

возможностях пренатальной диагностики. Следует отметить, что в 2 (4,3%) случаях пациентки после проведения ПД с ДНК положительным результатом отказались от прерывания пораженными плодами, в результате родились дети с врожденной формой МД.

Выводы

1. При проведении пренатальной диагностики наследственных поздно манифестирующих заболеваний необходимо придерживаться международных этических правил.

2. При пренатальной диагностике СЦА1 как поздне манифестирующего наследственного заболевания возникает этический принцип соблюдения срока проведения процедуры ПД в 1-триместре беременности и необходимость ввести этическое правило отказа прерывания плода во 2-м и 3-м

триместрах беременности для избежания осложнений и сохранения репродуктивной функции женщины.

3. Особенностью медико-генетического консультирования МД является неизбежное вовлечение родственников беременной в процесс информирования и принятия сложных решений для семьи. Данный факт следует принять как допустимую этическую норму для больных с МД, обратившихся за медико-генетической помощью.

Литература

1. Генетико-эпидемиологические и социально-экономические аспекты наследственной этноспецифической патологии в Якутии / Н.Р. Максимова [и др.] // Медицинская генетика. - 2008. - Т.7. - №10(76). - С.35-43.
2. Иванов В.И. Основные биоэтические проблемы генетического тестирования / В.И. Иванов, В.Л. Ижевская // Биомедицинская этика. Вып.3. Под ред. В.И. Покровского, Ю.М. Лопухина. М.: Медицина, 2002. - С.77-94.

3. К вопросам профилактики спиноцереbellарной атаксии 1 типа в Якутии / С.К. Кононова [и др.] // Якутский медицинский журнал. 2003. - №1. - С.13-16

4. Клинико-генеалогическая и молекулярно-генетическая характеристика окулофарингеальной миодистрофии в Республике Саха (Якутия) / Н.Р. Максимова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2008. - №6. - С.32-35.

5. Миотоническая дистрофия в РС(Я): популяционные особенности и подходы в ДНК-диагностике / А.Л. Сухомясова [и др.] // Якутский медицинский журнал. - 2003. - №2. - С.12-17.

6. Проблемы пренатального медико-генетического консультирования моногенных болезней с динамическими мутациями в Якутии / О.Г. Сидорова [и др.] // Якутский медицинский журнал. - 2007. - №1(17). - С.33-36.

7. Спиноцереbellарная атаксия первого типа в Якутии: распространенность и клинико-генетические сопоставления / Ф.А. Платонов [и др.] // Медицинская генетика. - 2004. - №5. - С.242-248.

8. Mathew C.C. The isolation of high molecular weight eucariotic DNA / C.C. Mathew // Methods in molecular biology. Human Press. - 1984. - Vol.2. - P.31-34.

Т.Я. Николаева, Т.Е. Попова

ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ БОЛЬНЫХ С НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

УДК 575.17:599.9

Проведено изучение распространенности и эффективности диспансеризации нейродегенеративных заболеваний в Республике Саха (Якутия). Результаты, полученные из анализа работы врачей-неврологов и данных неврологического отделения РБНЭ2-ЦЭМП в сравнении с данными РГРН и ВП, свидетельствуют о неполном охвате диспансерным наблюдением больных с нейродегенеративными заболеваниями. Самая высокая заболеваемость наблюдается в Абыйском и Аллаиховском улусах, в связи с высоким распространением СЦА среди коренного населения. По частоте встречаемости на первом месте находится СЦА 1 (42,9%), затем следуют миотоническая дистрофия (20,9%), болезнь Паркинсона (16,3%).

Ключевые слова: нейродегенеративные заболевания, распространенность, диспансеризация.

We studied the prevalence and efficiency of medical supervision of neurodegenerative diseases in Yakutia. The results of neurologists work and data of neurological department of Republic Emergency Centre testify to incomplete scope of medical supervision of patients with neurodegenerative diseases. Highest frequency of neurodegenerative diseases is observed in Abyskiy and Allaikhovskiy districts among the native population.

Keywords: neurodegenerative diseases, prevalence, medical supervision.

