

Изучение наследственной несиндромальной офтальмологической патологии детского населения Карачаево-Черкесской Республики: структура и особенности нозологического спектра

В.В. Кадышев¹, А.В. Марахонов¹, С.И. Куцев^{1,2}, Р.А. Зинченко^{1,3}

¹ФГБНУ «МГНЦ», Москва, Россия

²ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

³ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Публикация является продолжением ранее представленных данных по изучению эпидемиологии офтальмологических заболеваний у детей Карачаево-Черкесской Республики (КЧР). Генетико-эпидемиологическое исследование популяции включает в себя изучение широкого спектра показателей. Оценка тяжести наследственной глазной патологии детского населения обследованного региона и данные молекулярно-генетической диагностики опубликованы ранее. В настоящей статье приводятся структура и особенности нозологического спектра наследственной патологии органа зрения.

Цель исследования: изучить нозологический спектр наследственной несиндромальной офтальмологической патологии среди детского населения КЧР и его особенности.

Материал и методы: обследовано 90 793 ребенка из 10 районов КЧР в возрасте от 0 до 18 лет, из которых 121 человек включен в выборку. Для решения поставленной задачи использовались генетико-эпидемиологические, клинические, параклинические методы обследования.

Результаты исследования: определены структура и особенности нозологического спектра несиндромальной наследственной патологии глаз у детского населения 10 районов КЧР и г. Черкесска. Основным вклад в распространенность вносят врожденные пороки развития органа зрения и наследственная патология заднего отрезка глазного яблока (58%). Общая распространенность наследственной глазной патологии составила 1:671. Выявлено, что большую долю составляют наследственные болезни органа зрения с аутосомно-доминантным типом наследования (1:1163). Распространенность аутосомно-рецессивной патологии составила 1:2268 человек.

Заключение: большой вклад в структуру нозологического спектра вносят аутосомно-доминантные заболевания — 1:1163. Врожденные пороки развития органа зрения и патология заднего сегмента глазного яблока являются преобладающими в структуре педиатрического нозологического спектра.

Ключевые слова: эпидемиология, генетика, наследственная патология, нозологический спектр, дети, Карачаево-Черкесская Республика.

Для цитирования: Кадышев В.В., Марахонов А.В., Куцев С.И., Зинченко Р.А. Изучение наследственной несиндромальной офтальмологической патологии детского населения Карачаево-Черкесской Республики: структура и особенности нозологического спектра. РМЖ «Клиническая офтальмология». 2019;19(1):7–12.

Study of hereditary non-syndromic ophthalmic pathology of child population of the Karachay-Cherkess Republic: features and structure of nosological spectrum

V.V. Kadyshev¹, A.V. Marakhonov¹, S.I. Kutsev^{1,2}, R.A. Zinchenko^{1,3}

¹Research Centre of Medical Genetics of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The publication is a continuation of the previously submitted data on the study of the epidemiology of ophthalmic diseases in children of the Karachay-Cherkess Republic. Genetic and epidemiological study of the population includes a research of a wide range of indicators. A burden assessment of the hereditary ocular pathology of the child population of the surveyed region and the data of molecular genetic diagnostics were published earlier. This article presents structure and features of a nosological spectrum of the visual organ hereditary pathology.

Aim: to study the nosological spectrum and its features of hereditary non-syndromic ophthalmic pathology among the child population of the Karachay-Cherkess Republic.

Patients and Methods: 90793 children from 10 regions of the Karachay-Cherkess Republic between the ages of 0 and 18 were examined, of which 121 people were enrolled in set. To solve the problem, genetic and epidemiological, clinical, paraclinical examination methods were used.

