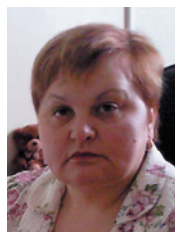


Нозологический спектр и распространенность наследственной офтальмопатологии среди детского населения 12 районов Ростовской области

О. Л. Киреева¹О. В. Хлебникова¹С. С. Амелина²Г. И. Ельчинова¹Р. А. Зинченко¹В. В. Кадышев¹Е. К. Гинтер¹

¹ Медико-генетический научный центр Российской академии медицинских наук, Москва, Россия

² Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону, Россия

³ Научный Центр Здоровья Детей Российской академии медицинских наук, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить разнообразие клинического спектра и распространенность наследственной офтальмопатологии детского населения в 12 районах Ростовской области.

Методы. Проведено эпидемиологическое исследование наследственной офтальмопатологии популяции Ростовской области. Численность населения обследованных 12 районов области — 497460 человек, из них 97345 дети (0-18 лет). Независимо от возраста для отбора пациентов использован оригинальный протокол генетико-эпидемиологических исследований, разработанный более 30 лет назад в лаборатории генетической эпидемиологии Медико-генетического научного центра РАМН.

Результаты. В группе детского населения выявлено 84 больных из 72 семей. Наиболее часто диагностированы различные формы врожденных катаракт (36,1%), врожденный горизонтальный нистагм (18,0%), моногенные пороки развития глаза (15,6%), врожденный птоз (15,6%), наследственные дистрофии сетчатки (9,6%). Общая распространенность наследственных заболеваний глаз среди взрослого населения составила $2,42 \pm 0,25$, среди детей $8,63 \pm 0,94$ на 10000 человек.

Заключение. Проведение генетико-эпидемиологических исследований будет способствовать улучшению офтальмологической и медико-генетической помощи населению.

Ключевые слова: наследственная офтальмопатология, распространенность, клинический полиморфизм

ABSTRACT

O. L. Kireeva, O. V. Khlebnikova, S. S. Amelina, G. I. Elchinova, R. A. Zinchenko, V. V. Kadsyshev, E. K. Ginter

The clinical spectrum and prevalence of hereditary ophthalmopathy child population in 12 districts of the Rostov region

Purpose: To study the diversity of the clinical spectrum and prevalence of hereditary ophthalmopathy child population in 12 districts of the Rostov region.

Methods: We conducted an epidemiological study of hereditary ophthalmopathy population of the Rostov region. The population surveyed 12 districts of the region — 497460 people, including 97345 children (0-18 years). Regardless of age for the selection of patients used the original protocol of genetic-epidemiological studies, developed over 30 years ago, in Genetic Epidemiology Laboratory Medical Genetic Research Center.

Results: In the group of the child population identified 84 patients from 72 families. The most commonly diagnosed congenital cataract various forms (36.1%), congenital horizontal nystagmus (18.0%), monogenic defects eyes (15.6%), congenital ptosis (15.6%), hereditary retinal dystrophy (9, 6%). The overall prevalence of hereditary eye diseases among the adult population was 2.42 ± 0.25 , children 8.63 ± 0.94 to 10,000 people.

Conclusion: Conducting genetic epidemiology studies will improve eye health and medical genetic care.

Key words: hereditary ophthalmopathy, the prevalence of hereditary diseases, the clinical polymorphism

Офтальмология. — 2012. — Т. 9, № 4. — С. 8–13.

Поступила 16.01.12 Принята к печати 14.09.12

Развитие высоких научных технологий способствует все большей интеграции генетики со всеми областями медицины, и офтальмология не является исключением [1-3]. Современные достижения молекулярной биологии подтверждают наследственную этиологию таких заболеваний глаз, как пороки развития, врожденные катаракты, глаукома, ранее считавшихся исключительно следствием действия экзогенных факторов. Каталог наследственных болезней выдающегося ученого В.А. Маккьюсика содержит описание более чем 300 нозологических форм изолированной моногенной патологии глаз [4].

