

in Chronic Liver Disease Study Investigators. Efficacy and safety of high-dose pravastatin in hypercholesterolemic patients with well-compensated chronic liver disease: Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 46. – P.1453-1463.

23. Liu Y., Cheng Z., Ding L., et al. Atorvastatin-induced acute elevation of hepatic enzymes and the absence of cross-toxicity of pravastatin // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* – 2010. – Vol. 48. – P.798-802.

24. Marschall H.U., Wagner M., Zollner G., et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of fatty liver disease and dyslipidemia in morbidly obese patients // *Dig. Dis.* – 2011. – Vol. 29. – P.117-118.

25. McKenney J.M., Davidson M.H., Jacobson T.A., Guyton J.R. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force // *Am. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 97. – P.89-94.

26. Motola D., Vargiu A., Leone R., et al. Hepatic adverse drug reactions: a case/non-case study in Italy // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 63. – P.73-79.

27. Nakagomi A., Seino Y., Kohashi K., et al. Effects of Statin Therapy on the Production of Monocyte Pro-Inflammatory Cytokines, Cardiac Function, and Long-Term Prognosis in Chronic Heart Failure Patients With Dyslipidemia // *Circ. J.* – 2012. – Vol. 76. – P.2130-2138.

28. Nozue T., Yamamoto S., Tohyama S., et al. Comparison of Change in Coronary Atherosclerosis in Patients With Stable Versus Unstable Angina Pectoris Receiving Statin Therapy (from the Treatment With Statin on Atheroma Regression Evaluated by Intravascular Ultrasound With Virtual Histology [TRUTH] Study) // *Am. J. Cardiol.* – 2013. – Jan 18. [Epub ahead of print].

29. Oh M.K., Winn J., Poordad F. Review article: diagnosis

and treatment of non-alcoholic fatty liver disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2008. – Vol. 28. – P.503-522.

30. Riley P., Al Bakir M., O'Donohue J., Crook M. Prescribing statins to patients with nonalcoholic fatty liver disease: real cardiovascular benefits outweigh theoretical hepatotoxic risk // *Cardiovasc. Ther.* – 2009. – Vol. 27. – P.216-220.

31. Roma M.G., Toledo F.D., Boaglio A.C., et al. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: linking action mechanisms to therapeutic applications // *Clin. Sci. (Lond.)*. – Vol. 201. – P.523-544.

32. Segarra-Newnham M., Parra D., Martin-Cooper E.M. Effectiveness and hepatotoxicity of statins in men seropositive for hepatitis C virus // *Pharmacotherapy*. – 2007. – Vol. 27. – P.845-851.

33. Serfaty L., Poupon R. Therapeutic approaches for hepatobiliary disorders with ursodeoxycholic acid and bile-acid derivatives // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 36, Suppl 1. – S.1.

34. Silva M., Matthews M.L., Jarvis C., et al. Meta-analysis of drug-induced adverse events associated with intensive-dose statin therapy // *Clin. Ther.* – 2007. – Vol. 29. – P.253-260.

35. Silva M.A., Swanson A.C., Gandhi P.J., Tataronis G.R. Statin-related adverse events: a meta-analysis // *Clin. Ther.* – 2006. – Vol. 28. – P.26-35.

36. Tolman K.G., Dalpiaz A.S. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease // *Ther. Clin. Risk. Manag.* – 2007. – Vol. 3. – P.1153-1163.

37. Tzefos M., Olin J.L. 3-hydroxyl-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor use in chronic liver disease: a therapeutic controversy // *J. Clin. Lipidol.* – 2011. – Vol. 5. – P.450-459.

38. Zahno A., Brecht K., Bodmer M., et al. Effects of drug interactions on biotransformation and antiplatelet effect of clopidogrel in vitro // *Br. J. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 161. – P.393-404.

Информация об авторе: Онучина Елена Владимировна – ассистент, д.м.н., 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, e-mail: alek-a@mail.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© МИКИТЕНКО Д.А. – 2013

УДК: 575.176

УКРАИНА: РЕГИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ГРУЗА ВРОЖДЕННОЙ И НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

Дмитрий Александрович Микитенко

(Клиника репродуктивной медицины «НАДИЯ», Киев, директор – В.Д. Зукин)

Резюме. В статье на основании официальных данных проведена оценка величины генетического груза украинской популяции, обусловленного врожденной и наследственной патологией. Доказана несостоятельность существующего медико-генетического скрининга по выявлению носителей генетической патологии, проблема недостаточного качества и полноты диагностики, точности учета патологии. Обоснована медико-социальная и экономическая необходимость внедрения медико-генетического мониторинга.

Ключевые слова: генетический груз, врожденная и наследственная патология, медико-генетический мониторинг.

