

УДК 616.053

М.В. КРАСНОВ, В.М. КРАСНОВ, Е.Н. САВАСКИНА,
А.В. АБРУКОВА, А.Г. КИРИЛЛОВ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТНОТЕРРИТОРИАЛЬНЫЕ, ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ У ДЕТЕЙ ЧУВАШСКОЙ РЕСПУБЛИКИ*

Ключевые слова: этнотерриториальные особенности, аутосомно-рецессивные заболевания, отягощенность аутосомно-доминантными (АД) и аутосомно-рецессивными (АР) заболеваниями.

Изучены эпидемиология, этнотерриториальные, генетические, клиничко-патогенетические особенности таких наследственных болезней, отягощенность аутосомно-доминантными и аутосомно-рецессивными заболеваниями, факторы риска наследственных болезней для разработки научно обоснованных рекомендаций по профилактике, ранней диагностике и организации лечения. Установлено наличие этнотерриториальных особенностей таких наследственных болезней, как гипотрихоз, наследственный летальный остеопетроз, семейный наследственный эритроцитоз, брахидактилия.

M.V. KRASNOV, V.M. KRASNOV, E.N. SAVASKINA, A.V. ABRUKOVA, A.G. KIRILLOV
EPIDEMIOLOGY, ETHNOTERRITORIAL, GENETIC,
CLINICALLY-PATOGENETIC FEATURERS OF SOME CONGENITAL DESEASES
OF THE CHUVASH REPUBLIC CHILDREN

Key words: ethnoterritorial features, autosomal recessive deseases, complications of autosomally-dominant and autosomal recessive deseases.

Epidemiology, ethnoterritorial, genetic, clinically-patogenetic featurers of some congenital deseases, complications of autosomally-dominant and autosomal recessive deseases, risk factors of congenital deseases for the development of scientifically-proved recommendations in preventive maintenance, early diagnostics and treatment organizing are studied. The presence of some congenial deseases like hypotrichos, congenital letal osthopetrosis, family congenital erythrocytosis, brathiodactilia are revealed.

По данным ВОЗ, 5-7% новорожденных имеют различную наследственную патологию, в которой моногенные формы составляют 3-5%. У каждого народа свой спектр характерных мутаций, обуславливающих наследственные болезни. Число зарегистрированных наследственных болезней постоянно растет. Ведущими генетиками РФ [3, 4 и др.] учеными Чувашского государственного университета и сотрудниками МГЦ ППЦ МЗ СР ЧР [6, 7] доказано, что в Чувашской Республике чаще регистрируются такие заболевания, как наследственный эритроцитоз, гипотрихоз, брахидактилия тип В, наследственный летальный остеопетроз, ихтиоз, нейрофиброматоз, муковисцидоз, синдром Элерса Данлоса, болезнь Марфана, воронкообразная грудная клетка, некоторые формы соединительнотканых дисплазий, обусловленные близкородственными браками.

Цель работы – изучить эпидемиологию, этнотерриториальные, генетические, клиничко-патогенетические особенности некоторых наследственных болезней, отягощенность аутосомно-доминантными и аутосомно-рецессивными заболеваниями, факторы риска наследственных болезней для разработки научно обоснованных рекомендаций по профилактике, ранней диагностики и организации лечения.

Материалы и методы. Объектом исследований являлись статистические данные МГЦ ППЦ МЗ СР ЧР, МИАЦ МЗ СР ЧР, регистры наследственных заболеваний МГЦ ППЦ МЗ СР ЧР, отчетные данные главных специали-

* Работа выполнена в рамках госконтракта № П1292 ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 гг».

стов МЗ СР ЧР, результаты совместных эпидемиологических, клинико-лабораторных, генетических исследований.

Нами использованы методы популяционной статистики, стандартные методы популяционно-статистического анализа, сегрегационный анализ пробандовым методом Вайнберга (Morton N.E., 1959), оценка прогностических и диагностических критериев путем анализа четырехпольной матрицы, используемой в доказательной медицине. Проводился анализ наиболее часто регистрируемых заболеваний по этническим особенностям. В работе использован этапный метод математической обработки получаемых результатов в модификации С.Н. Черкасова. Значения распространенности АД и АР заболеваний рассчитывались на 1000 человек обследованного населения, X-сцепленной патологии (X-сц.) – на 1000 мужского населения. Сравнение распространенности наследственных болезней между районами проводилось при помощи теста χ^2 и t -критерия Стьюдента. Для сравнительного анализа медико-генетических характеристик, полученных для чувашского населения, использованы аналогичные данные, полученные ранее для ряда других территорий России [3, 4, 5].

