

Спектр наследственной патологии в крупном педиатрическом стационаре

А.А.Баранов, О.Б.Кондакова, Н.В.Журкова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

В статье проанализированы частота, спектр и структура наследственной патологии, выявленной в клинике НЦЗД РАМН за период с 2000 по 2003 годы. Частота моногенной патологии в этом стационаре составляет 3,4%, хромосомной – 0,1%. Спектр моногенной (исключая наследственные болезни обмена веществ) патологии включает более 100 нозологических единиц. Хромосомная патология была представлена в 24% аутосомными трисомиями, в 27% – аномалиями половых хромосом и в 49% случаев – структурными хромосомными перестройками.

Ключевые слова: хромосомные болезни, наследственные болезни обмена веществ, врожденный порок развития

Spectrum of hereditary pathology in the large clinical pediatric hospital

A.A.Baranov, O.B.Kondakova, N.V.Zhurkova

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The frequency, spectrum and structure of hereditary pathology revealed in the clinics of the Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences during the period from 2000 to 2003 years were analyzed in the article. The frequency of monogenic pathology in this hospital was 3,4%, chromosomal pathology – 0,1%. The spectrum of monogenic pathology consisted of more than 100 nosologic units. The chromosomal pathology was presented by autosomal trisomies in 24% of cases, by congenital anomalies of sex chromosomes in 27% and by structural chromosomal rearrangements in 49% of cases.

Key words: chromosomal diseases, hereditary metabolic disease, congenital malformation

По данным ВОЗ, ежегодно около 5–8% новорожденных появляются на свет с различными врожденными или наследственными дефектами. Почти 40% ранней детской смертности частично или полностью обусловлено наследственной патологией. При этом в структуре наследственных болезней доля тяжелых форм составляет около 2% [1, 2].

Растет вклад наследственной патологии в структуру причин детской инвалидности и заболеваемости среди детей, госпитализированных в больницы общего профиля. Социальная адаптация детей с генетически детерминированными состояниями, их нервно-психическое и физическое развитие, как правило, резко снижены. Почти у 75% детей, страдающих наследственными заболеваниями, отмечается низкий уровень способностей к обучению в школе и/или к работе [1, 2].

В зарубежной литературе имеются данные о частоте наследственных болезней в педиатрическом стационаре. Проведенные исследования показали, что частота хромосомных болезней составляет менее 1% и колеблется от 0,1 до 0,7%. Частота моногенных болезней варьирует более широко и составляет от 3,9 до 6,9% [3].

Целью работы является анализ частоты, спектра и структуры наследственной патологии в контингенте больных в клиниках Научного центра здоровья детей (НЦЗД) РАМН за период с 2000 по 2003 гг.

Пациенты и методы

Контингент больных, направленных на медико-генетическую консультацию (МГК), составили дети в возрасте от 7 дней до 18 лет. Общее количество проведенных за анализируемый период консультаций – 1914, из них 1351 – в стационаре, а 563 – амбулаторно в клинко-диагностическом центре (КДЦ) НЦЗД РАМН.

Диагноз наследственного заболевания основывался на данных клинического осмотра, клинко-генеалогического анализа, лабораторных и инструментальных исследований. Лабораторные исследования включали общий анализ крови и мочи, биохимические анализы крови (определение уровня билирубина, холестерина, глюкозы, трансаминаз, общего белка и других показателей) и мочи (ионограмма мочи), анализ кала на содержание углеводов, гормональный спектр. Инструментальные методы включали ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов, рентгенографию, магнитно-резонансную томографию, эндоскопические исследования.

Специальные генетические методы были представлены кариотипированием, молекулярно-генетическими исследованиями, скринингом на наследственные болезни обмена

Для корреспонденции:

Баранов Александр Александрович, академик РАМН, профессор, директор Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2/62

Телефон: (095) 134-3083

Статья поступила 12.04.2004 г., принята к печати 01.10.2004 г.

веществ, энзимодиагностикой лизосомных болезней, определением концентрации длинноцепочечных жирных кислот в крови с помощью газовой-жидкостной хроматографии, количественным определением аминокислот крови и мочи, а также концентрации лактата, пирувата, кетоновых тел в крови и органических кислот в моче.