Нейродегенеративные заболевания приобрели особую актуальность, как в социальном, так и в медицинском плане в связи с достаточно широкой распространенностью, трудностями в клинической диагностике, неуклонно прогрессирующим течением, высоким процентом инвалидизации и фатальностью исходов. Значительная часть этих болезней относится к наследственным болезням нервной системы (НБНС) и передается по аутосомно-доминантному или рецессивному типу.

С внедрением «Республиканского генетического регистра наследственной и врожденной патологии» (РГР-НиВП) на базе медико-генетической консультации РБ №1 - Национального центра медицины проведена огромная работа, которая позволила оценить

общий груз наследственной патологии, изучить частоту различных форм заболеваний, выявить распространенность некоторых из них в различных этнических группах [5,7,8]. Проведены популяционно-генетические исследования некоторых форм наследственных заболеваний [2,3], выделены пять форм наследственной патологии, названных «якутскими» наследственными болезнями, имеющих высокую распространенность у якутов в сравнении с мировым народонаселением. Три из них относятся к заболеваниям нервной системы: спиноцереbellарная атаксия I типа (СЦА I типа), миотоническая дистрофия, окулофарингеальная мышечная дистрофия [2,7].

Большинство НБНС носит тяжелый прогрессирующий характер, приводит к ранней инвалидизации. Поэтому своевременное выявление и направление в МГК РБНЭ1-НЦМ, разработка наиболее эффективных методов медико-генетического консультирования,

включающих ДНК-диагностику, в том числе пренатальную и пресимптоматическую, направленную на профилактику, имеет большое социально-экономическое значение.

Многие НБНС являются клинически и генетически гетерогенными, что значительно затрудняет их дифференциальную диагностику. На проявление патологического гена оказывают влияние внешняя среда и другие гены данного организма, называемые модифицирующими. Поэтому не у всех носителей патологического гена он может проявиться фенотипически, да и проявление его в фенотипе бывает разным. Генами-модификаторами и влиянием внешней среды определяются пенетрантность и экспрессивность данного гена. Под пенетрантностью понимается процент индивидуумов с проявившимся в фенотипе геном, а под экспрессивностью - степень выраженности признака.

Как правило, ген обладает плейотропным действием, т. е. оказывает

НИКОЛАЕВА Татьяна Яковлевна – д.м.н., зав. кафедрой МИ ЯГУ, T.Ya.Nikolaeva@mail.ru); **ПОПОВА Татьяна Егоровна** – к.м.н., доцент, руковод. лечеб. отделения МИ ЯГУ.

влияние не только на какое-либо одно свойство, но, в известной степени, и на другие, что порождает большую изменчивость клинических проявлений заболевания. Отмечается и временная плейотропия, т. е. различное проявление генотипического фактора в зависимости от времени начала развития болезни. Так, при гепатоцеребральной дистрофии, развившейся в возрасте до 10 лет, на первый план выступает цирроз печени, в возрасте до 20 лет – мышечная ригидность, а развившейся после 30 лет – гиперкинезы. При хорее Гентингтона, развившейся в возрасте 35 – 40 лет, на первый план выступает хореоформный синдром, а если она развивается в детстве, синдром общей ригидности или миоклоническая эпилепсия.

Один и тот же клинический синдром может быть обусловлен разными генами. Это явление носит название генокопии. Факторы внешней среды в свою очередь могут вызывать изменение фенотипа, как и патологический ген (явление фенокопии). Так, невральная амиотрофия Шарко-Мари-Туса и спастическая параплегия Штрюмпеля могут наследоваться аутосомно-доминантно, аутосомно-рецессивно, а также сцепленно с половой хромосомой [1]. Эти заболевания связаны с различными генами. Из-за модифицирующего влияния генов и факторов внешней среды отмечается большое разнообразие патологических состояний, из-за чего бывает трудно дифференцировать два разных наследственных заболевания. Так, abortивную форму невральной амиотрофии Шарко-Мари-Туса бывает трудно дифференцировать с болезнью Фридрейха. В обоих случаях наблюдается арефлексия и деформация стоп. Различать их можно только на основании изучения родословной больных.