Благодаря глобальным инициативам ВОЗ интерес к наследственной офтальмопатологии (НО) и наследственной патологии в целом только возрастает [5, 6]. На протяжении последних двух десятилетий проведены многочисленные исследования структуры слепоты, согласно которым доля наследственных заболеваний глаз в разных странах составляет от 11 до 84% [7-9]. В некоторых странах созданы специальные регистры для слепых [10], в других исследованиях авторы приводят значения частот наследственных болезней, рассчитанные на количество новорожденных [11]. В большинстве случаев источниками информации служат исследования, проведенные в школах слепых. Каждый из методов имеет свои ограничения и недостатки, поэтому приведенные цифры, не снижая их ценности, достаточно сложно интерпретировать, и главное, они не могут полностью отразить региональные и этнические особенности груза, частот генов и спектра заболеваний НО. Важно отметить, что даже накопление огромного материала проведенных исследований не в состоянии решить проблемы генетической гетерогенности наследственных заболеваний органа зрения и выраженных территориальных различий в частотах как отдельных мутаций, так и самих генов в РФ, что значительно затрудняет разработку молекулярно-генетической верификации отдельных нозологических форм. Примером могут служить исследования, проведенные в Северной Америке по 8-ми генам, связанным с амаврозом Лебера, которые показали, что мутации, ответственные за развитие этого заболевания, вы-

явлены в 30% случаев. У пациентов из Южной Индии эти же мутации были обнаружены лишь в 2,6% случаев, а фактически только у одного больного [12].

Учитывая вышеизложенное, внедрение полноценной пренатальной ДНК-диагностики в повседневную практику офтальмолога в настоящее время затруднено. В связи с чем, полномасштабные генетико-эпидемиологические исследования популяций приобретают большое научно-практическое значение. Скринирующая методика популяционного исследования позволяет формировать тотальную выборку больных среди всего населения, что необходимо для получения точных данных о распространенности и спектре наследственных заболеваний. Активное выявление ранней и доклинической стадий заболевания в сочетании с адекватным патогенетическим лечением вполне может способствовать отдалению сроков наступления слепоты и инвалидизации, а также проведению социально-ориентированных программ адаптации пациентов [13]. Кроме того, возможно создание медицинского регионального регистра наследственной патологии, что, в свою очередь, повысит уровень профилактической помощи населению конкретной популяции. В Российской Федерации НО в структуре общей заболеваемости глаз выявлена в 30% [14-17] среди лиц детского и молодого возраста и составляет от 11,3% до 30% случаев [18, 19].

Настоящая публикация посвящена изучению разнообразия клинического спектра и распространенности наследственной патологии глаз среди детского населения в популяции Ростовской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено генетико-эпидемиологическое исследование всей наследственной патологии (включая НО) у населения 12-ти районов Ростовской области (Цимлянский, Волгодонской, Целинский, Егорлыкский, Тарасовский, Миллеровский, Родионово-Несветайский, Матвеево-Курганский, Дубовский, Зимовниковский, Красносулинский, Мясниковский районы), общей численностью 497460 человек (97345 детей). Обследованию подлежало все население изученных 12 районов,

Таблица 1. Спектр и распространенность наследственной офтальмопатологии среди детского населения в 12 районах Ростовской области (на 10000 человек)

