

ОТЯГОЩЕННОСТЬ МОНОГЕННЫМИ СИНДРОМАМИ МНОЖЕСТВЕННЫХ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ НАСЕЛЕНИЯ РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Пономарева Т. И.¹, Амелина С. С.¹, Зинченко Р. А.²

¹ФГАОУ ВПО «Южный федеральный университет», Ростов-на-Дону, Россия (344090, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 194/1), e-mail: tatyana.i.ponomareva@gmail.com

²ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН, Москва, Россия (115478, Москва, ул. Москворечье, 1), e-mail: renazinchenko@mail.ru

Представлены результаты генетико-эпидемиологического исследования моногенных синдромов множественных врожденных пороков развития (МВПР) у населения 12 районов Ростовской области (Цимлянский, Волгодонской, Целинский, Егорлыкский, Миллеровский, Тарасовский, Родионово-Несветайский и Матвеево-Курганский, Дубовский, Зимовниковский, Красносулинский, Мясниковский). Общая численность обследованного населения составила 497460 человек. Всего зарегистрировано 228 больных из 172 семей с моногенными синдромами МВПР. Проведенный сегрегационный анализ показал соответствие аутосомно-доминантному (АД), аутосомно-рецессивному (АР) типу наследования синдромов МВПР. Рассчитаны значения отягощенности наследственными моногенными синдромами МВПР населения Ростовской области в зависимости от типов наследования (АД, АР, X-сцепленного (X-сц.)), а также отдельно для городского и сельского населения. Приведены суммарные значения отягощенности синдромами МВПР, составившие для АД форм – $0,56 \pm 0,17$ для городского и $3,17 \pm 0,33$ – для сельского населения, для АР форм – $0,20 \pm 0,10$ и $0,93 \pm 0,18$, для X-сц форм – $0,20 \pm 0,14$ и $0,67 \pm 0,21$ соответственно. При сравнении полученных данных отягощенности АД, АР и X-сц формами моногенных синдромов МВПР по районам выявлены статистически достоверные различия, более выраженные между городским и сельским населением. Проведен корреляционный анализ (по Пирсону) зависимости груза синдромов МВПР (АД, АР, суммарного) от значений случайного инбридинга F_{ST} (оцененного в 19 субпопуляциях), показавший высокие значения коэффициентов корреляций. Сравнительный анализ показателей суммарной отягощенности синдромами МВПР выявил достоверные различия со значениями отягощенности моногенными синдромами МВПР населения других регионов Российской Федерации.

Ключевые слова: множественные врожденные пороки развития (МВПР), отягощенность, аутосомно-доминантный синдром, аутосомно-рецессивный синдром, Ростовская область.

PREVALENCE MONOGENETIC SYNDROMES OF MULTIPLE CONGENITAL MALFORMATIONS IN POPULATION OF ROSTOV REGION (RUSSIA)

Ponomareva T. I.¹, Amelina S. S.¹, Zinchenko R. A.²

¹Southern federal university, Rostov-on-Don, Russia (344090, av. Stachki 194/1, Rostov-on-Don), e-mail: tatyana.i.ponomareva@gmail.com

²Research Centre for Medical Genetics, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation, (115478, Moscow, street Moscvorechye, 1), e-mail: renazinchenko@mail.ru

