

## ЭТНИЧЕСКИ ПРИУРОЧЕННЫЕ НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ЧУВАШСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

*Александр Григорьевич Кириллов*

*Министерство здравоохранения и социального развития Чувашской Республики, г. Чебоксары,  
e-mail: medicin24@cap.ru*

### Реферат

Проведено генетико-эпидемиологическое исследование, в результате которого впервые определены значения груза и разнообразие наследственной патологии среди титульной нации. Полученные данные о распространенности наследственных заболеваний среди чувашей представляют несомненный интерес для практикующих врачей не только Чувашии, но и соседних регионов.

Ключевые слова: наследственная патология, генетико-эпидемиологические исследования, чувашская популяция.

Генетико-эпидемиологическими исследованиями, проведенными в Чувашской Республике в последние годы, определены значения груза и разнообразия наследственной патологии в популяции титульной нации. В частности, нозологический спектр наследственных болезней, выявленных в шести районах Чувашии, состоит из 150 заболеваний, из них 81 с аутосомно-доминантным, 58 с аутосомно-рецессивным и 11 с X-сцепленным типом наследования [9, 10]. В числе такого многообразия менделирующей патологии, встречаемой в республике, диагностированы и описаны заболевания, имеющие высокую эндемичность для региона. К ним прежде всего относятся наследственный изолированный гипотрихоз (НИГ), наследственный эритроцитоз (НЭ) и аутосомно-рецессивный остеопетроз (АРО). Для этих заболеваний установлены причины накопления в чувашской популяции и первичная молекулярная природа [10]. С учетом того, что чувашаи по численности занимают пятое место в России, а в ряде субъектов Приволжского федерального округа (Татарстан, Башкортостан, Марий Эл, Ульяновская, Самарская, Оренбургская области) компактно проживают многотысячные чувашские диаспоры, мы полагаем, что информация об этнически приуроченных для чувашской популяции наследственных заболеваниях будет несомненно интересна для практикующих врачей не только Чувашии, но и соседних регионов. Представляя обзорный материал по генетике, эпидемиологии, клинической кар-

тине НИГ, НЭ, АРО, составленный по результатам оригинальных исследований, посвященных изучению указанной патологии, мы надеемся, что врачи разных специальностей будут не только лучше ориентироваться в их дифференциальной диагностике, но и получат информацию о разработанных в последние годы методах профилактики.

По своей природе НИГ может быть приобретенным либо наследственным заболеванием. К настоящему времени установлено, что НИГ существует как изолированное состояние, а также является составной частью клинической картины более 250 наследственных синдромов. Собственно НИГ относится к редкой патологии. На данный момент известны лишь 14 заболеваний, связанных с изолированным нарушением роста волос. Генетико-эпидемиологическое изучение сотрудниками лаборатории генетической эпидемиологии под руководством академика Е.К. Гинтера в 1998–2001 гг. [11] населения 6 районов Чувашской Республики, а также целенаправленное исследование гипотрихоза, проведенное в Чувашии в 2003–2006 гг., позволили выявить как минимум две различные формы рецессивного гипотрихоза (1 и 2 типы) [1].

Клинически заболевание характеризуется отсутствием замещения волос плода, которые, как правило, выпадают вскоре после рождения ребенка. Волосы на голове таких новорожденных мягкие, шерстистые, короткие (их средняя длина – 4–5 см), встречаются многочисленные участки алопеции. У взрослых больных в периоде полового созревания наблюдается некоторое прогрессирование выпадения волос на голове. В подмышечных впадинах и на лобке волосной покров вырастает скудным. На теле пушковые волосы практически отсутствуют. Гипотрихоз имеет место и в области бровей и ресниц. Вместе с тем отсутствует поражение других производных эпидермиса, в частности зубов и ногтей, а также потовых желез, что дает возможность проводить дифференциальную диагностику



Рис. 1а, б, в. Картина волосистой части головы больных изолированным гипотрихозом.

НИГ и эктодермальной дисплазии, а также других заболеваний, при которых гипотрихоз является лишь одним из симптомов болезни. Других клинических проявлений болезни не отмечается (рис. 1 а, б, в).

