3; сестра матери) и ее дочь (III2), а также болел дедушка со стороны матери (I1). В неврологическом статусе доминирующим паттерном является атрофия мышц спины, полая стопа, расстройство глубокой и поверхностной чувствительности в дистальных отделах конечностей, сухожильные рефлексы снижены с мышц верхних и нижних конечностей, сенситивно-мозжечковая атаксия, степпажная походка. При проведении ЭНМГ выявлены признаки аксональных поражений, более выраженные в нижних конечностях, и показатели СПИ по срединному нерву в пределах контрольных значений (45 м/с).

Сравнительный анализ показателей распространенности АД НМСН (рис. 23) в Дагестане с данными в ранее обследованных популяциях РФ показал схожесть полученных данных с распространенностью в большинстве популяций и ниже, чем в Мордовии, Удмуртии, Ростовской и Кировской областях [Перепелов А.В., 1997; Дадали Е.Л., 1999; Барышникова Н.В., 2002; Проскокова Т.Н., 2007; Хидиятова И.М., 2008; Зинченко Р.А. и др., 2012; Ветрова Н.В., 2012].

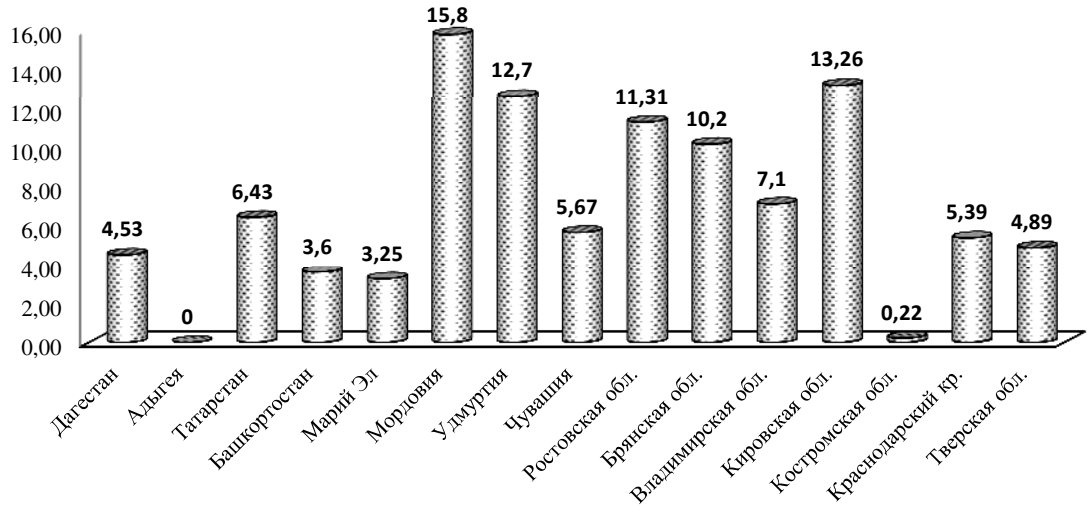


Рис. 23. Распространенность АД НМСН (на 100000 человек) в обследованных регионах РФ (НМСН 1 и 2 типа суммарно).

3.3.4. Миотония Томсена

Всего миотония Томсена (myotonia congenita, МТ) выявлено у 20 пациентов из 12 родословных. В 6 семьях у 14 больных (70%) заболевание носило семейный характер, в остальных 6 семьях (6 пациентов) характер возникновения заболевания отмечен как спорадический. Родственный брак выявлен в 7 семьях. Тип наследования миотонии Томсена аутосомно-доминантный. Средневзвешенные значения распространенности МТ по всей РД составили 0.69±0.15/100000 (1:144946). На рис. 24 представлена геограмма, на которой отражены значения распространенности (на 100000) МТ в отдельных районах и городах. Заболевание выявлено в г. Махачкала (1.42±0.64) и 6 районах РД Акушинском (1.88±1.88), Левашинском (4.13±2.38), Сергокалинском (10.87±6.27), Тляратинском (13.41±7.74), Дахадаевском (8.24±4.76) и Унцукульском (6.68±4.73).

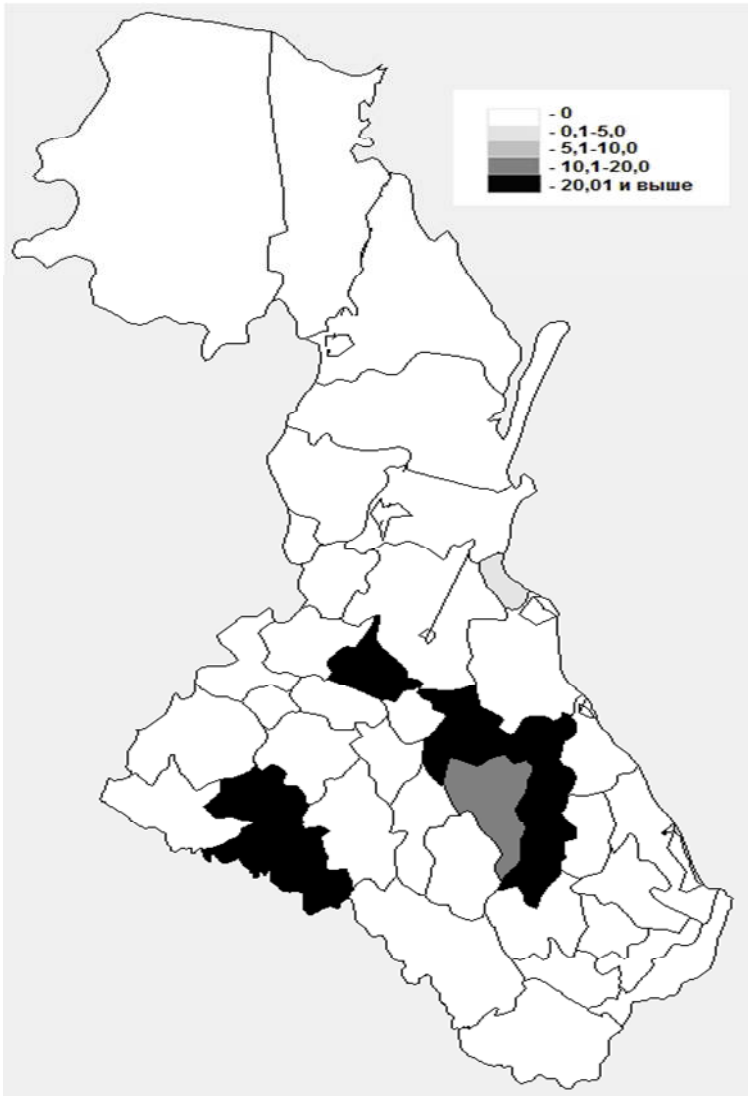


Рис. 24. Геограмма, построенная по значениям распространенности (на 100000 человек) МТ в отдельных районах и городах РД.

Проведенный анализ частоты встречаемости МТ в разных этнических группах, проживающих в РД (рис. 27), показал, что заболевание выявлено у даргинцев (2.27±0.72), аварцев (0.83±0.31), кумыков (0.2±0.25) и лезгин (0.51±0.36). Накопление (с использованием F-распределения), статистически достоверно определено у даргинцев (1:44149; F=3,02; $\alpha < 0,01$).

Возраст выявленных больных варьировал от 5 лет на момент обследования (2013 год) до 53 лет. Все больные на момент осмотра сохраняли способность к передвижению. Возраст манифестации составил в среднем около 10 лет (вариация от 5 до 16). После появления первых клинических признаков, к 20 годам клинические проявления заболевания усиливались и сохранялись на протяжении всей жизни.

Клиническая картина у 20 выявленных и обследованных больных была схожей по основным симптомам заболевания. Основные клинические проявления заболевания характеризуются наличием мышечной гипертрофии и миотоническим феноменом – тоническими мышечными спазмами в начальной фазе активного движения с замедленной релаксацией мышцы после ее сокращения. Почти у 95 % больных заболевание развивалось медленно, ухудшение состояния наступало либо после переохлаждения, либо в результате переутомления и психического перенапряжения. У всех выявленных больных наблюдались скованность в конечностях по утрам, прежде чем встать с постели (после кратковременного разминания мышц наступало некоторое расслабление), нарастающая слабость в конечностях при подъеме умеренной тяжести. Отмечено расстройство движений в виде тонических мышечных спазмов в начальной фазе активного движения преимущественно в руках. Наблюдались трудности расслабления мышц после сильного сокращения ее в начале движения. После отдыха, даже не длительного, миотонический спазм мышц возобновлялся с прежней интенсивностью. Одним из ранних проявлений болезни у всех пациентов отмечено в расстройстве походки, что отмечалось у 96% больных. Больше вызывали затруднения именно трудность первых шагов, возможность потери равновесия при ходьбе. Судороги и онемение в конечностях отмечены почти у всех больных (98%). Атрофии мышц (в дистальных отделах верхних и нижних конечностей) наблюдались у 70% больных, псевдогипертрофии (икроножных) 80%. Симптом «ровика» и «валика» на

скелетных мышцах и мышце языка. На фоне диффузной гипотрофии отмечаются атлетически выраженные мышцы плеча, бедра и голени. В то же время отмечен некоторый клинический полиморфизм заболевания у отдельных больных. У 3% процентов наблюдалась врожденная деформация скелета (впалая грудная клетка, сколиоз позвоночника), псевдогипертрофии выявлены у 97% больных, симптом «валика» на языке в 46% случаев.

Выраженных морфологических изменений в мышечной и нервной ткани при миотонии не наблюдалось. В литературе описано наличие возможных нарушений ферментативных процессов, связанных с начальными фазами мышечного сокращения. В связи с положительным эффектом применения АКТГ при врожденной миотонии высказывается предположение о недостаточной функции надпочечников, приводящей к нарушению ионного равновесия калия [Novak K.R., 2015]. Электронейромиография (ЭНМГ) проведена 20 больным. Лечение симптоматическое в виде назначения аскорбиновой кислоты и фенитоина, временно снижающие спазм мышц проходили 8 пациентов. Пациенты придерживались также диеты с с ограничением калия, контроля переохлаждения и принимали препараты кальция. В двух случаях по документации пациентов при госпитализации пациентам проводили иммуносупрессивную терапию.

Приведем пример семейного случая заболевания (рис. 25). У пациента С., 30 (III3) лет диагноз: врожденная миотония Томсена, АД тип наследования. Жалобы: на слабость в конечностях, преимущественно в руках, не может удерживать предметы в руках. Дебют заболевания в возрасте 16 лет, когда во время призывной комиссии заметили рельефные мышцы при общем похудании и обследовали пациента. В возрасте 25 лет постепенно отмечает ухудшение состояния в виде нарастания слабости в конечностях при подъеме умеренной тяжести. Утром пациенту сложно подняться с постели, прежде, чем встать необходимо немного размяться. Наследственность отягощена: подобным заболеванием страдает старший брат (III2) и отец (II9). В семье также этим заболеванием страдали остальные члены семьи – тетя (II1) и дедушка (I2), которые умерли к моменту осмотра. Тетя с миотонией Томсена (II5) с сыном (I3) уехали за пределы Республики Дагестан, поэтому не включены в расчет распространенности.

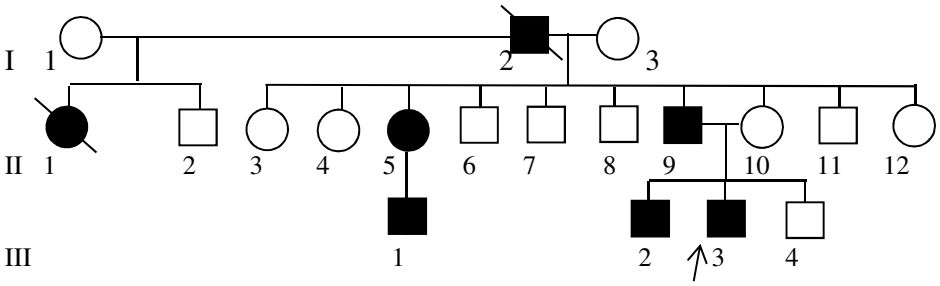


Рис. 25. Родословная семьи с МТ.

При осмотре неврологического статуса отмечается: расстройство движений в виде тонических мышечных спазмов в начальной фазе активного движения преимущественно в руках, трудно расслабить мышцы после сильного сокращения их в начале движения. Мышцы кистей рук остаются сокращенными несколько секунд, затем медленно расслабляются. Симптом «валика», «ровика» на скелетных мышцах и мышце языка. На фоне диффузной гипотрофии отмечаются атлетические выраженные мышцы плеча, бедра и голени. Выраженная деформация скелета: впалая грудная клетка и сколиоз. При проведении ЭНМГ выявлена спонтанная активность в виде миотонических разрядов.

Сравнение значений распространенности МТ в Дагестане с данными в ранее обследованных популяциях РФ показало, что частота встречаемости МТ в Дагестане схожа по своим значениям с данными по остальным регионам России (0,67-2,49/100000) и значительно ниже, чем в популяциях Европы 5/100000 [Перепелов А.В., 1997; Дадали Е.Л., 1999; Барышникова Н.В., 2002; Проскокова Т.Н., 2007; Хидиятова И.М., 2008; Зинченко Р.А. и др., 2012; Ветрова Н.В., 2012; Orphanet Report Series; 2014]. Возможности в данном случае имеет место затруднения в диагностике врачей данной формы ННМЗ.

3.3.5. Миотоническая дистрофия

Всего с диагнозом миотоническая дистрофия (МД) выявлено 23 пациента в 7 родословных. Во всех обследованных семьях, кроме одной заболевание носило наследственный характер. Близкородственный брак со слов больных не выявлен ни в одной пораженной семье. Тип наследования миотонической дистрофии – аутосомно-доминантный. Средняя распространенность МД по всей РД составила 0.79±0.17/100000 (1:126040). На рис. 26 представлена геограмма, на которой отражены значения распространенности (на 100000) МТ в районах и городах Республики.

Заболевание выявлено в г. Махачкале (0.71±0.32), г. Каспийск (8.72±2.91), и 3 районах РД Сергокалинском (21.73±8.87), Дахадаевском (2.75±2.75) и Чародинском (17.02±12.03). Накопление заболевания выявлено в Сергокалинском районе – 1:4600.

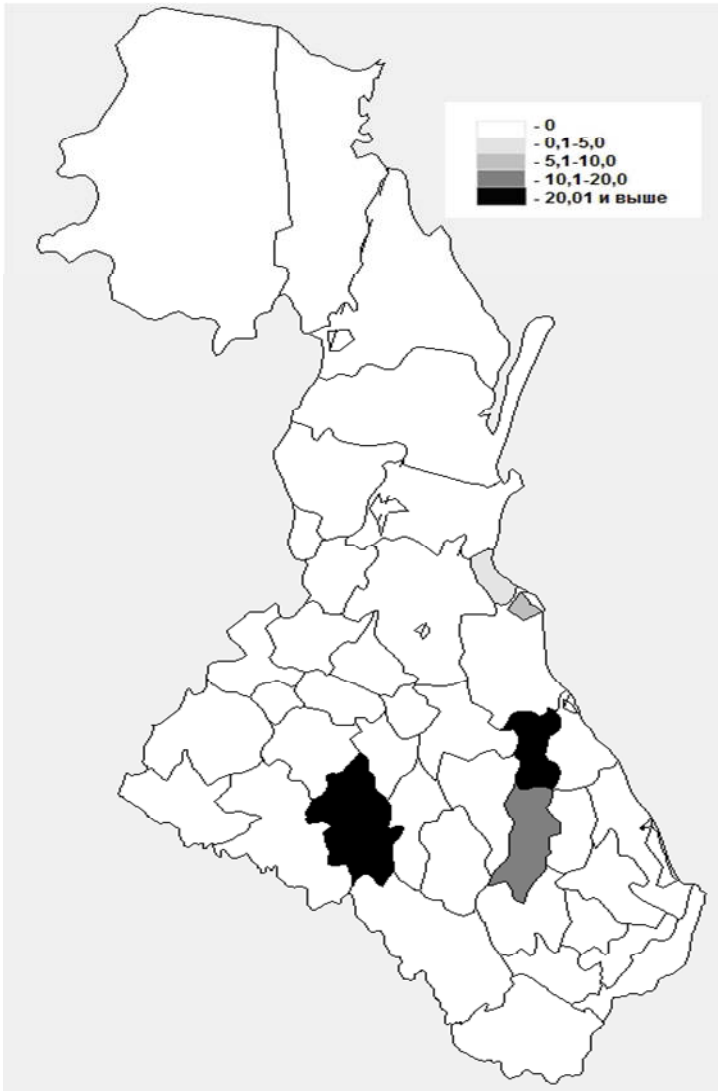


Рис. 26. Геограмма, построенная по значениям распространенности (на 100000 человек) МД в районах и городах РД.

Анализ распространенности МД в разных этнических группах, показал, что заболевание выявлено у даргинцев (3.40±0.88), аварцев (0.47±0.24) и русских (0.96±0.96). Накопление (с использованием F-распределения) статистически достоверно определено у даргинцев (1:29433; F=2,08; $\alpha < 0,01$).

Возраст пациентов на момент обследования варьировал от 19 лет до 65 лет. Возраст манифестации в среднем составил 18 лет. Все больные на момент осмотра сохраняли способность к передвижению, но у двоих из них была потребность в ортопедических приспособлениях для стабилизации голеностопных суставов.

Клиническая картина у всех выявленных и обследованных больных была схожа по основным симптомам заболевания. Основные клинические проявления миотония, мышечная слабость, мышечные судороги, особенно выраженные на руках, языке, челюстях, выраженные углубления между пальцами из-за атрофии дорсальных межкостных мышц, выраженный дизрафический статус (высокое готическое небо, узкая голова и впалые височные мышцы), атрофия грудино-ключично-сосцевидной мышцы, что обуславливает формирование тонкой длинной шеи цилиндрической формы, фронтальное облысение лба. У 90% процентов атрофия мышц предплечья, как начальный симптом. Периостальные рефлексы снижены у 50 % пациентов. Почти у всех больных заболевание развивалось медленно. Все пациенты осмотрены окулистом и у 40% обнаружены признаки катаракты.

Приведем пример семейного случая заболевания рис 27. У пациентки В. 60 лет (III4) диагноз: Миотоническая дистрофия.

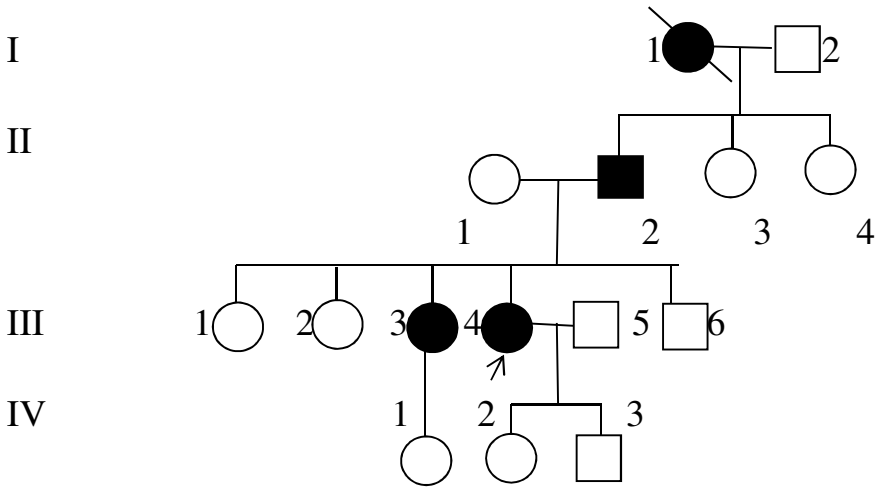


Рис. 27. Родословная семьи В. с миотонической дистрофией.

Жалобы на мышечную слабость, выраженную в дистальных отделах конечностей, слабость мышц лица, шеи, миотонический спазм и затруднение при разгибании пальцев. Дебют заболевания в возрасте 20 лет со слабости в дистальных отделах конечностей и жевательных мышц. Наследственность отягощена: подобным заболеванием страдает старшая сестра (III 3), отец (II 2) и бабушка (I1), которая умерла к моменту осмотра. В неврологическом статусе: монотонная речь, атрофия мимических мышц лица, легкий птоз с двух сторон, угрюмо-печальное выражение лица, миотонические феномены (кулак, челюсти, симптом большого пальца), высокое готическое небо, атрофия грудино-ключично-

сосцевидной мышцы. При осмотре окулистом выявлена катаракта. На ЭНМГ определяется миотонический паттерн. ДНК диагностика- DNPK увеличенное число ЦТГ- повтора в 3, не транслируемой области гена миатонинпротеинкиназы.

Сравнительный анализ показателей распространенности МД в Дагестане с данными в ранее обследованных популяциях европейской части РФ показал, что частота встречаемости МД в Дагестане схожа по своим значениям с данными по остальным регионам России и значительно ниже, чем у башкир – 15,6:100000 и популяций Европы 4,5/100000 [Перепелов А.В., 1997; Дадали Е.Л., 1999; Барышникова Н.В., 2002; Проскокова Т.Н., 2007; Хидиятова И.М., 2008; Зинченко Р.А. и др., 2012; Ветрова Н.В., 2012; Orphanet Report Series; 2014].

ДНК-диагностика DNPK проведена для 7 больных. В результате анализа ДНК в одной из хромосом у всех пациентов выявлено увеличенное число копий CTG- повтора в 3-нетранслируемой области гена миотонинпротеинкиназы, ответственного за развитие миотонической дистрофии.

Среди прогрессирующих мышечных дистрофий наиболее подробно в работе будут отражены ПМД Дюшенна-Беккера и ПК ПМД 2Q, остальные выявленные формы более подробно изложены в работе Магомедовой Р.М. (2015).

3.3.6. Прогрессирующие мышечные дистрофии

Прогрессирующие мышечные дистрофии Дюшенна / Беккера

В общей совокупности в РД выявлено 87 пациентов (из 63 семей) с диагнозом ПМД Дюшенна/Беккера. Средняя распространенность ПМД Д/Б по всей РД составила 6.00±0.64/100000 (1:33321 мужчин). На рис. 28 представлена карта РД, на которой отражены значения распространенности (на 100000 мужчин) ПМД Д/Б в отдельных районах и городах.

