

Министерство здравоохранения Московской области
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
Московской области
Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М.Ф. Владимирского
Факультет усовершенствования врачей

«Утверждаю»
Декан факультета усовершенствования врачей
МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
профессор **Б.В. Агафонов**
Протокол №2 от 02.07.2013

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ПРИ МИАСТЕНИИ

Учебное пособие

Москва
2014

В учебном пособии представлены сведения о подходах к генетическому консультированию при миастении.

Пособие предназначено для неврологов, клинических генетиков.

Авторы:

С.В. Котов, д-р мед. наук, профессор

Б.В. Агафонов, профессор

О.П. Сидорова, д-р мед. наук, профессор

Рецензенты:

Л.Г. Турбина, профессор кафедры неврологии ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», д-р мед. наук, профессор

А.С. Кадыков, руководитель 3-го сосудистого (реабилитационного) отделения ФГБУ «Научный центр неврологии» РАН, д-р мед. наук, профессор



ISBN 978-5-98511-237-5

Миастения – аутоиммунное заболевание, характеризующееся мышечной слабостью и патологической утомляемостью вследствие нарушения нервно-мышечной проводимости, обусловленного образованием антител к рецепторам ацетилхолина (РАХ).

На основании этиопатогенетических характеристик различают наследственные и средовые заболевания. В зависимости от генетических и экзогенных факторов в этиологии болезни выделяют следующие группы:

1) наследственные болезни, при которых проявление патологического гена как этиологического фактора не зависит от неблагоприятных воздействий внешней среды, способных менять только выраженность симптомов болезни;

2) болезни, при которых наследственность является этиологическим фактором, но для проявления аллелей на клиническом уровне необходимо воздействие средовых факторов;

3) болезни, причиной которых служат средовые факторы, но частота возникновения и тяжесть течения заболевания существенно зависят от наследственной предрасположенности;

4) экзогенные болезни (инфекционные заболевания, травмы, ожоги и др.), в происхождении которых наследственность не играет роли, а генетические факторы могут влиять только на течение и исход патологического процесса.

Вторая и третья группы болезней могут быть отнесены к патологии с наследственной предрасположенностью – мультифакториальным заболеваниям. В их формировании принимают участие генетические и средовые факторы.

Сегрегационный анализ миастении у взрослых. Для определения генетической детерминации в развитии миастении у взрослых мы изучили соответствие заболевания простой (моногенной) модели наследования. Частота семейных случаев составила 3%. Проведен сегрегационный анализ, использован также метод простой (единичной) регистрации Вайнберга. Учитывая наличие семей, в которых родители здоровы, и семей, в которых один из родителей болен, мы рассматривали две гипотезы: об аутосомно-доминантном и аутосомно-рецессивном наследовании миастении.

В семьях, в которых родители пробандов здоровы, наблюдаемая сегрегационная частота (p) рассчитывается по формуле:

$$p = \frac{r-N}{S-N},$$

где r – число больных детей в семье;

N – число семей;

S – число всех детей в семье;

то есть $p = \frac{206-205}{812-205} = 0,00165$.

При аутосомно-рецессивном типе наследования ожидаемая сегрегационная частота равна 0,25. Гипотеза о данном типе наследования может быть отвергнута, так как коэффициент Стьюдента (t) значительно больше 2,0: $t = 150,9$; $p < 0,05$. Следовательно, миастения не является аутосомно-рецессивным заболеванием.

Было выявлено шесть семей, в которых миастения наблюдалась не только у пробанда, но и у одного из родителей. При допущении гипотезы об аутосомно-доминантном наследовании сегрегационная частота p в таких семьях определяется по той же формуле и составляет:

$$p = \frac{6-5}{13-5} = 0,18.$$

Ожидаемая сегрегационная частота для аутосомно-доминантного типа наследования равна 0,5. Различие наблюдаемой и ожидаемой сегрегационной частот достоверно: $p < 0,05$. Таким образом, в семьях пробандов с пораженным миастенией одним из родителей аутосомно-доминантный тип наследования исключается. Следовательно, миастения не является ни аутосомно-рецессивным, ни аутосомно-доминантным заболеванием.

Критерии мультифакториального наследования и миастения. Проведенный сегрегационный анализ позволил исключить моногенную модель наследования миастении. Наиболее вероятно, что заболевание является полигенным или мультифакториальным. Для мультифакториальной модели наследования заболевания характерен близнецовый критерий, согласно которому, конкордантность монозиготных близнецов в 4 раза выше, чем конкордантность дизиготных близнецов. Обратное заключение неверно: если это отношение не меньше, то мультифакториальная модель не обязательно должна быть отвергнута. Конкордантность монозиготных близнецов составляет 33%. Все дизиготные близнецы дискордантны по этому заболеванию. Таким образом, при миастении имеется соответствие близнецовому критерию мультифакториальной модели наследования.

