ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АБУАЛИ ИБНИ СИНО

УДК 616.8-009.1-053.1-08

На правах рукописи

ГАНИЗОДА МАНИЖА ТЕМУР

КЛИНИКО-МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ НЕРВНО-МЫШЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ТАДЖИКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Диссертация

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук по специальности

3.1.11. Неврология

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Иллариошкин Сергей Николаевич

Душанбе - 2026

Диссертация выполнена на кафедре неврологии и основ медицинской генетики ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино».

Научный консультант: Иллариошкин Сергей Николаевич - академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор Института мозга.

Официальные оппоненты: Джурабекова Азиза Тахировна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии Самаркандского государственного медицинского университета (г. Самарканд, Республика Узбекистан).

Нургужаев Еркын Смагулович - доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней «Казахский национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова» (г. Алматы, Республика Казахстан).

Авезов Сайфулло Абдуллоевич - доктор медицинских наук, старший научный сотрудник печёночно-панкреатического отдела Государственного учреждения Института гастроэнтерологии Республики Таджикистан.

Ведущее учреждение: Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино (г. Бухара, Республика Узбекистан).

Защита диссертации состоится «18» января 2027 года в «13:00» часов на заседании диссертационного совета 6D.KOA-112 при ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино».
Адрес: Республика Таджикистан, 734026, г. Душанбе, улица Сино, 29–31. Сайт: www.tajmedun.tj. Тел.: +992 918 724 088.
С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино».
Автореферат разослан «_____» _____ 2027 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент **Джамолова Р. Дж.**

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Наследственные нервно-мышечные заболевания характеризуются значительной клинической и генетической неоднородностью. С. Н. Иллариошкин и соавт. отмечают, что «В настоящее время не вызывает сомнений огромная роль генетических факторов в развитии заболеваний нервной системы. Генетика не только определяет риск манифестации разнообразной менделевской и мультифакторной неврологической патологии, но и помогает в раскрытии молекулярных основ патологического процесса, а также вносит ключевой вклад в систематизацию наследственных болезней и синдромов» [32, с. 8]. При этом: «На протяжении длительного времени важность своевременной, возможно более ранней молекулярно-генетической диагностики наследственных заболеваний нервной системы недооценивалась, что в основном было связано с отсутствием эффективных методов нозомодифицирующей терапии при большинстве нозологических форм. Ситуация стала постепенно меняться по мере понимания важности молекулярной верификации генетически обусловленных заболеваний нервной системы» [32, с. 8]. Согласно оценке D. Esteller «Внедрение секвенирования нового поколения (NGS) позволило поставить генетический диагноз многим пациентам и расширило список генов, вызывающих дНМН, который включает более 30 генов. Однако только у 15–32% пациентов с синдромным диагнозом dHMN подтвержден генетический диагноз, что предполагает наличие новых генов, вызывающих это заболевание» [149, с. 19]. Также авторы отмечают, что: «В других случаях ведущим признаком является моторная нейропатия, но она связана с другими неврологическими симптомами, такими как глухота, атаксия или атрофия зрительного нерва. Эти клинические признаки могут быть полезны для определения как синдромной, так и генетической диагностики дистальных

миопатий головного мозга, однако у большинства пациентов наблюдается изолированная дистальная мышечная слабость и атрофия нижних конечностей, что расширяет дифференциальный диагноз» [149, с. 19].

Клиническая диагностика ННМЗ осложняется сходством начальных проявлений различных заболеваний. Е.А. Фонова и соавторы подчеркивают: «Секвенирование нового поколения (NGS) - эффективная и экономически выгодная стратегия для ускорения диагностики пациентов. Однако диагностическая ценность проведения и назначения полноэкзомного или полногеномного секвенирования во многом зависит от клинической картины заболевания и профессиональной компетентности врача. Наследственные нервно-мышечные заболевания имеют схожие начальные симптомы, и молекулярно-генетическая диагностика позволяет точно определить причину и патогенез наблюдаемых нарушений у пациента» [75, с. 282]. «Неспецифичность нейрофизиологических изменений обусловливает необходимость выделения четких маркеров» [21, с. 52].

Наследственные моторно-сенсорные нейропатии представляют собой «обширную генетически-гетерогенную группу наследственных болезней, при которых клинический фенотип обусловлен тем или иным поражением периферических нервов. Молекулярную причину заболевания удалось установить у 41% обследованных пациентов» [82, с. 12]. Значимость расширенного генетического исследования авторы характеризуют следующим образом: «экзомные методы исследования очень важны для поиска молекулярной причины наследственной моторно-сенсорной нейропатии» [82, с. 26].

А.В. Диль и соавторы указывают, что «На сегодняшний день недостаточно данных о распространенности того или иного типа потери SMN1. Однако разные виды мутаций могут оказывать различное влияние на

клиническую картину и эффективность терапии. Более глубокое изучение строения генов позволит определить предикторы ответа на терапию и приблизиться к пониманию причин нестабильности региона SMN» [23, с. 36]. В работе H.-W. Hsueh и соавторов подчеркивается: «Применение генетической панели необходимо, однако качественная клиническая и лабораторная оценка пациентов также незаменима» [175, с. 2583].

Отмечается, что «многие регионы мира остаются недостаточно представленными в исследованиях генетики человека» [188, с. 2582].

Отечественные авторы сообщают: «Всего выявлено 74 больных (мужчин – 51, женщин – 23) из 42 семей. Установлено 9 нозологических форм НБНС. 33,8% больных родились от родственных браков» [61, с. 94]. При этом: «Преобладала конечностно-поясная форма мышечной дистрофии (КПМД) (n=22)» [61, с. 94]. «В данной работе представлены результаты исследования наследственных болезней нервной системы (НБНС) на территории Гиссарского района Таджикистана» [61, с. 94].

Е. А. Фонова и соавторы подчеркивают сложность диагностики этих заболеваний: «Проблема диагностики наследственных нервно-мышечных заболеваний является одной из наиболее сложных в практике врачей различных специальностей» [75, с. 282]. H.-W. Hsueh и соавторов, подчеркивают: «Панель генов необходима, однако качественная клиническая и лабораторная оценка пациентов также незаменима. Применение NGS в данном одноцентровом исследовании подтверждает большое разнообразие наследственных нервно-мышечных заболеваний» [175, с. 2582]. Комплексное клинико-генетическое исследование позволит уточнить структуру ННМЗ, охарактеризовать выявленные генетические варианты и оценить взаимосвязь генотипа и фенотипа в таджикской популяции.

Степень научной разработанности изучаемой проблемы. А. Фонова и соавт. обращают внимание на одну из основных трудностей клинической диагностики наследственных нервно-мышечных заболеваний: «Начальные симптомы наследственных нервно-мышечных заболеваний во многом идентичны» [75, с. 282]. Это затрудняет дифференциальную диагностику и повышает значимость генетического подтверждения. О. А. Щагина и соавт. определяют НМСН как «обширную генетически-гетерогенную группу наследственных болезней, при которых клинический фенотип обусловлен тем или иным поражением периферических нервов» [82, с. 12]. «Используя экзомное секвенирование в сочетании с анализом сегрегации патогенных вариантов, удалось установить причину болезни в семьях у 41 % пациентов» [82, с. 12]. Е. А. Фонова и соавт. подчёркивают: «Проблема диагностики наследственных нервно-мышечных заболеваний является одной из наиболее сложных в практике врачей-специалистов» [75, с. 282].

Молекулярно-генетические исследования позволяют уточнить механизмы развития отдельных нозологических форм. Е.В. Зинина и соавт. указывают: «Причиной развития МДД/МДБ служат мутации в гене DMD, приводящие к дефициту продукции различных изоформ семейства белка дистрофина» [27, с. 33]. При изучении спинальной мышечной атрофии А.В. Диль и соавт. отмечают: «Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q (5q-СМА) представляет собой одно из наиболее распространенных нервно-мышечных заболеваний, в основе которого лежат аберрации гена SMN1» [23, с. 36].

А. Н. Ахмед и соавторы, исследуя наследственные моторно-сенсорные нейропатии в Пакистане, подчёркивают клиническую и генетическую неоднородность этой группы заболеваний: «Наследственные моторно-сенсорные нейропатии характеризуются выраженной клинической и

генетической гетерогенностью» [90, 1020]. а Р. Кайыржанов и соавторы обращают внимание на недостаточную представленность отдельных регионов в генетических исследованиях: «многие регионы мира остаются недостаточно представленными в исследованиях генетики человека» [188, с. 2582]. Р. А. Рахмонов и соавторы, изучая наследственные болезни нервной системы в Гиссарском районе РТ, указывают: «Всего выявлено 74 больных (мужчин – 51, женщин – 23) из 42 семей. Установлено 9 нозологических форм НБНС. 33,8% больных родились от родственных браков» [61, с. 94]. Эти данные характеризуют наследственную патологию в обследованной группе Гиссарского района, но не дают полного представления о клиническом и молекулярно-генетическом разнообразии ННМЗ в таджикской популяции.

Таким образом, основной нерешённой задачей остаётся комплексная характеристика ННМЗ в таджикской популяции, объединяющая клинические проявления, семейный анамнез, электрофизиологические и биохимические показатели с результатами молекулярно-генетического исследования. Именно такой подход позволяет уточнить нозологическую структуру заболеваний, оценить спектр выявляемых генетических вариантов и изучить взаимосвязь генотипа и фенотипа у обследованных пациентов.

Связь исследования с программами (проектами), научной тематикой. Диссертационное исследование выполнено на кафедре неврологии ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» и посвящено изучению клинических и молекулярно-генетических особенностей наследственных нервно-мышечных заболеваний в таджикской популяции. Молекулярно-генетические исследования проведены в рамках меморандума о сотрудничестве с генетической лабораторией в Лондоне.

Работа выполнена в рамках научно-исследовательской тематики кафедры: «Генетические особенности инсульта и наследственных заболеваний

нервной системы на 2018–2024 гг.» и «Двигательные расстройства при неврологических заболеваниях и их коррекция на 2025–2029 гг.». Регистрационный номер НИР: 0116TJ00591.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Цель исследования: изучить клинические и молекулярно-генетические особенности наследственных нервно-мышечных заболеваний в таджикской популяции.

Задачи исследования:

1. Изучить семейный анамнез больных с наследственными нервно-мышечными заболеваниями: частоту родственной отягощенности и возможные механизмы наследования.
2. Описать клиническое течение разных форм наследственных нервно-мышечных заболеваний с учетом первично- и вторично-мышечной патологии.
3. Выяснить, какие молекулярно-генетические механизмы лежат в основе разных форм наследственных нервно-мышечных заболеваний у обследованных пациентов.
4. Сравнить структуру наследственных нервно-мышечных заболеваний (аутосомно-доминантных, аутосомно-рецессивных и Х-сцепленных) в городской и сельской популяции Республики Таджикистан.
5. Установить связь между генотипом и фенотипом у пациентов с наследственными нервно-мышечными заболеваниями.
6. Определить спектр патогенных и вероятно патогенных вариантов в генах, связанных с наследственными нервно-мышечными заболеваниями, и оценить их генотип-фенотипические взаимосвязи.
7. Обобщить клинические, клинико-генеалогические и молекулярно-генетические данные и определить клинико-молекулярно-генетические

особенности наследственных нервно-мышечных заболеваний в таджикской популяции.

Объект исследования являются ННМЗ у пациентов таджикской популяции, включая ПМД, НМСН, СМА, Мс и НМ. Выбор объекта обусловлен клиническим и генетическим разнообразием ННМЗ, наличием семейных случаев в РТ и недостатком систематизированных данных об их молекулярно-генетическом спектре с учётом этногеографических особенностей населения.

Предмет исследования составляют клинические фенотипы, типы наследования и выявленные молекулярно-генетические варианты ННМЗ у обследованных пациентов таджикской популяции. Рассматриваются также взаимосвязи генетических находок с проявлениями и течением заболевания. В рамках исследования рассматриваются особенности распределения различных форм ННМЗ с учётом семейного анамнеза, характера наследования и этногеографических факторов. Особое внимание уделяется анализу патогенных и вероятно патогенных вариантов в генах DMD, PMP22, SMN1/SMN2, CAPN3, CLCN1, SCN4A, GAA и других, а также оценке их связи с возрастом дебюта, тяжестью и особенностями клинического течения заболевания.

Научная новизна исследования. В Республике Таджикистан впервые выполнено клинико-молекулярно-генетическое исследование ННМЗ сразу по нескольким группам: прогрессирующим мышечным дистрофиям, наследственным моторно-сенсорным нейропатиям, спинальным мышечным атрофиям, миотоническим синдромам и наследственным нарушениям нервно-мышечной передачи. Описан спектр найденных генетических вариантов, в том числе редких, и показана генетическая гетерогенность ННМЗ у обследованных представителей таджикской популяции. Изучена связь

генотипа с клиническими проявлениями болезни. Молекулярно-генетические результаты сопоставлены с клиническими данными, и это позволило оценить, насколько варьирует фенотип при разных генетических нарушениях. Уточнено, что дает диагностике совместное использование клинической картины, семейного анамнеза, электронейромиографии, лабораторных исследований и молекулярно-генетического тестирования у пациентов с ННМЗ. Описаны семейная агрегация и особенности наследования ННМЗ у обследованных больных.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования. Теоретическая значимость заключается в расширении представлений о клиническом и молекулярно-генетическом спектре ННМЗ в таджикской популяции. Изучены особенности клинических проявлений, наследования и генетической гетерогенности ПМД, НМСН, СМА, Мс и НМ. Применение NGS, MLPA и WES позволило выявить генетические варианты и сопоставить их с клиническими проявлениями ННМЗ. Практическая значимость состоит в обосновании комплексного диагностического подхода, включающего клиническую оценку, анализ семейного анамнеза, ЭНМГ, биохимические исследования и молекулярно-генетическую верификацию. Полученные данные могут использоваться для совершенствования диагностики ННМЗ и медико-генетического консультирования семей, а также для формирования национального регистра пациентов и дальнейшего изучения клинико-генетических особенностей ННМЗ в РТ.

Положения, выносимые на защиту

1. Установлено, что наследственные нервно-мышечные заболевания в таджикской популяции характеризуются выраженной клинической гетерогенностью, проявляющейся разнообразием фенотипических вариантов, различиями возраста дебюта, особенностями клинической манифестации,

темпами прогрессирования и структурой основных нозологических форм, что определяет необходимость дифференцированного диагностического подхода.

2. Доказано, что структура наследования наследственных нервно-мышечных заболеваний в РТ характеризуется преобладанием аутосомно-рецессивных форм, высокой семейной агрегацией и этногеографическими особенностями популяции, определяющими распространённость различных форм наследственной нервно-мышечной патологии и особенности их клинической реализации.

3. Обосновано, что комплексная оценка клинических проявлений, результатов электронейромиографии, игольчатой электромиографии, лабораторных показателей и молекулярно-генетических исследований обеспечивает высокую диагностическую точность при дифференциальной диагностике наследственных нервно-мышечных заболеваний, позволяя объективно разграничивать миопатические, нейропатические и синаптические варианты поражения нервно-мышечной системы.

4. Впервые установлены особенности молекулярно-генетического спектра наследственных нервно-мышечных заболеваний в таджикской популяции, который характеризуется высокой генетической неоднородностью и широким спектром патогенных и вероятно патогенных вариантов в генах DMD, SMN1/SMN2, PMP22, CAPN3, CLCN1, SCN4A, GAA и других, формирующих особенности молекулярной структуры наследственной нервно-мышечной патологии РТ.

5. Доказано, что клиническая реализация наследственных нервно-мышечных заболеваний определяется не только характером патогенного варианта, но и взаимодействием генетических, возрастных, эпигенетических и внешнесредовых факторов. Установлено, что сходные клинические фенотипы могут формироваться при различных молекулярно-генетических механизмах

заболевания, тогда как одинаковые патогенные варианты сопровождаются выраженной фенотипической вариабельностью, что обосновывает необходимость обязательной комплексной клинической интерпретации результатов молекулярно-генетического исследования при диагностике наследственных нервно-мышечных заболеваний.

6. Разработана и научно обоснована концепция комплексной клинико-молекулярно-генетической диагностики наследственных нервно-мышечных заболеваний, основанная на последовательной интеграции клинических, клинико-генеалогических, электрофизиологических, лабораторных и молекулярно-генетических данных. В отличие от традиционного синдромологического подхода предложенная концепция рассматривает молекулярную верификацию не как завершающий этап диагностики, а как интегрирующий компонент единой системы клинического анализа, обеспечивающий персонализированную интерпретацию генотип-фенотипических взаимосвязей, повышение эффективности ранней диагностики, совершенствование медико-генетического консультирования и научное обоснование формирования национального регистра пациентов с наследственными нервно-мышечными заболеваниями в РТ.

Степень достоверности результатов. Достоверность представленных результатов определяется характеристиками обследованной группы, последовательностью диагностических процедур и применёнными клиническими и молекулярно-генетическими методами. Значение имеют воспроизводимость описанного обследования и согласованность полученных результатов; при интерпретации необходимо учитывать ограничения клинической выборки.

В исследование включены 200 пациентов из 75 семей с различными клиническими формами ННМЗ, проживающих в регионах РТ. Материал

позволил описать нозологический состав клинической группы, семейную отягощённость, предполагаемые типы наследования и результаты генетического исследования. Интерпретация региональных различий должна учитывать способ формирования выборки.

Достоверность клинических данных обеспечивалась использованием единого диагностического алгоритма, включающего анализ семейного анамнеза с построением родословных, оценку неврологического статуса, характеристику клинических фенотипов, определение степени функциональных нарушений, проведение ЭНМГ и исследование биохимических маркеров мышечного повреждения.

Высокий уровень верификации полученных результатов обеспечен применением современных методов молекулярно-генетического анализа, включая NGS, MLPA и ПЦР, что позволило определить спектр генетических вариантов, ассоциированных с ПМД, НМСН, СМА, Мс и НМ, а также провести анализ взаимосвязи выявленных молекулярных изменений с особенностями клинического течения заболевания.

Интерпретация выявленных генетических вариантов проводилась с учётом современных представлений о патогенности мутаций, анализа генотип-фенотипических корреляций и сопоставления полученных данных с результатами международных исследований в области ННМЗ.

Обработка результатов исследования выполнена с использованием современных методов статистического анализа, что позволило объективно оценить выявленные закономерности, определить значимость полученных различий и подтвердить взаимосвязь между клиническими, генетическими и лабораторными показателями.

Полученные результаты согласуются с современными представлениями о молекулярных механизмах развития ННМЗ и одновременно расширяют существующие данные за счёт характеристики ранее недостаточно изученной таджикской популяции. Комплексность использованных методов, молекулярная верификация диагноза и статистическая обработка материала подтверждают достоверность и научную обоснованность основных результатов диссертационного исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационная работа «Клинико-молекулярно-генетические особенности наследственных нервно-мышечных заболеваний в таджикской популяции» полностью соответствует паспорту научной специальности 3.1.11. Неврология (медицинские науки), утверждённому Высшей аттестационной комиссией при Президенте Республики Таджикистан.

Исследование соответствует формуле специальности, предусматривающей изучение этиологии, патогенеза, эпидемиологии, генетики, клинических, биохимических и электрофизиологических нарушений при заболеваниях центральной и периферической нервной системы, а также разработку методов их диагностики, лечения и профилактики. Диссертация посвящена комплексному изучению ННМЗ с использованием современных клинических, электрофизиологических и молекулярно-генетических методов исследования.

Содержание работы соответствует области исследований специальности 3.1.11. Неврология, включая: пункт 1 - изучение эпидемиологии заболеваний периферической нервной системы; пункт 2 - исследование причин и механизмов их развития; пункты 3 и 4 - совершенствование клинико-диагностических критериев и разработку современных подходов к выявлению заболеваний; пункт 7 - разработку научно обоснованных подходов к

профилактике наследственной патологии нервной системы посредством ранней диагностики и медико-генетического консультирования.

Таким образом, диссертационная работа полностью соответствует формуле и области исследований научной специальности 3.1.11. Неврология. Полученные результаты расширяют современные представления о клинико-молекулярно-генетических особенностях ННМЗ в таджикской популяции и имеют научное и практическое значение для совершенствования диагностики, медико-генетического консультирования и специализированной неврологической помощи в РТ.

Личный вклад автора в проведении исследования. Автором самостоятельно разработана научная концепция диссертационного исследования, определены его цель и задачи, сформирован дизайн работы и выбран комплексный методологический подход, направленный на изучение клинико-молекулярно-генетических особенностей ННМЗ в таджикской популяции.

Автор принимал непосредственное участие во всех этапах выполнения исследования: от формирования клинической группы пациентов, организации обследования семей из различных регионов РТ, сбора анамнестических и генеалогических данных до проведения клинико-неврологической оценки, анализа фенотипических особенностей и систематизации полученных результатов.

Лично автором проведено клиническое обследование пациентов с различными формами ННМЗ, включая ПМД, НМСН, СМА, Мс и НМ. Выполнен анализ семейной отягощённости, построение и интерпретация родословных, определение характера наследования и отбор пациентов для дальнейшего молекулярно-генетического исследования.

Автором организован сбор биологического материала и проведение ДНК-диагностики с использованием современных методов молекулярного анализа, включая NGS, MLPA и ПЦР. Проведена клиническая интерпретация полученных генетических результатов с оценкой выявленных вариантов и анализом их взаимосвязи с клиническими проявлениями заболевания.

Автором самостоятельно выполнены систематизация базы данных, анализ полученных клинических, электрофизиологических, биохимических и молекулярно-генетических результатов, а также оценка генотип-фенотипических корреляций у пациентов с НННМЗ.

На основании проведённого исследования автором определены особенности клинического спектра и молекулярно-генетической структуры НННМЗ в таджикской популяции, выявлены редкие генетические варианты и сформированы научные предпосылки для создания национального регистра НННМЗ, совершенствования ранней диагностики и развития медико-генетического консультирования в РТ.

Автором проведён анализ современных отечественных и зарубежных научных данных, выполнено обобщение результатов исследования, сформулированы основные положения, выводы и практические рекомендации диссертационной работы.

Апробация и реализация результатов диссертации. Основные положения и результаты исследования были доложены и обсуждены 10 декабря 2021 года в г. Ташкенте на ежегодной конференции Ташкентского педиатрического медицинского института «Мачидовское чтение» в секции «Актуальные вопросы неврологии». В 2022 году материалы исследования были представлены на заседании общества неврологов «Нейрон»

(«Современные представления о медицинской генетике»). В феврале того же года автор прошёл курс по нейрогенетике в г. Лондон (Великобритания). В 2023 году обучение продолжено в формате онлайн-курса по нейрогенетике (январь, Санта-Роза, Аргентина). В 2024 году результаты исследования освещены 1 ноября на Симпозиуме неврологов Республики Таджикистан «Современные методы диагностики и лечения заболеваний нервной системы», где в рамках секции «Нейрогенетические заболевания в таджикской популяции» был представлен доклад. Кроме того, 3 мая автор выступил экспертом секции «Неврология» на Научно-практической конференции молодых учёных и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием «Молодёжь и медицинские инновации - 2024». В 2025 году доклад Ганизода М.Т. на тему «Наследственные заболевания в Республике Таджикистан» был представлен на III Центрально-Азиатском Неврологическом Форуме «Актуальные вопросы клинической неврологии и нейрореабилитологии», проходившем 28 февраля - 1 марта в г. Алматы (Республика Казахстан).

Зарегистрированы 4 рационализаторских предложения: Способ применения плазмофереза при комплексном лечении дизиммунных полинейропатий регистрационный номер 3448/R836 (2022), Применение высоких доз иммуноглобулина при дизиммунных полинейропатиях регистрационный номер 3449/R837 (2022), Внедрение современных технологий в диагностику и лечение наследственных нейромышечных заболеваний регистрационный номер № 3607/R-1095 (2024), Способ создания интегративных программ по управлению наследственными нейромышечными заболеваниями регистрационный номер № 3608/R-1096 (2024). В учебный процесс были интегрированы два акта, а в лечебную практику - один акт. Апробация диссертационного исследования проведена на заседании

межкафедральной проблемной комиссии по терапевтическим дисциплинам ТГМУ им. Абуали ибни Сино (г. Душанбе, 18.06.2026), протокол №36.

Публикации по теме диссертации. По теме диссертационного исследования опубликовано 27 научных работ, из которых 14 статей в журналах, рецензируемых Высшей аттестационной комиссией при Президенте Республики Таджикистан и Российской Федерации для публикации основных результатов диссертационных работ на соискание учёной степени доктора медицинских наук. Также было издано методическое пособие (Душанбе, 2020г) и монография (Душанбе, 2025г) для врачей, аспирантов, ординаторов и клинических интернов на тему «Нервно-мышечные заболевания», рекомендованное Учебно-методическим советом по медицинскому факультету ГОУ ТГМУ имени Абуали ибни Сино.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 312 страницах компьютерного текста (Times New Roman, 14 пт, межстрочный интервал 1,5). Работа включает введение, обзор литературы, материалы и методы, 4 главы с результатами собственных исследований и обзором результатов исследования, выводы, рекомендации по практическому использованию результатов, список литературы, публикации по теме диссертации и приложения. Диссертация иллюстрирована 43 таблицами и 8 рисунками. Список литературы включает 317 источников, из которых 85 – отечественных и стран СНГ и 232 – зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Исследование выполнено на кафедре неврологии ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино». В исследование вошли 200 пациентов

с ННМЗ из 75 семей в возрасте от 1 года до 60 лет. Дизайн исследования ретроспективно-проспективный клинико-молекулярно-генетический.

По нозологическим группам пациенты распределились следующим образом: ПМД 90 (45,0%), НМСН 82 (41,0%), СМА 11 (5,5%), Мс 7 (3,5%), НМ 10 (5,0%). ПМД и НМСН составили 86,0% выборки (172 пациента).

Оценивали возраст начала заболевания, характер мышечной слабости, двигательные нарушения, атрофии, контрактуры и деформации. Изучали семейный анамнез, анализировали родословные до трёх поколений, учитывали повторные случаи заболевания и кровнородственные браки. Определяли предполагаемый тип наследования: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный или Х-сцепленный. Исключали пациентов с приобретёнными поражениями нервно-мышечной системы, недостаточными клиническими данными, тяжёлыми сопутствующими заболеваниями и без информированного согласия. Инструментальные и лабораторные методы. ЭНМГ и игольчатую ЭМГ применяли для оценки проведения импульсов по периферическим нервам и выявления признаков миопатического или нейрогенного поражения. Определяли активность КФК и ЛДГ. Состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем оценивали по результатам ЭКГ, ЭхоКГ и исследования функции внешнего дыхания.

Генетическое исследование проводили в сотрудничестве с лабораторией в Лондоне. В зависимости от предполагаемой формы заболевания применяли NGS, MLPA и ПЦР. Выявленные варианты сопоставляли с клиническими проявлениями, семейным анамнезом и предполагаемым типом наследования.

Статистическая обработка. Рассчитывали абсолютные и относительные частоты, сравнивали показатели между нозологическими группами и оценивали взаимосвязи клинических, лабораторных и генетических характеристик. Статистические методы выбирали с учётом типа данных.

Уровень значимости составлял $p < 0,05$; при множественных сравнениях применяли поправку Холма.

Этические аспекты. Исследование проводили с соблюдением этических принципов медицинских исследований. Персональные данные обезличивали. Участие основывалось на добровольном информированном согласии пациента или его законного представителя.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для клинической характеристики выборки анализировали возраст дебюта, пол, течение заболевания, семейный анамнез и регион проживания. В генеалогическом анализе отдельно учитывали повторные случаи заболевания среди родственников и наличие кровнородственных браков.

Обследованные распределялись между пятью клиническими группами: ПМД, НМСН, СМА, Мс и НМ. Наибольшее число наблюдений приходилось на ПМД и НМСН; остальные формы встречались реже.

Из 200 обследованных пациентов к группе ПМД отнесены 90, к НМСН - 82, к СМА - 11, к Мс - 7, к НМ - 10 пациентов.

В нозологической структуре обследованных преобладали ПМД и НМСН. СМА, НМ и Мс составляли меньшую часть наблюдений.

Соотношение нозологических форм среди обследованных отражено на рисунке 1.

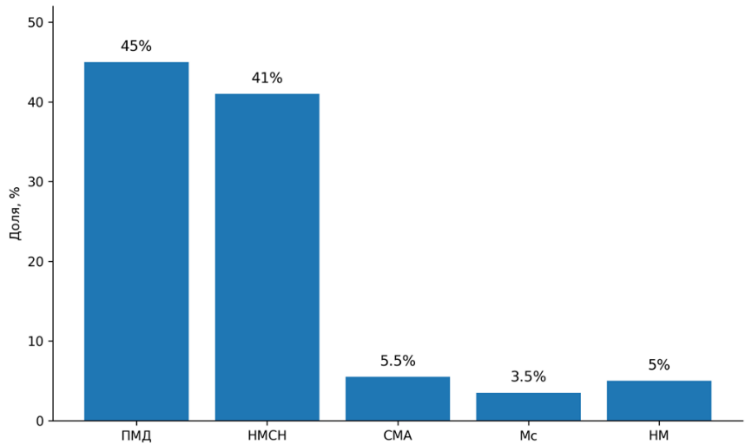


Рисунок 1. - Структура основных нозологических форм ННМЗ среди обследованных пациентов (%)

Возраст дебюта находился в пределах от 1 года до 60 лет.

У большинства обследованных болезнь проявилась в детском или подростковом возрасте. До 18 лет дебют ННМЗ отмечен у 160 (80,0%) пациентов, после 18 лет - у 40 (20,0%).

Чаще всего заболевание начиналось в возрасте 6-11 лет - у 61 (30,5%) пациента. В группе 1-5 лет зарегистрировано 52 (26,0%) случая, в группе 12-18 лет - 47 (23,5%). Начало заболевания в возрасте 19-40 лет отмечено у 31 (15,5%) пациента, в возрасте 41-60 лет - у 9 (4,5%).

В первые 11 лет жизни заболевание манифестировало у 113 (56,5%) обследованных. При объединении возрастных категорий до 18 лет включительно число наблюдений составило 160 (80,0%), тогда как после 18 лет симптомы возникли у 40 (20,0%) пациентов.

Возрастное распределение всей обследованной группы по пяти интервалам представлено в таблице 1.

Таблица 1. - Распределение пациентов с ННМЗ по возрасту дебюта заболевания

Возраст дебюта заболевания	Количество пациентов (n=200)	Доля (%)
1-5 лет	52	26,0
6-11 лет	61	30,5
12-18 лет	47	23,5
19-40 лет	31	15,5
41-60 лет	9	4,5
Всего	200	100

Примечание: n - абсолютное число пациентов; % рассчитан от общего количества обследованных пациентов с ННМЗ.

