

УДК 575: 599.9

Р.А. Зинченко, Т.А. Васильева, Г.И. Ельчинова, Н.В. Петрова,
А.Н. Петрин, Е.К. Гинтер

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ СРЕДИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ 8 РАЙОНОВ РЕСПУБЛИКИ ТАТАРСТАН

Представлены результаты генетико-эпидемиологического изучения моногенной наследственной патологии (МНП) среди детского населения 8 районов Республики Татарстан. Исследование проводилось по оригинальному протоколу генетико-эпидемиологических исследований, разработанному в лаборатории генетической эпидемиологии Медико-генетического научного центра РАМН. Нозологический спектр МНП составил 256 нозологий. Разнообразие МНП среди детского населения представлено 158 (61,72% от общего числа выявленных заболеваний) заболеваниями. Анализ показал, что встречаемость МНП среди детского населения Республики Татарстан составляет 1:103 детей. Выявлена дифференциация в значениях груза (АД, АР и Х-сц. патология) между отдельными районами и проведена попытка объяснить ее причину.

Ключевые слова: груз и разнообразие наследственной патологии, генетическая эпидемиология, детское население, Республика Татарстан.

The results of the genetic epidemiological study of monogenic hereditary disorders (MHDs) among child population of eight districts of Tatarstan Republic are presented in the report. The total population was examined by standard protocol of medical genetic research elaborated in laboratory of genetic epidemiology, Research Centre for Medical Genetics. The spectrum of MHDs comprises 256 diseases. The MHDs diversity in the child population of RT comprised 158 diseases (61.72% the total number of registration disorders). The prevalence of MHDs among children from Tatarstan region occurs to be 1:103. Significant differentiation in the values of the MHDs load (AD, AR and X-linked disorders combined) between districts was detected. An attempt to explain the revealed differences is undertaken.

Keywords: the load and variety of hereditary diseases, genetic epidemiology, child population, prevalence rate, Tatarstan Republic.

Введение. Улучшение качества медицинской помощи и диагностики, развитие молекулярной генетики привели к относительному возрастанию доли врожденной и наследственной патологии в структуре заболеваемости, инвалидности и смертности детского населения. В соответствии с настоящими представлениями суммарная частота моногенных, хромосомных и генетически обусловленных заболеваний составляет примерно 95-139 на 1000 чел., из которых на моногенные наследственные заболевания приходится 5-17 на 1000 [5, 8].

Основной груз моногенной наследственной патологии (МНП) приходится на детское население. К рождению ре-

бенка манифестирует до 25% МНП. К 3-м годам диагностируется уже до 70% МНП, к концу пубертатного периода практически для 90% МНП определены дебют и первые диагностические признаки заболевания [5, 8].

По данным ВОЗ, примерная частота врожденной МНП составляет 10-15 на 1000 новорожденных, из которых у 58% отмечается ранняя смертность, 31% – хронические состояния и инвалидизация, и только 11% подлежат успешному стационарному и амбулаторному лечению. Точные данные о грузе МНП среди детского населения в популяциях мира и регионах России отсутствуют. Основная информация о генетическом грузе представлена данными по хромосомной патологии и мониторингу врожденных пороков развития во многих странах мира, в то время как отягощенность МНП остается представленной в основном по данным ВОЗ, а также в специализированных регистрах отдельных стран [7–9].

Целью исследования явилось генетико-эпидемиологическое изучение МНП среди детского населения Республики Татарстан.

Материалы и методы. В России исследования по генетико-эпидемиологическому изучению МНП среди детского населения проводятся Федеральным государственным бюджетным учреждением «Медико-генетический научный центр» Российской академии медицинских наук (ФГБУ «МГНЦ» РАМН). Исследования проводятся в соответствии с протоколом генетико-

эпидемиологических исследований, разработанным в лаборатории генетической эпидемиологии ФГБУ «МГНЦ» РАМН. Протокол включает три основных направления исследований: медико-генетическое изучение популяций (с возможностью выявления примерно 1/2 известной на настоящий момент МНП), оценка генетической структуры на основании небиологических методов популяционной статистики и анализ ДНК-полиморфизмов. Диагностика МНП осуществлена группой узких специалистов из г. Москвы в экспедиционных условиях (генетиком-синдромологом, педиатром, неврологом, отоларингологом, дерматологом, ортопедом, офтальмологом) [2, 4, 9].