UKRAINE: REGIONAL ASPECTS OF THE GENETIC LOAD OF CONGENITAL AND HEREDITARY PATHOLOGY

D.O. Mykytenko

(Clinic of Reproductive Medicine 'NADIYA', Kiev)

Summary. In the present paper on a basis of official statistical data there was carried out an estimation of the Ukrainian population's genetic load value, caused by congenital and hereditary disorders. It has been proved the inefficiency of the present medical-genetic screening, the problem of the inadequate quality and diagnostics depth, the accuracy of the pathology registration. The medical-social and economical necessity of the implementation of the medical-genetic monitoring has been validated.

Key words: genetic load, congenital and hereditary disorders, medical-genetic monitoring.

Результаты и обсуждение

Важными информативными характеристиками, отражающими интегральное состояние генофонда и определяющими направленность течения генетических процессов популяции, являются величина и структура генетического груза популяции. Однако они подвержены широкому региональному варьированию, обусловленными исторически сложившимися аспектами, миграцией, условиями жизни населения на конкретной территории. Именно поэтому определение его характеристик является необходимым с целью прогнозирования динамики репродуктивного здоровья, особенно в условиях демографического кризиса и установившейся динамики снижения здоровья новорожденных.

Несмотря на внедрение и исполнение государственных программ в сфере охраны здоровья, последними десятилетиями в Украине наблюдается существенное нарушение здоровья и воспроизведения населения, что приведет к сокращению его численности. Есть основания полагать, что такое ухудшение связано в т.ч. с отрицательным течением генетических процессов в украинских популяциях [9]. Врожденная патология является одной из ведущих причин инвалидности и снижения качества жизни детей и взрослых как в экономически развитых странах, так и странах, которые развиваются [23]. В соответствии с данными мировой литературы они диагностируются приблизительно у 5% новорожденных. Считают, что из 1000 детей, рожденных живыми, 30-50 детей имеют определенные наследственные или врожденные заболевания. И этого количества 5-14 человек страдают генными, 4-7 – хромосомными болезнями, 7-10 имеют заболевания с наследственной предрасположенностью, 19-22 – врожденные пороки развития (ВПР) [4].

Следует также добавить, что, по крайней мере, 30% случаев перинатальной и неонатальной смерти обусловлено именно патологией, вызванной преимущественно генетическим компонентом [4].

В современных условиях при постоянном сокращении численности населения страны приведенное придает особую актуальность определению размеров и структуры генетического груза, вызванного врожденной/наследственной патологией, что и стало целью представленной работы.

Материалы и методы

Методологической основой исследования стало обобщение существующих наработок в области медицинской генетики и организации здравоохранения с использованием общенаучных способов анализа и синтеза. Информационной основой были периодические отечественные и зарубежные издания, Web-ресурсы, монографии, сборники, данные годовых отчетов и информационно-аналитических изданий.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного пакета Microsoft® Excel 2007 (Microsoft Corporation, США).

Врожденная патология. Основываясь на данных Государственного комитета статистики Украины, можно рассчитать, что среднегодовое число новорожденных за последние 10 лет составляет 460 905 детей (со стат. отклонением до 10% – 45 184). То есть, около 23 045 новорожденных (5%) должны рожаться с признаками ВПР или наследственной патологии. При этом, вклад генетической компоненты в структуру ВПР в среднем оценивается около 50%, а другая половина рассматривается как следствие тератогенеза [4]. То есть, для Украины это составляет 11 523 человека в год, что составляет 2,5% от числа новорожденных. Но это расчеты. Попробуем сосредоточить внимание на фактических данных.

Объективным индикатором важности врожденной патологии является общее количество её случаев среди рожденных живыми, мертвыми и среди плодов, абортированных по генетическим показаниям со стороны плода [8]. В Украине среди новорожденных наблюдается определенный диапазон колебаний распространенности указанных состояний, связанный с различными причинами, среди которых не последнее место могут занимать: доступность медико-генетической помощи; качество и полнота диагностики; точность регистрации патологии; влияние мероприятий первичной и вторичной профилактики [6].

По данным официальной статистики Минздрава Украины можно заключить, что в 2002-2011 гг. частота диагностированных и зарегистрированных ВПР среди новорожденных в Украине составляла $22,76 \pm 0,07\%$ ($2,276 \pm 0,007\%$), что представлено в таблице 1.

Таблица 1

Врожденные пороки развития среди живорожденных, Украина, 2002-2011 гг.*

Год	Живорожденные	Всего ВПР	Врожденные пороки развития							
			Генетически обусловленные						Часть***, %	
			Хромосомная патология							
			Q90-Q99**	из них Дауна с-м	из них Эдвардса с-м	из них Патау с-м	и них Тернера с-м	Всего генетически обусловленные		
2002	390687	11117	387	340	9	5	11	5752	51,74	1,47
2003	408591	10690	392	342	8	7	15	5541	51,83	1,36
2004	427259	9453	416	338	14	10	9	4934,5	52,20	1,15
2005	426085	9909	432	375	12	14	12	5170,5	52,18	1,21
2006	460368	10082	453	404	9	4	12	5267,5	52,25	1,14
2007	472657	10250	501	439	9	9	13	5375,5	52,44	1,14
2008	510588	10223	454	394	20	9	7	5338,5	52,22	1,05
2009	512526	10379	465	421	17	7	5	5422	52,24	1,06
2010	497689	10434	534	457	17	5	5	5484	52,26	1,10
2011	502595	10836	511	450	12	3	5	5673,5	52,36	1,13
M	460904,5	10337,3	454,5	396	12,7	7,3	9,4	5395,9	52,20	1,18
m.	45184,13	476,49	49,70	45,99	4,16	3,3	3,72	239,74	0,25	0,14