Раннее начало заболевания было характерно для значительной части когорты: у 113 (56,5%) пациентов симптомы появились в первые 11 лет жизни,

у 160 (80,0%) - до 18 лет включительно. У 40 (20,0%) пациентов первые проявления отмечены после 18 лет.

При сопоставлении категорий раннего (≤18 лет) и взрослого (>18 лет) дебюта получено статистически значимое различие (χ^2=72,0; p<0,001). В исследуемой выборке заболевания значительно чаще манифестировали в детском и подростковом возрасте.

Наибольшая доля наблюдений приходилась на возраст 6-11 лет (30,5%), за которым следовали интервалы 1-5 лет (26,0%) и 12-18 лет (23,5%). Совокупно эти группы охватывали 80,0% пациентов. При дебюте в 19-40 лет и 41-60 лет их доли составляли соответственно 15,5% и 4,5%.

Преобладание ранней манифестации описывает выборку в целом, однако возраст начала болезни различался между нозологическими формами. Поэтому для клинической интерпретации потребовался раздельный анализ соответствующих групп.

Среди 200 пациентов было 118 мужчин (59,0%) и 82 женщины (41,0%). Соотношение мужчин и женщин составляло 1,4:1.

Обследованные 200 пациентов с ННМЗ, направленные из различных регионов РТ, были распределены на жителей городской и сельской местности.

Сельские жители составляли 132 (66,0%) пациента, городские - 68 (34,0%). Следовательно, среди обратившихся за обследованием пациентов доля сельского населения была почти вдвое выше.

Таблица 2. - Распределение пациентов с ННМЗ в зависимости от места проживания

Место проживания	Количество пациентов (n=200)	Доля (%)
Сельская местность	132	66,0
Городская местность	68	34,0
Всего	200	100

Примечание: n - абсолютное количество пациентов; % рассчитан от общей группы обследованных пациентов с ННМЗ

Данное соотношение характеризует только состав обследованных пациентов. Для оценки распространенности ННМЗ среди всего городского и сельского населения РТ потребовались бы соответствующие популяционные знаменатели и иной принцип формирования выборки.

Распределение ПМД, НМСН, СМА, Мс и НМ в зависимости от места проживания приведено в таблице 3.

Таблица 3. - Распределение основных форм ННМЗ среди городского и сельского населения

Форма ННМЗ	**Всего n**	**Сельская местность n (%)**	**Городская местность n (%)**
ПМД	90	63 (70,0%)	27 (30,0%)
НМСН	82	52 (63,4%)	30 (36,6%)
СМА	11	8 (72,7%)	3 (27,3%)
Мс	7	4 (57,1%)	3 (42,9%)
НМ	10	5 (50,0%)	5 (50,0%)
Всего	200	132 (66,0%)	68 (34,0%)

Примечание: проценты рассчитаны внутри каждой нозологической формы.

При ПМД сельские жители составляли 70,0% (63 из 90), городские 30,0% (27). При НМСН соотношение составило 63,4% (52 из 82) и 36,6% (30) соответственно. Среди пациентов с СМА 8 из 11 (72,7%) проживали в сельской местности, с Мс 4 из 7 (57,1%). В группе НМ сельские и городские жители были представлены поровну по 5 человек (50,0%).

Всего обследованы 132 сельских (66,0%) и 68 городских (34,0%) жителей. Несмотря на преобладание сельских пациентов, статистически значимой связи между местом проживания и структурой нозологических форм не выявлено (χ^2=2,49; df=4; p=0,646). Различие в общей численности сельских и городских жителей было статистически значимым (χ^2=20,48; df=1; p<0,001),

однако оно не подтверждает различий в частоте отдельных ННМЗ между этими группами населения.

Преобладание сельских жителей могло быть связано с особенностями набора пациентов, доступностью специализированной помощи и демографическим составом регионов. Имеющихся данных недостаточно, чтобы определить вклад каждого фактора. Поэтому полученное соотношение характеризует обследованную выборку и не позволяет судить о распространенности ННМЗ среди сельского и городского населения РТ.

Семейную агрегацию оценивали по родословным до III-IV поколения с учетом числа заболевших родственников, степени родства, возраста дебюта и сходства клинических проявлений. Повторные случаи ННМЗ выявлены в 24 из 75 семей (32,0%); в каждой из них заболевание отмечалось как минимум у двух родственников. В остальных 51 семье (68,0%) зарегистрирован единичный случай либо отсутствовали достоверные сведения о заболевших родственниках.

Таблица 4. - Характеристика семейной агрегации ННМЗ по данным анализа родословных

Характеристика семей	Количество семей (n=75)	Доля (%)
Семейные случаи ННМЗ (≥2 пораженных родственников)	24	32,0
Единичные случаи заболевания	51	68,0
Всего	75	100

Примечание: семейным случаем считалось наличие двух и более родственников с клиническими признаками ННМЗ в пределах одной родословной

Более одного больного родственника выявлено приблизительно в трети обследованных семей. В остальных 68,0% семей клинические признаки ННМЗ были известны только у одного человека или семейный анамнез оставался неуточненным.

При оценке анамнеза отдельных пациентов наследственная отягощенность установлена у 46 из 200 обследованных (23,0%). Основанием служили сведения о сходных двигательных расстройствах у родственников, ранее диагностированных ННМЗ либо проявлениях, позволявших заподозрить наследственную патологию.

Доля пациентов с отягощенным семейным анамнезом различалась между клиническими группами. При СМА она составляла 4 (36,4%) пациента, при НМСН - 19 (23,1%), при ПМД - 20 (22,2%). Среди пациентов с НМ такие сведения получены у 2 (20,0%), с Мс - у 1 (14,3%).

Статистически значимых различий по частоте отягощенного семейного анамнеза между нозологическими группами не установлено (χ^2=2,18; p>0,05). Наибольшая доля отмечена при СМА, однако численность отдельных подгрупп ограничивала возможности сравнения.

Одной из характеристик семейного анамнеза было наличие кровнородственных браков. Такое родство родителей повышает вероятность наследования потомком одинаковых редких рецессивных вариантов и, соответственно, может иметь значение при АР заболеваниях.

Частоту кровнородственных браков оценивали в 75 семьях пациентов с ННМЗ. Сведения получали из семейного анамнеза и родословных до III-IV поколения; при наличии родственных связей между родителями уточняли их степень. Также регистрировали повторные случаи сходных заболеваний у членов семьи.

Кровнородственный брак установлен в 11 из 75 семей (14,7%). В 64 семьях (85,3%) родство между родителями не выявлено.

Предполагаемый тип наследования устанавливали по данным семейного анамнеза и родословных, принимая во внимание пол заболевших родственников, распределение клинического признака между поколениями и

характер его передачи. Затем эти сведения сопоставляли с результатами молекулярно-генетической диагностики.

Анализ проводили для трех основных вариантов наследования: АР, АД и Х-сцепленного.

В общей группе преобладали пациенты с АР типом наследования - 106 (53,0%). АД тип установлен у 54 (27,0%) пациентов, Х-сцепленный - у 40 (20,0%). Таким образом, на АР формы приходилось более половины наблюдений, АД формы составляли примерно четверть, а Х-сцепленные - пятую часть обследованных.

Таблица 5. - Общая структура типов наследования у пациентов с ННМЗ

Тип наследования	Количество пациентов (n=200)	Доля (%)
Аутосомно-рецессивный (АР)	106	53,0
Аутосомно-доминантный (АД)	54	27,0
Х-сцепленный	40	20,0
Всего	**200**	**100**

Примечание: тип наследования определен на основании клинико-генеалогического анализа и данных молекулярно-генетической верификации

При ПМД выявлены Х-сцепленный тип наследования у 40 (44,5%) пациентов, АР у 38 (42,2%), АД у 12 (13,3%). Среди пациентов с НМСН преобладал АР тип 47 (57,3%), АД отмечен у 35 (42,7%). Все 11 пациентов с СМА имели АР тип наследования. При Мс АД тип выявлен у 4 (57,1%) пациентов, АР у 3 (42,9%). В группе НМ АР наследование отмечено у 7 (70,0%), АД у 3 (30,0%).

Распределение типов наследования между нозологическими группами различалось статистически значимо ($p < 0,001$). Х-сцепленные формы выявлены только при ПМД, а все случаи СМА имели АР тип наследования. Результаты генеалогического анализа сопоставляли с данными молекулярно-генетического исследования.

Проксимальную мышечную слабость выявили у 82 (91,1%) пациентов, нарушение походки у 76 (84,4%), мышечную гипотрофию у 74 (82,2%). Симптом Говерса отмечен у 58 (64,4%), псевдогипертрофия икроножных мышц у 42 (46,7%), контрактуры у 38 (42,2%). Самостоятельное передвижение было выраженно ограничено у 24 (26,7%) пациентов.

У 4 (10,0%) из 40 матерей пациентов с дистрофинопатиями Дюшенна/Беккера выявлена относительная псевдогипертрофия икроножных мышц без выраженного двигательного дефицита. Это может говорить о гетерозиготном носительстве варианта гена *DMD*, но подтвердить носительство можно только молекулярно-генетическим анализом.

При СМА возраст дебюта и выраженность двигательного дефицита были разными. Главным проявлением служила нарастающая, преимущественно проксимальная мышечная слабость с функциональными ограничениями разной степени.

Как часто встречались основные проявления СМА, показано в таблице 6.

Таблица 6. - Клинические проявления у пациентов со СМА (n=11)

Клинический признак	**Количество пациентов**	**%**
Проксимальная мышечная слабость	11	100,0
Мышечная гипотрофия	11	100,0
Снижение сухожильных рефлексов	11	100,0
Нарушение походки	9	81,8
Ограничение самостоятельного передвижения	5	45,5
Контрактуры суставов	5	45,5

Примечание: указаны число пациентов и их доля (%) в группе СМА

Оценивая фенотип, учитывали выраженность гипотрофии, распределение мышечной слабости, функциональные возможности пациента

и сохранность самостоятельного передвижения. У всех 11 (100,0%) пациентов со СМА были мышечная гипотрофия и сниженные сухожильные рефлексы. Проксимальная мышечная слабость тоже выявлена у 11 (100,0%) пациентов. Ее выраженность была одним из факторов, определявших степень двигательных ограничений и возможность самостоятельной ходьбы. Нарушение походки отмечено у 9 (81,8%) пациентов. При этом степень ограничения самостоятельной активности различалась; у 5 (45,5%) обследованных двигательные возможности были значительно снижены. Суставные контрактуры наблюдались у 5 (45,5%) пациентов и чаще отмечались при длительном течении болезни на фоне выраженного двигательного дефицита. Для всех обследованных с СМА были характерны проксимальная мышечная слабость, гипотрофия и снижение сухожильных рефлексов. Нарушение походки регистрировали у 81,8% пациентов, ограничение самостоятельного передвижения и контрактуры суставов - у 45,5%.

При Мс основным клиническим признаком было замедленное расслабление скелетных мышц после сокращения. Тяжесть проявлений различалась: от умеренной скованности до выраженных ограничений двигательной активности. В ходе осмотра оценивали миотонический феномен, мышечную слабость, вовлечение отдельных групп мышц и влияние физических факторов на выраженность симптомов. Дополнительно выясняли, как заболевание отражалось на повседневных движениях. Частота клинических проявлений миотонических синдромов приведена в таблице 7.

Таблица 7. - Клинические проявления у пациентов с Мс (n=7)

Клинический признак	**Количество пациентов**	**%**
Миотонический феномен	7	100,0
Нарушение расслабления мышц после сокращения	7	100,0

Мышечная скованность	6	85,7
Мышечная слабость	4	57,1
Нарушение мелкой моторики	3	42,9
Повышенная утомляемость	3	42,9

Примечание: указаны число пациентов и их доля (%) в группе Мс.

Миотонический феномен отмечался у всех 7 (100,0%) пациентов. Нарушение расслабления мышцы после сокращения также выявлено у 7 (100,0%) обследованных; у отдельных больных оно затрудняло выполнение повторных движений. Мышечная скованность отмечена у 6 (85,7%) пациентов и ограничивала их двигательную активность. Мышечная слабость различной степени выраженности выявлена у 4 (57,1%) больных, затруднение мелких движений кистей - у 3 (42,9%). Повышенную утомляемость отмечали 3 (42,9%) пациента, преимущественно при длительной физической нагрузке.

При Мс миотонический феномен и затруднение расслабления мышц выявлялись у всех пациентов (100,0%). Скованность отмечена у 85,7%, мышечная слабость - у 57,1%, нарушения мелкой моторики и повышенная утомляемость - по 42,9%. Сочетание этих симптомов определяло различную степень ограничения привычной двигательной активности.

Среди пациентов с НМ выраженность двигательного дефицита и его распределение варьировали, что отражало клиническую неоднородность нарушений нервно-мышечной передачи. Наиболее характерными проявлениями были патологическая мышечная утомляемость, колебания выраженности симптомов в течение дня и вовлечение различных мышечных групп. В ходе обследования оценивали характер мышечной слабости, флуктуацию симптомов, переносимость физической нагрузки и степень ограничения привычной активности. Патологическая мышечная утомляемость зарегистрирована у всех 10 пациентов (100,0%) и была наиболее постоянным признаком этой группы. Флуктуация симптомов наблюдалась у 8 (80,0%) пациентов; выраженность двигательных нарушений изменялась в зависимости

от периода активности. Проксимальная мышечная слабость выявлена у 8 (80,0%) пациентов и сопровождалась ограничением физических нагрузок различной степени.

Частота отдельных клинических проявлений НМ представлена в таблице 8.

Таблица 8. - Клинические проявления у пациентов с НМ (n=10)

Клинический признак	Количество пациентов	%
Повышенная мышечная утомляемость	10	100,0
Флуктуация выраженности симптомов	8	80,0
Проксимальная мышечная слабость	8	80,0
Нарушение физической активности	7	70,0
Вовлечение глазодвигательных мышц	4	40,0
Нарушение жевания и глотания	3	30,0

Примечание: указаны число пациентов и их доля (%) в группе НМ

Снижение физической активности отмечено у 7 (70,0%) пациентов и было связано с выраженностью мышечной слабости и патологической утомляемости. Глазодвигательная мускулатура вовлекалась у 4 (40,0%) пациентов. Нарушения жевания и глотания зарегистрированы у 3 (30,0%) обследованных. В группе НМ повышенная мышечная утомляемость встречалась у всех пациентов (100,0%). Флуктуация симптомов и проксимальная слабость отмечались по 80,0%, ограничение физической активности - у 70,0%. Глазодвигательные нарушения наблюдались у 40,0%, затруднения жевания и глотания - у 30,0% больных.

Тяжесть клинических проявлений ННМЗ оценивали по выраженности мышечной слабости, темпам прогрессирования и степени функционального

дефицита. Значение этих характеристик различалось в зависимости от уровня поражения нервно-мышечной системы.

Для анализа факторов, связанных с тяжестью заболевания, сопоставили клинические характеристики пациентов с ПМД, НМСН, СМА, Мс и НМ. Учитывали возраст дебюта, распределение и выраженность мышечной слабости, сохранность двигательной активности и признаки прогрессирования заболевания. Сопоставление этих характеристик позволило описать различия в функциональном состоянии и клиническом течении между нозологическими группами.

Для уточнения характера двигательного дефицита применяли ЭНМГ и игольчатую ЭМГ. Эти методы позволяли сопоставить данные неврологического осмотра с объективными признаками поражения мышц, периферических нервов и мотонейронов.

Одинаковые симптомы могли быть связаны с разными электрофизиологическими изменениями. Поэтому мы разделяли преимущественно миопатическое и преимущественно нейрогенное поражение и отдельно выделяли их сочетание.

Анализировали параметры ПДЕ, амплитуду мышечного ответа, скорость проведения по периферическим нервам и признаки денервационно-реиннервационных изменений. Результаты трактовали с учетом клинического фенотипа. По совокупности этих признаков определяли электрофизиологический вариант: миопатический, нейрогенный или смешанный.

В таблице 9 показано, как установленные паттерны распределились по нозологическим группам.

Таблица 9. - Электрофизиологические паттерны при разных формах ННМЗ

ЭНМГ-паттерн	ПМД	НМСН	СМА	Мс	НМ	p
Миопатический	82 (91,1%)	2 (2,4%)	0	6 (85,7%)	0	<0,001
Нейрогенный	4 (4,4%)	78 (95,1%)	11 (100%)	0	0	<0,001
Смешанные изменения	4 (4,4%)	2 (2,4%)	0	1 (14,3%)	1 (10,0%)	>0,05

Примечание: данные даны как n (%). Частоту паттернов в нозологических группах сравнивали по критерию χ^2, при малых ожидаемых значениях - по точному критерию Фишера

У больных ПМД миопатический паттерн найден у 82 (91,1%), нейрогенный - у 4 (4,4%), смешанный - у 4 (4,4%). В группе НМСН преобладал нейрогенный паттерн - 78 (95,1%), миопатические и смешанные изменения встретились по 2 раза (2,4%). У всех 11 пациентов со СМА (100%) изменения были нейрогенными. При Мс миопатический паттерн выявлен у 6 (85,7%) больных, смешанный - у 1 (14,3%).

В группе НМ смешанные изменения обнаружены у 1 (10,0%) пациента. Данные об остальных 9 пациентах в таблице не приведены, и электрофизиологическую картину при НМ дополняли исследованием нервно-мышечной передачи.

КФК при ПМД значительно повышена у 60 (66,6%) пациентов, умеренно - у 25 (27,8%), в норме - у 5 (5,6%). При НМСН нормальный уровень КФК у 62 (75,6%), повышение у 18 (22,0%), значительное повышение у 2 (2,4%).

Для ПМД и Мс были типичнее миопатические изменения, для НМСН и СМА - нейрогенные. Значительный подъем КФК чаще наблюдался при ПМД (66,6%), а у большинства больных НМСН (75,6%) показатель оставался в норме.

Таблица 10. - Уровень КФК при разных формах ННМЗ

Форма ННМЗ	N	Нормальный уровень КФК	Повышение КФК	Значительное повышение КФК	p
ПМД	90	5 (5,6%)	25 (27,8%)	60 (66,6%)	<0,001
НМСН	82	62 (75,6%)	18 (22,0%)	2 (2,4%)	<0,001
СМА	11	7 (63,6%)	4 (36,4%)	0	<0,05
Мс	7	3 (42,9%)	4 (57,1%)	0	>0,05
НМ	10	9 (90,0%)	1 (10,0%)	0	<0,05

Примечание: данные даны как n (%). Анализ проведен по критерию χ^2, при малой численности групп - по точному критерию Фишера

В группе СМА нормальная КФК была у 7 (63,6%), повышенная - у 4 (36,4%). В группе Мс нормальная активность КФК отмечена у 3 (42,9%), повышенная - у 4 (57,1%). В группе НМ нормальные значения преобладали - 9 (90,0%), повышение - у 1 (10,0%). Значительного повышения КФК при СМА, Мс и НМ не было. Сильнее всего КФК менялась при ПМД, где значительное повышение найдено у 60 (66,6%) пациентов. При НМСН нормальные значения встретились у 62 (75,6%); при СМА и Мс повышение отмечено у 36,4% и 57,1%, при НМ - у 10,0%.

По данным ЭКГ и ЭхоКГ, у пациентов с ПМД нарушения ритма и проводимости выявлены у 3 (3,3%), признаки кардиомиопатии - у 3 (3,3%), снижение ФВ ЛЖ - у 2 (2,2%). При НМСН и Мс были единичные нарушения ритма или проводимости, при СМА и НМ ничего из перечисленного не обнаружено.

Сниженная ФВД выявлена у 8 (8,9%) пациентов с ПМД, у 3 (27,3%) со СМА и у 1 (10,0%) с НМ. Выраженные дыхательные нарушения были у 3 (3,3%) больных ПМД и у 1 (9,1%) со СМА. Ортопедические нарушения зависели от нозологической группы: при ПМД чаще встречались контрактуры - 28 (31,1%), при НМСН - деформации стоп у 42 (51,2%). При СМА контрактуры и изменения позвоночника нашли в 5 (45,5%) случаев каждые. При Мс и НМ подобные нарушения были реже.

Метод молекулярно-генетического исследования выбирали по клинической картине, семейному анамнезу и результатам ЭНМГ и биохимических анализов. MLPA использовали для поиска крупных делеций и дупликаций, NGS - для анализа генов, связанных с ННМЗ. Если картина была атипичной или значимых результатов не получали, проводили WES. Генетические данные сверяли с клиническим фенотипом и типом наследования: это нужно было для уточнения диагноза и оценки риска повторного случая в семье.

Таблица 11. - Молекулярно-генетические данные по когорте пациентов с ННМЗ (n = 200)

Клиническая группа	Число пациентов, n	Основные гены	Типы генетических вариантов, указанные в результатах
ПМД	90	DMD, CAPN3, DYSF, SGCA, SGCB, SGCG, SGCD, FKRP и др.	Делеции, дупликации, SNV
НМСН	82	PMP22, MPZ, MFN2, GJB1, MTMR2 и др.	SNV, CNV
СМА	11	SMN1, SMN2	Гомозиготные делеции, изменения числа копий
Мс	7	CLCN1, SCN4A	SNV
НМ	10	CHRNE, RAPSN и др.	SNV
Всего	200	-	-

Примечание: в таблице приведены гены и типы генетических изменений по результатам исследования.

Список генов показывает, в каких направлениях велся молекулярный поиск в каждой клинической группе. Чтобы количественно оценить структуру находок, одних названий генов мало: нужно знать, сколько пациентов имеют конкретные варианты и в скольких случаях молекулярная причина болезни установлена. Только так можно определить, насколько каждая генетическая форма представлена в когорте.

Отдельного внимания заслуживают изменения в генах DMD, CAPN3, PMP22, MFN2, CLCN1, SCN4A, CHRNE и RAPSN. Их диагностическую ценность определяли по характеру варианта, предполагаемому типу наследования и соответствию клинической картине пациента.

У 200 пациентов изменения разделили на шесть категорий: делеции, дупликации, SNV, CNV, небольшие инсерции и делеции (indel) и прочие варианты. Соотношение категорий зависело от клинической группы.

В группе ПМД найдены 47 SNV, 32 делеции, 6 дупликаций, 3 indel и 2 других варианта. В группе НМСН - 70 SNV, 10 CNV и 2 делеции. У всех 11 больных со СМА выявлены делеции. При миотонических синдромах и наследственных нарушениях нервно-мышечной передачи обнаружены SNV: 7 и 10 случаев соответственно.

ПМД отличались разнообразием молекулярных изменений, при НМСН преобладали SNV, при СМА были делеции, а при миотонических синдромах и нарушениях нервно-мышечной передачи - снова SNV. Все это относится к обследованной когорте и не характеризует частоту таких изменений среди населения Таджикистана.

Структуру молекулярных изменений нужно читать с поправкой на классификацию. Делеции и дупликации могут входить в CNV, поэтому категории не всегда независимы; так, для НМСН отдельно указаны 10 CNV и 2 делеции. Как правильно понимать такое распределение, зависит от того, как учитывали отдельные варианты и считали ли каждую запись самостоятельным наблюдением.

Дальше генетический спектр описан по нозологическим формам: для каждой названы вовлеченные гены, типы изменений и их клиническое значение. При таком изложении молекулярные результаты легче сопоставить с особенностями заболевания.

Клиническое значение молекулярной находки определяли по тому, насколько она согласуется с фенотипом пациента, электрофизиологическими данными и семейным анамнезом. Учитывали возраст дебюта, распределение и выраженность мышечной слабости, характер двигательных нарушений и течение болезни. Такая совместная оценка помогала уточнить нозологический диагноз.

Молекулярное подтверждение нужнее всего там, где симптомы похожи. Мышечная слабость, атрофии, измененная походка и сниженные сухожильные рефлексы встречаются при разных формах наследственной патологии. Патогенный или вероятно патогенный вариант указывает на причину болезни только в том случае, если он согласуется с фенотипом и предполагаемым типом наследования.

Интерпретация зависела от клинической группы. При ПМД молекулярные данные сверяли с характером поражения мышц, возрастом дебюта и активностью КФК. При НМСН смотрели на распределение мышечной слабости и атрофий, чувствительные расстройства, показатели проводимости по периферическим нервам. При СМА принимали во внимание результаты исследования SMN1 и SMN2, сроки появления симптомов и степень двигательного дефицита. При миотонических синдромах находки соотносили с миотоническим феноменом и нарушением расслабления мышц, а при наследственных нарушениях нервно-мышечной передачи - с патологической утомляемостью, колебаниями мышечной силы и вовлечением глазодвигательных, жевательных или глотательных мышц.

Сравнив молекулярные результаты с родословной, можно было уточнить вероятный механизм наследования и решить, кого из родственников стоит обследовать. Для медико-генетического консультирования важны конкретный ген, класс найденного варианта, тип наследования и сведения о больных

членах семьи. Несколько больных в семье еще не означают, что механизм передачи установлен.

Генетические результаты делили на патогенные, вероятно патогенные варианты и варианты неопределенного клинического значения. Последние сами по себе не доказывают этиологию заболевания. Но и найденное изменение нужно проверять на то, объясняет ли оно всю клиническую картину, особенно если фенотип атипичный или сложный.

Многое зависит и от применяемой технологии. Если патогенный вариант не найден, наследственное заболевание все равно исключить нельзя, потому что некоторые типы изменений выбранный метод может не выявить. Дальнейшее обследование в такой ситуации планировали по клинической картине и уже имеющимся лабораторным данным.

Поэтому молекулярно-генетические находки оценивали вместе с клиническими, генеалогическими и электрофизиологическими данными. Ниже результаты разобраны по нозологическим группам; они нужны для анализа связей между генотипом и фенотипом.

Отдельно рассмотрены молекулярные результаты при ПМД, НМСН, СМА, миотонических синдромах и наследственных нарушениях нервно-мышечной передачи. Для каждой группы названы найденные гены и типы изменений и показано, как они соотносятся с нозологической характеристикой заболевания.

В группу ПМД вошли 90 пациентов (45,0%), это самая большая группа в исследовании. Найденные у них варианты относились к дистрофинопатиям и разным формам поясно-конечностных мышечных дистрофий. Клиническая, электрофизиологическая и лабораторная картина этих больных описана выше; теперь перейдем к молекулярным находкам.

Самую многочисленную подгруппу образовали дистрофинопатии: варианты гена DMD найдены у 38 пациентов (42,2%). На втором месте изменения CAPN3 - у 18 больных (20,0%).

Таблица 13. - Молекулярно-генетические данные пациентов с ПМД (n = 90)

Ген	Нозологическая форма	Число пациентов, n	Доля среди пациентов с ПМД, %
DMD	Дистрофинопатии	38	42,2
CAPN3	LGMD R1	18	20,0
DYSF	LGMD R2	11	12,2
SGCA, SGCB, SGCG, SGCD	Саркогликанопатии	10	11,1
FKRP	LGMD R9	6	6,7
Другие гены (LMNA, CAV3, ANO5, TTN и др.)	Другие формы ПМД	7	7,8
Всего	-	**90**	**100,0**

Примечание: LGMD - поясно-конечностные мышечные дистрофии

Согласно таблице 13, на дистрофинопатии пришлось 42,2% группы ПМД; остальные 52 пациента (57,8%) имели другие генетические формы, из которых чаще всего встречались изменения CAPN3 (у 18 обследованных). Такое распределение показывает, насколько генетически неоднородна изученная группа ПМД.

Кроме двух самых крупных форм, варианты DYSF выявлены у 11 пациентов (12,2%), генов саркогликанового комплекса - у 10 (11,1%), FKRP - у шести (6,7%). Еще у семи больных (7,8%) изменения затрагивали другие гены, среди них LMNA, CAV3, ANO5 и TTN. Даже при сходной мышечной слабости

эти находки дают возможность различить отдельные генетические формы болезни.

Чаще остальных в выборке встретились DMD- и CAPN3-ассоциированные формы ПМД. Но их долю среди обследованных нельзя приравнивать к распространенности этих заболеваний в РТ: для такого вывода нужно знать, по каким принципам направляли больных и насколько была доступна генетическая диагностика.

Знать генетическую форму болезни важно и для диагноза, и для консультирования семьи. Если находили патогенный или вероятно патогенный вариант, проверяли, соответствует ли он клинической картине и какой тип наследования предполагается. Окончательный вывод зависит от свойств самого изменения и от семейного анамнеза.

В семейных случаях принимали во внимание и возможную роль кровнородственных браков. Однако ни семейная агрегация, ни родство родителей не дают оснований связать фенотип с конкретным геном: для этого нужно знать, какие варианты есть у членов семьи и как они распределены в родословной.

Генетические результаты в группе ПМД помогли отделить друг от друга несколько нозологических форм. Каждую молекулярную находку трактовали с учетом характера наследования и клинической картины.

НМСН диагностирована у 82 пациентов (41,0%); по численности это вторая группа исследования. Молекулярные изменения затрагивали разные гены, связанные с наследственным поражением периферических нервов, а самые большие подгруппы дали PMP22, MPZ и MFN2.

Варианты PMP22 найдены у 28 пациентов (34,1%), MPZ - у 15 (18,3%), MFN2 - у 12 (14,6%), GJB1 - у 10 (12,2%), MTMR2 - у семи (8,5%). У остальных

10 больных (12,2%) выявлены варианты других генов, ассоциированных с наследственными нейропатиями.

Таблица 14. - Молекулярно-генетические данные пациентов с НМСН (n = 82)

Ген	Ассоциированная форма НМСН	Количество пациентов, n	Доля среди НМСН, %
PMP22	CMT1A / HNPP	28	34,1
MPZ	CMT1B / CMT2	15	18,3
MFN2	CMT2A	12	14,6
GJB1	CMTX1	10	12,2
MTMR2	CMT4B1	7	8,5
Другие гены	Другие формы НМСН	10	12,2
Всего	-	**82**	**100,0**

Примечание: CMT - болезнь Шарко-Мари-Тута; HNPP - наследственная невропатия со склонностью к компрессионным параличам

Чаще всего находки приходились на ген PMP22. С ним связаны разные клинические формы, в частности CMT1A и HNPP, и потому для описания этой подгруппы важно, какие именно варианты обнаружены и как они соотносятся с установленными фенотипами.

Варианты MPZ найдены у 15 пациентов (18,3%); в таблице им отвечают CMT1B и CMT2, которые отличаются клиническими и электрофизиологическими проявлениями. Чтобы оценить эти находки, их сопоставляют с проводимостью периферических нервов, амплитудой М-ответа и характеристиками сенсорных волокон.