№	ОМIM	Диагноз	Распространенность
АД-наследственная офтальмопатология			
1	116800	Врожденная zonularная катаракта	1,03
2	116200	Врожденная пылевидная катаракта	0,21
3	115650	Врожденная переднеполярная катаракта	0,1
4	*	Врожденная катаракта	0,31
5	601286	Врожденная атипичная катаракта	0,1
6	116150	Врожденная катаракта с микрокорнеа	0,21
7	268000	ТРА (пигментный ретинит)	0,1
8	*	ТРА без пигмента	0,31
9	605512	Болезнь Штаргардта	0,1
10	*	ТРА Франческетти	0,21
11	156850	Микрофтальм с катарактой	0,1
12	611638	Микрофтальм колобоматозный	0,1
13	165550	Гипоплазия диска зрительного нерва	0,1
14	120200	Врожденная колобома радужки	0,21
15	106210	Аниридия	0,31
16	178300	Врожденный птоз	1,2
17	164100	Врожденный нистагм	1,13
АР-наследственная офтальмопатология			
1	*	Врожденная катаракта	1,13
2	204000	Амавроз Лебера	0,10
3	**	ТРА тип Франческетти	0,10
4	231300	Врожденная глаукома (буфтальм)	0,31
5	600975	Врожденная инфантильная глаукома	0,10
6	212550	Микрофтальм с катарактой	0,31
7	610092	Микрофтальм колобоматозный	0,10
8	206900	Анофтальм	0,10
9	257400	Врожденный нистагм	0,31
Х-сцепленная наследственная офтальмопатология			
1	310700	Врожденный нистагм	0,10

Примечание: * — точно не удалось установить № по каталогу МККьюсика; ** — ТРА — тапетно-ретикулярная абнотрофия.

независимо от возрастной категории, и проводилось в соответствии с оригинальным протоколом генетико-эпидемиологических исследований, разработанным в лаборатории генетической эпидемиологии Меди-

ко-генетического научного центра РАМН более 30 лет назад. Протокол включает три основных направления исследований: медико-генетическое изучение популяций, оценка генетической структуры на основании небологических методов популяционной статистики и анализа ДНК-полиморфизмов. Частью этого протокола является медико-генетическое обследование населения, предусматривающее выявление широкого круга наследственной патологии (НП) — более 2500 нозологических наименований, в том числе весь спектр известной НО, как изолированной (около 200 форм), так и входящей состав наследственных синдромов и заболеваний [20-22]. Унифицированность методологии исследования позволяет определить не только груз и разнообразие наследственных заболеваний, сравнить результаты, полученные в конкретной популяции с ранее изученными, но и благодаря анализу популяционных характеристик и ДНК-маркеров определить основные механизмы, регулирующие формирование медико-генетических характеристик популяции.

При сборе медико-генетического материала, основным источником регистрации являлась специальная анкета, представляющая собой перечень симптомов НП, которую заполняли все врачи и фельдшера обследованных районов. Обработка материала проводилась в соответствии с протоколом исследований [23]. Регистрация пациентов была множественной, то есть использовалось несколько источников информации о больных (анкетирование медицинских работников обследованных популяций; документы БМСЭ, СОБЕС; данные из специализированных домов интернатов Ростовской области). При подаче сведений о боль-

После того, как была получена вся информация о больных, составлялась единая база данных, представляющая собой список семей с предположительно наследственными заболеваниями, нуждающихся в более детальном осмотре. Консультация каждого пациента с предполагаемой наследственной патологией осуществлялась группой специалистов (генетик, педиатр, офтальмолог, невропатолог, ортопед, дерматолог, отоларинголог). Затем, при подтверждении наследственного характера заболевания в обязательном порядке осматривались все члены его семьи с составлением родословной. Офтальмологический осмотр пациентов включал визометрию, определение бинокулярного и цветового зрения, рефрактометрию, кератометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, периметрию, тонометрию. При необходимости дообследования (ЭФИ, УЗИ, рентген и др.) и дифференциальной диагностики часть пациентов направлялись в клиники Ростова-на-Дону и Москвы.