Примечание: * Составлено на основании данных [8]. ** В соответствии с МКБ-10 «Хромосомные аномалии, не квалифицированные в других рубриках» Q90-Q99». *** - расчетные показатели (см. дальше по тексту).

Алгоритм построения таблицы был следующим: количество живорожденных, случаи ВПР и случаи хромосомной патологии среди ВПР являются абсолютными цифрами, основанными на официальных статистических данных МЗ Украины [8]. Показатель общего числа генетически обусловленных ВПР – расчетный показатель, в состав которого вошли случаи хромосомной патологии, а также ½ остатка ВПР (без хромосомных болезней), так как известно, что около половины случаев ВПР, независимо от клинического проявления, обусловлено именно генетическими факторами [20].

Как видно из представленных в таблице данных, часть генетически обусловленных ВПР имеет незначительную тенденцию к снижению. Но такое снижение не отмечалось ни по одной нозологии, которая относится к «сторожевым» ВПР [12]. Колебания величин показателей частоты ВПР можно объяснить, скорее всего, качеством и полнотой диагностики, точностью учета патологии, нежели влиянием мероприятий первичной

и вторичной профилактики. При указанных уровнях врожденной патологии, учитывая вклад генетической компоненты в возникновение врожденных пороков (до 50%), получим фактическую часть генетически обусловленных ВПР среди новорожденных $1,18 \pm 0,14\%$ от среднего числа новорожденных – этот показатель и будет в дальнейшем использован нами для расчетов объема генетического груза.

Что касается диагностированных хромосомных болезней (Q90-Q99), то с 1993 по 2001 гг. их частота среди рожденных живыми в Украине составляла $0,97\%$ [6]. За 2002-2011 гг., по существующим данным (табл. 1), она фактически не изменилась, составляя $1,00 \pm 0,01\%$. Для сопоставления приведем данные отдельного исследования распространенности хромосомной патологии среди детей Черновицкой области, проведенного на основании клинических данных на протяжении суток после рождения – $1,9\%$ [3], что практически вдвое выше показателя, рассчитанного по официальным источникам.

Учитывая существенную разницу в распространенности патологии, казалось целесообразным сослаться на масштабное популяционное исследование, выполненное в Дании [25]: за 13 лет наблюдения частота хромосомных аномалий среди новорожденных составляла $8,45\%$ ($0,845\%$).

Как видно, результаты расчетов и фактических данных отечественных и зарубежных исследователей отличаются существенно. Конечно, в таком случае необходимо дополнительно учесть возможное значительное отклонение украинских реалий от состояния других популяций вследствие определенной разницы в составе генофонда населения. Но, поскольку основания считать частоту врожденной патологии среди младенцев в Украине ниже, нежели в других странах, отсутствуют, то полученные данные можно считать свидетельством ограниченности доступа населения к медико-генетической помощи и неудовлетворительного уровня диагностики и регистрации [8].

Подчеркнем, что приведенное касается только случаев врожденной патологии, зафиксированной среди новорожденных. Между тем, оценка величины генетического груза, обусловленного врожденной и наследственной патологией, требует дополнительного учета генетически обусловленных болезней, которые манифестировали со временем и проявились позже [8]. В целом, как предполагает [7], общая частота хромосомных аномалий среди населения Украины может достигать $3,8\%$ ($0,38\%$). Указывают также [5], что в структуре обращений в медико-генетические центры доля хромосомной патологии составляет $19,9\%$. Т.е., фактически пятая часть медико-генетической помощи работает на этих больных, что свидетельствует о необходимости проведения прекоцепционных профилактических мероприятий в отношении зачатия ребенка с хромосомной аномалией и подтверждает важность комплексных программ пренатального скрининга, включительно с расчетом рисков анеуплоидии плода.

Генная патология. В соответствии с данными [5], генная патология в структуре обращений пациентов в медико-генетические центры/консультации занимает $39,8\%$. Среди всей общности генной патологии заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования составляют $40,7\%$, аутосомно-доминантным – $38,1\%$, спорадические формы – 10% , X-сцепленные рецессивные – $4,8\%$.

