

Victoria Sacara¹, Al. Levițchi², St. Groppa¹, Maria Duca², V. Moșin¹
**SPECTRUL NOZOLOGIC AL BOLILOR EREDITARE ALE SISTEMULUI NERVOS ȘI
PARTICULARITĂȚILE RĂSPÂNDIRII PATOLOGILOR NEURO-MUSCULARE ÎN REPUBLICA MOLDOVA**

¹ - Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală
(director- prof. universitar, dr.hab.med. V. Moșin)

² - Universitatea Academiei de Științe a Moldovei
(rector - prof. universitar, membru-corespondent AȘM, M.Duca)

SUMMARY

**NOSOLOGIC SPECTRUM OF HEREDITARY DISEASES OF THE NERVOUS SYSTEM AND PARTICULARS
OF NEUROMUSCULAR PATHOLOGIES PREVALENCE IN REPUBLIC OF MOLDOVA**

Keywords: nosologic spectrum, prevalence, frequency, hereditary, neuromuscular,

Background In hereditary diseases a special place occupy the nervous system pathology, which suffers in different degrees in most genetic diseases -chromosomal, metabolically and many genetic syndromes. One of the features of hereditary diseases is the unevenness of their distribution in different populations. Based on the mechanism data of this phenomenon we can plan prevention activities.

Material and methods. The work have been done on the based of the scientific department of National Centre of reproductive health and Medical Genetics (CNSRGM) according to the referral. We used about 1101 families with 1421 affected and 20 kinds of hereditary diseases. Data collection began since 1991 and was conducted on a continual basis. The main source of data on the prevalence and frequency of hereditary diseases of the nervous system register of hereditary diseases, which is carried out in 1991 with CNSRGM

Results: Created Register NZNS where recorded data on all diagnosed cases and families burdened NZNS allows the use of information for the practical needs of medical and genetic counseling.

Based on the results of determining the spectrum is formed list of diseases for the introduction of new methods for molecular diagnostics.

For the first time obtained data on the incidence rate of Duchenne myodystrophy -6.11 per 100 000, spinal amyotrophy, 3.8 per 100,000 and hereditary motosensory neuropathy - 7.2 per 100 000 population of the RM.

Conclusions: In this paper we show for the first time the distribution of common neuromuscular diseases in RM districts. Have been established statistically significant average degree of association of the cases number in the area to the total population in the area (average $\rho = 0,48$).

РЕЗЮМЕ

**НОЗОЛОГИЧЕСКИЙ СПЕКТР НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И ОСОБЕННОСТИ
РАСПРОСТРАНЕННОСТИ НЕРВНО-МЫШЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В РЕСПУБЛИКЕ МОЛДОВА.**

В наследственной патологии особое место занимают поражения нервной системы, которая страдает в той или иной степени при большинстве генетических заболеваний - хромосомных, наследственных обменных, многих генетических синдромах. Одной из особенностей наследственных заболеваний является неравномерность их распределения в различных популяциях. Основываясь на данных о механизме этого явления можно планировать профилактическую деятельность.

Работа выполнена на базе научного отдела Centrul national de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală (CNSRGM) по данным обращаемости. В работе использовалась информация о 1101 семье с 1421 пораженными и 20 видами наследственной патологии. Работа по сбору данных, начиная с 1991 года по 2011 год, велась в постоянном режиме. Основным источником данных о распространенности и частоте наследственных заболеваний нервной системы (НЗНС) послужил регистр наследственной патологии, который ведется в CNSRGM с 1991 г.

Созданный регистр НЗНС, куда занесены данные обо всех диагностированных случаях и семьях, отягощённых НЗНС, позволяет использовать информацию для практических нужд медико-генетического консультирования.

На основании результатов определения спектра НЗНС формируется перечень заболеваний для внедрения новых методов молекулярной диагностики.

Впервые получены данные о частоте распространенности миодистрофии Дюшенна -6,11 на 100 000, спинальной амиотрофии- 3,8 на 100 000 и наследственной мотосенсорной невропатии - 7,2 на 100 000 населения РМ.

В работе показана впервые распределение частых нервно-мышечных заболеваний по районам РМ. Установлена статистически достоверная средняя степень ассоциации количества случаев в районе к общей численности населения в районе (в среднем $\rho=0,48$).

Introducere

Actualmente sunt cunoscute peste 20 mii de forme nosologice a le patologiilor umane, a căror clasificarea căror este problematică. În sistemul de clasificare internațional al Organizației Mondiale a Sănătății bolile genetice nu au fost incluse. Bolile congenitale și ereditare, în corespundere cu metodologia acceptată, sunt inserate fie la categoria „anomalii înăscute” (anomalii congenitale), fie la cele corespunzătoare organelor sau sistemelor corpului uman. Acest fapt determină dificultăți legate de estimarea cotei bolilor ereditare în populație.