Диагностика синдромальной патологии осуществлялась с помощью компьютерных диагностических программ (Oxford Medical Database, OMIM).

Результаты исследования и их обсуждение

По данным зарубежных авторов, около 25% больных с наследственной патологией получают консультацию врача-генетика при первой госпитализации, а в детских стационарах развитых стран 25–35% коек заняты пациентами с наследственными заболеваниями [3].

Однако результаты настоящей работы показали, что частота моногенной патологии в клиниках НЦЗД РАМН составляет 3,4%, хромосомной – 0,1%. Очевидно, что эти цифры занижены, поскольку на медико-генетическую консультацию направляются дети в диагностически сложных случаях или при необходимости уточнения прогноза дальнейшего деторождения в семье. Возможно, это связано с тем, что значительное число детей с ранее выявленными наследственными заболеваниями, поступали в стационар для симптоматического лечения и не нуждались в дополнительной медико-генетической консультации.

Частота госпитализаций у больных с наследственной патологией, по данным литературы, составляет 5,3 в год, по сравнению с 1,6 у детей без нее [3]. Наши данные показали, что дети с тяжелой наследственной патологией (аминоацидопатии, тяжелые формы митохондриальной патологии, гликогенозы) госпитализировались 4–5, а другие категории пациентов – 1–2 раза в год. Следует отметить, что продолжительность госпитализации детей с тяжелой наследственной патологией достигает 2–3 месяцев при средней ее продолжительности 14 дней.

Мы изучили спектр наследственной патологии, выявленной в клиниках нашего центра. Анализировались хромосомные и моногенные заболевания, представленные синдромальными формами множественных врожденных пороков развития и наследственными болезнями обмена веществ. Медико-генетические консультации по поводу мультифакториальных болезней (психических заболеваний, целиакии) и изолированных врожденных пороков были единичными, поэтому они не были включены в исследование.

В табл. 1 представлено число больных с наследственной патологией, выявленных в 2003 году. Из 708 детей, прошедших медико-генетическую консультацию, диагноз наследственного заболевания был исключен у 33 детей, что составило 4% больных в стационарах и 7,6% от числа прошедших обследование в клинко-диагностическом центре. Это свидетельствует о тщательном отборе врачами контингента детей, нуждающихся в консультации генетика. Диагноз наследственного заболевания был установлен у 286 больных в стационаре и у 66 на амбулаторном приеме, что составило около 50% от общего числа детей, направленных на консультацию.

Таблица 1. Распределение детей, прошедших медико-генетическую консультацию в 2003 году

Группа	Стационар		КДЦ		Итого
	абс.	%	абс.	%	
Всего детей	577	100	131	100	708
Дети с отвергнутым диагнозом наследственного заболевания	23	4,0	10	7,6	33
Дети с врожденными пороками развития	9	1,6	0	0	9
Дети с установленным диагнозом наследственного заболевания	286*	49,6	66	50,4	352
Дети, у которых по различным причинам не проведена окончательная диагностика	259	44,9	55	42,0	314

* Без детей с врожденными пороками развития.

Исследование кариотипа было проведено за анализируемый период более чем у 15% пациентов, обратившихся за медико-генетической помощью. Следует отметить, что значительное число больных обращалось за консультацией к генетику после цитогенетического обследования, проведенного по месту жительства больного, по результатам которого хромосомная патология была исключена. Последняя была выявлена нами в 10,7% случаев. Структура хромосомной патологии, выявленной в нашем центре, представлена в табл. 2. Как следует из таблицы, более чем у половины пациентов были обнаружены аутосомные трисомии (синдром Дауна, синдром Эдвардса) и аномалии половых хромосом (синдром Шерешевского–Тернера, синдром Клайнфельтера, полисомия Y). У остальных (49% случаев) выявлены структурные хромосомные перестройки (различные делеции, транслокации, инверсии, кольцевые, маркерные хромосомы, ломкие хромосомы и их дериваты).

