6. Дрожжина Н.А., Максименко Л.В. Организация питания студентов // Вестник РУДН, серия Медицина – 2013 г. - №1 – С. 112 – 116.
7. Сетко А.Г., Каштанова С.Г., Тришина С.П. и др. Особенности функционирования органов и систем студентов медицинского вуза при недостаточной нутриентной обеспеченности // Здоровье населения и окружающая среда – 2013 г. - №6 (243) – С. 7 - 9.
8. Петрова Т.Н., Зуйкова А.А., Красноруцкая О.Н. Оценка фактического питания студентов медицинского вуза: проблемы и пути их решения // Вестник новых медицинских технологий – 2013 г. - №2 – С. 72 – 77.
9. Лысцова Н.Л. Оценка здоровья студенческой молодежи // Фундаментальные исследования – 2015 г. - №2 – С. 1699 – 1702.
10. Аминова О.С., Уварова Ю.Е., Тятенкова Н.Н. Оценка фактического питания и пищевого статуса студентов // В мире научных открытий – 2017 г. – том 9, №1 – С. 66 – 72.
11. Калюжный Е.А., Михайлова С.В., Кузмичев Ю.Г., Болтачева Е.А., Жулин В.Н. Внутригрупповые особенности физического развития сельских школьников // Научное мнение: научный журнал / Санкт-Петербургский университетский консорциум. – СПб., 2013. - № 1. – С.197-202.
12. Калюжный Е.А., Кузмичев Ю.Г., Михайлова С.В., Маслова В.Ю. Результаты мониторинга физического здоровья студентов на основе активной самооценки // Научное мнение: научный журнал / Санкт-Петербургский университетский консорциум. – СПб., 2012. - №4. – С.133-137.

Краснов М.В., Краснов В.М., Абрукова А.В., Кириллов А.Г.

**Генетические и этно-территориальные особенности наследственных болезней у детей
Чувашской Республики**

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»

ГУЗ «Президентский перинатальный центр» МЗ Чувашской Республики

(Россия, Чебоксары)

doi:10.18411/spc-15-05-2019-14

idsp: sciencepublic-15-05-2019-14

Аннотация

Изучены эпидемиология, этно-территориальные, генетические, клиничко-патогенетические особенности некоторых наследственных болезней, отягощенность аутосомно-доминантными и аутосомно-рецессивными заболеваниями, факторы риска наследственных болезней для разработки научно обоснованных рекомендаций по профилактике, ранней диагностики и организации лечения.

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

Ключевые слова: этно-территориальные особенности, аутосомно-рецессивные заболевания, отягощенность аутосомно-доминантными и аутосомно-рецессивными заболеваниями.

Abstract

The epidemiology, ethno-territorial, genetic, clinical and pathogenetic features of some hereditary diseases, the burden of autosomal dominant and autosomal recessive diseases, risk factors of hereditary diseases for the development of scientifically based recommendations on prevention, early diagnosis and treatment are studied.

The presence of ethnoterritorial features of some hereditary diseases, such as hypotrichosis, hereditary lethal osteopetrosis, familial hereditary erythrocytosis, brachiodactyly, have been established.

Key words: ethno-territorial features, autosomal recessive diseases, burden of autosomal dominant and autosomal recessive diseases.

По данным ВОЗ, 5-7% новорожденных имеют различную наследственную патологию, в которой моногенные формы составляют 3-5%. У каждого народа свой спектр характерных мутаций, обуславливающих наследственные болезни. Число зарегистрированных наследственных болезней постоянно растет. Ведущими генетиками РФ [3, 4, 6-9]. учеными Чувашского государственного университета и сотрудниками МГЦ ППЦ МЗ СР ЧР [5, 6, 7, 8]. доказано, что в Чувашской Республике чаще регистрируются такие заболевания, как наследственный эритроцитоз, гипотрихоз, брахидактилия тип В, наследственный летальный остеопетроз, ихтиоз, воронкообразная грудная клетка, некоторые формы соединительнотканых дисплазий.