Варианты MFN2 обнаружены у 12 пациентов (14,6%), в таблице они отнесены к CMT2A. Их клиническое значение оценивали по двигательным и чувствительным нарушениям и по электрофизиологическим признакам поражения периферических нервов.

GJB1 изменен у 10 пациентов (12,2%), MTMR2 - у семи (8,5%), варианты других генов обнаружены еще у 10 больных (12,2%). Последняя категория объединяет несколько генетических форм, и без разбивки по отдельным генам оценить долю каждой из них нельзя.

В сумме варианты PMP22, MPZ и MFN2 выявлены у 55 из 82 пациентов, то есть у 67,1%.

Распределение находок относится к обследованным больным НМСН, а не к населению Таджикистана. Поскольку в выборку вошли люди, направленные на клиническое и молекулярно-генетическое обследование, ее результаты сами по себе не могут служить основой для популяционных оценок.

Генетические данные дополняли клиническую и электрофизиологическую диагностику НМСН, их же использовали при определении характера наследования. Причинную роль найденного варианта оценивали по его патогенности, соответствию фенотипу и семейному анамнезу.

Наибольшую диагностическую ценность имеет сопоставление молекулярного варианта, характера поражения периферических нервов и сведений о болезни у родственников. Без него редкие формы НМСН не удается индивидуально интерпретировать.

СМА диагностирована у 11 пациентов (5,5% всей когорты), и у всех найдена гомозиготная делеция экзона 7 гена SMN1. Дополнительно определяли число копий SMN2: эта характеристика, возможно, связана с тяжестью болезни и возрастом дебюта.

Таблица 15. - Молекулярно-генетические данные пациентов со СМА (n = 11)

Ген	Выявленные изменения	Количество пациентов, n	Доля среди пациентов со СМА, %
SMN1	Гомозиготная делеция экзона 7	11	100,0
SMN2	2 копии	5	45,5
SMN2	3 копии	4	36,4
SMN2	≥4 копий	2	18,1

Примечание: число копий SMN2 - один из генетических факторов, связанных с вариабельностью проявлений СМА

Две копии SMN2 обнаружены у пяти пациентов (45,5%), три - у четырех (36,4%), четыре и более - у двух (18,1%). Чаще всего встречались две копии гена.

По нашим клиническим наблюдениям, при двух копиях SMN2 симптомы появлялись раньше, а двигательные нарушения были тяжелее. У пациентов с тремя и более копиями дебют имел тенденцию быть более поздним, а течение - более легким. Но в группе всего 11 человек, и без индивидуального сопоставления клинических и генетических данных эту зависимость нельзя считать подтвержденной.

При одинаковом изменении SMN1 число копий SMN2 могло быть одним из факторов, определявших различия фенотипа. Чтобы оценить роль SMN2, нужны индивидуальные данные о возрасте дебюта, степени мышечной слабости и двигательных ограничениях. По сводным данным определить силу и статистическую значимость этой связи нельзя.

Изменение SMN1 обнаружено у всех 11 пациентов со СМА, и это подтвердило диагноз молекулярно. Число копий SMN2 дополнило генетическую характеристику группы, но само по себе не определяет ни состояние пациента, ни его индивидуальный прогноз.

Миотонические синдромы (Мс) и наследственные нарушения нервно-мышечной передачи (НМ) диагностированы у 17 пациентов: у семи Мс и у десяти НМ. Генетические изменения касались генов CLCN1, SCN4A, CHRNE и RAPSN и соответствовали принадлежности больных к этим клиническим группам.

Таблица 16. - Молекулярно-генетические данные пациентов с Мс и НМ (n = 17)

Ген	Заболевание	Количество пациентов, n	Доля среди соответствующей группы, %
CLCN1	Мс	5	71,4
SCN4A	Мс	2	28,6
CHRNE	НМ	6	60,0
RAPSN	НМ	4	40,0
Всего	-	17	-

Примечание: доли рассчитаны внутри каждой клинической группы (Мс - 7 пациентов, НМ - 10)

В группе Мс варианты CLCN1 найдены у пяти из семи пациентов (71,4%), SCN4A - у двух (28,6%). Варианты CLCN1 здесь встречались чаще SCN4A, но наблюдений мало, и переносить это соотношение на другие клинические выборки и на население РТ нельзя.

В группе НМ варианты CHRNE найдены у шести из десяти пациентов (60,0%), RAPSN - у четырех (40,0%). То, что CHRNE встретился чаще, еще не говорит о его более высокой распространенности в популяции: для такого вывода нужно репрезентативное исследование.

Молекулярный профиль двух групп отражает разные механизмы болезни: при Мс изучали гены ионных каналов скелетных мышц, при НМ - гены, от которых зависит работа нервно-мышечного синапса. Клиническое

значение найденных изменений определяли по симптомам и классификации варианта.

При Мс генетические находки сверяли с миотоническим феноменом, замедленным расслаблением мышц после сокращения и сопутствующими симптомами. При НМ принимали во внимание патологическую утомляемость, изменение выраженности слабости в течение дня и вовлечение глазодвигательных, жевательных или глотательных мышц. Насколько результат тестирования согласуется с клиническим фенотипом, оценивали у каждого пациента отдельно.

В обеих группах молекулярная диагностика помогает уточнить диагноз и проводить медико-генетическое консультирование. Причинную роль изменения определяют не по одному лишь его положению в гене: учитывают патогенность, тип наследования и клинические данные.

Варианты четырех генов, указанных в таблице 16, охватывают все 17 наблюдений. Но говорить о молекулярном подтверждении каждого диагноза можно только тогда, когда вариант отвечает критериям патогенности или вероятной патогенности и согласуется с клиническими проявлениями.

После молекулярно-генетической верификации результаты сравнивали с клиническим течением, лабораторными и электрофизиологическими показателями. Без этого нельзя охарактеризовать фенотипические различия между пациентами, в том числе внутри одной нозологической формы.

Для сопоставления генотипа и фенотипа использовали возраст дебюта, особенности прогрессирования, клинические проявления, активность КФК, показатели ЭНМГ и тип генетического изменения. Оценивали, насколько каждая из этих характеристик значима для диагностики и может ли быть связана с тяжестью болезни.

Молекулярно-генетические результаты сверяли с клиническими данными 200 пациентов: 90 с ПМД, 82 с НМСН, 11 со СМА, 7 с миотоническими синдромами и 10 с наследственными нарушениями нервно-мышечной передачи. Принимали во внимание распределение мышечной слабости, двигательные и чувствительные нарушения, активность КФК и данные электрофизиологических исследований.

В группе ПМД анализировали варианты DMD, CAPN3, DYSF, SGCA, SGCB, SGCG, SGCD, FKRP и других генов, связанных с мышечными дистрофиями. Находки соотносили с нарастающей слабостью, двигательными ограничениями и активностью КФК, лабораторным маркером повреждения мышц.

В группе НМСН рассматривали изменения PMP22, MPZ, MFN2, GJB1, MTMR2 и других генов наследственных нейропатий и сравнивали их с дистальными атрофиями и слабостью мышц, нарушениями чувствительности, скоростью проведения по периферическим нервам и прочими данными ЭНМГ.

При СМА изучали изменения SMN1, в том числе гомозиготную делецию экзона 7, и число копий SMN2. Клинически описывали распределение мышечной слабости и выраженность двигательных нарушений. Чтобы судить о зависимости тяжести болезни от числа копий SMN2, эти показатели нужно сопоставлять у каждого пациента отдельно.

При миотонических синдромах исследовали CLCN1 и SCN4A и сравнивали результаты с миотонией и нарушением расслабления мышц. У больных с наследственными нарушениями нервно-мышечной передачи варианты CHRNE и RAPSN оценивали в связи с мышечной слабостью и патологической утомляемостью.

В таблице клинические группы сопоставлены с исследованными генами и типичными фенотипическими проявлениями. Зависимость между

отдельными вариантами и тяжестью болезни эти сведения не устанавливают: для ее оценки нужны возраст дебюта, степень мышечной слабости и функциональные ограничения каждого пациента.

Если фенотип атипичный, генетическое исследование может уточнить нозологический диагноз и помочь отличить болезни со сходными проявлениями. Это верно лишь при условии, что молекулярная находка согласуется с неврологическим статусом и электрофизиологическими данными.

ВЫВОДЫ

Клиническое, генеалогическое, электрофизиологическое, биохимическое и молекулярно-генетическое обследование позволило сделать следующие выводы:

1. У обследованных пациентов таджикской популяции наследственные нервно-мышечные заболевания клинически неоднородны. Нозологические группы различались по возрасту дебюта, распределению двигательного дефицита, характеру начала и прогрессирования болезни, степени функциональных нарушений. В исследование вошли прогрессирующие мышечные дистрофии, наследственные моторно-сенсорные нейропатии, спинальные мышечные атрофии, миотонические синдромы и наследственные нарушения нервно-мышечной передачи. Поскольку отдельные фенотипические признаки перекрываются при разной этиологии, обследование должно быть дифференцированным.

2. В исследованной группе преобладали аутосомно-рецессивные формы ННМЗ, выявлена и семейная агрегация. Анализируя наследование, мы принимали во внимание структуру семьи, региональное происхождение и этногеографические факторы, связанные с клиническим проявлением отдельных форм наследственной патологии. Эти данные подтверждают

важность клинико-генеалогического обследования и медико-генетического консультирования семей, особенно когда болезнь повторяется.

3. Диагностически значимо сопоставление неврологического статуса и родословной с результатами ЭНМГ, игольчатой ЭМГ и показателями повреждения мышц. Оно помогает отличить миопатические, нейропатические и синаптические варианты поражения нервно-мышечной системы и выбрать следующий, молекулярно-генетический метод. На основании исследования предложен поэтапный подход к обследованию больных с предполагаемыми ННМЗ.

4. Впервые для обследованной группы пациентов из РТ дана комплексная характеристика молекулярно-генетического спектра ННМЗ. Обнаружены патогенные и вероятно патогенные варианты DMD, SMN1/SMN2, PMP22, CAPN3, CLCN1, SCN4A и других генов, связанных с изученными нозологиями. Разнообразие выявленных изменений характеризует генетическую неоднородность клинической когорты и представляет материал для дальнейших сравнительных исследований наследственной патологии в Центрально-Азиатском регионе.

5. Установлено разнообразие генотип-фенотипических взаимосвязей при наследственных нервно-мышечных заболеваниях. Сходный клинический фенотип может быть связан с различными молекулярными причинами; при одном патогенном варианте возможны различия в возрасте дебюта, выраженности двигательных нарушений и темпах прогрессирования. На клинические проявления могут влиять возрастные, генетические, эпигенетические и внешнесредовые факторы. Поэтому для оценки диагноза, прогноза и тактики наблюдения молекулярные результаты необходимо сопоставлять с индивидуальной клинической картиной.

6. Доказано значение молекулярно-генетической верификации как составляющей диагностики ННМЗ. Обнаруженный патогенный вариант следует оценивать совместно с клиническим фенотипом, родословной, электрофизиологическими и лабораторными данными. Такое сопоставление уточняет этиологический диагноз и тип наследования, помогает интерпретировать генотип-фенотипические связи и определить показания к обследованию родственников и дальнейшему наблюдению пациента.

7. Разработана и научно обоснована концепция комплексной клинико-молекулярной диагностики ННМЗ. Она предусматривает последовательную оценку фенотипа, семейного анамнеза, электрофизиологических и биохимических показателей с выбором соответствующего генетического метода и интерпретацией его результата. Концепция предназначена для совершенствования раннего распознавания наследственной патологии, медико-генетического консультирования и индивидуального наблюдения. Ее применение может также послужить научной основой формирования национального регистра пациентов с ННМЗ и дальнейшего развития специализированной неврологической помощи в РТ.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Полученные результаты могут учитываться при организации диагностики, медико-генетического консультирования и длительного наблюдения пациентов с ННМЗ в Республике Таджикистан. Основные направления практического применения результатов перечислены ниже.

1. Диагностический алгоритм ННМЗ. В специализированной неврологической практике стоит идти последовательно: клиническое и генеалогическое обследование, ЭНМГ, лабораторные методы, а по показаниям - молекулярно-генетические исследования (MLPA, NGS, WES). При атипичной

картине особенно важно проверять, соответствует ли генетическая находка фенотипу. Как предложенная последовательность повлияет на точность и сроки диагностики, нужно оценить после внедрения.

2. Доступность молекулярно-генетической диагностики. Больным с обоснованным подозрением на наследственное нервно-мышечное заболевание нужно по показаниям обеспечить целевое или расширенное генетическое тестирование. Когда этиология подтверждена, решают, нужно ли обследовать родственников, уточняют тип наследования и используют результаты в медико-генетическом консультировании. Раннее молекулярное подтверждение важнее всего при тех нозологиях, для которых есть специфическая терапия.

3. Единые клинические алгоритмы. Медицинским учреждениям РТ стоит согласовать критерии направления пациентов, порядок неврологических, электрофизиологических, биохимических и молекулярных исследований и принципы динамического наблюдения. Стандартизация нужна для того, чтобы диагностические заключения из разных регионов можно было сопоставлять; насколько она результативна, должна показать оценка внедрения на практике.

4. Медико-генетическое консультирование. Когда молекулярная причина ННМЗ установлена, рекомендуется разобрать родословную и определить, каких родственников нужно обследовать, прежде всего родственников первой степени родства. Что именно обсуждать на консультации, зависит от типа наследования и генетических данных семьи: репродуктивные риски и целесообразность обследования малосимптомных лиц. Носительство необходимо подтверждать лабораторно и грамотно интерпретировать результат.

5. Национальный регистр ННМЗ. Предлагается создать защищенную информационную систему, в которой будут собраны сведения о подтвержденных диагнозах, фенотипах, возрасте дебюта, родословных и генетических вариантах. Такая база поможет вести динамическое наблюдение и анализировать структуру зарегистрированных случаев. Чтобы рассчитывать по ней распространенность заболеваний, понадобятся определенный охват населения и единые критерии регистрации. Регистр пригодится и при планировании помощи, и для новых исследований.

6. Междисциплинарное наблюдение. В ведении больного, в зависимости от нозологической формы и выявленных нарушений, должны участвовать невролог, медицинский генетик и специалист функциональной диагностики, а по показаниям - кардиолог, пульмонолог, ортопед и другие врачи. Это нужно, чтобы оценить двигательные и системные проявления, согласовать диагностическую тактику и составить индивидуальный план наблюдения.

7. Научная и образовательная работа. Результаты диссертации и клинико-молекулярную концепцию можно использовать при подготовке неврологов, медицинских генетиков и специалистов функциональной диагностики, в том числе в последипломном обучении. Они пригодятся и при подготовке методических пособий, и при разработке национальных клинических рекомендаций, если пройдут необходимую профильную экспертизу.

Эти меры должны улучшить этиологическую диагностику ННМЗ, семейное консультирование и диспансерное наблюдение в РТ. Для их реализации нужно организационное планирование, оценка доступности необходимых методов и последующий контроль диагностических и клинических результатов.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах

[1-А]. Ганиева М. Т. Эффективность реабилитации при двигательных расстройствах у больных с наследственными заболеваниями нервной системы [Текст] / Р.А. Рахмонов, Т.В. Мадаминова // Здравоохранение Таджикистана. - Душанбе, 2016. - № 3. - С. 111-115. - УДК 616.8; ББК 57.33; ISSN 0514-2415.

[2-А]. Ганиева М. Т. Случай болезни Маринеску-Шегрена [Текст] / Р.А. Рахмонов, М.Дж. Исокова, Т.В. Мадаминова // Вестник последыипломного образования в сфере здравоохранения РТ. - Душанбе, 2016. - Т. 18, № 3. - С. 86-94. - УДК 616.8; ББК 56.12; ISSN 2414-0252.

[3-А]. Ганиева М. Т., Косимова Д. У., Хошимов Р. А., Исокова М. Дж., Зуурбекова Д. П. Клинико-генетические аспекты ишемического инсульта в Таджикистане [Текст] // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. - Душанбе, 2019. - № 3. - Т. 31. - С. 5-8. - УДК 616.8; ББК 56.12; ISSN 2221-7355.

[4-А]. Ganieva M.T., Henry Houlden, Rauan Kaiyrzhanov et al. PDXK Mutations Polyneuropathy responsive to Pyridoxal 5-Phosphate Supplementation [Text] // ANNALS of Neurology. - London, 2019. - № 2. - Vol. 143. - P. 225-240.

[5-А]. Ganieva M.T., Henry Houlden, Rauan Kaiyrzhanov et al. AMPA receptor GluA2 subunit defects are a cause of neurodevelopmental disorders [Text] // Nature Communications. - London, 2019. - № 3. - Vol. 1. - P. 1-16.

[6-А]. Ganieva M.T., Rauan Kaiyrzhanov et al. Parkinson's disease in Central Asian and Transcaucasian Countries: a review of epidemiology, genetics, clinical characteristics and access to care [Text] // Hindawi, Parkinson’s Disease. - London, 2019. - № 7. - P. 1-6.

[7-А]. Ганиева М. Т., Исрофилов М. О., Исокова М. Дж., Мадаминова Т. В., Рабоева Ш. Р. Спастическая атаксия Шарлевуа-Саганэ типа SACS [Текст] // Симург. - Душанбе, 2020. - № 3. - Т. 7. - С. 76-79. - УДК 616.8; ББК 56.12; ISSN 2707-9562.

[8-А]. Ганиева М. Т., Исрофилов М. О., Исокова М. Дж., Рабоева Ш. Р. Адренолейкодистрофия [Текст] // Симург. - Душанбе, 2020. - № 3. - Т. 7. - С. 72-75. - УДК 616.053; ББК 57.33; ISSN 2707-9562.

[9-А]. Ганиева М. Т., Исокова М. Дж., Исрофилов М. О., Асилова Н. Г. Вопросы классификации наследственных нейро-мышечных заболеваний [Текст] // Симург. - Душанбе, 2021. - № 3. - Т. 11. - С. 55-66. - УДК 616.8; ББК 56.12; ISSN 2707-9562.

[10-А]. Ғаниева М. Т., Асилова Н. Ғ., Қурбонова М. Б., Фирузаи И. Мисолҳои клиникии ташхиси параплегияҳои спастикӣ… [Текст] // Авҷи Зуҳал. - Душанбе, 2022. - № 3. - С. 75-79. - УДК 616.8; ББК 56.12; ISSN 2616-5252.

[11-А]. Ганиева М. Т. Болезнь Шарко-Мари-Тута: комплексный анализ здоровья, генетических и электрофизиологических аспектов [Текст] // Симург. - Душанбе, 2025. - № 1. - Т. 25. - С. 55-58. - УДК 616.8; ББК 56.12; ISSN 2707-9562.

[12-А]. Ганиева М. Т. Роль одновременного определения концентрации креатинкиназы и миоглобина в сыворотке крови… [Текст] // Симург. - Душанбе, 2025. - № 1. - Т. 25. - С. 55-58. - УДК 616.8; ББК 56.12; ISSN 2707-9562.

[13-А]. Ганизода М. Т. Клиническая оценка спинальной мышечной атрофии на основе шкальных методов анализа двигательных функций… [Текст] // Симург.

- Душанбе, 2025. - № 2. - Т. 26. - С. 101-105. - УДК 616.8; ББК 56.12; ISSN 2707-9562.

[14-А]. Ганиева М. Т. Мульфокальная моторная нейропатия как мимика бокового амиотрофического склероза… [Текст] // Симург. - Душанбе, 2025. - № 2. - Т. 26. - С. 105-109. - УДК 616.8; ББК 56.12; ISSN 2707-9562.

Статьи и тезисы в сборниках конференций

[15-А]. Ғаниева М. Т., Раҳмонов Р. А., Исоқова М. Ҷ., Мадаминова Т.В. Оқибати издивоҷи хун. Аз нигоҳи илми муосир [Текст] // Авҷи Зуҳал. - Душанбе, 2016. - № 3. - С. 61-63. - УДК 616.8; ББК 57.3.

[16-А]. Исокова М. Дж., Ганиева М. Т., Мадаминова Т. В., Зуурбекова Д. П. Наследственные заболевания нервной системы - актуальная проблема здравоохранения Таджикистана [Текст] // Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины: материалы 67-ой конференции…. - Душанбе: Изд-во Медуниверситета, 2019. - С. 79.

[17-А]. Ганиева М. Т., Хошимов Р. А., Косимова Д. Г., Исоева М. Б. Частота и структура наследственных заболеваний нервной системы в районе Турсунзаде [Текст] // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. - Душанбе, 2019. - № 1. - С. 5.

[18-А]. Ганиева М. Т., Исокова М. Дж., Рабоева Ш. Р. Наследственные мышечные дистрофии: понятие, дифференциальная диагностика, перспективы лечения [Текст] // Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины: материалы 68-ой конференции…. - Душанбе: Изд-во Медуниверситета, 2020. - С. 60.

[19-А]. Ганиева М. Т., Тоджиддинов Т. Б., Исокова М. Дж. Липоидный протеиноз Урбаха-Вите [Текст] // Достижения и проблемы фундаментальной

науки и клинической медицины: материалы 68-ой конференции…. - Душанбе: Изд-во Медуниверситета, 2020. - С. 62.

[20-А]. Зуурбекова Д. П., Ганиева М. Т., Холматова Г. К. Аутосомно-рецессивный тип спастической параплегии (SPG-65) [Текст] // Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины: материалы 68-ой конференции…. - Душанбе: Изд-во Медуниверситета, 2020. - С. 88.

[21-А]. Мадаминова Т. В., Ганиева М. Т. Эффективность реабилитации больных с наследственными заболеваниями нервной системы [Текст] // Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины: материалы 68-ой конференции…. - Душанбе: Изд-во Медуниверситета, 2020. - С. 139.

[22-А]. Исокова М. Дж., Ганиева М. Т., Мадаминова Т. В., Рабоева Ш. Р. Баҳои самаранокии муолиҷаи беморони мубталои мушакбеҳолии қозиби Дюшен бо маводи преднизолон [Текст] // Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины: материалы 68-ой конференции…. - Душанбе: Изд-во Медуниверситета, 2020. - С. 79.

[23-А]. Ганиева М. Т., Фирузаи И., Назарова М. Б. Спастические параплегии: диагностика и молекулярно-генетическое обследование [Текст] // Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины: материалы 69-ой конференции (17 ноября 2021 г.). - Душанбе: Изд-во Медуниверситета, 2021. - С. 467.

[24-А]. Фирузаи И., Ганиева М. Т., Назарова М. Б. Воспалительные демиелинизирующие полиневропатии у детей: принципы диагностики и терапии [Текст] // Достижения и проблемы фундаментальной науки и

клинической медицины: материалы 69-ой конференции…. - Душанбе: Изд-во Медуниверситета, 2021. - С. 540.

[25-А]. Ганиева М. Т., Хайдарова У. З., Асилова Н. Г. Спинальная мышечная амиотрофия (мономелическая амиотрофия) [Текст] // Современная медицина: традиции и инновации: материалы 70-й конференции…. - Душанбе, 2022. - С. 49.

[26-А]. Ганиева М. Т., Исрофилов М. О., Асилова Н. Г. Наследственный спастический парапарез: реальный опыт амбулаторной клиники неврологии [Текст] // Современная медицина: традиции и инновации: материалы 70-й конференции…. - Душанбе, 2022. - С. 53.

[27-А]. Ганиева М. Т., Миркосимова М. Н. Клинический случай энцефалопатии Кинсбурна [Текст] // Современная медицина: традиции и инновации: материалы 71-й конференции…. - Душанбе, 2023. - С. 568.

Монография

[28-А]. Ганизода М. Т. Наследственные заболевания нервной системы в таджикской популяции - наследственные нейромышечные заболевания: монография / М. Т. Ганизода М. Т., Исрофилзода М.О., Зарифи Н.А., Асилова Н.Г., Курбанова М.Н.; Гос. образоват. учреждение Таджикский гос. мед. ун-т им. Абуали ибни Сино. - Душанбе: Типография ООО Сармад-Компания, 2025. - 209 с. - УДК 616.8-009.1-053.1-08; ББК 56.12; ISBN 978-99985-52-38-8.

Учебное пособие

[29-А]. Ганиева, М. Т. Наследственные нейромышечные заболевания: учебное пособие / М. Т. Ганиева; Гос. образоват. учреждение «ТГМУ им. Абуали ибни Сино». - Душанбе: Типография ООО Сармад-Компания, 2021. - 95 с. - УДК

616.74; ББК 56.12; ISBN 978-99985-52-38-8. - Решение учебно-методического совета ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» от 31.03.2021, № 7.

[30-А]. Ғаниева, М. Т. Бемориҳои ирсии асабию мушакӣ: дастурамали методӣ / М. Т. Ғаниева, М. Ҷ. Исоқова; МДТ «ДДТТ ба номи Абуалӣ ибни Сино». - Душанбе: Матбааи Сармад-Компания, 2019. - 43 с. - УДК 616.74; ББК 56.12; ISBN 978-5-98811-382-9. - Қарори Шӯрои илмӣ-методии МДТ «ДДТТ ба номи Абуалӣ ибни Сино» аз 21.05.2019, № 9.

[31-А]. Ғаниева, М. Т. Алоими Гийена-Барре: коркарди методӣ / М. Т. Ғаниева, Р. А. Раҳмонов, М. Ҷ. Исоқова; МДТ «ДДТТ ба номи Абуалӣ ибни Сино». - Душанбе: Матбааи Сармад-Компания, 2017. - 19 с. - УДК 616.833; ББК 56.12; ISBN 978-5-98322-783-5. - Қарори Шӯрои илмӣ-методии МДТ «ДДТТ ба номи Абуалӣ ибни Сино» аз 30.11.2017, № 3.

Рационализаторские предложения

[32-А]. Ганиева, М. Т. Способ применения плазмофереза при комплексном лечении дизиммунных полинейропатий: рационализаторское предложение / М. Т. Ганиева, И. Фирузаи, М. Б. Исаева. - № 3448/R836; выдано ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино», 2022.

[33-А]. Ганиева, М. Т. Применение высоких доз иммуноглобулина при дизиммунных полинейропатиях: рационализаторское предложение / М. Т. Ганиева, И. Фирузаи, М. О. Исрофилов. - № 3449/R837; выдано ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино», 2022.

[34-А]. Ганиева М.Т. Внедрение современных технологий в диагностику и лечение наследственных нейромышечных заболеваний [Текст]: рационализаторское предложение / М. О. Исрофилов, М. Т. Ганиева, Н. А.

Зарифи. - Душанбе, 2024. - № 3607/R-1095. - Выдано ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино».

[35-А]. Ганиева М.Т. Способ создания интегративных программ по управлению наследственными нейромышечными заболеваниями [Текст]: рационализаторское предложение / М. О. Исрофилов, М. Т. Ганиева, Н. А. Зарифи. - Душанбе, 2024. - № 3608/R-1096. - Выдано ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино».

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ, УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД - аутосомно-доминантный тип наследования

АР - аутосомно-рецессивный тип наследования

ВМ - врождённые миопатии

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

КФК - креатинфосфокиназа

ЛДГ - лактатдегидрогеназа

МГК - медико-генетическое консультирование

ММ - митохондриальные миопатии

Мс - миотонические синдромы

НЗНС - наследственные заболевания нервной системы

НМ - наследственные нарушения нервно-мышечной передачи (наследственные миастении)

НМСН - наследственные моторно-сенсорные нейропатии

ННМЗ - наследственные нервно-мышечные заболевания

ПМД - прогрессирующие мышечные дистрофии

ПЦР - полимеразная цепная реакция

РТ - Республика Таджикистан

СМА - спинальная мышечная атрофия

ЭМГ - электромиография

ЭНМГ - электронейромиография

ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) - Американская коллегия медицинской генетики и геномики

MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) - мультиплексная лигазно-зависимая амплификация зондов

NGS (Next Generation Sequencing) - секвенирование нового поколения

WES (Whole Exome Sequencing) - полноэкзомное секвенирование

CAPN3 - ген кальпаина-3

CLCN1 - ген потенциалзависимого хлорного канала скелетных мышц

DMD - ген дистрофина

GAA - ген кислой α-глюкозидазы

PMP22 - ген периферического миелинового белка 22

SCN4A - ген α-субъединицы потенциалзависимого натриевого канала скелетных мышц

SMN1 - ген выживаемости мотонейрона 1

SMN2 - ген выживаемости мотонейрона 2

МУАССИСАИ ДАВЛАТИИ ТАЪЛИМӢ

«ДОНИШГОҲИ ДАВЛАТИИ ТИББИИ ТОҶИКИСТОН БА НОМИ АБУАЛӢ ИБНИ СИНО»

УДК 616.8-009.1-053.1-08

Бо ҳуқуқи дастнавис

ҒАНИЗОДА МАНИЖА ТЕМУР

ХУСУСИЯТҲОИ КЛИНИКИЮ МОЛЕКУЛАВИЮ ГЕНЕТИКИИ БЕМОРИҲОИ ИРСИИ АСАБУ МУШАКӢ ДАР АҲОЛИИ ТОҶИКИСТОН

АВТОРЕФЕРАТИ

диссертатсия барои дарёфти дараҷаи илмии

доктори илмҳои тиббӣ аз рӯйи ихтисоси

3.1.11. Неврология

Душанбе - 2026

Диссертатсия дар кафедраи асабшиносии МДТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино» иҷро шудааст.

Мушовири илмӣ: Иллариошкин Сергей Николаевич - академики АИР, доктори илмҳои тиб, профессор, директори Институти мағзи сар

Муқарризони расмӣ: Ҷурабекова Азиза Тахировна - доктори илмҳои тиббӣ, профессор, мудири кафедраи неврологияи Донишгоҳи давлатии тиббии Самарқанд (ш. Самарқанд, Ҷумҳурии Узбекистон)

Нургужаев Еркин Смагулович - доктори илмҳои тиббӣ, профессори кафедраи бемориҳои асаби «Донишгоҳи миллии тиббии Қазоқистон ба номи С. Д. Асфендияров», Ҷумҳурии Қазоқистон, ш. Алмаато

Авезов Сайфулло Абдуллоевич - доктори илмҳои тиббӣ, корманди калони илмии шуъбаи ҷигару панкреатии МД «Пажуҳишгоҳи гастроэнтерологияи Ҷумҳурии Тоҷикистон»

Муассисаи пешбар: Донишкадаи давлатии тиббии Бухоро ба номи Абуалӣ ибн Сино (ш. Бухоро, Ҷумҳурии Узбекистон).

Ҳимояи диссертатсия «18» январи соли 2027, соати 13:00 дар ҷаласаи шурои диссертатсионии 6D.KOA-112 назди МДТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино» баргузор мегардад.

Суроға: Ҷумҳурии Тоҷикистон, 734026, ш. Душанбе, кӯчаи Сино, 29-31. Сомона: www.tajmedun.tj, +992 918 724 088.

