

Распространённость прогрессирующих мышечных дистрофий Дюшенна/Беккера в Республике Дагестан (по данным регистра нервно-мышечных заболеваний)*

Ахмедова П.Г.¹, Угаров И.В.², Умаханова З.Р.¹, Зинченко Р.А.^{3,4}, Гинтер Е.К.^{3,5}

- ¹ — Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Дагестанская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Республика Дагестан, 367000, Махачкала, ул. Ленина д.1; факс (8722) 68-12-80; e-mail: apgg@mail.ru, zoya-umakhanova@yandex.ru
- ² — Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, 127473, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, e-mail: iugarov@yandex.ru
- ³ — Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр», 115478, Москва, ул. Москворечье, д.1; факс (499)324-07-02; e-mail: renazinchenko@mail.ru
- ⁴ — Федеральное государственное учреждение здравоохранения «Научно-практический центр медицинской помощи детям Департамента здравоохранения Москвы», 119620, Москва, ул. Авиаторов, д. 38
- ⁵ — Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

На основании данных регистра нервно-мышечных заболеваний в Республике Дагестан «Нейрорегистр Дагестана» оценена распространённость прогрессирующих мышечных дистрофий Дюшенна/Беккера (ПМД Д/Б). Обследовано население 41 района и 10 городов. Средняя распространённость ПМД Д/Б в Республике составила $6,00 \pm 0,64$ / 100 000 мужчин. Наиболее высокие значения распространённости выявлены в Гергебильском (39,61/100 000) и Лакском (33,43/100 000) районах. Анализ межэтнических различий в распространённости ПМД Д/Б, показал, что наиболее часто случаи ПМД Д/Б зарегистрированы среди кумыков (1:6977) и рутульцев (1:4129).

Ключевые слова: прогрессирующие мышечные дистрофии Дюшенна/Беккера, регистр нервно-мышечных заболеваний, Республика Дагестан, распространённость

Введение

ПМД Д/Б являются наиболее распространёнными наследственными заболеваниями нервно-мышечной системы и наследуются по X-сцепленному рецессивному типу. Их частота составляет соответственно 1:3500 и 1:20 000 рождённых мальчиков [7, 19]. Миодистрофия Дюшенна (МДД) — более тяжёлая форма болезни, начинается в возрасте 2—5 лет со слабости мышц тазового пояса и проксимальных отделов ног. Характерной чертой больных является псевдогипертрофия икроножных, ягодичных, дельтовидных и других мышц. Заболевание быстро прогрессирует: развиваются парезы, атрофии и контрактуры мышц, приводящие к обездвиженности. Примерно у 73% пациентов выявлены различные проявления сердечной патологии. Большая часть больных (около 90%) умирает до 20 лет от сопутствующих респираторных осложнений, связанных с нарушением дыхания [7, 14]. Мышечная дистрофия Беккера (МДБ) характеризуется более поздним дебютом (в 10—20 лет), доброкачественным течением и неоднородностью клинических проявлений. Часто у больных преобладает

картина кардиомиопатии при отсутствии или в небольшой степени поражения скелетных мышц. Для МДБ характерно сохранение способности к самостоятельной ходьбе на протяжении 15—20 лет от начала заболевания и медленное прогрессирование симптомов мышечной слабости [7]. Характерным для ПМД Д/Б является повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) в сыворотке крови (при МДД уровень повышается в 100—200 раз).

Миодистрофии Дюшенна и Беккера являются аллельными заболеваниями и обусловлены мутациями одного гена дистрофина (*DMD*; содержит 79 коротких экзонов и 78 длинных интронов) в хромосомном локусе Хр21 [18]. Именно поэтому в последнее время принято объединять эти формы общим термином *дистрофинопатии* и рассматривать как ПМД Д/Б. В 55—65% случаев к развитию заболевания приводят делеции гена *DMD* различной протяжённости, в 5—10% причиной являются дупликации, в остальных случаях имеют место точковые мутации. В трети случаев заболевание является результатом мутации *de novo* [7, 18]. Тяжёлая форма МДД развивается обычно при наличии мутаций,

* Работа выполнена при частичном финансировании гранта РФФИ 14-04-00525.

повреждающих рамку считывания кодирующей области гена либо нарушающих структуру функционально значимых доменов дистрофина, грубо нарушая синтез или функции белка. У больных МДБ имеют место внутренние делеции или дубликации гена, при которых частично сохраняется функциональная активность дистрофина [17].