Частоту гетерозиготных носителей фенилкетонурии в популяции рассчитывали на основании закона Харди–Вайнберга по формуле

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1,$$

где q – частота нормального гена, p – частота мутантного аллеля. Для диагностики психического развития детей с ФКУ применялись методы наблюдения и стандартные патопсихологические методики, адаптированные для каждого возрастного интервала. С целью диагностики фенилкетонурии в МКЦ ППЦ МЗ СР ЧР определяли уровень фенилаланина (ФА). При ФА от 2,1 до 7,9 мг/дл ставился диагноз «доброкачественная гиперфенилаланинемия».

С целью диагностики врожденного гипотиреоза определялся уровень тиреотропного гормона (ТТГ) методом иммунофлюоресцентного анализа с временным разрешением люминесценции. С целью диагностики муковисцидоза определяется уровень иммунореактивного трипсина (ИРТ) иммунофлюоресцентным методом. Для диагностики адреногенитального синдрома определяли уровень 17 α -оксигидропрогестерона (17-ОНР) методом твердофазного иммунофлюоресцентного анализа с временным разрешением люминесценции. С целью диагностики галактоземии определяли уровень общей галактозы (Гал) (галактоза+галактоза-1-фосфаты) флюоресцентным методом.

Для исследований на ДНК кровь направлялась в МГНЦ Санкт–Петербурга или в Москву. В качестве материала для молекулярно-генетических исследований использовали образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов цельной крови или пятен высушенной крови на фильтрах, с последующей амплификацией, анализом расщепления фрагментов ДНК ферментами рестрикции, детекцией на электрофореze фрагментов ДНК в полиакриламидных гелях. При сравнении частот аллелей в хромосомах с мутацией и в популяционных хромосомах использовали χ^2 -тест для двупольной таблицы, а также точный критерий Фишера для случаев, когда критерий χ^2 неприменим при малом числе наблюдений. Для оценки неравновесности по сцеплению для полиморфных маркеров в группе больных использовали оценку

$$\delta = (P_D - P_N)/(1 - P_N),$$

где δ – мера неравновесности сцепления, P_D – частота ассоциированного аллеля среди хромосом с мутацией, P_N – частота этого же аллеля среди нормальных хромосом по Levin et al. и Delvin et al.) [3, 4].

Нами проведен анализ:

- статистических данных МИАЦ МЗ СР ЧР, данных Медико-генетического центра Президентского перинатального центра Министерства здравоохранения и социального развития Чувашской Республики (МГЦ ППЦ МЗСР ЧР) за последние 10 лет;
- научных публикаций по наследственным заболеваниям в Чувашии, годовых отчетов городских и районных педиатров, интернатов и детских домов с целью изучения распространенности наследственных заболеваний (НЗ) у детей на территории Чувашской Республики;
- данных о рождаемости детей с наследственной патологией, распространенности хромосомной и генной патологии, врожденных пороков развития на материалах МГЦ ППЦ МЗСР ЧР;
- популяционно-генетической структуры, медико-генетическое изучение населения (оценка груза, разнообразия наследственных болезней, выявление локального накопления отдельных наследственных заболеваний среди всего населения и среди чувашей), анализ наследственных болезней детского населения;
- заболеваемости наследственными болезнями детского населения в чувашской популяции;
- распространенности наследственных болезней в различных районах республики, популяционной генетической структуры;
- данных неонатального скрининга на наследственные заболевания и врожденный гипотиреоз за 10 лет.

Результаты исследования обработаны методами вариационной статистики (Г.Ф. Лакин, 1990; Л.З. Кайданов, 1996) с определением критерия Стьюдента, средней арифметической (M), стандартной ошибки ($\pm m$) и показателя достоверности различий (p).