Бо диссертатсия дар китобхонаи МДТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино» шудан мумкин аст.
Автореферат «_____» _____с. 2027 ирсол гардид.

Котиби илмии
шурои диссертатсионӣ
номзади илмҳои тиббӣ, дотсент **Ҷамолова Р. Ҷ.**

Мубрамии мавзуи таҳқиқот. Бемориҳои ирсии асабу мушакӣ бо гуногунии назарраси клиникӣ ва генетикӣ тавсиф мешаванд. С. Н. Иллариошкин ва ҳаммуал. қайд мекунанд, ки «Дар замони ҷорӣ ба нақши бузург доштани омилҳои генетикӣ дар рушди бемориҳои системаи асаб шубҳае нест. Генетика на танҳо хатари зуҳури патологияҳои гуногуни неврологии менделӣ ва бисёромилӣ муайян мекунад, балки инчунин дар ошкор кардани асоси молекулавии раванди патологӣ кӯмак мекунад, ҳамчунин дар системанок кардани бемориҳо ва синдромҳои ирсӣ саҳми калидӣ мегузорад» [32, с. 8]. Дар баробари ин: «Муддати тулонӣ ба аҳаммияти ташхиси саривақтӣ, ҳаддалимкон барвақттари молекулавӣ-генетикии бемориҳои ирсии системаи асаб таваҷҷуҳи зарурӣ дода намешуд, ки ин асосан ба набудани усулҳои муассири муолиҷаи нозомодификатсионӣ ҳангоми аксари шаклҳои нозологӣ вобаста буд. Бо дарки аҳаммияти тасдиқи молекулавии бемориҳои системаи асабе, ки сабаби генетикӣ доранд, вазъият ба тадриҷан тағйир ёфтан сар кард» [32, с. 8]. Бино ба арзёбии D. Esteller, «Ҷорӣ намудани секвенсиякунонии насли нав (NGS) имкон дод, ки барои бисёр аз беморон ташхиси генетикӣ гузошта шавад ва рӯйхати генҳоеро, ки боиси dHMN мешаванд, васеъ кард, ки он зиёда аз 30 генро дар бар мегирад. Аммо танҳо дар 15-32%-и беморон бо ташхиси синдромии dHMN ташхиси генетикӣ тасдиқ шуд, ки фарзияи мавҷудияти генҳои наверо, ки боиси ин беморӣ мегарданд, ба вуҷуд меорад» [149, с. 19]. Муаллифон инчунин қайд мекунанд, ки: «Дар дигар ҳолатҳо нишонаи асосӣ нейропатияи ҳаракатӣ аст, аммо он бо дигар нишонаҳои неврологӣ, ба монанди карӣ, атаксия ё атрофияи асаби биноӣ алоқаманд аст. Ин хусусиятҳои клиникӣ метавонанд барои муайян кардани ҳам ташхиси синдромӣ ва ҳам генетикии миопатияҳои дисталии мағзи сар муфид бошанд, аммо дар аксари беморон заъфи маҳдуди

мушакҳои дисталӣ ва атрофияи андомҳои поёниро ба мушоҳида мерасад, ки ташхиси тафриқавиро васеъ мекунад» [149, с. 19].

Ташхиси клиникии БИАМ-ро шабоҳати зуҳуроти ибтидоии бемориҳои гуногун душвор месозад. Е. А. Фонова ва ҳаммуал. таъкид мекунанд: «Секвенсиякунонии насли нав (NGS) як стратегияи муассир ва аз ҷиҳати иқтисодӣ муфид барои суръатбахшӣ ба ташхиси беморон мебошад. Аммо арзиши ташхисии иҷро ва таъини секвенсиякунонии пурраэкзомӣ ё пуррагеномӣ аз бисёр ҷиҳат аз зуҳуроти клиникии беморӣ ва салоҳияти касбии табиб вобаста аст. Бемориҳои ирсии асабу мушакӣ симптомҳои ибтидоии монанд доранд ва ташхиси генетикӣ-молекулавӣ имкон медиҳад, ки сабаб ва патогенези ихтилолҳои мушоҳидашуда дар бемор дақиқ муайян карда шавад» [75, с. 282]. «Ғайримахсус будани тағйироти нейрофизиологӣ муайян кардани маркерҳои аниқро талаб мекунад» [21, с. 52].

Нейропатияҳои ирсии ҳаракатӣ-ҳиссӣ «гурӯҳи калони бемориҳои ирсии аз нигоҳи генетикӣ гетерогениро ташкил медиҳанд, ки ҳангоми онҳо фенотипи клиникиро ин ё он навъи осеби асабҳои периферӣ муайян мекунад. Сababи молекулавии беморӣ дар 41%-и беморони муоинашуда муайян кардан муяссар гардид» [82, с. 12]. Муаллифон аҳаммияти санҷиши васеи генетикиро чунин тавсиф мекунанд: «Усулҳои таҳқиқотии экзомӣ барои ҷустуҷӯйи сababи молекулавии нейропатияи ирсии ҳаракатӣ-ҳиссӣ хеле муҳимманд» [82, с. 26].

А. В. Дил ва ҳаммуал. қайд мекунанд, ки «Айни замон маълумот дар бораи паҳншавии ин ё он намуди талафоти SMN1 кофӣ нест. Аммо намудҳои гуногуни мутатсияҳо метавонанд ба тасвири клиникӣ ва самаранокии табобат таъсири гуногун расонанд. Таҳқиқи амиқтари сохтори генҳо имкон хоҳад дод, ки предикторҳои посух ба муолиҷа муайян карда шуда, ба фаҳмидани сababҳои ноустувории минтақаи SMN наздиктар шавем» [23, с. 36]. Дар кори H.-W. Hsueh ва ҳаммуал. таъкид шудааст: «Истифодаи панели генетикӣ зарур

мебошад, аммо ҷойи арзёбии клиникӣ ва лаборатории босифати беморонро низ чизе гирифта наметавонад» [175, с. 2583].

Қайд мегардад, ки «бисёр аз минтақаҳои ҷаҳонро таҳқиқоти генетикаи инсон ба андозаи кофӣ фаро нагирифтаанд» [188, с. 2582].

Муаллифони ватанӣ гузориш медиҳанд: «Ҳамагӣ 74 бемор (51 мард, 23 зан) аз 42 оила муайян карда шуданд. 9 шакли нозологии БИСА муайян карда шуд. 33,8%-и беморон аз издивоҷҳои хешутаборӣ таваллуд шудаанд» [61, с. 94]. Зимни ин: «Шакли андому камарии дистрофияи мушакҳо (ДАКМ) бартарӣ дошт (n=22)» [61, с. 94]. «Дар ин кор натиҷаҳои таҳқиқоти бемориҳои ирсии системаи асаб (БИСА) дар ҳудуди ноҳияи Ҳисори Тоҷикистон пешниҳод шудааст» [61, с. 94].

Э. А. Фонова ва ҳаммуаллифон душвории ташхиси ин бемориҳоро таъкид мекунанд: «Мушкилоти ташхиси бемориҳои ирсии асабу мушакӣ яке аз душвортаринҳо дар амалияи табибони ихтисосҳои гуногун аст» [75, с. 282]. H.-W. Hsueh ва ҳаммуал. таъкид мекунанд: «Панели генҳо зарур аст, аммо арзёбии клиникӣ ва лаборатории босифати беморон низ ивазнашаванда мебошад. Истифодаи NGS дар ин таҳқиқоти якмарказӣ гуногунии васеи бемориҳои ирсии асабу мушакиро тасдиқ мекунад» [175, с. 2582]. Таҳқиқоти ҳамаҷонибаи клиникӣ-генетикӣ имкон медиҳад, ки сохтори БИАМ аниқ карда шавад, вариантҳои генетикии муайяншуда тавсиф карда шаванд ва робитаи байни генотип ва фенотип дар аҳолии Тоҷикистон арзёбӣ намуда шавад.

Дараҷаи коркарди илмии проблемаи мавриди омӯзиш

Э. А. Фонова ва ҳаммуал. таваҷҷуҳро ба яке аз мушкилоти асосӣ дар ташхиси клиникии бемориҳои ирсии асабу мушакӣ ҷалб менамоянд: «Симптомҳои ибтидоии бемориҳои ирсии асабу мушакӣ аз бисёр ҷиҳат якхелаанд» [75, с. 282]. Ин ташхиси дифференсиалиро мушкилтар ва аҳаммияти тасдиқи генетикиро баландтар мекунад. О. А. Щагина ва ҳаммуал.

НИҲҲ-ро ҳамчун «гурӯҳи калони аз лиҳози генетикӣ гетерогении бемориҳои ирсӣ, ки ҳангоми онҳо фенотипи клиникиро ин ё он осеби асабҳои периферӣ муайян мекунад» таъриф менамоянд [82, с. 12]. «Бо истифода аз муайянсозии пайдарпайии экзомӣ дар якҷоягӣ бо таҳлили сегрегатсияи вариантҳои патогенӣ имкон пайдо шуд, ки сабаби беморӣ дар оилаҳо дар 41%-и беморон муайян карда шавад» [82, с. 12]. Е. А. Фонова ва ҳаммуал. таъкид мекунанд: «Мушкилоти ташхиси бемориҳои ирсии асабу мушакӣ яке аз душвортаринҳо дар амалияи табибони мутахассис мебошад» [75, с. 282]. Таҳқиқотҳои молекулавӣ-генетикӣ ба мо имкон медиҳанд, ки механизмҳои рушди шаклҳои алоҳидаи нозологиро дақиқ карда шаванд. Е. В. Зинина ва ҳаммуал. ишора мекунанд: "Сабаби рушди МДД/МДБ (дистрофияи мушакии Дюшенн/ дистрофияи мушакии Беккер) мутатсияҳо дар гени DMD аст, ки боиси норасоии истеҳсоли изоформаҳои гуногуни оилаи сафедаи дистрофин мегарданд" [27, с. 33]. Ҳангоми омӯзиши атрофияи мушакҳои сутунмуҳра А. В. Дил ва ҳаммуал. қайд менамоянд: "Атрофияи проксималии мушакҳои сутунмӯҳра 5q (5q-СМА) яке аз маъмултарин бемориҳои асабу мушакӣ мебошад, ки ба аберратсияҳои гени SMN1 асос ёфтааст" [23, с. 36].

А. Н. Аҳмад ва ҳаммуал. нейропатияҳои ирсии ҳаракатӣ-ҳиссиро дар Покистон омӯхта, гуногунии клиникӣ ва генетикии ин гурӯҳи бемориҳоро таъкид мекунанд: "Нейропатияҳои ирсии ҳаракатӣ-ҳиссӣ бо гетерогении возеҳи клиникӣ ва генетикӣ тавсиф мешаванд" [90, с. 1020]. Р. Кайиржанов ва ҳаммуал. таваҷҷуҳро ба намояндагии нокифояи баъзе минтақаҳо дар таҳқиқоти генетикӣ ҷалб мекунанд: "Намояндагии бисёр аз минтақаҳои ҷаҳон дар таҳқиқоти генетикаи инсон нокифоя боқӣ мемонад" [188, с. 2582]. Р. А. Раҳмонов ва ҳаммуал. дар ҷараёни омӯзиши бемориҳои ирсии системаи асаб дар ноҳияи Ҳисори ҶТ қайд мекунанд: "Ҳамагӣ 74 бемор (51 мард, 23 зан) аз 42 оила муайян карда шуданд. 9 шакли нозологии БИСА муайян карда шуд.

33,8% беморон аз издивоҷҳои хешутаборӣ таваллуд шудаанд" [61, с. 94]. Ин додаҳо патологияи ирсиро дар гурӯҳи таҳқиқшудаи ноҳияи Ҳисор тавсиф мекунанд, аммо манзараи пурраро оид ба гуногунии клиникӣ ва генетикӣ-молекулавии БИАМ дар аҳолии Тоҷикистон намедиҳанд.

Ба ин тариқ, масъалаи асосии то ҳол ҳалношуда тавсифи ҳамаҷонибаи бемориҳои ирсии асабу мушакӣ (БИАМ) дар популятсияи тоҷикон бо дарназардошти зуҳуроти клиникӣ, собиқаи оилавӣ, нишондиҳандаҳои электрофизиологӣ ва биохимиявӣ дар алоқамандӣ бо натиҷаҳои таҳқиқоти молекулавию генетикӣ мебошад. Маҳз чунин муносибат имкон медиҳад, ки сохтори нозологии бемориҳо мушаххас гардида, доираи вариантҳои генетикии ошкоршуда арзёбӣ ва робитаи байни генотипу фенотип дар беморони муоинашуда омӯхта шавад.

Робитаи таҳқиқот бо барномаҳо (лоиҳаҳо) ва мавзуъҳои илмӣ

Таҳқиқоти диссертатсионӣ дар кафедраи неврологияи МДТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино» анҷом дода шуда, ба омӯзиши хусусиятҳои клиникӣ ва молекулавию генетикии бемориҳои ирсии асабу мушакӣ дар популятсияи тоҷикон бахшида шудааст. Таҳқиқоти молекулавию генетикӣ дар доираи ёддошти тафоҳум оид ба ҳамкорӣ бо озмоишгоҳи генетикии шаҳри Лондон гузаронида шудаанд.

Кор дар доираи мавзуъҳои илмӣ-таҳқиқотии кафедра — «Хусусиятҳои генетикии сактаи мағзи сар ва бемориҳои ирсии системаи асаб барои солҳои 2018–2024» ва «Ихтилолҳои ҳаракат ҳангоми бемориҳои неврологӣ ва ислоҳи онҳо барои солҳои 2025–2029» иҷро гардидааст. Рақами бақайдгирии давлатии кори илмӣ-таҳқиқотӣ: 0116TJ00591.

ТАВСИФИ УМУМИИ ТАҲҚИҚОТ

Мақсади таҳқиқот: омӯзиши хусусиятҳои клиникӣ ва молекулавию генетикии бемориҳои ирсии асабу мушакӣ дар популятсияи тоҷикон.

Вазифаҳои таҳқиқот

1. Омӯзиши собиқаи оилавии беморони гирифтори бемориҳои ирсии асабу мушак, муайян намудани басомади мавҷудияти бемориҳои ирсӣ дар хешовандон ва механизмҳои эҳтимолии ирсият.

2. Тавсифи ҷараёни клиникии шаклҳои гуногуни бемориҳои ирсии асабу мушакӣ бо дарназардошти осебҳои аввалия ва дуюмдараҷаи мушакҳо.

3. Муайян намудани механизмҳои молекулавию генетикие, ки асоси пайдоиши шаклҳои гуногуни бемориҳои ирсии асабу мушакро дар беморони муоинашуда ташкил медиҳанд.

4. Муқоисаи сохтори бемориҳои ирсии асабу мушакӣ (шаклҳои аутосомӣ-доминантӣ, аутосомӣ-ретсессивӣ ва бо хромосомаи Х-пайваст) дар байни аҳолии шаҳр ва деҳоти Ҷумҳурии Тоҷикистон.

5. Муайян намудани робитаи байни генотип ва фенотип дар беморони гирифтори бемориҳои ирсии асабу мушак.

6. Муайян намудани доираи вариантҳои патогенӣ ва эҳтимолан патогенӣ дар генҳои марбут ба бемориҳои ирсии асабу мушакӣ ва арзёбии робитаҳои генотипию фенотипии онҳо.

7. Ҷамъбаст намудани маълумоти клиникӣ, клиникию генеалогӣ ва молекулавию генетикӣ, инчунин муайян кардани хусусиятҳои клиникию молекулавию генетикии бемориҳои ирсии асабу мушакӣ дар популятсияи тоҷикон.

Объекти таҳқиқот

Объекти таҳқиқот бемориҳои ирсии асабу мушакӣ (БИАМ) дар беморони популятсияи тоҷикон, аз ҷумла ДМП, НИҲҲ, АМС, сМ ва МИ мебошанд.

Интихоби объекти таҳқиқот ба гуногуншаклии клиникӣ ва генетикии БИАМ, мавҷудияти ҳолатҳои оилавии ин бемориҳо дар Ҷумҳурии Тоҷикистон ва нокифоя будани маълумоти муназзам оид ба доираи молекулавию генетикии онҳо бо дарназардошти хусусиятҳои этногеографии аҳолӣ вобаста мебошад.

Мавзуи таҳқиқот

Мавзуи (предмети) таҳқиқот фенотипҳои клиникӣ, намудҳои ирсият ва вариантҳои молекулавию генетикии ошкоршудаи БИАМ дар беморони муоинашудаи популятсияи тоҷикон мебошанд. Ҳамчунин, робитаи байни тағйироти генетикии муайяншуда, зуҳуроти клиникӣ ва хусусиятҳои ҷараёни бемориҳо баррасӣ карда мешавад.

Дар доираи таҳқиқот хусусиятҳои тақсимоти шаклҳои гуногуни БИАМ бо дарназардошти собиқаи оилавӣ, хусусияти ирсият ва омилҳои этногеографӣ омӯхта мешаванд.

Таваҷҷуҳи махсус ба таҳлили вариантҳои патогенӣ ва эҳтимолан патогенӣ дар генҳои DMD, PMP22, SMN1/SMN2, CAPN3, CLCN1, SCN4A, GAA ва дигар генҳо, инчунин арзёбии робитаи онҳо бо синни оғози беморӣ, дараҷаи вазнинӣ ва хусусиятҳои ҷараёни клиникии он равона карда шудааст.

Навгонии илмии таҳқиқот

Дар Ҷумҳурии Тоҷикистон бори аввал таҳқиқоти клиникию молекулавию генетикии БИАМ ҳамзамон дар якчанд гурӯҳи бемориҳо —

дистрофияҳои мушакии афзоянда, невропатияҳои ирсии ҳаракатию ҳиссӣ, атрофияҳои мушакии ҳароммағзӣ, синдромҳои миотонӣ ва ихтилолҳои ирсии интиқоли асабу мушакӣ гузаронида шудааст.

Доираи вариантҳои генетикии ошкоршуда, аз ҷумла вариантҳои нодир, тавсиф гардида, гуногуншаклии генетикии БИАМ дар намояндагони муоинашудаи популятсияи тоҷикон нишон дода шудааст.

Робитаи байни генотип ва зуҳуроти клиникии беморӣ омӯхта шудааст. Натиҷаҳои таҳқиқоти молекулавию генетикӣ бо маълумоти клиникӣ муқоиса гардида, имконият фароҳам оварда шудааст, ки дараҷаи тағйирпазирии фенотип ҳангоми ихтилолҳои гуногуни генетикӣ арзёбӣ карда шавад.

Аҳаммияти истифодаи ҳамзамони маълумоти клиникӣ, собиқаи оилавӣ, электронейромиография, таҳқиқоти озмоишгоҳӣ ва санҷишҳои молекулавию генетикӣ дар ташхиси беморони гирифтори БИАМ мушаххас карда шудааст.

Ҷамъшавии ҳолатҳои беморӣ дар оилаҳо ва хусусиятҳои ирсияти БИАМ дар беморони муоинашуда тавсиф гардидаанд.

Аҳаммияти назариявӣ ва илмию амалии таҳқиқот

Аҳаммияти назариявии таҳқиқот аз васеъ намудани тасаввуроти илмӣ оид ба доираи хусусиятҳои клиникӣ ва молекулавию генетикии БИАМ дар популятсияи тоҷикон иборат мебошад.

Хусусиятҳои зуҳуроти клиникӣ, ирсият ва гуногуншаклии генетикии ДМП, НИҲҲ, АМС, сМ ва МИ омӯхта шудаанд. Истифодаи усулҳои NGS, MLPA ва WES имкон фароҳам овард, ки вариантҳои генетикӣ ошкор гардида, робитаи онҳо бо зуҳуроти клиникии БИАМ муайян карда шавад.

Аҳаммияти амалии таҳқиқот аз асоснок намудани муносибати маҷмуии ташхисӣ иборат мебошад, ки арзёбии клиникӣ, таҳлили собиқаи оилавӣ, ЭНМГ, таҳқиқоти биохимиявӣ ва тасдиқи молекулавию генетикии ташхисро дар бар мегирад.

Маълумоти бадастомада метавонад барои такмили ташхиси БИАМ ва машварати тиббию генетикии оилаҳо, инчунин ташкили феҳристи миллии беморон ва омӯзиши минбаъдаи хусусиятҳои клиникию генетикии БИАМ дар Ҷумҳурии Тоҷикистон истифода шавад.

Нуктаҳои ба ҳимоя пешниҳодшаванда

1. Муайян карда шудааст, ки бемориҳои ирсии асабу мушакӣ дар популятсияи тоҷикон бо гуногуншаклии назарраси клиникӣ тавсиф мешаванд. Ин гуногуншаклӣ дар фарқияти вариантҳои фенотипӣ, синни оғози беморӣ, хусусиятҳои зуҳуроти клиникӣ, суръати пешравии беморӣ ва сохтори шаклҳои асосии нозологӣ зоҳир мегардад, ки зарурати истифодаи муносибати тафриқавиро дар раванди ташхис муайян менамояд.

2. Исбот карда шудааст, ки дар сохтори ирсияти бемориҳои ирсии асабу мушакӣ дар Ҷумҳурии Тоҷикистон шаклҳои аутосомӣ-ретсессивӣ бартарӣ дошта, ҷамъшавии оилавии ҳолатҳои беморӣ ва хусусиятҳои этногеографии популятсия нақши муҳим доранд. Ин омилҳо паҳншавии шаклҳои гуногуни патологияи ирсии асабу мушакӣ ва хусусиятҳои зуҳуроти клиникии онҳоро муайян мекунанд.

3. Асоснок карда шудааст, ки арзёбии маҷмуии зуҳуроти клиникӣ, натиҷаҳои электронейромиография, электромиографияи сӯзанӣ, нишондиҳандаҳои озмоишгоҳӣ ва таҳқиқоти молекулавию генетикӣ дақиқии баланди ташхисиро ҳангоми ташхиси тафриқавии бемориҳои

ирсии асабу мушакӣ таъмин менамояд. Ин муносибат имкон медиҳад, ки вариантҳои миопатӣ, нейропатӣ ва синапсии осеби системаи асабу мушакӣ ба таври объективӣ аз ҳамдигар фарқ карда шаванд.

4. Бори аввал хусусиятҳои доираи молекулавию генетикии бемориҳои ирсии асабу мушакӣ дар популятсияи тоҷикон муайян карда шудаанд. Ин доира бо гуногуншаклии баланди генетикӣ ва маҷмуи васеи вариантҳои патогенӣ ва эҳтимолан патогенӣ дар генҳои DMD, SMN1/SMN2, PMP22, CAPN3, CLCN1, SCN4A, GAA ва дигар генҳо тавсиф мешавад, ки хусусиятҳои сохтори молекулавии патологияи ирсии асабу мушакиро дар Ҷумҳурии Тоҷикистон муайян мекунанд.

5. Исбот карда шудааст, ки зуҳуроти клиникии бемориҳои ирсии асабу мушакӣ на танҳо аз хусусияти варианти патогенӣ, балки аз таъсири мутақобилаи омилҳои генетикӣ, синнусолӣ, эпигенетикӣ ва муҳити беруна вобаста мебошад. Муайян карда шудааст, ки фенотипҳои клиникии ба ҳам монанд метавонанд дар натиҷаи механизмҳои гуногуни молекулавию генетикии беморӣ ташаккул ёбанд, дар ҳоле ки вариантҳои патогении якхела метавонанд бо тағйирпазирии назарраси фенотипӣ ҳамроҳ бошанд. Ин ҳолат зарурати тафсири ҳатмии маҷмуии клиникии натиҷаҳои таҳқиқоти молекулавию генетикиро ҳангоми ташхиси бемориҳои ирсии асабу мушакӣ асоснок менамояд.

6. Консепсияи ташхиси маҷмуии клиникию молекулавию генетикии бемориҳои ирсии асабу мушакӣ таҳия ва аз ҷиҳати илмӣ асоснок карда шудааст. Асоси консепсияи мазкурро ҳамгироии пайдарпайи маълумоти клиникӣ, клиникию генеалогӣ, электрофизиологӣ, озмоишгоҳӣ ва молекулавию генетикӣ ташкил медиҳад. Бар хилофи муносибати анъанавии синдромологӣ, дар

консепсияи пешниҳодшуда тасдиқи молекулавии ташхис на ҳамчун марҳилаи ниҳоии раванди ташхис, балки ҳамчун ҷузъи ҳамгирокунандаи низоми ягонаи таҳлили клиникӣ баррасӣ мегардад. Ин муносибат имкон медиҳад, ки робитаҳои байни генотип ва фенотип ба таври инфиродӣ тафсир карда шуда, самаранокии ташхиси бармаҳал баланд бардошта шавад, сифати машварати тиббию генетикӣ такмил ёбад ва зарурати ташкили феҳристи миллии беморони гирифтори бемориҳои ирсии асабу мушакӣ дар Ҷумҳурии Тоҷикистон аз ҷиҳати илмӣ асоснок карда шавад.

Дараҷаи эътимоднокии натиҷаҳо

Эътимоднокии натиҷаҳои пешниҳодшуда бо хусусиятҳои гурӯҳи муоинашуда, пайдарпайии расмиёти ташхисӣ ва усулҳои истифодашудаи клиникӣ ва молекулавию генетикӣ муайян карда мешавад. Дар ин маврид такрорпазирии раванди муоинаи тавсифшуда ва мувофиқати натиҷаҳои бадастомада аҳаммияти муҳим доранд. Ҳангоми тафсири натиҷаҳо маҳдудиятҳои гурӯҳи интихобии клиникӣ бояд ба назар гирифта шаванд.

Ба таҳқиқот 200 нафар бемор аз 75 оила, ки дорои шаклҳои гуногуни клиникии бемориҳои ирсии асабу мушакӣ (БИАМ) буда, дар минтақаҳои Ҷумҳурии Тоҷикистон истиқомат мекарданд, дохил карда шуданд. Маводи ҷамъоваришуда имкон дод, ки таркиби нозологии гурӯҳи клиникӣ, вазъи ирсии оилавӣ, намудҳои эҳтимолии ирсият ва натиҷаҳои таҳқиқоти генетикӣ тавсиф карда шаванд. Ҳангоми тафсири фарқиятҳои минтақавӣ тарзи ташаккули гурӯҳи интихобии беморон бояд ба назар гирифта шавад.

Эътимоднокии маълумоти клиникӣ тавассути истифодаи алгоритми ягонаи ташхисӣ таъмин гардид, ки таҳлили анамнези оилавӣ бо тартиб додани насабномаҳо, арзёбии вазъи неврологӣ, тавсифи фенотипҳои клиникӣ, муайян намудани дараҷаи ихтилолҳои функсионалӣ, гузаронидани электронейромиография (ЭНМГ) ва таҳқиқи маркерҳои биохимиявии осеби мушакҳоро дар бар мегирифт.

Сатҳи баланди тасдиқи натиҷаҳои бадастомада тавассути истифодаи усулҳои муосири таҳлили молекулавию генетикӣ, аз ҷумла NGS, MLPA ва РЗП таъмин карда шуд. Истифодаи ин усулҳо имкон дод, ки доираи вариантҳои генетикии бо ДМП, НИҲҲ, АМС, См ва МИ алоқаманд муайян гардида, инчунин робитаи байни тағйироти молекулавии ошкоршуда ва хусусиятҳои ҷараёни клиникии беморӣ таҳлил карда шавад.

Тафсири вариантҳои генетикии ошкоршуда бо дарназардошти тасаввуроти муосир оид ба патогении мутатсияҳо, таҳлили робитаҳои байни генотип ва фенотип, инчунин муқоисаи маълумоти бадастомада бо натиҷаҳои таҳқиқоти байналмилалӣ дар соҳаи бемориҳои ирсии асабу мушакӣ анҷом дода шуд.

Коркарди натиҷаҳои таҳқиқот бо истифода аз усулҳои муосири таҳлили оморӣ анҷом дода шуд, ки имкон фароҳам овард, то қонуниятҳои ошкоршуда ба таври объективӣ арзёбӣ гардида, аҳаммияти фарқиятҳои бадастомада муайян карда шавад ва робитаи байни нишондиҳандаҳои клиникӣ, генетикӣ ва озмоишгоҳӣ тасдиқ гардад.

Натиҷаҳои бадастомада бо тасаввуроти муосир оид ба механизмҳои молекулавии рушди бемориҳои ирсии асабу мушакӣ мувофиқат дошта, ҳамзамон тавассути тавсифи популятсияи тоҷикистонӣ, ки то имрӯз ба қадри кофӣ омӯхта нашудааст, маълумоти мавҷударо васеъ менамоянд. Маҷмуияти усулҳои истифодашуда, тасдиқи молекулавии ташхис ва коркарди омории мавод эътимоднокӣ ва асоснокии илмии натиҷаҳои асосии таҳқиқоти диссертатсиониро таъмин мекунанд.

Мутобиқати диссертатсия ба шиносномаи ихтисоси илмӣ

Рисолаи диссертатсионии «Хусусиятҳои клиникию молекулавию генетикии бемориҳои ирсии асабу мушакӣ дар аҳолии Тоҷикистон» ба шиносномаи ихтисоси илмии 3.1.11. Неврология (илмҳои тиббӣ), ки аз ҷониби Комиссияи олии аттестатсионии назди Президенти Ҷумҳурии Тоҷикистон тасдиқ гардидааст, пурра мутобиқат менамояд.

Таҳқиқот ба формулаи ихтисоси мазкур мувофиқ буда, омӯзиши этиология, патогенез, эпидемиология, генетика, ихтилолҳои клиникӣ, биохимиявӣ ва электрофизиологӣ ҳангоми бемориҳои системаи асаби марказӣ ва канорӣ, инчунин таҳияи усулҳои ташхис, табобат ва пешгирии онҳоро дар бар мегирад.

Рисола ба омӯзиши ҳамаҷонибаи БИАМ бо истифода аз усулҳои муосири таҳқиқоти клиникӣ, электрофизиологӣ ва молекулавию генетикӣ бахшида шудааст.

Мазмуни таҳқиқот ба самтҳои зерини шиносномаи ихтисоси 3.1.11. Неврология мутобиқат менамояд: банди 1 - омӯзиши эпидемиологияи бемориҳои системаи асаби канорӣ; банди 2 - таҳқиқи сабабҳо ва механизмҳои инкишофи онҳо; бандҳои 3 ва 4 - такмили меъёрҳои клиникию ташхисӣ ва таҳияи муносибатҳои муосир барои ошкор

намудани бемориҳо; банди 7 - таҳияи муносибатҳои аз ҷиҳати илмӣ асоснокшуда барои пешгирии бемориҳои ирсии системаи асаб тавассути ташхиси бармаҳал ва машварати тиббию генетикӣ.