Results of epidemiological studying monogenetic syndromes of multiple congenital malformations (MSMCM) in 12 districts of the Rostov Region (Tsimljansky, Volgodonsky, Tselinsky, Egorlyksky, Millerovsky, Tarasovsky, Rodionovo-Nesvetajsky, Matveevo-Kurgan, Dubovsky, Zimovnikovsky, Krasnosulinsky, Mjasnikovsky) are reviewed. The total size of the investigated population has 497460 persons. In total 228 patients from 172 family presumably with MSMCM are registered. Segregation analysis demonstrated good agreement between the observed and expected segregation frequencies for both autosomal recessive (AR) and autosomal dominant (AD) types of MSMCM. Prevalence rate of MSMCM (AD, AR and X-linked (X-link)) was calculated for the population of 12 districts of the Rostov Region, separately for urban and rural populations. The common prevalence rate was compounded for AD forms of MSMCM – $0,56 \pm 0,17$ for urban population and $3,17 \pm 0,33$ – for rural. For AR forms of MSMCM it was – $0,20 \pm 0,10$ for urban and $0,93 \pm 0,18$ – for rural population. For X-link forms of MSMCM it was $0,20 \pm 0,14$ for urban and $0,67 \pm 0,21$ for rural population. At comparison of the received data of prevalence of AD and AR forms of MSMCM on districts statistically authentic differences more expressed between urban and rural populations have been taped. Correlation analysis (on Pearson) dependences of load MSMCM (AD, AR, total) from value of casual inbreeding F_{ST} (estimated in 19 subpopulation), shown high value of quotients of correlations is carried out. Comparative analysis of total prevalence rate of MSMCM revealed significant differences with the total prevalence rates of MSMCM in other regions of the Russian Federation.

Key words: monogenetic syndromes of multiple congenital malformations (MSMCM), prevalence, autosomal dominant form of syndrome, autosomal recessive form of syndrome, Rostov region (Russia).

Введение

Моногенные синдромы множественных врожденных пороков развития (МВПР), представляющие собой «устойчивое сочетание двух и более не индуцированных друг с другом пороков развития в разных системах», являются одной из наиболее тяжелых форм наследственной патологии человека. Данная группа наследственной патологии может приводить к инвалидности или смертности, зачастую в детском возрасте, и, учитывая малоизученность синдромов МВПР, представляет собой важную медицинскую и социальную проблему [2, 4]. Несмотря на постоянное расширение знаний в области молекулярной генетики, диагностика моногенных синдромов МВПР по-прежнему затруднительна, что обусловлено как клинической и генетической гетерогенностью внутри нозологической формы синдрома, так и достаточной редкостью данной патологии – распространенность большинства нозологических форм, согласно мировым данным, не превышает 1 на 100 000 [8]. Однако большое разнообразие клинических форм синдромов МВПР, которых в настоящее время зарегистрировано несколько сотен, а также отсутствие эффективного этиологического и патогенетического лечения, обуславливает необходимость пристального изучения данной патологии с целью дальнейшей разработки мер по ее профилактике. Основой для проведения эффективных медико-генетических профилактических мероприятий, направленных на снижение груза МВПР в регионе, является знание их популяционно-эпидемиологических особенностей, что позволит совершенствовать медико-генетическое консультированиеотягощенных семей [1, 5].

Цель исследования

Изучить генетико-эпидемиологические особенности моногенных синдромов множественных врожденных пороков развития у населения Ростовской области.

Материалы и методы

Проведено медико-генетическое обследование населения 12 районов Ростовской области: Цимлянский, Волгодонской, Егорлыкский, Целинский, Матвеево-Курганский, Родионово-Несветайский, Миллеровский, Тарасовский, Дубовский, Зимовниковский, Красносулинский и Мясниковский. Суммарная численность обследованного населения составила 497 460 тыс. человек.

Сбор материала проводился в рамках комплексного генетико-эпидемиологического обследования населения Ростовской области в период с 2001 по 2009 год в соответствии с протоколом, разработанным в лаборатории генетической эпидемиологии МГНЦ РАМН, с использованием унифицированного «обзорного» метода, позволяющего проводить

корректное сравнение показателей отягощенности, полученных в различных популяциях [3]. После обследования населения 12 районов, согласно методологии протокола, из общего списка зарегистрированных больных отобраны пациенты с моногенными синдромами МВПР. На основании полученных сведений осуществлялось формирование единой базы данных больных с последующим осмотром всех пациентов врачом-генетиком и узкими специалистами (педиатром, неврологом, ортопедом и офтальмологом) с целью выявления сопутствующей патологии. Для уточнения диагноза и типа наследования моногенных синдромов МВПР кроме клинико-генеалогического метода применен синдромологический анализ с использованием современных справочно-диагностических компьютерных программ (POSSUM, DMD), а также дифференциально-диагностическая электронная база данных OMIM [7]. Для подтверждения менделирующего характера наследования синдромов МВПР в отягощенных семьях проводился сегрегационный анализ [3].