При мультифакториальной пороговой модели наследования в семьях больных частота кровного родства родителей обычно повышена. Учитывая, что кровнородственный брак – это вид ассортативного брака, предполагается, что частота кровнородственных браков при мультифакториальном наследовании должна быть меньше, чем при аутосомно-рецессивном, из-за редкости болезней, связанных с этим видом наследования. В популяции частота кровнородственных браков у родителей составляет 0,23%,

у больных миастенией – 0,33%, при аутосомно-рецессивных заболеваниях – 2,41%. Если в браках родителей «больной + здоровый» доля пораженных sibсов выше в 2,5 раза, чем та же доля среди детей в браках с двумя непораженными родителями, следует предположить мультифакториальную модель. Если доля пораженных sibсов меньше 2,5, это еще не исключает мультифакториального наследования. Сегрегационная частота в семьях больных миастенией с типом брака родителей «больной + здоровый» составляет 0,18; в семьях с типом брака родителей «здоровый + здоровый» – 0,00165. Соотношение сегрегационной частоты в семьях с типом брака родителей «больной + здоровый» более чем в 100 раз выше сегрегационной частоты в семьях с типом брака родителей «здоровый + здоровый».

При мультифакториальных заболеваниях лица более редко поражаемого пола имеют тенденцию к большему отклонению от популяционной средней. Мужчины реже болеют миастенией, чем женщины. У них чаще встречается генерализованная, более тяжелая, форма заболевания (92,5% у мужчин и 91,5% у женщин). Легкая форма генерализованной миастении у мужчин встречается почти в 2 раза реже, чем у женщин (2,6% у мужчин и 5,5% у женщин). Таким образом, имеется соответствие мультифакториальной пороговой модели миастении.

Наследуемость миастении у взрослых. Для оценки вклада генетического компонента в развитие миастении у взрослых определен коэффициент наследуемости. Применялось три метода оценки этого показателя: Фальконера, Эдвардса и Менделля – Элстона – Райха.

При использовании метода Фальконера для родственников первой степени родства коэффициент наследуемости (h^2) равен:

$$h^2 = 2 \times b,$$

где b – регрессия родственников пробанда, определяемая по формуле:

$$b = \frac{x_g - x_r}{a} = 0,35227,$$

где x_g – величина расстояния от средней подверженности в популяции (G) до порога;

x_r – величина расстояния от средней подверженности родственников пробандов (R) до порога;

a – коэффициент, вычисляемый по формуле:

$$a = \frac{z}{q},$$

где z – высота ординаты кривой нормального распределения у порога соответственно частоте (q).

Величины x_g , x_r и a находят по специальным таблицам D. Falconer, 1965 (см. *Приложение*).

При использовании метода Фальконера для родственников первой степени родства коэффициент наследуемости при миастении равен: $h^2 = 70,45\%$.

По методу Эдвардса коэффициент наследуемости вычисляется по формуле:

$$h^2 = 2 \times r_p,$$

где r_p (фенотипическая корреляция) равно:

$$r_p = \frac{0,57 \times l g k}{-l g p - 0,44 \times l g k 0,26},$$

где k – коэффициент Пенроза:

$$k = \frac{q}{p},$$

где p – частота заболеваемости в популяции;

q – частота заболеваемости у родственников пробандов первой степени родства, определяемая по формуле:

$$q = \sqrt{p}.$$

По методу Эдвардса коэффициент наследуемости при миастении равен:

$$h^2 = 85,14594\%.$$

Наиболее точным методом оценки коэффициента наследуемости считается метод Менделля – Элстона – Райха. Коэффициент регрессии определяется по формуле:

$$r_p = \frac{x_g \times x_r \times \sqrt{1 - (x_g^2 - x_r^2) \left(1 - \frac{x_g}{a_g}\right)}}{a_g + x_r^2 (a_g - x_g)}.$$

Наследуемость для родственников первой степени родства определяется по формуле:

$$h^2 = 2 \times r_p.$$

При миастении у взрослых коэффициент наследуемости равен 79,28%. При использовании различных методов оценки он составляет от 70,5 до 5,2%, что свидетельствует о существенном вкладе генетической детер-

минации в развитие заболевания. Экзогенные факторы также оказывают влияние на заболеваемость миастенией.