Материал для анализа собран в результате генетико-эпидемиологического исследования МНП среди населения 8 районов Республики Татарстан (Арского, Атнинского, Кукморского, Буинского, Дрожжановского, Актанышского, Муслимовского и Мензелинского) в период 2009-2013 гг. Далее из общей выборки выбраны дети (0-18 лет), рассчитана отягощенность и оценено разнообразие. Полученные результаты сравнены с данными, полученными ранее по некоторым регионам европейской части России (Чувашской (РЧ), Удмуртской Республике (РУ), Республике Башкортостан (РБ) и Ростовской области (РО)) [1, 3, 6]. Общая численность обследованного населения Республики Татарстан (РТ) составила 268894 чел., из которых детей – 57648 (24,4%). В этническом отноше-

Медико-генетический научный центр РАМН: **ЗИНЧЕНКО Рена Абульфазовна** – д.м.н., проф., зав. лаб., проф. Российского нац. мед. университета им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, renazinchenko@mail.ru, **ВАСИЛЬЕВА Татьяна Алексеевна** – н.с., vasilyeva_debrie@mail.ru, **ЕЛЬЧИНОВА Галина Ивановна** – д.б.н., в.н.с., elchinova@med-gen.ru, **ПЕТРОВА Ника Валентиновна** – д.б.н., в.н.с., npetrova63@mail.ru, **ГИНТЕР Евгений Константинович** – д.б.н., проф., акад. РАМН, директор, ekginter@mail.ru; **ПЕТРИН Александр Николаевич** – д.м.н., проф., зав. лаб. Московского гос. медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, врач Научно-практического центра медицинской помощи детям с пороками развития черепно-лицевой области и врожденными заболеваниями нервной системы, a.petrin@mail.ru.

нии рассматриваемая выборка более чем на 80% представлена татарским населением.

Результаты и обсуждение. В результате медико-генетического обследования населения 8 районов Республики Татарстан зарегистрировано 1597 пациентов из 1077 семей с МНП. Для расчета отягощенности МНП детского населения из общего числа больных выделены пациенты детского возраста (до 18 лет). Всего выявлен 561 пациент (35,13% от всех пациентов с МНП) детского возраста с различной МНП из 471 семьи (258 семей с 313 больными с АД патологией, 167 – с 191 больным с АР патологией и 46 семей с 58 больными с Х-сц. заболеваниями).

В среднем общая доля больных детей с МНП среди всех выявленных больных составила 35,19% (в РЧ – 46,85, РУ – 43,53, РБ – 37,25, РО – 41,65). В каждом регионе и по всем регионам в целом преобладает количество больных детей в группах семей с АР и Х-сц. патологией. Среднее число детей с АД патологией в 5 регионах составило 37,94%, АР – 45,24, Х-сц – 50,44%. Данная ситуация связана с тем, что часть АД заболеваний манифестирует в более старшем возрасте. Кроме того, АР и Х-сц. патология клинически протекает более тяжело, чаще летальна или со сниженной приспособленностью пациентов по большинству заболеваний.

В таблице представлены отягощенность (на 1000 детей) и суммарная распространенность МНП среди детского населения Республики Татарстан, Республики Чувашия, Республики Удмуртия, Республики Башкортостан и Ростовской области.

Выявлены достоверные различия в значениях отягощенности между районами для группы семей с АД ($\chi^2=38,26$, $df=7$) и АР ($\chi^2=23,98$, $df=7$) типами наследования. Достоверных различий в грузе Х-сц. патологии между популяциями не выявлено ($\chi^2=7,25$, $df=7$). С целью определения связи популяционной структуры и факторов микроэволюции в формировании различий между районами РТ в уровне отягощенности проведен корреляционный анализ между значениями случайного инбридинга FST (в Арском – 0,00088, Атнинском – 0,00088, Кукморском – 0,00072, Буинском – 0,00058, Дрожжановском – 0,00062, Актанышском – 0,00081, Муслимовском – 0,00075 и Мензелинском – 0,00042) и грузом АД и АР МНП у детей. Коэффициент линейной корреляции при анализе АД патологии составил $r=0,91\pm 0,17$, АР