Явление фенокопии могут проиллюстрировать следующие примеры ненаследственных заболеваний, которые клинически напоминают наследственные. Невральную амиотрофию напоминают хронический полиневрит, множественные мононевропатии, миопатические синдромы наблюдаются при гипертиреозе, гипотиреозе, первичном гиперальдостеронизме и злокачественных заболеваниях легких, синдром бокового амиотрофического склероза наблюдается при цервикальной миелопатии на почве остеохондроза позвоночника, болезнь Штрюмпеля имеет общие симптомы со спинальной формой рассеянного склероза и т.д.

Перечисленные факты показывают трудности диагностики наследственных заболеваний нервной системы,

хотя законы генетики кажутся простыми. Для большинства МЗ существуют популяционные различия, как по распространенности, так и по спектру и частоте мутаций в генах, детерминирующих их развитие. Поэтому для обеспечения наиболее эффективного МГК необходимо изучение распространенности и молекулярно-генетических основ наследственных заболеваний в отдельных регионах и этнических группах [4].

Актуальность изучения НБНС в Якутии определялась значительным своеобразием генофонда ее населения, формирование которого имеет длительную и сложную историю, а также высоким грузом наследственной патологии среди якутов. В Якутии, по данным Государственного комитета статистики РС(Я) 2008г., проживает 949 972 чел. Коренное население республики – якуты, численность которых составляет 432 290 чел. (45,5%).

Частыми наследственными заболеваниями условно принято считать такие, распространенность которых составляет > 1: 50000 населения [1,4]. К ним относятся такие НБНС, как СЦА I типа, миотоническая дистрофия, окулофарингеальная мышечная дистрофия [3,6]. С развитием методов молекулярной генетики появилась возможность изучения молекулярных основ этих заболеваний, выявления популяционного разнообразия их генетических форм и генетических механизмов распространения в популяции якутов.

В целом выявление этно-территориальных особенностей распространенности нейродегенеративных заболеваний является основой для создания эффективной системы их мониторинга и разработки методов диагностики и профилактики, оптимальных для конкретного района.

Целью работы является изучение распространенности и эффективности диспансеризации дегенеративных заболеваний нервной системы в Республике Саха (Якутия).

Материал и методы исследования

Материалом для исследований послужили годовые отчеты неврологов всех улусов РС(Я), г.Якутска, в которых дается список всех больных с НБНС, а также членов их семей. Ретроспективно изучены истории болезни всех больных с 2006 по 2008 г., находившихся на лечении в неврологическом отделении РБ №2 – Центра экстренной медицинской помощи с диагнозом, соответствующим нейродегенеративной патологии (НДП). В исследование включены больные с достоверными диагнозами: СЦА I типа, миотоническая дистрофия, окулофарингеальная мышечная дистрофия, невральная амиотрофия Шарко-Мари-Туса, болезнь Фридрейха, бульбо-спинальная амиотрофия Кеннеди, спастическая семейная параплегия Штрюмпеля, хорея Гентингтона, болезнь Паркинсона.

Результаты исследования

Изучены годовые отчеты по неврологической службе за 2008 г. из 33 улусов республики и г.Якутска, а также проводилась сверка с историями болезни неврологического отделения РБ№2-ЦЭМП за 2006-2008 г. По приказу по РБ№2-ЦЭМП от 2001 г. койки для больных с наследственными заболеваниями нервной системы находятся в неврологическом отделении. Всего на учете у неврологов улусов состоит 343 чел. с НБНС, за три года в неврологическом отделении пролечено 125 больных. Для оценки полноты охвата диспансеризацией по месту проживания пациентов сравнили с данными РГРНиВП [3]. Как видно из табл.1, данные, полученные из отчетов улусных неврологов и неврологического отделения РБ№2-ЦЭМП не совпадают с количеством больных в РГРНиВП. Наибольшие расхождения получены по миотонической дистрофии, которые можно объяснить отсутствием жалоб, неврологических проявлений, влияющих на жизнедеятельность и трудоспособность у пациентов, при наличии генетического дефекта.

Таблица 1

Сравнительное количество больных, состоящих на учете у невролога за 2006-2008 гг. и по данным РГРНиВП (Максимова Н.Р. с соавт., 2008 г.)