Близнецовые исследования миастении. Для оценки наследуемости у близнецов использовали коэффициент Хольцингера (H):

$$H = \frac{K_{PM3} - K_{PD3}}{1 - K_{PD3}},$$

где K_p – парная конкордантность для дизиготных (ДЗ) и монозиготных (МЗ) близнецов. Конкордантность (K) определяется по формуле:

$$K = \frac{C}{C + D},$$

где C – число конкордантных (сходных по признаку) пар близнецов;
 D – число дискордантных пар.

Пенетрантность (проявляемость гена) через пробандовую конкордантность близнецов (Π) вычисляется по формуле:

$$\Pi = \frac{2k}{1+k},$$

где коэффициент k определяется как отношение числа конкордантных пар к общему числу пар близнецов:

$$k = \frac{C}{C + D},$$

где C – число конкордантных, D – число дискордантных монозиготных пар.

Нами выявлены 22 близнецовые пары, в которых один или оба близнеца болели миастенией (табл. 1). Из них четыре пары, в которых один из близнецов умер в возрасте до 1 года, в анализ включены не были.

Из оставшихся 18 пар в шести парах близнецы были разного пола (они были отнесены к группе дизиготных близнецов), в 12 – одного. Уточнение зиготности однополых близнецов выполнялось с помощью следующих методов:

- опроса самих близнецов, их родственников и близких для определения сходства;
- сравнения по внешним морфологическим признакам для выявления полисимптомного сходства (пигментация волос, кожи, форма губ, носа и т.д.);
- исследования антигенов эритроцитов крови системы АВ0;

Таблица 1

Характеристика близнецовых пар с миастенией

№	Пол		Зиготность близнецов	Конкордантность по миастении
	Пробанд	Сибс		
1	Ж	Ж	МЗ	Есть
2	Ж	Ж	МЗ	Есть
3	Ж	Ж	МЗ	Нет
4	Ж	Ж	МЗ	Нет
5	Ж	Ж	МЗ	Есть
6	Ж	Ж	МЗ	Есть
7	Ж	Ж	МЗ	Нет
8	М	М	МЗ	Нет
9	М	М	МЗ	Нет
10	Ж	М	ДЗ	Нет
11	Ж	М	ДЗ	Нет
12	Ж	М	ДЗ	Нет
13	Ж	М	ДЗ	Нет
14	Ж	М	ДЗ	Нет
15	Ж	Ж	ДЗ	Нет
16	М	Ж	ДЗ	Нет
17	М	М	ДЗ	Нет
18	Ж	Ж	ДЗ	Нет

– исследования антигенов гистосовместимости (human leucocyte antigens – HLA);

– дерматоглифики – изучения кожного рисунка ладонной поверхности кистей (окончание главных ладонных линий, осевые ладонные трирадиусы, пальцевой и ладонный кожный рисунок, наличие поперечной ладонной складки).

Диагноз «миастения» устанавливали на основании жалоб на слабость, утомляемость, нарушение нервно-мышечной проводимости, а также при увеличении мышечной силы после введения антихолинэстеразных препаратов. Для оценки мышечной силы в кистях с помощью динамометрии

получали соответствующие количественные показатели; в других мышцах использовали балльную оценку: «5 баллов» – отсутствие мышечной слабости, «0» – невозможность активных движений.

В нашей выборке было одинаковое число монозиготных и дизиготных близнецовых пар – по девять в каждой группе. Если учесть число упоминавшихся выше пар, в которых один из близнецов умер в возрасте до 1 года, и их половой состав, то соотношение моно- и дизиготных близнецов становится равным 0,4:0,6. Такое соотношение соответствует данным литературы, свидетельствуя о репрезентативности выборки.

Парная конкордантность составила 44%. Все дизиготные близнецы были дискордантными по миастении. Коэффициент наследуемости составил 44,4%, то есть был равен величине парной конкордантности у монозиготных близнецов. Пенетрантность патологического гена составила 61,5%.

Определение рекуррентного риска миастении. На основании данных о распространенности миастении у взрослых в Московской области, коэффициента наследуемости с использованием компьютерной программы RISKMF, разработанной С. Smith (Эдинбург), нами составлена таблица рекуррентного (повторного) риска поражения миастенией взрослых в зависимости от соотношения числа пораженных и здоровых родителей и сибсов индивида, для которого оценивается риск.

В табл. 2 представлено 27 вариантов сочетаний пораженных родителей и сибсов. Как видно из таблицы, риск заболеть миастенией взрослых для индивида, имеющего двух пораженных родителей и двух пораженных сибсов, составляет 28,7%; при одном пораженном родителе и двух пораженных сибсах – 9,7%; при здоровых родителях, одном пораженном и одном здоровом сибсе – 0,8%. С использованием компьютерной программы RISKMF возможно определение рекуррентного риска заболевания при любом варианте родословной.