Максимальные значения выявлены в Гергебильском (39.61±19.80/100000 мужчин), Чародинском (34.03±24.06), Лакском (33.43±23.64), Карабудахкентском (31.56±23.64), Кизилюртовском (21.51±8.13), Кумторкалинском (23.52±13.58) районах и г. Избербаш (45.06±31.85). Значения распространенности в пределах 10-20/100000 мужчин выявлены в Хасавюртовском (13.78±4.36), Ботлихском (10.85±6.26), Дахадаевском (10.99±7.77), Кулинском (17.72±17.72), Курахском (13.07±13.07), Рутульском (18.02±12.74), Хунзахском (12.58±8.89) районах и г. Кизилюрт (18.08±9.04). В остальных районах распространенность ПМД Д/Б

оказалась значительно ниже, либо заболевание не выявлено. Несмотря на высокие значения распространенности заболевания в отдельных районах, с учетом ошибки выборки достоверных различий в распространенности заболевания по районам и городам не выявлено.

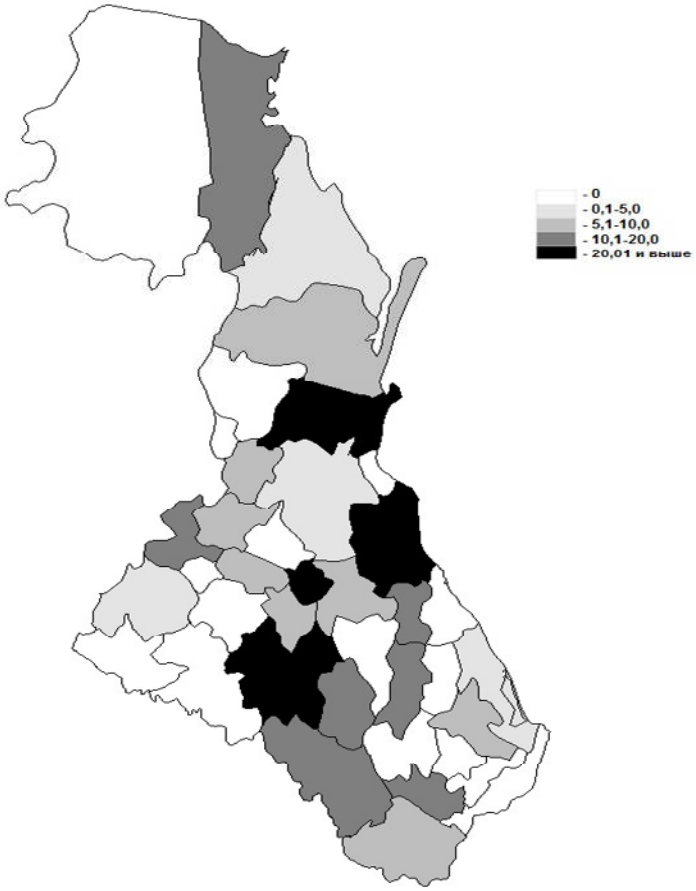


Рис. 28. Значения распространенности (на 100000 мужчин) ПМД Д/Б в отдельных районах и городах РД на геограмме.

Проведен анализ частоты встречаемости ПМД Д/Б в разных этносах, проживающих в РД (рис. 29). Как следует из данных рис. 29, наблюдается значительная вариабельность в значениях распространенности ПМД Д/Б между отдельными этносами.

Сравнительный анализ, проведенный с использованием F-распределения, позволяющего анализировать материал даже при 0 абсолютном значении пациентов в конкретной группе, показал достоверно высокие значения распространенности ПМД Д/Б у кумыков (14.33±2.66; 1:6977; F=2,01; $\alpha < 0,01$) и рутульцев (24.22±17.22; 1:4129; F=3,39; $\alpha < 0,01$). Однако, учитывая современную организацию медицинской службы в РФ, при которой не все больные состоят на

учете по месту жительства, а наблюдаются у врачей других учреждений страны, говорить о реальном накоплении заболевания в данных этнических группах не корректно.

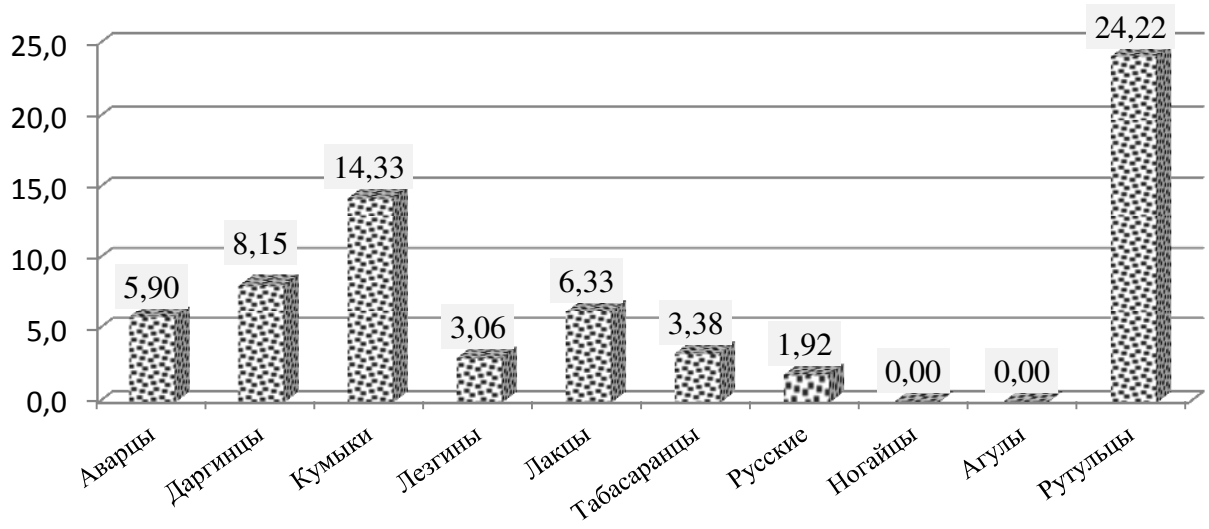


Рис. 29. Распространенность ПМД Д/Б по основным этническим группам Республики Дагестан.

Клиническая картина у 77 пациентов с МДД была классической. Возраст манифестации в среднем составлял 4,5 года. У всех больных наблюдались атрофии мышц тазового и плечевого поясов и проксимальных отделов конечностей, «крыловидные лопатки», «осиная талия». Походка миопатическая, опираются на передние отделы стоп, широко расставляя ноги при ходьбе, резко усилен поясничный лордоз. При вставании пациенты применяли вспомогательные приемы: «взбирание по самому себе», «взбирание лесенкой». Положителен симптом «свободных надплечий». Уже в ранней стадии болезни у всех больных выявлено снижение и утрата коленных рефлексов, ахилловы рефлексы были сохранены у 73% пациентов, и у 37% больных исчезли в последней стадии болезни. На фоне атрофии у 95% больных отмечены псевдогипертрофии икроножных мышц, у 5% пациентов, кроме того, еще и дельтовидных мышц; у 5% больных в поздней стадии заболевания, псевдогипертрофии не отмечались. У 93% больных наблюдали снижение интеллекта различной степени. У 56% больных на ЭКГ наблюдались признаки гипертрофии левого желудочка, у 19% - различные типы нарушения ритма сердечного, у 15% -тахикардия, у 6% - признаки ишемии миокарда.

В сыворотке крови отмечалось резкое повышение уровня креатинфосфокеназы (в пределах 1015-1037) у 73% больных, у 37% больных в последней стадии болезни отмечалось снижение уровня КФК.

У 10 пациентов с МДБ течение заболевания более благоприятное. Возраст манифестации варьировал от 9 до 17 лет. Все больные на момент осмотра сохраняли способность к самостоятельному передвижению. У 4-х больных первыми клиническими проявлениями были боли в мышцах ног. Атрофии мышц плечевого и тазового поясов верхних и нижних конечностей отмечены во всех случаях. Деформации и контрактуры наблюдались у всех пациентов. Псевдогипертрофии присутствовали у всех больных. Сухожильные рефлексы сохранены в 86% случаях. Ни в одном случае не отмечено снижение интеллекта. В отличие от больных с МДД у всех больных МДБ повышение уровня КФК выше нормы в сыворотке крови не превышало 50-100 раз, а при ЭМГ - исследовании наблюдался первично-мышечный характер изменений.

Проведены молекулярно-генетические исследования в 35 семьях с МДД. Выявлены делеции в гене дистрофина (*DMD*) 3-4, 32-34, 45 экзонов. В отягощенных семьях также выявлены носительницы мутантного гена данного заболевания.

Проведено сравнение значений распространенности ПМД Д/Б (рис. 30) в Дагестане с данными в ранее обследованных популяциях РФ.

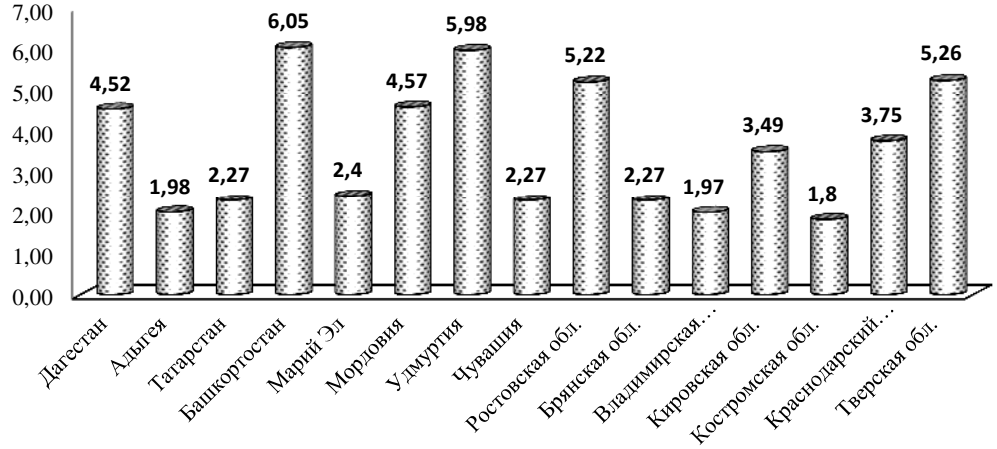


Рис. 30. Распространенность ПМД Д/Б (на 100000 мужчин) в обследованных регионах РФ.

Как следует из рис. 30 распространенность ПМД Д/Б в Дагестане схожа по своим значениям с данными по Мордовии, Башкирии, Удмуртии, Ростовской и Тверской областей. В других регионах значения значительно ниже [Перепелов А.В., 1997; Дадали Е.Л., 1999; Барышникова Н.В., 2002; Проскокова Т.Н., 2007; Хидиятова И.М., 2008; Зинченко Р.А. и др., 2012; Ветрова Н.В., 2012].

ПМД Эмери-Дрейфуса (ПМД ЭД)

В общей совокупности в «Нейрорегистр Дагестана» вошло 23 пациента из 6 родословных с АД, АР, ХР типом наследования (18 больных из 3 семей с АД типом наследования, 2 больных из 1 семьи с АР и 3 больных из 1 семьи с ХР наследованием). Средняя распространенность АД ПМД ЭД по всей РД составила 0.62±0.15/100000 (1:161051 человек), АР - 0.07±0.05/100000 (1:1448443 человек), и ХР – 0.21±0.12/100000 (1:483154 мужчин).

Проведен анализ частоты встречаемости ПМД ЭД в разных этносах, проживающих в РД. Сравнительный анализ, проведенный с использованием F-распределения, показал достоверно высокие значения распространенности АД ПМД ЭД у лезгин из Ахтынского района (37.13±10.72; 1:2694; F=3.08; $\alpha < 0{,}01$) и Докузпаринского районов (25.97±12.73; 1:3865; F=4.06; $\alpha < 0{,}01$). Суммарная частота встречаемости у лезгин Республики составила 1:21804 человек (4.59±1.09). Проведено сравнение показателей распространенности АД ПМД ЭД в Дагестане с данными в ранее обследованных популяциях РФ. Из ранее обследованных популяций России АД ПМД ЭД встретилась с теми же частотами только в Республике Башкортостан (0.40±0.40) и в Ростовской области (0.65±0.38).

Клиническая картина у пациентов с ПМД ЭД отмечена классическая. Ведущими клиническими симптомами при данной форме явились ретракции ахилловых сухожилий и заднешейных мышц. По данным литературы наиболее часто встречается ХР тип наследования ПМДЭД. В нашем исследовании выявлен 1 пациент с ХР формой с возрастом дебюта в 4-5 лет с типичной клинической картиной. У 14 больных в одной семье с АД типом наследования соотношение мужчин и женщин 10:4, возраст дебюта 5-11 лет. Клинической особенностью является более мягкое течение у женщин, которые сохраняли самостоятельную двигательную активность до 60 лет. У мужчин отмечается быстро прогрессирующее течение с ранней инвалидизацией в возрасте 25-30 лет, и

смертью от сердечно-сосудистой патологии в возрасте 55-60 лет. В семье с АР типом наследования выявлено 4 пациента (3 муж., 1-жен.) с возрастом дебюта от 1 до 3 лет. Двое пациентов не включены в анализ, т.к. проживают за пределами Республики. В клинической картине преобладали грубые контрактуры в крупных суставах резкое ограничение движений в шейном отделе позвоночника переразгибание межфаланговых суставах кистей, самостоятельное передвижение на корточках, отсутствие признаков поражения сердца у 75% пациентов. При проведении молекулярно-генетического исследования у 3 пациентов с ХР ПМД ЭД в гене *EMD* и у 2-х больных с АД ПМД ЭД в гене *LNMA* мутационных изменений не обнаружено.

ПМД Ландузи-Дежерина (ПМД ЛД)

В Республике Дагестан выявлено 128 пациентов из 28 родословных с ПМД ЛД. ПМД ЛД является наиболее частой формой ННМЗ в РД и составляет 24,1% всех ННМЗ. Распространенность составила 5.31±0.43/100000 человек (1:18824). Заболевание выявлено в 14 районах и 2 городах, у представителей 5 национальностей: у аварцев с распространенностью 4.37±0.72/100000 (1:22903), у даргинцев 4.98±1.06/100000 (1:20068), лезгин 6.12±1.25/100000 (1:16353), кумыков 6.92±1.31/100000 (1:14452) и табасаранцев 91.16±12.40/100000 (1:1316). Накопление по райнам выявлено в Табасаранском районе 1:1147 (87.16±12.99), Тляратинском районе 1:1491 (64.07±17.31) и Докузпаринском районе 1:2577 (38.81±15.84). Накопление определено для табасаранцев (91.16±12.40/100000 (1:1316); F=3.08; $\alpha < 0,01$).

Клиническая картина практически у всех пациентов соответствовала литературным данным. Возраст манифестации заболевания приходился на 8-29 лет (в среднем 10-19). Ранние проявления заболевания отличались у разных пациентов. У большинства больных отмечалась слабость мимических мышц, у части слабость мышц плечевого пояса. У 10,9 % пациентов отмечалось раннее вовлечение в атрофический процесс мышц ног и боли в пояснице. У всех пациентов отмечена слабость круговых мышц глаз, ротовой области, мышц плечевого пояса и лопаток («крыловидные лопатки»). У части больных наблюдались также атрофии мышц тазового пояса и голеней. У большинства больных сухожильные рефлексы сохранены. В некоторых случаях отмечены псевдогипертрофии мышц верхних и

нижних конечностей. Для большинства больных характерным явились различные скелетные деформации (позвоночника, грудной клетки, контрактуры суставов). У 10 % пациентов выявлено повышения КФК до 2000 ед\л. Проведено сравнение значений распространенности ПМД ЛД (рис. 31) в Дагестане с данными в ранее обследованных популяциях РФ.

Как следует из рис. 31 распространенность ПМД ЛД в Дагестане статистически достоверно выше, чем в других популяциях России [Перепелов А.В., 1997; Дадали Е.Л., 1999; Барышникова Н.В., 2002; Проскокова Т.Н., 2007; Хидиятова И.М., 2008; Зинченко Р.А. и др., 2012; Ветрова Н.В., 2012].

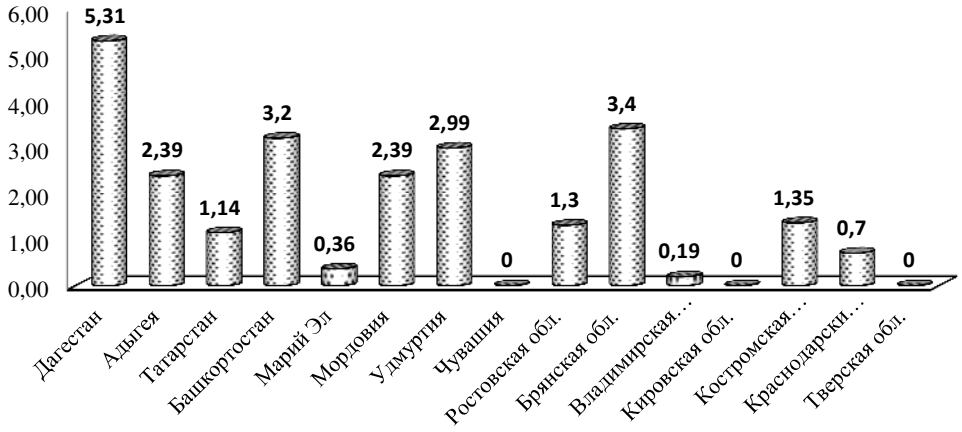


Рис. 31. Распространенность ПМД ЛД (на 100000) в обследованных регионах РФ.

ПМД окулофарингеальная (ПМД ОФ)

Окулофарингеальная ПМД диагностирована у 5 пациентов (2 женщин, 3 мужчин) с предположительно спорадическим характером наследования, т.к. не все родители пациентов были обследованы. Средняя распространенность ОФ ПМД в РД составила 0.20±0.09/100000 (1:494031). Заболевание выявлено в г. Махачкала (0.20±0.09), Буйнакском (1.31±1.31), Ботлихском (3.09±3.09), Дахадаевском (2.75±2.75) и Чародинском (8.51±8.51) районах. Заболевание дебютировало в 12-14 лет с пареза глазодвигательных мышц с постепенным прогрессированием и вовлечением мышц глотки, голосовых связок и мышц верхних конечностей в патологический процесс. КФК умеренно повышена. ЭНМГ носит первично-мышечный характер поражения.

Поясно-конечностные формы ПМД (ПКПМД) и ПМД тип Миоши

При обследовании выявлено 66 больных в 41 семьях с различными формами

ПК ПМД и ПМД тип Миоши. Тип наследования у всех аутосомно-рецессивный. Родственный брак выявлен у 80% процентов семей. При дифференциальной диагностике выделено несколько нозологических форм: ПК ПМД 2А (OMIM 253600) тип (распространенность 1.31±0.21/100000), ПК ПМД 2В (OMIM 253601) типа (0.41±0.12/100000), ПК ПМД 2Q (OMIM 613723) типа (0.17±0.08/100000), ПМД (OMIM 254130) тип Миоши (0.38±0.11/100000).

ПК ПМД 2А типа была диагностирована у 38 больных в 23 семьях (21 мужчин, 17 женщин), с возрастом дебюта 5-24 лет. Близкородственный брак в отягощенных семьях встретился в 63% случаев. При молекулярно-генетическом анализе у 6 пациентов мутаций в экзонах 4, 5, 10, 11, 12, 20, 21, 22 гена *KAPN3*/q15.1-21 не выявлено. При анализе равномерности распространения определено накопление заболевания у аварцев в Цумадинском районе, в котором частота встречаемости составила 1:2666 (37.51±12.50). ПКПМД 2А типа в РД составляет не менее 32% от всех АР форм этой группы заболевания. В 100% случаев родители пациентов состояли в близкородственном браке.

ПК ПМД 2В типа (OMIM 253601) выявлен у 12 пациентов в 7 семьях с возрастом дебюта от 11 до 21 лет. Характерными признаками заболевания [Leshinsky-Silver E. et. all., 2007; Xi J. et. all., 2014; Szymanska S. et. all., 2014] явились дебют со слабости в проксимальных отделах ног и сразу рук, у 28% пациентов отмечалось преимущественное поражение передних групп мышц, с псевдогипертрофией икроножных мышц у 5% пациентов, умеренным повышением КФК. Для ПМД 2В типа определено накопление у аварцев в Ботлихском районе 1:6145 (16.27±5.42). Среди аварцев республики заболевание выявлено 1:94156 (1.06±0.35). В высокогорных изолятах РД выявлено 11 пациентов в 8 семьях, в клинической картине, которых превалировали атрофия задней группы мышц дистальных отделов ног и мышц предплечья, ретракция ахилловых сухожилий. Данная симптоматика по данным литературы [Leshinsky-Silver E. et. all., 2007; Иллариошкин С.Н. и др., 2015] соответствовала ПМД дистального типа Миоши (OMIM 254130). Выявлено накопление в Ботлихском районе 1:6145 (16.27±5.42). Среди этнических групп – чаще встречается у аварцев 1:94156 (1.06±0.35). Проведено молекулярно-генетическое исследование пациентов этой группы. У

пациентов и с ПК ПМД 2В типа и с ПМД типа Миоши выявлена одна и та же мутация p.Val67Asp в гене *DYSF* в локусе хромосомы 2p13.

