

Г.С. ДАШДАМИРОВА, К.А. АЛИЕВА

Бакинский государственный университет,
Азербайджанская Республика

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НАСЕЛЕНИЯ ЛЕНКОРАНСКОГО РАЙОНА АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ



В результате популяционно-генетического исследования среди детского населения до 14 лет Ленкоранского района Азербайджанской Республики выявлено, что фенотипическая частота наследственных заболеваний и врожденных пороков развития составляет 0,274 % по данным ВТЭК и 5,12 % по данным самостоятельно проведенного исследования. Высокий уровень мультифакториального и аутомно-рецессивного типов наследования свидетельствует о широкой встречаемости кровнородственных браков в изучаемом регионе.

© Г.С. ДАШДАМИРОВА, К.А. АЛИЕВА, 2009

Введение. В настоящее время в показатели детской заболеваемости и смертности в большинстве развитых стран на первое место выходят наследственные заболевания и врожденные пороки развития [1]. По данным Всемирной Организации Здравоохранения 2,5–3 % всех новорожденных уже при появлении на свет обнаруживают различные пороки развития. При этом около 1 % составляют генные болезни, примерно 0,5 % – хромосомные и в среднем 1,5–2 % приходится на долю врожденных пороков развития (ВПР), обусловленных действием неблагоприятных экзогенных и эндогенных факторов [2]. Известно также, что частота ВПР и наследственных заболеваний (НЗ) с возрастом увеличивается и к концу первого года жизни достигает 5–7 % за счет проявления не выявленных при рождении пороков развития органов слуха, нервной и эндокринной систем. Приведенная оценка генетического груза еще увеличится, если учесть внутриутробную смертность, примерно в 25 % случаев обусловленную хромосомными аномалиями плода [3]. Главным направлением в решении данной проблемы является мониторинг врожденных патологий, позволяющий обнаружить изменения их частот, выявить регионы с повышенным уровнем пороков развития, установить причины роста или уменьшения частоты такого рода заболеваний и выяснить их связь с определенными факторами внешней среды. Это в свою очередь является сигналом для установления причин возникновения такого рода заболеваний и служит основой для разработки мероприятий и рекомендаций по снижению уровня НЗ и ВПР среди населения, в особенности среди детей.

Во время немногочисленных популяционно-генетических исследований, проведенных на территории Азербайджанской Республики за последние годы, были изучены такие показатели, как брачно-миграционные отношения, коэффициент инбридинга, анализ генеалогической информации и т.д. Эти исследования в основном ограничивались изучением отдельных видов патологий, таких как расщелины губы и/или неба, аномалии зубо-челюстной системы, синдром Элерса-Данло, гемофилия А, бета-талассемия и недостаточность эритроцитарного фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФД) [4]. Но в последнее время в литературе стали появляться данные о комплексных изу-

чениях популяций некоторых районов, таких как Закатала, Кахи, Астара, Лерик и т.д [5]. В настоящей работе проведено медико-генетическое исследование населения Ленкоранского района Азербайджанской Республики.

Материалы и методы. Ленкоранский район расположен в южной части Азербайджана, этнический состав включает в основном талышей. Материал собран во время экспедиционных исследований в Ленкоранском районе Азербайджанской Республики с 2002 по 2006 гг. Сбор экспедиционного материала производился у больных из Центральной районной больницы (ЦРБ) Ленкоранского района, у лиц, состоящих на учете ВТЭК, а также у населения сел этого района. В Ленкоранском районе обследовалось население сел и населенных пунктов Мамуста, Дашдалыгджар, Дигах, Холмили, Шыхакаран, Боради, Сутамурдов, Рика, Сакинакаран, Истису и Аврора. С целью выявления проживающих в Ленкоранском районе больных с врожденными и наследственными заболеваниями использован список больных врачебно-трудовой экспертной комиссии (ВТЭК) Центральной районной больницы Ленкоранского района. Все больные получают пенсию по болезни. Использовался также материал, собранный в результате опроса населения исследуемых районов, изучение отдельных территориальных участков случайно выбранных участковых врачей, т.е. изучаемую группу составляли больные и здоровые дети, отобранные случайно. Для дифференциальной диагностики больных ВТЭК и состоящих на учете врача больных с врожденными и наследственными заболеваниями от больных с приобретенными заболеваниями проведена встреча с каждым из них. Осуществлена генетическая консультация каждого больного с составлением родословных и при необходимости для уточнения диагноза забор венозной или капиллярной крови. При генетическом консультировании для полноты получаемой информации были привлечены родители и сибсы больных с врожденными и наследственными заболеваниями. Всего по Ленкоранскому району опрошено и обследовано 1560 человек в результате собственного исследования и 747 человек, состоящих на учете ВТЭК. Частоту врожденных аномалий определяли для наиболее легко диагностируе-