Таким образом, данные семейного анализа имеют прогностическое значение. Чем чаще наблюдаются случаи заболевания миастенией у родителей и сибсов. Чем больше пораженных родственников, тем выше риск обследуемого иметь миастению.

HLA и миастения. Для изучения генетической детерминации заболевания нами исследована ассоциация HLA-антигенов с миастенией. В России при генерализованной форме миастении, как и в гетерогенной группе, отмечается ассоциация заболевания с HLA-A1, -B8 и -DR3, а также -DR5 и -DQ2. При использовании метода ДНК-диагностики выявлена повышенная частота гена HLA-DRB1×0701, который соответствует HLA-DR7, определяемому серологическим методом. Статистически значимым оказалось увеличение показателя неравновесного сцепления HLA-DRB1×0701-DQA1×0201-DQB1×0201.

Таблица 2

**Рекуррентный риск иметь миастений взрослых
для обследуемого индивида, %**

Статус родителей	Пораженные sibсы	Здоровые sibсы		
		0	1	2
Оба здоровы	0	0,0	0,0	0,0
	1	0,9	0,8	0,8
	2	4,5	4,3	4,1
Один болен	0	0,8	0,7	0,7
	1	4,5	4,2	4,0
	2	9,7	9,1	8,6
Оба больны	0	15,2	13,4	11,7
	1	25,2	24,1	22,9
	2	28,7	27,6	26,6

Врожденные миастенические синдромы. Наряду с миастенией, имеющей аутоиммунную природу, существует группа заболеваний, клинически идентичная ей, но не обусловленная иммунологическими нарушениями. Это так называемые врожденные миастенические синдромы (ВМС) – генетическая патология, при которой нарушается нервно-мышечная передача на синаптическом, пресинаптическом и постсинаптическом уровнях. ВМС представляют собой фенокопии аутоиммунной миастении. ВМС являются моногенными заболеваниями, то есть развитие болезни обусловлено мутацией одного гена. Для проявления заболевания не требуется влияния средовых факторов. Генетический риск в таких случаях обусловлен типом наследования синдрома – аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным.

РАХ имеет пять субъединиц: α , β , γ (фетальная), ϵ (вместо γ после рождения), δ . Каждая субъединица содержит большой внеклеточный домен, четыре трансмембранные последовательности (M1-M4) и цитоплазматическую петлю. ВМС могут быть обусловлены мутацией генов как РАХ (табл. 3), так и ацетилхолинэстеразы (АХЭ), ColQ (коллаген хвостовой части АХЭ), 3p25, ацетилхолинтрансферазы (АХТ, 10q11.2) и др., в результате чего нарушается структура и функция нервно-мышечного окончания. При ВМС выявлены мутации во всех субъединицах, кроме γ .

Таблица 3

Локализация генов, кодирующих PAX

№	Субъединица	Хромосома
1	α	2q24-q32
2	β	17p12-p11
3	γ	2q32-qter
4	δ	2q33-qter
5	ε	17

В 1995 г. на рабочем совещании Европейского нервно-мышечного центра была принята следующая классификация ВМС.

Тип I – аутосомно-рецессивный. Для него характерны: семейная ранняя детская миастения, конечностно-поясная миастения, дефицит АХЭ, дефицит ацетилхолинового рецептора (АХР).

Тип II – аутосомно-доминантный. Встречается только одно заболевание: синдром медленного канала.

Тип III – спорадические случаи без семейного анамнеза (кроме аутоиммунной миастении).

В 1999 г. на рабочем совещании Европейского нервно-мышечного центра была принята новая классификация ВМС.

1. Пресинаптический дефект:
 - дефект ресинтеза упаковки ацетилхолина (ВМС с эпизодами апноэ);
 - недостаточное (малое) количество синаптических везикул;
 - Ламберта – Итона-подобный синдром.
2. Синаптический дефект: дефицит АХЭ концевой пластины.
3. Постсинаптический дефект:
 - первичная кинетическая аномалия с дефицитом или без дефицита PAX;
 - первичный дефицит PAX с минимальной кинетической аномалией или при ее отсутствии;
 - миастенический синдром с дефицитом плектина.
4. Неидентифицированные дефекты.

Для ВМС характерны следующие показатели.

1. Начало: раннее – в младенческом возрасте и раннем детстве; позднее – при синдроме медленного канала и при конечностно-поясной форме ВМС.

2. Слабость глазных, бульбарных, дыхательных мышц, разгибателей кисти, пальцев у больных с дефицитом АХЭ и синдромом медленного канала; легкие глазные нарушения при дефиците АХЭ, синдроме медленного канала; замедление реакции зрачков на свет при дефиците АХЭ; генерализованная слабость.