Ҳамин тариқ, рисолаи диссертатсионӣ ба формула ва самтҳои таҳқиқотии ихтисоси илмии 3.1.11. Неврология пурра мутобиқат мекунад.

Натиҷаҳои бадастомада тасаввуроти муосирро оид ба хусусиятҳои клиникию молекулавию генетикии БИАМ дар популятсияи тоҷикон васеъ намуда, барои такмили ташхис, машварати тиббию генетикӣ ва ёрии махсусгардонидашудаи неврологӣ дар Ҷумҳурии Тоҷикистон аҳаммияти илмӣ ва амалӣ доранд.

Саҳми шахсии довталаби дарёфти дараҷаи илмӣ дар таҳқиқот

Муаллиф консепсияи илмии таҳқиқоти диссертатсиониро мустақилона таҳия намуда, мақсад ва вазифаҳои онро муайян кардааст, тарҳи таҳқиқотро ташаккул дода, муносибати маҷмуии методологиро, ки ба омӯзиши хусусиятҳои клиникию молекулавию генетикии БИАМ-ро дар популятсияи тоҷикон равона шудааст, интихоб намудааст.

Муаллиф дар ҳамаи марҳилаҳои иҷрои таҳқиқот бевосита иштирок намуда, аз ташаккули гурӯҳи клиникии беморон, ташкили муоинаи оилаҳо аз минтақаҳои гуногуни Ҷумҳурии Тоҷикистон, ҷамъоварии маълумоти анамнезӣ ва генеалогӣ то гузаронидани арзёбии клиникию неврологӣ, таҳлили хусусиятҳои фенотипӣ ва ба низом даровардани натиҷаҳои бадастомада саҳми бевосита гузоштааст.

Муаллиф шахсан муоинаи клиникии беморони гирифтори шаклҳои гуногуни БИАМ, аз ҷумла ДМП, НИҲҲ, АМС, См ва МИ-ро анҷом додааст. Таҳлили вазъи ирсии оилавӣ, тартиб додан ва тафсири

насабномаҳо, муайян намудани хусусияти ирсият ва интихоби беморон барои гузаронидани таҳқиқоти минбаъдаи молекулавию генетикӣ аз ҷониби муаллиф иҷро карда шудаанд.

Муаллиф ҷамъоварии маводи биологӣ ва гузаронидани ташхиси ДНК-ро бо истифода аз усулҳои муосири таҳлили молекулавӣ, аз ҷумла NGS, MLPA ва РЗП ташкил намудааст. Тафсири клиникии натиҷаҳои бадастомадаи таҳқиқоти генетикӣ бо арзёбии вариантҳои ошкоршуда ва таҳлили робитаи онҳо бо зуҳуроти клиникии беморӣ аз ҷониби муаллиф анҷом дода шудааст.

Муаллиф мустақилона ба низом даровардани махзани маълумот, таҳлили натиҷаҳои клиникӣ, электрофизиологӣ, биохимиявӣ ва молекулавию генетикии бадастомада, инчунин арзёбии робитаҳои байни генотип ва фенотипро дар беморони гирифтори БИАМ анҷом додааст.

Дар асоси таҳқиқоти гузаронидашуда муаллиф хусусиятҳои спектри клиникӣ ва сохтори молекулавию генетикии БИАМ-ро дар популятсияи тоҷикон муайян намуда, вариантҳои нодири генетикиро ошкор кардааст ва заминаҳои илмиро барои таъсиси феҳристи миллии бемориҳои ирсии асабу мушакӣ, такмили ташхиси бармаҳал ва рушди машварати тиббию генетикӣ дар Ҷумҳурии Тоҷикистон фароҳам овардааст.

Муаллиф маълумоти муосири илмии ватанӣ ва хориҷиро таҳлил намуда, натиҷаҳои таҳқиқотро ҷамъбаст кардааст, муқаррароти асосӣ, хулосаҳо ва тавсияҳои амалии кори диссертатсиониро таҳия ва баён намудааст.

Тасвиб ва татбиқи натиҷаҳои диссертатсия

Муқаррароти асосӣ ва натиҷаҳои таҳқиқот 10 декабри соли 2021 дар шаҳри Тошканд, дар конференсияи ҳарсолаи Донишкадаи тиббии педиатрии Тошканд таҳти унвони «Хонишҳои маҷидовӣ», дар бахши «Масъалаҳои мубрами неврология» маъруза ва муҳокима карда шуданд. Соли 2022 маводи таҳқиқот дар ҷаласаи ҷамъияти неврологҳои «Нейрон» дар мавзуи «Тасаввуроти муосир оид ба генетикаи тиббӣ» пешниҳод гардид. Моҳи феврали ҳамон сол муаллиф дар шаҳри Лондон (Британияи Кабир) курси омӯзиширо оид ба нейрогенетика хатм намуд. Соли 2023 омӯзиш дар шакли курси фосилавӣ оид ба нейрогенетика идома ёфт (моҳи январ, шаҳри Санта-Роза, Аргентина). Соли 2024 натиҷаҳои таҳқиқот 1 ноябр дар Симпозиуми неврологҳои Ҷумҳурии Тоҷикистон таҳти унвони «Усулҳои муосири ташхис ва табобати бемориҳои системаи асаб» муаррифӣ гардиданд. Дар доираи бахши «Бемориҳои нейрогенетикӣ дар популятсияи тоҷикон» маъруза пешниҳод карда шуд. Илова бар ин, 3 майи соли 2024 муаллиф дар конференсияи илмию амалии олимони ҷавон ва донишҷӯёни МДТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино» бо иштироки байналмилалӣ таҳти унвони «Ҷавонон ва навовариҳои тиббӣ - 2024» ба ҳайси коршиноси бахши «Неврология» иштирок намуд. Соли 2025 маърузаи Ғанизода М.Т. дар мавзуи «Бемориҳои ирсӣ дар Ҷумҳурии Тоҷикистон» дар Форуми III неврологҳои Осиёи Марказӣ таҳти унвони «Масъалаҳои мубрами неврологияи клиникӣ ва нейрореабилитология», ки аз 28 феврал то 1 марти соли 2025 дар шаҳри Алматои Ҷумҳурии Қазоқистон баргузор гардид, пешниҳод карда шуд.

Чор пешниҳоди ратсионализаторӣ ба қайд гирифта шудаанд: 1.«Усули истифодаи плазмаферез дар табобати маҷмуии

полиневропатияҳои дизиммунӣ» - рақами бақайдгирӣ 3448/R836 (соли 2022). 2.«Истифодаи вояҳои баланди иммуноглобулин ҳангоми полиневропатияҳои дизиммунӣ» - рақами бақайдгирӣ 3449/R837 (соли 2022). 3. «Ҷорӣ намудани технологияҳои муосир дар ташхис ва табобати бемориҳои ирсии асабу мушак» - рақами бақайдгирӣ № 3607/R-1095 (соли 2024). 4. «Усули таҳияи барномаҳои ҳамгироёна оид ба идоракунии бемориҳои ирсии асабу мушак» - рақами бақайдгирӣ № 3608/R-1096 (соли 2024). Ду санади татбиқ ба раванди таълим ва як санади татбиқ ба амалияи табобатӣ ворид карда шуданд. Тасвиби таҳқиқоти диссертатсионӣ дар ҷаласаи комиссияи проблемавии байни кафедраҳо оид ба фанҳои терапевтии Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино (шаҳри Душанбе, 18 июни соли 2026) баргузор гардид (суратҷаласаи № 36).

Интишорот аз рӯйи мавзуи диссертатсия

Аз рӯйи мавзуи таҳқиқоти диссертатсионӣ 27 кори илмӣ нашр гардидааст, ки аз онҳо 14 мақола дар маҷаллаҳои тақризшавандаи Комиссияи олии аттестатсионии назди Президенти Ҷумҳурии Тоҷикистон ва КОА-и Федератсияи Россия, ки барои нашри натиҷаҳои асосии диссертатсияҳо ҷиҳати дарёфти дараҷаи илмии доктори илмҳои тиббӣ тавсия шудаанд, ба табъ расидаанд. Ҳамчунин, дастури методӣ (Душанбе, соли 2020) ва монография (Душанбе, соли 2025) дар мавзуи «Бемориҳои асабу мушак» барои табибон, аспирантон, ординаторон ва интернҳои клиникӣ нашр гардидаанд. Ин нашрияҳо аз ҷониби шурои таълимию методии факултети тиббии МДТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино» тавсия шудаанд.

Сохтор ва ҳаҷми диссертатсия

Диссертатсия дар ҳаҷми 312 саҳифаи матни компютерӣ (ҳуруфи Times New Roman, андозаи 14, фосилаи байнисатрӣ - 1,5) таҳия гардида, аз муқаддима, шарҳи адабиёт, мавод ва усулҳои таҳқиқот, чор боб, ки натиҷаҳои таҳқиқоти мустақими муаллиф ва баррасии натиҷаҳои таҳқиқотро дар бар мегиранд, хулосаҳо, тавсияҳо оид ба истифодаи амалии натиҷаҳо, рӯйхати адабиёт, интишорот оид ба мавзуи диссертатсия ва замимаҳо иборат мебошад. Диссертатсия бо 43 ҷадвал ва 8 расм муҷаҳҳаз гардидааст. Рӯйхати адабиёт 317 сарчашмаро дар бар мегирад, ки аз онҳо 85 сарчашма ба муаллифони ватанӣ ва кишварҳои ИДМ ва 232 сарчашма ба муаллифони хориҷӣ тааллуқ доранд.

МУҲТАВОИ ТАҲҚИҚОТ

Мавод ва усулҳои таҳқиқот

Таҳқиқот дар кафедраи неврологияи МДТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино» анҷом дода шудааст. Ба таҳқиқот 200 нафар бемори гирифтори БИАМ аз 75 оила, ки синну соли онҳо аз 1 то 60 солро ташкил медод, фаро гирифта шуданд. Тарҳи таҳқиқот хусусияти ретроспективию проспективии клиникию молекулавию генетикӣ дошт.

Беморон аз рӯйи гурӯҳҳои нозологӣ ба таври зерин тақсим карда шуданд: ДМП — 90 нафар (45,0%), НИҲҲ — 82 нафар (41,0%), АМС — 11 нафар (5,5%), См — 7 нафар (3,5%) ва МИ — 10 нафар (5,0%). Беморони гирифтори ДМП ва НИҲҲ дар маҷмуъ 86,0%-и гурӯҳи таҳқиқшавандаро ташкил доданд (172 нафар).

Ҳангоми таҳқиқот синни оғози беморӣ, хусусияти заъфи мушакӣ, ихтилолҳои ҳаракат, атрофияҳо, контрактураҳо ва деформатсияҳо

арзёбӣ карда шуданд. Анамнези оилавӣ омӯхта шуда, таърихи оила то се насл таҳлил гардид, ҳолатҳои такрори беморӣ ва никоҳҳои хешутаборӣ ба назар гирифта шуданд. Навъи эҳтимолии ирсият: аутосомӣ-доминантӣ, аутосомӣ-ретсессивӣ ё Х-пайваст муайян карда шуд. Ба таҳқиқот беморони дорои осебҳои ғайриирсии системаи асабу мушак, маълумоти нокифояи клиникӣ, бемориҳои вазнини ҳамроҳ, инчунин шахсоне, ки розигии огоҳонаро барои иштирок дар таҳқиқот пешниҳод накарда буданд, дохил карда нашуданд.

Усулҳои инструменталӣ ва озмоишгоҳии таҳқиқот**.** ЭНМГ ва ЭМГ-и сузанӣ барои арзёбии гузариши импулсҳо тавассути асабҳои канорӣ ва муайян намудани аломатҳои осеби миопатӣ ё нейрогенӣ истифода шуданд. Фаъолнокии креатинфосфокиназа (КФК) ва лактатдегидрогеназа (ЛДГ) муайян карда шуд. Ҳолати системаи дилу рагҳо ва системаи нафаскашӣ аз рӯйи натиҷаҳои электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ) ва таҳқиқи фаъолияти нафаскашии беруна арзёбӣ гардид.

Таҳқиқоти генетикӣ дар ҳамкорӣ бо озмоишгоҳи Лондон гузаронида шуд. Вобаста ба шакли эҳтимолии беморӣ усулҳои NGS, MLPA ва РЗП истифода гардиданд. Вариантҳои генетикии ошкоршуда бо зуҳуроти клиникӣ, собиқаи оилавӣ ва навъи эҳтимолии ирсият муқоиса карда шуданд.

Коркарди омории маълумот. Ҳангоми коркарди омории маълумот басомадҳои мутлақ ва нисбӣ ҳисоб карда шуда, нишондиҳандаҳои гурӯҳҳои гуногуни нозологӣ муқоиса гардиданд ва робитаҳои байни хусусиятҳои клиникӣ, озмоишгоҳӣ ва генетикӣ арзёбӣ карда шуданд. Усулҳои таҳлили оморӣ бо дарназардошти навъи маълумот интихоб

гардиданд. Сатҳи аҳаммияти оморӣ $p < 0,05$ муқаррар карда шуд. Ҳангоми муқоисаҳои сершумор ислоҳи Холм истифода гардид. Ҷанбаҳои ахлоқии таҳқиқот. Таҳқиқот бо риояи принсипҳои ахлоқии таҳқиқоти тиббӣ гузаронида шуд. Маълумоти шахсии беморон беном гардонида шуд. Иштирок дар таҳқиқот дар асоси розигии ихтиёрӣ ва огоҳонаи бемор ё намояндаи қонунии ӯ сурат гирифт.

НАТИҶАҲОИ ТАҲҚИҚОТ

Барои тавсифи клиникии гурӯҳи таҳқиқшаванда синни оғози беморӣ, ҷинс, хусусиятҳои ҷараёни беморӣ, собиқаи оилавӣ ва минтақаи истиқомати беморон таҳлил карда шуданд.Ҳангоми таҳлили генеалогӣ ҳолатҳои такрории беморӣ дар байни хешовандон ва мавҷудияти никоҳҳои хешутаборӣ ба таври алоҳида ба назар гирифта шуданд.

Беморони муоинашуда ба панҷ гурӯҳи клиникӣ тақсим гардиданд: ДМП, НИҲҲ, АМС, См ва МИ.

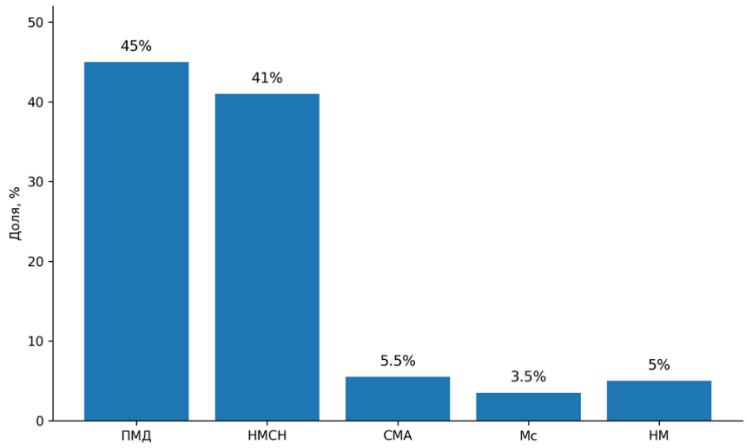
Шумораи бештари беморон ба гурӯҳҳои ДМП ва НИҲҲ рост омада, шаклҳои дигари беморӣ нисбатан камтар мушоҳида шуданд.

Аз 200 нафар бемори муоинашуда 90 нафар ба гурӯҳи ДМП, 82 нафар ба гурӯҳи НИҲҲ, 11 нафар ба гурӯҳи АМС, 7 нафар ба гурӯҳи См ва 10 нафар ба гурӯҳи МИ мансуб дониста шуданд.

Дар сохтори нозологии беморони муоинашуда ДМП ва НИҲҲ бартарӣ доштанд. АМС, МИ ва См ҳиссаи нисбатан ками мушоҳидаҳоро ташкил доданд.

Таносуби шаклҳои нозологӣ дар байни беморони муоинашуда дар расми 1 инъикос ёфтааст.

.



Расми 1. Сохтори шаклҳои асосии нозологии БИАМ дар байни беморони муоинашуда (%).

Синни оғози беморӣ аз 1 то 60 солро ташкил медод.

Дар аксарияти беморони муоинашуда беморӣ дар синни кӯдакӣ ё наврасӣ зоҳир гардидааст. Оғози БИАМ то синни 18-солагӣ дар 160 нафар (80,0%) ва баъд аз 18-солагӣ дар 40 нафар (20,0%) бемор ба қайд гирифта шуд.

Бештар беморӣ дар синни 6–11-солагӣ — дар 61 нафар (30,5%) оғоз ёфтааст. Дар гурӯҳи синнии 1–5-сола 52 ҳолат (26,0%) ва дар гурӯҳи 12–18-сола 47 ҳолат (23,5%) ба қайд гирифта шудааст. Оғози беморӣ дар синни 19–40-солагӣ дар 31 нафар (15,5%) ва дар синни 41–60-солагӣ дар 9 нафар (4,5%) мушоҳида гардид.

Дар 11 соли аввали ҳаёт беморӣ дар 113 нафар (56,5%) зоҳир гардидааст. Ҳангоми муттаҳид намудани гурӯҳҳои синнии то 18-сола (бо дарназардошти синни 18-солагӣ) шумораи мушоҳидаҳо 160 нафар (80,0%)-ро ташкил дод, дар ҳоле ки дар 40 нафар (20,0%) нишонаҳои аввалини беморӣ баъд аз 18-солагӣ пайдо шудаанд.

Тақсимоти синнусолии ҳамаи беморони муоинашуда аз рӯйи панҷ фосилаи синнӣ дар ҷадвали 1 пешниҳод шудааст.

Ҷадвали 1. - Тақсимоти беморони гирифтори БИАМ аз рӯйи синни оғози беморӣ

Синни оғози беморӣ	Шумораи беморон (n=200)	Ҳисса (%)
1–5-солагӣ	52	26,0
6–11-солагӣ	61	30,5
12–18-солагӣ	47	23,5
19–40-солагӣ	31	15,5
41–60-солагӣ	9	4,5
Ҳамагӣ	**200**	**100,0**

Эзоҳ: n - шумораи мутлақи беморон; % аз шумораи умумии беморони гирифтори БИАМ ҳисоб карда шудааст

Оғози бармаҳалли беморӣ барои қисми назарраси беморони мавриди таҳқиқ хос буд: дар 113 нафар (56,5%) нишонаҳои аввалини беморӣ дар 11 соли аввали ҳаёт ва дар 160 нафар (80,0%) то синни 18-солагӣ (бо баҳисобгирии 18-солагӣ) пайдо шудаанд. Дар 40 нафар (20,0%) бемор зуҳуроти аввалини беморӣ баъд аз синни 18-солагӣ мушоҳида гардиданд.

Ҳангоми муқоисаи гурӯҳҳои беморони дорои оғози бармаҳалли беморӣ (≤18 сол) ва оғози беморӣ дар синни калонсолӣ (>18 сол) фарқияти аз ҷиҳати оморӣ аҳаммиятнок муайян карда шуд (χ^2=72,0; p<0,001).

Дар гурӯҳи намунаҳои таҳқиқшаванда бемориҳо бештар дар синни кӯдакӣ ва наврасӣ зоҳир гардидаанд.

Ҳиссаи бештари мушоҳидаҳо ба синни 6–11-солагӣ (30,5%) рост омада, баъдан гурӯҳҳои синнии 1–5-сола (26,0%) ва 12–18-сола (23,5%) ҷой гирифтаанд. Ин гурӯҳҳо дар маҷмуъ 80,0%-и беморонро фаро гирифтаанд. Ҳангоми оғози беморӣ дар синни 19–40-солагӣ ва 41–60-солагӣ ҳиссаи беморон мутаносибан 15,5% ва 4,5%-ро ташкил додааст.

Бартарии зуҳуроти бармаҳалли беморӣ хусусияти умумии гурӯҳи таҳқиқшавандаро инъикос менамояд, аммо синни оғози беморӣ дар шаклҳои гуногуни нозологӣ аз ҳамдигар фарқ мекард. Аз ин рӯ, барои тафсири клиникии натиҷаҳо таҳлили алоҳидаи гурӯҳҳои дахлдор зарур гардид.

Дар байни 200 бемор 118 нафар аз ҷинси мард (59,0%) ва 82 нафар аз ҷинси зан (41,0%) буд. Таносуби мардон ва занон 1,4:1-ро ташкил дод.

200 бемори муоинашуда бо БИАМ, ки аз манотиқи мухталифи ҶТ равона карда шуданд, ба сокинони шаҳрҳо ва сокинони деҳот тақсим гардиданд.

Сокинони деҳот 132 нафар (66,0%), шаҳриён 68 нафар (34,0%) буданд. Тавре дида мешавад, дар байни бемороне, ки барои муоина мурочиат намуданд, ҳиссаи аҳолии деҳот қариб ду маротиба бештар буд.

Ҷадвали 2. - Тақсимоти беморони гирифтори БИАМ вобаста ба маҳалли зист

Ҷойи истиқомат	**Шумораи беморон (n=200)**	**Ҳисса (%)**
Деҳот	132	66,0
Шаҳр	68	34,0
Ҳамагӣ	**200**	**100,0**

Эзоҳ**:** n - шумораи мутлақи беморон; нишондиҳандаҳои фоизӣ нисбат ба шумораи умумии беморони муоинашудаи гирифтори БИАМ ҳисоб карда шудаанд.

Таносуби мазкур танҳо таркиби беморони муоинашударо тавсиф менамояд. Барои арзёбии паҳншавии БИАМ дар байни тамоми аҳолии шаҳр ва деҳоти Ҷумҳурии Тоҷикистон маълумоти дахлдор оид ба шумораи умумии аҳолии ин гурӯҳҳо ва принсипи дигари ташаккули гурӯҳи интихобӣ зарур мебошад.

Тақсимоти ДМП, НИҲҲ, АМС, См ва МИ вобаста ба ҷойи истиқомат дар ҷадвали 3 пешниҳод шудааст.

Ҷадвали 3. - Тақсимоти шаклҳои асосии БИАМ дар байни сокинони шаҳр ва деҳот

Шакли БИАМ	Ҳамагӣ (n)	Деҳот, n (%)	Шаҳр, n (%)
ДМП	90	63 (70,0%)	27 (30,0%)
НИҲҲ	82	52 (63,4%)	30 (36,6%)
СМА	11	8 (72,7%)	3 (27,3%)
См	7	4 (57,1%)	3 (42,9%)
НМ	10	5 (50,0%)	5 (50,0%)
Ҳамагӣ	200	132 (66,0%)	68 (34,0%)

Эзоҳ: нишондиҳандаҳои фоизӣ дар доираи ҳар як шакли нозологӣ ҳисоб карда шудаанд.

Дар байни беморони гирифтори ДМП сокинони деҳот 70,0% (63 нафар аз 90 нафар) ва сокинони шаҳр 30,0% (27 нафар)-ро ташкил доданд. Ҳангоми НИҲҲ ин таносуб мутаносибан 63,4% (52 нафар аз 82 нафар) ва 36,6% (30 нафар)-ро ташкил дод. Дар байни беморони гирифтори АМС 8 нафар аз 11 нафар (72,7%) ва дар гурӯҳи См 4 нафар аз 7 нафар (57,1%) дар деҳот истиқомат мекарданд. Дар гурӯҳи МИ шумораи сокинони деҳот ва шаҳр баробар буда, ҳар кадом 5 нафар (50,0%)-ро ташкил медод.

Дар маҷмуъ 132 нафар (66,0%) сокини деҳот ва 68 нафар (34,0%) сокини шаҳр муоина карда шуданд. Сарфи назар аз бартарии шумораи беморони сокини деҳот, робитаи аз ҷиҳати оморӣ аҳаммиятнок байни ҷойи истиқомат ва сохтори шаклҳои нозологӣ муайян карда нашуд (χ^2=2,49; df=4; p=0,646). Фарқияти шумораи умумии сокинони деҳот ва шаҳр аз ҷиҳати оморӣ аҳаммиятнок буд (χ^2=20,48; df=1; p<0,001), аммо ин натиҷа фарқияти басомади шаклҳои алоҳидаи БИАМ-ро дар байни ин гурӯҳҳои аҳолӣ тасдиқ намекунад.

Бартарии шумораи беморони сокини деҳот метавонист ба хусусиятҳои интихоби беморон, дастрасии ёрии махсусгардонидашудаи тиббӣ ва таркиби демографии минтақаҳо вобаста бошад. Маълумоти мавҷуда барои муайян намудани саҳми ҳар яке аз ин омилҳо нокифоя мебошад. Аз ин рӯ, таносуби бадастомада танҳо гурӯҳи беморони муоинашударо тавсиф намуда, барои

хулосабарорӣ оид ба паҳншавии БИАМ дар байни аҳолии шаҳр ва деҳоти Ҷумҳурии Тоҷикистон асос шуда наметавонад.

Агрегатсияи оилавӣ (ҷамъшавии ҳолатҳои беморӣ дар оилаҳо) дар асоси таҳлили таърихи гузаштагон то наслҳои III–IV бо дарназардошти шумораи хешовандони гирифтори беморӣ, дараҷаи хешутаборӣ, синни оғози беморӣ ва монандии зуҳуроти клиникӣ арзёбӣ карда шуд. Ҳолатҳои такрории БИАМ дар 24 аз 75 оила (32,0%) ошкор гардиданд; дар ҳар яке аз ин оилаҳо беморӣ ҳадди ақал дар ду нафар хешованд мушоҳида шудааст. Дар 51 оилаи боқимонда (68,0%) танҳо як ҳолати беморӣ ба қайд гирифта шудааст ё маълумоти боэътимод оид ба хешовандони гирифтори беморӣ мавҷуд набуд

Ҷадвали 4. - Тавсифи ҷамъшавии ҳолатҳои оилавии БИАМ аз рӯйи натиҷаҳои таҳлили таърихи оилаҳо

Хусусиятҳои оилаҳо	Шумораи оилаҳо (n=75)	Ҳисса (%)
Ҳолатҳои оилавии БИАМ (≥2 хешованди гирифтори беморӣ)	24	32,0
Ҳолатҳои алоҳидаи беморӣ	51	68,0
Ҳамагӣ	**75**	**100**

Эзоҳ: ҳолати оилавӣ мавҷудияти ду ё зиёда хешованди дорои аломатҳои клиникии БИАМ дар доираи як таърихи оилавӣ ҳисобида мешуд.

Мавҷудияти зиёда аз як хешованди гирифтори беморӣ тақрибан дар сеяки оилаҳои таҳқиқшуда муайян гардид. Дар 68,0%-и оилаҳои боқимонда аломатҳои клиникии БИАМ танҳо дар як нафар маълум буданд ё собиқаи оилавӣ пурра муайян карда нашуда буд.

Ҳангоми арзёбии анамнези беморони алоҳида бори ирсӣ дар 46 нафар аз 200 бемори муоинашуда (23,0%) муайян гардид. Барои чунин хулоса маълумот оид ба ихтилолҳои ҳаракатии ба ҳам монанд дар хешовандон, БИАМ-и қаблан

ташхисшуда ё зуҳуроте, ки барои гумонбар шудан аз бемории ирсӣ асос медоданд, истифода гардид.

Ҳиссаи беморони дорои анамнези оилавии вазниншуда дар гурӯҳҳои клиникӣ фарқ мекард. Ҳангоми АМС ин нишондиҳанда 4 нафар (36,4%), ҳангоми НИҲҲ — 19 нафар (23,1%) ва ҳангоми ДМП — 20 нафар (22,2%)-ро ташкил дод. Дар байни беморони гирифтори МИ чунин маълумот дар 2 нафар (20,0%) ва ҳангоми См дар 1 нафар (14,3%) ба даст оварда шуд.

Фарқияти аз ҷиҳати оморӣ аҳаммиятноки басомади анамнези оилавии вазниншуда байни гурӯҳҳои нозологӣ муайян карда нашуд (χ^2=2,18; p>0,05). Ҳиссаи баландтарин ҳангоми АМС мушоҳида гардид, аммо шумораи маҳдуди беморон дар зергурӯҳҳои алоҳида имконияти муқоисаро маҳдуд менамуд.

Яке аз хусусиятҳои анамнези оилавӣ мавҷудияти никоҳҳои хешутаборӣ буд. Чунин хешутабории волидон эҳтимолияти ба насл гузаштани вариантҳои якхелаи нодири ретсессивиро зиёд намуда, мутаносибан метавонад ҳангоми бемориҳои АР аҳаммият дошта бошад.

Басомади никоҳҳои хешутаборӣ дар 75 оилаи беморони гирифтори БИАМ арзёбӣ карда шуд. Маълумот аз анамнези оилавӣ ва таърихҳои оилаҳо то наслҳои III–IV ҷамъоварӣ гардида, ҳангоми мавҷудияти робитаҳои хешутаборӣ байни волидон дараҷаи онҳо муайян карда шуд. Ҳамзамон, ҳолатҳои такрории бемориҳои ба ҳам монанд дар байни аъзои оила ба қайд гирифта шуданд.

Никоҳи хешутаборӣ дар 11 аз 75 оила (14,7%) муайян гардид. Дар 64 оила (85,3%) робитаи хешутаборӣ байни волидон ошкор карда нашуд.

Навъи эҳтимолии ирсият дар асоси маълумоти собиқаи оилавӣ ва таърихи беморӣ дар оила бо дарназардошти ҷинси хешовандони гирифтори беморӣ, тақсимоти аломатҳои клиникӣ дар байни наслҳо ва хусусияти

интиқоли онҳо муайян карда шуд. Сипас, ин маълумот бо натиҷаҳои ташхиси молекулавию генетикӣ муқоиса гардид.

Таҳлил барои се навъи асосии ирсият: АР, АД ва бо хромосомаи Х-пайваст гузаронида шуд.

Дар гурӯҳи умумӣ беморони дорои навъи ирсияти АР бартарӣ доштанд — 106 нафар (53,0%). Навъи ирсияти АД дар 54 нафар (27,0%) ва навъи ирсияти бо хромосомаи Х-пайваст дар 40 нафар (20,0%) бемор муайян гардид. Ҳамин тариқ, ба шаклҳои АР зиёда аз нисфи мушоҳидаҳо, ба шаклҳои АД тақрибан чоряки онҳо ва ба шаклҳои Х-пайваст панҷяки беморони муоинашуда рост омад.