Results: the structure and features of the nosological spectrum of non-syndromic hereditary ophthalmic pathology were determined in the child population of 10 regions of the Karachay-Cherkess Republic and the city of Cherkessk. Congenital malformations of the visual organ and hereditary pathology of the posterior segment of an eye (58%) make the main contribution to the prevalence. An overall prevalence of hereditary ocular pathology was at ratio 1:671. It was revealed that a large proportion of hereditary diseases of the visual organ with an autosomal dominant inheritance pattern (1:1163). The prevalence of autosomal recessive pathology was at ratio 1:2268 of people.

Conclusion: autosomal dominant diseases make a greater contribution to the structure of the nosological spectrum — 1:1163. Congenital malformations of the visual organ and pathology of the posterior segment of the eye are prevalent in the structure of the pediatric nosological spectrum.

Keywords: epidemiology, genetics, hereditary pathology, nosological spectrum, children, Karachay-Cherkess Republic.

For citation: Kadyshch V.V., Marakhonov A.V., Kutsev S.I., Zinchenko R.A. Study of hereditary non-syndromic ophthalmic pathology of child population of the Karachay-Cherkess Republic: features and structure of nosological spectrum. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2019;19(1):7–12.

ВВЕДЕНИЕ

Данная статья является продолжением ранее опубликованных результатов генетико-эпидемиологического обследования детского населения Карачаево-Черкесской Республики (КЧР) [1]. В предыдущей статье описаны особенности груза несиндромальных наследственных болезней органа зрения и частичные результаты молекулярно-генетической диагностики с приведением клинических примеров. В настоящей публикации представлены особенности нозологического спектра наследственной офтальмопатологии.

С учетом клинического полиморфизма генетически гетерогенной группы заболеваний генетико-эпидемиологические исследования позволяют определить особенности нозологического спектра, отягощенность и распространенность регион-специфичных наследственных патологий.

Цель работы: изучить особенности нозологического спектра наследственной несиндромальной офтальмологической патологии среди детского населения КЧР.

В работе приводятся результаты генетико-эпидемиологического обследования детского населения КЧР, направленного на выявление несиндромальной наследственной офтальмопатологии. Проведенные исследования позволяют не только уточнять дифференциальную диагностику заболевания, но и расширить наши представления о клиническом течении заболевания и корректировать лечение.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное генетико-эпидемиологическое обследование популяции КЧР (410 367 человек), 90 739 из которых составили дети. Среди обследованных — в основном карачаевцы (41%) и русские (31,6%). Выборку составил 121 ребенок (0–18 лет) из 109 неродственных семей. От всех официальных представителей детей (родителей) получено письменное информированное согласие на обработку персональных данных, проведение обследования, выполнение исследований и публикацию в средствах массовой информации. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ «МГНЦ».

Для достижения цели использовались генетико-эпидемиологические, клинические, параклинические методы обследования. Метод проведения генетико-эпидемиологического обследования и протокол, разработанный сотруд-

никами ФГБНУ «МГНЦ», подробно описаны в предыдущей публикации [1].

Офтальмологическое обследование пациентов включало весь спектр современных методов. Применялись как рутинные методики диагностики глазных болезней (визометрия, скиаскопия, биомикроскопия, офтальмоскопия, определение цветоощущения и др.), так и специальные — в условиях амбулатории центральной районной больницы (ЦРБ) (определение глобальной электроретинограммы (ЭРГ), макулярной ЭРГ, ритмичной ЭРГ, зрительно вызванных потенциалов (ЗВП) на вспышку и паттерн, флуоресцентная ангиография глазного дна, ультразвуковое исследование органа зрения). Все пробанды и члены их семей осмотрены врачами других специальностей, в т. ч. генетиком, педиатром, неврологом. Сравнительный анализ выполнен при помощи t-критерия Стьюдента [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате применения клинических, параклинических и инструментальных методов обследования населения сформирован нозологический спектр наследственной патологии органа зрения (табл. 1). Все выявленные заболевания (45 клинико-генетических форм) разделены на 4 основные группы: врожденные пороки органа зрения (15 нозологических единиц), патология переднего отрезка (8), заболевания заднего отдела глазного яблока (15) и прочие нозологии (7). Все заболевания ранжированы по типам наследования на аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные и X-сцепленные. В терминологии заболевания использована номенклатура базы OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) [3].