Предполагают, что общая частота генной патологии среди украинского населения составляет 20% ($1:50$) [7]. Исходя из приведенных данных относительно структуры обращений пациентов в медико-генетические центры и частоты генной патологии среди украинского населения, возможно рассчитать генетический груз, обусловленный моногенной патологией. Соответственно, исходя из массовой части аутосомно-рецессивной патологии в целом, её частота будет составлять $8,14\%$ ($0,814\%$; $\sim 1:123$). Это означает, что частота носительства

будет составлять $1:5,54$ ($18,05\%$). Частота носительства аутосомно-доминантной патологии – $7,62\%$. ($0,76\%$; $1:131,23$). Спорадическая патология составляет 2% ($0,2\%$; $1:500$).

Массовая часть патологии с иным типом наследования значительно меньше, потому её вклад в структуру генетического груза будет существенно ниже. Учитывая это, на данном этапе для упрощения расчетов позволим себе проигнорировать эти показатели.

Приведенные данные обуславливают возможность оценки величины генетического груза в украинских популяциях. При проведении расчета основывались на подходе, предложенном впервые Харрисом [24], который заключался в суммировании частот хромосомных нарушений и гетерозиготности популяции, игнорируя при этом возможность множественной гетерозиготности. В соответствии с ним $20,19\%$ ($1,18+18,05+0,76+0,2$) родительской популяции является носителем хромосомной перестройки или, по крайней мере, одного из наиболее распространенных генных заболеваний [8]. При этом, по данным [24] минимальная оценка гетерозиготности популяции составляет 31% , из которых 20% обусловлены сравнительно редкими (с частотой не более, чем $1:1\,000\,000$) рецессивными заболеваниями. Если экстраполировать его расчеты на собственные результаты, получим $40,19\%$ ($20,19+20$) популяции, которые являются носителями хромосомной перестройки или мутации, что вызывает генное заболевание (в т.ч. сравнительно редкое).

С одной стороны, полученные данные согласуются с предположениями о том, что каждый человек является носителем 4-5 рецессивных генов [28] (или 5-7 генов по неопубликованным данным О.В. Дадали (V ежегодный международный симпозиум «Актуальные вопросы генных и клеточных технологий», Москва, 28 мая 2012)), которые уменьшают жизнеспособность его организма.

С другой стороны, результаты расчетов свидетельствуют о несостоятельности современного медико-генетического скрининга эффективно выявлять носителей генетической патологии. Так, в соответствии с нормативными документами Минздрава Украины в государстве должен проводиться биохимический скрининг новорожденных по следующим патологическим состояниям: муковисцидоз, фенилкетонурия, адреногенитальный синдром, врожденный гипотиреоз и галактоземия. В Днепропетровской области дополнительно внедрена скрининговая программа по исследованию слуха новорожденных и, при необходимости, молекулярно-генетическое тестирование. Существующая система скрининга направлена на выявление больных детей, а не носителей мутации, что является принципиальным отличием. Между тем, в некоторых странах программы неонатального скрининга включают дополнительное генетическое тестирование на носительство 10-30 нозологий [8]. Из приведенного следует, что организация системы неонатального скрининга в Украине требует качественно нового подхода и может быть реализована в рамках предложенной ранее концепции медико-генетического мониторинга [13,14], который будет включать проведение дополнительных генетических исследований, создание единой базы регистров врожденной/наследственной патологии, спонтанных аборт, бесплодных пар и доноров половых клеток, а также систему оценки медико-социальной и экономической эффективности мониторинга [8].

Целесообразным будет также дополнить, что в наследие от бывшего СССР Украине осталась четкая организационная система медико-генетической помощи населению, которая позволяла предоставлять медико-генетическую помощь по двум из трёх рекомендованных ВОЗ [19] видах скрининга: пренатальном по врожденным порокам развития и хромосомными заболеваниями, а также неонатальном по фенилкетонурии. Но популяционный скрининг по носителям патологиче-

ских генов в полном объеме не проводился. В службе также отсутствовало подразделение, рекомендованное на международном уровне [20], которые бы занимались распространением среди населения информации о возможностях генетики в общем и медико-генетической службы конкретно, этическими проблемами планирования семьи с точки зрения генетики. В то же время последнее задание является общим с акушерской службой и может с успехом проводиться сетью кабинетов планирования семьи [2].

С третьей стороны, полученные данные требуют проведения мероприятий по противодействию и наследственной передаче хромосомных аномалий и генных мутаций. В этом разрезе более широко внедрения заслуживают методы преимплантационной диагностики эмбрионов как одной из форм профилактики наследственной передачи генетической аномалии [8]. В частности, предварительно нами было установлено, что обоснованная необходимость в циклах вспомогательных репродуктивных технологий с проведением преимплантационного генетического исследования эмбрионов для Украины составляет 1850 случаев в год, а фактически проводится в шесть раз меньше [15,16].

Обращают на себя внимание также сроки установления диагнозов. Так, по данным [7], практически половина случаев хромосомных перестроек определяется у пациентов в возрасте до 25 лет – 1,8% от числа рожденных живыми. После 25 лет еще дополнительно определяется 2%. Касательно моногенной патологии, то основное количество случаев заболеваний диагностируется уже в зрелом возрасте (3,6% и 16,4%, соответственно), что, возможно, объясняется более поздней манифестацией отдельных нозологических форм.