Для подтверждения наследственного характера патологий весь материал подвергался сегрегационному анализу, цель которого заключается в математической проверке правильности отнесения семей с НО к определенному типу наследования (аутосомно-доминантному, аутосомно-рецессивному и Х-сцепленному), а также в определении доли (и числа) спорадических (ненаследственных) случаев в рассматриваемом материале [24-26]. Предварительно из анализа были исключены семьи с точно экзогенной природой заболевания и случаи хромосомной патологии сочетающейся с патологией глаз, диагностированные с помощью цитогенетических исследований в Медико-генетической консультации г. Ростова-на-Дону.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведено комплексное генетико-эпидемиологическое исследование всей НП в 12 районах Ростовской области. В результате, наследственная патология глаз

Таблица 2. Распространенность изолированной наследственной офтальмопатологии (на 10000 населения/детей) в 12 районах Ростовской области

Район	Численность взрослого населения	Распространенность изолированной офтальмопатологии	Численность детского населения (0-18 лет)	Распространенность изолированной офтальмопатологии
Цимлянский	29428	3,40±1,07	6670	11,99±4,24
Волгодонский	24245	2,89±1,09	6515	15,35±4,85
Целинский	31741	3,15±1,00	7089	8,46±3,45
Егорлыкский	28714	5,22±1,35	8886	3,38±1,95
Тарасовский	25258	4,75±1,37	8061	11,16±3,72
Миллеровский	61826	0,97±0,40	13375	10,47±2,80
Родионово-Несветайский	19184	2,61±1,17	4358	22,95±7,25
Матвеево-Курганский	37649	2,39±0,80	7926	15,14±4,37
Дубовский	18894	2,12±1,06	4291	4,66±3,29
Зимовниковский	30159	1,66±0,74	7912	1,26±1,26
Красносулинский	6353	2,06±0,57	14594	5,48±1,94
Мясниковский	29764	0,34±0,34	7668	1,30±1,30
Всего	400115	2,42±0,25	97345	8,63±0,94

Таблица 3. Структура груза изолированной наследственной офтальмопатологии (на 10000 населения/детей)

Взрослое население	Распространенность наследственной офтальмопатологии			
	АД	АР	Х-сц	Суммарная распространенность
497460	1,85±0,21	0,57±0,12	—	2,42±0,25
Детское население	АД	АР	Х-сц	Суммарная распространенность
94924	5,96±0,78	2,57±0,51	0,21±0,21	8,63±0,94

Примечание: АР — аутосомно-рецессивный тип наследования; АД — аутосомно-доминантный тип наследования

диагностирована у 181 больного (116 семей), из них 84 пациента из 72 семей в возрасте до 18 лет, что составляет 46,4% от всех выявленных изолированных наследственных поражений глаз.

Спектр НО среди детского населения представлен в таблице 1. Показательно преобладание аутосомно-доминантной (АД) патологии над аутосомно-рецессивной (АР) и Х-сцепленной (Х-сц.) как по количеству нозологических форм, так и по числу больных. Для боль-

шинства российских популяций эта тенденция считается характерной [27], что означает наличие в большинстве семей высокого риска (50%) появления больных детей в последующих поколениях.

Структура и вклад основных наследственных причин инвалидности по зрению во многом зависит от социально-экономического развития региона (страны) и уровня инбридинга (частоты кровно-родственных браков) [21, 28-30]. Наиболее часто среди детского населения 12 районов Ростовской области диагностированы различные формы врожденных катаракт — 36,1%, врожденный горизонтальный нистагм — 18,0%, моногенные пороки развития глаза — 15,6%, врожденный птоз верхнего века — 15,6%, наследственные дистрофии сетчатки (НДС) — 9,6% (табл. 1). При анализе спектра всего обследованного населения (среди взрослых и детей) ведущей нозологией являлись НДС (1,425:10000 населения), что в первую очередь объяснимо сроками манифестации и часто малосимптомным течением начальной стадии заболевания. Раннее выявление НДС и адекватное лечение, несмотря на тяжелый прогноз по зрению, в большинстве случаев (хотя уже не за горами век генных технологий [31]) дает пациенту возможность проведения социальной адаптации. Своевременное хирургическое лечение врожденной катаракты является только первым этапом успешной реабилитации пациента и требует в дальнейшем множества лечебно-диагностических мероприятий. На сегодняшний день своевременное медико-генетическое консультирование семей с наследственными катарактами способствует не только раннему выявлению и своевременному проведению хирургического лечения, но и при точности определения клинической формы и клинико-генетического варианта может предотвратить повторные появления заболевания, что особенно актуально в семьях с тяжелыми формами катаракт. Что касается профилактики моногенных врожденных пороков развития глаза, то в данном случае приоритет навсегда останется за пренатальной диагностикой, так как хирургическое лечение малоэффективно, а порой и невозможно. В нашем исследовании среди аутосомно-доминантных врожденных пороков развития глаза 2/3 составили семейные случаи. Остальные были расценены как вновь возникшие мутации [32, 33].