3. Утомляемость: флуктуация симптомов, особенно при миастении с апноэ.

4. Эпизоды апноэ в детстве при миастении с эпизодами апноэ, синдроме быстрого канала.

5. Артрогрипоз при быстrokанальных ВМС.

6. Медленное прогрессирование.

7. Антитела к АХР: нет.

8. Прозериновый тест: часто положительный, отрицательный при дефиците АХЭ.

9. Электромиография:

а) декремент М-ответа при стимуляции 2 Гц. При ВМС с эпизодами апноэ, когда отсутствуют симптомы болезни, декремента нет;

б) повторный сложный мышечный потенциал при стимуляции единичного мышечного волокна у больных с дефицитом АХЭ, синдромом медленного канала и при миастении с передозировкой антихолинэстеразных препаратов;

в) декремент не корригируется антихолинэстеразными препаратами при дефиците АХЭ.

10. Морфология. Нервно-мышечное соединение: отсутствует иммуноглобулин G или комплемент на нервно-мышечном окончании; небольшая площадь концевой пластины (при дефиците АХЭ, синдроме медленного канала); отсутствует окрашенная АХЭ (при дефиците АХЭ).

11. Мышцы: преобладают волокна 1-го типа; волокна 2-го типа атрофичны.

Лечение миастении. Для лечения ВМС используются антихолинэстеразные препараты. При дефиците АХЭ они неэффективны. 3,4-диаминопиридин и хинидин наиболее эффективны при синдроме медленного канала.

В настоящее время генетически идентифицированы дефекты, включающие мутации гена, кодирующего ColQ, – синаптический дефект; гена, кодирующего АХТ, – пресинаптический дефект; мутации генов субъединиц PAX – постсинаптический дефект. Большинство мутаций, лежащих в основе ВМС, касаются гена, кодирующего ϵ -субъединицу PAX. Некоторые миссенс-мутации гена PAX- ϵ ведут к кинетическим аномалиям канала при так называемом ВМС медленного канала. Это заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

Приложение

Таблица значений x и a для уровней q от 0,01 до 50%
(D. Falconer, 1955)

$q, \%$	x	a	$q, \%$	x	a	$q, \%$	x	a
-	-	-	0,40	2,652	2,962	0,80	2,409	2,740
0,01	3,719	3,960	0,41	2,644	2,954	0,81	2,404	2,736
0,02	3,540	3,790	0,42	2,636	2,947	0,82	2,400	2,732
0,03	3,432	3,687	0,43	2,628	2,939	0,83	2,395	2,728
0,04	3,353	3,613	0,44	2,620	2,932	0,84	2,391	2,724
0,05	3,291	3,554	0,45	2,612	2,925	0,85	2,387	2,720
0,06	3,239	3,507	0,46	2,605	2,918	0,86	2,382	2,716
0,07	3,195	3,464	0,47	2,597	2,911	0,87	2,378	2,712
0,08	3,156	3,429	0,48	2,590	2,905	0,88	2,374	2,708
0,09	3,121	3,397	0,49	2,583	2,898	0,89	2,370	2,704
0,10	3,090	3,367	0,50	2,576	2,892	0,90	2,366	2,701
0,11	3,062	3,341	0,51	2,569	2,886	0,91	2,361	2,697
0,12	3,036	3,317	0,52	2,562	2,880	0,92	2,357	2,693
0,13	3,012	3,294	0,53	2,556	2,873	0,93	2,353	2,690
0,14	2,989	3,273	0,54	2,549	2,868	0,94	2,349	2,686
0,15	2,963	3,253	0,55	2,543	2,862	0,95	2,346	2,683
0,16	2,948	3,234	0,56	2,536	2,856	0,96	2,342	2,679
0,17	2,929	3,217	0,57	2,530	2,850	0,97	2,338	2,676
0,18	2,911	3,201	0,58	2,524	2,845	0,98	2,334	2,672
0,19	2,894	3,185	0,59	2,518	2,839	0,99	2,330	2,669
0,20	2,878	3,170	0,60	2,512	2,834	1,00	2,326	2,665
0,21	2,863	3,156	0,61	2,506	2,829	1,01	2,323	2,662
0,22	2,848	3,142	0,62	2,501	2,823	1,02	2,319	2,658
0,23	2,834	3,129	0,63	2,495	2,818	1,03	2,315	2,655
0,24	2,820	3,117	0,64	2,489	2,813	1,04	2,312	2,652
0,25	2,807	3,104	0,65	2,484	2,808	1,05	2,308	2,649
0,26	2,794	3,093	0,66	2,478	2,803	1,06	2,304	2,645
0,27	2,782	3,081	0,67	2,473	2,798	1,07	2,301	2,642
0,28	2,770	3,070	0,68	2,468	2,793	1,08	2,297	2,639
0,29	2,759	3,060	0,69	2,462	2,789	1,09	2,294	2,636
0,30	2,748	3,050	0,70	2,457	2,784	1,10	2,290	2,633
0,31	2,737	3,040	0,71	2,452	2,779	1,11	2,287	2,630
0,32	2,727	3,030	0,72	2,447	2,775	1,12	2,283	2,627
0,33	2,716	3,021	0,73	2,442	2,770	1,13	2,280	2,624
0,34	2,706	3,012	0,74	2,437	2,766	1,14	2,277	2,621
0,35	2,697	3,003	0,75	2,432	2,761	1,15	2,273	2,618
0,36	2,687	2,994	0,76	2,428	2,757	1,16	2,270	2,615