Большую и недостаточно исследованную группу составляют генетически ассоциированные мультифакторные заболевания и генетические нарушения соматических клеток с частотой 646,4% и 240%, соответственно [7]. Развитие патологии в этих случаях происходит при условии определенной комбинации генетических факторов и условий среды. Кроме того, значимость полиморфизмов ДНК, которые являются основой мультифакторной патологии, может варьировать в зависимости от ряда внешних и внутренних факторов [18]. Потому величина вышеприведенных групп может служить косвенным показателем перегруженности генофонда украинского населения. Но, учитывая специфику мультифакторной патологии, привести ее характеристику по методу Н. Harris не представляется возможным.

С развитием новейших технологий все более широко внедряются в развитых странах методы молекулярно-цитогенетического анализа, в частности, сравнительная геномная гибридизация на чипах, SNP-эреи и секвенирование нового («второго») поколения. Как отмечает [8], их имплементация позволит перейти к качественно новой системе аккумуляции генетической информации, так как они обеспечивают скрининг одновременно всего генома и позволяют определить не только мелкие микродупликационные и –делеционные хромосомные нарушения, «невидимые» при стандартном кариотипировании, и скрытые мутации, но и характеризуют в разрезе всего генома CNV-полиморфизмы, а также полиморфизмы единичных нуклеотидов, которые ответственны за развитие экстенсивной (мультифакторной) патологии, которая составляет около 92% спектра наследственных патологий и 94-96% всей хронической неинфекционной патологии [17]. Из приведенного выше vyplывает необходимость внедрения единых общегосударственных регистров генетической и врожденной патологии.

Экономический блок. В условиях рыночной экономики принятие управленческих решений должно значительным образом базироваться на экономической эффективности проведенных мероприятий. К сожалению, существующие предложения к проведению гене-

тического мониторинга не предусматривают оценки эффективности и окупаемости использования средств, даже медицинская эффективность проведенных мероприятий оценивается по косвенным показателям [8].

В дополнение, существующие в реалиях современности неформальные отношения «пациент-врач», недофинансирование системы охраны здоровья и неполнота отчетной документации МЗ Украины делают невозможным проведение расчетов относительно общей стоимости лечения больных с генетической патологией на протяжении их жизни, а также соответствующих потерь государственного и местных бюджетов. Сведение этой информации воедино является проблемным даже в пределах одного областного управления охраны здоровья.

Между тем отмечают, что стоимость пожизненного лечения одного больного с генетически обусловленной патологией в среднем колеблется от 300 тыс. до 1 млн долл. США [27]. Так, например, лечение тяжелых форм муковисцидоза в экономически развитых странах в среднем обходится в 28 тыс. долл. США/год, а длительность жизни пациентов – до 40 лет [11]. В наших условиях обеспечение лечения преимущественно возлагается на плечи родителей больных детей. Учитывая, что стоимость фармпрепаратов в Украине не ниже среднемировой (а иногда даже и превышает её), во многих случаях обеспечить надлежащее лечение и присмотр за больными невозможно.

С целью сравнения можно привести следующие данные: в Москве затраты на обеспечение лекарственными средствами больного муковисцидозом составляют около 20 тыс. долл. США/год (600 тыс. руб.) [10], что, в сравнении с 2001 годом дало возможность уменьшить количество респираторных эпизодов в 1,5 раза, удлинить среднюю продолжительность жизни больных до 27 лет. В Украине на лечение одного больного муковисцидозом в среднем тратится 3-4 тыс. грн/мес. (12-16 тыс. руб.), а средняя продолжительность жизни, по разным данным, составляет от 10-12 до 14-16 лет [1,11].

Нами предварительно были проведены расчеты в отношении прибыли государственного бюджета от сохраненной работоспособности человека [13]. Экономическая прибыль будет составлять разницу суммарного вклада человека в ВВП государства за период трудовой активности и затрат госбюджета, связанных с обеспечением жизнедеятельности индивида, что может быть представлено следующей формулой:

$$E = \sum_{i=1}^{16 < n < 59} \frac{GDP_i}{N_{wi}} - \left(\sum_{i=1}^{16 < n < 59} \frac{C_i}{N_{wi}} + \sum_{i=1}^{0 < n < 16} \frac{Ed_i}{N_{edi}} + \sum_{i=1}^{0 < n < 67} \frac{SOC_i}{N_i} \right),$$

где E – экономическая прибыль государства; GDP_i – валовой внутренний продукт (англ.: gross domestic product) в период i ; N_{wi} – количество занятого населения в возрасте 16-59 лет в период i ; C_i – кассовые затраты социальной направленности в период i ; Ed_i – расходы на образование в период i ; N_{edi} – количество населения в возрасте до работоспособного (до 16 лет включительно) в период i ; SOC_i – прочие социальные затраты (социальная защита населения, охрана здоровья, расходы на духовное, физическое развитие и прочее) в период i ; N_i – общее количество населения в период i .