Таблица 2. Структура хромосомной патологии, выявленной в НЦЗД РАМН

№№ п/п	Хромосомная патология	Число больных
Аутосомные трисомии:		
1	Болезнь Дауна, (47,XX,+21; 47,XY,+21)	7
2	Синдром Эдвардса (47,XY,+18)	1
Аномалии половых хромосом:		
3	Синдром Клайнфельтера (47,XXY; 48, XXXY)	2
4	Синдром Шерешевского–Тернера: 45, X0; 45, X/46, Xi(Xq)	4
5	Полисомия Y 46, XY/ 47 XYY/ 48 XYYY	1
Структурные хромосомные перестройки:		
6	Синдром Вольфа–Хиршхорна (46, XY, del(1)(p11) → p.ter)	2
7	Кольцевая 13 хромосома 46, XY, r(13)	1
8	Кольцевая 20 хромосома (46, XY, r(20))	1
9	Фрагильная 16 хромосома (46, XY; +mar, 47,XX,+mar)	1
10	47 XY; + mar, 47,XX,+mar	2
11	46 XX, inv X	1
12	Частичная моносомия по длинному плечу 18 хромосомы 46, XX, del (18) (q21)	1
13	Частичная моносомия длинного плеча 10 хромосомы 46, XX, del (10)(q21.2 → q22.1)	1
14	Частичная трисомия короткого плеча хромосомы 6 и частичная моносомия короткого плеча хромосомы 5 46, XY; der(6)t(6;5)(p11;p11) → p.ter	1
15	46, XX, t(5;15)	1
16	46, XY, t(1;15)	1
17	46, XY	1
18	46, XY, t(12;12)(p11;p11)pat	1
Всего		33

*У больных с хромосомной патологией, выявленной в амбулаторной хромосомной перестройке.

Спектр наследственной патологии в крупном педиатрическом стационаре

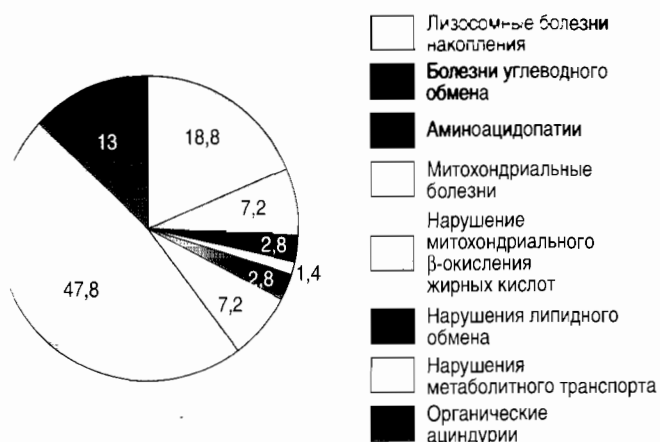


Рисунок. Спектр наследственных болезней обмена веществ, выявленных в НЦЗД РАМН (в процентах).

В течение 2000–2003 гг. в клиниках нашего центра наблюдалось 69 больных с наследственными болезнями обмена веществ. На рисунке показан спектр этих заболеваний. Очевидно, что в 47,8% случаев выявлены болезни углеводного обмена (гликогенозы различных типов, фруктоземия, галактоземия и др.), среди которых преобладали различные типы гликогенозов. На 2-м по частоте месте были митохондриальные болезни (18,8%), на 3-м – аминокислотопатии, представленные фенилкетонурией, гомоцистинурией, недостаточностью карбоамилофосфатсинтетазы и др. (13% случаев). В 7,2% случаев были выявлены нарушения митохондриального β-окисления жирных кислот, связанные с недостаточностью среднецепочечной ацил-Ко-А дегидрогеназы. В таком же числе случаев (7,2%) обнаружены лизосомные болезни (мукополисахаридозы, маннозидоз и др.). Крайне редко были выявлены органические ацидурии и нарушения липидного обмена, а также метаболического транспорта (2,8 и 1,4% соответственно).