Анализ популяционной частоты гена среди проскринированных здоровых индивидов (386 чувашей и 311 марийцев) показал, что частота гена среди марийского населения составила 1,91%, а среди чувашей – 2,72% [8].

Были проведены картирование и идентификация гена, ответственного за развитие гипотрихоза в марийских и чувашских семьях с данным заболеванием. Показано, что гипотрихоз обусловлен мутацией в гене *LIPH*, картированном в локусе 3q27. Ранее не было известно, что этот ген принимает участие в развитии и росте волос человека. Ген *LIPH* экспрессируется в волосных фолликулах и кодирует фосфолипазу, регулирующую продукцию биоактивных липидов [8, 18].

Следующим наследственным заболеванием, встречающимся с высокой частотой у чувашей, является рецессивный эритроцитоз (НЭ). Установленная частота его в Чувашской Республике составляет примерно 1:5300. НЭ – гетерогенная группа врожденных состояний, связанных с повышенным объемом эритроцитарной массы крови. Относится НЭ к редким заболеваниям: в мировой литературе описано лишь небольшое число случаев этой патологии, которая характеризуется эритроцитозом, нормальным количеством лейкоцитов и тромбоцитов, увеличенной продукцией эритропоэтина (ОМIM 263400). Заболевание обнаруживается преимущественно в детском и юношеском возрасте, и его основными клиническими проявлениями являются упорные головные боли, быстрая утомляемость, а у школьников снижение концентрации внимания и усвоения предмета в школе, одышка

при умеренных физических нагрузках, кардиалгии, носовые кровотечения, боли в животе, не связанные с приемом пищи, тянущие боли в ногах, режее головокружения, нарушение зрения, парестезии [16].

В 2002 г. Ang et al. при полногеномном скрининге образцов ДНК нескольких чувашских семей обнаружили сцепление локуса эритроцитоза с хромосомой 3p25. Исследование ДНК 34 больных и 40 их здоровых родственников из 14 чувашских семей, проведенное в лаборатории ДНК-диагностики Медико-генетического научного центра РАМН показало, что все больные являются гомозиготными носителями мутации Arg200Trp в гене *VHL*. Популяционная частота носительства мутации Arg200Trp в гене *VHL* среди чувашей составила 1,84%, расчетная частота заболевания – 1:3000 человек. Определены популяционные частоты мутации Arg200Trp среди соседних с чувашами народностей Волго-Уральского региона. Для марийцев частота мутантного аллеля составила 0,87%, расчетная частота заболевания – 1:13 150 человек, для удмуртов – соответственно 0,47% и 1:44 600 человек. Среди башкир и русских мутация Arg200Trp не выявлена [19].

Третьим этнически приуроченным заболеванием является АРО, аутосомно-рецессивный остеопетроз, имеющий для чувашской популяции наибольшую актуальность. В отличие от двух предыдущих заболеваний, АРО до настоящего времени имеет неблагоприятный прогноз и при традиционной патогенетической терапии заканчивается летальным исходом в раннем детском возрасте. Средняя продолжительность жизни таких больных составляет 25,3±3,9 месяца [5, 12].

С учетом неблагоприятного прогноза и тяжести течения АРО имеет большое медико-социальное значение, в связи с чем мы посчи-

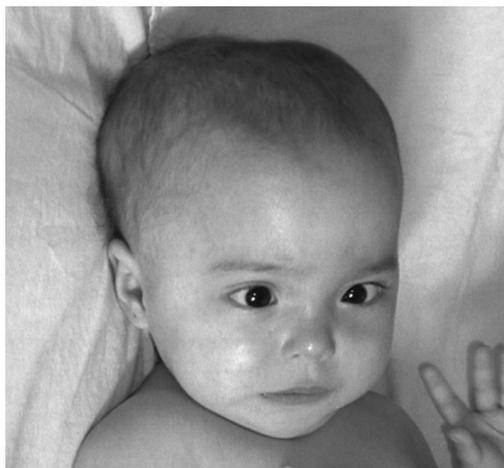


Рис. 2. Вид больного в возрасте 6 месяцев.