Прогнозирование изменения приведенных показателей с течением времени на определенный интервал времени проводилось на основании динамики показателей за предыдущие 10 лет.

Согласно полученным данным, экономическая прибыль государства от экономической деятельности индивида составляет 6 212 751,67 грн, или, с учетом паритета покупательской возможности, 493 602,14 долл. США.

На основании данных расчетов, определили, что прямые расходы госбюджета совместно с недополученной прибылью в Украине по причине потерянной

работоспособности генетического больного будут составлять около 6 млн 275 тыс. грн на каждого больного муковисцидозом человека, или, с учетом паритета покупательской способности, 502 тыс. 300 долл. США [8].

С учетом полученных данных становится понятной крайняя необходимость проведения мероприятий по профилактике наследственной передачи генетических нарушений и рождения детей с генетической/врожденной патологией. По данным «Preimplantation Genetic Diagnosis» [26], профилактика врожденной патологии относительно ее дальнейшего лечения является более дешевой в 23 раза! Таким образом, профилактическое направление системы охраны здоровья является не только декларированным высоким идеалом медицины, но и экономической необходимостью, особенно на пути экономического становления государства.

Рассчитанная величина генетического груза, обусловленного наследственной/врожденной патологией, позволяет заключить о перегруженности генофонда украинской популяции скрытыми генетическими нарушениями в составе хромосомных аберраций и генных мутаций. Однако, изложенное выше также дает основания отметить, что сегодня внимание врачей медико-генетической службы не концентрировано на выявлении носителей генетических мутаций. С другой стороны – существует проблема недостаточного качества и полноты диагностики, точности учета патологии. Фактически, каждый пятый житель Украины, без учета мультифакторных заболеваний, является носителем хромосомной перестройки или мутации, которая может привести к одному из наиболее частых генетических заболеваний. Это обуславливает целесообразность про-

ведения мониторинговых мероприятий по качественно новому подходу, который будет включать проведение дополнительных генетических исследований, создание единой базы регистров врожденной патологии, спонтанных аборт, бесплодных супружеских пар и доноров половых клеток, а также оценки медико-социальной и экономической эффективности мониторинга.

В свою очередь, развитие новых диагностических технологий может значительно расширить наши представления о качественном составе и величине генетического груза, однако стоимость их внедрения и структура системы организации охраны здоровья резко ограничивают их использование.