Результаты исследования. В этнографическом отношении чувашаи подразделяются на две основные группы: *вирьял* (верховые), занимающих север и северо-запад региона, и *анатри* (низовые), проживающих на юго-востоке. Верховые чувашаи проживают в Аликовском, Вурнарском, Красноармейском, Красночетайском, Моргаушском, Чебоксарском, Шумерлинском, Ядринском районах; средненизовые – в Цивильском, Марпосадском, Козловском районах, частично – в Урмарском районе; собственно низовые – в Алатырском, Батыревском, Ибресинском, Канашском, Комсомольском, Урмарском, Шемуршинском, Яльчикском, Янтиковском районах.

По этнографическим группам верховые чувашаи – 235 062, средненизовые – 102 628, низовые – 174 428. Численность постоянного населения Чувашской Республики на 01.01.2010 г. всего: населения – 1279,4 тыс., городского – 738 300, сельского – 541 100, детей – 251 100. Частота рождения детей с наследственными болезнями составила 6,02%.

Структура и распространенность наследственных болезней по основным нозологиям по республике мало отличаются от данных других регионов, но такие заболевания, как наследственный эритроцитоз, гипотрихоз, брахидактилия (тип В), наследственный летальный остеопетроз, ихтиоз, нейрофибро-

матоз, муковисцидоз, синдром Элерса Данлоса, б. Марфана, воронкообразная грудная клетка, некоторые формы соединительнотканых дисплазий, встречаются чаще, а гипотрихоз, семейный наследственный эритроцитоз, наследственный летальный остеопетроз, брахиодактилия встречаются в основном у детей чувашской популяции. Причины этих особенностей интересуют педиатров, генетиков, гематологов и других специалистов.

По нашим данным, АР заболевания с распространенностью 1:50000 и чаще в Чувашской Республике можно отнести: нейросенсорную тугоухость (1:4334), пигментный ретинит (1:11498), врожденный гипотрихоз (1:13221), недифференцированную олигофрению (1:14 690), врожденную катаракту (1:17 628), микроцефалию с олигофренией (1:22035), микрофтальм с микрокорнея (1:44070), врожденный гипотиреоз (1:23780), гипофизарный нанизм (1:24319) и ихтиозиформную эритродермию (1:37774).

Анализ территориального распространения отдельных заболеваний по обследованным районам показал статистически достоверное накопление только для наследственного гипотрихоза и несиндромальной нейросенсорной тугоухости в Мариинско-Посадском районе и пигментного ретинита у русских в Алатырском районе. Нозологический спектр Х-сц. заболеваний представлен 11 формами. Частыми, т.е. с распространенностью 1:50000 мужчин и чаще, выявлено 6 заболеваний: олигофрения (1:6610), гемофилия А (1:22035), ихтиоз (1:26442), наследственная моторно-сенсорная нейропатия, нистагм и хореодермия с распространенностью 1:44070. Наиболее частые для других российских регионов Х-сц. заболевания (про-

Таблица 1
**Нозологический спектр АД патологии,
выявленной среди детского населения 6 районов
Чувашской Республики**

Диагноз	Распро- странен- ность
Простой ихтиоз	1:1616
Нейрофиброматоз, I тип	1:9694
Синдром Марфана	1:13572
Постакиальная полидактилия	1:13572
Врожденная катаракта	1:16965
Синдактилия, II тип	1:16965
Эктродактилия	1:16965
Синдром множественных экзостозов	1:16965
Синдром Поланда	1:16965
Несиндромальная олигофрения	1:22620
Ладонно-подошвенная кератодермия	1:22620
Синдром арахнодактилии, деформации пальцев	1:22620
Синдром Халлермана–Штрайфа	1:22620
Синдром Энжельмена	1:22620
Несиндромальная нейросенсорная тугоухость	1:22620
Врожденный птоз	1:33930
Синдром множественных невусов	1:33930
Ахондроплазия	1:33930
Брахидактилия, тип В	1:33930
Синдром Клиппель–Треноне–Вебера	1:33930
Синдром Прадера–Вилли	1:33930
Синдром Элерса–Данло	1:33930

грессирующая мышечная дистрофия, тип Дюшенна и Беккера, наследственная моторно-сенсорная нейропатия) оказались распространены исключительно среди русского населения. Анализ территориального распространения Х-сц. заболеваний выявил локальное накопление семейной олигофрении в Мариинско-Посадском районе (4 семьи – 15 больных). Все остальные заболевания встречались ранее и являются частыми не только по данным генетико-эпидемиологических исследований, проведенных в России, но и по данным мировой литературы.