Цель работы: Изучить эпидемиологию, этнотерриториальные, генетические, клинко-патогенетические особенности некоторых наследственных болезней, отягощенность аутомно-доминантными и аутомно-рецессивными заболеваниями для разработки научно обоснованных рекомендаций по профилактике, ранней диагностики и лечения.

Материалы и методы: Объектом исследований являлись статистические данные МГЦ ППЦ МЗ ЧР, МИАЦ МЗ ЧР, регистры наследственных заболеваний МГЦ ППЦ МЗ ЧР, отчетные данные главных специалистов МЗ ЧР, результаты совместных эпидемиологических, клинко-лабораторных, генетических исследований.

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

Частоту гетерозиготных носителей фенилкетонурии в популяции рассчитывали на основании закона Харди–Вайнберга. Для диагностики психического развития детей с ФКУ применялись методы наблюдения и стандартные патопсихологические методики, адаптированные для каждого возрастного интервала. С целью диагностики фенилкетонурии в МКЦ ППЦ МЗ ЧР определяли уровень фенилаланина (ФА).

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

Для исследований на ДНК кровь направлялась в МГНЦ Санкт–Петербурга или в Москву.

Нами проведен анализ:

- статистических данных МИАЦ МЗ ЧР, данных Медико-генетического центра Президентского перинатального центра Министерства здравоохранения и социального развития Чувашской Республики за последние 10 лет;
- анализ научных публикаций по наследственным заболеваниям в Чувашии, годовых отчетов городских и районных педиатров, интернатов и детских домов с целью изучения распространенности наследственных заболеваний у детей на территории Чувашской Республики;

- данных о рождаемости детей с наследственной патологией, изучение распространенности хромосомной и генной патологии, врожденных пороков развития на материалах МГЦ ППЦ МЗ ЧР;
- популяционно-генетической структуры, медико-генетическое изучение населения (оценка груза, разнообразия наследственных болезней, выявление локального накопления отдельных наследственных заболеваний среди всего населения и среди чувашей), анализ наследственных болезней детского населения;
- заболеваемости наследственными болезнями детского населения в чувашской популяции;
- распространенности наследственных болезней в различных районах республики, популяционной генетической структуры;
- данных неонатального скрининга на наследственные заболевания и врожденный гипотиреоз за 10 лет.

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

Результаты исследований и их обсуждение. В этнографическом отношении чувашаи подразделяются на две основные группы: *вирыял* (верховые), занимающих север и северо-запад региона, и *анатри* (низовые), проживающих на юго-востоке. По этнографическим группам верховые чувашаи – 235062, средненизовые – 102628, низовые – 174428. Численность постоянного населения Чувашской Республики на 1.01. 2010 г. всего: населения – 1279,4 тыс., городского – 738300, сельского – 541100, детей – 251100. Частота рождения детей с наследственными болезнями составила 6,02%.

Структура и распространенность наследственных болезней по основным нозологиям по республике мало отличается от данных других регионов, но такие заболевания, как наследственный эритроцитоз, гипотрихоз, брахидактилия (тип В), наследственный летальный остеопетроз, ихтиоз, нейрофиброматоз, муковисцидоз, синдром Элерса Данлоса, б. Марфана, воронкообразная грудная клетка, некоторые формы соединительнотканых дисплазий, встречаются чаще, а гипотрихоз, семейный наследственный эритроцитоз, наследственный летальный остеопетроз, брахидактилия встречаются в основном у детей чувашской популяции. Причины этих особенностей интересуют педиатров, генетиков, гематологов и других специалистов.

По нашим данным АР заболевания с распространенностью 1:50000 и чаще в Чувашской Республике можно отнести: нейросенсорную тугоухость (1:4334), пигментный ретинит (1:11498), врожденный гипотрихоз (1:13221), недифференцированную олигофрению (1:14690), врожденную катаракту (1:17628), микроцефалию с олигофренией (1:22035), микрофтальм с микрокорнея (1:44070), врожденный гипотиреоз (1:23780), гипопизарный нанизм (1:24319) и ихтиозиформную эритродермию (1:37774).