Также важно и то, что семьи, в которых ребенку поставлен диагноз любого наследственного заболевания, часто оказываются в полной растерянности и нуждаются в серьезной психологической помощи. Более 85% выявленных пациентов не имели ранее информацию о наследственном характере заболевания и впервые получили квалифицированное медико-генетическое консультирование. Всем больным после тщательного осмотра и уточнения диагнозов назначено лечение и рекомендации по тактике дальнейшего наблюдения. Для медицинских работников определены осо-

бенности диспансеризации обследованных членовотягощенных семей, у которых еще не наступил возраст манифестации и на сегодняшний день они признаны здоровыми.

Общая распространенность наследственной патологии глаз среди взрослого населения составила $2,42 \pm 0,25$ (1:4125), среди детей — $8,53 \pm 0,94$ (1:1156) на 10000 человек. В таблице 2 представлены статистически обработанные данные о распространенности наследственной офтальмопатологии по районам среди взрослого и детского населения.

Структура груза изолированной наследственной офтальмопатологии в 12 обследованных районах Ростовской области среди взрослого и детского населения представлена в таблице 3.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексное генетико-эпидемиологическое исследование населения 12 районов Ростовской области позволило оценить дифференциацию субпопуляций (районов) по грузу, разнообразию НО и распространенности отдельных заболеваний. Сравнение результатов по грузу НО настоящего исследования с ранее изученными популяциями России не выявило статистически достоверных различий [34, 35]. Однако при схожести суммарной отягощенности НО среди всего населения Ростовской области нозологический спектр и распространенность отдельных заболеваний индивидуальны как в пределах области, так и между ранее изученными регионами РФ.

Значительное отличие в распространенности НО среди детского и взрослого населения, выявленное в Ростовской области, может иметь несколько причин: во-первых, пациенты с врожденной катарактой, у которых проведено адекватное хирургическое лечение, снимаются с инвалидного учета, что значительно занижает значения распространенности данным видом патологии среди взрослого населения; во-вторых, пациенты старших возрастных групп предпочитают оформление инвалидности по основному соматическому заболеванию и могут не попасть в списки по глазной патологии; в-третьих, смертность среди взрослого населения по разным причинам (соматические заболевания, травмы, инфекции и т.д.) включает и больных с наследственными заболеваниями глаз; в-четвертых, часть больных вынуждены мигрировать в другие районы для работы в специализированных учреждениях для слепых и слабовидящих; в-пятых, часть взрослых слабовидящих пациентов, с неуточненным диагнозом и отсутствием перспектив на лечение, не обращается в медицинские учреждения, тогда как контингент детского населения активно и детально подвержен обследованию врачей различного профиля, начиная от педиатров, что подтверждается и другими исследованиями [36]. Таким образом, очевидно отсутствие взаимо-

действия офтальмологической и медико-генетической служб для диагностики и определения тактики лечения данной группы пациентов.