ПК ПМД 2Q типа (OMIM 613723) диагностирована впервые в Республике у аварцев и относится к группе врожденных миопатий [Gundesli H. et all., 2010]. Выявлено 5 пациентов из 1 родословной (3 ядерные семьи) с АР типом наследования, возраст дебюта отмечен с 2 - 6 лет (у разных членов семьи) с изменения походки, случайных падений. В 6-8 лет отмечались затруднения подъема по лестнице, появилась слабость в ногах и деформация позвоночника. и прогрессированием заболевания в подростковом возрасте. Первые признаки заболевания характеризуются диффузной мышечной гипотонией с преимущественным поражением проксимальных групп мышц, контрактурами суставов и сколиозом. Характерной особенностью явилось ограничение разгибания в шейном и поясничном отделах позвоночника, при ЭНМГ обследовании выявляется первично-мышечный характер поражения, отмечается умеренное повышение активности КФК. У пациентов выявлена мутация Glu20ter в гомозиготном состоянии в гене *PLEC1* в локусе 8q24.3. Распространенность заболевания в Цумадинском районе составила 1:4000 (20.84±9.32) [Ахмедова П.Г. и др., 2014]. Среди аварцев республики ПК ПМД 2Q заболевание встретилось с частотой встречаемости 1:169482 (0.59±0.26).

Проведено сравнение значений суммарных значений распространенности ПК ПМД (рис. 32) в Дагестане с данными в ранее обследованных популяциях РФ.

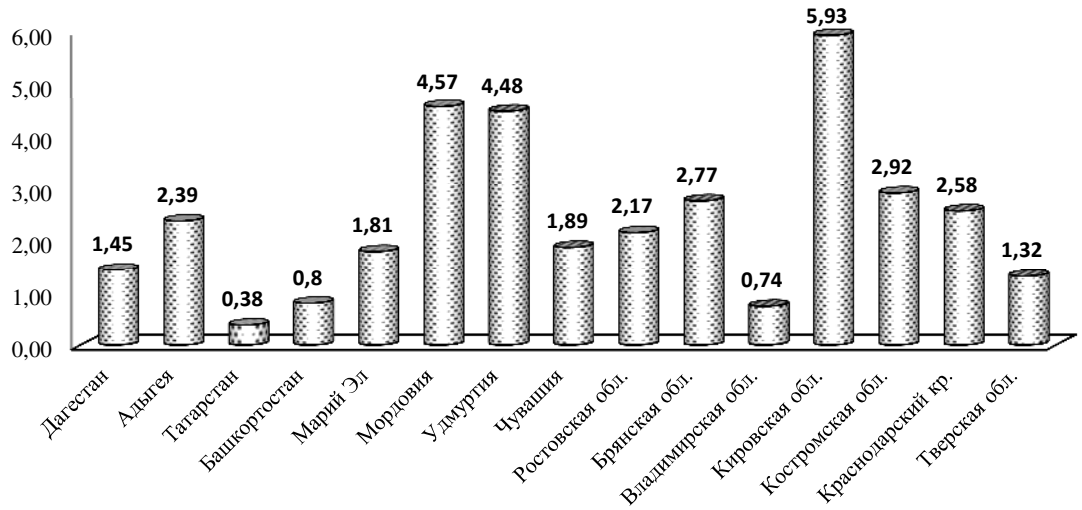


Рис. 32. Суммарная распространенность различных форм АР ПК ПМД (на 100000) в обследованных регионах РФ.

Как следует из рис. 32 распространенность ПК ПМД в Дагестане статистически достоверно не отличается от большинства популяций России и статистически достоверно ниже, чем в Мордовии, Удмуртии и Кировской области [Перепелов А.В., 1997; Дадали Е.Л., 1999; Барышникова Н.В., 2002; Проскокова Т.Н., 2007; Хидиятова И.М., 2008; Зинченко Р.А. и др., 2012; Ветрова Н.В., 2012].

Таким образом, на основании данных проведенного генетико-эпидемиологического анализа показана распространенность основных наследственных нервно-мышечных заболеваний на всей территории республики, отдельно по субпопуляциям и в этнических группах. Выявлено накопление отдельных заболеваний в рамках конкретных этногрупп и по отдельным субпопуляциям. Показано, что для всех заболеваний характерен клинический полиморфизм, что согласуется с литературными данными.

3.4. Разработка основ автоматизированного нейрорегистра в Республике Дагестан

Нейрорегистр Республики Дагестан для наследственных нервно-мышечных заболеваний разработан на основе платформы xGen IDS 1.0 для диагностических программ в области медицинской генетики. Единое ядро платформы обеспечивает взаимодействие и интеграцию данного регистра как с ранее разработанными диагностическими программами, такими как Нейроген 1.0, так и с более новыми решениями, подобными xGenCloud для многофакторных заболеваний. Образуемое данными решениями информационное пространство охватывает широкий спектр нервно-мышечных заболеваний от редких моногенных форм, до широко распространенных многофакторных болезней.

Важной методологической предпосылкой успеха регистра для наследственных нервно-мышечных заболеваний является общая терминология, используемая в описании болезни и исходов, и единая технология, объединяющая всех участников регистра в единый коллектив по созданию централизованного банка данных.

Электронный тезаурус это инструмент информатики, облегчающий обмен данными благодаря объединению различных словарей и терминологий. Наилучшим примером данного инструмента является разработанная Национальной медицинской библиотекой США система UMLS (Unified Medical Language System)

– система универсального медицинского языка. Metathesaurus UMLS объединяет более 3 млн. терминов, представляющих 1 млн. концептов, созданных, как минимум из 100 первичных словарей. Он подробно описывает существующую взаимосвязь терминов и концепций, позволяет создать ссылки на термины, отсутствующие в первичных словарях. Полученный успех UMLS Мета-тезауруса, при попытке заказа и получения результатов диагностических исследований, позволяет открыть путь для последующих разработок в данном направлении, а UMLS Мета-тезауруса демонстрирует возможность координировать и объединять разные источники информации.

При разработке регистра для нервно-мышечных заболеваний первым этапом преобразования различных словарей с UMLS в общепринятый, доступный нервно-мышечный тезаурус стала интеграция различных словарей с UMLS. Это возможно благодаря тому, что термины и концепции UMLS непосредственно связаны с медицинским предметным рубрикатором (MESH –Medical Subject Headings), используемым для индексации в базе данных MEDLINE биомедицинской литературы (в режиме он-лайн на сайте PubMed).

Предметные рубрики могут быть полезными по следующим причинам: они позволяют единообразные рубрики, объединяющие все возможные синонимы. Другим преимуществом является иерархическая (древесная) структура словаря. Пример: рубрика «Растройства чувствительности» включает несколько более мелких понятий, таких как «Гипостезия» и «Утрата болевой чувствительности» – и входит в более крупную рубрику «Нервная система». В поиск любого последующего термина будут автоматически включаться все нижеследующие рубрики.

Для возможности стандартизации данных в медицинской отрасли используют общий, единый язык не только для врачей неврологов и генетиков, но и для всей медицинской отрасли. Использование возможностей тезауруса помогает соотнести клиническую терминологию регистра с принятой международной терминологией, что является необходимым и важным этапом стандартизации данных. Для возможности совместимости различных информационных систем, прежде всего, необходима совместимость данных, что важно для повышения признания регистра для наследственных нервно-мышечных заболеваний.

Возможности унификации внутренних (локальных) терминов с тезаурусом обеспечивает не только правильное использование терминов, но и обязательный доступ к другим базам данных, таких как SNOMED, UMLS, MESH и PubMed. Это необходимый этап в обеспечении поддержки клинических процессов.

Справочники-классификаторы фенотипа пациента, семейного анамнеза, принимаемых фармакологических препаратов, факторов внешней среды, влияющих на пробанда и членов его семьи, позволяют максимально подробно описать клинику пациента в формализованном виде для дальнейшего интеллектуального анализа накопленных данных. Это позволяет постоянно совершенствовать диагностику, лечение и профилактику пациентов с нервно-мышечной патологией. В основе регистра лежит электронная карта пациента, включающая ряд параметров, позволяющий максимально подробно описать фенотип пациента и членов его семьи.

Нейрорегистр для наследственных нервно-мышечных заболеваний выполняет следующие основные функции:

- формирование базы данных по пациентам с ННМЗ и их родственникам;
- формирование группы риска путем генеалогического анализа, подлежащих медико-генетическому консультированию, обследованию, молекулярно-генетической диагностике, наблюдению и лечению; ведение, управление и контроль диспансерного наблюдения за пациентами и их семьями;
- анализ возникновения новых случаев заболевания;
- поддержка процесса принятия прогностических решений о риске проявления и тяжести наследственного заболевания в семье при медико-генетическом консультировании;
- сочетание функции учебника и информационного поиска является оптимальным видом помощи врачу при постановке диагноза ННМЗ;
- мониторинг ННМЗ в республике;
- группировка данных в виде сводных таблиц, создание геограмм по различным критериям для анализа ситуации и ее динамики в области ННМЗ на территории Республики Дагестан;

- получение статистических данных о частоте и структуре заболеваемости и оценка распространенности ННМЗ в целом по Республике Дагестан, а также в различных городах и районах республики.

Структура данных пациента представлена на рисунке 33.

```
- <ROOT>
    <FILEVERSION>3.0</FILEVERSION>
  - <Patients>
    - <Patient
      PatientUID=""
      PatientUserUID=""
      DistrictUID=""
      DisctrictName=""
      FamilyName=""
      SurName=""
      FirstName=""
      ConclDay=""
      ConclYear=""
      BirthMonth=""
      BirthError=""
      BirthErrorCount=""""
      Gender=""
      Address=""
      Telephon=""
      FamilyTelephon=""
      RegisterDay=""
      RegisterYear=""
      MotherBirthPlace=""
      FatherBirthPlace=""
      MKBCode=""
      DiseaseOnset=""
      DiseaseName=""
      DeathCause=""
      WhereInvestigation=""
      WhereTreatment=""
      TherapyEffect=""
      DiseaseWeight=""
      AccompanyingPathology=""
      ClinicalSymptoms=""
      FamilyAnamnesis=""
      ParentsMarriage=""
      Hereditary=""
      InheritedType=""
      DeathAge=""
      PatientsCountInTree=""""
      MalePatientsCountInTree=""
      ProbandChildsCount=""
      ENMG=""
      BloodBiochemistry=""
      MotherMaidenName=""
      RelativeAddress=""
      Nationality=""
      ClinicalTemp=""
      Molecular=""
      Fundus=""
      RegisterMonth=""
      KTandMRT=""
      BirthYear=""
      BirthPlace=""
      FullAge=""
      ConclMonth=""
      BirthDay=""
      Biochemical="">
        <Signs/>
          <Sign SignName="Затруднена ходьба на пятках"
                SignUID="2012.5.27.30" ParentSignUID="" Comments=""/>
          <Sign SignName="Слабость мимической мускулатуры"
                SignUID="2012.5.27.25" ParentSignUID="" Comments=""/>
          <Sign SignName="Крыловидные лопатки"
                SignUID="2012.5.27.27" ParentSignUID="" Comments=""/>
          <Sign SignName="гипотрофия мышц плечевого пояса"
                SignUID="2012.5.27.26" ParentSignUID="" Comments=""/>
          <Sign SignName="Слабость мышц плечевого пояса"
                SignUID="2012.5.27.24" ParentSignUID="" Comments=""/>
        </Signs>
        <Documents/>
      </Patient>
```

Рис. 33. Структура данных пациента.

Функционал регистра обеспечивает следующие возможности:

1. Формирование списка пациентов ННМЗ в Республике Дагестан.

2. Ведение электронной карты и автоматизация ведения медицинской документации больных с наследственным нервно-мышечным заболеванием.

3. Сочетание функции учебника и информационного поиска является наилучшим видом помощи клиницисту при постановке диагноза ННМЗ и является подспорьем в разработке способов профилактики возникновения повторных случаев заболевания в отягощенных семьях.

4. Оценка динамики состояния, как отдельного пациента и его родственников, так и группы пациентов по определенным выбранным параметрам.

5. Определение и формирование круга лиц из группы риска (на основании генеалогического анализа), подлежащих проведению медико-генетического консультирования, клиническому и лабораторному обследованию, молекулярно-генетической диагностике, наблюдению и лечению; ведение, управление и контроль диспансерного наблюдения за больными и их семьями;

6. Формирование сводных таблиц по определенным параметрам; группировка данных по различным критериям для анализа динамики заболеваемости, груза и разнообразия.

7. Введение, редактирование и хранение информации о пациенте; анализ возникновения новых случаев заболевания в семье. Мониторинг ННМЗ в Республике Дагестан.

8. Функционал регистра позволяет проводить анализ эпидемиологических исследований в Республике Дагестан, ретроспективный и проспективный анализ состояния пациентов, получение статистических данных о распространенности заболеваний, заболеваемости в целом по РД и в различных городах и районах республики; и структуре заболеваемости и оценка распространенности ННМЗ в Республике Дагестан.

Чтобы регистр мог стать помощником обновления неврологической помощи в масштабе республики, нами были реализованы определенные инструменты для построения прогноза и анализа данных. Например, для возможности сравнения своих показателей по ННМЗ в районной больнице со

средними данными по РФ. Можно в режиме реального времени выполнять запрос, врачам для выбора оптимального вида лечения.

Программа включает функции для минимального статистического анализа, формирования сводных таблиц и ассоциативных правил типа "ЕСЛИ ПАРАМЕТР1 = ИСТИНА И ПАРАМЕТР2 = ЛОЖЬ ТО ....", диаграмм, а также геногеографических графиков "геограмм" для популяционного анализа.

Программа имеет отдельный регистр пользователей-операторов с указанием их области работы с функционалом системы и защищена паролями доступа.

Интерфейс регистра реализован на интуитивно понятном уровне и не требует специальных навыков владения компьютером, что позволяет работать с программой даже начинающему пользователю. Каждый элемент интерфейса содержит контекстные подсказки для удобства пользователя.

Интерфейс регистра включает несколько основных форм: главная форма, карточка пациента, мастер отчета для формирования диаграмм, геограмм, сводных таблиц и набора ассоциативных правил, поиск пациента

Программное обеспечение регистра предоставляет возможность работы в текстовом и графическом режимах.

Для возможности стандартизации и систематизации вводимых в регистр данных необходима разработка электронной медицинской документации, с помощью которой возможно хранение и быстрейшая обработка полученной информации.

Функционал электронной карты пациента обеспечивает ввод, корректировку и просмотр медицинской карты с возможностью сочетания формализованной информации с дополняющими записями в свободной форме.

Карта проста и удобна в заполнении врачом- генетиком невропатологом на основе информации, полученной непосредственно от пациента/ов, его родственников и данных медицинской документации и обследования. При работе с электронной картой пациента осуществляется заполнение существующих полей из разных разделов или выбор одного или нескольких из предложенных вариантов ответа.

Карточка пациента включает несколько разделов: общая информация, общая информация о заболевании, клинический анамнез, симптомы, молекулярно-

генетические исследования, ЭНМГ, биохимия, КТ, МРТ, данные глазного дна и дополнительный раздел документа.

Раздел "Общая информация" (рис. 34) включает следующие поля: район проживания (выбирается из справочника), дата приема в формате ДЕНЬ/МЕСЯЦ/ГОД, дата рождения, ошибка даты рождения с выбором диапазона (неделя, месяц, квартал, полгода, год) и величины, национальность с выбором из справочника, фамилия, имя, отчество, девичья фамилия матери, дата регистрации в реестре, адрес пациента, адрес родственника пациента, телефон пациента, телефон родственника пациента, место рождения пациента, место рождения отца, место рождения матери, идентификатор пациента.

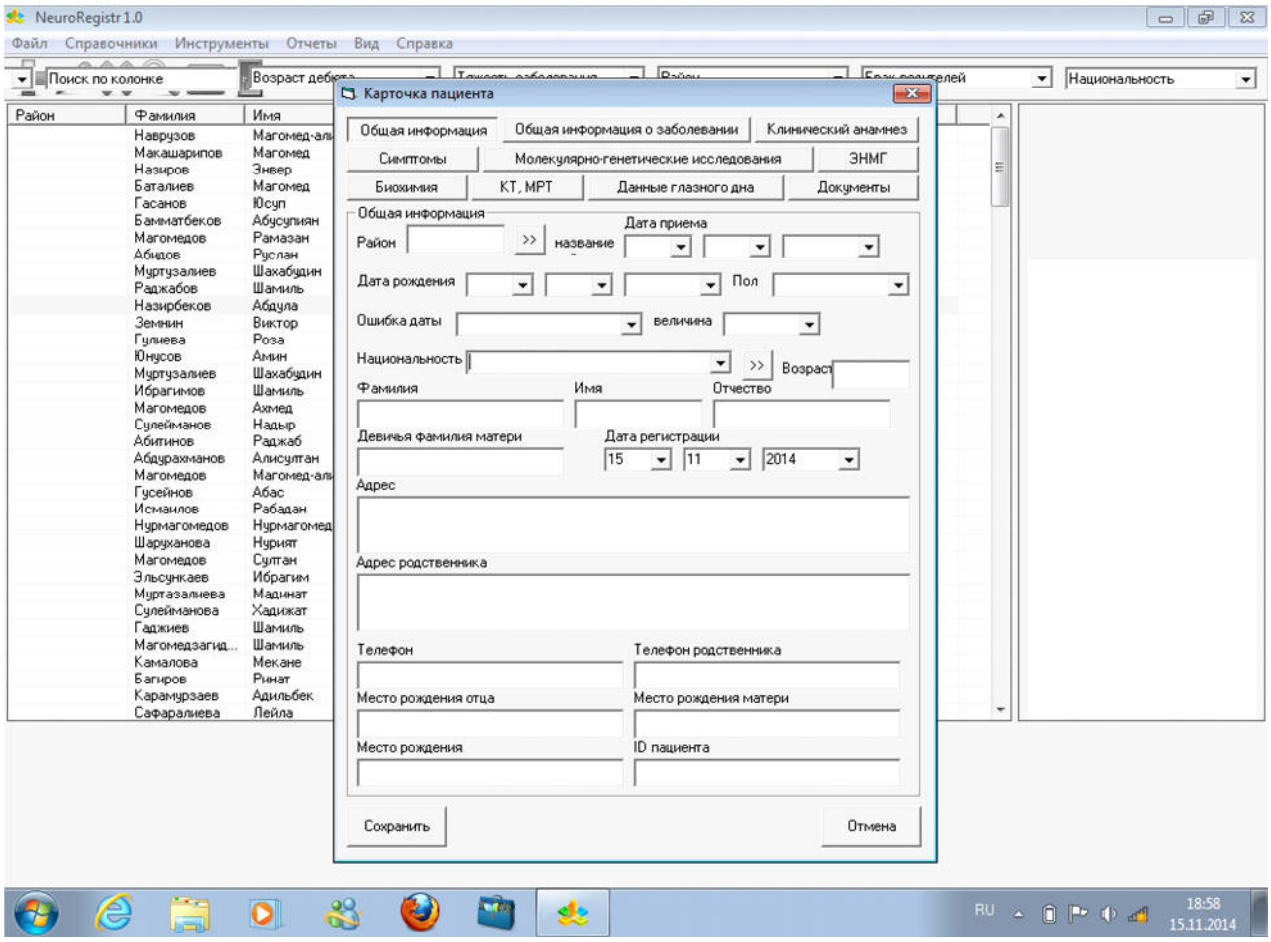


Рис. 34. Интерфейс раздела "Общая информация".

Раздел "Общая информация о заболевании" (рис. 35) содержит максимальную информацию о самом заболевании и включает следующие поля: клинический диагноз по МКБ, клинический диагноз (нозологическая форма), возраст дебюта, возраст смерти, причина смерти, место проведения обследования, место проведения лечения, эффект от проводимой терапии, темп клинического

течения, тяжесть заболевания, тип брака родителей, наследственность, тип наследования заболевания, количество больных в родословной, количество больных мужчин, количество больных женщин, количество детей у пробанда.

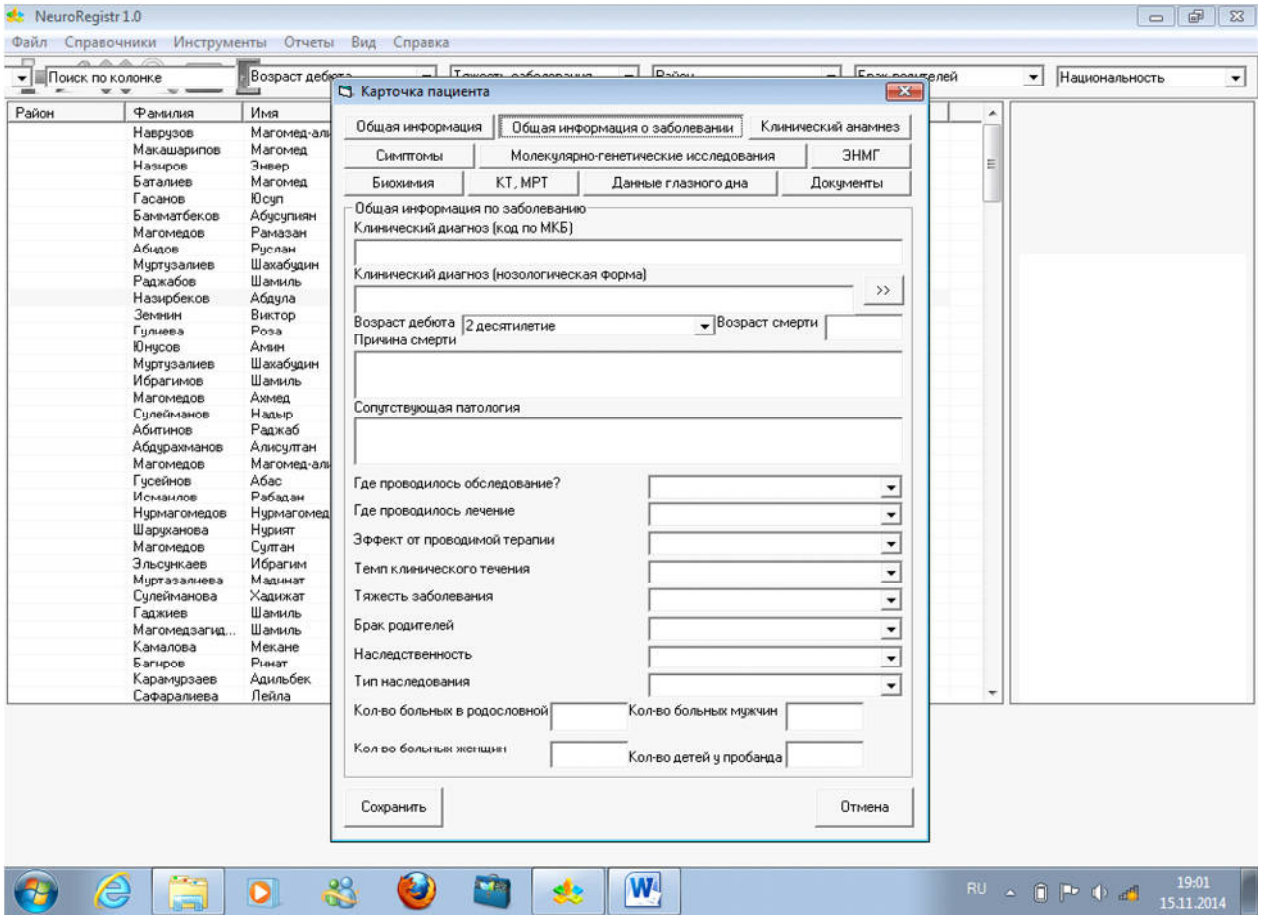


Рис. 35. Интерфейс раздела "Общая информация о заболевании".