Одной из форм мониторинга семей с ПМД Д/Б являются регистры наследственных болезней или регистры нервно-мышечных заболеваний. Например, европейская организация TREAT-NMD 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. 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 быстро получить нужную информацию из глобального регистра, однако персональные данные о пациенте будут зашифрованы и доступны только куратору национального регистра [20]. Во многих странах есть собственные национальные регистры врожденной и наследственной, в том числе нервно-мышечной патологии. На территории Российской Федерации такие регистры чаще захватывают отдельные области, города и имеют более узкое направление [9—12, 17].

Целью данной работы было изучение особенности распространения прогрессирующих мышечных дистрофий Дюшенна/Беккера в районах и городах, а также в различных этнических группах Республики Дагестан (РД) на основании данных «Нейрорегистра Дагестана».

Материалы и методы

В РД проживают 2946 тыс. чел. (в 10 городах и 41 сельском районе), говорящих на 42 языках (102 народности). РД характеризуется высокой рождаемостью, уникальной демографической и генетической структурой, предпочтением однонациональных и кровнородственных браков, территориальной изоляцией ряда горных районов [2]. Учитывая данный факт, анализ территориального распространения ПМД Д/Б проведен с учётом расположения районов Республики: равнинные районы, предгорные, горные, города.

Анализ распространённости и клинико-генетических особенностей проведен с использованием данных регистра наследственных нервно-мышечных заболеваний (ННМЗ). «Нейрорегистр Дагестана» был создан в 2005—2012 гг. (зарегистрирован в 2013 г.) на платформе для разработки диагностических программ xGen IDS с использованием языка программирования Visual Basic в среде разработки MS Visual Studio 98. В регистр вошли архивные данные, полученные из республиканских, городских и районных МСЭК, поликлиник, неврологических стационаров, медсанчастей, медико-генетической консультации, консультативного приёма кафедры неврологии факультета подготовки кадров и переподготовки специалистов Дагестанской государственной медицинской академии. Данные о пациентах, полученные из разных источников уточнялись и дополнялись личным обследованием пробандов и их семей (путём вызова на консультацию), а также в экспедиционных поездках по месту проживания больных. На пациентов заполнялась специально разработанная медицинская карта фенотипа.

Учитывая X-сцепленный (X-сц.) тип наследования заболевания, распространённость ПМД Д/Б рассчитана как отношение реального числа больных к численности мужского населения (на 100 000 мужчин). Так как в выборке были представлены различные национальностей, для возможности оценки равномерности распространения ПМД Д/Б в разных этнических группах также проведен анализ распространённости заболевания в основных этносах РД. Распространённость ПМД Д/Б рассчитана для следующих этнических групп: аварцы (численность мужчин 423 704), даргинцы (220 745), кумыки (202 333), лезгины (196 237), лакцы (79 001), табасаранцы (29 619), русские (52 010), рутульцы (8258). Для сравнения оценок распространённости между популяциями использована статистика χ^2 . Анализ равномерности территориального распространения ПМД Д/Б по этносам выполнен с использованием F-распределения (уровень значимости $\alpha < 0,01$) [4].

Молекулярно-генетическое исследование пациентов проводилось в лаборатории ДНК-диагностики ФГБНУ «МГНЦ». Все пациенты при обследовании подписали письменное информированное согласие (в случае несовершеннолетних детей информированное согласие получено у их родителей) на добровольное участие в обследовании, на забор биологического материала (кровь) и на публикацию данных в открытой печати. Настоящее исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «МГНЦ».

Результаты и обсуждение

Нейрорегистр Республики Дагестан для наследственных нервно-мышечных заболеваний охватывает широкий спектр нервно-мышечных заболеваний от редких моногенных форм, до широко распространённых многофакторных болезней. В основе регистра лежит элект-