мых из них: нарушения функций центральной нервной системы (ЦНС), врожденные пороки сердца, врожденные патологии зрения, аномалии скелета, болезни крови, врожденная глухонмота, расщелина губы и/или неба. На момент исследования численность населения Ленкоранского района составляла 779 700 человек, из них детского населения до 14 лет 272 895 человек. Использовался в основном метод «портретной диагностики», а для полноты получаемой информации были привлечены родители и сибсы больных с врожденными и наследственными заболеваниями. При необходимости для уточнения диагноза производили забор крови, которую транспортировали в отделение лаборатории «GENLAB» Центральной больницы нефтяников. Диагностику наследственных гемоглинопатий проводили путем изоэлектрофокусирования гемоглинов на полиакриламидно-амфолиновых пластинках с рН 3,5–9,5. Идентификацию типа мутации β -талассемического гена осуществляли с использованием метода высокотемпературной аллель-специфической амплификации. Количественную оценку активности фермента Г6ФД проводили методом Beutler-Baluda [6]. Типы и частоты кровнородственных браков в семьях пробандов с вычислением коэффициента инбридинга по родословным рассчитывали по формуле Райта [7].

Результаты исследований и их обсуждение. При анализе больных, состоящих на учете ВТЭК или амбулаторном учете врача, выявлено около 22 видов патологий, из которых 6 относились к патологиям центральной нервной системы, 3 – к основным патологиям скелетно-мышечной системы (врожденный вывих бедра, косолапость, миопатии). К этой группе также были отнесены плоскостопие, недоразвитие пальцев рук, аномалии верхних конечностей, которые в табл. 1 приведены как «Другие аномалии скелета». Заболевания сердечно-сосудистой системы представлены врожденным пороком сердца, заболевания органа слуха в виде двух патологий – отосклероз и несиндромальная глухота. Болезни крови представлены спектром тяжелых заболеваний, выраженно влияющих на качество жизни больного: дефицит Г6ФД, большая талассемия и гемофилия. Заболевания органов зрения представлены мио-

Таблица 1

Больные дети до 14 лет с НЗ и ВПР, состоящие на амбулаторном учете врача или ВТЭК

Патология	Количество	Фенотипическая частота
Нарушения ЦНС (всего)	303	0,0011
детский церебральный паралич	176	0,00064
микроцефалия	15	0,000055
олигофрения	81	0,0003
эпилепсия	14	0,000051
энцефалопатия	6	0,000022
spina bifida	11	0,00004
Врожденные пороки сердца	21	0,000077
Аномалии скелета (всего)	234	0,00085
врожденный вывих бедра	177	0,00065
миопатия	25	0,00009
косолапость и плоскостопие	9	0,000032
другие аномалии скелета	23	0,00008
Заболевания слуха (всего)	87	0,0031
отосклероз	19	0,00007
глухота	68	0,00025
Болезни крови (всего)	52	0,00019
дефицит ГбФД	27	0,000099
большая талассемия	16	0,000059
гемофилия	9	0,000033
Патологии органа зрения (всего)	27	0,000099
миопия обоих глаз	13	0,000048
врожденная катаракта	8	0,000029
глаукома	6	0,000022
Расщелина губы и/или неба	12	0,000044
Гормональные нарушения (гипотиреоз и сахарный диабет)	11	0,00004
Итого	747	0,0027

пией, врожденной катарактой и глаукомой. Группа с гормональными расстройствами включала две патологии — сахарный диабет и гипотиреоз. Особую группу, состоящую из 12 детей, составляла патология расщелина губы и/или неба («волчья пасть» и «заячья губа»).

В Ленкоранском районе по данным ВТЭК нарушения ЦНС находятся на первом месте по частоте встречаемости и составляют 40,56 % всех выявленных форм НЗ и ВПР, из которых наибольшее количество составили больные с патологией детский церебральный паралич — 176 человек (58 %), за ними следуют больные олигофренией с различной степенью тяжести заболевания — 81 человек (27 %). Оставшиеся четыре патологии (микроцефалия, эпилепсия,

энцефалопатия, Spina bifida) вместе составили 15 % всех форм нарушений ЦНС. Аномалии скелета (234 человека) представлены врожденными вывихами бедра — 177 человек (75,64 %), косолапостью и плоскостопием — 9 человек (3,84 %), миопатией — 25 человек (10,68 %) и другими аномалиями скелета — 23 человека (9,83 %). В целом аномалии скелета составили 31,32 % всех форм ВПР и НЗ.