Рис. 3. Больной 2 лет 3 месяцев.

тали необходимым в представленном обзоре уделить данному заболеванию особое внимание и более подробно описать клиническую картину, молекулярную природу, разработанные в последние годы методы диагностики и профилактики рождения больных АРО, современные представления об организации генетического консультирования семей, уже имеющих больных детей и планирующих рождение последующих либо высокий риск их рождения.

АРО (синонимы: болезнь Альберс-Шенберга, мраморная болезнь, врожденный злокачественный остеопетроз) — также редко встречающееся наследственное заболевание, характеризующееся системным склерозированием костей всего скелета, резким снижением плацдарма медуллярного кроветворения и, как следствие, развитием тяжелой прогрессирующей анемии и очагов экстрамедуллярного кроветворения в различных паренхиматозных органах. Остеопетроз (ОП) относится к группе генетически гетерогенных заболеваний и может встречаться как с аутосомно-доминантным, так и с аутосомно-рецессивным типом наследования. По литературным данным, заболевание наблюдается в различных популяциях мира с частотой 1:100000. Установлено, что на территории Чувашии встречается только АРО. Эпидемиологический анализ показал, что частота АРО среди чувашей составляет один больной на 3879 новорожденных, и каждый тысячный брак между чувашами является браком гетерозигот [2,6].

Для описания полной клинической картины и установления динамики клинических признаков АРО изучались данные о 48 пациентах. Клиническую картину заболе-

вания анализировали согласно возрастным эпикризным срокам, принятым в педиатрической практике. Установлено, что диагноз заболевания верифицируется преимущественно у детей I и II возрастной групп. По нашему мнению, данный факт свидетельствует прежде всего о раннем, практически с рождения клиническом проявлении заболевания. Так, в течение первого полугодия жизни АРО выявлен у 90,9% больных, при этом в первые три месяца жизни — у 73,3% детей. Наблюдение за динамикой клинических проявлений заболевания у детей разных возрастных групп показало, что для АРО характерно прогрессирующее течение. Уже со II эпикризного срока (1-3 мес) имеют место клинические, лабораторные и рентгенологические признаки поражения многих органов и систем организма. К III эпикризному сроку (4-6 мес) у всех больных формируется своеобразный внешний вид, который рассматривается нами как отдельный симптомокомплекс, характерный для АРО (рис. 2, 3). Формируется большая, «тяжелая» на вид голова, брахицефалической формы череп; лоб «нависает» за счет сильно развитых надбровных дуг и седловидного носа. Прогрессируют гидроцефалия и гиперостозы костей черепа, нарастает диспропорция между лицевым и мозговым черепом с развитой венозной сетью и полнокровием подкожных вен головы. Выраженными становятся такие симптомы, как экзофтальм, косоглазие, нистагм (горизонтальный и реже вертикальный), симптом «плавающих» глазных яблок. У больных прогрессируют следующие синдромы: гипертензионно-гидроцефальный, гипертонической, вегетовисцеральной дисфункции, миотонический. Клиническая картина АРО у

пациентов 7–12 месяцев больше схожа с симптоматикой заболевания в III эпикризном сроке. У всех больных с рождения в том или ином сочетании присутствуют стигмы дисэмбриогенеза: короткая шея, гипертелоризм глаз и сосков, седловидный нос, низко расположенное пупочное кольцо, «готическое» небо; низко расположенные деформированные ушные раковины, кукольное лицо, клинодактилия, микрогнатия. Прогрессирующий гепатолиенальный синдром обнаруживается у 100% наблюдаемых больных и является одним из патогномоничных синдромов для данного заболевания.

Характерны изменения в периферической крови. Прежде всего рано развивается эритроцитопения. Содержание эритроцитов в периферической крови снижается сравнительно быстро, достигая к месячному возрасту  $2,4 \times 10^{12}$ . У всех больных в крови имеется нормобластоз, более выражен анизо-, пойкилоцитоз, значительно чаще наблюдаются гиперлейкоцитоз и гиперлимфоцитоз [7, 12].