Отягощенность (на 1000 детей) и суммарная распространенность МНП среди детского населения Республики Татарстан (РТ), Республики Чувашия (РЧ), Республики Удмуртия (РУ), Республики Башкортостан (РБ) и Ростовской области (РО)

Район	Численность	Отягощенность (на 1000 детей)			Распространенность
		АД	АР	Х-сц.	
Арский район	11029	5,35 $\pm$ 0,69	2,36 $\pm$ 0,46	1,45 $\pm$ 0,51	1:119
Кукморский район	11431	4,11 $\pm$ 0,60	3,06 $\pm$ 0,52	1,92 $\pm$ 0,58	1:123
Буинский район	9655	4,76 $\pm$ 0,70	2,18 $\pm$ 0,47	1,66 $\pm$ 0,59	1:129
Дрожжановский район	5572	5,56 $\pm$ 1,00	3,95 $\pm$ 0,84	1,44 $\pm$ 0,72	1:98
Актанышский район	6770	5,76 $\pm$ 0,92	2,81 $\pm$ 0,64	2,07 $\pm$ 0,78	1:104
Муслимовский район	4668	7,93 $\pm$ 1,30	5,57 $\pm$ 1,09	4,28 $\pm$ 1,35	1:64
Мензелинский район	5781	3,46 $\pm$ 0,77	4,32 $\pm$ 0,86	1,38 $\pm$ 0,69	1:118
Среднее значение по РТ	57648	5,43 $\pm$ 0,31	3,31 $\pm$ 0,24	2,01 $\pm$ 0,26	1:103
Среднее значение по РЧ	67863	2,43 $\pm$ 0,19	2,18 $\pm$ 0,18	0,80 $\pm$ 0,15	1:200
Среднее значение по РУ	60197	3,22 $\pm$ 0,23	1,81 $\pm$ 0,15	1,50 $\pm$ 0,22	1:173
Среднее значение по РБ	64935	3,87 $\pm$ 0,24	2,51 $\pm$ 0,20	0,92 $\pm$ 0,17	1:146
Среднее значение по РО	101845	3,49 $\pm$ 0,18	2,71 $\pm$ 0,16	1,02 $\pm$ 0,14	1:149

$r=0,52\pm 0,35$. Выявленные различия в значениях груза между районами можно в некоторой степени объяснить более низким уровнем миграционной активности населения, выраженной генетической подразделенностью и естественным отбором.

Нозологический спектр МНП, выявленной в 8 районах Республики Татарстан, составил 256 нозологий, из которых: с АД типом наследования 135 заболеваний, с АР – 97 и с Х-сц. типом наследования – 24. Разнообразие МНП среди детского населения представлено 158 (61,72% от общего числа выявленных заболеваний) заболеваниями, включая 84 (62,22%) с АД, 54 (55,67%) с АР и 20 (83,33%) с Х-сц. наследованием.

Наиболее частыми (1:15000 и чаще) для детского населения оказались 24 нозологии. Среди АД заболеваний чаще встречаются: синдром Элерса-Данлоса (распространенность 1:721), олигофрения (1:3391), ихтиоз (1:3843), ладоно-подошвенная кератодермия (1:4434), нейрофиброматоз (1:7206), идиопатический сколиоз (1:9608), врожденный птоз (1:11530), туберозный склероз (1:14412), синдром Марфана (1:14412), синдром Штурге-Вебера (1:14412), синдром курчавых волос с тугоухостью (1:14412), поликистоз почек (1:14412), врожденная катаракта (1:14412), ретинобластома (1:14412), блефарофимоз с птозом (1:14412), гипохондроплазия (1:14412).

Среди АР заболеваний наиболее частыми являются несиндромальная нейросенсорная тугоухость (1:1517),

олигофрения (распространенность 1:2306), альбинизм глазо-кожный (1:5241), синдром амниотических перетяжек (1:7206), врожденный гипотиреоз (1:7206), оро-фацио-дигитальный синдром (1:8235), фенилкетонурия (1:9608), врожденная глаукома (1:14412).