В табл. 2. представлены данные собственных исследований по Ленкоранскому району, в результате которых было опрошено и обследовано 1560 детей в возрасте от рождения до 14 лет и члены их семей в целях проведения клинико-генеалогического анализа. Из обследованных 1560 детей у 81 ребенка выявлены ВПР или НЗ,

Больные дети до 14 лет с НЗ и ВПР, выявленные в результате опроса

Патология	Количество	Фенотипическая частота
Нарушения ЦНС (всего)	19	0,012
детский церебральный паралич	4	0,0026
микроцефалия	1	0,0006
олигофрения	2	0,0013
эпилепсия	3	0,0019
энцефалопатия	4	0,0026
болезнь Штрюмпеля	1	0,0006
болезнь Фридриха	1	0,0006
spina bifida	2	0,0013
гипофизарный нанизм	1	0,0006
Врожденные пороки сердца	6	0,0038
Аномалии скелета (всего)	27	0,017
врожденный вывих бедра	11	0,007
миопатия	4	0,0026
косолапость	7	0,0045
другие аномалии скелета	5	0,0032
Заболевания органа слуха (всего)	5	0,0032
отосклероз	2	0,0013
глухота	3	0,0019
Болезни крови (всего)	15	0,0096
гемолитическая болезнь	3	0,0019
большая талассемия	9	0,0057
гемофилия	3	0,0019
Патологии органа зрения (всего)	6	0,0038
миопия обоих глаз	2	0,0013
врожденная катаракта	3	0,0019
глаукома	1	0,0006
Расщелина губы и/или неба	3	0,0019
Синдром Дауна	2	0,0013
Итого	81	0,052

что составило 5,192 % общего числа обследованных.

По Ленкоранскому району в результате опроса установлено, что большинство детей страдают от аномалий скелета, нарушений ЦНС и болезней крови. Среди заболеваний ЦНС выявлены больные дети с такими патологиями, как болезнь Фридриха, болезнь Штрюмпеля, гидроцефалия и гипофизарный нанизм, которые не были зафиксированы среди больных ВТЭК. По данным ВТЭК число болезней, связанных с аномалиями скелета, равно 234, что составляет 31,32 % общего количества патологий. Такое же явление наблюдается и в

результатах опроса: 27 случаев, которые составляют 33,3 % всех выявленных патологий.

Представленные результаты популяционно-генетического обследования генетических заболеваний среди детского населения Ленкоранского района в возрасте до 14 лет свидетельствуют о том, что фенотипическая частота их составила 0,274 % по изучаемому району среди больных, получающих пенсию по инвалидности во ВТЭК и 5,192 % по данным опроса среди населения, что свидетельствует о высокой степени неучтенности данных по НЗ и ВПР.

Результаты генеалогических исследований в семьях пробандов с ВПР и НЗ в Ленкоранском

районе представлены в табл. 3. В группе с нарушениями ЦНС среди пробандов наблюдали как врожденный, так и наследственный характер заболевания: аутосомно-рецессивный, аутосомно-доминантный и мультифакториальный. В группе больных детским церебральным параличом, олигофренией, эпилепсией и энцефалопатией наблюдали врожденный, аутосомно-рецессивный и мультифакториальный характер наследования. В группе больных с микроцефалией встречали только врожденный характер наследования. Заболевания Штумпеля и Фридриха имели аутосомно-рецессивный характер наследования, Spina bifida – аутосомно-рецессивный и врожденный характер наследования.

В отличие от предыдущих заболеваний, гипопизарный нанизм наследовался по аутосомно-доминантному типу. В группе врожденных пороков сердца наблюдали как врожденный, так и наследственный характер заболевания (аутосомно-рецессивный, аутосомно-доминантный и мультифакториальный), в группе с аномалиями скелета – наследственный характер заболевания: аутосомно-рецессивный, аутосомно-доминантный, мультифакториальный, а также врожденные случаи. У пробандов с ВВБ наблюдали аутосомно-доминантный и мультифакториальный тип наследования, а также врожденные формы. Миопатии и косолапость имели врожденный и аутосомно-рецессивный тип наследования. У больных с отосклерозом наблюдали аутосомно-доминантный, у больных с врожденной катарактой – аутосомно-рецессивный тип наследования. В группе больных с гемолитической болезнью и гемофилией идентифицирован X-сцепленный рецессивный тип наследования. Для большой бета-талассемии характерен аутосомно-рецессивный тип наследования. У больных с врожденными патологиями зрения (миопия, катаракта и глаукома) наблюдали аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный и врожденный типы наследования.