Раздел "клинический семейный анамнез" (рис. 36) позволяет в свободной форме описать особенности протекания заболевания в семье пробанда.

В разделе "Клинический семейный анамнез" приводятся сведения об истории заболевания, перенесенных пациентом болезней других органов и систем, а также о наличии или отсутствии семейного анамнеза. Указываются количество браков, наличие брака в настоящее время, количество, имена и возраст детей, характеристики брака (наличие кровного родства, межэтнический брак, эндогамный). Особое внимание уделяется социальному и трудовому анамнезу: данные об образовании, профессиях, смене работы, трудоспособности на момент осмотра, о прохождении МСЭ. При наличии инвалидности указывается группа.

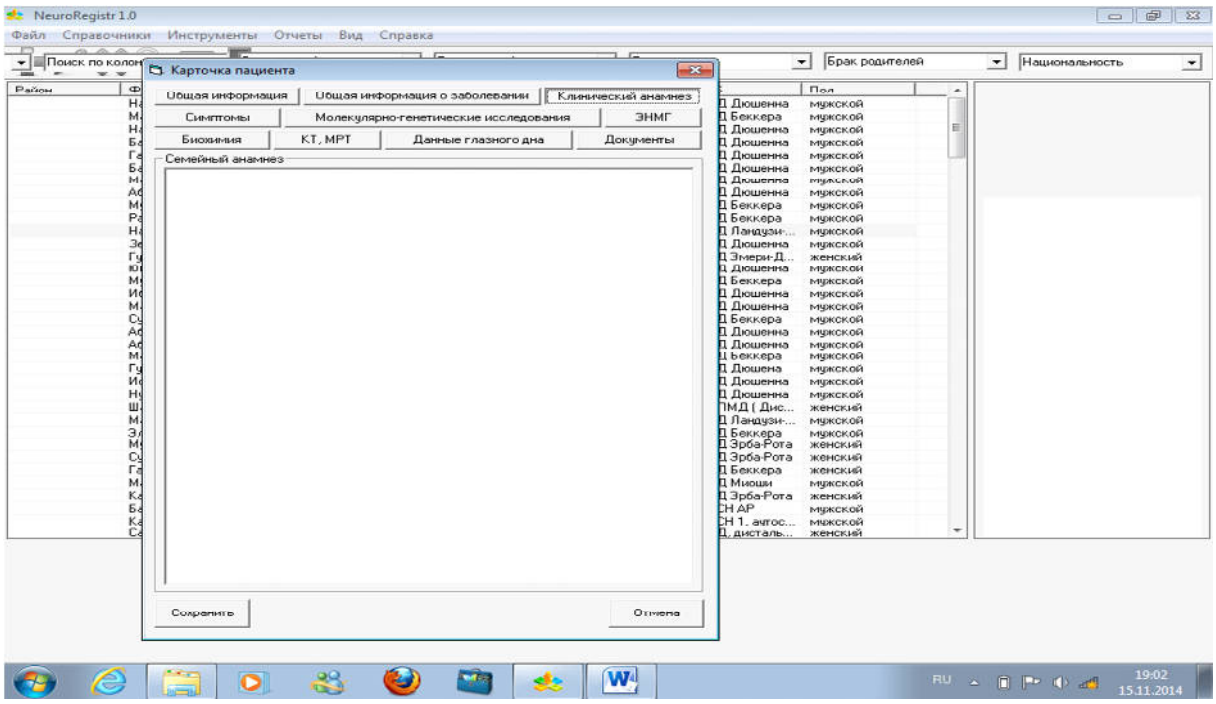


Рис. 36. Интерфейс раздела " Клинический семейный анамнез ".

Раздел "Симптомы" (рис. 37) позволяет сформировать описание клиники пробанда в виде набора формализованных признаков из справочника регистра (Приложение 3-Карта-Анкета).

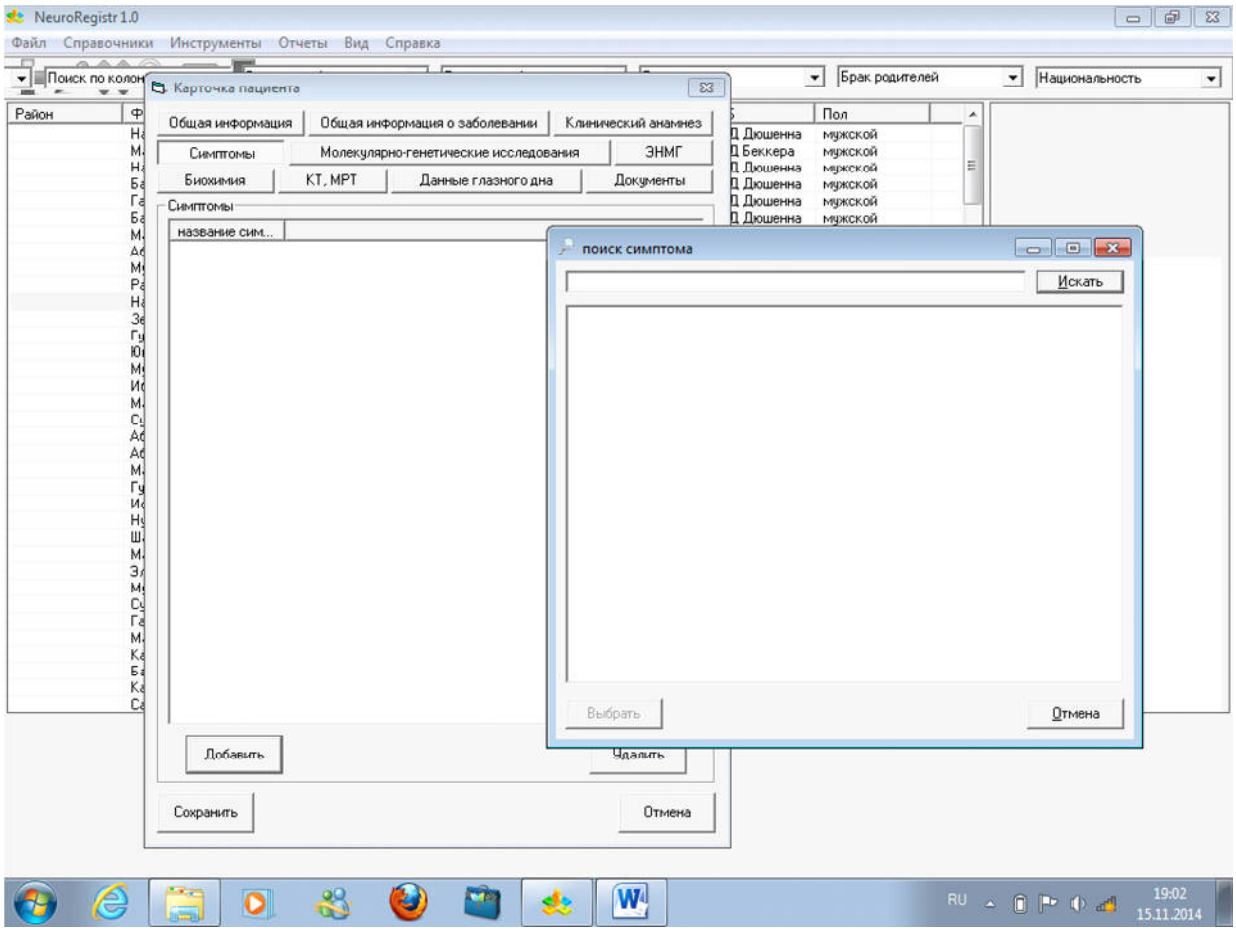


Рис. 37. Интерфейс раздела " Симптомы".

В разделе "Дифференциальная диагностика" (рис.38) на основании введенных симптомов ННМЗ осуществляется дифференциальная диагностика. Реализация регистра на платформе xGen IDS позволила интегрировать справочники ИПДС "Нейроген" с электронной картой пациента Нейрорегистра и предоставить не только возможность формального унифицированного описания клиники у пациентов с наследственными нервно-мышечными заболеваниями, но и обеспечить дифференциальную диагностику наследственного нервно-мышечного заболевания при постановке диагноза. Доработка и включение ранее используемых каталогов признаков в Нейрорегистр обеспечили максимально подробное описание фенотипа пациента. Совокупное число терминов, используемых для описания фенотипа, составляет более 10 000 единиц.

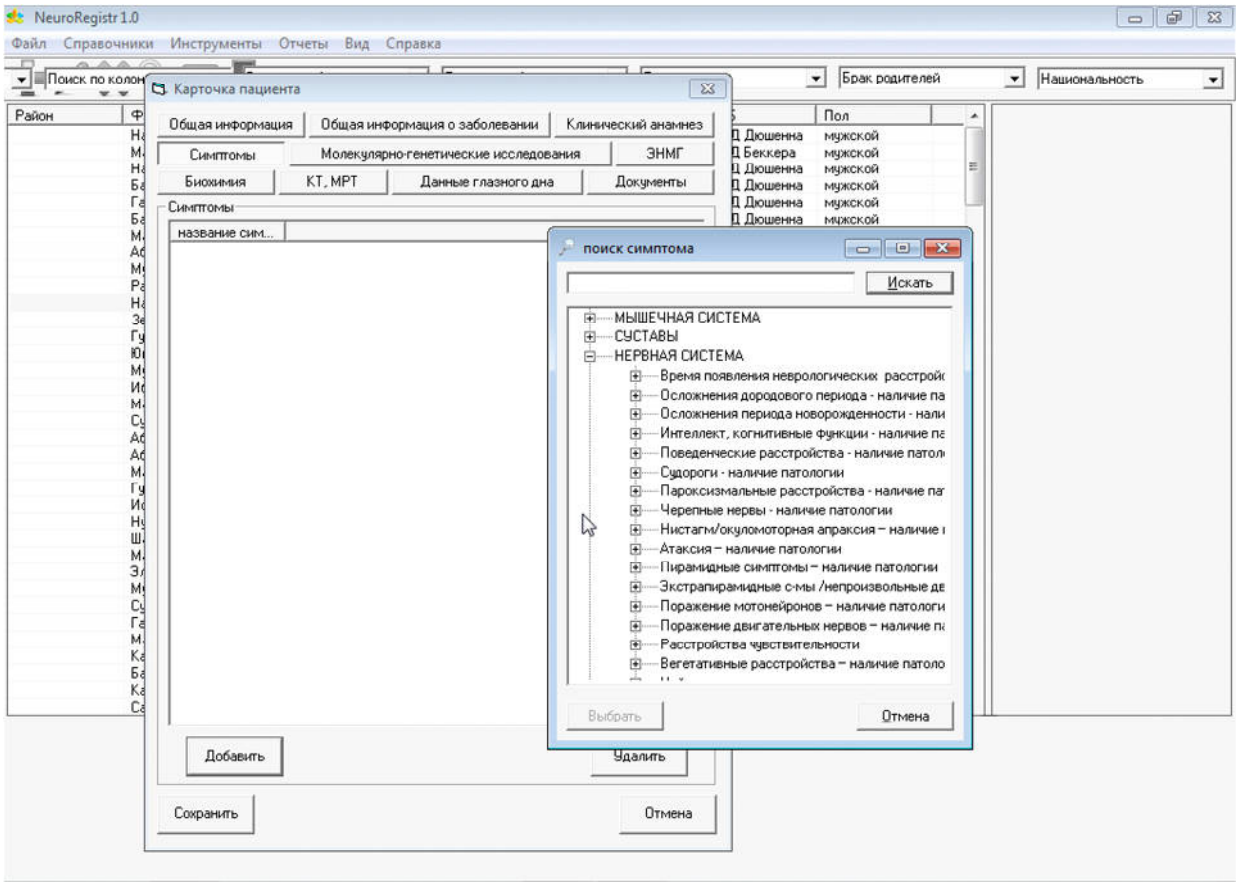


Рис. 38. Интерфейс раздела "Дифференциальная диагностика".

Остальные разделы, такие как «Молекулярно-генетические исследования» «ЭНМГ», «Биохимия», «КТ, МРТ», «Данные глазного дна» позволяют заполнять и анализировать данные лабораторно-инструментальных исследований.

Раздел «Документы» предназначен для описания дополнительной информации в свободной форме. Дополнительный раздел "Документы" в процессе разработки добавлен, т.к. оказался необходим для ввода информации о документах пробанда для однозначной его идентификации в реестре. Каждая запись о документе включает следующие параметры: тип документа, срок действия, серия и номер, кем выдан. В случае смены фамилии, имени или отчества оператору необходимо ввести новый документ для сохранения истории изменений в базе данных регистра.

В связи с тем, что на ошибки дублирования записей, неправильного указания возраста приходится до 10% всех ошибок при ведении регистра [Угаров И.В., 2003], мы предусмотрели отдельное поле ошибка даты рождения с возможность указания диапазона ошибки и величины (в основном для части пациентов престарелого возраста).

Главная форма регистра "Мастер сводной таблицы" включает в себя следующие функциональные области (рис. 39): список пациентов, данные по которым хранятся в системе, набор фильтров для сужения списка пациентов в окне программы по определенным параметрам, меню дополнительных функций, включающее обмен данными, создание резервных копий.

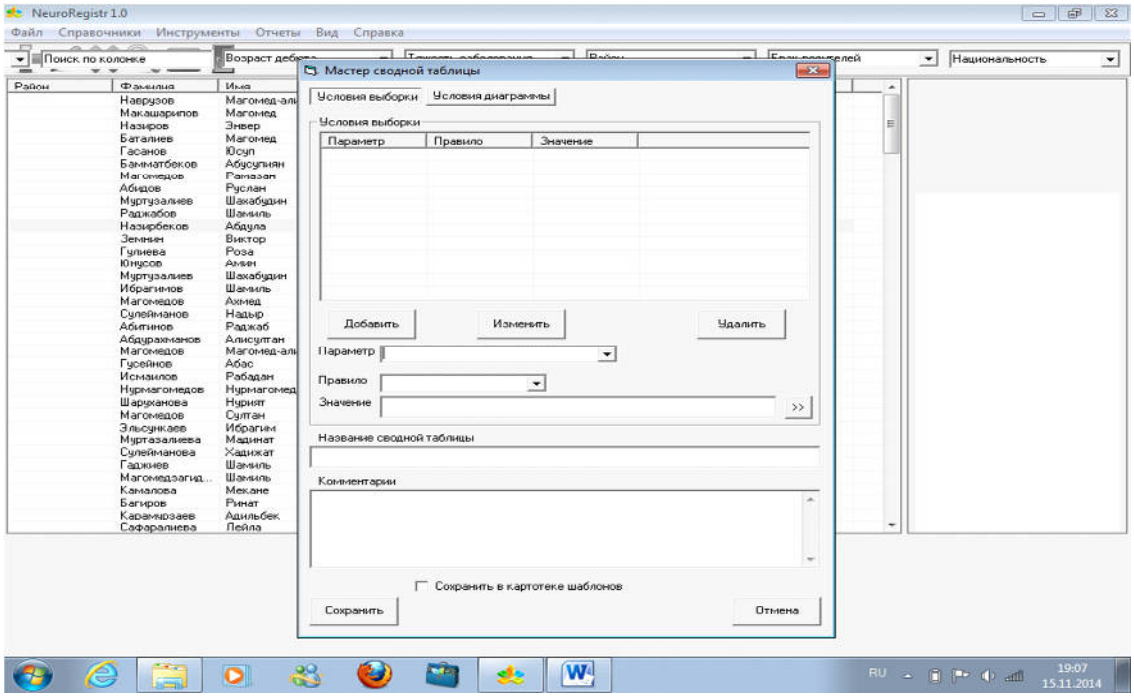


Рис. 39. Интерфейс раздела " Мастер сводной таблицы".

Мастер формирования выборки для сводной таблицы, диаграммы, геограммы или ассоциативных правил, позволяет указать параметры в качестве осей диаграммы, признаки для формирования выборки пациентов из всех данных регистра и возможность сохранить в качестве шаблона введенные условия для повторного использования. Пример сформированной геограммы, отражающей отягощенность ННМЗ представлен на рисунке 40 (а-г).

Для обеспечения взаимодействия между учреждениями здравоохранения, участвующими в наполнении регистра, предусмотрена функция обмена и синхронизации данных через файл специального формата.

Универсальные справочники регионов, структура электронной карты пациента, возможность ввода формализованных параметров пациента, развитая система отчетов и сводных таблиц позволяет использовать данное программное обеспечение для ведения регистра пациентов с ННМЗ на территории России.

Создание хорошо организованного регистра для нервно-мышечных заболеваний, содержащего репрезентативные и высоковалидные данные, позволит врачам легко обобщить результаты и при этом быть уверенным в высоком уровне достоверности. Когда все врачи-генетики и неврологи в рамках своей структурной схемы будут вносить собственную долю информации в общий банк данных, то постепенно могут обнаружиться определенные клинические взаимосвязи, редкие побочные эффекты. Возможно выявление особенностей методов лечения, и оценка отдаленных исходов лечения пациентов с ННМЗ поможет определить эффективные оптимальные виды лечения.

Разработанный автоматизированный генетический регистр «Нейрорегистр Дагестана» и внедрен в работу медико-генетической консультации, в ЦРБ районов Республики Дагестан, в Республиканскую клиническую больницу РД и кафедры «Нервных болезней, нейрохирургии с курсом медицинской генетики» Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Дагестанская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации и официально зарегистрирован 09 января 2013 г.