Ҷадвали 5. - Сохтори умумии навъҳои ирсият дар беморони гирифтори БИАМ

Навъи ирсият	Шумораи беморон (n=200)	Ҳисса (%)
Аутосомӣ-ретсессивӣ (АР)	106	53,0
Аутосомӣ-доминантӣ (АД)	54	27,0
Бо хромосомаи Х-пайваст	40	20,0
Ҳамагӣ	**200**	**100**

Эзоҳ: навъи ирсият дар асоси таҳлили клиникию генеалогӣ ва маълумоти тасдиқи молекулавию генетикӣ муайян карда шудааст.

Ҳангоми ДМП навъи ирсияти бо хромосомаи Х-пайваст дар 40 нафар (44,5%), АР дар 38 нафар (42,2%) ва АД дар 12 нафар (13,3%) бемор муайян гардид. Дар байни беморони гирифтори НИҲҲ навъи ирсияти АР бартарӣ дошт - 47 нафар (57,3%), дар ҳоле ки навъи АД дар 35 нафар (42,7%) мушоҳида гардид. Ҳамаи 11 нафар бемори гирифтори АМС навъи ирсияти АР доштанд. Ҳангоми См навъи ирсияти АД дар 4 нафар (57,1%) ва АР дар 3 нафар (42,9%) бемор муайян карда шуд. Дар гурӯҳи МИ навъи ирсияти АР дар 7 нафар (70,0%) ва АД дар 3 нафар (30,0%) ба қайд гирифта шуд.

Тақсимоти навъҳои ирсият дар байни гурӯҳҳои нозологӣ аз ҷиҳати оморӣ фарқияти аҳаммиятнок дошт ($p<0,001$). Шаклҳои Х-пайваст танҳо ҳангоми

ДМП ошкор гардиданд, дар ҳоле ки ҳамаи ҳолатҳои АМС навъи ирсияти АР доштанд. Натиҷаҳои таҳлили генеалогӣ бо маълумоти таҳқиқоти молекулавию генетикӣ муқоиса карда шуданд.

Хусусиятҳои клиникии беморони гирифтори ДМП ва АМС. Сустии мушакҳои проксималӣ дар 82 нафар (91,1%), ихтилоли роҳгардӣ дар 76 нафар (84,4%) ва гипотрофияи мушакҳо дар 74 нафар (82,2%) бемор муайян гардид. Аломати Говерс дар 58 нафар (64,4%), гипертрофияи козиби мушакҳои соқи пой дар 42 нафар (46,7%) ва контрактураҳо дар 38 нафар (42,2%) мушоҳида шуданд. Қобилияти мустақилона ҳаракат кардан дар 24 нафар (26,7%) бемор ба таври назаррас маҳдуд гардида буд.

Дар 4 нафар (10,0%) аз 40 модари беморони гирифтори дистрофинопатияҳои Дюшенн/Беккер гипертрофияи козиби нисбии мушакҳои соқи пой бе норасоии назарраси ҳаракат муайян карда шуд. Ин ҳолат метавонад ба интиқолдиҳандаи гетерозиготии варианти гени DMD будан ишора намояд, аммо тасдиқи чунин интиқолдиҳандагӣ танҳо тавассути таҳлили молекулавию генетикӣ имконпазир аст.

Ҳангоми АМС синни оғози беморӣ ва дараҷаи норасоии ҳаракат гуногун буданд. Зуҳуроти асосии беморӣ сустии афзояндаи мушакҳо, асосан мушакҳои проксималӣ, бо маҳдудиятҳои функсионалии дараҷаҳои гуногун ба ҳисоб мерафт.

Басомади зуҳуроти асосии АМС дар ҷадвали 6 нишон дода шудааст.

Ҷадвали 6. Зуҳуроти клиникӣ дар беморони гирифтори АМС (n=11)

Аломати клиникӣ	**Шумораи беморон**	**%**
Сустии мушакҳои проксималӣ	11	100,0
Гипотрофияи мушакҳо	11	100,0
Пастшавии рефлексҳои пайӣ	11	100,0
Ихтилоли роҳгардӣ	9	81,8
Маҳдудшавии ҳаракати мустақилона	5	45,5
Контрактураҳои буғумҳо	5	45,5

Эзоҳ: шумораи беморон ва ҳиссаи онҳо (%) дар гурӯҳи АМС нишон дода шудаанд.

Ҳангоми арзёбии фенотип дараҷаи гипотрофия, тақсимшавии сустии мушакҳо, имкониятҳои функсионалии бемор ва қобилияти мустақилона ҳаракат кардани ӯ ба назар гирифта шуданд. Дар ҳамаи 11 нафар (100,0%) бемори гирифтори АМС гипотрофияи мушакҳо ва пастшавии рефлексҳои пайӣ мушоҳида гардид. Сустии мушакҳои проксималӣ низ дар 11 нафар (100,0%) муайян карда шуд. Дараҷаи зуҳуроти он яке аз омилҳое буд, ки сатҳи маҳдудияти ҳаракат ва имконияти мустақилона роҳ гаштанро муайян мекард. Ихтилоли роҳгардӣ дар 9 нафар (81,8%) бемор ба қайд гирифта шуд. Ҳамзамон, дараҷаи маҳдудшавии фаъолияти мустақилона гуногун буда, дар 5 нафар (45,5%) бемори муоинашуда имкониятҳои ҳаракат ба таври назаррас коҳиш ёфта буданд. Контрактураҳои буғумҳо дар 5 бемор (45,5%) мушоҳида гардида, бештар ҳангоми ҷараёни тулонии беморӣ дар заминаи норасоии назарраси ҳаракат ба қайд гирифта шуданд. Барои ҳамаи беморони муоинашудаи гирифтори АМС сустии мушакҳои проксималӣ, гипотрофияи мушакҳо ва пастшавии рефлексҳои пайӣ хос буданд. Ихтилоли роҳгардӣ дар 81,8% беморон, маҳдудшавии ҳаракати мустақилона ва контрактураҳои буғумҳо бошад, дар 45,5% беморон ба қайд гирифта шуданд.

Зуҳуроти клиникии синдромҳои миотонӣ (См). Ҳангоми См аломати асосии клиникӣ суст шудани раванди сустшавии шиддати мушакҳои скелетӣ баъд аз кашишхӯрии онҳо буд. Дараҷаи вазнинии зуҳуроти беморӣ гуногун буда, аз шахшавии муътадили мушакҳо то маҳдудиятҳои назарраси фаъолияти ҳаракатиро дар бар мегирифт. Ҳангоми муоина падидаи миотонӣ, сустии мушакҳо, ҷалбшавии гурӯҳҳои алоҳидаи мушакҳо ба раванди беморӣ ва таъсири омилҳои ҷисмонӣ ба дараҷаи зуҳуроти аломатҳо арзёбӣ карда шуданд. Илова бар ин, таъсири беморӣ ба ҳаракатҳои ҳаррӯза муайян карда шуд.

Басомади зуҳуроти клиникии синдромҳои миотонӣ дар ҷадвали 7 оварда шудааст.

Ҷадвали 7. - Зуҳуроти клиникӣ дар беморони гирифтори См (n=7)

Аломати клиникӣ	**Шумораи беморон**	**%**
Падидаи миотонӣ	7	100,0
Ихтилоли сустшавии шиддати мушакҳо баъд аз кашишхӯрӣ	7	100,0
Шахшавии мушакҳо	6	85,7
Сустии мушакҳо	4	57,1
Ихтилоли ҳаракатҳои нозуки дастҳо	3	42,9
Хасташавии аз меъёр баланд	3	42,9

Эзоҳ: шумораи беморон ва ҳиссаи онҳо (%) дар гурӯҳи См нишон дода шудаанд.

Падидаи миотонӣ дар ҳамаи 7 нафар (100,0%) бемор мушоҳида гардид. Ихтилоли сустшавии шиддати мушак баъд аз кашишхӯрӣ низ дар 7 нафар (100,0%) бемори муоинашуда муайян карда шуд; дар баъзе беморон ин ҳолат иҷрои ҳаракатҳои такрориро душвор мегардонд. Шахшавии мушакҳо дар 6 нафар (85,7%) бемор ба қайд гирифта шуда, фаъолияти ҳаракатии онҳоро маҳдуд менамуд. Сустии мушакҳои дараҷаҳои гуногун дар 4 нафар (57,1%) бемор ва душвории иҷрои ҳаракатҳои нозуки панҷаҳои даст дар 3 нафар (42,9%) муайян карда шуд. Хасташавии зиёдро 3 нафар (42,9%) бемор, асосан ҳангоми фаъолияти ҷисмонии тулонӣ, қайд намуданд.

Ҳангоми См падидаи миотонӣ ва душвории сустшавии шиддати мушакҳо дар ҳамаи беморон (100,0%) муайян карда шуданд. Шахшавии мушакҳо дар 85,7%, сустии мушакҳо дар 57,1%, ихтилоли ҳаракатҳои нозуки дастҳо ва хасташавии зиёд бошад, дар 42,9%-и беморон ба қайд гирифта шуданд. Ҳамбастагии ин аломатҳо дараҷаҳои гуногуни маҳдудшавии фаъолияти муқаррарии ҳаракатиро муайян менамуд.

Дар байни беморони гирифтори МИ дараҷаи норасоии ҳаракат ва хусусиятҳои тақсимоти он гуногун буданд, ки ин ҳолат гуногуншаклии

клиникии ихтилолҳои интиқоли асабу мушакро инъикос менамуд. Зуҳуроти бештар хос хасташавии патологии мушакҳо, тағйирёбии дараҷаи зуҳуроти аломатҳо дар давоми рӯз ва ҷалбшавии гурӯҳҳои гуногуни мушакҳо ба раванди беморӣ буданд. Ҳангоми муоина хусусияти сустии мушакҳо, тағйирёбии шиддати аломатҳо, таҳаммулпазирӣ ба фаъолияти ҷисмонӣ ва дараҷаи маҳдудшавии фаъолияти муқаррарӣ арзёбӣ карда шуданд. Хасташавии патологии мушакҳо дар ҳамаи 10 нафар (100,0%) бемор ба қайд гирифта шуда, аломати устувортарини ин гурӯҳ ба ҳисоб мерафт. Тағйирёбии шиддати аломатҳо дар 8 нафар (80,0%) бемор мушоҳида гардид; дараҷаи ихтилолҳои ҳаракат вобаста ба давраи фаъолият тағйир меёфт. Сустии мушакҳои проксималӣ дар 8 нафар (80,0%) бемор муайян гардида, бо маҳдудшавии фаъолияти ҷисмонии дараҷаҳои гуногун ҳамроҳ буд.

Басомади зуҳуроти алоҳидаи клиникии МИ дар ҷадвали 8 пешниҳод шудааст.

Ҷадвали 8. - Зуҳуроти клиникӣ дар беморони гирифтори МИ (n=10)

Аломати клиникӣ	Шумораи беморон	%
Хасташавии аз ҳад зиёди мушакҳо	10	100,0
Тағйирёбии дараҷаи зуҳуроти аломатҳо	8	80,0
Сустии мушакҳои проксималӣ	8	80,0
Ихтилоли фаъолияти ҷисмонӣ	7	70,0
Ҷалбшавии мушакҳои ҳаракатдиҳандаи чашм	4	40,0
Ихтилоли хоидан ва фурӯбарӣ	3	30,0

Эзоҳ: теъдоди беморон ва ҳиссаи онҳо (%) дар гурӯҳи МИ нишон дода шудааст.

Коҳишёбии фаъолияти ҷисмонӣ дар 7 нафар (70,0%) бемор мушоҳида гардида, бо дараҷаи сустии мушакҳо ва хасташавии патологӣ алоқаманд буд. Ҷалбшавии мушакҳои ҳаракатдиҳандаи чашм дар 4 нафар (40,0%) муайян карда шуд. Ихтилоли хоидан ва фурӯбарӣ дар 3 нафари (30,0%) муоинашуда ба қайд гирифта шуд. Дар гурӯҳи МИ хасташавии аз ҳад зиёди мушакҳо дар ҳамаи беморон (100,0%) мушоҳида гардид. Тағйирёбии дараҷаи зуҳуроти аломатҳо

ва сустии мушакҳои проксималӣ дар 80,0% беморон, маҳдудшавии фаъолияти ҷисмонӣ дар 70,0% беморон ба қайд гирифта шуданд. Ихтилолҳои ҳаракати чашм дар 40,0% ва душвории хоидану фурӯбарӣ дар 30,0% беморон мушоҳида гардиданд.

Дараҷаи вазнинии зуҳуроти клиникии БИАМ аз рӯйи шиддати заъфи мушакҳо, суръати пешравии беморӣ ва дараҷаи норасоии функсионалӣ арзёбӣ карда шуд. Аҳаммияти ин хусусиятҳо вобаста ба сатҳи осебёбии системаи асабу мушакӣ фарқ мекард.

Барои таҳлили омилҳои алоқаманд бо вазнинии беморӣ хусусиятҳои клиникии беморони гирифтори ДМП, НИҲҲ, АМС, См ва МИ муқоиса карда шуданд. Синни оғози беморӣ, тақсимот ва дараҷаи сустии мушакҳо, нигоҳдории фаъолияти ҳаракатӣ ва аломатҳои пешравии беморӣ ба назар гирифта шуданд. Муқоисаи ин хусусиятҳо имкон дод, ки фарқиятҳои ҳолати функсионалӣ ва ҷараёни клиникии беморӣ байни гурӯҳҳои нозологӣ тавсиф карда шаванд.

Барои дақиқ намудани хусусияти норасоии ҳаракат ЭНМГ ва ЭМГ-и сузанӣ истифода шуданд. Ин усулҳо имкон фароҳам оварданд, ки маълумоти муоинаи неврологӣ бо аломатҳои объективии осебёбии мушакҳо, асабҳои канорӣ ва мотонейронҳо муқоиса карда шаванд.

Аломатҳои клиникии якхела метавонистанд бо тағйироти гуногуни электрофизиологӣ алоқаманд бошанд. Аз ин рӯ, мо осебёбии асосан миопатӣ ва асосан нейрогениро аз ҳам ҷудо намуда, ҳамзамон омезиши онҳоро ҳамчун шакли алоҳида муайян кардем.

Параметрҳои ПДЕ, амплитудаи ҷавоби мушакӣ, суръати гузариши импулс тавассути асабҳои канорӣ ва аломатҳои тағйироти денерватсионию реиннерватсионӣ таҳлил карда шуданд. Натиҷаҳо бо дарназардошти фенотипи

клиникӣ тафсир гардиданд. Дар асоси маҷмуи ин аломатҳо навъи электрофизиологӣ - миопатӣ, нейрогенӣ ё омехта муайян карда шуд.

Дар ҷадвали 9 тақсимоти намунаҳои электрофизиологии муайяншуда аз рӯйи гурӯҳҳои нозологӣ нишон дода шудааст.

Ҷадвали 9. - Паттернҳои электрофизиологӣ ҳангоми шаклҳои гуногуни БИАМ

Паттерни ЭНМГ	ДМП	НИҲҲ	СМА	См	НМ	p
Миопатӣ	82 (91,1%)	2 (2,4%)	0	6 (85,7%)	0	<0,001
Нейрогенӣ	4 (4,4%)	78 (95,1%)	11 (100%)	0	0	<0,001
Тағйироти омехта	4 (4,4%)	2 (2,4%)	0	1 (14,3%)	1 (10,0%)	>0,05

Эзоҳ: маълумот дар шакли n (%) оварда шудааст. Басомади намунаҳои электрофизиологӣ дар гурӯҳҳои нозологӣ бо истифода аз меъёри χ^2 ва ҳангоми кам будани қиматҳои интизоршаванда бо истифода аз меъёри дақиқи Фишер муқоиса карда шуд.

Дар беморони гирифтори ДМП паттерни миопатӣ дар 82 нафар (91,1%), нейрогенӣ дар 4 нафар (4,4%) ва омехта дар 4 нафар (4,4%) муайян гардид. Дар гурӯҳи НИҲҲ паттерни нейрогенӣ бартарӣ дошт — 78 нафар (95,1%), дар ҳоле ки тағйироти миопатӣ ва омехта ҳар кадом дар 2 ҳолат (2,4%) мушоҳида шуданд. Дар ҳамаи 11 бемори гирифтори АМС (100%) тағйирот хусусияти нейрогенӣ доштанд. Ҳангоми См паттерни миопатӣ дар 6 нафар (85,7%) ва паттерни омехта дар 1 нафар (14,3%) бемор муайян карда шуд.

Дар гурӯҳи МИ тағйироти омехта дар 1 нафар (10,0%) бемор ошкор гардиданд. Маълумоти 9 нафар бемори боқимонда дар ҷадвал оварда нашудааст ва тасвири электрофизиологӣ ҳангоми МИ бо таҳқиқи интиқоли асабу мушакӣ пурра карда шуд.

Дар гурӯҳи беморони гирифтори ДМП сатҳи КФК дар 60 нафар (66,6%) ба таври назаррас баланд, дар 25 нафар (27,8%) ба дараҷаи миёна баланд ва дар

5 нафар (5,6%) дар ҳудуди меъёр буд. Ҳангоми НИҲҲ сатҳи муқаррарии КФК дар 62 нафар (75,6%), баландшавии он дар 18 нафар (22,0%) ва баландшавии назаррас дар 2 нафар (2,4%) бемор муайян карда шуд.

Барои ДМП ва См тағйироти миопатӣ ва барои НИҲҲ ва АМС тағйироти нейрогенӣ бештар хос буданд. Баландшавии назарраси КФК бештар ҳангоми ДМП (66,6%) мушоҳида гардида, дар аксарияти беморони гирифтори НИҲҲ (75,6%) ин нишондиҳанда дар ҳудуди меъёр боқӣ монд.

Ҷадвали 10. - Сатҳи КФК ҳангоми шаклҳои гуногуни БИАМ

Шакли БИАМ	N	Сатҳи муътадили КФК	Баландшавии КФК	Баландшавии назарраси КФК	p
ДМП	90	5 (5,6%)	25 (27,8%)	60 (66,6%)	<0,001
НИҲҲ	82	62 (75,6%)	18 (22,0%)	2 (2,4%)	<0,001
СМА	11	7 (63,6%)	4 (36,4%)	0	<0,05
См	7	3 (42,9%)	4 (57,1%)	0	>0,05
НМ	10	9 (90,0%)	1 (10,0%)	0	<0,05

Эзоҳ: маълумотҳо ҳамчун n (%) пешкаш шудаанд. Таҳлил тибқи меъёри χ^2, дар сурати кам будани миқдори ҳолатҳои ба гурӯҳ дохилшуда мувофиқи меъёри дақиқи Фишер гузаронида шуд.

Дар гурӯҳи АМС сатҳи муқаррарии КФК дар 7 нафар (63,6%) ва баландшавии он дар 4 нафар (36,4%) бемор муайян карда шуд. Дар гурӯҳи См фаъолнокии муқаррарии КФК дар 3 нафар (42,9%) ва баландшавии он дар 4 нафар (57,1%) мушоҳида гардид. Дар гурӯҳи МИ нишондиҳандаҳои муқаррарӣ бартарӣ доштанд — 9 нафар (90,0%), дар ҳоле ки баландшавии КФК дар 1 нафар (10,0%) ба қайд гирифта шуд. Ҳангоми АМС, См ва МИ баландшавии назарраси КФК мушоҳида нагардид. Тағйироти бештарини КФК ҳангоми ДМП муайян карда шуданд, ки дар ин гурӯҳ баландшавии назарраси он дар 60 нафар (66,6%) бемор ба қайд гирифта шуд. Ҳангоми НИҲҲ нишондиҳандаҳои муқаррарӣ дар 62 нафар (75,6%) мушоҳида гардиданд; ҳангоми АМС ва См баландшавии КФК мутаносибан дар 36,4% ва 57,1%, ҳангоми МИ бошад, дар 10,0% беморон муайян карда шуд.

Мувофиқи маълумоти ЭКГ ва ЭхоКГ, дар беморони гирифтори ДМП ихтилолҳои ритм ва гузаронандагии дил дар 3 нафар (3,3%), аломатҳои кардиомиопатия дар 3 нафар (3,3%) ва пастшавии ФП МЧ дар 2 нафар (2,2%) муайян карда шуданд. Ҳангоми НИҲҲ ва См ҳолатҳои алоҳидаи ихтилоли ритм ё гузаронандагии дил мушоҳида гардиданд, дар ҳоле ки ҳангоми АМС ва МИ ҳеҷ яке аз тағйироти зикршуда ошкор карда нашуд.

Пастшавии функсияи нафаси берунӣ дар 8 нафар (8,9%) бемори гирифтори ДМП, 3 нафар (27,3%) бемори гирифтори АМС ва 1 нафар (10,0%) бемори гирифтори МИ муайян карда шуд. Ихтилолҳои назарраси нафаскашӣ дар 3 нафар (3,3%) бемори гирифтори ДМП ва 1 нафар (9,1%) бемори гирифтори АМС мушоҳида гардиданд. Ихтилолҳои ортопедӣ вобаста ба гурӯҳи нозологӣ фарқ мекарданд: ҳангоми ДМП контрактураҳо бештар мушоҳида шуданд — 28 нафар (31,1%), ҳангоми НИҲҲ бошад, деформатсияи пойҳо дар 42 нафар (51,2%) муайян гардид. Ҳангоми АМС контрактураҳо ва тағйироти сутунмӯҳра ҳар кадом дар 5 ҳолат (45,5%) ба қайд гирифта шуданд. Ҳангоми См ва МИ чунин ихтилолҳо нисбатан камтар мушоҳида гардиданд.

Усули таҳқиқоти молекулавию генетикӣ вобаста ба манзараи клиникӣ, собиқаи оилавӣ ва натиҷаҳои ЭНМГ ва таҳлилҳои биохимиявӣ интихоб карда шуд. Усули MLPA барои ҷустуҷӯи делетсияҳо ва дупликатсияҳои калонҳаҷм, усули NGS бошад, барои таҳлили генҳои алоқаманд бо БИАМ истифода гардид. Дар ҳолатҳое, ки манзараи клиникӣ ғайримуқаррарӣ буд ё натиҷаҳои аҳаммиятнок ба даст намеомаданд, таҳқиқот бо усули WES гузаронида шуд. Маълумоти генетикӣ бо фенотипи клиникӣ ва навъи ирсият муқоиса карда шуданд, ки ин барои дақиқ намудани ташхис ва арзёбии хатари такроршавии беморӣ дар оила зарур буд.

Ҷадвали 11. - Маълумоти молекулавию генетикӣ оид ба гурӯҳи беморони гирифтори БИАМ (n=200)

Гурӯҳи клиникӣ	Шумораи беморон, n	Генҳои асосӣ	Навъҳои вариантҳои генетикии дар натиҷаҳо зикршуда
ДМП	90	DMD, CAPN3, DYSF, SGCA, SGCB, SGCG, SGCD, FKRP ва ғ.	Делетсияҳо, дупликатсияҳо, SNV
НИҲҲ	82	PMP22, MPZ, MFN2, GJB1, MTMR2 ва ғ.	SNV, CNV
СМА	11	SMN1, SMN2	Делетсияҳои гомозиготӣ, тағйироти шумораи нусхаҳо
См	7	CLCN1, SCN4A	SNV
НМ	10	CHRNE, RAPSN ва ғ.	SNV
Ҳамагӣ	200	—	—

Эзоҳ: дар ҷадвал генҳо ва навъҳои тағйироти генетикӣ мувофиқи натиҷаҳои таҳқиқот оварда шудаанд.

Рӯйхати генҳо нишон медиҳад, ки ҷустуҷӯи молекулавӣ дар ҳар як гурӯҳи клиникӣ ба кадом самтҳо равона шуда буд. Барои арзёбии миқдории сохтори тағйироти ошкоршуда танҳо номҳои генҳо кофӣ нестанд: донистани шумораи беморони дорои вариантҳои мушаххас ва шумораи ҳолатҳое, ки сабаби молекулавии беморӣ муайян карда шудааст, зарур мебошад. Танҳо дар чунин ҳолат муайян кардан мумкин аст, ки ҳар як шакли генетикӣ дар гурӯҳи таҳқиқшаванда то кадом андоза намояндагӣ мекунад.

Тағйирот дар генҳои DMD, CAPN3, PMP22, MFN2, CLCN1, SCN4A, CHRNE ва RAPSN сазовори таваҷҷуҳи махсус мебошанд. Арзиши ташхисии онҳо аз рӯйи хусусияти вариант, навъи эҳтимолии ирсият ва мутобиқати он ба манзараи клиникии бемор муайян карда шуд.

Дар 200 нафар бемор тағйироти генетикӣ ба шаш гурӯҳ тақсим карда шуданд: делетсияҳо, дупликатсияҳо, SNV, CNV, инсерсияҳо ва делетсияҳои хурдҳаҷм (indel), инчунин вариантҳои дигар. Таносуби ин гурӯҳҳо вобаста ба шакли клиникии беморӣ фарқ мекард.

Дар гурӯҳи ДМП 47 ҳолати SNV, 32 делетсия, 6 дупликатсия, 3 indel ва 2 варианти дигар муайян карда шуданд. Дар гурӯҳи НИҲҲ 70 ҳолати SNV, 10 CNV ва 2 делетсия ошкор гардид. Дар ҳамаи 11 нафар бемори гирифтори АМС делетсияҳо муайян карда шуданд. Ҳангоми синдромҳои миотонӣ ва ихтилолҳои ирсии интиқоли асабу мушакӣ вариантҳои SNV мутаносибан дар 7 ва 10 ҳолат ошкор гардиданд.

ДМП бо гуногуншаклии тағйироти молекулавӣ фарқ мекарданд, ҳангоми НИҲҲ вариантҳои SNV, ҳангоми АМС делетсияҳо ва ҳангоми синдромҳои миотонӣ ва ихтилолҳои интиқоли асабу мушакӣ боз ҳам вариантҳои SNV бартарӣ доштанд. Ҳамаи ин маълумот танҳо ба гурӯҳи беморони муоинашуда дахл дошта, басомади чунин тағйиротро дар байни аҳолии Тоҷикистон тавсиф намекунад.

Сохтори тағйироти молекулавиро бо дарназардошти хусусиятҳои таснифотро хондан зарур аст. Делетсияҳо ва дупликатсияҳо метавонанд ба гурӯҳи CNV дохил шаванд, бинобар ин, гурӯҳҳои мазкур на ҳамеша аз ҳамдигар мустақил мебошанд; масалан, ҳангоми НИҲҲ 10 ҳолати CNV ва 2 делетсия ба таври алоҳида нишон дода шудаанд. Тафсири дурусти чунин тақсимот аз тарзи баҳисобгирии вариантҳои алоҳида ва аз он вобаста аст, ки оё ҳар як сабт ҳамчун мушоҳидаи мустақил ҳисобида шудааст ё не.

Минбаъд спектри генетикӣ аз рӯйи шаклҳои нозологӣ тавсиф карда шудааст: барои ҳар як шакл генҳои ба раванди беморӣ ҷалбшуда, навъҳои тағйирот ва аҳаммияти клиникии онҳо нишон дода шудаанд. Чунин тарзи пешниҳоди маълумот муқоисаи натиҷаҳои молекулавиро бо хусусиятҳои беморӣ осон мегардонад.

Аҳаммияти клиникии тағйироти молекулавии ошкоршуда аз рӯйи дараҷаи мутобиқати он ба фенотипи бемор, маълумоти электрофизиологӣ ва собиқаи оилавӣ муайян карда шуд. Синни оғози беморӣ, тақсимот ва дараҷаи

сустии мушакҳо, хусусияти ихтилолҳои ҳаракат ва ҷараёни беморӣ ба назар гирифта шуданд. Чунин арзёбии маҷмуӣ барои дақиқ намудани ташхиси нозологӣ мусоидат мекард.

Тасдиқи молекулавӣ пеш аз ҳама дар ҳолатҳое зарур аст, ки аломатҳои клиникӣ ба ҳам монанд мебошанд. Сустии мушакҳо, атрофияи онҳо, тағйирёбии роҳгардӣ ва пастшавии рефлексҳои пайӣ ҳангоми шаклҳои гуногуни бемориҳои ирсӣ мушоҳида мешаванд. Варианти патогенӣ ё эҳтимолан патогенӣ танҳо дар сурате сабаби бемориро нишон дода метавонад, ки ба фенотип ва навъи эҳтимолии ирсият мутобиқат намояд.

Тафсири натиҷаҳо аз гурӯҳи клиникӣ вобаста буд. Ҳангоми ДМП маълумоти молекулавӣ бо хусусияти осебёбии мушакҳо, синни оғози беморӣ ва фаъолнокии КФК муқоиса карда шуд. Ҳангоми НИҲҲ тақсимоти сустӣ ва атрофияи мушакҳо, ихтилолҳои ҳиссиёт ва нишондиҳандаҳои гузаронандагии импулс тавассути асабҳои канорӣ ба назар гирифта шуданд. Ҳангоми АМС натиҷаҳои таҳқиқоти SMN1 ва SMN2, муҳлати пайдоиши аломатҳо ва дараҷаи норасоии ҳаракат ба инобат гирифта шуданд. Ҳангоми синдромҳои миотонӣ тағйироти ошкоршуда бо падидаи миотонӣ ва ихтилоли сустшавии шиддати мушакҳо, ҳангоми ихтилолҳои ирсии интиқоли асабу мушакӣ бошад, бо хасташавии патологӣ, тағйирёбии қувваи мушакҳо ва ҷалбшавии мушакҳои ҳаракатдиҳандаи чашм, хоидан ё фурӯбарӣ муқоиса карда шуданд.

Муқоисаи натиҷаҳои молекулавӣ бо таърихи беморӣ дар оила имкон дод, ки механизми эҳтимолии ирсият дақиқ карда шуда, зарурати муоинаи хешовандони алоҳида муайян гардад. Барои машварати тиббию генетикӣ маълумот оид ба гени мушаххас, гурӯҳи варианти ошкоршуда, навъи ирсият ва аъзои бемори оила аҳаммияти муҳим дорад. Мавҷудияти якчанд бемор дар оила ҳанӯз маънои онро надорад, ки механизми интиқоли беморӣ муайян шудааст.

Натиҷаҳои генетикӣ ба вариантҳои патогенӣ, эҳтимолан патогенӣ ва вариантҳои дорои аҳаммияти клиникии номуайян тақсим карда шуданд. Вариантҳои гурӯҳи охирин худ аз худ сабаби этиологии бемориро исбот намекунанд. Ҳамзамон, ҳатто ҳангоми ошкор шудани тағйироти генетикӣ бояд санҷида шавад, ки оё он тамоми манзараи клиникиро шарҳ дода метавонад, махсусан дар ҳолатҳои фенотипи ғайримуқаррарӣ ё мураккаб.