q, %	x	a	q, %	x	a	q, %	x	a
0,37	2,678	2,986	0,77	2,423	2,753	1,17	2,267	2,612
0,38	2,669	2,978	0,78	2,418	2,748	1,18	2,264	2,609
0,39	2,661	2,969	0,79	2,414	2,744	1,19	2,260	2,606
1,20	2,257	2,603	1,65	2,132	2,491	3,0	1,881	2,268
1,21	2,254	2,600	1,66	2,130	2,489	3,1	1,866	2,255
1,22	2,251	2,597	1,67	2,127	2,486	3,2	1,852	2,243
1,23	2,248	2,594	1,68	2,125	2,484	3,3	1,838	2,231
1,24	2,244	2,591	1,69	2,122	2,482	3,4	1,825	2,219
1,25	2,241	2,589	1,70	2,120	2,480	3,5	1,812	2,208
1,26	2,238	2,586	1,71	2,118	2,478	3,6	1,799	2,197
1,27	2,235	2,583	1,72	2,115	2,476	3,7	1,787	2,186
1,28	2,232	2,580	1,73	2,113	2,474	3,8	1,774	2,175
1,29	2,229	2,578	1,74	2,111	2,472	3,9	1,762	2,165
1,30	2,226	2,575	1,75	2,108	2,470	4,0	1,751	2,154
1,31	2,223	2,572	1,76	2,106	2,467	4,1	1,739	2,144
1,32	2,220	2,570	1,77	2,104	2,465	4,2	1,728	2,135
1,33	2,217	2,567	1,78	2,101	2,463	4,3	1,717	2,125
1,34	2,214	2,564	1,79	2,099	2,461	4,4	1,706	2,116
1,35	2,211	2,562	1,80	2,097	2,459	4,5	1,695	2,106
1,36	2,209	2,559	1,81	2,095	2,457	4,6	1,685	2,097
1,37	2,206	2,557	1,82	2,092	2,455	4,7	1,675	2,088
1,38	2,203	2,554	1,83	2,090	2,453	4,8	1,665	2,080
1,39	2,200	2,552	1,84	2,088	2,451	4,9	1,655	2,071
1,40	2,197	2,549	1,85	2,086	2,449	5,0	1,645	2,063
1,41	2,194	2,547	1,86	2,084	2,447	5,1	1,635	2,054
1,42	2,192	2,544	1,87	2,081	2,445	5,2	1,626	2,046
1,43	2,189	2,542	1,88	2,079	2,444	5,3	1,616	2,038
1,44	2,186	2,539	1,89	2,077	2,442	5,4	1,607	2,030
1,45	2,183	2,537	1,90	2,075	2,440	5,5	1,598	2,023
1,46	2,181	2,534	1,91	2,073	2,438	5,6	1,589	2,015
1,47	2,178	2,532	1,92	2,071	2,436	5,7	1,580	2,007
1,48	2,175	2,529	1,93	2,068	2,434	5,8	1,572	2,000
1,49	2,173	2,527	1,94	2,066	2,432	5,9	1,563	1,993
1,50	2,170	2,525	1,95	2,064	2,430	6,0	1,555	1,985
1,51	2,167	2,522	1,96	2,062	2,428	6,1	1,546	1,978
1,52	2,165	2,520	1,97	2,060	2,426	6,2	1,538	1,971
1,53	2,162	2,518	1,98	2,058	2,425	6,3	1,530	1,964
1,54	2,160	2,515	1,99	2,056	2,423	6,4	1,522	1,957
1,55	2,157	2,513	2,00	2,054	2,421	6,5	1,514	1,951
1,56	2,155	2,511	2,1	2,034	2,403	6,6	1,506	1,944
1,57	2,152	2,508	2,2	2,014	2,386	6,7	1,499	1,937
1,58	2,149	2,506	2,3	1,995	2,369	6,8	1,491	1,931
1,59	2,147	2,504	2,4	1,977	2,353	6,9	1,483	1,924