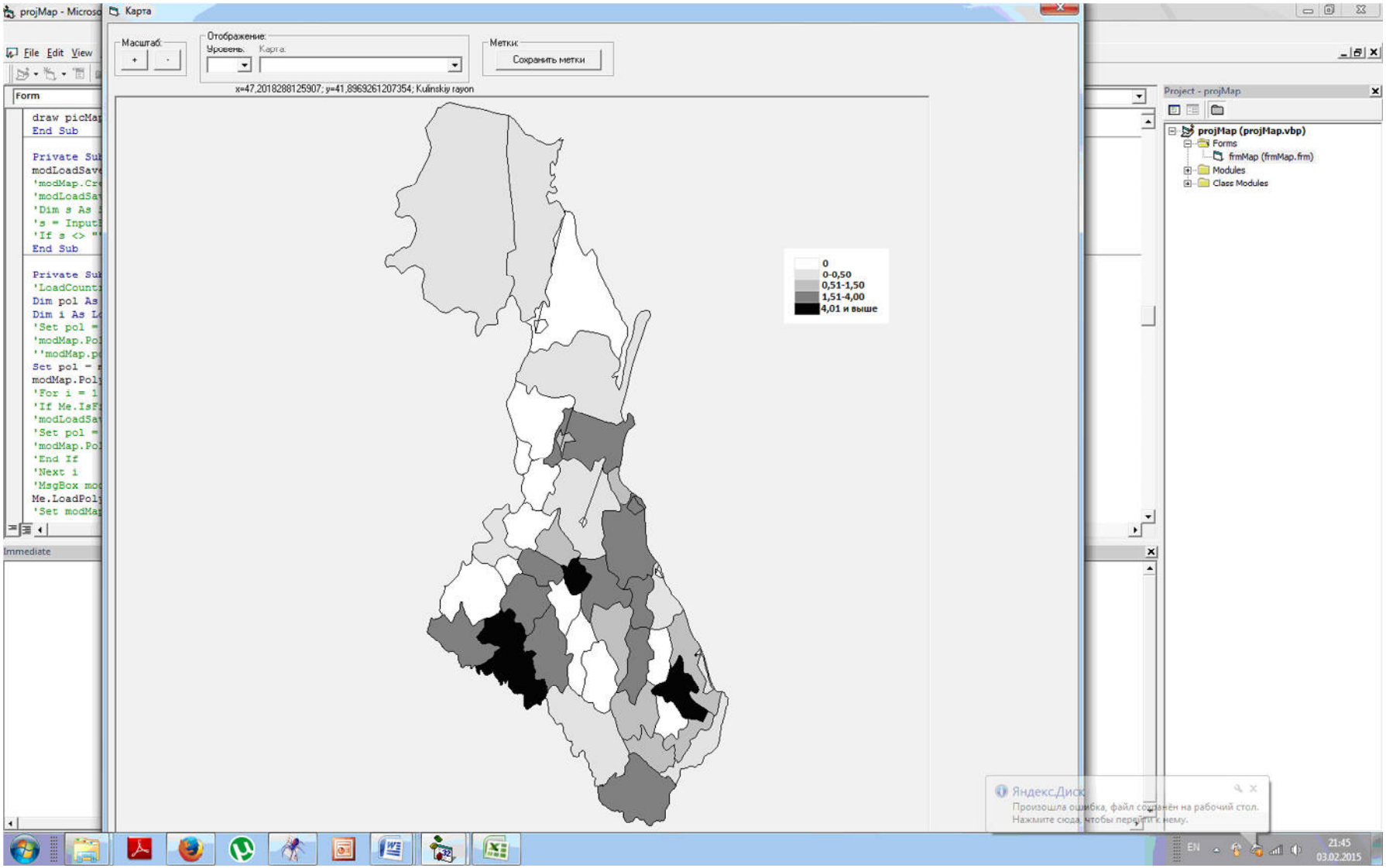


Рис. 40а. Карта-геограмма отягощенности (на 10000) населения АД (а) ННМЗ

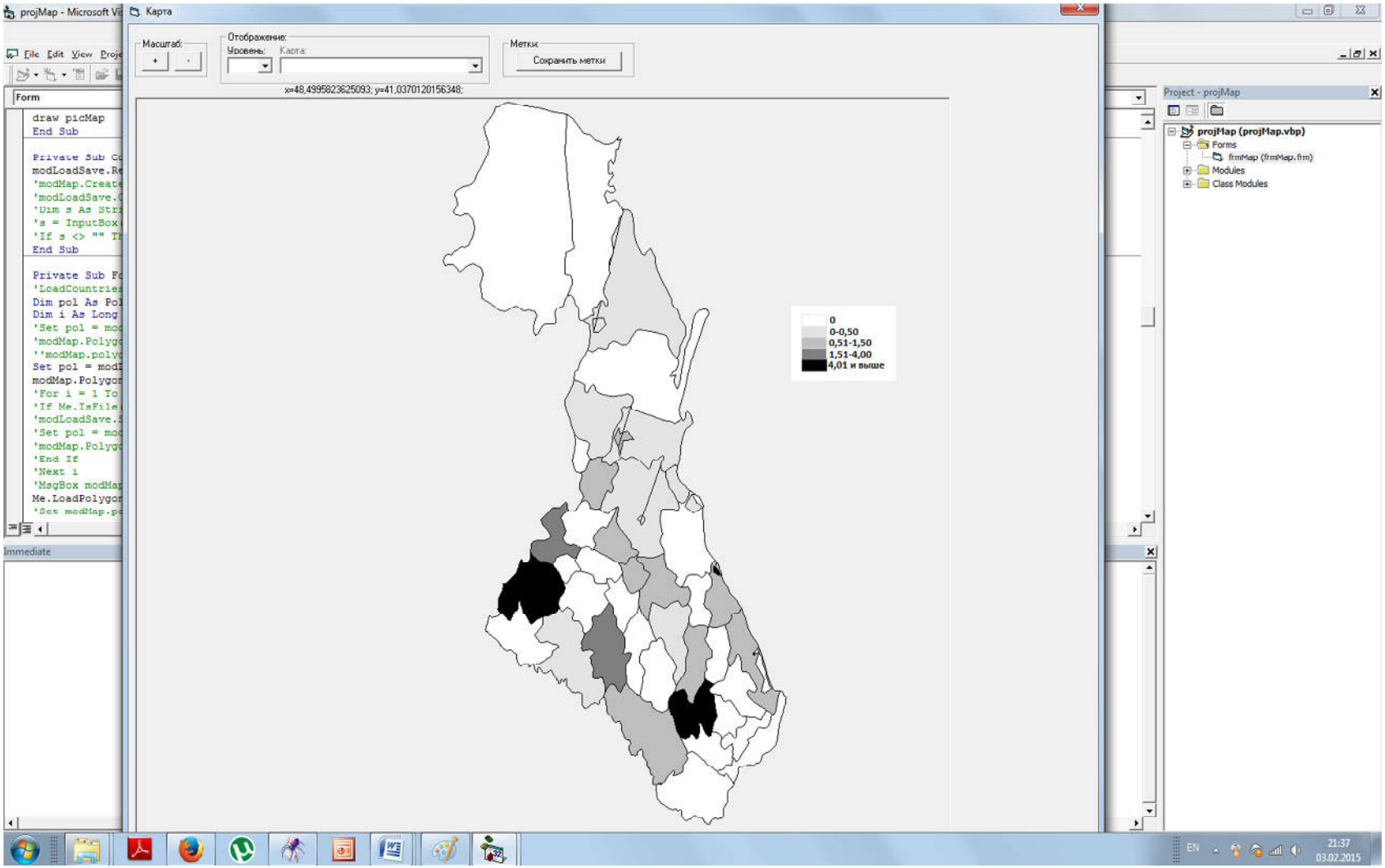


Рис. 40б. Карта-геограмма отягощенности (на 10000) населения АР (б) ННМЗ

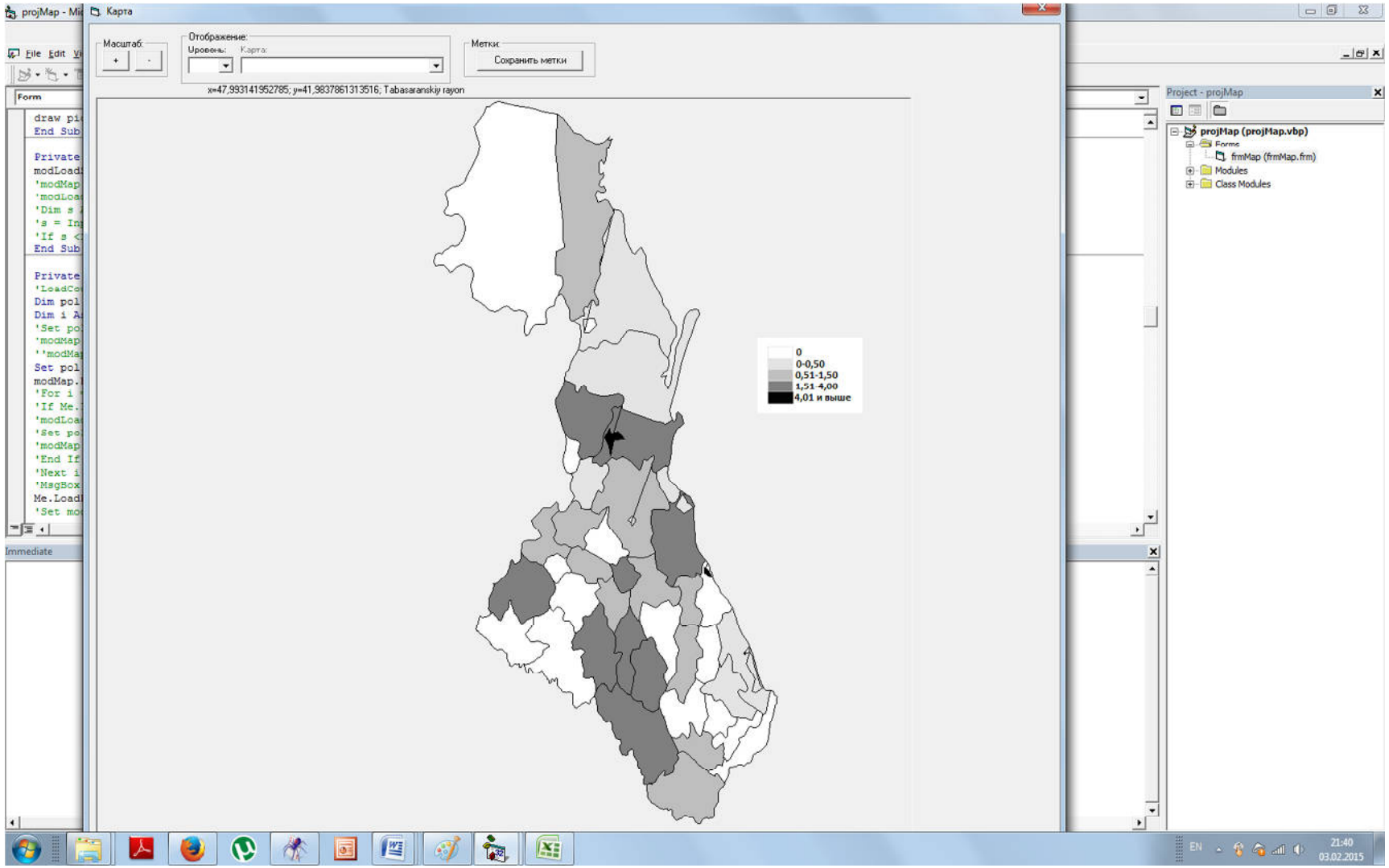


Рис. 40в. Карта-геограмма отягощенности (на 10000) населения Х-Р (в) ННМЗ

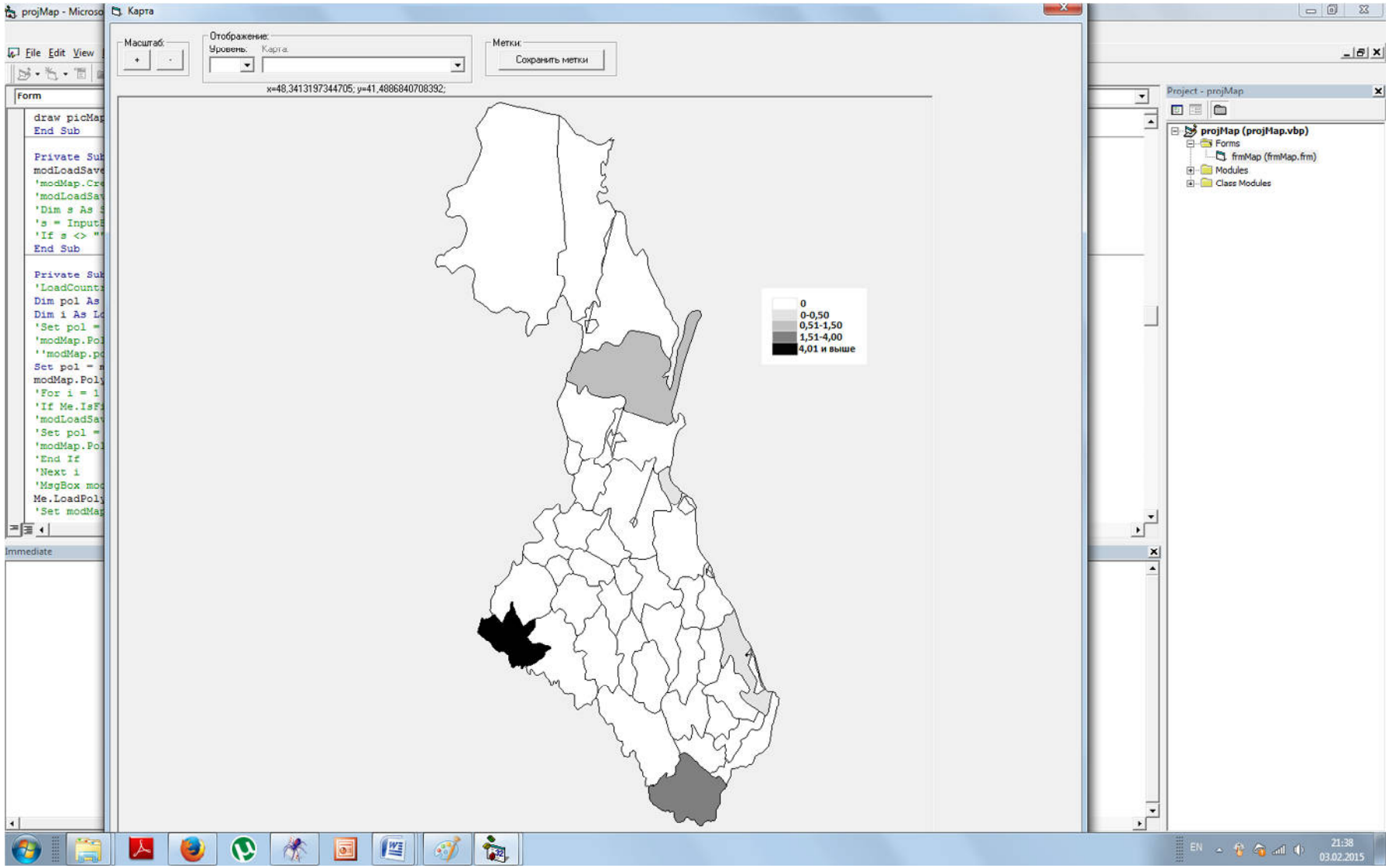


Рис. 40г. Карта-геограмма отягощенности (на 10000) населения Х-Д (г) ННМЗ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В процессе сбора информации о пациентах и формирования реестра больных с наследственными нервно-мышечными заболеваниями возникает необходимость в обеспечении хранения данных обследуемых и использовании этих материалов в повышении эффективности медико-генетического консультирования данной группы патологий. Одним из способов решения этих задач является разработка основ специализированных регистров, имеющих универсальную структуру и образующих совместно с другими компьютерными программами единое медико-генетическое информационное пространство. К настоящему времени во многих странах мира созданы тематические регистры по конкретным группам заболеваний: Финляндия, Франция, Венгрия, США, Канада, Шотландия и др. [http://www.phac-aspc.gc.ca/ccasn-rcsac/dss/bc-eng.php; http://www.findis.org/]. Тематические регистры создаются и в России [Кобринский Б.А., 1991; Назаренко Л.П., 1998; Сидорова В.П., 2003; Демикова Н.С., 2005; Амелина С.С., 2006; Козулина Е.А., 2006; Крупина Н.Б., 2006; Максимова Н.Р., 2009; Панкова Е.Е., 2009; Джемилева Л.У., 2011]. Функционирование регистров построено в основном на создании и применении компьютеризированных регистрационных программ, которые позволили унифицировать работу с регистрами и расширить возможности их практического применения [Emery A.E. et al., 1974; Collyer et al., 1987].

Наиболее интересными и продуктивными в практическом смысле представляют собой регистры, сочетающие в себе множество функций от диагностических возможностей, хранения и систематизации данных об отягощенных семьях различными формами наследственных нервно-мышечными заболеваний до более сложных математических манипуляций. Именно такого рода регистры позволяют в полном объеме совершенствовать оказание специализированной медико-генетической помощи и планировать не только лечебные мероприятия, но и разрабатывать профилактические программы.

Проведенные в период 1996-1999 гг. З.Р. Умахановой (2000) пилотные исследования в Республике Дагестан по изучению распространенности наследственных нервно-мышечных заболеваний, показали необходимость систематизированного обследования всего региона и создание научно-

обоснованной базы и разработки регистра наследственных нервно-мышечных заболеваний, позволяющего мониторировании больных семей.

Проведено широкомасштабное генетико-эпидемиологическое исследование населения на предмет выявления ННМЗ в РД. Были изучены основные эпидемиологические закономерности распространения ННМЗ. Поскольку каждый регион, каждый народ имеет свои географические, этнические и социальные особенности, которые влияют не только на условно нормальный генофонд населения, но и на патологическую часть генома, то для правильной организации региональной специализированной медико-генетической помощи, усовершенствования программ профилактики и их лечения, необходима информация о распространенности и особенностях проявления заболевания в каждом регионе [Зинченко Р.А., Гинтер Е.К., 2012].

Республика Дагестан является самым многонациональным регионом РФ, характеризуется уникальными демографическими и генетическими параметрами. В регистр вошли данные об обследовании населения 10 городов (1 276 278 человек) и 41 района (1 633 971), суммарной численностью 2 898 249 человек [Итоги переписи, 2010, http://www.donland.ru].

После проведения дифференциальной диагностики и сегрегационного анализа в общей совокупности в реестр ННМЗ вошло на конец 2014 года 531 больной из 332 ядерных семей (234 родословных): 312 больных из 175 семей с АД типом наследования, 107 больных из 69 семей с АР, и 100 больных из 84 семей с Х-сц. патологией. В рассматриваемой выборке преобладало мужское население (63,28%). Анализ отягощенности населения наследственными нервно-мышечными заболеваниями показал, что структура груза ННМЗ характеризуется более высокими значениями АД патологии, по сравнению с АР и Х-Р и Х-Д. Причем данная тенденция сохраняется как в городских, так и в сельских субпопуляциях. Суммарная частота встречаемости наследственных нервно-мышечных заболеваний в Республике Дагестан составила 1:5459 человек (1.83±0.08/10000), что сопоставимо с результатами, полученными в ранее обследованных популяциях РФ.

Подсчитаны средневзвешенные значения отягощенности всеми типами наследственной патологии раздельно для городского и сельского населения. Груз АД, АР и Х-Р и Х-Д наследственными нервно-мышечными заболеваниями в

сельском населении составил 1.47±0.09, 0.49±0.05, 0.84±0.10 и 0.11±0.04, соответственно (на 10000 человек). В городах показатели груза статистически значимо оказались ниже для всех типов ННМЗ: 0.57±0.07, 0.21±0.04, 0.49±0.09 и 0.05±0.03, соответственно.

Проведен анализ отягощенности населения основных этнических групп РД (аварцы, даргинцы, кумыки, лезгины, лакцы, русские, табасаранцы, ногайцы, агулы, рутульцы) АД, АР и Х-Р и Х-Д наследственными нервно-мышечными заболеваниями показал более высокие показатели груза у табасаранцев (7.77±1.14/10000; 1:1288) и рутульцев (3.63±1.48/10000; 1:2753). Причем увеличение груза ННМЗ у табасаранцев произошло за счет АД патологии, а у рутульцев за счет АР и Х-Р патологий.

Для возможности объяснения различий в показателях отягощенности АД и АР ННМЗ между основными этническими группами РД была изучена связь генетической структуры населения (на основании генеалогического инбридинга, полученного из работ Булаевой К.Б. с соавт. в 2004 г) и значений отягощенности АД и АР ННМЗ у разных этносов (аварцы, кумыки, даргинцы, лезгины, лакцы, городские дагестанцы) Республики Дагестан. Полученные положительные и значимые коэффициенты корреляции как для АД патологии (rАД=0,69±0,36), так и для АР болезней (rАД=0,85±0,26) подтвердили факт того, что формирование отягощенности АД и АР ННМЗ находится в линейной зависимости от значений инбридинга в этих этносах.

Определено разнообразие наследственных нервно-мышечных заболеваний, которое представлено 23 нозологическими формами: спинальная мышечная атрофия (СМА) I-III тип; НМСН: НМСН1 (АД, АР, ХР и ХД) и НМСН2 тип (АД, АР, Х-сц), миотония Томсена; миотоническая дистрофия, ПМД Дюшенна/Беккера, ПМД Эмери-Дрейфуса (АД, АР, Х-сц.), ПМД Ландузи-Дежерина, ПМД ПК (типы: 2А, 2В, 2Q), ПМД дистальная тип Миоши, ПМД окулофарингеальная. Практически все выявленные заболевания встречаются в других популяциях России примерно с равными значениями распространенности. Однако, выявлены и определенные различия, показавшие наличие статистически значимых очагов локального накопления в различных районах и этнических группах.

Анализ эпидемиологических и клинико-генетических характеристик ННМЗ в разных популяциях РД показал наличие статистически достоверного накопления СМА в Агульском районе (встречаемость заболевания в районе составила 1:2672); НМСН в Гергебильском районе (распространенность в районе 1:1443) и в г. Кизилюрт (1:3688); ПМД Ландузи-Дежерина в Тляратинском (1:1491), Докузпаринском (1:2576), Табасаранском (1:1147) районах; миотонической дистрофии в Сергокалинском районе – 1:4600; ПМД ЭД в Ахтынском (1:2694) и Докузпаринском районах (1:3865); ПК ПМД тип 2А в Чародинском (1:2938) и Цумадинском (1:2666) районах; ПК ПМД тип 2В и тип Миоши в Ботлихском (1:6145), ПК ПМД тип 2Q в Цумадинском (1:4000).

При анализе равномерности территориального распространения отдельных нозологических форм по этническим группам также определен ряд особенностей. Статистически достоверное накопление СМА определено для агулов и рутульцев (1:7014 и 1:8259). У даргинцев выявлены очаги локальной аккумуляции миотонии Томсена (распространенность 1:44149) и миотонической дистрофии (1:29433). С ПМД Дюшенна/Беккера показаны высокие частоты встречаемости у кумыков (1:6977) и рутульцев (1:4129), с ПМД Эмери-Дрейфуса у лезгин (1:21804). Особе высокие частоты встречаемости зарегистрированы с ПМД Ландузи-Дежерина у табасаранцев (1:1316) при средней распространенности по Республике заболевания 1:18824. Причем частота встречаемости заболевания в РД намного выше, чем в других регионах РФ [Перепелов А.В., 1997; Дадали Е.Л., 1999; Барышникова Н.В., 2002; Проскокова Т.Н., 2007; Хидиятова И.М., 2008; Зинченко Р.А. и др., 2012; Ветрова Н.В., 2012]. ПК ПМД у аварцев (1:19707) при средней распространенности заболевания в Республике 1:46756.

Анализ данных «Нейрорегистра Дагестана» показал, что 1/5 часть больных (99 человек) провели подтверждающую ДНК-диагностику. В 88% случаях диагноз подтвержден, и семьи могут воспользоваться полученными результатами при планировании дальнейшего деторождения в семьях. ДНК-диагностика проведена 12 больным из 4 семей с СМА. Проведен поиск делеции 7-8 экзонов гена *SMN*. В результате исследования диагноз СМА подтвержден, зарегистрирована делеция 7-8 экзонов гена *SMN* в гомозиготном состоянии. У 7 пациентов с НМСН 1 типа обнаружена дупликация гена *PMP* 22. У 9 пациентов из трех семей с НМСН Х-Д

типа наследования выявлена мутация Arg 22 Gln в конексине 32. Подтверждающая ДНК-диагностика проведена в 34 семьях с ПМДД/Б. Выявлены делеции в гене дистрофина (*DMD*) 3-4, 32-34, 45 экзонов. В отягощенных семьях также выявлены носительницы мутантного гена данной заболевания, 2 из которых воспользовались результатами молекулярно-генетического анализа для пренатальной диагностики. У 7 пациентов с миотонической дистрофией проведена ДНК-диагностика *DNPK*, у всех пациентов выявлено увеличенное число копий CTG-повтора в 3-нетранслируемой области гена миотонинпротеинкиназы, ответственного за развитие миотонической дистрофии. При проведении молекулярно-генетического исследования у 3 пациентов с Х-Р ПМДЭД в гене *EMD* и у 2-х больных с АД ПМДЭД в гене *LNMA* мутационных изменений не обнаружено. Молекулярно-генетический анализ гена *KAPN3* у 6 пациентов с ПК ПМД тип 2А не выявил мутаций. У 14 пациентов и с ПК ПМД 2В типа и с ПК ПМД типа Миоши выявлена мутация p. Val67Asp в гене *DYSF* (локус 2p13). У 5 пациентов с ПК ПМД 2Q выявлена мутация Glu20ter в гомозиготном состоянии в гене *PLEC1*в локусе 8q24.3.