În patologia ereditară un loc deosebit îl ocupă dereglările sistemului nervos, care este afectat într-o anumită măsură în cazul majorității patologiilor genetice – cromozomiale, ereditare metabolice, altor sindroame genetice. În caz de patologii cu afectarea unei grupe de sisteme de organe, anume manifestările neurologice – retard în dezvoltarea psihomotorie, episoade convulsive epileptiforme, dereglări motorii, afectarea analizatorului vizual, analizatorului auditiv și altele – mai des determină starea gravă, gradul de invalidizare și prognosticul [5]. Multe forme ale retardului dezvoltării neuropsihice sunt determinate de mutații genice, la care sistemul nervos central (SNC) este afectat ca urmare a dereglării metabolismului substanțelor și a celui energetic. Drept exemple clasice sunt fenilcetonuria (FCU), unele boli mitocondriale și peroxisomice.

Anual în lume se nasc peste două milioane de copii cu maladii ereditare. Mai mult de jumătate din ei vor muri în primii ani de viață sau vor deveni invalizi. Ceilalți vor necesita îngrijire medicală și socială permanentă [1].

Una din caracteristicile bolilor ereditare este neuniformitatea distribuției lor în diferite populații. Prin analiza mecanismului distribuției lor devine posibil de a planifica activitatea de profilaxie. Finalitatea majorității studiilor epidemiologice populaționale este elaborarea metodelor profilaxiei bolilor ereditare. Actualmente, există câteva astfel de metode: consultul medical genetic, diagnosticul prenatal, screeningul nou-născuților pentru estimarea frecvenței bolilor metabolice, dispensearizarea (cu consultul medical genetic ulterior), regimul de control al factorilor mutageni din mediul exterior.

În această ordine de idei, **scopul studiului** a fost

elaborarea unui sistem de monitoring al bolilor ereditare cu afectarea sistemului nervos în populația RM. Obiectivele necesare realizării scopului includ:

- Studiarea spectrului patologiilor ereditare cu afectarea sistemului nervos în populația RM;
- Estimarea frecvenței și indicatorilor privind răspândirea celor mai reprezentative forme nosologice.

Materiale și metode. Studiul a fost efectuat în cadrul secției științifice a Centrului Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală (CNSRGM). În analiză au fost utilizate date de la 1101 familii cu 1421 de pacienți / afectați și 20 de forme ale patologiilor ereditare. Colectarea datelor, inițiată în anul 1991, s-a realizat continuu. Sursa de bază a indicatorilor răspândirii și frecvenței bolilor ereditare cu afectarea sistemului nervos a constitui-o registrul de evidență a patologiilor ereditare din cadrul CNSRGM, începând cu anul 1991.

Metodele clinice de cercetare aplicate în studiu au fost: neurologică, epidemiologică și genetică. Diagnosticul diferențial s-a bazat pe metodele neurofiziologice, biochimice, molecular-genetice.

Analiza statistică a datelor și construirea graficelor s-a realizat prin aplicarea limbajului și mediului de programare R (www.r-project.org). Graficele privind repartiția numărului de cazuri de patologie și numărul populației din fiecare raion au fost ajustate, deoarece dependența posibilă dintre acești doi parametri nu este una liniară ci logaritmică. Astfel, graficul include forma logaritmă a valorilor pentru liniarizare:

- pe axa OX se afla numărul de locuitori exprimat prin

$$\log(\text{Populație}) = 3 + \log(n_{\text{populație}})$$

unde $n_{\text{populație}}$ este numărul de oameni în populația unității teritoriale.

Fiecare din grafice include modelul dependenței liniare sub forma $Nr_{\text{cazuri}} \sim \log(\text{Populația})$. Pentru a estima asocierea dintre acești parametri a fost utilizată corelația în baza coeficientului Spearman, ρ

$$\rho = \frac{\sum_i (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_i (x_i - \bar{x})^2 (y_i - \bar{y})^2}}$$

Pentru demonstrarea semnificației corelației, s-a calculat și valoarea p .

Datele privitor la populația fiecărui raion reprezintă datele statistice de la Biroul Național de Statistică

(www.statistica.md). Populația raioanelor, cu excepția Transnistriei, este dată pentru anul 2011. Ultimele date ale populației raioanelor din Transnistria înregistrate la BNS sunt din 1997. Denumirile raioanelor au fost prescurtate pentru utilizarea lor în grafic astfel:

<i>AN – Anenii Noi</i>	<i>HC - Hâncești</i>
<i>BL - Bălți</i>	<i>IL- Ialoveni</i>
<i>BR - Briceni</i>	<i>LE - Leova</i>
<i>BS - Basarabeasca</i>	<i>NS - Nisporeni</i>
<i>CA - Căușeni</i>	<i>OC - Ocnîța</i>
<i>CH - Cahul</i>	<i>OR - Orhei</i>
<i>CL - Călărași</i>	<i>RS - Râșcani</i>
<i>CM - Cimișlia</i>	<i>RZ - Rezina</i>
<i>CN- Cantemir</i>	<i>SD- Șoldănești</i>
<i>CR- Criuleni</i>	<i>SO- Soroca</i>
<i>CS - Chișinău</i>	<i>SR - Sângerei</i>
<i>DB - Dubăsari</i>	<i>ST- Strașeni</i>
<i>DD - Dondușeni</i>	<i>SV- Ștefan-Vodă</i>
<i>DR - Drochia</i>	<i>TL - Telenești</i>
<i>ED - Edineț</i>	<i>TR- Taraclia</i>
<i>FL-Fălești</i>	<i>UG – Gagauz YERI</i>
<i>FR- Florești</i>	<i>UN - Ungheni</i>
<i>GL - Glodeni</i>	<i>TN - Transnistria</i>