К периоду новорожденности проявляется до 25% заболеваний. К 3 годам манифестируют уже до 70% наследственных болезней, а к концу пубертатного периода практически 90% наследственной патологии имеют развернутую

клиническую картину. Нозологический спектр наследственных болезней, выявленных только среди детского населения, составил 106 заболеваний (57 – с АД типом наследования, 44 – с АР и 6 – с Х-сц.) [3, 4, 7].

В табл. 1 представлен спектр частой АД патологии, расположенной в зависимости от распространенности среди детского населения [3, 4, 7]. Наиболее частым оказался простой ихтиоз, который зарегистрирован у 42 больных детей из 35 семей. Практически у всех детей дебют заболевания пришелся на первые месяцы жизни. Распространенность простого ихтиоза составила 1:1616 детей. Вторым по частоте встречаемости среди детей оказался нейрофиброматоз I типа, распространенность которого составила 1:9694.

В табл. 2 представлены частые АР заболевания, выявленные среди детей.

Анализ разнообразия наследственной патологии, выявленной среди всего населения, только у чувашей и характерной для детского возраста, показал, что основная часть наследственных заболеваний, выявленных среди чувашского населения, встречается и в других российских и европейских популяциях со сходными частотами. Однако ряд заболеваний обнаруживает локально высокие значения распространенности среди чувашей, при этом либо вообще не встречаясь в других популяциях, либо выявляясь с очень низкой частотой. Среди чувашского населения реже, чем среди русского населения, встречаются фенилкетонурия, муковисцидоз, прогрессирующие мышечные дистрофии Дюшенна, Беккера. Напротив, с очень высокими частотами распространены только среди чувашей и несколько реже среди марийцев, как минимум, три аутосомно-рецессивных заболевания. Это наследственный летальный остеопетроз, тотальный врожденный гипотрихоз и эритроцитоз (частота гена среди чувашей 1,68, 2,72 и 1,84% соответственно). Высока в республике также частота нейрофиброматоза, вульгарного ихтиоза, ихтиозоформной эритродермии, нейрофиброматоза и болезни Верника Гоффмана.

Генетическое сходство чувашей и марийцев не случайно. По историческим данным, заселение чувашского

Таблица 2

Аутосомно-рецессивные заболевания, выявленные среди детей Чувашской Республики

ОМIM	Диагноз	Распространенность
220700	Несиндромальная нейросенсорная тугоухость	1:1786
249500	Несиндромальная олигофрения	1:8483
251200	Микроцефалия, олигофрения	1:9694
212500	Врожденная катаракта	1:9694
242100	Ихтиозоформная эритродермия	1:9694
604379	Гипотрихоз	1:9694
268000	Пигментный ретинит	1:11310
241400	Врожденный гипотиреоз	1:11310
251600	Микрофтальм, микрокорнея	1:16965
257400	Врожденный нистагм	1:16965
259750	Летальный инфантильный остеопетроз	1:16965
203320	Альбинизм, желтый	1:22620
262400	Гипофизарный нанизм	1:22620
270800	Болезнь Штрюмпеля	1:33930
250100	Лейкодистрофия	1:33930
253340	Спинальная мышечная атрофия, III тип	1:33930
255300	Врожденная миопатия	1:33930
231300	Врожденная глаукома	1:33930
265050	Врожденный птоз	1:33930
242300	Ламеллярный ихтиоз	1:33930
277300	Спондило-костальный дизостоз	1:33930
225360	Синдром Элерса-Данло	1:33930
221300	Синдром микротии с атрезией наружных слуховых проходов и кондуктивной глухотой	1:33930
241000	Синдром олигофрении, гипогенитализма	1:33930
АР	Синдром олигофрении, гипертелоризма и ЧАДЗН	1:33930
АР	Болезнь Гиршпрунга, олигофрения	1:33930
236200	Гомоцистинурия	1:33930
261600	Фенилкетонурия	1:33930

края болгаро-суварями интенсивно шло до середины XIV в. с одновременным оттеснением местного марийского населения и смешением с ним. Соотношение этих компонентов при возникновении чувашей остается неясным.