В настоящем исследовании была разработана основа и введен в практику автоматизированный «Нейрорегистр Дагестана», выполняющий множество необходимых для анализа и мониторинга семей функций. В основу регистра вошла разработанная унифицированная карта-анкета, представляющая собой (Приложение 3) перечень необходимых факторов для анализа – от паспортных данных и семейного анамнеза до подробного клинического описания неврологического статуса больных. «Нейрорегистр Дагестана» обладает функциональными возможностями учебника. Дифференциальная диагностика нозологических форм, осуществляемая при помощи функционала "Дифференциальная диагностика", позволила интегрировать справочники ИПДС "Нейроген" с электронной картой пациента Нейрорегистра и тем самым осуществлять верификацию диагнозов врачами.

Регистр позволяет систематизировано формировать список пациентов с ННМЗ в Республике Дагестан и автоматизировать ведение медицинской документации в отягощенных семьях, оценивать динамику состояния, как отдельного пациента, так и группы пациентов по определенным выбранным

критериям, анализировать возникновение новых случаев заболевания в семье. Регистр позволяет определить и формировать группы риска в отягощенных семьях, подлежащих проведению медико-генетического консультирования, клиническому и лабораторному обследованию, молекулярно-генетической диагностике, наблюдению и лечению. К функциональным достоинствам созданного регистра относятся возможности генетико-статистического анализа: построение геограмм, отражающих отягощенность в этносах или по районам республики; группировка данных по различным критериям для анализа динамики заболеваемости, отягощенности и разнообразия; возможности создания и формирования сводных таблиц по определенным критериям отбора. На основании всех данных можно проводить мониторинг отягощенных семей, ведение, управление и контроль диспансерного наблюдения за больными и их семьями, реализация инструментов для анализа данных и построения прогноза. Разработанный автоматизированный «Нейрорегистр Дагестана» по ННМЗ внедрен в работу кафедры «Нервные болезни, нейрохирургии с курсом медицинской генетики» ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия» МЗ РД, в ЦРБ некоторых районов Республики Дагестан и в Республиканскую клиническую больницу РД.

Для поддержания целостности данных в регистре реализована функция обмена информацией между центральной организацией, поддерживающей регистр и областными центрами. Каждому пациенту автоматически присваивается уникальный идентификатор в локальном регистре, состоящий из порядкового номера пациента при регистрации и уникального номера учреждения, и при передаче данных в центральный регистр, также присваивается уникальный идентификатор в рамках всей базы данных пациентов. Обмен данными производится через файл формата XML, который пользователь подгружает через Файл->Импорт/экспорт данных в меню главного окна программы. Ниже приводится схема функционирования «Нейрорегистр Дагестана» (рис.41).

Таким образом, проведенное исследование ННМЗ в Республике Дагестан позволило разработать основу и ввести в действие автоматизированный «Нейрорегистр Дагестана».

Подсчитаны значения отягощенности ННМЗ в сельских районах и городах республики, определен груз ННМЗ в разных этнических группах, описано

разнообразие и клинико-генетические особенности распространения и очаги накопления отдельных заболеваний. Полученные результаты необходимы для улучшения качества медико-генетического консультирования семей с ННМЗ в РД и являются основным этапом для разработки региональных профилактических программ.

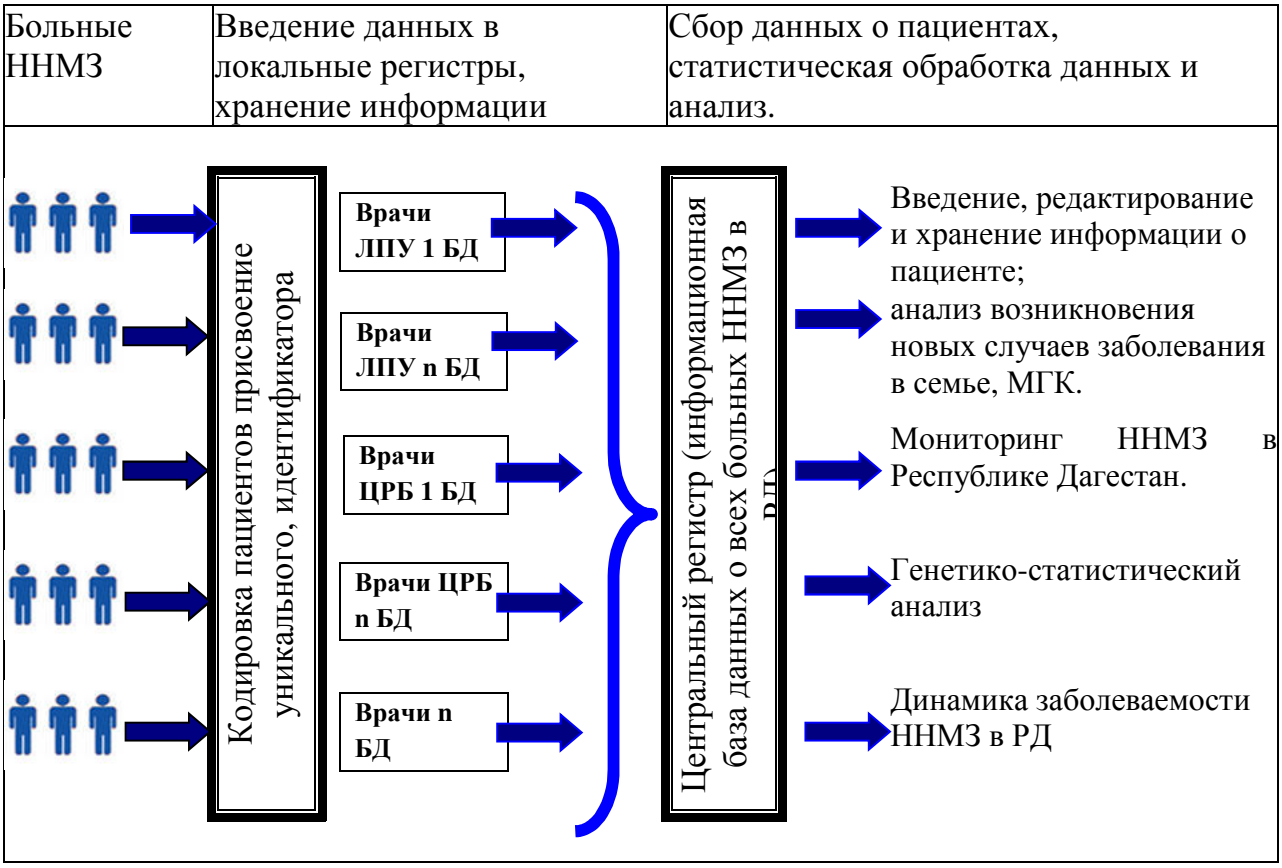


Рис. 41. Схема функционирования «Нейрорегистра Дагестана».

На основе созданного реестра больных с наследственными нервно-мышечными заболеваниями в Республике Дагестан можно рассчитать потребность отягощенных семей в медико-генетическом консультировании. Основную долю (93% от общего количества консультаций семьям с ННМЗ) необходимого медико-генетического консультирования составляет проспективное консультирование.

Так же, учитывая небольшое количество подтверждающих ДНК-анализов, необходимо проводить просветительную работу среди населения, с целью ознакомления с возможностями пренатальной диагностики с учетом особенностей менталитета населения. Такая работа уже начата сотрудниками кафедры «Нервные болезни, нейрохирургии с курсом медицинской генетики» ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия» МЗ РД.

ВЫВОДЫ

1. Структура отягощенности населения наследственными нервно-мышечными заболеваниями характеризуется более высокими значениями АД, по сравнению с АР и Х-Р и Х-Д патологией, как в городских, так и в сельских популяциях. Средневзвешенные значения отягощенности (на 10000 человек) сельского населения АД, АР и Х-Р и Х-Д наследственными нервно-мышечными заболеваниями составили 1.47±0.09, 0.49±0.05, 0.84±0.10 и 0.11±0.04, соответственно. В городах в два раза ниже 0.57±0.07, 0.21±0.04, 0.49±0.09 и 0.05±0.03, соответственно. Суммарная распространенность наследственными нервно-мышечными заболеваниями в Республике Дагестан составляет 1:5459 человек (1.83±0.08/10000). Показатели суммарной отягощенности населения ННМС в РД сопоставимы с результатами, полученными в ранее обследованных популяциях РФ.

2. Анализ значений отягощенности АД, АР и Х-Р и Х-Д наследственными нервно-мышечными заболеваниями у представителей основных этносов (аварцы, даргинцы, кумыки, лезгины, лакцы, русские, табасаранцы, ногайцы, агулы, рутульцы), проживающих в Республике Дагестан, выявил более высокие показатели груза у табасаранцев (7.77±1.14/10000; 1:1288) и рутульцев (3.63±1.48/10000; 1:2753).

3. Изучение роли генетической структуры в формировании груза наследственных нервно-мышечных заболеваний у разных этносов (аварцы, кумыки, даргинцы, лезгины, лакцы, городские дагестанцы) Республики Дагестан показало, что выявляются значимые корреляции между показателями отягощенности АД и АР ННМЗ у разных этносов и значениями инбридинга, как в случае АР патологии (rАД=0,85±0,26), так и в случае АД патологии (rАД=0,69±0,36).

4. Разнообразие наследственных нервно-мышечных заболеваний представлено 23 нозологическими формами. Большинство заболеваний встречаются в других популяциях России примерно с равными значениями распространенности. Выявлено накопление ПМД Ландузи-Дежерина в Дагестане (1:18824). Показаны достоверно высокие значения распространенности СМА в Агульском районе (распространенность заболевания в районе 1:2672); НМСН в

Гергебильском районе (распространенность в районе 1:1443); миотонической дистрофии в Сергокалинском районе – 1:4600; ПМД Ландузи-Дежерина в Тляратинском (1:1491), Докузпаринском (1:2576), Табасаранском (1:1147) районах; ПК ПМД тип 2Q в Цумадинском (1:4000).

5. Анализ клинико-генетических характеристик ННМЗ у представителей основных этносов РД показал наличие накопления СМА у агулов и рутульцев (1:7014 и 1:8259), миотонии Томсена и миотонической дистрофии у даргинцев (1:44149 1:29433, соответственно), ПМД Дюшенна/Беккера у кумыков (1:6977) и рутульцев (1:4129), ПМД Эмери-Дрейфуса у лезгин (1:21804), ПМД Ландузи-Дежерина у табасаранцев (1:1316), ПК ПМД у аварцев (1:19707).

6. Разработана основа, создан и введен в практику реестр и определена схема функционирования автоматизированного «Нейрорегистра Дагестана», позволяющего хранить, систематизировать и анализировать информацию по больным с наследственными нервно-мышечными заболеваниями в Республике Дагестан, осуществлять мониторинг и оптимизировать проведение диагностики и профилактики.

Практические рекомендации

1. Для оптимизации оказания квалифицированной медико-генетической помощи больным с наследственными нервно-мышечными заболеваниями в Республике Дагестан необходима консолидация врачей различных специальностей и совершенствование квалификационной подготовки врачей первичного звена здравоохранения и узких специалистов (на всех уровнях ЛПУ) по вопросам нейрогенетики.

2. Для семей из группы риска необходима просветительская работа с целью ознакомления с потенциалом доклинической диагностики (с использованием молекулярных методов исследования), раннего назначения эффективного патогенетического и симптоматического лечения, а также о возможностях пренатальной диагностики с учетом особенностей менталитета населения.

3. Для возможности поддержания целостности данных в регистре между центральной организацией (ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия» МЗ РД), поддерживающей регистр, ЛПУ и районными

центрами необходима разработка и внедрение методических рекомендаций по работе ЛПУ, районных ЦРБ с данными по регистру и функции обмена информации.

4. Учитывая, что разработанный регистр позволяет специалистам ЛПУ и ЦРБ РД сравнивать свои данные со средними показателями по Республике/стране, выполняя запрос в режиме реального времени, а клиницистам помогает выбирать оптимальное лечение, необходимо внедрение регистра во все ЦРБ и ЛПУ различного уровня Республики Дагестан.

5. При разработке региональных профилактических мероприятий для группы ННМЗ необходимо учитывать результаты настоящего исследования. Выявленные очаги накопления отдельных нозологических форм ННМЗ в различных районах и этнических группах наряду с проведенной ДНК-диагностикой предполагают разработку целенаправленных подходов по их профилактике, что необходимо учитывать органам здравоохранения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адрес в Интернете сайта URL:http://neuromuscular.wustl.edu
2. Адрес в Интернете сайта «Online Mendelian Inheritance in Man» URL:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/
3. Адрес в Интернете сайта «Orpha.net» URL: http://www.orpha.net/
4. Адрес в Интернете сайта URL: http://meduniver.com/Medical/Neurology/1032.html
5. Адрес в Интернете сайта URL:http://www.findis.org/
6. Адрес в Интернете сайта URL:http://www.miopatia.ru/forum/lofiversion
7. Адрес в Интернете сайта URL:http://www.phac-aspc.gc.ca/ccasn-rcsac/dss/bc-eng.php.
8. Адрес в Интернете сайта URL: http://syngeninc.com/
9. Адрес в Интернете сайта URL: http://www.neurometplus.com/
10. Адрес в Интернете сайта URL: http://www.rapidregister.ca/
11. Амелина С.С. Эпидемиология моногенной наследственной патологии и врожденных пороков развития у населения Ростовской области: дисс. … док. мед. наук. М., 2006. 270 с.
12. Амелина С.С., Ветрова Н.В., Пономарева Т.И., Амелина М.А., Ельчинова Г.И., Петрин А.Н., Михайлова Л.К., Петрова Н.В., Васильева Т.А., Хлебникова О.В., Поляков А.В., Зинченко Р.А. Популяционная генетика наследственных болезней в 12 районах Ростовской области. Нозологический спектр моногенных наследственных болезней // Валеология. – 2014. – №2. – С. 35-42.
13. Амирханова, М.М. К истории населения Дагестанского села (конец 80-х-90-е годы XX века) / М.М. Амирханова // Вестник Южного научного центра РАН. – 2012. – Т.8 №3. – С.73-77.
14. Ахмадеева Л.Р. Миотоническая дистрофия в Республике Башкортостан: дисс. ... канд. мед. наук. Уфа, 1997. 175 с.
15. Ахмадеева Л.Р. Наследственные нервно-мышечные заболевания в Республике Башкортостан (вопросы патогенеза, клиники и прогноза): дисс. ... док. мед. наук. Уфа, 2001. 295 с.
16. Ахмедова П.Г., Зинченко Р.А., Угаров И.В., Умаханова З.Р., Магомедова

Р.М. Эпидемиология наследственных нервно-мышечных заболеваний в Республике Дагестан // Медицинская генетика. – 2014. – №2. – С.19-24.

17. Багаутдинова Э.Г. Молекулярно-генетическое изучение наследственных моторно-сенсорных нейропатий I типа в республике Башкортостан: дисс…. канд. биол. наук. Уфа, 2007. 116 с.
18. Бадалян Л.О. Детская неврология.1984. 586с.
19. Бакиханов А.К. Период Четвёртый. От вступления на престол Сефевидов до смерти Надир-шаха (906/1501 – 1160/1747 гг.) // Гюлистан-и Ирам = Күлүстани-Ирәм / Под ред. З. М. Буниятова. Баку: Элм, 1991 (репринт 1841 г.). С. 109-110. 304 с. (ISBN 3-8066-0236-2).
20. Баламирзоева Р.М. Анализ полиморфизма ДНК в этнических популяциях Дагестана: автореф.дис. … канд.мед. наук.М,2005. 23с.
21. Барышникова Н.В Клинико-генетический анализ наследственных болезней нервной системы во Владимирской области: дисс. … канд. мед. наук. М., 2002. 133 с.
22. Бочков Н.П., Пузырев В.П., Смирнихина С.А. Клиническая генетика: учебник / под ред. Бочкова Н.П. 4-е изд. доп. и перераб. – 2011. – 592 с.
23. Булаева К.Б., Йорд Л., Осткер К., Булаев О.А. Павлова Т.А., Харпендинг Г. STR-полиморфизм в популяциях коренных народов Дагестана // Генетика. – 2004. – Т. 40. №5. – С. 691-703.
24. Бутаев М.Д., Османов А.И., Какагасанов Г.И. Институт истории, археологии и этнографии (Российская академия наук. Дагестанский научный центр) // Изд-во "Юпитер", 2001. 189 с.
25. Вельтищев Ю.Е., Темин П.А. Наследственные болезни нервной системы. Москва: Издательство «Медицина» 1998.497 с.
26. Ветрова Н.В., Амелина С.С., Дадали Е.Л., Зинченко Р.А. Наследственные болезни нервной системы у населения Ростовской области // Медицинская генетика. 2012. Т.11, №2. С.23-26.
27. Вяткина С.Я. Клинико-генеалогическая и популяционная характеристика наследственных нервно-мышечных заболеваний в Куйбышевской области: автореф. дис. ... док. мед. наук. Л., 1991. 43 с.

28. Гейманович А. Профессор С.Н. Давиденков как невропатолог. В кн. Неврология и генетика / Под ред. Н.Н. Аничкова. М.: Издательство всесоюзного института экспериментальной медицины, 1936. 444 с.
29. Гинтер Е.К. Медико-генетическое описание населения Адыгеи / Под ред. Е.К. Гинтера. Майкоп, 1997. 225 с.
30. Гинтер Е.К., Галкина В.А., Дадали Е.Л., Хлебникова О.В., Кадышев В.В., Гаврилина С.Г., Петрин А.Н., Михайлова Л.К., Ельчинова Г.И., Петрова Н.В., Васильева Т.А., Бессонова Л.А., Зинченко Р.А. Медико-генетическое изучение населения Республики Татарстан. VI. Отягощенность моногенной наследственной патологией в восьми районах // Медицинская генетика. 2014. Т.13, №10. С.33-40.
31. Гинтер Е.К., Зинченко Р.А. Генетическая структура и наследственные болезни чувашской популяции. Чебоксары: Издательский дом «Пегас», 2006а. 232 с.
32. Горбунова В.Н., Савельева-Васильева Е.А., Красильников В.В. Молекулярная неврология. Часть I. Заболевания нервно-мышечной системы. СПб: «Интермедика», 2000. 320 с.
33. Гринио Л.П., Агафонов Б.В. Миопатии. М.Медицина,1997. 216 с.
34. Давиденков С.Н. Проблема полиморфизма наследственных болезней нервной системы. Л.: ВИЭМ, 1934. 139 с.
35. Дадали Е.Л., Федотов В.П., Исмаилов Ш.М., Мерсиянова И.В., Руденская Г.Е., Барышникова Н. Клинико-генетический анализ наследственной моторно-сенсорной нейропатии с мутациями в гене коннексина // Неврологический журнал, 2001. №6. С.13-17.
36. Дадали Е.Л. Наследственные нервно-мышечные заболевания: диагностика и медико-генетическое консультирование: автореф. дис. … док. мед. наук. М., 1999. 35 с.
37. Дадали Е.Л., Мальмберг С.А., Подагова Е.В., Кузнецов А.Б., Максин Д.А. Псевдогипертрофические поясно-конечностные мышечные дистрофии у детей: алгоритм диагностики // Российский медицинский журнал, 2007. №3. С.18-21.

38. Дадали Е.Л., Шаркова И.В., Федотов В.П., Мерсиянова И.В., Евдокименков В.Н., Барышникова Н.В., Поляков А.В. Клинико-генетический анализ наследственной моторно-сенсорной нейропатии 1Х типа (НМСН 1Х) // Медицинская генетика, 2004. Т.3 №5. С.235-241.
39. Дадали Е.Л., Щагина О.А., Рыжкова О.П., Руденская Г.Е., Федотов В.П., Поляков А.В. Клинико-генетические характеристики поясно-конечностной мышечной дистрофии 2А типа // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2010. №4. С.79-83.
40. Демикова Н.С. Мониторинг врожденных пороков развития и его значение в изучении их эпидемиологии // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2003. — № 4. — С. 13-17.
41. Джемилева Л.У. Молекулярно-генетический анализ наследственной несиндромальной сенсоневральной тугоухости //диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / ГОУВПО "Российский университет дружбы народов", Москва, 2011.
42. Евтушенко С.К., Шаймурзин М.Р., Евтушенко О.С. Нейромышечные заболевания у детей: проблемы ранней диагностики и современной медицинской и социальной реабилитации // Международный неврологический журнал. – 2013. – 5(59). – С. 15-35.
43. Евтушенко С.К., Шаймурзин М.Р., Евтушенко О.С., Евтушенко И.С. Нейромышечные заболевания у детей // Донецк: НОУЛИДЖ, 2014. – 218 с.
44. Животовский Л.А. Популяционная биометрия. М.: Наука, 1991. 271 с.
45. Зинченко Р.А., Галкина В.А., Дадали Е.Л., Хлебникова О.В., Михайлова Л.К., Кадышев В.В., Гаврилина С.Г., Петрин А.Н., Ельчинова Г.И. , Поляков А.В., Стрельников В.В., Залетаев Д.В., Васильева Т.А., Петрова Н.В., Петрина Н.Е., Захарова Е.Ю., Бессонова Л.А., Гинтер Е.К. Медико-генетическое изучение населения Республики Татарстан. VII. Разнообразие наследственной патологии в восьми районах // Медицинская генетика. 2014. Т.13, №11. С.3-17.
46. Зинченко Р.А., Гинтер Е.К. Наследственные болезни в популяциях человека / глава в монографии «Национальное руководство. Наследственные болезни»

Под редакцией: Н.П. Бочкова, Е.К. Гинтера, В.П. Пузырева// ГЭОТАР-Медиа. Москва. 2012. С. 662-704.

47. Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Гинтер Е.К. Генетическая эпидемиология наследственных болезней // Сборник материалов конференции «Современные достижения генетических исследований: клинические аспекты». Ростов-на-Дону, 2004. С.16-24.
48. Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Гинтер Е.К. Факторы, определяющие распространение наследственных болезней в российских популяциях // Медицинская генетика. – 2009. – Т. 8, №12(90). – С. 7-23.
49. Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д., Иллариошкин С.Н., Никольская Н.Н. Моногенные болезни центральной нервной системы. В кн. Наследственные болезни нервной системы / Под ред. Ю.Е. Вельтищева, П.А. Темина. М.: Медицина, 1998. С.9-104.
50. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии //М.Медицинское информационное агентство. 2002. С.591.
51. Ильина Е.Г. Регистр врожденной патологии человека(Теоретические и практические подходы, автоматизированный архив клинико-генетических данных, результаты его анализа, информационно-поисковая программа синдромов множественных врожденных пороков развития. Автореф. дис. докт. мед. наук. Москва , 1994.34с.
52. Ишмухаметова А.Т. Клинико-эпидемиологическое и молекулярно-генетическое исследование миастении в Республике Башкоркостан: дис…канд.мед.наук. Уфа, 2006. 197с.
53. Кобринский Б.А. Принципы и организация компьютерного мониторинга здоровья детей как основы профилактики хронических заболеваний(генетически детерминированных и с наследственным предрасположением). Дис.докт.мед.наук. Москва,1991.
54. Кобринский Б.А., Демикова Н.С. Эпидемиологический мониторинг врожденных пороков развития в Российской федерации. // Российский вестник перенатологии и педиатрии, 2011.№ 4-1.С. 152-154.

55. Козулина Е.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика наследственных нейромышечных заболеваний в Красноярске(по данным госпитального регистра).афтореф. дисс…канд.мед.наук. Иркутск,2006. 24с.
56. Корень О.Л. Распространенность и клинический полиморфизм наследственных заболеваний с поражением нервной системы в г.Новокузнецке: дисс. … канд. мед. наук. Новокузнецк, 2003. 138 с.
57. Крупина Н.Б. Эпидемиологическое и клинико-генетическое изучение наследственных моторно-сенсорных нейропатий в республике Башкортостан: дисс. … канд. мед. наук. Уфа, 2006. 130 с.
58. Кучинскас В.К., Мощинскас П.И., Цимбалистене Л.А. и др. Структура генетического регистра врожденных пороков развития и наследственных болезней в Литве // Тезисы докладов 2-го Всесоюз. съезда мед. генетиков. - М., 1990. - С. 535-536.
59. Лобзин В.С., Жулев Н.М., Косачев В.Д. и др. Вегетативно-сосудистые расстройства при невропатиях и методы патогенетической терапии // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1992. - № 5. – С. 32-35.
60. Магжанов Р.В. Клинико-генетический анализ наследственных заболеваний нервной системы в популяции Башкирской АССР: автореф. дис. ... док. мед. наук. М., 1988. 45 с.
61. Максимова Н.Р. Клинико-генеалогическая и молекулярно-генетическая характеристика этноспецифических форм наследственной патологии у якутов: автореф. дисс. … док. мед. наук. Томск, 2009. 43 с.
62. Максимова Н.Р., Николаева И.А., Коротов М.Н. и др. Клинико-генеалогическая и молекулярно-генетическая характеристика окулофарингеальной миодистрофии в Республике Саха (Якутия) // Журнал невр.и псих. им. С.С. Корсакова, 2008. №6. С.32-35.
63. Максимова Н.Р., Сухомясова А.Л., Гуринова Е.Е., Николаева И.А., Коротов М.Н., Павлов Р.Н., Ноговицына А.Н., Пузырев В.П. Генетико-эпидемиологические и социально-экономические аспекты наследственной этноспецифической патологии в Якутии // Медицинская генетика, 2008. Т.7 № 10. С.35-43.

64. Мальмберг С.А., Дадали Е.Л., Кузнецов А.Б., Подагрова Е.В., Максин Д.А. Псевдогипертрофические поясно-конечностные мышечные дистрофии у детей // Российский медицинский журнал, 2007. №3. С.18-21.
65. Мальмберг С.А., Дадали Е.Л., Кузнецов А.Б., Подагрова Е.В., Максин Д.А. Псевдогипертрофические поясно-конечностные мышечные дистрофии у детей // Российский медицинский журнал, 2007. №3. С.18-21.
66. Мальмберг С.А., Дадали Е.Л., Шаркова И.В., Кузнецов А.Б., Подагрова Е.В. Особенности диагностики псевдогипертрофических вариантов поясно-конечностных прогрессирующих мышечных дистрофий // Неврологический журнал, 2007. №1. С.24-28.
67. Мальмберг С.А., Дадали Е.Л., Шаркова И.В., Кузнецов А.Б., Подагрова Е.В. Особенности диагностики псевдогипертрофических вариантов поясно-конечностных прогрессирующих мышечных дистрофий // Неврологический журнал, 2007. №1. С.24-28.
68. Мамедова Р.А., Ельчинова Г.И., Старцева Е.А., Козлова С.И., Петрин А.Н., Руденская Г.Е., Хлебникова О.В., Михайлова Л.К., Ефимова М.Н., Щекотихина Ю.А., Прохоров А.Ю., Кадошникова М.Ю., Галкина В.А., Брусинцева О.В., Гинтер Е.К. Медико- и популяционно-генетическое описание Архангельской области // Генетика, 1996. Т.32 №6. С.837-841.
69. Мамедова Р.А., Кадошникова М.Ю., Брусинцева О.В. и др. Медико-генетическое описание населения двух районов Краснодарского края // Генетика, 1999. Т.35 №1. С.68-73.
70. Мартынюк В. Ю., Майструк О. А. Клинические рекомендации к стандартам медико-социальной реабилитации детей с органическим поражением нервной системы. – Комплексная реабилитация больных и инвалидов. – 2008. - №2-3
71. Мингазова Э.З. Клинико-эпидемиологическое и молекулярно-генетическое изучение прогрессирующих спиноцеребеллярных атаксий в республике Башкортостан: дисс. … канд. мед. наук. Уфа, 2009. 115 с.
72. Мурзабаева С.Ш. Оптимизация медико-генетической службы Республики Башкортостан //автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Медико-генетический научный центр

Российской академии медицинских наук. Москва, 2010.

73. Назаренко Л.П. Отягощенность наследственными болезнями и врожденными пороками развития детей и организация медико-генетической помощи в Томской области: Автореф. дис. … д-ра мед. наук. Томск, 1998. - 42 с. 94.
74. Неврология. Национальное руководство. Под редакцией Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, А.Б. Гехт // ГЭОТАР-Медиа. 2014. 688 с.
75. Неретин В. Я., Агафонов Б. В., Сидорова О. П. Медико-генетическое консультирование при наследственных и врожденных болезнях нервной системы. Медицина,2004. 224 с.
76. Осипова Е.В. Медико- и популяционно-генетическое изучение населения Республики Удмуртия: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006. 24 с.
77. Панкова Е.Е. Эпидемиология врожденных пороков развития в Краснодарском крае: автореф.дис…канд.мед.наук.Томск, 2009. 23с.
78. Перепелов А.В. Эпидемиология и клинико-генетический анализ наследственных болезней нервной системы в популяциях Мордовии: автореф. дисс. … канд. мед. наук. М., 1997. 26 с.
79. Подагова Е.В. Псевдогипертрофические прогрессирующие мышечные дистрофии у детей: алгоритмы диагностики и медико-генетического консультирования: автореф. дисс. … канд. мед. наук. М., 2007. 25 с.
80. Потто В.А. Глава 1. Кавказ до Петра // Кавказская война в отдельных очерках, эпизодах, легендах и биографиях // в 5 томах. — 2-е изд. — СПб.: Тип. Е. Евдокимова, 1887. Т. 1. От древнейших времен до Ермолова / Вып. 3. С. 10-14. 737 с.
81. Проскокова Т.Н. Наследственные заболевания нервной системы в Хабаровском крае (популяционный, клинико-генеалогический, молекулярно-генетический анализ): дисс. … док. мед. наук. – М., 2007. – 260 с.
82. Пузырев В.П., Максимова Н.Р. Наследственные болезни у якутов // Генетика, 2008. Т.44 №10. С. 1317-1324.
83. Пузырев В.П., Назаренко Л.П. Генетико-эпидемиологическое исследование наследственных болезней и врожденных пороков развития в Западной Сибири. Томск: STT, 2000. 192 с.

84. Пузырев В.П., Эрдыниева Л.С., Кучер А.Н., Назаренко Л.П. Генетико-эпидемиологическое исследование населения Тувы. Томск: Наука, 1999. 256 с.
85. Руденко Д.И. Взаимосвязь лице-лопаточно-плечевой и лице-лопаточно-перонеальной мышечных дистрофий, сцепленных с хромосомой 4q35 (история, клиника, генетика и дифференциальная диагностика): дисс. … док. мед. наук. СПб, 2009. 387 с.
86. Руденская Г.Е. Наследственные болезни нервной системы в Российских и Среднеазиатских популяциях: клинико-генетико-эпидемиологическое исследование: автореф. дисс. … док. мед. наук. М, 1998. 41 с.
87. Руденская Г.Е., Галкина В.А., Хлебникова О.В., Гинтер Е.К. Клинико-генетическая характеристика наследственной патологии, выявленной в популяции Марий Эл / В монографии «Наследственные болезни в популяциях человека» / Под ред. Е.К. Гинтера. М.: Медицина, 2002. 304 с.
88. Руденская Г.Е., Захарова Е.Ю., Михайлова С.В. Наследственные болезни ЦНС: новое в диагностике и медико-генетическом консультировании // Медицинская генетика, 2008. №11. С.28-39.
89. Руденская Г.Е., Иноземцева В.С., Перепелов А.В., Петрин А.Н. Генетическая эпидемиология наследственных болезней нервной системы // Саранск, 1996. 112 с.
90. Рыжкова О.П. Клинико-молекулярно-генетический анализ изолированных поясно-конечностных мышечных дистрофий, являющихся ферментопатиями: автореф. дисс. … канд. мед. Наук // М., 2011. 27 с.
91. Сергеева Г. А. Институт этнологии и антропологии им. Н.Н. Миклухо-Маклая // "Наука", 2002. 587 с.
92. Сидорова В.П. Клинико-иммуногенетические аспекты миастении у взрослых больных Московской области. Автореф. дис….канд. мед.наук.-М.2003. 36с.
93. Скупченко В.В. ,Новикова Н.П. Наследственные нервно-мышечные заболевания в Самарской области.// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова ,2001. №9 С.49-53.
94. Сухомясова А.Л. Аутосомно-доминантная миотоническая дистрофия в Республике Саха (Якутия): дисс. … канд. мед. наук. Томск, 2005. 169 с.

95. Темин П.А., Белозеров Ю.М., Страхова О.С., Никанорова М.Ю. Клинический и генетический полиморфизм и вопросы современной терапии Х-сцепленных прогрессирующих мышечных дистрофий Дюшенна и Бекера // Вестник практич. Неврол, 1997. №3 С.85-101.
96. Тибуркова Т.Б., Щагина О.А., Дадали Е.Л., Руденская Г.Е., Федотов В.П., Бабушкина Н.П., Поляков А.В. Исследование гена *GJB1* в выборке российских больных с наследственной моторно-сенсорной нейропатией типа I // Медицинская генетика. 2009. №7. С.30-38.
97. Угаров И.В. Оптимизация диагностики наследственных нервно-мышечных заболеваний на основе создания информационно-поисковой диагностической системы. - Автореферат диссертации кандидата медицинских наук, 2003 г. – 25с.
98. Умаханова З.Р. Комплексное генетическое и клиническое исследование наследственных нервно-мышечных заболеваний в популяциях Дагестана: автореф. дисс. … канд. мед. наук. М., 2000. 22 с.
99. Федотов В.П. Клинико-генетический анализ наследственных моторно-сенсорных нейропатий в Воронежской области: автореф. дисс. … канд. мед. наук. М., 2002. 25 с.
100. Хидиятова И.М. Эпидемиология и молекулярно-генетические основы наследственных заболеваний нервной системы в республике Башкортостан: дисс. … док. мед. наук. Уфа, 2008. 340 с.
101. Хидиятова И.М., Ахметова В.Л., Хусаинова Р.И., Карунас А.С., Джемилева Л.У., Скачкова И.А., Надыршина Д.Д., Рахимкулова А.А., Марданова А.К., Мурзабаева С.Ш., Магжанов Р.В., Хуснутдинова Э.К. Популяционное исследование структурных особенностей генов моногенных заболеваний в Республике Башкортостан // Медицинска генетика. – 2011. — № 6. – С. 13-22.
102. Хидиятова И.М., Скачкова И.А., Сайфуллина Е.В., Магжанов Р.В., Щагина О.А., Зинченко Р.А., Петрин А.Н., Хуснутдинова Э.К. Анализ гена *MFN2* у больных с наследственными моторно-сенсорными нейропатиями из Республики Башкортостан // Генетика. 2013. Т. 49, № 7. С. 884–890.

103. Ahlstrom G., Gunnarson L.-G., Leissner P., Sjoden P. Epidemiology of neuromuscular diseases, including the postpolio sequelae, in Swedish country // Neuroepidemiology, 1993. Vol.12. P.262-269.

104. Andersson P., Yuen E., Parko K., So Y.T. Electrodiagnostic features of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies // Neurology, 2000. Vol.54. P.40-44.

105. Ashizawa T., Epstein H.F. Ethnic distribution of myotonic dystrophy gene. Lancet, 1991, 338, 642-643.

106. Ballo R, Viljoen D, Beighton P (1994) Duchenne and Becker muscular dystrophy prevalence in South Africa and molecular findings in 128 persons affected. S Afr Med J 84:494– 497

107. Bandschapp O., Iaizzo P.A. Pathophysiologic and anesthetic considerations for patients with myotonia congenital or periodic paralyses // Paediatr Anaesth. 2013. 23(9). P.824-33.

108. Bar S., Barnea E., Levy Z. et al. A novel product of the Duchenne muscular dystrophy gene which greatly differs from the known isoforms in its structure and tissue distribution. //Biochem. J. - 1990. - V. 272. - P. 557-560.

109. Becker P. E. Myotonia congenita and syndromes associate with myotonia. In: Topics In Human Genetics. Stuttgart: Georg Thieme,1977.

110. Boyce P., Parker G., Barnett B., et al. Personality as a vulnerability factor to depression //British Journal of Psychiatry. – 1991. - V. 159. - P. 106-114.

111. Brais B., Bouchard J.P., Xie Y.G., Rochefort D.L., Chretien N., Tome F.M., Lafreniere R.G., Rommens J.M., Uyama E., Nohira O., Blumen S., Korczyn A.D., Heutink P., Mathieu J., Duranceau A., Codere F., Fardeau M., Rouleau G.A., Korcyn A.D. Short GCG expansions in the PABP2 gene cause oculopharyngeal muscular dystrophy // Nat. Genet. 1998. V .18(2). - P. 164-167.

112. Canadian Congenital Anomalies Surveillance Network. Directory of Surveillance Systems. British Columbia: Health Status Registry (HSR) http://www.phac-aspc.gc.ca/ccasn-rcsac/dss/bc-eng.php, Updated: May, 2015.

113. Chamberlain J.S., Gibbs R.A., Ranier J.E., Nguyen P.N., and Caskey C.T. Deletion screening of the Duchenne muscular dystrophy locus via multiplex DNA amplification// Nucleic. Acids Res. 1988. V. 16. P.11141–11156.

114. Chance P.F., Fischbeck K.H. Molecular genetics of Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies // Hum. Mol. Genet. – 1994. – Vol. 3. – P. 1503-1507.

115. Darras B.T., Koenig M., Kunkel L.M., Francle U. Direct method for prenatal diagnosis and carrier detection in Duch-enne/Becker muscular dystrophy using the entire dystrophin cDNA // Amer. J. Med. Genet. - 1988. - Vol. 29. - P.713-726.

116. Davis M.B., Rosenberg R.N., Harding A.E. Molecular genetics and neurologic disease: an introduction / In: Rosenberg R.N., Prusiner S.B., DiMauro S. et al. (eds) The molecular and genetic basis of neurological disease. Boston: Butterworth-Heinermann, 1993. P.3-20.

117. De Jonghe P., Timmerman V., Fitz Patrick D., Spoelders P., Martin J-J. and Van Broeckhoven C. et al. Mutilating neuropathic ulcerations in a chromosome 3ql3-q22 linked Charcot-Marie-Tooth disease type 2B family // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. – 1997b. – Vol. 62. – P. 570-573.

118. De Jonghe P., Timmerman V., Nelis E. et al. Charcot-Marie-Tooth disease and related peripheral neuropathies // J. Peripheral. Nerv. Syst. – 1997a. – Vol. 2. – P. 370-387.

119. Diagnostic Criteria in Neurology / In: Alan J. Lerner Current Clinical Neurology: Diagnostic Criteria in Neurology. Totowa, NJ: Humana Press Inc., 2006. 227 p.

120. Dincer P, Topaloglu H, Ayter S, Ozguc M, Tasdemir HA, Renda Y (1996) Molecular deletion patterns in Turkish Duchenne and Becker muscular dystrophy patients. Brain Dev 18:91–94.

121. Dominov J.A., Uyan O., Sapp P.C., McKenna-Yasek D., Nallamilli B.R., Hegde M., Brown R.H. Jr. A novel dysferlin mutant pseudoexon bypassed with antisense oligonucleotides // Ann. Clin. Transl. Neurol. 2014. Sep;1(9). P.703-20.

122. Dunne P.W., Walch E.T., Epstein H.F. Phosphorylation reactions of recombinant human myotonic dystrophy protein kinase and their inhibition // Biochemistry, 1994. Vol.33 (35). P.10809-10814.

123. Dyck P.J., Chance P., Lebo R., Carney J.A. Hereditary motor and sensory neuropathies / In: Dyck P.J. Thomas P.K., Griffin J.W. et al. (eds.) Peripheral neuropathy, 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1993. P.1094-1136.

124. Dyck P.J., Lambert E.H. Lower motor and primary sensory nerve diseases with peroneal muscular atrophy I: neurologic, genetic and electrophysiological findings in hereditary polyneuropathies // Arch. Neurology, 1968. Vol.18. P.603-618.

125. Emery A.E. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases - a world survey // Neuromuscular Disorder, 1991. Vol.1. P.19-29.

126. Emery A.E. The muscular dystrophies // Lancet, 2002. Vol. 23. P.687-695.

127. Emery A.E., Elliot D., Moores M., Smith C. A genetic register system (RAPID) // J. Med. Genet., 1974. Vol.11. P.145-151.

128. Evgrafov O.V., Artemyeva O.V., Chuhrova A.L. et al. Comparison of dystrophin gene deletion breakpoints patterns in Russian and other european Duchenne / Becker muscular dystrophy patients // Balkan J.Med.Genet.- 1998,- V.I.- N2,- P.54-59.

129. Finnish Disease Database. http://www.findis.org/ Updated: May, 2015.

130. Finsterer J., Stöllberger C., Sehnal E., Rehder H., Laccone F. Dilated, arrhythmogenic cardiomyopathy in emery-dreifuss muscular dystrophy due to the emerin splice-site mutation c.449 + 1G>A. // Cardiology. 2015;130(1):48-51.

131. Fischer P.A. The effect of method of ascertainment upon the estimation of frequencies // Ann. Eugen., 1934. Vol.6. P.13.

132. Genomics and Health in the Developing World. Editor by Dhavendra Kumar// Oxford University Press. New York, USA. 2012. 1536 pp.

133. Goodfellow P.N., Davies K.E., Ropers H.H. Report of the Committee on the Genetic Constitution of the X and Y Chromosomes // Cytogenet. Cell. Genet., 1985. Vol.40. P.296-352.

134. Gundesli H., Talim B., Korkusuz P., Balci-Hayta B., Cirak S., Akarsu N.A., Topaloglu H., Dincer P. Mutation in exon 1f of *PLEC*, leading to disruption of plectin isoform 1f, causes autosomal-recessive limb-girdle muscular dystrophy // Am. J. Hum. Genet. 2010. Dec 10. V. 87(6). P.834 41.

135. Harding A., Thomas P. Autosomal recessive forms of hereditary motor and sensory neuropathy // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. – 1980b. – Vol. 43. – P. 669-678.

136. Harding A., Thomas P. The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II // Brain, 1980a. Vol.103. P.259-280.

137. Harding A.E. The DNA laboratory and neurological practice // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry., 1993. Vol.56. P.229-233.

138. Harley, H.G., Brook, ID., Floyd, J., et al. Detection of linkage disequilibrium between the myotonic dystrophy locus and a new polymorphic DNA marker. Am. J. Hum. Genet.,1991, 49, 68-75.

139. Harper P.S. Myotonic Dystrophy. Major Problems in Neurology. London: W. B. Saunders Company, 1989.

140. Harper P.S., Van Engelen B., Eymard B., Wilcox D.E. Myotonic dystrophy: present management, future therapy. New York: Oxford University Press, 2004. 251 p.

141. Hoffman E., Shi Q.W., Floroff M., Mickle D.A.G., Wu T.W., Olley P.M., Jackowski G. Molecular cloning and complete nucleotide sequence of a human venticular myosin light chain 1. - Nucleic Acid Res., 1988, v. 16, p. 2353.

142. Hoffmann E.P., Kunkel L.M., Angelini C. et al. Neurology 1989; 39: 1011-1017.

143. Ionasescu V.V. Charcot-Marie-Tooth neuropathies: from clinical description to molecular genetics // Muscle Nerve, 1995. Vol.18. P.267-275.