При анализе нозологического спектра выявлено, что большую долю составляют наследственные болезни органа зрения с аутосомно-доминантным наследованием (1:1163). Распространенность аутосомно-рецессивной патологии достигла 1:2268. Наименьшие значения распространенности — у заболеваний глаз с X-сцепленным наследованием. Общая распространенность несиндромальной наследственной офтальмологической патологии среди детского населения КЧР составила 1:671.

В результате проведенного исследования детского населения КЧР выявлено преобладание наследственной патологии заднего сегмента глазного яблока — 36 больных

Таблица 1. Нозологический спектр и распространенность несиндромальной наследственной офтальмопатологии детского населения КЧР**Table 1.** Nosological spectrum and prevalence of non-syndromic hereditary ophthalmopathy of child population of the KCR

ОМIM	Диагноз Diagnosis	Распространенность по районам (1 на) Prevalence (1 per)												
		УД UD	МК MK	К K	ПК PK	ЗЛ ZL	У U	Ч Ch	А A	АХ AKh	Х Kh	Н N	Общая Total	
АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНАЯ ПАТОЛОГИЯ AUTOSOMAL DOMINANT PATHOLOGY														
Врожденные пороки развития органа зрения Congenital malformations of the eye														
#106210	Аниридия Aniridia	-	-	-	-	-	-	-	8217	-	-	-	-	30 246
129750	Эктопия зрачка Ectopia pupillae	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6691	-	90 739	
#120200	Колобома глаз Ocular coloboma	11 473	-	-	-	-	-	-	24 651	-	-	-	45 370	
***	Колобоматозный микрофтальм Colobomatous micropthalmia	-	-	-	-	-	-	-	24 651	-	-	-	90 739	
#613517	Микрофтальмия изолированная Isolated microphthalmia	-	-	-	-	-	-	-	24 651	-	-	-	90 739	
156850	Микрофтальм, микрокорнеа, катаракта Microphthalmia with cataract and microcornea	-	-	-	-	8431	-	-	12 326	-	-	-	30 246	
PS310700	Врожденный нистагм Congenital nystagmus	-	-	9940	-	-	-	-	-	-	-	-	90 739	
#110100	Блефарофимоз Blepharophimosis	-	-	-	-	-	-	-	24 651	-	-	-	90 739	
#178300	Врожденный птоз Congenital ptosis	-	-	-	6211	8431	-	-	1109	2802	3496	-	11 342	
Наследственные заболевания переднего отрезка глазного яблока Hereditary pathology of anterior segment of the eye														
***	Врожденная катаракта Congenital cataract	1434	4629	-	-	2810	3765	24 651	-	-	-	3892	5671	
***	Врожденная zonулярная катаракта Congenital zonular cataract	-	-	-	-	-	-	6163	-	-	6991	-	18 148	
*116600	Передний лентиконус с врожденной катарактой Anterior lenticonus with congenital cataract	-	-	-	-	-	3765	-	-	-	-	-	90 739	
#180500	Синдром Аксфельда - Ригера Axenfeld - Rieger syndrome	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3892	90 739	
142500	Гетерохромия радужек Heterochromia iridis	-	-	9940	-	-	-	-	-	-	-	-	90 739	
#148300	Кератоконус Keratoconus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6991	-	90 739	

из 29 семей (1:2520) и врожденных пороков развития органа зрения — 34 больных из 33 семей (1:2669). У 30 детей из 29 семей диагностированы заболевания переднего отрезка глаз (1:3025). В группе обследованных выявлены офтальмологические наследственные заболевания, затрагивающие несколько сегментов глаз (прочие формы). Данная патология установлена у 21 ребенка из 18 семей (1:4321) (табл. 1).