Случаи эритроцитоза, носящие семейный характер, в основном регистрируются в северо-восточных районах Чувашии. Клиника этих случаев не совпадает ни с одной из известных нозологических форм, для которых были известны мутации в генах, приводящие к заболеванию. Но клиническая картина при данной форме заболевания напоминает клиническую картину семейной доброкачественной полицитемии (ОМIM 263400). Эритроцитоз в чувашских семьях является эндемической формой описанных семейно-наследственных эритроцитозов. Его распространенность среди чувашей составляет 1:4450 человек. Аллельная частота мутации равна 1.84%, расчетная частота эритроцитоза – 1:3000 человек, что выше распространенности заболевания, определенной в ходе клинико-эпидемиологических исследований.

Брахидактилия В и синдром Халлермана–Штрайфа в других российских популяциях при генетико-эпидемиологических исследованиях не зарегистрированы. Особо хотелось бы выделить брахидактилию В, так как эта достаточно редкая форма выявлена в Чувашской Республике с высокой распространенностью. Все больные по национальности являются чувашами, проживают в трех из шести обследованных районах республики (Моргаушском, Чебоксарском и Цивильском). Частота встречаемости брахидактилии В среди чувашского населения составила 1:14894 человека. Во всех семьях наблюдался межсемейный клинический полиморфизм заболевания, а в двух семьях – и внутрисемейный.

Анализ результатов неонатального скрининга на основные с тяжелым прогнозом заболевания (врожденный гипотиреоз, АГС, муковисцидоз, галактоземия, фенилкетонурия) показал: фенилкетонурия встречается с частотой 1:6531, врожденный гипотиреоз – 1:2069, муковисцидоз – 1:14395, адреногенитальный синдром – 1:121593, галактоземия – 1:39849. За 20 лет в республике выявлено 699 хромосомных заболеваний, структура хромосомной патологии представлена в табл. 3.

Таблица 3

**Структура хромосомной аномалии
по цитогенетической лаборатории
МГК за 1991-2010 гг.**

Нозология	Ко- ли- чест- во	От всей пато- логии, %
С. Дауна	247	35,34
С. Шерешевского–Тернера	115	16,45
С. Кляйнфельтера	87	12,45
С. Эдвардса	6	0,86
С. Патау	4	0,57
Полисомия по У	4	0,57
Полисомия по Х	6	0,86
Аномалии по половым хро- мосомам	18	2,58
Малые аномалии хромосомам	91	13,02
Хромосомные абберрации	109	15,59
ХМЛ	12	1,71
Итого	699	100

Выводы. 1. В Чувашской Республике регистрируются все основные наследственные болезни (НБ), некоторые из них встречаются с большей частотой, чем в других регионах РФ, ряд заболеваний встречается только у лиц чувашской национальности (популяции). Эти же болезни регистрируются в соседних республиках, граничащих с Чувашской Республикой, и у чувашей, выехавших в другие регионы.

2. Частота рождаемости детей с наследственной патологией в республике 5,8%, по РФ – 5-7%. Наблюдаются различия в уровне отягощенности населения аутосомной патологией между районами республики, наиболее выраженные различия при разделении населения на городское и сельское.

3. К аутосомно-рецессивным заболеваниям с распространенностью 1:50000 и чаще в Чувашской Республике можно отнести: нейросенсорную тугоухость (1:4334), пигментный ретинит (1:11498), врожденный гипотрихоз (1:13221), недифференцированную олигофрению (1:14690), врожденную катаракту (1:17628), микроцефалию с олигофренией (1:22035), микрофтальм с микрокорнея (1:44070), врожденный гипотиреоз (1:23780), гипофизарный нанизм (1:24319) и ихтиозиформную эритродермию (1:37774).

4. Установлено наличие этнотерриториальных особенностей таких наследственных болезней, как гипотрихоз, наследственный летальный остеопетроз, семейный наследственный эритроцитоз, брахиодактилия.