Анализ показателей физического, нервно-психического и психомоторного развития больных свидетельствует, что при АРО страдает развитие ребенка в целом, однако больные в большей мере отстают в физическом, психомоторном развитии и в меньшей мере — в нервно-психическом [6, 7]. Основным диагностическим критерием данного заболевания до настоящего времени остается характерная рентгенологическая картина изменений костей лицевого, аппендикулярного и осевого скелета. На рентгенограммах костей наблюдается выраженный диффузный остеосклероз, нормальная костная структура отсутствует, в длинных трубчатых костях костномозговой канал полностью не прослеживается, в метафизах длинных трубчатых костей всегда выявляются булавовидные (бокаловидные) вздутия, больше проявляющиеся в дистальных метафизах. Эта особенность положена в основу разработки ультразвуковой диагностики ОП: определение индекса отношения диаметра дистального метафиза бедренной кости к диаметру ее диафиза в наиболее узкой ее части, условно названного индексом КГ (Кирилова-Гинтера). Установлено, что индекс КГ у больных АРО значительно (от 2,68 до 3,24 раза) превышает соответствующий показатель у здоровых детей. При сроке беременности 21–22 недели КГ составляет  $1,34 \pm 0,01$ . У одного плода с внутриутробно верифицированным диагнозом АРО индекс КГ оказался равным

3,24 [4, 14]. Таким образом, как и в случае со здоровыми и больными детьми, имеется значительное (в 2,4 раза) превышение данного индекса у пораженного АРО плода над показателем индекса КГ у здоровых плодов. Это позволило предложить индекс КГ в качестве критерия ультразвуковой пренатальной диагностики АРО. В настоящее время в Чувашии ультразвуковой скрининг рекомендовано проводить всем беременным женщинам чувашской национальности при сроке 21–22 недели гестации. Определение индекса КГ одновременно с пренатальной диагностикой пороков развития плода не требует дополнительных затрат и ресурсных вложений.

В лаборатории ДНК-диагностики ГУЗ «Медико-генетический научный центр» РАМН у больных с диагнозом ОП проводились картирование и идентификация гена АРО, наблюдаемого в Чувашии. Установлено, что таким геном является ген TCIRG1 (Т-клеточный иммунный регулятор 1), локализованный на хромосоме 11q13.4q13.5. Он кодирует остеокластспецифичную  $\alpha_3$  изоформу одной из субъединиц трансмембранного вакуолярного АТФ-зависимого протонного насоса. Была найдена ранее не описанная транзигция в гомозиготном состоянии в донорном сайте сплайсинга интрона 8 (IVS8+5g→a). Обнаруженная мутация приводит к нарушению процесса сплайсинга в 8 интроне и к соответствующему изменению длины продуктов транскрипции и трансляции. Возможен даже сбой самого процесса трансляции, так как с такими выраженными нарушениями структуры этот белок вообще не обнаруживается в клетках.

Изучение этногенеза чувашей даёт веские основания полагать, что чувашаи как отдельная этническая группа сформировались в результате ассимиляции пришлых болгаро-суварских племен с финно-угорскими племенами, проживавшими на территории современной Чувашии. Было предположено, что ген ОП может присутствовать у современных марийцев и удмуртов. С целью выяснения этого вопроса было проведено сравнительное изучение частоты мутации с.807+5G>A в гене TCIRG1 на 327 образцах крови, полученных от чувашей, проживающих в Чувашии, 299 образцах крови от марийцев, проживающих в Марий Эл, и 396 образцах крови от удмуртов, проживающих в Удмуртии. Среди 327 обследованных чувашей выявлены 11 гетерозиготных носителей мутации, т. е. частота мутации составила 1,7% (рас-