Din cauza lipsei datelor privind populația raioanelor din Transnistria acestea au fost grupate într-o singură regiune - Transnistria (TN):

<i>BD - Bender</i>
<i>TH - Tiraspol</i>
<i>TN1 - Grigoriopol</i>
<i>TN2 - Slobozia</i>
<i>TN3 - Camenca</i>

RB - Râbnita

Regiunea Gagauz YERI include raioanele:

CT - Comrat

CG - CiadârLunga

VL – Vulcănești

Frecvența bolilor s-a raportat ca numărul de bolnavi la 100000 de oameni.

Rezultatele obținute. Bolile ereditare ale sistemului nervos (BESN) constituie o parte semnificativă (2-5%) din totalul bolilor neurologice în societatea modernă [3]. Acestea reprezintă o cotă majoră în cazul bolilor ereditare monogenice și în structura patologiei neurologice, în special la copii și tineri [4].

Prevalența înaltă a BESN implică multe aspecte medico-sociale, ca urmare a severității și unui nivel ridicat de handicap, o limitare semnificativă a speranței de viață, fertilitatea, și eficacitatea tratamentului este conceput doar pentru bolile individuale. Ca rezultat, o importanță deosebită o capătă profilaxia genetică bazată pe consiliere medico- genetică (CMG).

Răspândirea formelor grave ale retardului dezvoltării neuropsihice în populația Europei reprezintă raportul 1:1000, a formelor medii sau ușoare – de la 2 la 10 %. Formele grave ale retardului mental, sunt determinate preponderent de mutații cromozomiale și malformații congenitale, cota mutațiilor genice fiind mai puțin de 20% în manifestarea gravă a retardului dezvoltării, dar sunt mai ridicate în cazul formelor medii și ușoare [1].

Acest studiu arată că spectrul de BESN în RM cuprinde 19 de forme nosologice, dintre care 15 sunt tradiționale pentru majoritatea populației.

Tabelul 1

Spectrul de BESN în RM

N/o	Formele nosologice	Tipuri de ereditate	Numărul de pacienți	Cota în structura BESN, %
1	Neuropatie motor-sensorială ereditară (NMSE)	AD*, AR**	260	18,3
2	Miodistrofie umar-scapulo-față Landouzy- Dejerine)	AD, AR	21	1,5
3	Ataxie spino-cerebelară (SCA)	AD, AR	34	2,4
4	Paraplegie spastică Strumpel	AD	11	0,8
5	Distrofie miotonică	AD	24	1,7
6	Neurofibromotos	AD	9	0,6
7	Miopatiile congenitale structurale	AD,AR, X-lincat	31	2,2
8	Distonie torsionică	AD	5	0,4
9	Miastenie	sporadic	7	0,5
10	Amiotrofie spinală	AR	137	9,6
11	Miopatia centurilor	AR	157	11,0
12	Maladia Wilson	AR	50	3,5
13	Ataxie Friedreich	AR	16	1,1
14	Fenilcetonurie	AR	87	6,1
15	Miodistrofie Duchenne-Becker	X-lincat	234	16,5
16	Boli metabolice cu dereglarea sistemului nervos		34	2,4
17	Bolile mitocondriale		52	3,7
18	Anomaliile sistemului nervos, patologiiile cromozomiale		213	15,0
19	Leicodistrofiile		39	2,7

*Nota: *AD – autosomal dominant; **AR – autosomal recisiv*

Spectrul de frecvențe nosologice BESN în RM se bazează pe 5 grupări. Două dintre acestea sunt de tipul moștenirii AD în cazul neuropatiei ereditare motor-senzoriale (NEMS), atoxiei spinocerebelare (SCA). Următoarele două sunt reprezentate de tipul moștenirii AR - amiotrofia spinală de tip I-III și miopatiile progresive ale centurilor. Încă o grupă este reprezentată de moștenirea recesivă X-lincată MDP forma Duchenne-Becker. Ponderea acestor boli constituie pentru BESN 57%, iar cota bolilor cu transmitere de tipul AD este 25%. Patru din maladiile menționate sunt cele mai populare grupuri de boli neurologice legate de bolile neuro-musculare și sunt tradițional incluse în structura "quot de bază" BESN mai multor populații investigate.

Pe lângă BESN, au mai fost identificate șase forme rare: mioplegii paroxistice, miotonia Thomsen, miotonia Becker, AP-NMSN, X-aderare. NMSN și amiotrofia spinal-bulbară Kennedy.

Datele populațional epidemiologice demonstrează perspectiva elaborării cercetărilor asupra bolilor, precum Miopatia centurilor, Bolile metabolice cu dereglarea sistemului nervos, Bolile mitocondriale și crearea unui registru de BESN în vederea implementării metodelor noi de diagnostic molecular în RM.