5. Отягощенность детского населения основными типами менделирующей наследственной патологии оказалась необычайно высокой.

4. Анализ результатов неонатального скрининга на основные с тяжелым прогнозом заболевания (врожденный гипотиреоз, АГС, муковисцидоз, галактоземия, фенилкетонурия) показал, что фенилкетонурия встречается с частотой 1:6531, врожденный гипотиреоз – 1:2069, муковисцидоз – 1:14395, адреногенитальный синдром – 1:12593, галактоземия – 1:39849.

Литература

1. Близнец Е.А. Молекулярные методы диагностики распространенных наследственных «чувашских» болезней / Е.А. Близнец, Н.Н. Вассерман, А.В. Поляков // Медицинская генетика. 2006. Т. 5. Прилож. 1. С. 10-13.
2. Вассерман Н.Н. Популяционная частота мутации C598T в гене *VHL*, приводящей к развитию аутосомно-рецессивного эритроцитоза / Н.Н. Вассерман, С.М. Тверская, Р.А. Зинченко, А.В. Поляков // Медицинская генетика. 2005. Т. 4, № 4. С. 165.
3. Гинтер Е.К. Этнические особенности распространения наследственных болезней / Е.К. Гинтер // Генетика человека. М., 1978. Т. 3. С. 122-159.
4. Зинченко Р.А. Эпидемиология наследственных болезней / Р.А. Зинченко, Г.И. Ельчинова, С.И. Козлова // Медицинская генетика. 2002. Т. 1, № 1. С. 24-33.
5. Ельчинова Г.И. Методы обработки популяционно-генетических данных / Г.И. Ельчинова // Медицинская генетика. 2004. № 4. С. 185-192.
6. Краснов М.В. Эпидемиология наследственного эритроцитоза / М.В. Краснов, Г.П. Павлова и др. // Материалы науч.-практ. конф. М., 2002. С. 324-325.
7. Кириллов А.Г. Наследственные болезни в Чувашии: автореф. дис.... докт. мед. наук / А.Г. Кириллов. М., 2008. 48 с.
8. Павлова Г.П. Наследственный эритроцитоз / Г.П. Павлова, Н.К. Ефимова, Н.С. Сметанина, С.М. Тверская, Н.Н. Вассерман, А.В. Поляков // Генетическая структура и наследственные болезни чувашской популяции. Чебоксары: ИД «Пегас», 2006. С. 202-212.

КРАСНОВ МИХАИЛ ВАСИЛЬЕВИЧ. См. с. 69.

КРАСНОВ ВЛАДИМИР МИХАЙЛОВИЧ – главный врач, Научно-исследовательский институт профилактической педиатрии и восстановительного лечения, Российская академия медицинских наук, Россия, Москва (vmdoctor@rambler.ru).

KRASNOV VLADIMIR MIKHAILOVICH – Chief Medical Officer, Research Institute for preventive paediatrics and rehabilitation, Russian Academy of Medical Sciences, Russia, Moscow.

САВАСКИНА ЕКАТЕРИНА НИКОЛАЕВНА – заведующая медико-генетической консультацией, Президентский перинатальный центр, Россия, Чебоксары (eksa@bk.ru).

SAVASKINA EKATERINA NIKOLAEVNA – head of Medical Genetic Counseling Chair, Presidential Perinatal Center, Russia, Cheboksary.

АБРУКОВА АННА ВИКТОРОВНА – врач-генетик медико-генетической консультации, Президентский перинатальный центр, Россия, Чебоксары (metra2009@yandex.ru).

ABRUKOVA ANNA VIKTOROVNA – doctor genetic of Medical Genetic Counseling, Presidential Perinatal Center, Russia, Cheboksary.

КИРИЛЛОВ АЛЕКСАНДР ГРИГОРЬЕВИЧ – доктор медицинских наук, заместитель главного врача, Республиканская клиническая больница, Россия, Чебоксары (iprkb@medinform.su).

KIRILOV ALEKSANDR GRIGORIEVICH – doctor of medical sciences, Deputy Chief Medical Officer, Republican Clinical Hospital, Russia, Cheboksary.