Среди Х-сц. заболеваний (с распространенностью 1:15000 мальчиков и чаще) наиболее распространены олигофрения (частота 1:1802), врожденный нистагм (1:5765), гемофилия А (1:9607), болезнь Паркинсона 12 типа (1:14412), ПМД Дюшенна (1:14412), лимфопролиферативный синдром (1:14412).

Сравнение выявленного спектра МНП в РТ с другими регионами показало наличие выраженных региональных особенностей.

Заключение. Как следует из настоящего исследования, суммарная распространенность МНП среди детского населения РТ составила 1:103 детей. Если учесть, что методология настоящего исследования позволяет выявлять примерно половину известных на сегодняшний день наследственных заболеваний, то можно предположить, что реальный груз наследственной патологии среди детского населения РТ составляет примерно 1,5%. Аналогичные результаты получены и при обследовании детей в Удмуртии (1,2%), Башкирии (1,4%), Чувашии (1%) и Ростовской области (1,3%). Большинство выявленных заболеваний у детей существенно влияют на продолжительность и качество их жизни, что

необходимо учитывать при разработке профилактики детской заболеваемости, инвалидности и смертности.

Работа выполнена при частичном финансировании РФФИ (12-04-00122, 14-04-00525, 14-04-10075).

Литература

1. Бессонова Л.А. Популяционная генетика наследственных болезней среди детского населения Республик Башкортостан, Чувашия и Удмуртия / Л.А. Бессонова, Г.И. Ельчинова, Р.А. Зинченко // Генетика. – 2012. – Т. 48, №5. – С. 644-654.
2. Bessonova L.A. Population genetics of hereditary diseases among the children's population of the Republic of Bashkortostan, Udmurtia and Chuvashia / L.A. Bessonova, G.I. Elchinova, R.A. Zinchenko // Genetica. – 2012. – V. 48, №5. – P. 644-654.
3. Генетическая структура и наследственные болезни Чувашской популяции / Под. ред. акад. РАН Е.К. Гинтера, проф. Р.А. Зинченко. – Чебоксары: издательский дом «Пегас», 2006. – 232 с.
4. Genetic structure and hereditary diseases in the Chuvash population / Ed. E.K. Ginter and R.A. Zinchenko. – Cheboksary: Pegas, 2006. – 232 p.
5. Наследственные болезни среди чувашей Республики Чувашия / А.Г. Кириллов, С.П. Зинченко, А.В. Аbruкова и [др.] // Медицинская генетика. – 2007. – Т.6, №1. – С. 19-27.
6. Hereditary diseases among Chuvashs in the Chuvash Republic / A.G. Kirillov, S.P. Zinchenko, A.V. Abruкова [et al.] // Med. Genet. – 2007. – V.6, №1. – P. 19-27.
7. Наследственные болезни в популяциях человека / Под. ред. акад. РАН Е.К. Гинтера. – М.: Медицина, 2002. – 303 с.
8. Hereditary diseases in human populations / Ed. E.K. Ginter. – M.: Meditsina, 2002. – 303p.
9. Ньюсбаум Р.Л. Медицинская генетика / Р.Л. Ньюсбаум, Р.Р. Мак-Иннес, Х.Ф. Виллард; отв. ред. Н.П. Бочков. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2010. – 445 с.
10. Nussbaum R.L. Genetics in medicine / R.L. Nussbaum, R.R. McInnes, F.W. Hutington / Ed. N.P. Bochkov. – M.: GEOTAR – media, 2010. – 445 p.
11. Эпидемиология наследственных болезней среди детского населения 12 районов Ростовской области. Отягощенность наследственными болезнями и генетическая структура популяции / Р.А. Зинченко, Г.И. Ельчинова, Н.В. Ветрова [и др.] // Медицинская генетика. – 2013. – Т.12, №5. – С. 21-28.
12. Genetic epidemiology of hereditary diseases among the children's population in the twelve districts of the Rostov region. The load of hereditary diseases and genetic structure of populations / R.A. Zinchenko, G.I. Elchinova, N.V. Vetrova [et al.] // Med. Genet. – 2013. – V.12, №5. – P. 21-28.
13. Canadian Congenital Anomalies Surveillance Network. Directory of Surveillance Systems. British Columbia: Health Status Registry (HSR) (<http://www.phac-aspc.gc.ca/ccasn-rscac/dss/bc-eng.php>, Дата обращения: 2014).
14. Passarge E. Color Atlas of Genetics / E. Passarge. – New York: George Thieme Verlag Stuttgart. 3rd editions, 2007. – 486 p.
15. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM> Online Mendelian Inheritance in Man (дата обращения: 2014).