Для 294 больных с наследственными заболеваниями проведен клинико-генеалогический анализ родословных и установлен тип наследования (табл. 4). Моногенные наследственные заболевания (менделевский тип наследования – аутосомно-доминантный, аутосомно-

Таблица 3
Результаты генеалогических исследований в семьях Ленкоранского района

Патология	ВПР	НЗ
Детский церебральный паралич	+	АР, МФ
Микроцефалия	+	
Олигофрения	+	АР, МФ
Эпилепсия	+	АР, МФ
Энцефалопатия	+	АР, МФ
Заболевание Штумпеля		АР
Заболевание Фридриха		АР
Spina Bifida	+	АР
Гипопизарный нанизм		АД
Врожденные пороки сердца	+	МФ
Врожденный вывих бедра	+	АД, МФ
Миопатия	+	АР
Косолапость	+	АР
Отосклероз		АД
Глухонемота	+	АР
Другие аномалии скелета		АР, МФ
Гемолитическая болезнь	+	X-Р
Большая талассемия		АР
Гемофилия		X-Р
Миопия обоих глаз	+	АР, АД
Врожденная катаракта	+	АР, АД
Глаукома	+	АР, АД
Расщелина губы и/или неба		МФ

рецессивный и X-сцепленный рецессивный составляют 40,46 % общего числа лиц с наследственными заболеваниями.

Наибольшим числом представлена группа с аутосомно-рецессивным типом наследования – 57 больных (19,4 %). У 41 больного (13,9 %) установлен аутосомно-доминантный тип наследования. Мультифакториальный тип наследования – не менделевский тип наследования представлен наибольшим количеством больных (174 человека, или 59,2 %). У больного с диагнозом расщелина губы диагностирован синдром Клайнфельтера. Диагноз пробанду поставлен на основании дополнительного X-полового хроматина, соответствующего карiotипу 47, XXУ.

Составлены ядерные родословные каждого пробанда и проведен их генеалогический анализ для установления наследственного или врожденного характера заболевания, типа кровнородственности браков и вычисления коэф-

Таблица 4
Типы наследования НЗ в Ленкоранском районе

Тип наследования	Количество	%
Мультифакториальный	174	59,2
Аутосомно-доминантный	41	13,9
Аутосомно-рецессивный	57	19,4
X-рецессивный	21	7,1
Хромосомный	1	0,38

фициента инбридинга. Для анализа семей пробандов из Ленкоранского района составлены 294 родословные.

В контрольную группу вошли родословные семей с ненарушенной репродуктивной функцией, учитывалось при этом отсутствие отягощенного акушерского анамнеза и окончание репродуктивной функции у супружеской пары (старше 45 лет).

Всего составлены и проанализированы 344 родословные. Установлено, что в контрольной группе из 50 семей в 11 случаях супруги имели кровное родство (22,0 %). Из них в пяти случаях родители супругов имели родство второй степени (10,0 %), т.е. являлись детьми родных сестер (3 случая – 6,0 %) и по одному случаю дети, родители которых родные братья и родители которых родные брат и сестра (по 2,0 % каждый). В четырех случаях кровного родства в контрольной группе родители супругов имели родство третьей степени, из них в трех случаях родители супругов являлись двоюродными сестрами (6,0 %) и в одном случае отцы были двоюродными братьями (2,0 %). В двух случаях кровного родства родители брачной пары имели родство четвероюродной степени (4,0 %). В данной контрольной группе коэффициент инбридинга – $F = 0,0094$.

В экспериментальной группе, состоящей из 294 семей, где описаны случаи с наследственными болезнями и врожденными пороками развития, в 189 семьях родители пробандов состояли в кровном родстве – 64,29 %. Это довольно высокая частота встречаемости для кровнородственных браков и приблизительно в три раза выше, чем в контрольной группе (22,0 %). В 105 случаях супруги имели родство двоюрод-

ного типа (35,71 %), что приблизительно в 3,5 раза выше контрольной группы (10,0 %). В 63 случаях (21,42 %) пробанды являлись детьми родных сестер, в 23 случаях (7,82 %) родители пробандов являлись детьми родных братьев, в 19 случаях родители пробанда – дети родных брата и сестры (6,46 %). В 47 случаях (15,98 %) супруги являлись троюродными сибсами и в 37 случаях (12,58 %) родители брачной пары являлись четвероюродными сибсами.