Бисёр ҷанбаҳо аз технологияи истифодашуда низ вобаста мебошанд. Агар варианти патогенӣ ошкор нагардад, ин ҳанӯз барои истисно намудани бемории ирсӣ асос шуда наметавонад, зеро баъзе навъҳои тағйирот бо усули интихобшуда муайян карда намешаванд. Дар чунин ҳолат таҳқиқоти минбаъда дар асоси манзараи клиникӣ ва маълумоти лаборатории қаблан бадастомада ба нақша гирифта мешуд.

Аз ин рӯ, тағйироти молекулавию генетикии ошкоршуда дар маҷмуъ бо маълумоти клиникӣ, генеалогӣ ва электрофизиологӣ арзёбӣ карда шуданд. Дар зер натиҷаҳо аз рӯйи гурӯҳҳои нозологӣ таҳлил гардидаанд, ки барои омӯзиши робитаи генотип бо фенотип заруранд.

Натиҷаҳои молекулавӣ ҳангоми ДМП, НИҲҲ, АМС, синдромҳои миотонӣ ва ихтилолҳои ирсии интиқоли асабу мушакӣ ба таври алоҳида баррасӣ карда шуданд. Барои ҳар як гурӯҳ генҳо ва навъҳои тағйироти ошкоршуда нишон дода шуда, мутобиқати онҳо ба хусусиятҳои нозологии беморӣ тавсиф гардид.

Ба гурӯҳи ДМП 90 нафар бемор (45,0%) дохил шуданд, ки гурӯҳи калонтарини таҳқиқотро ташкил медоданд. Вариантҳои генетикии дар онҳо ошкоршуда ба дистрофинопатияҳо ва шаклҳои гуногуни дистрофияҳои мушакии камарбанду андомҳо мансуб буданд. Манзараи клиникӣ, электрофизиологӣ ва лаборатории ин беморон дар боло тавсиф гардидааст; акнун натиҷаҳои молекулавии ошкоршударо баррасӣ менамоем.

Зергурӯҳи сершумортаринро дистрофинопатияҳо ташкил доданд: вариантҳои гени DMD дар 38 бемор (42,2%) муайян карда шуданд. Дар ҷойи дуюм тағйироти гени CAPN3 қарор доштанд, ки дар 18 бемор (20,0%) ошкор гардиданд.

Ҷадвали 13. - Маълумоти молекулавию генетикии беморони гирифтори ДМП (n=90)

Ген	**Шакли нозологӣ**	**Шумораи беморон, n**	**Ҳисса дар байни беморон бо ДМП, %**
DMD	Дистрофинопатияҳо	38	42,2
CAPN3	LGMD R1	18	20,0
DYSF	LGMD R2	11	12,2
SGCA, SGCB, SGCG, SGCD	Саркогликанопатияҳо	10	11,1
FKRP	LGMD R9	6	6,7
Генҳои дигар (LMNA, CAV3, ANO5, TTN ва ғ.)	Шаклҳои дигари ДМП	7	7,8
Ҳамагӣ	**-**	**90**	**100,0**

Эзоҳ: LGMD - дистрофияҳои мушакии камарбанду андомҳо.

Мувофиқи маълумоти ҷадвали 13, ҳиссаи дистрофинопатияҳо дар гурӯҳи ДМП 42,2%-ро ташкил дод; 52 нафар бемори боқимонда (57,8%) шаклҳои дигари генетикӣ доштанд, ки дар байни онҳо тағйироти гени CAPN3 бештар мушоҳида гардиданд (дар 18 нафар бемори муоинашуда). Чунин тақсимот гуногуншаклии назарраси генетикии гурӯҳи таҳқиқшудаи ДМП-ро нишон медиҳад.

Ғайр аз ду шакли сершумортарин, вариантҳои гени DYSF дар 11 нафар бемор (12,2%), генҳои маҷмуи саркогликанӣ дар 10 нафар (11,1%) ва гени FKRP дар 6 нафар (6,7%) муайян карда шуданд. Дар 7 нафар бемори дигар (7,8%) тағйирот генҳои дигар, аз ҷумла LMNA, CAV3, ANO5 ва TTN-ро фаро

мегирифтанд. Ҳатто ҳангоми мавҷудияти сустии мушакҳои ба ҳам монанд чунин натиҷаҳо имкон медиҳанд, ки шаклҳои алоҳидаи генетикии беморӣ аз ҳам фарқ карда шаванд.

Дар гурӯҳи таҳқиқшуда шаклҳои ДМП-и бо генҳои DMD ва CAPN3 алоқаманд нисбат ба дигар шаклҳо бештар мушоҳида гардиданд. Аммо ҳиссаи онҳо дар байни беморони муоинашударо бо паҳншавии ин бемориҳо дар ҶТ баробар донистан мумкин нест: барои чунин хулоса донистани принсипҳои равон намудани беморон ба муоина ва дараҷаи дастрасии ташхиси генетикӣ зарур мебошад.

Донистани шакли генетикии беморӣ ҳам барои ташхис ва ҳам барои машварати оила аҳаммияти муҳим дорад. Ҳангоми ошкор шудани варианти патогенӣ ё эҳтимолан патогенӣ мутобиқати он ба манзараи клиникӣ ва навъи эҳтимолии ирсият санҷида мешуд. Хулосаи ниҳоӣ аз хусусиятҳои худи тағйироти генетикӣ ва собиқаи оилавӣ вобаста мебошад.

Дар ҳолатҳои оилавии беморӣ нақши эҳтимолии никоҳҳои хешутаборӣ низ ба назар гирифта мешуд. Бо вуҷуди ин, на ҷамъшавии ҳолатҳои беморӣ дар оила ва на хешутаборӣ волидон барои алоқаманд намудани фенотип бо гени мушаххас асоси кофӣ шуда наметавонанд: барои ин муайян намудани вариантҳои генетикии аъзои оила ва хусусиятҳои тақсимоти онҳо дар таърихи оилавӣ зарур аст.

Натиҷаҳои генетикӣ дар гурӯҳи ДМП барои аз ҳам фарқ намудани якчанд шакли нозологӣ мусоидат карданд. Ҳар як тағйироти молекулавии ошкоршуда бо дарназардошти хусусияти ирсият ва манзараи клиникӣ тафсир карда шуд.

НИҲҲ дар 82 нафар бемор (41,0%) ташхис карда шуд; аз рӯйи шумораи беморон ин гурӯҳи дуюми таҳқиқот ба ҳисоб мерафт. Тағйироти молекулавӣ генҳои гуногуни бо осебёбии ирсии асабҳои канорӣ алоқамандро фаро

мегирифтанд, ки зергурӯҳҳои калонтарин ба генҳои PMP22, MPZ ва MFN2 рост меомаданд.

Вариантҳои гени PMP22 дар 28 нафар бемор (34,1%), MPZ дар 15 нафар (18,3%), MFN2 дар 12 нафар (14,6%), GJB1 дар 10 нафар (12,2%) ва MTMR2 дар 7 нафар (8,5%) муайян карда шуданд. Дар 10 нафар бемори боқимонда (12,2%) вариантҳои генҳои дигари бо нейропатияҳои ирсӣ алоқаманд ошкор гардиданд.

Ҷадвали 14. - Маълумоти молекулавию генетикии беморони гирифтори НИҲҲ (n=82)

Ген	Шакли алоқаманди НИҲҲ	Шумораи беморон, n	Ҳисса дар гурӯҳи НИҲҲ, %
PMP22	CMT1A / HNPP	28	34,1
MPZ	CMT1B / CMT2	15	18,3
MFN2	CMT2A	12	14,6
GJB1	CMTX1	10	12,2
MTMR2	CMT4B1	7	8,5
Генҳои дигар	Шаклҳои дигари НИҲҲ	10	12,2
Ҳамагӣ	—	**82**	**100,0**

Эзоҳ: CMT - бемории Шарко–Мари–Тут; HNPP - нейропатияи ирсӣ бо майл ба фалаҷҳои фишорӣ (компрессионӣ).

Бештар аз ҳама тағйироти генетикӣ дар гени PMP22 ошкор гардиданд. Бо ин ген шаклҳои гуногуни клиникӣ, аз ҷумла CMT1A ва HNPP алоқаманд мебошанд. Аз ин рӯ, барои тавсифи зергурӯҳи мазкур муайян намудани он ки маҳз кадом вариантҳо ошкор шудаанд ва онҳо ба фенотипҳои муқарраршуда то кадом андоза мутобиқат мекунанд, аҳаммияти муҳим дорад.

Вариантҳои гени MPZ дар 15 нафар бемор (18,3%) муайян карда шуданд; дар ҷадвал ба онҳо шаклҳои CMT1B ва CMT2 мувофиқат мекунанд, ки аз рӯйи зуҳуроти клиникӣ ва электрофизиологӣ аз ҳам фарқ мекунанд. Барои арзёбии

ин тағйирот онҳо бо нишондиҳандаҳои гузаронандагии импулс тавассути асабҳои канорӣ, амплитудаи М-ҷавоб ва хусусиятҳои наҳҳои ҳиссӣ муқоиса карда мешаванд.

Вариантҳои гени MFN2 дар 12 нафар бемор (14,6%) ошкор гардиданд, ки дар ҷадвал ба шакли CMT2A мансуб дониста шудаанд. Аҳаммияти клиникии онҳо аз рӯйи ихтилолҳои ҳаракатӣ ва ҳиссӣ, инчунин аломатҳои электрофизиологии осебёбии асабҳои канорӣ арзёбӣ карда шуд.

Тағйироти гени GJB1 дар 10 нафар бемор (12,2%), гени MTMR2 дар 7 нафар (8,5%) ва вариантҳои генҳои дигар дар 10 нафар бемори иловагӣ (12,2%) муайян карда шуданд. Гурӯҳи охирин якчанд шакли генетикиро муттаҳид менамояд ва бидуни тақсимоти онҳо аз рӯйи генҳои алоҳида муайян намудани ҳиссаи ҳар яке имконнопазир мебошад.

Дар маҷмуъ, вариантҳои генҳои PMP22, MPZ ва MFN2 дар 55 нафар аз 82 бемор, яъне дар 67,1% ҳолатҳо муайян карда шуданд.

Тақсимоти тағйироти ошкоршуда танҳо ба беморони муоинашудаи гирифтори НИҲҲ дахл дорад, на ба тамоми аҳолии Тоҷикистон. Азбаски ба гурӯҳи таҳқиқот шахсоне дохил шудаанд, ки барои муоинаи клиникӣ ва молекулавию генетикӣ равона гардида буданд, натиҷаҳои он худ аз худ барои арзёбии нишондиҳандаҳои популятсионӣ асос шуда наметавонанд.

Маълумоти генетикӣ натиҷаҳои ташхиси клиникӣ ва электрофизиологии НИҲҲ-ро пурра намуда, ҳамзамон барои муайян кардани хусусияти ирсият истифода гардид. Нақши сабабии варианти ошкоршуда аз рӯйи дараҷаи патогении он, мутобиқат ба фенотип ва маълумоти собиқаи оилавӣ арзёбӣ карда шуд.

Муқоисаи варианти молекулавӣ, хусусияти осебёбии асабҳои канорӣ ва маълумот оид ба мавҷудияти беморӣ дар хешовандон аҳаммияти бештарини

ташхисӣ дорад. Бидуни чунин муқоиса тафсири инфиродии шаклҳои нодири НИҲҲ имконнопазир мегардад.

СМА дар 11 нафар бемор (5,5%-и тамоми гурӯҳи таҳқиқот) ташхис карда шуд ва дар ҳамаи онҳо делетсияи гомозиготии экзони 7-и гени SMN1 ошкор гардид. Илова бар ин, шумораи нусхаҳои гени SMN2 муайян карда шуд: ин хусусият эҳтимолан бо дараҷаи вазнинии беморӣ ва синни оғози он алоқаманд мебошад.

Ҷадвали 15. - Маълумоти молекулавию генетикии беморони гирифтори АМС (n=11)

Ген	Тағйироти ошкоршуда	Шумораи беморон, n	Ҳисса дар гурӯҳи АМС, %
SMN1	Делетсияи гомозиготии экзони 7	11	100,0
SMN2	2 нусха	5	45,5
SMN2	3 нусха	4	36,4
SMN2	≥4 нусха	2	18,1

Эзоҳ: шумораи нусхаҳои SMN2 яке аз омилҳои генетикие мебошад, ки бо гуногуншаклии зуҳуроти АМС алоқаманд аст.

Ду нусхаи гени SMN2 дар 5 нафар (45,5%), се нусха дар 4 нафар (36,4%) ва чор ё зиёда нусха дар 2 нафар (18,1%) муайян карда шуданд. Аз ҳама бештар мавҷудияти ду нусхаи ген мушоҳида гардид.

Мувофиқи мушоҳидаҳои клиникии мо, ҳангоми мавҷудияти ду нусхаи SMN2 аломатҳои беморӣ барвақттар пайдо шуда, ихтилолҳои ҳаракат дараҷаи вазнинтар доштанд. Дар беморони дорои се ё зиёда нусхаи ген оғози беморӣ тамоюли дертар зоҳир шудан ва ҷараёни он тамоюли сабуктар гузаштанро дошт. Аммо гурӯҳи таҳқиқот ҳамагӣ аз 11 нафар иборат буд ва бидуни

муқоисаи инфиродии маълумоти клиникӣ ва генетикӣ ин вобастагиро тасдиқшуда ҳисобидан мумкин нест.

Ҳангоми мавҷудияти тағйироти якхелаи гени SMN1 шумораи нусхаҳои SMN2 метавонист яке аз омилҳои муайянкунандаи фарқиятҳои фенотипӣ бошад. Барои арзёбии нақши SMN2 маълумоти инфиродӣ оид ба синни оғози беморӣ, дараҷаи сустии мушакҳо ва маҳдудиятҳои ҳаракат зарур мебошад. Дар асоси маълумоти ҷамъбастӣ муайян намудани қувва ва аҳаммияти омории ин робита имконнопазир аст.

Тағйироти гени SMN1 дар ҳамаи 11 бемори гирифтори АМС ошкор гардид, ки ташхисро дар сатҳи молекулавӣ тасдиқ намуд. Шумораи нусхаҳои SMN2 хусусиятҳои генетикии гурӯҳро пурра кард, аммо ин нишондиҳанда худ аз худ на ҳолати бемор ва на пешгӯйии инфиродии ӯро муайян намекунад.

Синдромҳои миотонӣ (См) ва ихтилолҳои ирсии интиқоли асабу мушакӣ (НМ) дар 17 нафар бемор ташхис карда шуданд: 7 нафар гирифтори См ва 10 нафар гирифтори МИ буданд. Тағйироти генетикӣ ба генҳои CLCN1, SCN4A, CHRNE ва RAPSN дахл дошта, ба мансубияти беморон ба гурӯҳҳои клиникии мазкур мутобиқат мекарданд.

Ҷадвали 16. - Маълумоти молекулавию генетикии беморони гирифтори См ва МИ (n=17)

Ген	Беморӣ	Шумораи беморон, n	Ҳисса дар гурӯҳи дахлдор, %
CLCN1	См	5	71,4
SCN4A	См	2	28,6
CHRNE	НМ	6	60,0
RAPSN	НМ	4	40,0
Ҳамагӣ	—	**17**	—

Эзоҳ: ҳиссаҳо дар дохили ҳар гурӯҳи клиникӣ ҳисоб карда шуданд (См - 7 бемор, МИ - 10)

Дар гурӯҳи См вариантҳои гени CLCN1 дар 5 нафар аз 7 бемор (71,4%) ва вариантҳои гени SCN4A дар 2 нафар (28,6%) муайян карда шуданд. Дар ин гурӯҳ вариантҳои CLCN1 нисбат ба SCN4A бештар мушоҳида гардиданд, аммо шумораи мушоҳидаҳо кам буда, паҳн намудани чунин таносуб ба дигар гурӯҳҳои клиникии таҳқиқшаванда ва аҳолии ҶТ имконнопазир аст.

Дар гурӯҳи МИ вариантҳои гени CHRNE дар 6 нафар аз 10 бемор (60,0%) ва вариантҳои гени RAPSN дар 4 нафар (40,0%) муайян карда шуданд. Бештар мушоҳида шудани CHRNE ҳануз маънои онро надорад, ки паҳншавии он дар популятсия баландтар мебошад: барои чунин хулоса гузаронидани таҳқиқоти репрезентативӣ зарур аст.

Профили молекулавии ин ду гурӯҳ механизмҳои гуногуни инкишофи бемориро инъикос менамояд: ҳангоми См генҳои каналҳои ионии мушакҳои скелетӣ ва ҳангоми МИ генҳое таҳқиқ карда шуданд, ки фаъолияти синапси асабу мушакӣ аз онҳо вобаста мебошад. Аҳаммияти клиникии тағйироти ошкоршуда аз рӯйи аломатҳои беморӣ ва таснифоти вариант муайян карда шуд.

Ҳангоми См натиҷаҳои генетикӣ бо падидаи миотонӣ, сустшавии таъхирноки шиддати мушакҳо баъд аз кашишхӯрӣ ва аломатҳои ҳамроҳ муқоиса карда шуданд. Ҳангоми МИ хасташавии патологӣ, тағйирёбии дараҷаи сустии мушакҳо дар давоми рӯз ва ҷалбшавии мушакҳои ҳаракатдиҳандаи чашм, хоидан ё фурӯбарӣ ба назар гирифта шуданд. Дараҷаи мутобиқати натиҷаи таҳқиқоти генетикӣ ба фенотипи клиникӣ барои ҳар як бемор ба таври алоҳида арзёбӣ карда шуд.

Дар ҳар ду гурӯҳ ташхиси молекулавӣ барои дақиқ намудани ташхис ва гузаронидани машварати тиббию генетикӣ мусоидат менамояд. Нақши сабабии тағйироти генетикӣ танҳо аз рӯйи ҷойгиршавии он дар ген муайян карда намешавад: дараҷаи патогенӣ, навъи ирсият ва маълумоти клиникӣ низ ба назар гирифта мешаванд.

Вариантҳои чор гени дар ҷадвали 16 зикршуда ҳамаи 17 ҳолати мушоҳидашударо фаро мегиранд. Аммо дар бораи тасдиқи молекулавии ҳар як ташхис танҳо дар сурате сухан гуфтан мумкин аст, ки варианти ошкоршуда ба меъёрҳои патогенӣ ё эҳтимолан патогенӣ ҷавобгӯ буда, ба зуҳуроти клиникӣ мутобиқат намояд.

Пас аз тасдиқи молекулавию генетикӣ натиҷаҳо бо ҷараёни клиникии беморӣ, нишондиҳандаҳои лабораторӣ ва электрофизиологӣ муқоиса карда шуданд. Бидуни чунин муқоиса тавсифи фарқиятҳои фенотипӣ байни беморон, аз ҷумла дар дохили як шакли нозологӣ, имконнопазир мебошад.

Барои муқоисаи генотип ва фенотип синни оғози беморӣ, хусусиятҳои пешравии он, зуҳуроти клиникӣ, фаъолнокии КФК, нишондиҳандаҳои ЭНМГ ва навъи тағйироти генетикӣ истифода шуданд. Арзёбӣ карда шуд, ки ҳар яке аз ин хусусиятҳо барои ташхис то кадом андоза аҳаммият доранд ва оё метавонанд бо дараҷаи вазнинии беморӣ алоқаманд бошанд.

Натиҷаҳои молекулавию генетикӣ бо маълумоти клиникии 200 нафар бемор муқоиса карда шуданд: 90 нафар гирифтори ДМП, 82 нафар гирифтори НИҲҲ, 11 нафар гирифтори АМС, 7 нафар гирифтори синдромҳои миотонӣ ва 10 нафар гирифтори ихтилолҳои ирсии интиқоли асабу мушакӣ буданд. Тақсимоти сустии мушакҳо, ихтилолҳои ҳаракатӣ ва ҳиссӣ, фаъолнокии КФК ва маълумоти таҳқиқоти электрофизиологӣ ба назар гирифта шуданд.

Дар гурӯҳи ДМП вариантҳои генҳои DMD, CAPN3, DYSF, SGCA, SGCB, SGCG, SGCD, FKRP ва генҳои дигари бо дистрофияҳои мушакӣ алоқаманд таҳлил карда шуданд. Тағйироти ошкоршуда бо сустии афзояндаи мушакҳо, маҳдудиятҳои ҳаракат ва фаъолнокии КФК, ки нишондиҳандаи лабораторӣ осебёбии мушакҳо мебошад, муқоиса гардиданд.

Дар гурӯҳи НИҲҲ тағйироти генҳои PMP22, MPZ, MFN2, GJB1, MTMR2 ва генҳои дигари нейропатияҳои ирсӣ баррасӣ гардида, бо атрофия ва

сустии мушакҳои дисталӣ, ихтилолҳои ҳиссиёт, суръати гузариши импулс тавассути асабҳои канорӣ ва дигар маълумоти ЭНМГ муқоиса карда шуданд.

Ҳангоми АМС тағйироти гени SMN1, аз ҷумла делетсияи гомозиготии экзони 7 ва шумораи нусхаҳои SMN2 таҳқиқ карда шуданд. Аз ҷиҳати клиникӣ тақсимоти сустии мушакҳо ва дараҷаи зуҳуроти ихтилолҳои ҳаракат тавсиф гардиданд. Барои муайян намудани вобастагии дараҷаи вазнинии беморӣ аз шумораи нусхаҳои SMN2 ин нишондиҳандаҳо бояд барои ҳар як бемор ба таври инфиродӣ муқоиса карда шаванд.

Ҳангоми синдромҳои миотонӣ генҳои CLCN1 ва SCN4A таҳқиқ гардида, натиҷаҳо бо миотония ва ихтилоли сустшавии шиддати мушакҳо муқоиса карда шуданд. Дар беморони гирифтори ихтилолҳои ирсии интиқоли асабу мушакӣ вариантҳои генҳои CHRNE ва RAPSN дар робита бо сустии мушакҳо ва хасташавии патологӣ арзёбӣ гардиданд.

Дар ҷадвал гурӯҳҳои клиникӣ бо генҳои таҳқиқшуда ва зуҳуроти хоси фенотипӣ муқоиса карда шудаанд. Ин маълумот вобастагии байни вариантҳои алоҳидаи генетикӣ ва дараҷаи вазнинии бемориро муайян намекунад: барои арзёбии чунин робита маълумоти инфиродӣ оид ба синни оғози беморӣ, дараҷаи сустии мушакҳо ва маҳдудиятҳои функсионалии ҳар як бемор зарур мебошад.

Дар ҳолати фенотипи ғайримуқаррарӣ таҳқиқоти генетикӣ метавонад ташхиси нозологиро дақиқ намуда, барои фарқ кардани бемориҳои дорои зуҳуроти ба ҳам монанд мусоидат намояд. Ин танҳо дар сурате имконпазир аст, ки тағйироти молекулавии ошкоршуда ба ҳолати неврологӣ ва маълумоти электрофизиологӣ мутобиқат кунад.

ХУЛОСАҲО

Муоинаи клиникӣ, генеалогӣ, электрофизиологӣ, биохимиявӣ ва молекулавию генетикӣ имкон дод, ки хулосаҳои зерин бароварда шаванд:

1. Дар беморони муоинашудаи гурӯҳи тоҷикистонии аҳолӣ бемориҳои ирсии асабу мушакӣ аз ҷиҳати клиникӣ гуногуншакл мебошанд. Гурӯҳҳои нозологӣ аз рӯйи синни оғози беморӣ, тақсимшавии норасоии ҳаракат, хусусияти оғоз ва пешравии беморӣ, инчунин дараҷаи ихтилолҳои функсионалӣ аз ҳам фарқ мекарданд. Ба таҳқиқот дистрофияҳои пешравандаи мушакӣ, нейропатияҳои ирсии ҳаракатию ҳиссӣ, атрофияҳои спиналии мушакӣ, синдромҳои миотонӣ ва ихтилолҳои ирсии интиқоли асабу мушакӣ дохил карда шуданд. Азбаски баъзе аломатҳои фенотипӣ ҳангоми бемориҳои дорои этиологияи гуногун ба ҳам монанд мебошанд, муоина бояд бо усули тафриқавӣ гузаронида шавад.

2. Дар гурӯҳи таҳқиқшуда шаклҳои аутосомию ретсессивии БИАМ бартарӣ доштанд ва ғуншавии оилавии ҳолатҳои беморӣ низ муайян карда шуд. Ҳангоми таҳлили хусусиятҳои ирсият мо сохтори оила, минтақаи баромад ва омилҳои этногеографиеро, ки бо зуҳуроти клиникии шаклҳои алоҳидаи бемориҳои ирсӣ алоқаманд мебошанд, ба назар гирифтем. Ин маълумот аҳаммияти муоинаи клиникию генеалогӣ ва машварати тиббию генетикии оилаҳоро, махсусан дар ҳолатҳои такроршавии беморӣ, тасдиқ менамояд.

3. Муқоисаи ҳолати неврологӣ ва таърихи беморӣ дар оила бо натиҷаҳои ЭНМГ, ЭМГ-и сузанӣ ва нишондиҳандаҳои осебёбии мушакҳо аҳаммияти ташхисӣ дорад. Чунин муқоиса барои аз ҳам фарқ намудани шаклҳои миопатӣ, нейропатӣ ва синапсии осебёбии системаи асабу мушакҳо ва интихоби усули минбаъдаи молекулавию генетикӣ мусоидат менамояд. Дар асоси натиҷаҳои таҳқиқот усули марҳилавии муоинаи беморони эҳтимолан гирифтори БИАМ пешниҳод карда шуд.

4. Бори аввал барои гурӯҳи беморони муоинашуда аз ҶТ тавсифи маҷмуии спектри молекулавию генетикии БИАМ пешниҳод гардид. Вариантҳои патогенӣ ва эҳтимолан патогении генҳои DMD, SMN1/SMN2,

PMP22, CAPN3, CLCN1, SCN4A ва генҳои дигари бо шаклҳои нозологии таҳқиқшуда алоқаманд ошкор карда шуданд. Гуногуншаклии тағйироти муайяншуда аз нобаробарии генетикии гурӯҳи клиникии таҳқиқшуда шаҳодат дода, барои таҳқиқоти минбаъдаи муқоисавии бемориҳои ирсӣ дар минтақаи Осиёи Марказӣ маводи илмӣ фароҳам меорад.

5. Гуногуншаклии робитаҳои генотипию фенотипӣ ҳангоми бемориҳои ирсии асабу мушакӣ муайян карда шуд. Фенотипи клиникии шабеҳ метавонад бо сабабҳои гуногуни молекулавӣ алоқаманд бошад; ҳангоми мавҷудияти як варианти патогенӣ низ фарқиятҳо дар синни оғози беморӣ, дараҷаи зуҳурёбии ихтилолҳои ҳаракат ва суръати пешравӣ имконпазиранд. Ба зуҳуроти клиникӣ омилҳои синнусолӣ, генетикӣ, эпигенетикӣ ва муҳити беруна метавонанд таъсир расонанд. Аз ин рӯ, барои арзёбии ташхис, пешгӯйии беморӣ ва интихоби тактикаи назорат натиҷаҳои молекулавиро бо манзараи клиникии инфиродии бемор муқоиса намудан зарур аст.

6. Аҳаммияти тасдиқи молекулавию генетикӣ ҳамчун ҷузъи таркибии ташхиси БИАМ исбот карда шуд. Варианти патогении ошкоршуда бояд дар маҷмуъ бо фенотипи клиникӣ, таърихи беморӣ дар оила, маълумоти электрофизиологӣ ва лабораторӣ арзёбӣ карда шавад. Чунин муқоиса ташхиси этиологӣ ва навъи ирсиятро дақиқ намуда, барои тафсири робитаҳои генотипию фенотипӣ, муайян намудани нишондодҳо барои муоинаи хешовандон ва назорати минбаъдаи бемор мусоидат менамояд.

7. Консепсияи ташхиси маҷмуии клиникию молекулавии БИАМ таҳия ва аз ҷиҳати илмӣ асоснок карда шуд. Он арзёбии пайдарпайи фенотип, собиқаи оилавӣ, нишондиҳандаҳои электрофизиологӣ ва биохимиявӣ, интихоби усули мувофиқи генетикӣ ва тафсири натиҷаҳои онро пешбинӣ менамояд. Консепсияи мазкур барои такмили ошкорсозии барвақтии бемориҳои ирсӣ, машварати тиббию генетикӣ ва назорати инфиродии беморон

пешбинӣ шудааст. Татбиқи он инчунин метавонад заминаи илмии ташкили феҳристи миллии беморони гирифтори БИАМ ва рушди минбаъдаи ёрии махсусгардонидашудаи неврологӣ дар ҶТ гардад.

ТАВСИЯҲО ОИД БА ИСТИФОДАИ АМАЛИИ НАТИҶАҲОИ ТАҲҚИҚОТ

Натиҷаҳои бадастомада метавонанд ҳангоми ташкили ташхис, машварати тиббию генетикӣ ва назорати дарозмуддати беморони гирифтори БИАМ дар Ҷумҳурии Тоҷикистон ба назар гирифта шаванд. Самтҳои асосии истифодаи амалии натиҷаҳо дар зер оварда шудаанд.

1. Алгоритми ташхиси БИАМ. Дар амалияи махсусгардонидашудаи неврологӣ риояи пайдарпайии марҳилаҳои муоина мувофиқи мақсад мебошад: муоинаи клиникӣ ва генеалогӣ, ЭНМГ, усулҳои лабораторӣ ва аз рӯйи нишондодҳо таҳқиқоти молекулавию генетикӣ (MLPA, NGS, WES). Ҳангоми манзараи клиникии ғайримуқаррарӣ санҷидани мутобиқати тағйироти генетикии ошкоршуда ба фенотип аҳаммияти махсус дорад. Таъсири пайдарпайии пешниҳодшуда ба дақиқӣ ва муҳлати ташхис бояд пас аз татбиқи он арзёбӣ карда шавад.

2. Дастрасии ташхиси молекулавию генетикӣ. Барои бемороне, ки нисбат ба мавҷудияти бемории ирсии асабу мушакӣ гумони асоснок вуҷуд дорад, зарур аст, ки аз рӯйи нишондодҳо имконияти гузаронидани таҳқиқоти генетикии мақсаднок ё васеъ фароҳам оварда шавад. Ҳангоми тасдиқ гардидани этиологияи беморӣ зарурати муоинаи хешовандон муайян карда шуда, навъи ирсият дақиқ ва натиҷаҳо дар машварати тиббию генетикӣ истифода бурда мешаванд. Тасдиқи барвақтии молекулавӣ пеш аз ҳама барои он шаклҳои нозологие аҳаммияти бештар дорад, ки барои онҳо табобати махсус вуҷуд дорад.