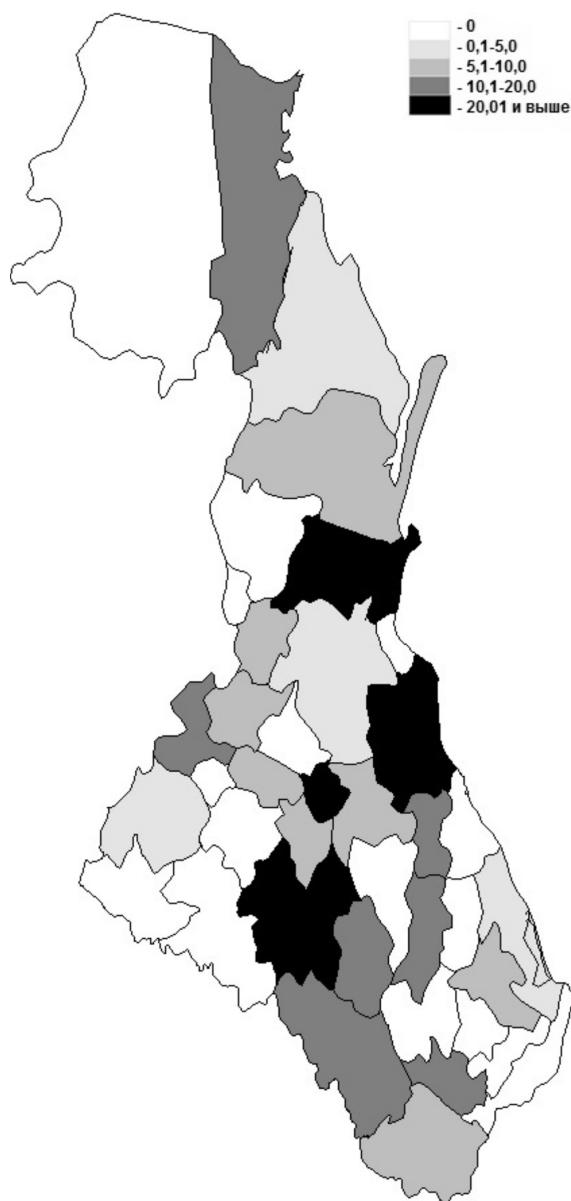


Рис. 1. Значения распространённости (на 100 000 мужчин) ПМД Д/Б в отдельных районах.

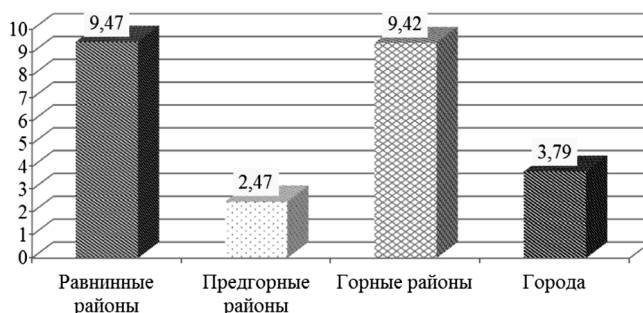


Рис. 2. Значения распространённости (на 100 000 мужчин) ПМД Д/Б, по территориям (равнинные, предгорные, горные районы и города).

ронная карта пациента, включающая ряд параметров, позволяющих максимально подробно описать фенотип/генотип пациента и членов его семьи.

Нейрорегистр для ННМЗ выполняет следующие основные функции:

- формирование базы данных по пациентам с ННМЗ и их родственникам;
- формирование группы риска путём генеалогического анализа, выявление лиц, подлежащих медико-генетическому консультированию, обследованию, молекулярно-генетической диагностике, наблюдению и лечению; ведение, управление и контроль диспансерного наблюдения за пациентами и их семьями;
- анализ новых случаев заболевания;
- поддержка процесса принятия прогностических решений о риске проявления и тяжести наследственного заболевания в семье при медико-генетическом консультировании;
- мониторинг ННМЗ в Республике;
- группировка данных в виде сводных таблиц по различным критериям, картографическое описание и построение диаграмм для оценки распространённости ННМЗ и анализа её динамики, в целом, по РД, а также в различных городах и районах Республики.

В регистр наследственных нервно-мышечных заболеваний (ННМЗ) на период 2014 г. вошли данные о 531 больном из 234 родословных с различными ННМЗ, из которых 87 пациентов (из 63 семей) имели диагноз ПМД Д/Б. Данные регистра о распространённости и клинко-генетических особенностях ПМД Д/Б в РД проанализированы.

Средняя распространённость ПМД Д/Б по всей РД составила $6,00 \pm 0,64/100\ 000$ (1:33 321 мужчин).

На рис. 1 представлена карта РД, на которой отражены значения распространённости (на 100 000 мужчин) ПМД Д/Б в отдельных районах. Максимальные значения выявлены в Гергебильском (39,61/100 000 мужчин), Чародинском (34,03), Лакском (33,43), Карабудахкентском (31,56), Кизилюртовском (21,51) и Кумторкалинском (23,52) районах. Значения распространённости в пределах 10–20/100 000 мужчин выявлены в Хасавюртовском (13,78), Ботлихском (10,85), Дахадаевском (10,99), Кулинском (17,72), Курахском (13,07), Рутульском (18,02) и Хунзахском (12,58) районах. В остальных районах распространённость ПМД Д/Б оказалась значительно ниже, либо больные не были выявлены.