Спектр выявленной моногенной (исключая наследственные болезни обмена веществ) патологии включает более 100 нозологических единиц. Наиболее распространенными (более 40% от всей моногенной синдромальной патологии) оказались наследственные заболевания соединительной

Таблица 3. Наследственные болезни соединительной ткани, выявленные в клиниках НЦЗД РАМН

№ Нозологическая форма, номер по каталогу Мак-Кьюсика [4]	Частота	Ген и его хромосомная локализация	Число больных
1 Синдром Марфана, MIM 154700	1 : 3000-1 : 5000	FBN-1, 15q21.1	51
2 Синдром Элерса–Данлоса (различные типы) MIM 130.000; 130.050; 225.350; 225360	1 : 5000	Col I α1, 17q21.3-q22 Col I α2, 7q1.3-q22 Col III α1, 2q31 Col V α1, 9q34.23-q34.3 Col V α2, 2q24.9-q31	140
3 Несовершенный остеогенез (различные типы) MIM 166200; 166210; 166220; 259400; 259420	1 : 1500	Col I α1, 17q21.3-q22 Col I α2, 7q1.3-q22	15
4 Синдром Стиклера MIM 108300		Col II α1, 12q13-q14	4
5 Недифференцированная дисплазия соединительной ткани			128
Всего			338

Таблица 4. Наиболее частые моногенные синдромы, выявленные в клиниках НЦЗД РАМН

№ Нозологическая форма	Количество больных	Тип наследования
1 Нейрофиброматоз I типа	8	аутосомно-доминантный
2 Туберозный склероз	9	аутосомно-доминантный
3 Синдром Нунан	9	аутосомно-доминантный
4 Синдром Коффина–Лоури	3	X-сцепленный доминантный
5 Синдром Коффина–Сируса	2	аутосомно-рецессивный
6 Синдром Сотоса	5	аутосомно-доминантный
7 Синдром Холт–Орама	2	аутосомно-доминантный
8 Синдром Картагенера	5	аутосомно-рецессивный
Всего	43	

Таблица 5. Наследственные заболевания, связанные с микроструктурными нарушениями хромосом, выявленные в НЦЗД РАМН [5]

№ Синдром	Хромосомный регион	Частота	Число больных
Микроделеции			
1 Синдром Вильямса	del (7)(q11.23)	1 : 20000 1 : 50000	6
2 Синдром Прадера–Вилли	del (15)(q12)	1 : 20000	2
3 Синдром Смита–Магениса	del (17)(q11.2)	1 : 25000	1
4 Синдром Аладжилла	del (20)(q11.23)	1 : 70000	3
Микродупликации			
5 Синдром Рассела–Сильвера	dup(7)(p12-p13)		12
6 Синдром Корнелии де Ланге	dup(3)(q25-q29)	1 : 12000	5
Всего			29

ткани: синдромы Элерса–Данлоса и Марфана, несовершенный остеогенез и др. (табл. 3).

В табл. 4 представлены заболевания из группы факоматозов, занимающие второе место по частоте встречаемости.

Особое внимание привлекает группа больных с синдромами, обусловленными микроструктурными нарушениями хромосом, проявляющимися множественными врожденными пороками развития и умственной отсталостью (табл. 5).

Кроме того, за указанный период нами были выявлены такие редкие моногенные болезни, как липодистрофия Берардинелли, синдром линейного невуса, пикнодизостоз, гелеофизарный дварфизм (гелеофизарная карликовость), диастрофическая дисплазия (диастрофическая карликовость), ассоциации CHARGE (C – coloboma – колобома глаза, H – heart disease – пороки сердца, A – atresia choane – атрезия хоан, R – retarded growth and development – задержка физического и психомоторного развития, G – genital hypoplasia – гипоплазия половых органов, E – ear anomalies/deafness – аномалии ушных раковин и/или глухота), VACTERL (V – vertebral – дефекты позвоночника, A – anal atresia – атрезия ануса, C – cardiac – дефекты перегородок и другие пороки сердца, TE – tracheoesophageal – трахеопищеводные свищи, R – radial and renal – дисплазия лучевой кости и пороки почек, L – limb – аномалии конечностей и пальцев), синдромы каудальной регрессии и “prune-belly” (синдром «сливового живота», включающий триаду признаков – недостаточность мышц передней брюшной стенки, обструкцию мочевыводящих путей и крипторхизм).