Frecvența bolilor ereditare neuromusculare se află pe primul loc. În literatura autohtonă și de peste hotare sunt descrise variațiile bolilor genetice neuromusculare, care diferă după tipurile de moștenire, de severitatea simptomelor individuale și de severitatea decurgerii. Pentru a determina forma (nivelul de leziune) în cazul bolilor neuromusculare întâlnite în ultimii ani pe scară largă este utilizat studiul electro-miografic, care evaluează starea sistemului neuromuscular la pacienți și la rudele de sânge. Introducerea programelor moderne de analiză statistică, prelucrarea datelor studiate și posibilitatea monitorizării pe termen lung ar permite ridicarea

calității și evidenței diagnosticului bolilor ereditare.

În urma studiului clinic și electromiografic efectuat la 600 pacienți cu boli ereditare neuromusculare, ce locuiesc în R. Moldova, potrivit registrului genetic, patologiilor ereditare neuromusculare revin 58%. Frecvențelor acestor patologii a fost de 2,35:100000 locuitori. Vârsta pacienților a variat de la 3 luni la 65 de ani, mai mult de jumătate au fost sub vârsta de 25 de ani.

Conform nivelului de degenerare a sistemului neuromuscular, cazurile au fost împărțite în distrofie musculară progresivă, atrofie musculară neurogenă (amiotrofia) și neuropatiile ereditare.

Distrofia musculară progresivă s-au înregistrat la 412 pacienți, cu frecvența de 11,5 cazuri la 100000 locuitori. Bolile ereditare neuromusculare din acest grup reprezintă 46% și includ pseudohipertrofia X-lincată, centura membrilor autozomale, glenohumerali-faciali. În subgrupul de miodistrofie X-lincată se întâlnește cel mai des la copii pseudohipertrofia, ce progresa la forma Duchenne / Becker (204 familii - 234 bolnavi) cu frecvența 6,11 la 100000 locuitori. Boala se caracterizează prin progresare continuă cu scăderea activității motorii severe. La toți pacienții s-a depistat o creștere a concentrațiilor de creatinkinază în sânge, lactat dehidrogenază de 6-20 ori, comparativ cu norma. Studiul EMG a indicat nivelul primar de afectare musculară. Forma benignă Becker se deosebește de forma cea severă prin gradul de afectare a aparatului muscular.

Formele *autozomale ale centurilor* sunt cel mai des întâlnite la adolescenții cu autosomie-recesivă a miodistrofiei Erba. Distribuția frecvențelor în RM este 4,4 la 100 000, fiind depistați 157 de pacienți, cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 ani. În majoritatea cazurilor, boala a progresat lent, 5 femei au dat naștere la copii sănătoși. Forma autozomal recesivă de hip-umăr

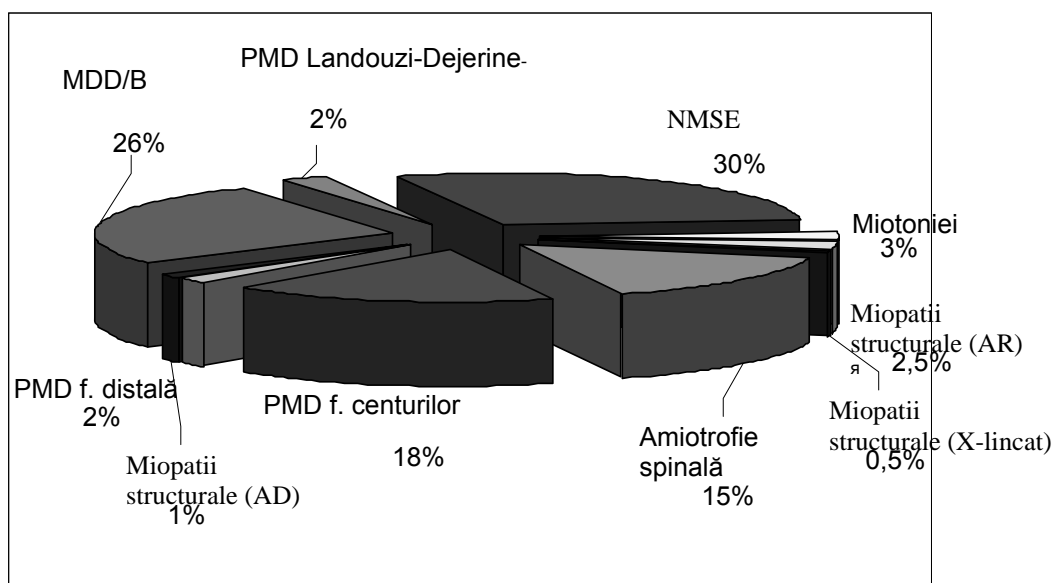


Fig 1. Structura patologiilor neuromusculare in RM

Leiden-Mobius a fost stabilită la 3 pacienți. Boala a progresat rapid și la vârsta de 7-10 ani a dus la imobilitate și dezvoltarea deformărilor. Manifestarea clinică a bolii este similară cu miodistrofia Duchenne. La un pacient cu MDP forma Erba, s-a stabilit un nou tip de mutație (fig.2) ce nu era cunoscut (datele sunt publicate la Conferința Europeană de Genetică Umană)[2].