Поэтому является обоснованным проведение медико-генетического обследования населения в каждом регионе [34, 35]. Существование выраженного клинического полиморфизма и генетической гетерогенности НО, характеризующейся наличием множества аллельных серий [37], описываемых в качестве отдельных нозологических форм, в настоящий момент огра-

ничивает возможности молекулярной диагностики НО. Таким образом, высокая информативность подобных исследований поможет не только улучшить офтальмологическую помощь населению, но и создать регистр наследственной патологии органа зрения как основу для применения принципиально новых подходов к диспансеризации и профилактике, включая про- и ретроспективное медико-генетическое консультирование, а также разработку и внедрение методов молекулярной диагностики в отягощенных семьях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Guttmacher A.E., Jenkins J., Uhlmann W.R. Genomic medicine: who will practice? Call for open arms // *Am.J. Med. Genet.* – 2001. – Vol. 106. – P. 216-222.
2. Moosajee M. Hope of Progress. Genes and the eye // *J. Royal Soc. Med. (JRSM).* – 2005. – Vol. 98. – P. 206-207.
3. Rahi J.S. Childhood blindness: a UK epidemiological perspective // *Eye.* – 2007. – Vol. 21. – P. 1249-1253.
4. McKusick V.A. Online Mendelian inheritance in man. Catalogs of Human Genes and Genetic Disorders. Baltimore; London: John Hopkins, Univ.press, 2010. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM>
5. World Health Organization. Global Initiative for the Elimination of Avoidable Blindness World Health Organization Geneva. Publication 97.61. 1998.
6. World Health Organisation, Geneva. Elimination of avoidable blindness. Resolution of the fifty-sixth World Health Assembly, 28 May 2003, agenda item 14.17. WHA 56.26.
7. Gao Z., Muecke J., Edussuriya K., et al. A Survey of Severe Visual Impairment and Blindness in Children Attending Thirteen Schools for the Blind in Sri Lanka // *Ophthalmic Epidemiology.* – 2011. – Vol. 18. – P. 36-43.
8. Gilbert C., Rahu J., Eckstein M., Foster A. Hereditary disease as a cause of childhood blindness: regional variation. Results of blind school studies undertaken in Latin America, Asia and Africa // *Ophthalmic Genetics.* – 1995. – Vol. 16. – P. 1-10.
9. Kosur I., Resnikoff S. Visual impairment and blindness in Europe and their prevention. *Br.J. Ophthalmol.* – 2002. – Vol. 86. – P. 716-722.
10. Busby H., Dolk H., Kollen R., et al. Compiling a national register of babies born with anophthalmia/microphthalmia in England 1988-94 // *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal.* – 1998. – Vol. 79. – F168 – F173.
11. Robinson GC, Jan JE. Acquired ocular visual impairment in children. 1960-1989 // *Am.J. Dis. of children.* – 1993. Vol. 147. – P. 325-328.
12. Sundareshan P., Vijayalakshmi P., Thompson S., et al. Mutations that are a common cause of Leber congenital amaurosis in northern America are rare in Southern India // *Mol. Vis.* – 2009. – Vol. 15. – P. 1781-1787.
13. West SK. Looking forward to 20/20: a focus on the epidemiology of eye diseases // *Epidemiol Rev.* – 2000. – Vol. 22. – P. 64-70.
14. Зинченко Р.А., Хлебникова О.В. Значение популяционных исследований в выявлении, диагностике и лечении наследственной патологии глаз // Научно-практ. конф.: «Актуальные вопросы офтальмогенетики – 2005», 16 ноября 2005. – С. 66-72.
15. Мухай М.Б. Клинико-генетические особенности наследственной офтальмопатологии с оптимизацией медико-генетической помощи населению Тверской области: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 24с.
16. Хлебникова О.В. Наследственная патология органа зрения в популяциях с различной генетической структурой: Дисс... д-ра мед. наук. – М., 1998. – 298 с.