В экспериментальной группе коэффициент инбридинга $F = 0,0293$, что приблизительно в три раза превышает ($p < 0,5$) значения коэффициента инбридинга в контрольной группе ($F = 0,0094$).

Выводы. Таким образом, нами изложены результаты проведенного популяционно-генетического обследования детского населения Ленкоранского района Азербайджана в возрасте до 14 лет. Всего выявлено среди состоящих на учете ВТЭК и идентифицировано 747 наиболее легко диагностируемых ВПР и НЗ, такие как нарушения ЦНС, врожденные пороки сердца, врожденные патологии зрения, аномалии скелета, гемолитическая болезнь, большая талассемия, врожденная глухонмота, расщелина губы и/или неба, гемофилия, гипофизарный нанизм. Частота ВПР и НЗ составила по данным ВТЭК 0,274 % общей детской популяции, а по данным собственных исследований частота больных в выборке – 5,192 %, что значительно выше и указывает на высокую степень неучтенности таких больных ввиду отсутствия мониторинговых систем регистрации ВПР и НЗ. Это не позволяет создать полное представление о степени рождаемости детей с такого рода патологиями, а следовательно, и правильно разработать программы предупреждения рождения детей с перечисленными патологиями. В семьях больных с НЗ и ВПР коэффициент инбридинга $F = 0,02468$, что в три раза превышает значения коэффициента инбридинга в контрольной группе. Следовательно, высокий уровень выявленного мультифакториального типа наследования и аутосомно-рецессивного типа по сравнению с аутосомно-доминантным говорит о высоком уровне распространенности кровнородственных браков в изучаемых районах, что также является фактором риска рождения детей с НЗ и ВПР.

G.S. Dashdamirova, K.A. Aliyeva

MEDICAL-GENETIC STUDY
OF THE POPULATION OF LENKORAN DISTRICT
OF AZERBAIJAN REPUBLIC

Results of populational-genetic research of genetic diseases in children up to 14-year-old of the population of Lenkoran district are presented. It was shown that the phenotypic frequencies of hereditary diseases and congenital malformations is 0,274 % according to the data of Medical-Labor Expert Commission and 5,12 % according to the data of research survey. The high level of multifactoral and autosome-recessive types of inheritance indicates the high level of consanguine marriages in the population of the studied areas.

Г.С. Дашдамирова, К.А. Алиева

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ
НАСЕЛЕННЯ ЛЕНКОРАНСЬКОГО РАЙОНУ
АЗЕРБАЙДЖАНСЬКОЇ РЕСПУБЛІКИ

В результаті популяційно-генетичного дослідження серед дитячого населення до 14 років Ленкоранського району Азербайджанської Республіки виявлено, що фенотипічна частота спадкових захворювань та вроджених вад розвитку складає 0,274 % за даними ВТЕК і 5,12 % за даними самостійно проведеного дослідження. Високий рівень поширення мультифакторіального та аутомно-рецесивного типів успадкування свідчить про широке розповсюдження шлюбів між кровними родичами в цьому регіоні.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика. – М., 2001. – С. 124–235.
2. World Health Organization (reports) // Congenital malformations. – Geneve, 1966. – P. 128.
3. Newby D., Aitken D.A., Howatson A.G., Connor J.M. Placental synthesis of oestriol in Downs syndrome pregnancies // Placenta. – 2000. – 21, № 2. – P. 263–267.
4. Раутиан Г.С., Ата-Мурадова Ф.А., Мироненко Е.В. Миграционная структура и инбридинг в популяции тальшей // Генетика. – 1993. – 29, № 6. – С. 1035–1040.
5. Расулова Р.И. Наследственные заболевания и их мониторинг в Кахском и Закатальском районах Азербайджанской Республики. – Баку: ЭЛМ, 2006. – С. 55–77
6. Мовсум-заде К.М., Расулов Е.М., Ахундова А.М., Аскерова Т.А., Амиров С.Г. и др. Сочетание генетически различных эритроцитарных нарушений β-талассемии с аномалиями структуры гемоглобина и дефицитом ГбФД // Изв. АН Аз.ССР. Серия биол. наук. – 1980. – № 4. – С. 110–116.
7. Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Гаврилина С.Г., Гинтер Е.К. Анализ разнообразия аутомно-рецесивных заболеваний в российских популяциях // Генетика. – 2001. – 37, № 11. – С. 1559–1570.

Поступила 09.09.08