Forma *umar-scapulo-facială* a fost regăsită la 21 pacienți. Frecvența formei date a fost de 0,58 la 100000. Acest grup este caracterizat prin polimorfism genetic și clinic. Studiarea răspândirii atrofiei la pacienții ce se aflau sub observație timp de câțiva ani a permis depistarea apariției mai multor tipuri. La câteva persoane procesul de atrofiere s-a observat la mușchii faciali, mușchii brațului, umărului, în cazul lor de la bun început în proces se implică mușchii peronieri. În 2 cazuri boala progresează din copilărie, în procesul de atrofiere erau atacați mușchii faciali, mușchii brațelor, progresând rapid asupra mușchilor tipici ai toracelui / trunchiului, bazinului până la membrele inferioare. Boală sporadică sugerează un mod autozomal-recesiv de succesiune sau de mutație primară majorarea cazuri

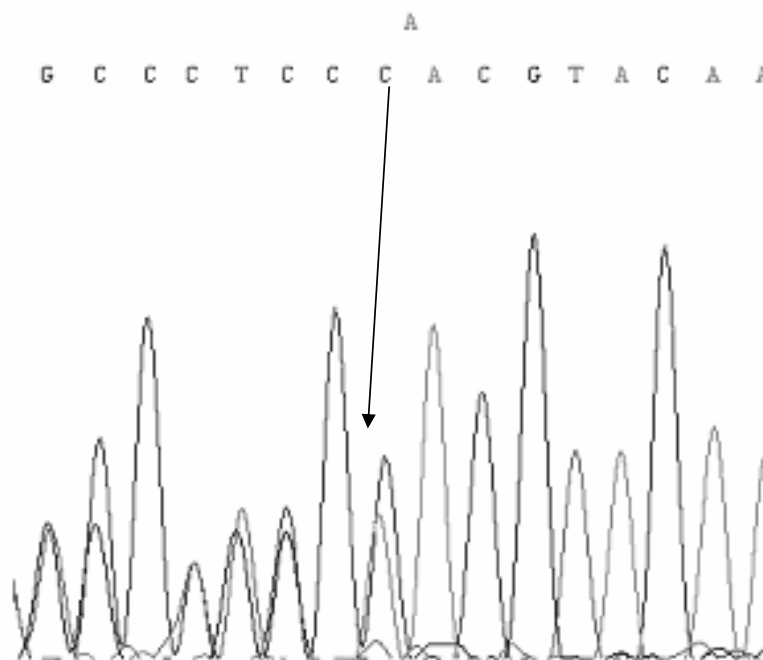
Amiotrofia spinală s-a înregistrat la 137 pacienți din 106 de familii. Răspândirea în populația Moldovei constituie 3,8 cazuri la 100 000 oameni. Frecvența bolilor ereditare neuromusculare a fost de 15%. În 97,1% din observații, putem presupune modul autozomal-recesiv de moștenire, iar în 2,9% modelul autozomal-dominant (s-a confirmat la nivelul molecular). În baza rezultatelor analizelor clinice, toate tipurile de amiotrofie au fost împărțite în patru categorii: amiotrofia la copii foarte mici, amiotrofia Verdnig-Hoffmann, amiotrofia la copii cu vârsta mai mare, la tineri

– amiotrofia Kugelberg-Welander.

La copii și tineri amiotrofia spinării s-a caracterizat prin moștenire autozomală-recesivă. Amiotrofia autozomală recesivă Verdnig-Hoffmann s-a observat la 110 pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 luni și 5 ani. La toți copiii boala s-a depistat în primul an de viață. Afecțiunea a progresat destul de rapid, încât nici unul dintre copii nu a început să meargă fără susținere. Cei mai mulți pacienți au decedat în primii ani de viață. Evidențierea amiotrofiei spinale ca autozomal-recesivă a observat la 17 dintre copiii aflați în evidență. Boala a început la 2-3 ani, apoi cu vârsta s-a dezvoltat mai încet. Pacienții au pierdut capacitatea de deplasare individuală la vârsta de 10 ani. Amiotrofia spinală autozomal-recesivă Kugelberg Welander s-a înregistrat la 7 copii juniori. Boala s-a manifestat la 4-8 ani și progresează destul de lent, evoluția clinică a bolii fiind similară cu miodistrofia Erba.

Neuropatiile motosenzoriale ereditare s-au observat la 260 pacienți din 140 familii, distribuția în Moldova fiind de 7,2 la 100000 locuitor. Printre bolile ereditare neuromusculare, ponderea lor a constituit 30%. După caracteristicile clinice, electrofiziologice și genetice s-au identificat 5 forme clinice ale neuropatiei ereditare: autozomal-dominantă CMT de tip I, autozomal-dominantă și autosomal-recesivă CMT de tip II și tip III (maladia Degerina-Sotta) și forma X-lincată.

Caracteristica tipurilor și formelor BESN identificate a permis să analizăm și distribuția patologiilor neuromusculare frecvente în diferite raioane ale republicii în ultimii 20 ani. Estimarea numărului de cazuri de DMD, SMA și CMT demonstrează cea mai mare incidență pentru municipiul Chișinău – 28, 28 și 51, respectiv.