четная частота заболевания — 1:3500 новорожденных). У марийцев частота мутации была меньшей — 0,8% (5 гетерозиготных носителей; расчетная частота ЗАРО — 1:14000). В образцах крови удмуртов мутация с.807+5G>A не обнаружена. Неравновесие по сцеплению, изученное по 4 полиморфным маркерам, тесно сцепленным с геном заболевания, показало, что у всех больных двух национальностей (марийцы, чуваша) был определен один и тот же гаплотип по этим маркерам в гомозиготном состоянии. Такое неравновесие по сцеплению объясняется, скорее всего, эффектом основателя, а высокая частота мутантных хромосом в популяции — дрейфом генов [2, 3, 17]. В последние три года ДНК-диагностика АРО была проведена в 11 семьях, в том числе 3 — пренатальные (прогноз благоприятный), 3 — носительство (случаи АРО у родственников), в 5 семьях у больных диагноз подтвердился.

Как уже отмечалось, средняя продолжительность жизни детей, больных ОП, составляет  $25,3 \pm 3,9$  месяца (примерно 2,1 года), а средняя выживаемость —  $21,5 \pm 3,8$  месяца (примерно 1,8 года). Ежегодно в республике погибают 2–3 ребенка, больных ОП, тем самым актуализируя проблему профилактики рождения детей с АРО. Установленная молекулярно-генетическая природа АРО в Чувашии открывает возможности для молекулярно-генетической диагностики гетерозиготного носительства гена заболевания у супружеских пар, и такая работа в республике уже началась. Кроме того, в Чувашии разработана система профилактики АРО, включающая алгоритм профилактики рождения больных и схему организации медицинской помощи семьям с высоким риском рождения детей с данной патологией. Информация о больных и сведения об их семьях концентрируются в республиканском регистре ОП при РДКБ, который постоянно пополняется сведениями о вновь выявляемых больных. Между регистром, ГУЗ «Республиканский перинатальный центр» (ГУЗ РПЦ) и всеми женскими консультациями лечебно-профилактических учреждений республики налажен постоянный обмен информацией как о больных ОП, так и о репродуктивных планах семей, отнесенных к группе риска рождения детей с этим заболеванием.

При установлении факта беременности женщина с высокой группой риска рождения больного ребенка берется под наблюдение в ГУЗ РПЦ и при сроке 21–22 недели гестации

проходит ультразвуковой скрининг параллельно в двух учреждениях — ГУЗ РПЦ и ГУЗ «Республиканский диагностический центр» с обязательным определением индекса КГ. В случае выявления ультразвуковым исследованием признаков поражения плода АРО в виде значительного отклонения индекса КГ от нормы женщине предлагается рентгенологическое обследование, информативное при данном сроке гестации. В случае рентгенологического подтверждения наличия у плода ОП женщине предлагается прерывание беременности и с обязательного согласия последней беременность элиминируется (по медицинским показаниям со стороны плода). С целью окончательной верификации диагноза плод подвергается патологоанатомическому исследованию в МУЗ «Городское патологоанатомическое бюро» г. Чебоксары, где накоплен достаточный опыт патоморфологической диагностики ОП [7, 13].

## ВЫВОДЫ

Результаты исследований трех этнически приуроченных наследственных заболеваний в Чувашии имеют несомненное практическое значение для здравоохранения, так как они позволяют не только своевременно верифицировать описанные выше наследственные заболевания, но и способствуют правильному планированию объемов медицинской помощи населению и снижению распространенности указанной патологии. Кроме того, создание научно-обоснованной базы поможет оптимизировать медико-генетическую помощь и организовать генетический мониторинг наследственных заболеваний в республике.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абрикова А.В. Эпидемиологическое и клинко-генетическое исследование наследственного гипотрихоза в Республике Чувашия: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. — М., 2007.
2. Близнац Е.А. и др. Молекулярно-генетическое исследование аутосомно-рецессивного остеопетроза в Чувашии // Мед. генетика. — 2005. — Т. 4. — № 7. — С. 315–321.
3. Близнац Е.А. и др. Популяционная частота и возраст мутации в с. 807+5G>A в гене TCIRG1, являющейся причиной аутосомно-рецессивного остеопетроза в Чувашии // Генетика человека и патология / Сб. научн. трудов. — Томск, Выпуск. 8 — 2007. — С. 48–54.
4. Гинтер Е.К., Кириллов А.Г. Пренатальная ультразвуковая диагностика аутосомно-рецессивного остеопетроза. / Информ. письмо. — Чебоксары, 2005. — 7 с.