Анализ распространённости (рис. 2) ПМД Д/Б в зависимости от территориального распространения (равнинные, предгорные, горные районы и города) показал, что наибольшие значения распространённости выявлены в горных районах $8,75 \pm 1,72/100\ 000$ (1:11 428 мужчин) и на равнинной территории $9,47 \pm 1,67/100\ 000$ (1:10 563), наименьшие — в предгорных сельских районах $2,75 \pm 1,17/100\ 000$ (1:42 807) и городах $3,79 \pm 0,77/100\ 000$ (1:26 353) ($\chi^2 = 21,28$, d.f. = 3, $p < 0,05$) (рис. 2).

Таблица

Распространённость ПМД Д/Б в разных этносах, проживающих в РД

Этнос	Численность мужского населения	Частота встречаемости	Распространённость на 100 000 мужчин	F-распределение ($\alpha < 0,01$)
Аварцы	423 704	1:16948	$5,90 \pm 1,18$	1,15
Даргинцы	220 745	1:12264	$8,15 \pm 1,92$	1,14
Кумыки	202 333	1:6977	$14,33 \pm 2,66$	2,01
Лезгины	196 237	1:32706	$3,06 \pm 1,25$	1,94
Лакцы	79 001	1:15800	$6,33 \pm 2,83$	0,89
Табасараны	29 619	1:29619	$3,38 \pm 3,38$	1,04
Русские	52 010	1:52010	$1,92 \pm 1,92$	1,83
Рутульцы	8258	1:4129	$24,22 \pm 17,22$	3,39

Обнаруженные различия, возможно, объясняются более низкой выявляемостью пациентов в городах и предгорных районах [2].

Проведён анализ частоты встречаемости ПМД Д/Б в разных этносах, проживающих в РД. В таблице представлены этнические группы, в которых встретилось заболевание, и частоты встречаемости ПМД Д/Б. Как следует из данных таблицы, наблюдается значительная вариабельность в значениях распространённости ПМД Д/Б между отдельными этносами.

Сравнительный анализ, проведённый с использованием F-распределения показал достоверно высокие значения распространённости ПМД Д/Б у кумыков ($14,33 \pm 2,66$) и рутульцев ($24,22 \pm 17,22$), однако, учитывая современную организацию медицинской службы в РФ, при которой не все больные состоят на учёте по месту жительства, а наблюдаются у врачей других учреждений страны, говорить о реальном накоплении заболевания в данных этнических группах не корректно.

Проведено сравнение значений распространённости ПМД Д/Б (рис. 3) в Дагестане с данными в ранее обследованных популяциях РФ [1, 3, 5—8, 12, 15].

Как следует из рис. 3, распространённость 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 [1, 3, 5, 7, 13, 16].

Заключение

Впервые в РД на основании созданного «Нейрорегистра Дагестана» проанализированы данные о распространённости ПМД Д/Б в Дагестане. Выявлены 87 пациентов из 63 семей. При анализе частоты встречаемости ПМД Д/Б в разных этнических группах показано, что наиболее отягощены по данному заболеванию семьи кумыков (1:6977) и рутульцев (1:4129). Проведённые молекулярно-генетические исследования в группе семей с ПМД Д/Б позволяют выявлять заболевания на ранних доклинических стадиях в отягощённых семьях и провести дальнейший мониторинг семей с возможностью пренатальной диагностики в этих семьях при планировании дальнейшего деторождения.

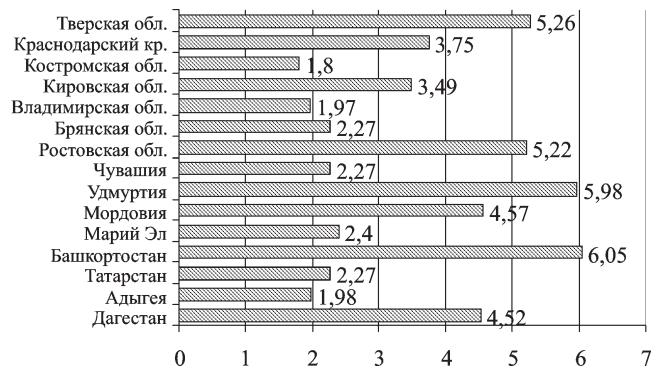


Рис. 3. Распространённость ПМД Д/Б (на 100 000 мужчин) в обследованных регионах РФ.

Список литературы

1. Барышникова Н.В. Клинико-генетический анализ наследственных болезней нервной системы во Владимирской области: Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.м.н. — М., 2002. — 25 с.
2. Булаева К.Б., Давудов О.М., Павлова Т.А., Курбанов Р.М., Булаев О.А. Генетическая подразделенность этнических популяций Дагестана // Генетика. — 2003. — Т. 39, №1. — С. 83—92.
3. 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.
4. Животовский Л.А. Популяционная биометрия. — М.: Наука, 1991. — 271 с.
5. 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.
6. Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Поляков А.В., Гинтер Е.К. Особенности распространения наследственных болезней в различных популяциях России // Генетика. — 2007. — Т. 43, №9. — С. 1246—1254.
7. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. — М.: Медицинское информационное агентство, 2002. — 590 с.