**c.550delA
(4 exon)**

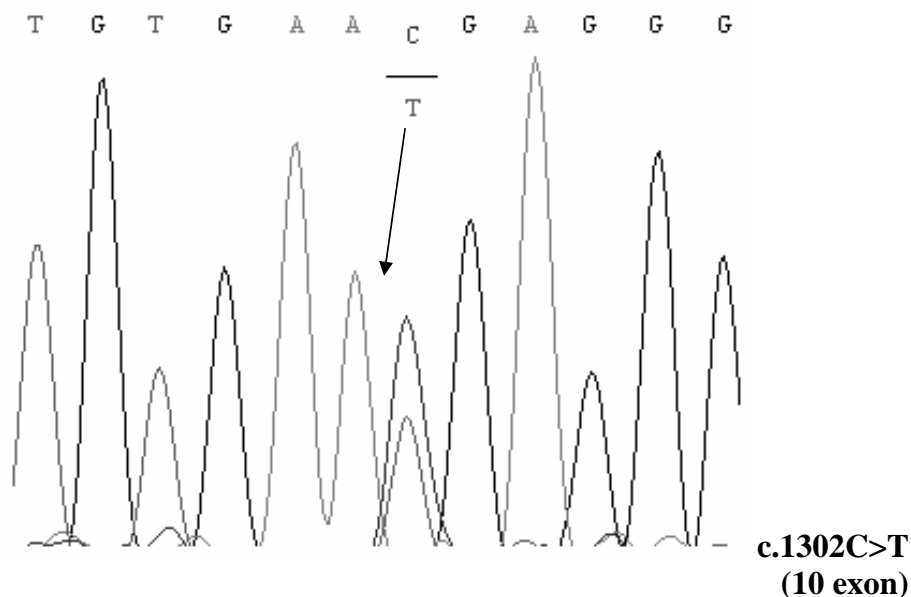


Fig 2. Detectarea mutație prin metoda secvențierea direct.

Pentru perioada evaluată nu au fost depistate cazuri (lipsă datele în registru) de DMD, SMA sau CMT în raionul Basarabeasca, Vulcănești, Drochia.

Regiunea Transnistria se caracterizează printr-un număr semnificativ înalt al cazurilor de MDD și CMT, comparativ cu celelalte raioane, exceptând municipiul Chișinău.

Numărul maximal de cazuri de DMD a fost stabilit în raionul Hâncești – 12 cazuri, câte 7-9 cazuri în rr.Călărași; Anenii Noi; Cimișlia; Criuleni; Ungheni; Tighina, câte 5-6 cazuri au fost depistate în mun Bălți, r. Leovo; Strășeni, Orhei; Râșcani; UTA Gagauzia. Luând în considerare transmiterea lincată cu X, consultul femeilor în localitățile respective trebuie să fie realizat cu colectarea sistematică a informațiilor în aspectul genealogic și, după necesitate, efectuarea diagnostică-

rii indirecte pe ADN a prezenței genei mutante.

Cel mai mare număr de cazuri SMA (7 cazuri) s-a înregistrat în raionul Călărași, câte 5-6 cazuri în Bender, Cahul, Criuleni, Orhei, Soroca, Taraclia, UTA Gagauzia. Parțial incidența mare a SMA, ca boală cu transmitere autozomal-recesivă, în regiunile de sud se explică prin faptul că acestea reprezintă teritorii populate de bulgari și gagauzi, care se caracterizează prin căsătorie asortată etnică, adică prioritatea căsătoriilor dintre membrii aceleiași etnii. Acest factor induce izolarea populației și, ca urmare, influențează formarea structurii genetice a populației.

CMT, preponderent a cazurilor cu transmitere autozomal-dominantă, a fost evidențiată în special în mun. Bender și Ungheni (câte 17 cazuri); în raioanele Ștefan Vodă, Strășeni, Soroca, Edineț, Criuleni, Cimișlia, Râb-

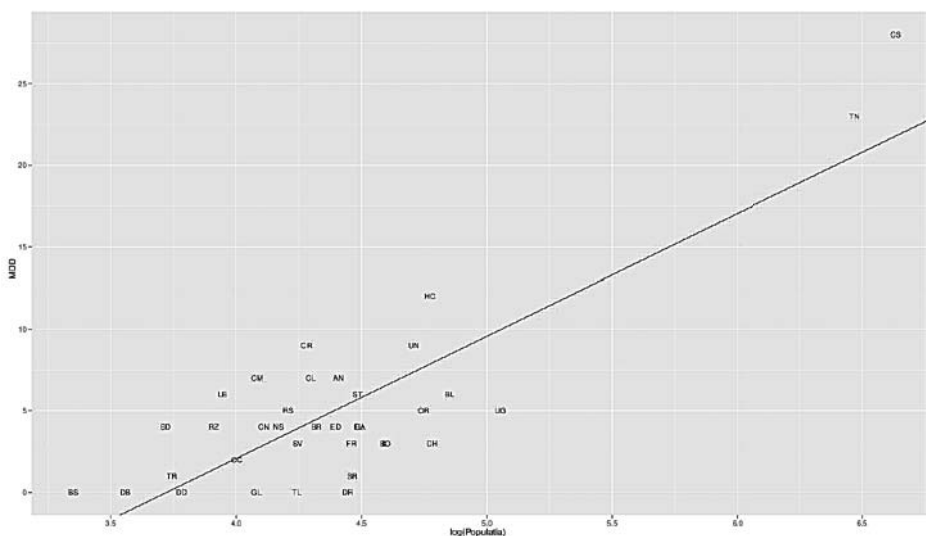


Fig.3. Distribuția incidenței MDD în diferite raioane din RM.