При анализе полученных данных по нозологическому спектру выявлено, что большой вклад в группу врожденных пороков развития вносят изменения собствен-

но глазного яблока (клинически и генетически полиморфные формы микрофтальма) — 47% (16 больных). Группу заболеваний переднего отрезка в основном формирует наследственная патология хрусталика (врожденная катаракта, лентиконус) — 87% (26 пациентов). Нозологический спектр заднего сегмента глаз в 67% случаев связан с патологией сетчатки и/или хориоидеи (24 случая).

При сравнении полученных данных распространенности патологии с базой данных редких и орфанных заболеваний локального накопления в обследуемом регионе РФ не выявлено [4].

Таблица 1 (продолжение)

Table 1 (continuation)

ОМIM	Диагноз Diagnosis	Распространенность по районам (1 на) Prevalence (1 per)											Общая Total
		УД UD	МК MK	К K	ПК PK	ЗЛ ZL	У U	Ч Ch	А A	АХ AKh	Х Kh	Н N	
Наследственная патология заднего сегмента глаз Hereditary pathology of posterior segment of the eye													
#180100	Тапеторетинальная абитрофия центральная Central tapetoretinal degeneration	-	9257	-	-	8431	3765	-	-	2802	-	-	22 685
#156700	Центральная дистрофия сетчатки Беста Vitelliform macular dystrophy	-	-	-	-	8431	-	-	-	-	-	-	90 739
#165500	Атрофия зрительных нервов Optic atrophy	-	-	-	6211	-	-	24 651	-	-	-	-	45 370
#165550	Гипоплазия и частичная атрофия зрительных нервов Optic nerve hypoplasia and partial optic atrophy	-	-	3313	-	8431	-	24 651	-	-	6991	-	15 123
#120970	Врожденная колбочковая дистрофия Congenital cone dystrophy	-	-	-	1553	-	1883	-	-	-	-	-	15 123
Прочие формы наследственной офтальмопатологии Other forms of hereditary pathology of the eye													
#137750	Ювенильная глаукома Juvenile glaucoma	11 473	-	-	-	4216	-	-	-	-	-	-	30 246
#180200	Ретинобластома Retinoblastoma	11 473	-	9940	-	-	3765	8217	-	-	6991	-	12 963
#120433	Синдром колобомы глаза, нарушения слуха, умственной отсталости Ocular coloboma syndrome, hearing impairments, mental retardation	11 473	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	90 739
#606952	Глазо-кожный альбинизм, тип 1В Oculocutaneous albinism type 1B	-	-	-	-	-	1883	-	-	-	-	-	45 370
Суммарная распространенность по районам Total prevalence by district		956	3086	1657	1035	843	471	1297	1109	1401	999	1946	1163
АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНАЯ ПАТОЛОГИЯ AUTOSOMAL RECESSIVE PATHOLOGY													
Врожденные пороки развития органа зрения Congenital malformations of the eye													
#206900	Микрофтальмия синдромальная, тип 3 Syndromic microphthalmia, type 3	-	-	-	-	-	-	8217	-	-	-	-	30 246
#611040	Микрофтальм, микрокорнея, катаракта Microphthalmia, microcornea, cataract	-	-	-	-	8431	-	-	-	-	-	3892	45 370
251600	Микрофтальм, микрокорнея Microphthalmia, microcornea	-	9257	-	2070	-	-	-	-	-	-	-	22 685
251505	Микрофтальм, микрокорнея, колобома Microphthalmia, microcornea, coloboma	11 473	-	-	6211	-	-	-	-	-	-	-	45 370
Наследственные заболевания переднего отрезка глазного яблока Hereditary pathology of anterior segment of the eye													
***	Врожденная катаракта Congenital cataract	-	9257	-	-	-	-	-	-	-	2330	-	22 685
#217800	Центральная дистрофия роговицы Corneal dystrophy	-	-	-	-	8431	-	-	-	-	-	-	90 739