Анализ территориального распространения отдельных заболеваний по обследованным районам показал статистически достоверное накопление только для наследственного гипотрихоза и несиндромальной нейросенсорной тугоухости в Мариинско-Посадском районе и пигментного ретинита у русских в Алатырском районе. Частыми, с распространенностью 1:50000 мужчин и чаще, выявлено 6 заболеваний: олигофрения (1:6610), гемофилия А (1:22035), ихтиоз (1:26442), наследственная моторно-сенсорная нейропатия, нистагм и хореодермия с распространенностью 1:44070. Наиболее частые для других российских регионов Х-сц. заболевания (прогрессирующая мышечная дистрофия, тип Дюшенна и Беккера, наследственная моторно-сенсорная нейропатия) оказались распространены исключительно среди русского населения. Анализ территориального распространения Х-сц. заболеваний выявил локальное накопление семейной олигофрении в Мариинско-Посадском районе (4 семьи – 15 больных). Все остальные заболевания

встречались ранее и являются частыми не только по данным генетико-эпидемиологических исследований, проведенных в России, но и по данным мировой литературы.

В табл. 1 представлен спектр частой АД патологии, расположенной в зависимости от распространенности среди детского населения (Гинтер Е.К., Зинченко, 2006; Кириллов А.Г. и др., 2006). Наиболее частым оказался простой ихтиоз, который зарегистрирован у 42 больных детей из 35 семей. Практически у всех детей дебют заболевания пришелся на первые месяцы жизни. Распространенность простого ихтиоза составила 1:1616 детей. Вторым по частоте встречаемости среди детей оказался нейрофиброматоз I типа, распространенность которого составила 1:9694.

Таблица 1

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

Диагноз	Распространенность
1. Простой ихтиоз	1:1616
2. Нейрофиброматоз, I тип	1:9694
3. Синдром Марфана	1:13572
4. Постаксиальная полидактилия	1: 13572
5. Врожденная катаракта	1:16965
6. Синдактилия, II тип	1:16965
7. Эктродактилия	1:16965
8. Синдром множественных экзостозов	1:16965
9. Синдром Поланда	1:16965
10. Несиндромальная олигофрения	1:22620
11. Ладонно-подошвенная кератодермия	1:22620
12. Синдром арахнодактилии, деформации пальцев	1:22620
13. Синдром Халлермана–Штрайфа	1:22620
14. Синдром Энжельмена	1:22620
15. Несиндромальная нейросенсорная тугоухость	1:22620
16. Врожденный птоз	1:33930
17. Синдром множественных невусов	1:33930
18. Ахондроплазия	1:33930
19. Брахидактилия, тип В	1:33930
20. Синдром Клиппель–Треноне–Вебера	1:33930
21. Синдром Прадера–Вилли	1:33930
22. Синдром Элерса–Данло	1:33930

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

Таблица 2

Аутосомно-рецессивные заболевания, выявленные среди детей Чувашской Республики

№	ОМIM	Диагноз	Распространенность
1	220700	Несиндромальная нейросенсорная тугоухость	1:1786
2	249500	Несиндромальная олигофрения	1:8483
3	251200	Микроцефалия, олигофрения	1:9694
4	212500	Врожденная катаракта	1:9694
5	242100	Ихтиозиформная эритродермия	1:9694
6	604379	Гипотрихоз	1:9694
7	268000	Пигментный ретинит	1:11310
8	241400	Врожденный гипотиреоз	1:11310
9	251600	Микрофтальм, микрокорнея	1:16965
10	257400	Врожденный нистагм	1:16965
11	259750	Летальный инфантильный остеопетроз	1:16965
12	203320	Альбинизм, желтый	1:22620
13	262400	Гипофизарный нанизм	1:22620
14	270800	Болезнь Штрюмпеля	1:33930