17. Хлебникова О.В., Хватова А.В., Беклемищева Н.А. Актуальные вопросы офтальмогенетики. «Современные достижения генетических исследований. Клинические аспекты». Выпуск 2. – Ростов-на-Дону, 2004. – С. 93-97.
18. Либман Е.С., Шахова Е.В., Мирошникова Е.К. и др. Причины слепоты и слабовидения, потребность в медицинской реабилитации детей школьного возраста // *Офтальмол. журнал.* – 1994. – № 1. – С. 5-7.
19. Либман Е.С., Шахова Е.В. Слепота и инвалидность вследствие патологии органа зрения в России // *Вестн. офтальмол.* – 2006. – № 1. – С. 35.
20. Беклемищева Н.А. Принципы создания информационно-поисковой системы для наследственных болезней органа зрения: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 25 с.
21. Гинтер Е.К., Зинченко Р.А. Наследственные болезни в российских популяциях // *Вестн. ВОГиС.* – 2006. – № 1. – С. 106-125.
22. Зинченко Р.А. Разнообразие наследственной патологии в чувашской популяции. «Генетическая структура и наследственные болезни чувашской популяции». Под ред. Гинтер Е.К., Зинченко Р.А. – Чебоксары, 2006. – С. 145-187.
23. Животовский Л.А. «Популяционная биометрия» М.: Наука, 1991. – 271 с.
24. Cavalli-Sforza L.L., Bodmer W.F. The Genetics of Human Populations. (Eds.W.F. Freeman and Co.) San Francisco, 1971. – P. 460-461.
25. Morton N.E. Genetic epidemiology of hearing impairment // *Ann NYAS.* – 1991. – Vol. 630. – P. 16-31.
26. Morton N.E., Rao D.C. Methods in Genetic Epidemiology. – Karger, 1983. – 64 p.
27. Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Нурбаев С.Д., Гинтер Е.К. Анализ разнообразия аутосомно-доминантных заболеваний в российских популяциях // *Генетика.* – 2001. – № 3. – С. 373-385.
28. Sitorus R., Preising M., Lorenz B. Causes of blindness at the «Wiyata Guna» School for the Blind, Indonesia // *Br.J. Ophthalmol.* 2003. – Vol. 8. – P. 1065-1068.
29. Новиков П.В. Наследственная патология в структуре болезней детского возраста и организация медико-генетической помощи детям в Российской Федерации // Научно-практ. конф.: «Современные проблемы клинической генетики». – М., 13-14 ноября 2008 // *Медицинская генетика.* – 2008. № 12. – С. 3-7.
30. P. Gogate, K. Kalua, P. Courtright. Blindness in Childhood in Developing Countries: Time for a Reassessment? *PLoS // Medicine.* – 2009. – Vol. 6. – e1000177.
31. Shan-Shan Pan, Qin-Xiang Zheng, Wen-Sheng Li, et al. Progress in gene therapy study of Leber congenital amaurosis // *Zhonghua Yan Ke Za Zhi. Chinese J. Ophthalmology.* – 2011. – Vol. 47. – P. 83-87.
32. Хлебникова О.В., Беклемищева Н.А., Кадышев В.В. Особенности медико-генетического консультирования семей с катарактами // *Мед. генетика.* – 2008. – № 12. – С. 39-46.
33. Хлебникова О.В., Дадали Е.Л., Беклемищева Н.А., Кадышев В.В. Клинико-генетические характеристики врожденных пороков развития органа зрения // *Мед. генетика.* – 2008. – № 8. – С. 9-25.
34. Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Гаврилина С.Г., Гинтер Е.К. Разнообразие аутосомно-рецессивных заболеваний в российских популяциях // *Генетика.* – 2001. – № 11. – С. 1536-1546.
35. Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Гинтер Е.К. Факторы, определяющие распространение наследственных болезней в российских популяциях // *Мед. генетика.* – 2009. – № 8. – С. 7-23.
36. Кадышев В.В. Эпидемиология и клинико-генетические особенности изолированной наследственной офтальмопатологии в Кировской области: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2011. – 25 с.
37. Rosenberg T. Epidemiology of hereditary eye diseases // *Dev. Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 37. – P. 16-33.