Таблица 1 (окончание)

Table 1 (ending)

ОМIM	Диагноз Diagnosis	Распространенность по районам (1 на) Prevalence (1 per)											
		УД UD	МК MK	К K	ПК PK	ЗЛ ZL	У U	Ч Ch	А A	АХ AKh	Х Kh	Н N	Общая Total
Наследственная патология заднего сегмента глаз Hereditary pathology of posterior segment of the eye													
#257270	Врожденная стационарная ночная слепота Congenital stationary night blindness	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3892	90 739
#268000	Тапеторетинальная абитрофия пигментная Retinitis pigmentosa	-	-	-	-	8431	-	-	-	-	-	-	90 739
#248200	Центральная дистрофия сетчатки Штаргардта Stargardt disease	-	-	-	6211	8431	1883	24 651	3326	-	-	-	15 123
***	Хориоретинальная дегенерация периферическая Peripheral chorioretinal degeneration	-	-	-	-	-	-	24 651	-	-	-	-	90 739
#601777	Хориоретинальная центральная дистрофия Central chorioretinal dystrophy	-	4629	-	-	-	-	-	-	-	-	-	45 370
#613341	Пигментный ретинит, ювенильный Retinitis pigmentosa, juvenile	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6991	-	90 739
267760	Тапеторетинальная абитрофия беспигментная Retinitis pigmentosa without pigment	-	-	-	-	-	-	24 651	-	-	-	-	90 739
258500	Атрофия зрительных нервов Optic atrophy	11 473	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	90 739
#204000	Врожденный амавроз Лебера Leber congenital amaurosis	11 473	-	9940	-	-	-	-	-	-	-	-	45 370
Прочие формы наследственной офтальмопатологии Other hereditary pathology of the eye													
#231300	Врожденная глаукома Primary congenital glaucoma	5737	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	45 370
#261540	Петерс аномалия с укороченными конечностями Peters plus syndrome	-	9257	-	-	-	-	-	-	-	-	-	90 739
#203100	Глазо-кожный альбинизм Oculocutaneous albinism	-	4629	9940	-	-	3765	24 651	-	-	-	-	18 148
Суммарные данные по районам Total by district		2295	1322	4970	1242	2108	1255	3522	3326	-	1748	196	2268
Х-СЦЕПЛЕННАЯ ПАТОЛОГИЯ X-LINKED PATHOLOGY													
Врожденные пороки развития органа зрения Congenital malformations of the eye													
#309300	Мегалокорнеа Megalocornea	-	4629	-	-	-	-	-	-	-	-	-	45 370
#305900	Врожденный нистагм Congenital nystagmus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3496	-	45 370
Наследственная патология заднего сегмента глаз Hereditary pathology of posterior segment of the eye													
#303800	Дейтеранопия Deutan color blindness	-	-	-	3106	-	-	-	-	-	-	-	45 370
Суммарные данные по районам Total by district		-	4629	-	3106	-	-	-	-	-	3496	-	15 123
Сводные данные по всем нозологиям Grand total		675	842	1243	518	602	342	948	832	1401	583	973	671

Примечание. УД – Усть-Джегутинский, МК – Малокарачаевский, К – Карачаевский, ПК – Прикубанский, ЗЛ – Зеленчукский, У – Урупский, Ч – Черкесск, А – Абазинский, АХ – Адыге-Хабльский, Х – Хабезский, Н – Ногайский.

Note. UD – Ust-Dzhegutinsky, MK – Malokarachayevsky, K – Karachayevsky, PK – Prikubansky, ZL – Zelenchuksky, U – Urupsky, Ch – Cherkessk (city), A – Abazinsky, AKh – Adyge-Khablsky, Kh – Khabezsky, N – Nogaysky.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате генетико-эпидемиологического обследования детского населения КЧР выявлен 121 ребенок из 109 семей с несиндромальной наследственной офтальмологической патологией. Нозологический спектр представлен 45 формами. Большую часть наследственной глазной патологии составляют аутосомно-доминантные формы ($t=2,3$). Основной вклад в структуру спектра вносят врожденные пороки развития органа зрения и наследственная патология заднего сегмента глазного яблока (58%). Общая распространенность наследственной глазной патологии составила 1:671.