15	250100	Лейкодистрофия	1:33930
16	253340	Спинальная мышечная атрофия, III тип	1:33930
17	255300	Врожденная миопатия	1:33930
18	231300	Врожденная глаукома	1:33930
19	265050	Врожденный птоз	1:33930
20	242300	Ламеллярный ихтиоз	1:33930
21	277300	Спондило-костальный дизостоз	1:33930
22	225360	Синдром Элерса-Данло	1:33930
23	221300	Синдром микропии с атрезией наружных слуховых проходов и кондуктивной глухотой	1:33930
24	241000	Синдром олигофрении, гипогенитализма	1:33930
25	AP	Синдром олигофрении, гипертелоризма и ЧАДЗН	1:33930
26	AP	Болезнь Гиршпрунга, олигофрения	1:33930
27	236200	Гомоцистинурия	1:33930
28	261600	Фенилкетонурия	1:33930

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

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

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

Анализ результатов неонатального скрининга на основные с тяжелым прогнозом заболевания (врожденный гипотиреоз, АГС, муковисцидоз, галактоземия, фенилкетонурия)

показал: фенилкетонурия встречается с частотой 1:6531, врожденный гипотиреоз – 1:2069, муковисцидоз – 1:14395, аденогенитальный синдром – 1:12593, галактоземия – 1:39849.

В республике выявлено 7349 хромосомных заболеваний.

Выводы.

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

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

3. В республике всего зарегистрировано аутосомно-доминантных заболеваний – 402 АР -233, сцепленных с полом -44, хромосомных болезней - 734, МВ – 53, много наследственных болезней обмена, ВПР, и частота их растет.

4. Аутосомно рецессивных заболеваний с распространенностью 1:50000 и чаще в Чувашской Республике зарегистрировано: нейросенсорную тугоухость (1:4334), пигментный ретинит (1:11498), врожденный гипотрихоз (1:13221), недифференцированную олигофрению (1:14690), врожденную катаракту (1:17628), микроцефалию с олигофренией (1:22035), микрофтальм с микрокорнея (1:44070), врожденный гипотиреоз (1:23780), гипопизарный нанизм (1:24319) и ихтиозиформную эритродермию (1:37774).

5. Выявлено наличие этнотерриториальных особенностей некоторых наследственных болезней, как гипотрихоз, наследственный летальный остеопетроз, семейный наследственный эритроцитоз, брахиодактилия.

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

7. Данные неонатального скрининга на основные с тяжелым прогнозом заболевания (врожденный гипотиреоз, АГС, муковисцидоз, галактоземия, фенилкетонурия) показали, что фенилкетонурия встречается с частотой 1:6531, врожденный гипотиреоз – 1:2069, муковисцидоз – 1:14395, аденогенитальный синдром – 1:12593, галактоземия – 1:39849.

1. Блинец Е.А., Вассерман Н.Н., Поляков А.В. Молекулярные методы диагностики распространенных наследственных «чувашских» болезней // Медицинская генетика. — 2006. -Т.5. -Прилож.1. — С. 10-13.
2. Вассерман Н.Н., Тверская С.М., Зинченко Р.А., Поляков А.В. Популяционная частота мутации C598T в гене VHL, приводящей к развитию аутосомно-рецессивного эритроцитоза // Медицинская генетика. -2005. -Т.4, №4-С. 165.
3. Гинтер Е.К. Этнические особенности распространения наследственных болезней //Генетика человека. М.1978. -Т.3. -С.122-159.
4. Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Козлова С.И. Эпидемиология наследственных болезней //Мед. Генетика. - 2002. -Т.1. -№1. -С.24-33
5. Ельчинова Г.И. Методы обработки популяционно-генетических данных//Мед генетика 2004. — №4. С. - 185-192
6. Краснов М.В., Краснов В.М. Аbruкова А.В. и др. Наследственные болезни у детей. Москва-Чебоксары: Изд-во Чуваш. Ун-та, 2011.- 264 с.
7. Краснов М.В., Павлова Г.П. и др. Эпидемиология наследственного эритроцитоза //Мат. Научно-практ. конф. М., 2002. -324-325.
8. Кириллов А.Г. Наследственные болезни в Чувашии. Автореф. дис.... докт. мед. наук, 2008.- 48 с.
9. Павлова Г.П., Ефимова Н.К., Сметанина Н.С., Тверская С.М., Вассерман Н.Н., Поляков А.В. «Наследственный эритроцитоз» //Генетическая структура и наследственные болезни