q, %	x	a	q, %	x	a	q, %	x	a
1,60	2,144	2,502	2,5	1,960	2,338	7,0	1,476	1,918
1,61	2,142	2,499	2,6	1,943	2,323	7,1	1,468	1,912
1,62	2,139	2,497	2,7	1,927	2,309	7,2	1,461	1,906
1,63	2,137	2,495	2,8	1,911	2,295	7,3	1,454	1,899
1,64	2,135	2,493	2,9	1,896	2,281	7,4	1,447	1,893
7,5	1,440	1,887	12,0	1,175	1,667	16,5	0,974	1,504
7,6	1,433	1,881	12,1	1,170	1,663	16,6	0,970	1,501
7,7	1,426	1,876	12,2	1,165	1,659	16,7	0,966	1,498
7,8	1,419	1,870	12,3	1,160	1,655	16,8	0,962	1,495
7,9	1,412	1,864	12,4	1,155	1,651	16,9	0,958	1,492
8,0	1,405	1,858	12,5	1,150	1,647	17,0	0,954	1,489
8,1	1,398	1,853	12,6	1,146	1,643	17,1	0,950	1,485
8,2	1,392	1,847	12,7	1,141	1,639	17,2	0,946	1,482
8,3	1,385	1,842	12,8	1,136	1,635	17,3	0,942	1,479
8,4	1,379	1,836	12,9	1,131	1,631	17,4	0,938	1,476
8,5	1,372	1,831	13,0	1,126	1,627	17,5	0,935	1,473
8,6	1,366	1,825	13,1	1,122	1,623	17,6	0,931	1,470
8,7	1,359	1,820	13,2	1,117	1,620	17,7	0,927	1,467
8,8	1,353	1,815	13,3	1,112	1,616	17,8	0,923	1,464
8,9	1,347	1,810	13,4	1,108	1,612	17,9	0,919	1,461
9,0	1,341	1,804	13,5	1,103	1,608	18,0	0,915	1,458
9,1	1,335	1,799	13,6	1,098	1,605	18,1	0,912	1,455
9,2	1,329	1,794	13,7	1,094	1,601	18,2	0,908	1,452
9,3	1,323	1,789	13,8	1,089	1,597	18,3	0,904	1,449
9,4	1,317	1,784	13,9	1,085	1,593	18,4	0,900	1,446
9,5	1,311	1,779	14,0	1,080	1,590	18,5	0,896	1,443
9,6	1,305	1,774	14,1	1,076	1,586	18,6	0,893	1,440
9,7	1,299	1,769	14,2	1,071	1,583	18,7	0,889	1,437
9,8	1,293	1,765	14,3	1,067	1,579	18,8	0,885	1,434
9,9	1,287	1,760	14,4	1,063	1,575	18,9	0,882	1,431
10,0	1,282	1,755	14,5	1,058	1,572	19,0	0,878	1,428
10,1	1,276	1,750	14,6	1,054	1,568	19,1	0,874	1,425
10,2	1,270	1,746	14,7	1,049	1,565	19,2	0,871	1,422
10,3	1,265	1,741	14,8	1,045	1,561	19,3	0,867	1,420
10,4	1,259	1,736	14,9	1,041	1,558	19,4	0,863	1,417
10,5	1,254	1,732	15,0	1,036	1,554	19,5	0,860	1,414
10,6	1,248	1,727	15,1	1,032	1,551	19,6	0,856	1,411
10,7	1,243	1,723	15,2	1,028	1,548	19,7	0,852	1,408
10,8	1,237	1,718	15,3	1,024	1,544	19,8	0,849	1,405
10,9	1,232	1,714	15,4	1,019	1,541	19,9	0,845	1,403
11,0	1,227	1,709	15,5	1,015	1,537	20,0	0,842	1,400
11,1	1,221	1,705	15,6	1,011	1,534	20,1	0,838	1,397
11,2	1,216	1,701	15,7	1,007	1,531	20,2	0,834	1,394