Наряду с моногенными заболеваниями, передающимися согласно менделевским законам, выделяется группа заболеваний с нетрадиционным наследованием. Это болезни геномного импринтинга (синдромы Прадера–Вилли, Беквита–Видемана, Рассела–Сильвера и др.), экспансии тринук-

леотидных повторов (синдром Мартина–Белл), а также митохондриальные.

Следует особо отметить, что у трех больных нами обнаружено сочетание двух наследственных заболеваний: у одного – болезни Вильсона (моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования) и сбалансированной хромосомной перестройки (см. табл. 2); у второго – двух моногенных заболеваний – фенилкетонурии с аутосомно-рецессивным и несовершенного остеогенеза с аутосомно-доминантным типом наследования, наблюдаемого в родословной в четырех поколениях; у третьего – гемофилии А (X-сцепленная рецессивная патология) и миотонической дистрофии Россолимо–Куршманна–Штейнерта–Баттена (аутосомно-доминантное заболевание, мутация *de novo*).

Работа по выявлению наследственной патологии в крупном педиатрическом стационаре представляет не только практический, но и научный интерес, так как позволяет выявлять новые нозологические формы и фенотипические корреляции при различных наследственных заболеваниях.

Правильная и своевременная диагностика наследственной патологии имеет большое медико-социальное значение, так как делает возможным профилактические мероприятия, направленные на предупреждение повторного рождения больного ребенка в семье. Профилактика врожденной и наследственной патологии осуществляется с помощью медико-генетического консультирования больных и членов се-

мей,отягощенных наследственными болезнями, в сочетании с применением комплекса методов пренатальной диагностики. По данным литературы [6], применение этого комплекса позволяет предотвращать рождение ребенка с врожденными пороками развития в 65–70%, а с хромосомными болезнями – в 80–85% случаев.

Литература

1. Новиков П.В., Корсунский А.А., Ходунова А.А. Основные направления развития медико-генетической службы в Российской Федерации в области профилактики и ранней диагностики врожденных и наследственных заболеваний. Медицинская генетика 2003; (10): 432.
2. Селиванова Е.А., Скворцов И.А., Лебедева Л.Н. и др. Генетическая патология у детей с нарушениями психоневрологического развития, наблюдавшихся в научно-терапевтическом центре профилактики и лечения психоневрологической инвалидности. Альманах «Исцеление» 2000; (4): 147–54.
3. Hall J.G., Powers E.K., McIlvaine R.T., et al. The frequency and financial burden of genetic disease in a pediatric hospital. Am J Med Gen 1978; (1): 417–36.
4. Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии. СПб., 2000; 270.
5. Назаренко С.А. Архитектура генома и наследственные болезни, обусловленные микроструктурными нарушениями хромосом. Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. Новосибирск, 2003; (4): 28–40.
6. Кулешов Н.П., Мухомов Г.Р. Наследственные и врожденные болезни: вклад в заболеваемость и инвалидизацию, подходы к профилактике. Альманах «Исцеление» 2000; (4): 88–91.

ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

Исполком Союза педиатров России с 2002 года проводит конкурс «Детский врач года»



**Союз
педиатров
России**

Звание «Детский врач года» присваивается врачам, работающим в системе охраны здоровья детей и внесшим большой вклад в снижение детской смертности, заболеваемости, инвалидности.

Присвоение звания «Детский врач года» за 2004 год с вручением премии будет проводиться в дни работы
X Съезда педиатров России

«Пути повышения эффективности медицинской помощи детям»
(Москва, 8–10 февраля 2005 года).

Конкурсная комиссия принимает заявки до **31 декабря 2004 года**.

Представления на врачей просьба направлять по адресу:
119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2/62
или по e-mail baranov@nczd.ru

Ковановой Наталии Николаевне с пометкой «На конкурс «Детский врач года».