3. Алгоритмҳои ягонаи клиникӣ. Ба муассисаҳои тиббии ҶТ тавсия дода мешавад, ки меъёрҳои равон намудани беморон ба муоина, тартиби гузаронидани таҳқиқоти неврологӣ, электрофизиологӣ, биохимиявӣ ва молекулавӣ, инчунин принсипҳои назорати динамикиро ҳамоҳанг созанд. Стандартикунонӣ барои муқоисапазир гардидани хулосаҳои ташхисии муассисаҳои минтақаҳои гуногун зарур мебошад; самаранокии он бояд тавассути арзёбии натиҷаҳои татбиқи амалӣ муайян карда шавад.

4. Машварати тиббию генетикӣ. Ҳангоми муайян гардидани сабаби молекулавии БИАМ таҳлили таърихи беморӣ дар оила ва муайян намудани хешовандоне, ки ба муоина ниёз доранд, пеш аз ҳама хешовандони дараҷаи якуми хешутаборӣ, тавсия дода мешавад. Мавзуъҳои машварат аз навъи ирсият ва маълумоти генетикии оила вобаста буда, хатари репродуктивӣ ва мувофиқи мақсад будани муоинаи шахсони дорои аломатҳои кам зуҳурёфтаро дар бар мегиранд. Ҳолати ҳомилии варианти генетикӣ бояд бо усулҳои лабораторӣ тасдиқ гардида, натиҷаи он ба таври дуруст тафсир карда шавад.

5. Феҳристи миллии БИАМ. Таъсиси низоми иттилоотии ҳифзшуда пешниҳод мегардад, ки дар он маълумот оид ба ташхисҳои тасдиқшуда, фенотипҳо, синни оғози беморӣ, таърихҳои оилавии беморӣ ва вариантҳои генетикӣ ҷамъоварӣ карда мешаванд. Чунин махзани маълумот ба гузаронидани назорати динамикӣ ва таҳлили сохтори ҳолатҳои бақайдгирифташуда мусоидат менамояд. Барои ҳисоб намудани паҳншавии бемориҳо дар асоси ин маълумот муайян намудани фарогирии аҳолӣ ва истифодаи меъёрҳои ягонаи бақайдгирӣ зарур мебошад. Феҳрист ҳам барои банақшагирии ёрии тиббӣ ва ҳам барои гузаронидани таҳқиқоти нав муфид хоҳад буд.

6. Назорати байнисоҳавӣ. Дар пешбурди бемор вобаста ба шакли нозологӣ ва ихтилолҳои ошкоршуда бояд асабшинос, генетики тиббӣ ва мутахассиси ташхиси функсионалӣ, инчунин аз рӯйи нишондодҳо кардиолог, пулмонолог, ортопед ва дигар табибон иштирок намоянд. Ин барои арзёбии зуҳуроти ҳаракатӣ ва системавии беморӣ, ҳамоҳангсозии тактикаи ташхис ва таҳияи нақшаи инфиродии назорати бемор зарур мебошад.

7. Фаъолияти илмӣ ва таълимӣ. Натиҷаҳои диссертатсия ва консепсияи клиникию молекулавиро метавон ҳангоми омодасозии асабшиносон, генетикҳои тиббӣ ва мутахассисони ташхиси функсионалӣ, аз ҷумла дар таҳсилоти баъдидипломӣ, истифода бурд. Онҳо инчунин барои таҳияи дастурҳои методӣ ва тавсияҳои клиникии миллӣ, ба шарте ки аз экспертизаи зарурии соҳавӣ гузаранд, муфид хоҳанд буд.

Тадбирҳои мазкур бояд ба беҳтар гардидани ташхиси этиологии БИАМ, машварати оилавӣ ва назорати диспансерии беморон дар ҶТ мусоидат намоянд. Барои татбиқи онҳо банақшагирии ташкилӣ, арзёбии дастрасии усулҳои зарурӣ ва назорати минбаъдаи натиҷаҳои ташхисӣ ва клиникӣ зарур мебошад.

ИНТИШОРОТ АЗ РӮЙИ МАВЗУИ ДИССЕРТАТСИЯ

Мақолаҳо дар маҷаллаҳои тақризшаванда

[1-А]. Ганиева М. Т. Эффективность реабилитации при двигательных расстройствах у больных с наследственными заболеваниями нервной системы [Текст] / Р. А. Рахмонов, Т. В. Мадаминова // Здравоохранение Таджикистана. - Душанбе, 2016. - № 3. - С. 111-115. - УДК 616.8; ББК 57.33; ISSN 0514-2415.

[2-А]. Ганиева М. Т. Случай болезни Маринеску-Шегрена [Текст] / Р. А. Рахмонов, М.Дж. Исокова, Т.В. Мадаминова // Вестник последипломного

образования в сфере здравоохранения РТ. - Душанбе, 2016. - Т. 18, № 3. - С. 86-94. - УДК 616.8; ББК 56.12; ISSN 2414-0252.

[3-А]. Ганиева М. Т., Косимова Д. У., Хошимов Р. А., Исокова М. Дж., Зуурбекова Д. П. Клинико-генетические аспекты ишемического инсульта в Таджикистане [Текст] // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. - Душанбе, 2019. - № 3. - Т. 31. - С. 5-8. - УДК 616.8; ББК 56.12; ISSN 2221-7355.

[4-А]. Ganieva M. T., Henry Houlden, Rauan Kaiyrzhanov et al. PDXK Mutations Polyneuropathy responsive to Pyridoxal 5-Phosphate Supplementation [Text] // ANNALS of Neurology. - London, 2019. - № 2. - Vol. 143. - P. 225-240.

[5-А]. Ganieva M. T., Henry Houlden, Rauan Kaiyrzhanov et al. AMPA receptor GluA2 subunit defects are a cause of neurodevelopmental disorders [Text] // Nature Communications. - London, 2019. - № 3. - Vol. 1. - P. 1-16.

[6-А]. Ganieva M. T., Rauan Kaiyrzhanov et al. Parkinson's disease in Central Asian and Transcaucasian Countries: a review of epidemiology, genetics, clinical characteristics and access to care [Text] // Hindawi, Parkinson’s Disease. - London, 2019. - № 7. - P. 1-6.

[7-А]. Ганиева М. Т., Исрофилов М. О., Исокова М. Дж., Мадаминова Т. В., Рабоева Ш. Р. Спастическая атаксия Шарлевуа-Саганэ типа SACS [Текст] // Симург. - Душанбе, 2020. - № 3. - Т. 7. - С. 76-79. - УДК 616.8; ББК 56.12; ISSN 2707-9562.

[8-А]. Ганиева М. Т., Исрофилов М. О., Исокова М. Дж., Рабоева Ш. Р. Адренолейкодистрофия [Текст] // Симург. - Душанбе, 2020. - № 3. - Т. 7. - С. 72-75. - УДК 616.053; ББК 57.33; ISSN 2707-9562.

[9-А]. Ганиева М. Т., Исокова М. Дж., Исрофилов М. О., Асилова Н. Г. Вопросы классификации наследственных нейро-мышечных заболеваний [Текст] //

Симург. - Душанбе, 2021. - № 3. - Т. 11. - С. 55-66. - УДК 616.8; ББК 56.12; ISSN 2707-9562.

[10-А]. Ғаниева М. Т., Асилова Н. Ғ., Қурбонова М. Б., Фирузаи И. Мисолҳои клиникии ташхиси параплегияҳои спастикӣ… [Текст] // Авҷи Зуҳал. - Душанбе, 2022. - № 3. - С. 75-79. - УДК 616.8; ББК 56.12; ISSN 2616-5252.

[11-А]. Ганиева М. Т. Болезнь Шарко-Мари-Тута: комплексный анализ здоровья, генетических и электрофизиологических аспектов [Текст] // Симург. - Душанбе, 2025. - № 1. - Т. 25. - С. 55-58. - УДК 616.8; ББК 56.12; ISSN 2707-9562.

[12-А]. Ганиева М. Т. Роль одновременного определения концентрации креатинкиназы и миоглобина в сыворотке крови… [Текст] // Симург. - Душанбе, 2025. - № 1. - Т. 25. - С. 55-58. - УДК 616.8; ББК 56.12; ISSN 2707-9562.

[13-А]. Ганизода М. Т. Клиническая оценка спинальной мышечной атрофии на основе шкальных методов анализа двигательных функций… [Текст] // Симург. - Душанбе, 2025. - № 2. - Т. 26. - С. 101-105. - УДК 616.8; ББК 56.12; ISSN 2707-9562.

[14-А]. Ганиева М. Т. Мультифокальная моторная нейропатия как мимика бокового амиотрофического склероза… [Текст] // Симург. - Душанбе, 2025. - № 2. - Т. 26. - С. 105-109. - УДК 616.8; ББК 56.12; ISSN 2707-9562.

Мақолаҳо ва фишурдаҳо дар маҷмуаҳои конференсияҳо

[15-А]. Ғаниева М. Т., Раҳмонов Р. А., Исоқова М. Ҷ., Мадаминова Т. В. Оқибати издивоҷи хун. Аз нигоҳи илми муосир [Текст] // Авҷи Зуҳал. - Душанбе, 2016. - № 3. - С. 61-63. - УДК 616.8; ББК 57.3.

[16-А]. Исокова М. Дж., Ганиева М. Т., Мадаминова Т. В., Зуурбекова Д. П. Наследственные заболевания нервной системы - актуальная проблема здравоохранения Таджикистана [Текст] // Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины: материалы 67-ой конференции…. - Душанбе: Изд-во Медуниверситета, 2019. - С. 79.

[17-А]. Ганиева М. Т., Хошимов Р. А., Косимова Д. Г., Исоева М. Б. Частота и структура наследственных заболеваний нервной системы в районе Турсунзаде [Текст] // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. - Душанбе, 2019. - № 1. - С. 5.

[18-А]. Ганиева М. Т., Исокова М. Дж., Рабоева Ш. Р. Наследственные мышечные дистрофии: понятие, дифференциальная диагностика, перспективы лечения [Текст] // Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины: материалы 68-ой конференции…. - Душанбе: Изд-во Медуниверситета, 2020. - С. 60.

[19-А]. Ганиева М. Т., Тоджиддинов Т. Б., Исокова М. Дж. Липоидный протеиноз Урбаха-Вите [Текст] // Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины: материалы 68-ой конференции…. - Душанбе: Изд-во Медуниверситета, 2020. - С. 62.

[20-А]. Зуурбекова Д. П., Ганиева М. Т., Холматова Г. К. Аутосомно-рецессивный тип спастической параплегии (SPG-65) [Текст] // Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины: материалы 68-ой конференции…. - Душанбе: Изд-во Медуниверситета, 2020. - С. 88.

[21-А]. Мадаминова Т. В., Ганиева М. Т. Эффективность реабилитации больных с наследственными заболеваниями нервной системы [Текст] //

Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины: материалы 68-ой конференции…. - Душанбе: Изд-во Медуниверситета, 2020. - С. 139.

[22-А]. Исокова М. Дж., Ганиева М. Т., Мадаминова Т. В., Рабоева Ш. Р. Баҳои самаранокии муолиҷаи беморони мубталои мушакбеҳолии козиби Дюшен бо маводи преднизолон [Текст] // Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины: материалы 68-ой конференции…. - Душанбе: Изд-во Медуниверситета, 2020. - С. 79.

[23-А]. Ганиева М. Т., Фирузаи И., Назарова М. Б. Спастические параплегии: диагностика и молекулярно-генетическое обследование [Текст] // Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины: материалы 69-ой конференции (17 ноября 2021 г.). - Душанбе: Изд-во Медуниверситета, 2021. - С. 467.

[24-А]. Фирузаи И., Ганиева М. Т., Назарова М. Б. Воспалительные демиелинизирующие полиневропатии у детей: принципы диагностики и терапии [Текст] // Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины: материалы 69-ой конференции…. - Душанбе: Изд-во Медуниверситета, 2021. - С. 540.

[25-А]. Ганиева М. Т., Хайдарова У. З., Асилова Н. Г. Спинальная мышечная амиотрофия (мономелическая амиотрофия) [Текст] // Современная медицина: традиции и инновации: материалы 70-й конференции…. - Душанбе, 2022. - С. 49.

[26-А]. Ганиева М. Т., Исрофилов М. О., Асилова Н. Г. Наследственный спастический парапарез: реальный опыт амбулаторной клиники неврологии

[Текст] // Современная медицина: традиции и инновации: материалы 70-й конференции…. - Душанбе, 2022. - С. 53.

[27-А]. Ганиева М. Т., Миркосимова М. Н. Клинический случай энцефалопатии Кинсбурна [Текст] // Современная медицина: традиции и инновации: материалы 71-й конференции…. - Душанбе, 2023. - С. 568.

Монография

[28-А]. Ганизода М. Т. Наследственные заболевания нервной системы в таджикской популяции - наследственные нейромышечные заболевания: монография / М. Т. Ганизода М. Т., Исрофилзода М. О., Зарифи Н. А., Асилова Н. Г., Курбанова М. Н.; Гос. образоват. учреждение Таджикский гос. мед. ун-т им. Абуали ибни Сино. - Душанбе: Типография ООО Сармад-Компания, 2025. - 209 с. - УДК 616.8-009.1-053.1-08; ББК 56.12; ISBN 978-99985-52-38-8.

Дастурамалҳои таълимӣ

[29-А]. Ганиева, М. Т. Наследственные нейромышечные заболевания: учебное пособие / М. Т. Ганиева; Гос. образоват. учреждение «ТГМУ им. Абуали ибни Сино». - Душанбе: Типография ООО Сармад-Компания, 2021. - 95 с. - УДК 616.74; ББК 56.12; ISBN 978-99985-52-38-8. - Решение учебно-методического совета ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» от 31.03.2021, № 7.

[30-А]. Ғаниева, М. Т. Бемориҳои ирсии асабию мушакӣ: дастурамали методӣ / М. Т. Ғаниева, М. Ҷ. Исоқова; МДТ «ДДТТ ба номи Абуалӣ ибни Сино». - Душанбе: Матбааи Сармад-Компания, 2019. - 43 с. - УДК 616.74; ББК 56.12; ISBN 978-5-98811-382-9. - Қарори шурои илмӣ-методии МДТ «ДДТТ ба номи Абуалӣ ибни Сино» аз 21.05.2019, № 9.

[31-А]. Ғаниева, М. Т. Алоими Гийена-Барре: коркарди методӣ / М. Т. Ғаниева, Р. А. Раҳмонов, М. Ҷ. Исоқова; МДТ «ДДТТ ба номи Абуалӣ ибни Сино». -

Душанбе: Матбааи Сармад-Компания, 2017. - 19 с. - УДК 616.833; ББК 56.12; ISBN 978-5-98322-783-5. - Қарори шурои илмӣ-методии МДТ «ДДТТ ба номи Абуалӣ ибни Сино» аз 30.11.2017, № 3.

Пешниҳодҳои ратсионализаторӣ

[32-А]. Ғаниева, М. Т. Усули истифодаи плазмаферез дар табобати маҷмуии полинейропатияҳои дизиммунӣ: пешниҳоди ратсионализаторӣ/ М. Т. Ғаниева, И. Фирузаи, М. Б. Исаева. - № 3448/R836; аз ҷониби МДТ «ДДТТ ба номи Абуалӣ ибни Сино» с. 2022 дода шудааст.

[33-А]. Ғаниева, М. Т. Истифодаи вояҳои баланди иммуноглобулин ҳангоми полинейропатияҳои дизиммунӣ: пешниҳоди ратсионализаторӣ/ М. Т. Ғаниева, И. Фирузаи, М. О. Исрофилов. - № 3449/R837; аз ҷониби МДТ «ДДТТ ба номи Абуалӣ ибни Сино» с. 2022 дода шудааст.

[34-А]. Ғаниева М.Т. Ҷорӣ кардани технологияҳои муосир дар ташхис ва табобати бемориҳои ирсии асабу мушакӣ [Матн]: пешниҳоди ратсионализаторӣ/ М. О. Исрофилов, М. Т. Ғаниева, Н. А. Зарифӣ. - Душанбе, 2024. - № 3607/R-1095. - Аз ҷониби МДТ «ДДТТ ба номи Абуалӣ ибни Сино» дода шудааст.

[35-А]. Ғаниева М.Т. Усули таҳияи барномаҳои интегративии идора кардани бемориҳои ирсии асабу мушакӣ [Матн]: пешниҳоди ратсионализаторӣ/ М. О. Исрофилов, М. Т. Ғаниева, Н. А. Зарифӣ. - Душанбе, 2024. - № 3608/R-1096. - Аз ҷониби МДТ «ДДТТ ба номи Абуалӣ ибни Сино» дода шудааст.

РӮЙХАТИ ИХТИСОРАҲО, АЛОМАТҲОИ ШАРТӢ

АД - навъи аутосомӣ-доминантии ирсият

АР - навъи аутосомӣ-ретсессивии ирсият

ММ – миопатияҳои модарзодӣ

ДНК - кислотаи дезоксирибонуклеинӣ

КФК - креатинфосфокиназа

ЛДГ - лактатдегидрогеназа

МТГ - машварати тиббии генетикӣ

ММ - миопатияҳои митохондрӣ

См - синдромҳои миотонӣ

БИСА - бемориҳои ирсии системаи асаб

МИ - ихтилолҳои ирсии интиқоли асабу мушакӣ (миастенияҳои ирсӣ)

НИҲҲ - нейропатияҳои ирсии ҳаракатӣ-ҳиссӣ

БИАМ - бемориҳои ирсии асабу мушакӣ

ДМП - дистрофияҳои мушакии пешраванда

РЗП - реаксияи занҷири полимеразӣ

ҶТ – Ҷумҳурии Тоҷикистон

СМА - атрофияи мушакҳои спиналӣ

ЭМГ - электромиография

ЭНМГ - электронейромиография

ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) - Коллегияи генетика ва геномикаи тиббии Амрико

MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) - амплификатсияи мултиплексии лигаза-вобастаи зондҳо

NGS (Next Generation Sequencing) - секвенсиякунонии насли нав

WES (Whole Exome Sequencing) – секвенсиякунонии пурраэкзомӣ

CAPN3 - гени калпаин-3

CLCN1 – гени ба потенсиал вобастаи канали хлории мушакҳои скелетӣ

DMD - гени дистрофин

GAA - гени α-глюкозидазаи турш

PMP22 – гени сафедаи миелинии периферӣ 22

SCN4A - гени α-субъвоҳид канали ба потенсиал вобастаи натрийии мушакҳои скелетӣ

SMN1 - гени зиндамонии мотонейрон 1

SMN2 - гени зиндамонии мотонейрон 2

АННОТАЦИЯ

ГАНИЗОДА МАНИЖА ТЕМУРОВНА

«КЛИНИКО-МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ НЕРВНО-МЫШЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ТАДЖИКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ»

Ключевые слова: ННМЗ, ПМД, НМСН, СМА, Мс, НМ, молекулярно-генетическая диагностика, типы наследования, таджикская популяция.

Цель исследования. изучить клинические и молекулярно-генетические особенности ННМЗ в таджикской популяции, включая структуру клинических форм, типы наследования и спектр генетических вариантов.

Материал и методы исследования. Обследованы 200 пациентов из 75 семей в возрасте от 1 года до 60 лет. Исследование проводили на кафедре неврологии и основ медицинской генетики ТГМУ имени Абуали ибни Сино.

Использовали клинико-неврологическое и генеалогическое обследование, ЭНМГ, игольчатую ЭМГ, биохимические и молекулярно-генетические методы (NGS, MLPA, ПЦР). Данные анализировали статистическими методами.

Полученные результаты и их новизна. ПМД выявлены у 90 пациентов (45,0%), НМСН у 82 (41,0%), СМА у 11 (5,5%), Мс у 7 (3,5%), НМ у 10 (5,0%). ПМД и НМСН составили 86,0% выборки. У 160 пациентов (80,0%) заболевание началось до 18 лет включительно. Наиболее частый возраст дебюта 6–11 лет (61 пациент; 30,5%). Повторные случаи выявлены в 24 из 75 семей (32,0%), кровнородственные браки в 11 (14,7%). В общей группе преобладал АР тип наследования 106 пациентов (53,0%); АД тип выявлен у 54 (27,0%), Х-сцепленный у 40 (20,0%). Соотношение типов наследования различалось между клиническими группами. Молекулярно-генетическое исследование включало гены *DMD, CAPN3, PMP22, MPZ, MFN2, GJB1, SMN1/SMN2, CLCN1, SCN4A, CHRNE* и *RAPSN*. Выявлены SNV, делеции, дупликации и indel. Генетические результаты сопоставляли с клиническими проявлениями и семейным анамнезом. Впервые в РТ проведена комплексная клинико-молекулярно-генетическая характеристика пяти групп ННМЗ в таджикской популяции. Описаны структура обследованной группы, особенности наследования и спектр выявленных генетических вариантов; изучены их взаимосвязи с клиническими проявлениями. Результаты могут применяться для совершенствования диагностики ННМЗ и медико-генетического консультирования. Комплексный подход объединяет клиническую и генеалогическую оценку, ЭНМГ, биохимические исследования и молекулярно-генетическую верификацию. Полученные данные также могут использоваться при разработке диагностических алгоритмов и формировании национального регистра пациентов с ННМЗ в РТ.

Рекомендации по использованию. При диагностике ННМЗ рекомендуется сопоставлять клинические проявления, семейный анамнез, результаты ЭНМГ и биохимических исследований. Выбор молекулярно-генетического тестирования следует определять с учётом предполагаемой нозологической формы. Данные исследования могут применяться при медико-генетическом консультировании семей, решении вопроса об обследовании родственников и разработке диагностических алгоритмов ННМЗ в РТ. Материалы исследования могут использоваться при преподавании неврологии и медицинской генетики.

Область применения: неврология, медицинская генетика, клиническая нейрогенетика.

АННОТАТСИЯ
ҒАНИЗОДА МАНИЖА ТЕМУРОВНА
«ХУСУСИЯТҲОИ КЛИНИКИЮ МОЛЕКУЛАВИЮ ГЕНЕТИКИИ БЕМОРИҲОИ ИРСИИ АСАБУ МУШАКӢ ДАР АҲОЛИИ ТОҶИКИСТОН»

Калимаҳои калидӣ: БИАМ, ДМП, НИҲҲ, АМС, См, МИ, ташхиси молекулавию генетикӣ, навъҳои ирсият, аҳолии тоҷикистонӣ.

Мақсади таҳқиқот. Омӯзиши хусусиятҳои клиникӣ ва молекулавию генетикии БИАМ дар гурӯҳи аҳолии тоҷикистонӣ, аз ҷумла сохтори шаклҳои клиникӣ, навъҳои ирсият ва гуногунии вариантҳои генетикӣ.

Мавод ва усулҳои таҳқиқот. 200 нафар бемор аз 75 оила, ки синнашон аз 1 то 60 солро ташкил медод, муоина карда шуданд. Таҳқиқот дар кафедраи асабшиносӣ ва асосҳои ирсияти тиббии ДДТТ ба номи Абуалӣ ибни Сино гузаронида шуд. Усулҳои муоинаи клиникию неврологӣ ва генеалогӣ, ЭНМГ, ЭМГ-и сузанӣ, инчунин усулҳои биохимиявӣ ва молекулавию генетикӣ (NGS,

MLPA, РЗП) истифода гардиданд. Маълумоти бадастомада бо усулҳои оморӣ таҳлил карда шуд.

Натиҷаҳои бадастомада ва навгонии илмии онҳо. ДМП дар 90 бемор (45,0%), НИҲҲ дар 82 нафар (41,0%), АМС дар 11 нафар (5,5%), См дар 7 нафар (3,5%) ва МИ дар 10 нафар (5,0%) муайян карда шуданд. ДМП ва НИҲҲ дар маҷмуъ 86,0%-и гурӯҳи таҳқиқшударо ташкил доданд. Дар 160 бемор (80,0%) беморӣ то синни 18-солагӣ (бо баҳисобгирии 18-солагӣ) оғоз ёфтааст. Синни бештар мушоҳидашудаи оғози беморӣ ба 6–11-солагӣ рост омад (61 бемор; 30,5%). Ҳолатҳои такрории беморӣ дар 24 аз 75 оила (32,0%) ва никоҳҳои хешутаборӣ дар 11 оила (14,7%) муайян карда шуданд. Дар гурӯҳи умумӣ навъи АР-и ирсият бартарӣ дошт, ки дар 106 бемор (53,0%) мушоҳида гардид; навъи АД-и ирсият дар 54 нафар (27,0%) ва навъи ирсияти Х-пайваст дар 40 нафар (20,0%) муайян карда шуд. Таносуби навъҳои ирсият дар байни гурӯҳҳои клиникӣ фарқ мекард. Таҳқиқоти молекулавию генетикӣ генҳои DMD, CAPN3, PMP22, MPZ, MFN2, GJB1, SMN1/SMN2, CLCN1, SCN4A, CHRNE ва RAPSN-ро дар бар гирифт. Вариантҳои SNV, делетсияҳо, дупликатсияҳо ва indel ошкор карда шуданд. Натиҷаҳои генетикӣ бо зуҳуроти клиникӣ ва анамнези оилавӣ муқоиса карда шуданд. Бори аввал дар ҶТ тавсифи маҷмуии клиникию молекулавию генетикии панҷ гурӯҳи БИАМ дар гурӯҳи аҳолии тоҷикистонӣ анҷом дода шуд. Сохтори гурӯҳи беморони муоинашуда, хусусиятҳои ирсият ва ҳамаи вариантҳои генетикии ошкоршуда тавсиф гардида, робитаи онҳо бо зуҳуроти клиникӣ омӯхта шуд. Натиҷаҳо метавонанд барои такмили ташхиси БИАМ ва машварати тиббию генетикӣ истифода шаванд. Равиши маҷмуӣ арзёбии клиникӣ ва генеалогӣ, ЭНМГ, таҳқиқоти биохимиявӣ ва тасдиқи молекулавию генетикиро муттаҳид менамояд. Маълумоти бадастомада инчунин метавонад ҳангоми таҳияи

алгоритмҳои ташхисӣ ва ташкили феҳристи миллии беморони гирифтори БИАМ дар ҶТ истифода гардад.

Тавсияҳо оид ба истифода. Ҳангоми ташхиси БИАМ муқоисаи зуҳуроти клиникӣ, анамнези оилавӣ, натиҷаҳои ЭНМГ ва таҳқиқоти биохимиявӣ тавсия дода мешавад. Интихоби усули таҳқиқоти молекулавию генетикӣ бояд бо дарназардошти шакли эҳтимолии нозологии беморӣ муайян карда шавад. Маълумоти таҳқиқот метавонад ҳангоми пешниҳоди машварати тиббию генетикӣ ба оилаҳо, ҳалли масъалаи зарурати муоинаи хешовандон ва таҳияи алгоритмҳои ташхиси БИАМ дар ҶТ истифода гардад. Маводи таҳқиқотро инчунин ҳангоми таълими фанҳои асабшиносӣ ва генетикаи тиббӣ истифода бурдан мумкин аст.

Соҳаи татбиқ: неврология, генетикаи тиббӣ, нейрогенетикаи клиникӣ.

ABSTRACT

GANIZODA MANIZHA TEMUR

“CLINICAL, MOLECULAR AND GENETIC FEATURES OF HEREDITARY NEUROMUSCULAR DISEASES IN THE TAJIK POPULATION”

Keywords: hereditary neuromuscular diseases, progressive muscular dystrophies, hereditary motor and sensory neuropathies, spinal muscular atrophy, myotonic syndromes, hereditary disorders of neuromuscular transmission, molecular genetic diagnostics, modes of inheritance, Tajik population.

Objective of the study. To investigate the clinical, molecular and genetic features of hereditary neuromuscular diseases in the Tajik population, including the distribution of clinical forms, modes of inheritance and spectrum of genetic variants.

Materials and methods. A total of 200 patients from 75 families, aged 1 to 60 years, were examined. The study was conducted at the Department of Neurology and Fundamentals of Medical Genetics of Avicenna Tajik State Medical University.

The research methods included clinical and neurological examination, genealogical analysis, electroneuromyography (ENMG), needle electromyography (EMG), biochemical investigations and molecular genetic testing using next-generation sequencing (NGS), multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) and polymerase chain reaction (PCR). The collected data were analyzed using statistical methods.

Results and scientific novelty. Progressive muscular dystrophies (PMDs) were identified in 90 patients (45.0%), hereditary motor and sensory neuropathies (HMSNs) in 82 (41.0%), spinal muscular atrophy (SMA) in 11 (5.5%), myotonic syndromes in 7 (3.5%) and hereditary disorders of neuromuscular transmission in 10 (5.0%). PMDs and HMSNs together accounted for 86.0% of the study population. Disease onset occurred by the age of 18 years, inclusive, in 160 patients (80.0%). The most frequently observed age of onset was 6–11 years (61 patients; 30.5%). Recurrent cases within families were identified in 24 of the 75 families (32.0%), while consanguineous marriages were reported in 11 families (14.7%).

Autosomal recessive inheritance predominated in the overall study group, accounting for 106 patients (53.0%). Autosomal dominant inheritance was identified in 54 patients (27.0%), and X-linked inheritance in 40 (20.0%). The distribution of inheritance patterns differed across the clinical groups.

Molecular genetic testing included the analysis of the DMD, CAPN3, PMP22, MPZ, MFN2, GJB1, SMN1/SMN2, CLCN1, SCN4A, CHRNE and RAPSN genes. Single-nucleotide variants (SNVs), deletions, duplications and insertions/deletions (indels) were identified. Genetic findings were compared with clinical manifestations and family history.

For the first time in the Republic of Tajikistan, a comprehensive clinical, molecular and genetic characterization of five groups of hereditary neuromuscular diseases was performed in the Tajik population. The structure of the examined patient cohort,

inheritance patterns and spectrum of identified genetic variants were characterized, and their relationships with clinical manifestations were investigated.

The findings may contribute to improving the diagnosis of hereditary neuromuscular diseases and the quality of medical genetic counselling. The comprehensive diagnostic approach integrates clinical and genealogical assessment, ENMG, biochemical investigations and molecular genetic verification. The results may also be used in the development of diagnostic algorithms and the establishment of a national registry of patients with hereditary neuromuscular diseases in the Republic of Tajikistan.

Recommendations for practical application. In diagnosing hereditary neuromuscular diseases, it is recommended that clinical manifestations, family history, ENMG findings and biochemical investigation results be assessed together. The choice of molecular genetic testing should be guided by the suspected nosological form of the disease.

The study findings may be used in medical genetic counselling of families, in determining the need for examination of relatives, and in developing diagnostic algorithms for hereditary neuromuscular diseases in the Republic of Tajikistan. The research materials may also be incorporated into the teaching of neurology and medical genetics.

Field of application: neurology, medical genetics, clinical neurogenetics.