5. Гинтер Е.К., Кириллов А.Г., Рогов Е.И. Аутосомно-рецессивный остеопетроз в Чувашии // Генетика. — 2001. — Т. 37. — № 8. — С. 1152-1155.
6. Гинтер Е.К., Краснов М.В., Кириллов А.Г. Аутосомно-рецессивный остеопетроз. /Метод. указания. -Чебоксары, 2004. — 36 с.
7. Гинтер Е.К., Краснов М.В., Кириллов А.Г. Клиника, диагностика, профилактика и лечение остеопетроза. /Информ. письмо. — Чебоксары, 2004. — 17 с.
8. Зинченко Р.А., Абрикова А.В., Кириллов А.Г., Гинтер Е.К. Наследственный рецессивный гипотрихоз // Генетическая структура и наследственные болезни чувашской популяции /Под ред. Е.К.Гинтера, Р.А.Зинченко. — Чебоксары, 2006. —С.158-166.
9. Зинченко Р.А. и др. Эпидемиология наследственных болезней в Республике Чувашия// Мед. генетика. — 2002. — Т. 1. — № 1. — С. 24-33.
10. Зинченко Р.А., Кириллов А.Г., Гинтер Е.К. Отягощенность населения Чувашии менделирующей наследственной патологией // Генетическая структура и наследственные болезни чувашской популяции/ Под ред. Е.К.Гинтера, Р.А.Зинченко. — Чебоксары, 2006. — С. 69-85.
11. Зинченко Р.А., Кириллов А.Г., Гинтер Е.К. Разнообразие наследственной патологии в чувашской популяции // Генетическая структура и наследственные болезни чувашской популяции /Под ред. Е.К.Гинтера, Р.А.Зинченко. — Чебоксары, 2006. —С. 100-135.
12. Кириллов А.Г. Аутосомно-рецессивный остеопетроз—ранняя диагностика // Рос. педиатр. журн. -2006. — № 4. — С. 47-51.
13. Кириллов А.Г., Вакутова И.А. Профилактическая работа с семьями высокого риска рождения детей с аутосомно-рецессивным остеопетрозом // Росс. педиатр. журн. -2007. — № 1. — С. 42-45.
14. Кириллов А.Г., Гинтер Е.К. Опыт пренатальной диагностики врожденного остеопетроза // Мед. генетика. — 2004. — Т. 3. — № 10. — С. 490-492.
15. Кириллов А.Г. и др. Наследственные болезни среди чувашей Республики Чувашия // Мед.генетика. — 2007. — Т.6. — №1(55). — С. 19-27.
16. Павлова Г.П. Терапия семейного наследственно-го эритроцитоза у детей и подростков: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - М., 2003.
17. Bliznetz E.A. et al. The molecular genetic cause of osteopetrosis in Chuvashia / European Hum.Gen. conference may 7-10 2005, Prague //European J. of Hum.Gen. — 2005. — Vol.13. —Suppl. — P.279.
18. Kazantseva A. et al. Human Hair Growth Deficiency Is Linked to a Genetic Defect in the Phospholipase Gene LIPH// Science. — 2006. — Vol. 314(5801). — P.982-985.
19. Wasserman N.N. et. al. Lokalization of the Gene Rensponsible for Famillal Beniga Poycithemia to Chromosome 11g23.//Human Herediti. — 1999. — Vol.49. — P. 129-132.

Поступила 14.12.2007.

#### ETHNICALLY CONNECTED HEREDITARY DISEASES IN THE CHUVASH REPUBLIC

A.G. Kirillov

#### Summary

Conducted was a genetic-epidemiological study, as a result of which for the first time identified was the significance of the load and variety of hereditary diseases among the titular ethnic nation. The obtained data on the incidence of hereditary diseases among Chuvash people represents an undeniable interest to practitioners not only in Chuvashia, but also of the neighboring regions.