144. Ivanova E.A, Polyakov A.V. Frequency and causes of prevalence of p.Arg894* mutation in CLCN1 gene responsible for development of Thomsen's and Becker's myotonias in Russian population // Genetika. 2013 Dec;49(12):1407-15.

145. Iwahara N., Hisahara S., Hayashi T., Kawamata J., Shimohama S. A novel lamin A/C gene mutation causing spinal muscular atrophy phenotype with cardiac involvement: report of one case // BMC Neurol. 2015. V.15. (doi: 10.1186/s12883-015-0269-5).

146. Kitoh Y, Matsuo M, Nishio H, Nakamura H (1994) Amplification of selected exons by polymerase chain reaction enables determination of the translational reading frame of dystrophin mRNA. Kobe J Med Sci 40:39–48.

147. Koenig, M, et al. Complete cloning of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) cDNA and preliminary genomic organization of the DMD gene in normal and affected individuals. Cell 1987. 50:509-517.

148. Koening M., Beggs A.H., Moyer H. et al. The molecular basis for Duchenne versus Becker muscular dystrophy: correlation of severity with type of deletion // Am. J. Hum. Genet., 1989. Vol.45. P.498-506.

149. Laberge Anne-Marie. Prevalence and distribution of genetic diseases in Quebec: impact of the past on the present // Medicine sciences. – 2007. – V.23. – P.997-1001.

150. Lai, P. S., Takeshima, Y., Adachi, K., Van Tran, K., Nguyen, H. T., Low, P. S. & Matsuo, M. (2002). Comparative study on deletions of the dystrophin gene in three Asian populations. J Hum Genet, 47 (10), 552-55.

151. Leshinsky-Silver E., Argov Z., Rozenboim L., Cohen S., Tzofi Z., Cohen Y., Wirguin Y., Dabby R., Lev D., Sadeh M. Dysferlinopathy in the Jews of the Caucasus: a frequent mutation in the dysferlin gene // Neuromuscul. Disord. 2007. Dec;17(11-12). P.950-4.

152. Liu L., Liu H.M., Liu Z.J., Zhang L.W., Gu W.H., Wang R.B.Myotonic Dystrophy Type 1 Associated with White Matter Hyperintense Lesions: Clinic, Imaging, and Genetic Analysis. // Chin. Med. J. (Engl). 2015. 128(10). P.1412-1414.

153. Monaco A.P., Bertelson C.J., Liechti-Gallati S., Moser H., Kunkel L.M. An explanation for the phenotypic differences between patienrs bearing partial deletions of the DMD locus. - Genomics, 1988, v. 2, p. 90-95.

154. Monaco A.P., Neve R.L., Colletti-Feener C. et al. Isolation of candidate cDNAs for portions of the Duchenne muscular dystrophy gene // Nature, 1986. Vol.323. P.646-650.

155. Morris B. J. Stimulation of immediate early gene expression in striatal neurons by nitric oxide // J. Biol. Chem. 1995 Oct 20;270(42):24740-4.

156. Morton N.E. Genetic tests under incomplete ascertainment // Am. J. Hum. Genet., 1959. Vol.11. P.1-16.

157. Nagata Y., Kato Y., Iida M., Sobue I. An epidemiological study of myopathy in the city of Nagoya // Clin. Neurol. (Jap.), 1964. Vol.4. P.478-484.

158. Nam T.S., Choi S.Y., Park D.J., Lee S.S., Kim Y.O., Kim M.K. The Overlap between Fibromyalgia Syndrome and Myotonia Congenita // J. Clin. Neurol. 2014. Nov 11.

159. Niemann-Seyde SC, Rehder H and Zoll B (1993). A case of full triploidy (69,XXX) of paternal origin with unusually long survival time. Clin. Genet. 43: 79-82.

160. Norio R. Finnish Disease Heritage I: characteristics, causes, background // Hum Genet - 2003 - 112 : P. 441–456.

161. Novak K.R., Norman J., Mitchell J.R., Pinter M.J., Rich M.M. Sodium channel slow inactivation as a therapeutic target for myotonia congenital // Ann. Neurol. 2015. V. 77(2). P.320-32.

162. Nudel U., Zuk D., Einat P., Zeelon E., Levy Z., Neuman S., Yaffe D. Duchenne muscular dystrophy gene product is not identical in muscle and brain. - Nature, 1989, v. 337, p. 76-78.

163. Onengüt S., Kavaslar G.N., Battaloğlu E., Serdaroğlu P., Deymeer F., Ozdemir C., Calafell F., Tolun A. Deletion pattern in the dystrophin gene in Turks and a comparison with Europeans and Indians // Ann Hum Genet. 2000 Jan;64(Pt 1):33-40.

164. Orphanet Report Series - Prevalence of rare diseases: Bibliographic data - May 2014 - Number 1 «Prevalence of rare diseases: Bibliographic data», http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf

165. Passarge E. Color Atlas of Genetics // George Thieme Verlag Stuttgart. 4rd editions. New York. – 2013. – 486 p.

166. Peltonen L. Nolecular background of the Finnish disease heritage. Ann. Med., 1997, 29, 553-556.

167. Perveen S., Mannan S, Hussain A, Kanwal S. Charcot-Marie-Tooth type 1A disease from patient to laboratory. // J. Pak. Med.Assoc. 2015. 65(2). P.206-12.

168. Peter A.K., Ko C.Y., Kim M.H., Hsu N., Ouchi N., Rhie S., Izumiya Y., Zeng L., Walsh K., Crosbie R.H. Myogenic Akt signaling upregulates the utrophin-glycoprotein complex and promotes sarcolemma stability in muscular dystrophy //Hum. Molec. Genet. 2009. V. 18. P. 318-327.

169. Rijken N.H., van der Kooi E.L., Hendriks J.C., van Asseldonk R.J., Padberg G.W., Geurts A.C., van Engelen B.G. Skeletal muscle imaging in facioscapulohumeral muscular dystrophy, pattern and asymmetry of individual muscle involvement // Neuromuscul. Disord. 2014. V. 24(12). P.1087-96.

170. Roberts R.G., Bobrov M., Bentley D.R. Point mutation in the dystrophin gene //Proc. Natl. Acad. Sci. - 1992. - Vol.89. - P.2331-2335. Roberts R.G., Passos-Bueno M.R., Bobrov M. et al. Point mutation in a Becker muscular dystrophy patient //Hum. Molec. Genet. - 1992. - Vol.2. - P.75-77.

171. Rossor A.M., Evans M.R., Reilly M.M. A practical approach to the genetic neuropathies. //Pract Neurol. 2015. 15(3). P.187-198.

172. Rudnik-Schöneborn S., Tölle D., Senderek J., Eggermann K., Elbracht M., Kornak U., von der Hagen M., Kirschner J., Leube B., Müller-Felber W., Schara U., von Au K., Wieczorek D., Bußmann C., Zerres K. Diagnostic algorithms in Charcot-Marie-Tooth neuropathies: experiences from a German genetic laboratory on the basis of 1206 index patients // Clin Genet. 2015 Apr 8. doi: 10.1111/cge.12594. [Epub ahead of print]

173. Sewry, C.A. Muscular dystrophies: an update on pathology and diagnosis / C.A. Sewry // Acta Neuropath. – 2010. – V. 120 (3). – P. 343-358.

174. Skre H. Genetic and clinical aspects of Charcot-Marie-Tooth's disease // Clinical Genetics, 1974. Vol.6 (2). P.98-118.

175. Spuler S., Carl M., Zabojszcza J., Straub V., Bushby K., Moore S.A., Bähring S., Wenzel K., Vinkemeier U., Rocken C. Dysferlin-deficient muscular dystrophy features amyloidosis // Ann. Neurol. 2008. V. 63(3). P.323-8.

176. Sun C., Tranebjaerg L., Torbergsen T. et al. Spectrum of CLCN1 mutations in patients with myotonia congenita in Northern Scandinavia. Eur J Hum Genet 2001; 9: 903-909.

177. Szymanska S., Rokicki D., Karkucinska-Wieckowska A., Szymanska-Debinska T., Ciara E., Ploski R., Grajkowska W., Pronicki M. Case report of an adolescent girl with limb-girdle muscular dystrophy type 2B - the usefulness of

muscle protein immunostaining in the diagnosis of dysferlinopathies // Folia Neuropathol. 2014. V. 52(4):452-6.

178. Tinsley J.M., Blake D.J., Davies K.E. The emerging family of dystrophin-related proteins // Trends Cell Biol., 1994. Vol.4. P.19-23.

179. Tran T.H.T., Zhang Z., Yagi M., Lee T., Awano H., Nishida A., Okinaga T., Takeshima Y., Matsuo M. Molecular characterization of an X(p21.2;q28) chromosomal inversion in a Duchenne muscular dystrophy patient with mental retardation reveals a novel long non-coding gene on Xq28 // J. Hum. Genet. 2013. V. 58. P. 33-39.

180. Tschuppert S., Gerding H. Myotonic Dystrophy with Reticular Maculopathy as First Ocular Symptom // Klin. Monbl. Augenheilkd. 2015 232(4) . P.568-569.

181. Verhagen W.I.M., Gabreels-Festen A.A.W., van Wensen M. et al. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: a clinical, electroneurophysiological and morphological study // J. Neurol. Sci. – 1993. – Vol. 116. – P. 176-184.

182. von Tell D., Bruder C.E., Anderson L.V., Anvret M., Ahlberg G. Refined mapping of the Welander distal myopathy region on chromosome 2p13 positions the new candidate region telomeric of the DYSF locus // Neurogenetics. 2003. V. 4. P.173-177.

183. Wehling-Henricks M., Oltmann M., Rinaldi C., Myung K.H., Tidball J.G. Loss of positive allosteric interactions between neuronal nitric oxide synthase and phosphofructokinase contributes to defects in glycolysis and increased fatigability in muscular dystrophy// Hum. Molec. Genet. 2009. V. 18. P. 3439-3451.

184. Werneck LC, Scola RH, Maegawa GH, Werneck MC (2001) Comparative analysis of PCRdeletion detection and immunohistochemistry in Brazilian Duchenne and Becker muscular dystrophy patients. Am J Med Genet 103:115–120.

185. Xi J., Blandin G., Lu J., Luo S., Zhu W., Béroud C., Pécheux C., Labelle V., Lévy N., Urtizberea J.A., Zhao C., Krahn M. Clinical heterogeneity and a high

proportion of novel mutations in a Chinese cohort of patients with dysferlinopathy // Neurol India. 2014. V. 62(6). P.635-9.

186. Yuge L, Hui L, Bingdi X (1999) Detection of gene deletions in Chinese patients with Duchenne/Becker muscular dystrophy using cDNA probes and the polymerase chain reaction method. Life Sci 65:863– 869.

187. Zuchner S., de Jonghe P., Jordanova A. et al. Axonal neuropathy with optic atrophy is caused by mutations in mitofusin 2 // Ann. Neurol. – 2006. – Vol. 59. – P. 276-281.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение 1.

АНКЕТА

Уважаемый коллега!

С целью оказания специализированной практической помощи больным с наследственными заболеваниями нервной системы, включая диагностику, ДНК-диагностику, лечение, а также возможную профилактику повторных случаев, просим Вас до _____предоставить сведения о наличии таких больных (семей) на вверенном Вам участке. Если имеются сомнения относительно достоверности диагноза, то ориентируйтесь на симптомы, перечисленные в анкете. Предоставленная информация будет служить основанием для обследования больных в клиниках г.г. Махачкалы и Москвы, либо при необходимости по месту жительства.

Ф.И.0._____ Диагноз, либо указать симптомы, используя анкету _____

Дата рождения_____ Пол_____ Национальность_____

Адрес_____Тел. служебн._____ дом._____

Сведения о родителях:

1) мать (Ф.И.0.)_____ Место и дата рожд._____

2) отец (Ф.И.0.)_____ Место и дата рожд._____

Лечебное учреждение_____Врач: Ф.И.0._____тел._____

Симптомы, указывающие на возможное наличие у больного наследственного заболевания нервной системы:

- Неуклонно прогрессирующее течение заболевания (быстрое либо медленное прогрессирование), чаще раннее начало.
- Слабость, быстрая утомляемость мышц тазового, плечевого пояса, мимической мускулатуры.
- Атрофии или псевдогипертрофии мышц.
- Мышечные фасцикулляции, фибрилляции, тремор рук,
- мышечные спазмы, болезненность и напряжение мышц, уплотнение их, атлетическое телосложение.
- Мышечная гипотония.
- Контрактуры суставов.
- Гиперлордоз, "крыловидные" лопатки, "осиная" талия.
- Деформации стоп, грудной клетки, позвоночника.
- Неполное смыкание век, глазодвигательные расстройства.
- Нарушение походки, "утиная", неуверенная, частые падения, степпаж, использование вспомогательных приемов при хотьбе, вставании.
- Имеются ли повторные случаи заболевания в семье, у родственников.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Форма медицинской карты, используемая для заполнения на семью с предполагаемой наследственной патологией

МЕДИЦИНСКАЯ КАРТА

*Диагноз*_____
*Тип наследования*_____*Номер по McKusick*_____

СВЕДЕНИЯ О ПРОБАНДЕ

*Фамилия, имя, отчество*_____
Дата рождения_____место рождения_____нац_____
*Адрес*_____
*Анамнез заболевания*_____

Пренатальный период

*Номер беременности*___*возраст матери при рождении пробанда*_____
*отца*_____ *родственность брака (да, нет), степень родства*_____
*болезни матери во время беременности*_____

Развитие

Вес и рост при рождении_____начал сидеть_____
*стоять*_____*говорить*_____*учеба в школе*_____
*перенесенные заболевания*_____

Обследование

Рост_____вес_____конституция_____
*Голова: деформации*_____*другие аномалии*_____
_____
*Лицо: покровы*_____*деформации*_____
*другие аномалии*_____
Глаза: аномалии глазного аппарата _____
_____*зрение*_____
_____
*Уши: размер (форма, локализация)*_____
*слух*_____*аномалии*_____
*Нос: форма, размер*_____
обоняние _____*аномалии*_____
*Рот: наружные аномалии*_____
*внутренние аномалии*_____
Зубы: аномалии_____
*Шея: форма*_____*подвижность*_____
*аномалии (деформации)*_____
*Грудь: форма*_____*деформации*_____
_____
*Сердце: аускультативные изменения*_____
_____
*границы*_____
Живот: деформации_____
*грыжи и др. аномалии*_____
_____
*Спина: деформации*_____*аномалии*_____
_____*По*
*ловые органы: аномалии*_____
_____
*Верхние конечности: ограничение подвижности*_____
_____*деформации*_____
_____
*Нижние конечности: ограничение подвижности*_____
_____*деформации*_____
_____
*Кожные покровы и слизистые:*_____
_____
*Нервно-мышечная система: черепно-мозговые нервы:*_____
*дебют*_____
*нарушение походки*_____
*сила мышц*_____
_____
*нарушение координации*_____
*расстройства чувствительности*_____
*нарушение мышечной силы и мышечного тонуса*_____
*изменение рефлексов*_____
_____
*патологические рефлексы*_____
*ЭНМГ*_____
*КФК*_____
*МРТ*_____
*умственная отсталость*_____

Сведения о семье пробанда

Сибсы пробанда (имя)	*дата рождения*	*состояние здоровья*	*дети*
1.			
2.			
3.			

4.
5.
6.

Мать пробанда:
Ф.И.О. (указать девичью фамилию)_____
дата и место рождения_____
национальность_____
состояние здоровья_____
примечание_____

Отец пробанда:
Ф.И.О. _____
дата и место рождения_____
национальность_____
состояние здоровья_____
примечание_____

Сибсы матери пробанда:
Имя_____состояние здоровья_____число детей (есть ли больные)
1.
2.
3.
4.
5.
6.

Сибсы отца пробанда:
имя_____состояние здоровья_____число детей (есть ли больные)
1.
2.
3.
4.
5.
6.

Дед и бабка пробанда со стороны матери:
Ф.И.О. деда_____
национальность_____дата и место рождения_____
состояние здоровья_____
Ф.И.О. бабки_____
национальность_____дата и место рождения_____
состояние здоровья_____

Дед и бабка пробанда со стороны отца:
Ф.И.О. деда_____
национальность_____дата и место рождения_____
состояние здоровья_____
Ф.И.О. бабки_____
национальность_____дата и место рождения_____
состояние здоровья_____

Семья пробанда:
Муж (жена) (Ф.И.О.)_____ _____
дата и место рождения_____нац-ть_____
состояние здоровья_____
Родственность брака (да, нет), степень родства_____

Дети пробанда:
Имя_____состояние здоровья_____число детей (есть ли больные)
1.
2.
3.

Родословная составлена со слов_____

Я информирован о целях работы, мне проведено МГК. Взятие крови и фотографирование проведено с моего согласия.

Подпись_____ *«_____»_____*

Приложение 3

АНКЕТА
БОЛЬНЫХ ННМЗ.

№	Основные факторы	№	Основные факторы/симптомы	Шифр
1	Ф.И.О.			
2	Возраст больного: (указать возраст в годах, округлить шифр)	1	До 10 лет	01
		2	10-19	02
		3	20-29	03
		4	30-39	04
		5	40-49	05
		6	50-59	06
		7	60 лет и старше	07
3	Пол больного: (указать и округлить шифр)	1	Мужской:	01
		2	Женский:	02
4	Место жительства больного: (указать и округлить шифр)	1	Города:	01
		2	Районы:	02
5	Адрес родственника	1	Город	01
		2	Район	02
6	Национальность больного:	1	Русский (ая)	01
		2	Аварец (ка)	02
		3	Даргинец (ка)	03
		4	Кумык (чка)	04
		5	Лакец (чка)	05
		6	Лезгин (ка)	06
		7	Другие (указать)	07
7	Количество больных в родословной	1	Мужчин	01
		2	Женщин	02
8.	Наследственность	1	Отягощена	01
		2	Не отягощена	02
		3	Не известно	03
9	Тип наследования	1	Аутосомно-доминантный	01
		2	Аутосомно-рецессивный	02
		3	Спорадический случай	03
		4	Х-сцепленный рецессивный	04
		5	Х-сцепленный доминантный	05
10	Брак родителей	1	Близкородственный	01
		2	Родственный	02
		3	Неродственный	03
		4	Из одного изолята	04
		5	Из разных изолятов	05
11	Где проводилось обследование	1	Поликлиника	01
		2	Стационар	02
		3	МГК	03
		4	У частного врача	04
12	Первые признаки заболевания	1	1 десятилетие	01

	(возраст дебюта)	2	2 десятилетие	02
		3	3 десятилетие	03
		4	4 десятилетие	04
		5	5 десятилетие	05
		6	6 десятилетие	06
13	Первые клинические проявления	1	Затруднение расслабления мышцы после сильного ее сокращения	01
		2	Изменения походки	02
		3	Снижение мышечной силы	03
		4	Миотоническая реакция зрачков на конвергенцию и световое раздражение	04
		5	Судороги в конечностях	05
		6	Увеличение икроножных мышц	06
		7	Слабость мимических мышц	07
		8	Слабость мышц тазового пояса	08
		9	Слабость дистальных отделов конечностей	09
		10	Слабость мышц плечевого пояса	10
		11	Парез мышцы поднимающее верхнее веко	11
		12	Гипотрофия и атрофия мышц преимущественно проксимальных отделов конечностей	12
		13	Гипотрофия и атрофия преимущественно дистальных отделов конечностей	13
		14	Ретракция ахилловых сухожилий	14
		15	Контрактуры суставов	15
		16	Боли в конечностях	16
		17	Боли в мышцах	17
		18	Затруднение при беге и подьеме по лестнице	18
		19	Врожденная деформация стопы	19
		20	Онемение в конечностях	20
14	Миалгии в ногах	1	Есть	01
		2	Нет	02
15	Атрофии мышц	1	Тазового пояса, проксимальных отделов ног	01
		2	Плечевого пояса, проксимальных отделов рук	02
		3	Дистальных отделов конечностей	03
		4	Мимической мускулатуры	04
		5	Симметричность поражения	05
16	Сухожильные рефлексы	1	Сохранены	01
		2	Снижены с проксимальных отделов конечностей	02
		3	Отсутствуют с проксимальных отделов конечностей	03
		4	Снижены с дистальных отделов конечностей	04
		5	Отсутствуют с дистальных отделов конечностей	05
17	Симметричный парез всех наружных мышц глаза	1	Есть, с диплопией	01
		2	Есть без диплопии	02

		3	Нет	03
18	Миотонический спазм	1	Мышц рук	01
		2	Мышц туловища	02
		3	Мышц лица	03
19	Нарушение чувствительности	1	Глубокой чувствительности	01
		2	По типу «чулков»	02
		3	По типу «перчаток»	03
		4	Нет	04
20	Контрактуры суставов	1	Локтевых	01
		2	Тазобедренных	02
		3	Голеностопных	03
		4	Коленных	04
21	Походка	1	Не изменена	01
		2	Изменена	02
		3	Самостоятельно не ходит	03
22	Деформации	1	Грудной клетки	01
		2	Позвоночника	02
		3	Стоп	03
23	Псевдогипертрофии мышц	1	Икроножных	01
		2	Дельтовидных	02
		3	Ягодичных	03
		4	Диффузная	04
24	Интеллект	1	Снижен	01
		2	Н е снижен	02
25	Электронейромиография (ЭНМГ)	1	Первично - мышечный тип поражения	01
		2	Невральный тип поражения	02
		3	Переднероговый тип поражения	03
		4	Без изменений	04
		5	Не обследован (а)	05
26	Креатининфосфокиназа	1	Норма	01
		2	Повышена	02
		3	Не обследован (а)	03
		3.	Не обследован (а)	03
27	Молекулярно-генетическое исследование	1	Мутация обнаружена	01
		2	Мутация не обнаружена	02
		3.	Не обследован (а)	03
28	Инвалидность	1	Нет	01
		2	Первая группа	02
		3	Вторая группа	03
		4	Третья группа	04
29	Данные глазного дна	1	Норма	01
		2	Патология	02
30	Темп клинического течения	1	Улучшение	01
		2	Прогрессирование	02
		3	Стационарный	03