№	Диагноз	Состоит на учете у невролога	Состоит по данным РГРНиВП
1.	Спиноцеребеллярная атаксия I типа	170	210
2.	Миотоническая дистрофия	72	114
3.	Окулофарингеальная мышечная дистрофия	10	50
4.	Невральная амиотрофия Шарко-Мари-Туса	36	86
5.	Спастическая семейная параплегия Штрюмпеля	9	7
6.	Болезнь Паркинсона	56	0
7.	Бульбо-спинальная амиотрофия Кеннеди	2	4
8.	Хорея Гентингтона	5	1
9.	Атаксия Фридрейха	6	9

Таблица 2

Количество диспансерных больных с нейродегенеративной патологией и заболеваемость по улусам РС(Я) за 2008 г.

Улус	Численность нас.	Кол-во диспансерных больных с НДП	Заболеваемость на 1000 нас.
Абыйский	4483	22	4,9
Алданский	47135	1	0,02
Аллаиховский	3115	13	4,2
Амгинский	16459	16	0,97
Анабарский	4037	1	0,25
Булунский	9177	1	0,1
Верхневилюйский	21275	3	0,14
Верхнеколымский	5006	7	1,4
Верхоянский	12390	8	0,65
Вилуйский	25581	18	0,7
Горный	11390	10	0,88
Жиганский	4072	-	-
Кобайский	13501	5	0,4
Ленский	38548	19	0,5
Мегино-Кангаласский	31713	14	0,44
Мирнинский	83420	5	0,06
Момский	4615	3	0,65
Намский	22407	15	0,67
Нерюнгри	88250	2	0,02
Нижнеколымский	5254	1	0,2
Нюрбинский	24797	37	1,5
Оймяконский	13081	-	-
Олекминский	25960	9	0,35
Оленекский	4101	-	-
Среднеколымский	8057	7	0,87
Сунтарский	25651	5	0,2
Таттинский	16103	25	1,6
Томпонский	14865	7	0,5
Усть-Алданский	21765	10	0,46
Усть-Майский	10311	-	-
Усть-Янский	9035	-	-
Хангаласский	34897	25	0,7
Чурапчинский	20231	6	0,3
Эвено-Бытантайский	2787	3	1,1
Якутск	266503	68	0,26
Всего	949972	343	0,36

Одной из основных и частых форм НДП в практике клинической неврологии является болезнь Паркинсона (БП). В регистре не учтены больные с БП, тогда как особый интерес для современной медицинской генетики представляют популяционные и молекулярно-генетические исследования БП, имеющего многофакторную природу со значительным вкладом генетического компонента. Актуальность этих исследований определяется нерешенностью проблемы генетической основы патогенеза БП, существованием многочисленных моногенных форм заболевания, отсутствием информации о распространенности семейных и спорадических форм заболеваний в различных регионах и этнических группах. Распространенность данной патологии в разных странах мира составляет 100-200 чел. на 1000 населения [15], а в России – 80-100. Вопрос о генетической предрасположенности обсуждается неврологами давно.

Гипотеза о значении генетического фактора возникла на основании фактов обнаружения высокого процента больных паркинсонизмом среди родственников пробанда. Установлено, что для паркинсонизма характерна низкая пенетрантность патологических генов, характер наследования чаще аутосомно-доминантный с клинической манифестацией лишь у 25% носителей гена. Семейные случаи составляют не более 10% от общего числа случаев БП. В связи с этим назрела необходимость создания регистра болезни Паркинсона и синдрома паркинсонизма в целях улучшения диагностики и лечения пациентов.

Самая высокая заболеваемость НДП наблюдается в северных улусах, таких как Абыйский и Аллаиховский, в связи с высоким распространением СЦА среди коренного населения. Как известно, СЦА 1 типа является аутосомно-доминантным заболеванием, имеющим высокую распространенность среди якутов (38,6 на 100 тыс. якутов по сравнению 1-2 на 100 тыс. в мировом населении). В 1994 г. установлено молекулярная основа этого заболевания, связанная с мутацией гена атаксии (SCA 1), расположенного на шестой хромосоме [16]. Недостоверные данные получены по Усть-Алданскому улусу, что связано с отсутствием информации по наследственной патологии в отчете врача-невролога. В Оймяконском, Оленекском, Усть-Майском, Усть-Янском и Жиганском улусах на учете нет больных с нейродегенеративной патологией (табл.2). Это можно объяснить низкой выявляемостью, малочисленностью этих улусов, а также отсутствием в этих улусах неврологов.