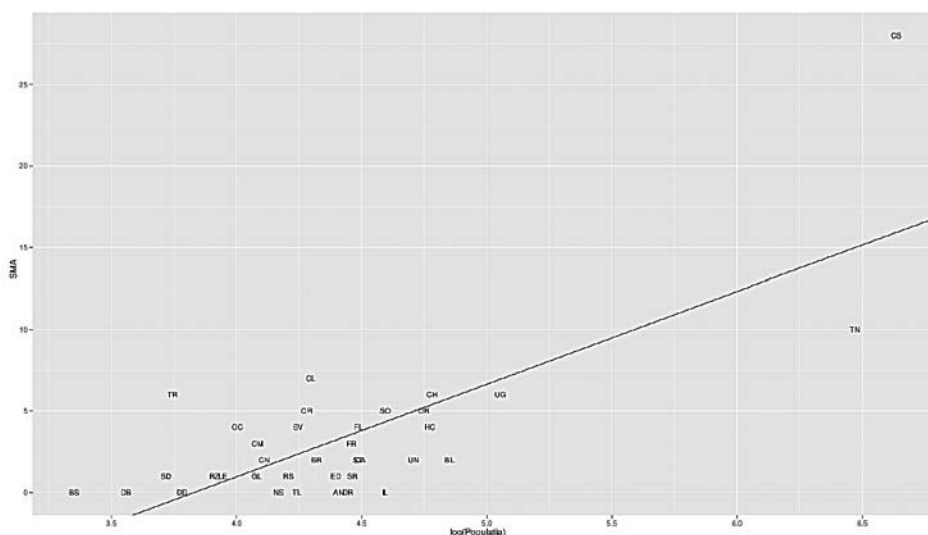


Fig 4. Distribuția incidenței SMA în diferite raioane din RM.

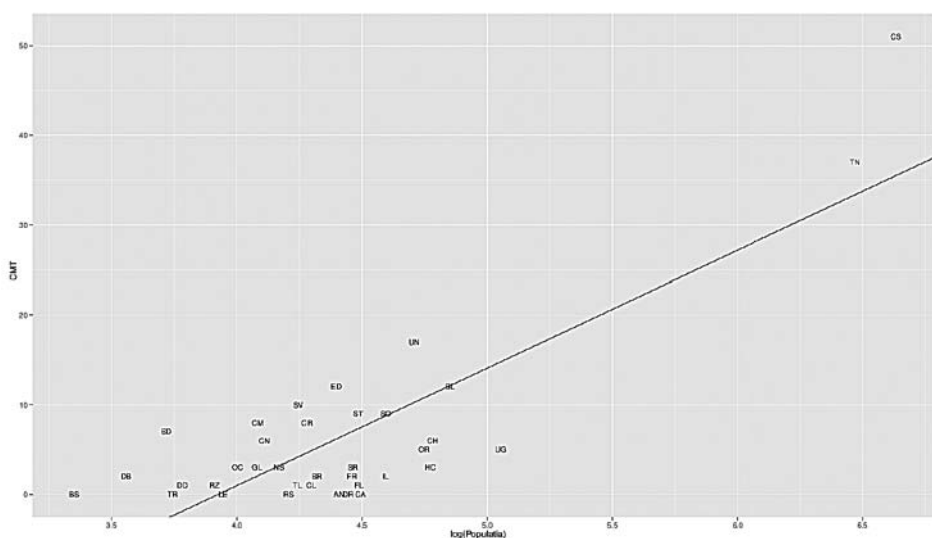


Fig 5. Distribuția incidenței CMT în diferite raioane din RM.

nița și mun. Bălți s-au înregistrat câte 8-12 cazuri.

În general nu s-a demonstrat că ar exista vreo legătură în distribuția frecvențelor, cu excepția celor legate de numărul populației în raioanele studiate.

Analiza distribuției cumulative a frecvențelor în populație arată că în cca 23 % din raioane prevalează MDD. SMA a fost înregistrată mai mult în 4,5 % din raioane. Pentru 6,8% din raioane nu au fost obținute date. Celelalte raioane se caracterizează prin frecvență înaltă a cazurilor de CMT.

În general, asocierea dintre numărul de cazuri și populația pe raioane nu este una puternică, ci medie. Astfel, toate valorile de asociere pentru fiecare patologie exprimate prin coeficientul Spearman ρ sunt cuprinse între 0,46 și 0,5 (tab. 2).

Este important de menționat că, deși asocierea este medie, aceasta este statistic semnificativă, ce asigură utilizarea acestei în studiile epidemiologice ale BESN.