УДК 616.832.522

Т.К. Давыдова, Ф.А. Платонов, Т.Е. Попова

ОПЫТ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ СПИНАЛЬНО-БУЛЬБАРНОЙ АМИОТРОФИИ КЕННЕДИ И СЕМЕЙНОЙ ФОРМЫ БОЛЕЗНИ ДВИГАТЕЛЬНОГО НЕВРОНА В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

В результате клинико-эпидемиологических и генетических исследований болезней двигательного нейрона (БДН) в Якутии, по данным регистра неврологического отделения РБ №2-Центра экстренной медицинской помощи, за период 1989-2013 гг. были выявлены 1 семейный случай БДН и 3 пациентов со спинально-бульбарной амиотрофией Кеннеди. Дифференциальная диагностика этих заболеваний была весьма сложной на клиническом этапе постановки диагноза, так как во всех случаях было выявлено изолированное поражение периферического мотонейрона, характерное для обоих заболеваний.

Ключевые слова: болезни двигательного нейрона, боковой амиотрофический склероз, прогрессирующая мышечная атрофия, спинально-бульбарная амиотрофия Кеннеди.

As a result of clinical and epidemiological and genetic studies of the motor neuron disease (MND) in Yakutia, according to the register of the neurological department of the Republican Hospital №2 for the period 1989-2013 years it was identified 1 family event MND and 3 patients with Kennedy spinal-bulbar amyotrophy. The complexity of the differential diagnosis between these diseases has been very difficult on the clinical stage of diagnosis, because in all cases isolated lesion of peripheral motoneuron characteristic for both diseases was found.

Keywords: motor neuron disease (MND), amyotrophic lateral sclerosis (ALS), progressive muscular atrophy (PMA), spinal-bulbar amyotrophy of Kennedy.

Введение. Спинально-бульбарная амиотрофия Кеннеди – это основное заболевание, с которым необходимо дифференцировать болезни двигательного нейрона (БДН). Учитывая вопросы биоэтики при диагностике БДН,

установленный диагноз спинально-бульбарной амиотрофии для больного становится относительно благоприятным, нежели установка диагноза боковой амиотрофический склероз (БАС).

Спинально-бульбарная амиотрофия Кеннеди, или болезнь Кеннеди (MIM 313200), – это редкое нейродегенеративное заболевание с X-сцепленным рецессивным типом наследования, проявляющееся у мужчин в относительно позднем возрасте, обычно после 40 лет. Болезнь впервые была описана Кеннеди с соавторами в 1968 г. Клиническая картина болезни представлена симптомами поражения периферического двигательного

нейрона и проявляется слабостью и атрофией мышц в проксимальных и дистальных отделах конечностей с фасцикулярными подергиваниями и бульбарными нарушениями. Помимо перечисленных симптомов, для данного заболевания характерны эндокринные нарушения, такие как гинекомастия, бесплодие, тестикулярная атрофия. Несмотря на позднее начало заболевания, болезнь характеризуется медленно прогрессирующим течением с весьма высокой продолжительностью жизни [12]. Частота заболевания составляет 1 случай на 40 000 мужчин [13]. Болезнь Кеннеди обусловлена повреждением андрогенного рецеп-

ДАВЫДОВА Татьяна Кимовна – к.м.н., ст. ординатор неврологич. отд. РБ №2-ЦЭМП, davtk@ Rambler.ru; **ПЛАТОНОВ Федор Алексеевич** – д.м.н., директор Института здоровья СВФУ им. М.К. Аммосова, platonovfa@ Rambler.ru; **ПОПОВА Татьяна Егоровна** – к.м.н., доцент Института постдипломного образования Красноярского гос. федерального ун-та им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.