В табл.3 представлена частота встречаемости НБНС среди диспансерных больных. Как видно, на первом месте по частоте находится СЦА I типа (42,9%), затем следуют миотоническая дистрофия (20,9%), болезнь Паркинсона (16,3%). Данные по БП не соответствуют истинной картине распространенности и заболеваемости, поскольку не всегда на уровне врачей первичного звена удается провести дифференциальную диагностику между синдромом паркинсонизма и БП. Это требует достаточно высокой квалификации врача. Данное обстоятельство также свидетельствует о необходимости создания единого регистра данной патологии.

Таким образом, предварительные результаты, полученные из отчетов врачей-неврологов и данных неврологического отделения РБ№2-ЦЭМП в сравнении с данными РГРН и ВП,

Таблица 3

Распределение диспансерных больных по нозологическим формам (абс./%)

№	Нозологическая форма	Кол-во диспансерных больных	% от общего кол-ва больных с НДП
1.	Спино-церебеллярная атаксия I типа	147	42,9%
2.	Миотоническая дистрофия	72	20,9%
3.	Болезнь Паркинсона	56	16,3%
4.	Неврально-амиотрофия Шарко-Мари-Туса	36	10,5%
5.	Окулофарингеальная миодистрофия	10	2,9%
6.	Семейная паралимпия Штрюмпеля	9	2,6%
7.	Атаксия Фридрейха	6	1,7%
8.	Хорея Гентингтона	5	1,5%
9.	Бульбо-спинальная амиотрофия Кеннеди	2	0,6%
	Итого	343	100%

свидетельствуют о неполном охвате диспансерным наблюдением больных с НДП. Для улучшения работы по выявлению и своевременному лечению больных с нейродегенеративными заболеваниями необходимо установить преемственность между неврологами и генетиками.

Литература

- Иллариошкин С.Н., Руденская Г.Е., Иванова-Смоленская И.А. и др. Наследственные атаксии и паралимпии. М.: МЕДпресс-информ. 2006. 416 с.
- Максимова Н.Р., Коротов М.Н., Николаева И.А. и др. Клинические и молекулярно-генетические аспекты окулофарингеальной миодистрофии в Республике Саха (Якутия) // Генетика и патология Вып. 8. / Под ред. В.П. Пузырева. Томск: Печатная мануфактура, 2007. С. 160-161.
- Максимова Н.Р., Сухомясова А.Л., Гуринова Е.Е. и др. Генетико-эпидемиологические и социально-экономические аспекты наследственной этноспецифической патологии в Якутии // Медицинская генетика. 2008. №10. С. 35-43.
- Наследственные болезни в популяциях человека / Под ред. Е.К. Гинтера. М.: Медицина, 2002. 304 с.
- Новожица А.Н., Максимова Н.Р., Ханды М.В., Алексеева С.П. Наследственная патология семей, обитавших в МГК Национального Центра Медицины Республики Саха (Якутия) с 1990 по 1998 год // Дальневост. мед. журн. 1999. № 1. С. 26-30.
- Платонов Ф.А., Иллариошкин С.Н., Кононова С.К. и др. Спиноцеребеллярная атаксия первого типа в Якутии: распространенность и клинико-генетические сопоставления // Мед. генетика. 2004. Т. 5. С. 242-248.
- Пузырев В.П., Максимова Н.Р. Наследственные болезни якутов // Генетика, 2008, т.44. №10. С.1317-1324.
- Goldfarb L.G., Vasconcelos O., Platonov F.A. et al., Unstable triplet and phenotypic variability of spinocerebellar ataxia type 1 // Ann. Neurol. 1996. V. 39. P. 500-506.
- Lunkes A., Goldfarb L.G., Platonov F.A. et al. Autosomal dominant spinocerebellar ataxia (SCA 1) in Siberian Founder population: Assignment to the SCA 1 locus // Experimental Neurology 1994.- 126, 310-313.