8. Кириллов А.Г., Абрукова А.В., Зинченко Р.А. и др. Наследственные болезни среди чувашей Республики Чувашия // Медицинская генетика. — 2007. — Т. 6, №1(55). — С. 19–27.
9. Козулина Е.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика наследственных нейромышечных заболеваний в Красноярске (по данным госпитального регистра): Автореф. дисс. на соискание ученой степени к. м. н. — М., 2006. — 23 с.
10. Крикунова Н.И. Эпидемиология врожденных пороков развития в г. Томске и формирование перспективного генетического регистра: Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.м.н. — Томск, 1998. — 19 с.
11. Крупина Н.Б. Эпидемиологическое и клинико-генетическое изучение наследственных моторно-сенсорных нейропатий в Республике Башкортостан: Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.м.н. — Уфа, 2006. — 26 с.
12. Мингазова Э.З. Клинико-эпидемиологическое и молекулярно-генетическое изучение прогрессирующих спиноцеребеллярных атаксий в Республике Башкортостан: Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.м.н. — Уфа, 2009. — 25 с.
13. Перепелов А.В. Эпидемиология и клинико-генетический анализ наследственных болезней нервной системы в популяциях Мордовии: Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.м.н. — М., 1997. — 26 с.
14. Темин П.А., Белозеров Ю.М., Страхова О.С., Никанорова М.Ю. Клинический и генетический полиморфизм и вопросы современной терапии X-сцепленных прогрессирующих мышечных дистрофий Дюшенна и Беккера // Вестник практической неврологии. — 1997. — №3. — С. 85–101.
15. Угаров И.В. Разработка комплексной информационно-диагностической программы «НЕЙРОГЕН» для наследственных болезней нервной системы // Вестник РГМУ. Периодический медицинский журнал. — 2002. — №1(22). — С. 157–158.
16. Умаханова З.Р. Комплексное генетическое и клиническое исследование наследственных нервно-мышечных заболеваний в популяциях Дагестана: Автореф. дисс. на соискание ученой степени к. м. н. — М., 2002. — 22 с.
17. Hoffman E.P., Brown R.H., Kunkel L.M. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus // Biotechnology. — 1992. — Vol. 24. — P. 457–466.
18. McKusick V.A. Online Mendelian inheritance in man. Available at , Updated: February, 2015.
19. Orphanet Reports Series: Diseases listed by decreasing prevalence or number of published cases. Available at <http://www.orpha.net/>, Updated: February, 2015.
20. <http://www.treat-nmd.eu/dmd/overview/>

Prevalence of progressive muscular dystrophy Duchenne/Becker in Republic of Dagestan (according to the register neuromuscular disease)

Achmedova P.G.¹, Ugarov I.V.², Umachanova Z.R.¹, Zinchenko R.A.^{3,4}, Ginter E.K.^{3,5}

¹ — Dagestan State Medical Academy, Lenina str., 1, Makchachkala, 367000; e-mail: apgg@mail.ru

² — Moscow State University of Medicine and Dentistry, Delegatskaya str., 20/1, Moscow, 127473, e-mail: iugarov@yandex.ru

³ — Federal State Budgetary Institution «Research Centre for Medical Genetics», Moskvorechie str. 1, 115478, Moscow

⁴ — Scientific and Practical Center of Medical Care for Children, Aviators str., 38, 119620, Moscow

⁵ — Russian Medical Academy of Postgraduated Education, Moscow, Russian Federation, 2/1, Barrikadnaya Str., Moscow, 125993

On the basis of register of neuromuscular diseases in the Dagestan Republic («Neuroregister Dagestan») the prevalence of progressive muscular dystrophy Duchenne/Becker (PMD D/B) was estimated. Population of 10 towns and 41 districts were surveyed. The average prevalence of PMD D/B was 4.52 / 100,000 men. Accumulation defined for Gergebilsky (39.61/100,000) and Laksky (33.43 /100,000) districts. Analysis of differences in the prevalence of PMD D/B between ethnic groups of Dagestan Republic showed that the most frequently PMD D/B recorded among Kumyks (1:6977) and Rutuls (1:4129).

Key words: PMD Duchenne/Becker, register neuromuscular diseases, Dagestan Republic, prevalence