Источник финансирования/Acknowledgement

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ № 18-015-00090 / Supported by Russian Foundation for Basic Research grant № 18-015-00090.

Литература

1. Кадышев В.В., Марахонов А.В., Куцев С.И., Зинченко Р.А. Изучение наследственной несиндромальной офтальмологической патологии детского населения Карачаево-Черкесской Республики: оценка отягощенности и молекулярно-генетическая диагностика. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2018;3:134-139. DOI: 10.21689/2311-7729-2018-18-3-134-139.
2. Животовский Л.А. Популяционная биометрия. М.: Наука, 1991.
3. OMIM. (Электронный ресурс). URL: <http://www.ncbi.nlm.gov/OMIM> (дата обращения: 23.11.2018).
4. The portal for rare diseases and orphan drugs. (Электронный ресурс). URL: <http://www.orpha.net> (дата обращения: 23.11.2018).

References

1. Kadyshchev V.V., Marakhonov A.V., Kutsev S.I., Zinchenko R.A. Study of the hereditary non-syndromic ophthalmological pathology of child population of the Karachay-Gherkess Republic: estimations of genetic load and molecular genetic analysis. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2018;3:134-139 (in Russ.). DOI: 10.21689/2311-7729-2018-18-3-134-139.
2. Zhivotovsky L.A. Population biometrics. M.: Science, 1991 (in Russ.).
3. OMIM. (Electronic resource). URL: <http://www.ncbi.nlm.gov/OMIM> (access date: 23.11.2018).
4. The portal for rare diseases and orphan drugs. (Electronic resource). URL: <http://www.orpha.net> (access date: 23.11.2018).

Сведения об авторах:

¹Кадышев Виталий Викторович — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии;

¹Марахонов Андрей Владимирович — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии;

^{1,2}Куцев Сергей Иванович — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор ФГБНУ «МГНЦ», заведующий кафедрой молекулярной и клеточной генетики, главный внештатный специалист по медицинской генетике Минздрава России;

^{1,3}Зинченко Рена Абульфазовна — д.м.н., профессор, зам. директора по научно-клинической работе; зав. лабораторией генетической эпидемиологии, профессор курса клинической фармакологии кафедры организационно-правового обеспечения медицинской и фармацевтической деятельности.

¹ФГБНУ «МГНЦ». 115522, Россия, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1.

²ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

³ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2.

Контактная информация: Кадышев Виталий Викторович, e-mail: vvh.kad@gmail.com. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 06.12.2018.

About the authors:

¹Vitalii V. Kadyshchev — MD, PhD, Senior Researcher of the Laboratory of Genetic Epidemiology;

¹Andrei V. Marakhonov — PhD, Biology, Senior Researcher of the Laboratory of Genetic Epidemiology;

^{1,2}Sergei I. Kutsev — MD, PhD, Professor, Corresponding Member of RAS, Head of the Research Centre of Medical Genetics, Head of the Department of Molecular and Cell Genetics;

^{1,3}Rena A. Zinchenko — MD, PhD, Professor, Deputy Director of the Scientific and Clinical Study, Head of the Laboratory of Genetic Epidemiology.

¹Research Center of Medical Genetics. 1, Moskvorechie str., Moscow, 115522, Russian Federation.

²Pirogov Russian National Research Medical University. 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation.

³Moscow Regional Research and Clinical Institute. 61/2, Shchepkina str., Moscow, 129110, Russian Federation.

Contact information: Vitalii V. Kadyshchev, e-mail: vvh.kad@gmail.com. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 06.12.2018.