Реалии украинской системы здравоохранения делают невозможным проведение точных расчетов стоимости лечения больных генетической патологией и определение соответствующих бюджетных потерь, а также адекватную оценку экономической эффективности системы генетического мониторинга. Но даже приблизительные расчеты потерь и недополученной прибыли госбюджета, проведенные нами [13], позволяют констатировать, что установленная величина генетического груза требует безотлагательного принятия мер по противодействию наследственной передаче мутаций и последующему отягощению генофонда, в том числе и более широкого внедрения методов преимплантационной диагностики эмбрионов как одной из форм профилактики наследственной передаче генетической аномалии. Профилактическая направленность системы охраны здоровья, по крайней мере, в разрезе генетической патологии, для государства является не только социальной, но и экономической необходимостью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арьев Н.Л., Кононенко Н.А., Кукушкин В.Н. Продолжение традиций: новые технологии терапии бронхолегочной патологии при муковисцидозе у детей // Научно-практическая конференция «Новые технологии в педиатрической науке, практике и образовании, посвященной памяти академика Б.Я. Резника» // Перинатология и педиатрия. – 2011. – №1 (45). – С.99-101.
2. Барилляк И.Р., Сердюк А.М., Тимченко О.И. Пути улучшения медико-генетической помощи населению Украины // Педиатрия, акушерство, гинекология. – 1994. – №2. – С.3-6.
3. Бойчук Т.М., Сорочман Т.В., Ластивка И.В., Рызничук М.О. Распространенность хромосомной патологии среди детской популяции Черновецкой области // Буковинский медицинский вестник. – 2011. – Т. 15. №1 (57). – С.24-29.
4. Бочков Н.П. Теоретические и организационные основы профилактики наследственных болезней // Профилактика наследственных болезней: Сб. Трудов. / Под ред. Н.П. Бочкова. – М.: Всесоюзный онкологический научный центр, 1987. – С.5-22.
5. Галаган В.А. Медико-генетическое консультирование в системе генетического мониторинга населения: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – Киев, 2004. – 42 с.
6. Гречанина Е.Я. Катастрофы перинатального периода // Ультразвуковая перинатальная диагностика. – 2001. – №14. – С.12-30.
7. Капранов А.Н. Фармакоэкономические аспекты лечения муковисцидоза: Дис. ... канд. биол. наук. – М., 2005. – 113 с.
8. Микитенко Д.А., Лышчак О.В., Тимченко О.И. Генетический груз в украинских популяциях: врожденная и наследственная патология // Здоровье женщины: научно-практический журнал. – 2012. – №10 (76). – С.17-21.
9. Клименко В.А., Кандыба В.П., Колиушко Е.Г. и др. Клиническое наблюдение ребенка с муковисцидозом и бронхальной астмой // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – Т. 13. №2. – С.84-86.
10. Лышчак О.В., Тимченко О.И. Генофонд и здоровье: направленность генетико-демографических процессов в условиях депопуляции. – К.: Мединформ, 2011. – 265 с.
11. Микитенко Д.А. Моделирование эффективности акушерско-генетической службы в трисекторном взаимодействии «Государственное строительство – управление охраной здоровья – экономическая выгода от сохраненной работоспособности человека» // Социально-экономическое развитие регионов в контексте международной интеграции: сб. науч. тр. – Херсон: Вышемирский, 2011. – С.166-174.
12. Микитенко Д.А., Зукин В.Д., Подгорная О.В. Новая парадигма преимплантационной генетической диагностики // Здоровье женщины. – 2011. – №8 (64). – С.24-32.
13. Микитенко Д.А., Тимченко О.И. Методические подходы к оценке экономической эффективности лечебно-профилактических мероприятий (на примере медико-генетической службы) // Профессиональное управление и инвестиции в систему охраны здоровья: Украинское измерение: Сб. науч. тр. (по матер. первой Всеукр. науч.-практ. конф. «Профессиональное управление и инвестиции в систему охраны здоровья: Украинское измерение» – Харьков: Точка, 2011. – С.91-101.
14. Микитенко Д.О., Підгорна О.В., Тимченко О.И. Застосування сучасних методів доімплантаційного генетичного дослідження // Медичні перспективи. – 2011. – Т. 16. №4. – С.25-34.
15. Мутовин Г.Р. Клиническая генетика. Геномика и протеомка наследственной патологии: учеб. пособие. – 3 изд., перераб и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010 – 892 с.
16. Сердюк А.М., Тимченко О.И., Гойда Н.Г. и др. Генофонд и здоровье населения: методология оценки риска от мутагенов окружающей среды, направления профилактики генетически обусловленной патологии. – Киев, 2003. – 191 с [на украинском].
17. Сердюк А.М., Тимченко О.И., Елагин В.В. и др. Здоровье населения Украины: влияние генетических процессов // Журнал АМН Украины. – 2007. – Т. 13. №1. – С.78-92.
18. Тимченко О.И., Полька О.О., Микитенко Д.О. та ін. Генофонд і здоров'я: вроджені вади нервової системи: поширеність серед новонароджених, чинники ризику виникнення, профілактика: монографія. – К., 2011. – 166.
19. Advisory Group on Hereditary Diseases. Community approaches to the control of hereditary diseases. – Geneva: WHO. – 1985. – №4. – 35 p.
20. Community genetic services in Europe. Report on a survey: WHO // European Services. – Copenhagen. – 1991. – №38. – 137 p.
21. Czeisel A., Sankaranarayanan K. The load of genetic and partly genetic disorders in man. 1. Congenital anomalies: estimates of detriment in terms of life lost and years of impaired life // Mutation Research. – 1984. – Vol. 128. №1. – P.73-103.

22. Czeizel A. The activities of the Hungarian Center for Congenital anomaly Control // World Health Stat Q. – 1988. – Vol. 41, №3-4. – P.219-227.

23. EUROCAT Working Group. Surveillance of congenital anomalies in Europe 1980-1999 // EUROCAT Report 8. – Belfast: University of Ulster. – 2002. – 7 p.

24. Harris H. The principles of human biochemical genetics, 4th ed. – North-Holland, Amsterdam, Oxford, 1980. – 473 p.

25. Neilsen J., Wohler M. Chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence

study in Arhus, Denmark // Hum. Genet. – 1991. – Vol. 87. №1. – P.81-83.

26. Preimplantation Genetic Diagnosis / Ed. J. Harper. – 2nd edition. – Cambridge University Press, 2009. – 294 p.

27. Prevalence of Genetic Conditions / Birth Defects [Электронный ресурс] // Kansas City: University of Kansas Medical Center, 2012. – Режим доступа: <http://www.kumc.edu/gec/prof/prevalnc.html>.