Tabelul 2

Asocierea numărului de cazuri de patologii și populația în raioane

Patologia	Valoarea ρ	Valoarea p
MDD	0,49	0,0027
SMA	0,50	0,0018
CMT	0,46	0,0047

În acest sens, studiile epidemiologice a BESN în diferite regiuni și crearea registrului a BESN în țară are o relevanță deosebită pentru serviciile medicale neurologice și genetice.

Concluzii

1. Registrul de evidență a bolilor ereditare a sistemului nervos, creat din 1991, unde au fost înregistrate toate datele despre cazurile diagnosticate și despre familii, cu patologia ereditară prezentă, permite utilizarea informațiilor în scopurile practice a consultului

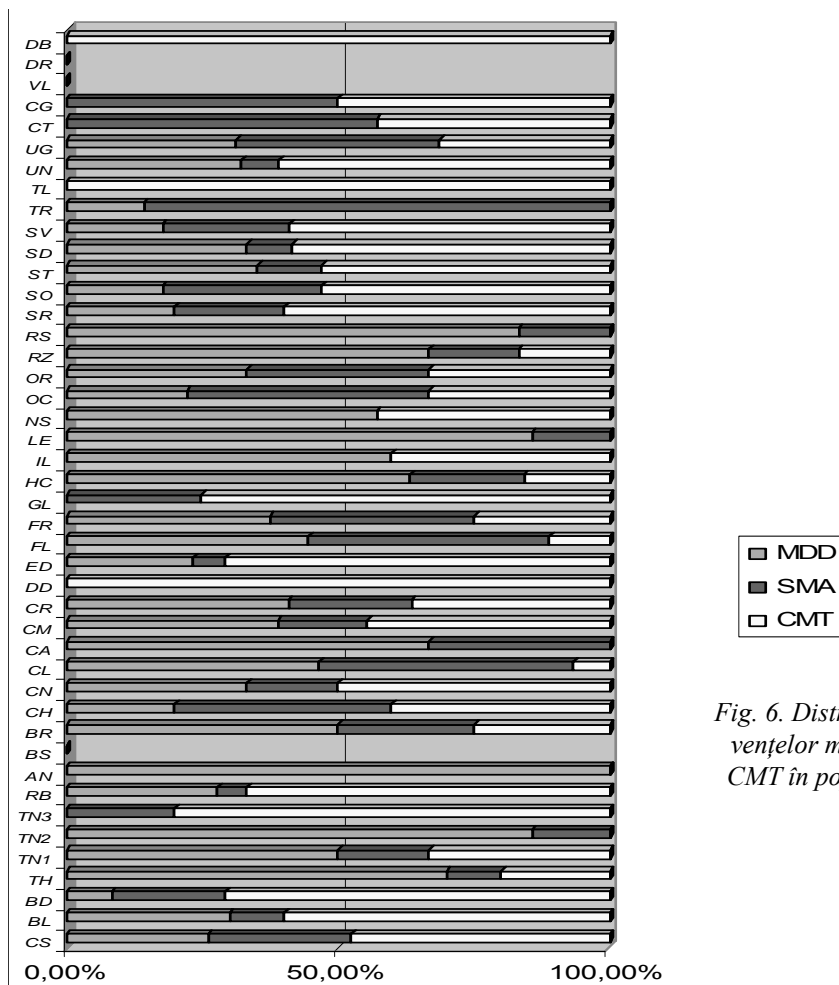


Fig. 6. Distribuția cumulativă a frecvențelor maladiilor MDD, SMA și CMT în populația RM, pe raioane.

medical genetic.

2. Rezultatele studiului spectrului nosologic al bolilor ereditare ale sistemului nervos în Republica Moldova permit alcătuirea listea maladiilor pentru elaborarea și implementarea metodelor de diagnostic molecular.

3. În premieră a fost demonstrată repartiția patologiilor pe teritoriul RM. S-a stabilit asocierea medie semnificativă dintre numărul de cazuri ale patologiilor și populația raioanelor (în medie $\rho=0,48$). Rezultatele obținute au importanță practică medicală, deoarece pot fi aplicate în monitoringul patologiilor în raioane și consultul medical genetic al familiilor, inclusiv în baza diagnozei ADN. De asemenea ele sunt valoroase în consultul prenatal, pentru evitarea nașterii unor copii cu patologii congenitale.

Bibliografie

1. Харнер П. Практическое медико-генетическое

консультирование. Перевод с англ. -М.: Медицина, 1984. 302с.

2. Sacara V., Iliina E. Primary calpainopathy, the new mutation detected in the CAPN3 gene (the case of Moldavian LGND2A patient, Abstracts of the European Human Genetics Conference, Nice, France, June 16-19, 2007. European Journal of Human Genetics, Vol 15, s.1, p. 184.

3. Davis M.B., Rosenberg R.N., Harding A.E. Molecular genetics and neurologic disease: an introduction. In: Rosenberg R.N., Prusiner S.B., DiMauro S. et al. (eds.) The molecular and genetic basis of neurological disease. Boston: Butterworth-Heinemann, 1993: 3-20.

4. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии, М.: Медицина, 2002. 591с.

5. McMillan J.C., Harper P.S.. Clinical genetics in neurological disease. J.Neurol.Neurosurg.Psychiatr.-1994, Vol.57, N1, p. 4-15.