q, %	x	a	q, %	x	a	q, %	x	a
11,3	1,211	1,696	15,8	1,003	1,527	20,3	0,831	1,391
11,4	1,206	1,692	15,9	0,999	1,524	20,4	0,827	1,389
11,5	1,200	1,688	16,0	0,994	1,521	20,5	0,824	1,386
11,6	1,195	1,684	16,1	0,990	1,517	20,6	0,820	1,383
11,7	1,190	1,679	16,2	0,986	1,514	20,7	0,817	1,381
11,8	1,185	1,675	16,3	0,982	1,511	20,8	0,813	1,378
11,9	1,180	1,671	16,4	0,978	1,508	20,9	0,810	1,375
21,0	0,806	1,372	31,0	0,496	1,138	41,0	0,228	0,948
22,0	0,772	1,346	32,0	0,468	1,118	42,0	0,202	0,931
23,0	0,739	1,320	33,0	0,440	1,097	43,0	0,176	0,913
24,0	0,706	1,295	34,0	0,412	1,078	44,0	0,151	0,896
25,0	0,674	1,271	35,0	0,385	1,058	45,0	0,126	0,880
26,0	0,643	1,248	36,0	0,358	1,039	46,0	0,100	0,863
27,0	0,613	1,225	37,0	0,332	1,020	47,0	0,075	0,846
28,0	0,583	1,202	38,0	0,305	1,002	48,0	0,050	0,830
29,0	0,553	1,180	39,0	0,279	0,984	49,0	0,025	0,814
30,0	0,524	1,159	40,0	0,253	0,966	50,0	0,000	0,798

Примечание: q – частота заболевания; x – нормальное отклонение (при односторонней оценке кривой нормального распределения), пропорциональное q; a – среднее отклонение подверженности пробандов к заболеванию от популяционной средней подверженности.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бочков Н.П., Захаров А.Ф., Иванов В.И.* Медицинская генетика. М. : Медицина, 1984. 366 с.
2. *Бураковский Г.Г.* Клинико-дерматоглифический анализ семей,отягощенных болезнью Дауна: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1974.
3. *Гладкова Т.Д.* Кожные узоры кисти и стопы обезьян и человека. М. : Наука, 1966. 151 с.
4. *Гладкова Т.Д.* Четырехпальцевая линия у некоторых народов СССР // *Вопр. антропол.* 1968. Вып. 28. С. 92-105.
5. *Неретин В.Я., Агафонов Б.В., Сидорова О.П., Кильдюшевский А.В.* Причины и лечение миастении. М. : Медицина, 2009. 199 с.
6. *Шабалин В.Н., Серова Л.Д., Цуман В.Г.* и др. Математические методы в изучении генетики мультифакториальных заболеваний: Учебное пособие. М., 1994. 70 с.

ТЕСТОВЫЕ ВОПРОСЫ

1. Миастения – это:
 - а) наследственная болезнь
 - б) инфекционная болезнь
 - в) заболевание с наследственной предрасположенностью
2. Сколько поколений надо отмечать в родословной?
 - а) три
 - б) два
 - в) одно
3. Влияет ли число родственников, больных миастенией, на риск возникновения у консультируемого этого заболевания?
 - а) да, влияет: чем больше число больных, тем выше риск
 - б) да, влияет: чем больше число больных, тем ниже риск
 - в) нет, не влияет
4. Какова конкордантность монозиготных близнецов при миастении?
 - а) 44,4%
 - б) 10%
 - в) 100%

5. Какой риск заболеть миастенией имеет пациент, если у него родители здоровы, один сиблинг (брат или сестра) болен и один сиблинг здоров?

- а) 0,8%
- б) 50%
- в) 100%

6. Какой риск заболеть миастенией имеет пациент, если у него болен один из родителей и один сиблинг, а другой сиблинг здоров?

- а) 4,2%
- б) 0%
- в) 50%

7. Какие HLA-антигены ассоциируют с миастенией в России?

- а) A1, B8, DR3
- б) B7
- в) DR4

8. Врожденные миастенические синдромы – это заболевания:

- а) моногенные
- б) мультифакториальные
- в) инфекционные

9. Какой тип наследования наблюдается при врожденном миастеническом синдроме медленного канала?

- а) аутосомно-рецессивный
- б) аутосомно-доминантный
- в) X-сцепленный

10. Какой тип наследования наблюдается при врожденном миастеническом синдроме с дефицитом ацетилхолинэстеразы?

- а) аутосомно-рецессивный
- б) аутосомно-доминантный
- в) X-сцепленный

ОТВЕТЫ

1 – в; 2 – а; 3 – а; 4 – а; 5 – а; 6 – а; 7 – а; 8 – а; 9 – б; 10 – а.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
Московской области
Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М.Ф. Владимирского
(129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2)

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ПРИ МИАСТЕНИИ

Учебное пособие

Редактор: Л.И. Шахриманьян
Оригинал-макет: М.Ю. Грибкова

ISBN 978-5-98511-237-5



9 785985 112375

Подписано в печать 02.09.2014 г. Тираж 200 экз. Заказ №32/13
Отпечатано в ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»