28. Reed S.C. A test for heterozygous deleterious recessives // J. Hered. – 1954. – Vol. 45. – P.17-18.

Информация об авторе: Микитенко Дмитрий Александрович – к.м.н., доцент, Украина, Киев, 03037, ул. Максима Кривоноса, 19-а, Клиника репродуктивной медицины «НАДИЯ», Лаборатория молекулярной диагностики, e-mail: mikitenko@ukr.net

© ГОРИНА А.С., GOETZE S., КОЛЕСНИЧЕНКО Л.С. – 2013
УДК 577.112.3:616.89

НАСЛЕДОВАНИЕ ГЕНА ТРАНСПОРТЕРА СЕРОТОНИНА У ДЕТЕЙ С АУТИЗМОМ, СИНДРОМОМ ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ И ГИПЕРАКТИВНОСТИ И ИХ КОМОРБИДНОСТИ

Анна Сергеевна Горина¹, Simon Goetze², Лариса Станиславовна Колесниченко³

(¹Sick Children Hospital, Toronto, Canada, президент – М.И. Haddad; ²Клиника медицинского факультета Университета Генриха Гейне, Дюссельдорф, Германия, кафедра молекулярной биологии, зав. – Dr. S. Goetze;

³Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра химии и биохимии, зав. – д.м.н., проф. Л.С. Колесниченко)

Резюме. Серотонинергическая система мозга играет важную роль в проявлении симптомов аутизма (синдрома Каннера) и синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). Определялись содержание серотонина и 5-ОИУК в СМЖ, а также частота и перенос аллелей гена обратного транспортера серотонина (SERT) у детей с аутизмом, сочетанным с СДВГ. У детей с СДВГ отмечено повышение в 2,3 раза частоты длинной аллели SERT ($p < 0,001$) и преобладание переноса длинной аллели от гетерозиготных родителей ($p < 0,01$). Сходные отклонения имеют место и у детей с аутизмом, но в меньшей степени (в 2 раза, $p < 0,001$). При сочетанности аутизма и СДВГ указанные отклонения выражены в наибольшей степени (в 3,6 раза, $p < 0,001$). Среди родителей повышение частоты длинной аллели обнаружено только у родителей детей с СДВГ или аутизмом, сочетанным с СДВГ (в 1,2-1,3 раза, $p < 0,05-0,01$). Это позволяет предположить, что СДВГ характеризуется, наряду с преимущественным наследованием длинной аллели SERT, существует генетическая предрасположенность к повышенной частоте этой аллели. Аналогично повышенной частоте длинной аллели, понижение концентрации серотонина и 5-ОИУК в СМЖ имеет место как при СДВГ, так и при аутизме, но особенно (на 40-47%, $p < 0,001$) выражено у детей с СДВГ и аутизмом, сочетанным с СДВГ.

Ключевые слова: аутизм, синдром дефицита внимания и гиперактивности, обратный транспортер серотонина, серотонин, 5-ОИУК, аллели.

INHERITANCE OF SEROTONIN TRANSPORTER GENE IN CHILDREN WITH AUTISM ATTENTION DEFICIT AND HYPERACTIVITY DISORDER AND THEIR COMORBIDITY

A.S. Gorina¹, S. Goetze², L.S. Kolesnichenko³

(¹Sick Children Hospital, Toronto, Canada; ²Heinrich Heine University, Düsseldorf, Germany;

³Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. Brain serotonergic system plays important role in symptoms of autism (Kanner syndrome) and Attention Deficit and Hyperactivity Disorder (ADHD). We determined concentrations of 5-HT and 5-HIAA in CSF and also frequency and transmission of alleles of 5-HT transporter gene (SERT) in children with autism combined with ADHD. In children with ADHD there was an 2.3-fold increase in frequency of the long allele of SERT ($p < 0,001$) and preferential transmission of the long allele from heterozygous parents ($p < 0,01$). Similar changes occurred also in children with autism but to a lesser degree (2-fold, $p < 0,001$). These changes are most pronounced in children having autism combined with ADHD (3,6-fold, $p < 0,001$). Among parents, an increase in frequency of the long allele was observed only in parents of children having ADHD or autism combined with ADHD (1,2-1,3-fold, $p < 0,05-0,01$). This allows hypothesizing that ADHD is characterized not only by preferential inheritance of the long allele but by genetic predisposition to the increased frequency of the long allele. Similarly to the increased frequency of the long allele, a decrease in CSF concentration of 5-HT and 5-HIAA occurs both in ADHD and autism but is more pronounced (by 40-47 percent, $p < 0,001$) in children with ADHD and autism combined with ADHD.

Key words: Autism, Attention Deficit and Hyperactivity Disorder, serotonin transporter, 5-HT, 5-HIAA, alleles.

Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) и аутизм (синдром Каннера) являются самыми распространенными и сложными с точки зрения ранней диагностики, этиологии и лечения заболеваниями невропсихическими заболеваниями у детей. Частота СДВГ и аутизма в последние десятилетия растет. В настоящее время их встречаемость в разных странах составляет 132-140 на 1000 детей для СДВГ и 8,2-9,2 случая на 1000

детей для аутизма [10]. Аутизм – гетерогенный первичный синдром развития, с характерной триадой нарушения поведения: социальным дефицитом, нарушением языка и коммуникации и повторяющимися стереотипными движениями. Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) – расстройство развития, начинающееся в детском возрасте и проявляющееся в трудности концентрации и поддержания внимания,