Для оценки груза моногенных синдромов МВПР у населения 12 районов Ростовской области и сравнения данных с аналогичными, полученными при исследовании населения других регионов России, использован показатель отягощенность, подразумевающий наличие данной патологии в популяции в момент обследования [3]. Показатели отягощенности рассчитаны на 10 000 обследованного населения, отдельно для аутосомно-доминантных (АД) и аутосомно-рецессивных (АР) синдромов МВПР, а также отдельно для городского и сельского населения. Отягощенность X-сцепленными (X-сц.) синдромами МВПР рассчитывалась на 10 000 мужского населения.

Сравнение значений отягощенности между районами проведено при помощи t-критерия Стьюдента. Достоверным считался уровень значимости $p < 0,05$.

С целью установления зависимости груза моногенных синдромов МВПР от величины случайного инбридинга F_{ST} , как количественной мерой дрейфа генов, проведен корреляционный анализ [3].

Результаты и обсуждение

Из единой базы данных больных с предположительно наследственной патологией, диагностированной в результате генетико-эпидемиологического исследования населения 12 районов Ростовской области, отобраны данные о пациентах с моногенными синдромами МВПР. Всего таких больных оказалось 228 из 172 семей. Для установления наследственного характера заболевания и уточнения его типа наследования в ядерных семьях с размером sibства 2 и более проведен сегрегационный анализ. В семьях с предположительно АР синдромами МВПР сегрегационная частота p , рассчитанная методом максимального правдоподобия с учетом вероятности регистрации, составила 0,26, что соответствует ожидаемой (0,25) при АР типе наследования (вероятность регистрации $\pi = 0,83$). В семьях с

предположительно АД синдромами МВПР сегрегационная частота p составила 0,48, что подтверждает гипотезу АД типа наследования (вероятность регистрации $\pi=0,76$).

Проведенный сегрегационный анализ позволил сформировать выборку семей и больных с АД, АР и Х-сц синдромами МВПР для оценки отягощенности синдромальной патологией населения обследованных районов Ростовской области, составившей 150 больных из 100 семей.

Наибольший процент составила группа больных с АД синдромами МВПР – 70,67 % (106 больных из 62 семей), с АР синдромами МВПР – 21,33 % (32 больных из 29 семей) и с Х-сцепленными – 8 % (12 больных из 9 семей).

В таблице 1 представлена отягощенность (1×10^{-4}) АД, АР и Х-сцепленными формами синдромов МВПР в 12 обследованных районах Ростовской области.

Таблица 1

Значения отягощенности моногенными синдромами МВПР населения обследованных районов Ростовской области (на 10 000 населения)

Название района	АД	АР	Х-сц	Суммарная
Отягощенность городского населения				
г. Цимлянск	0,00	0,00	0,00	0,00
с. Дубовское	0,00	0,00	0,00	0,00
п. Зимовники	0,00	0,00	0,00	0,00
п. Целина	0,84±0,84	0,00	0,00	0,84±0,84
ст. Егорлыкская	0,00	0,54±0,54	0,00	0,54±0,54
г. Миллерово	1,03±0,51	0,26±0,26	0,00	1,29±0,58
п. Тарасовский	1,13±1,13	0,00	0,00	1,13±1,13
г. Красный Сулин	0,23±0,23	0,00	0,00	0,23±0,23
сл. Родионово-Несветайская	3,22±2,28	0,00	0,00	3,22±2,28
п. Матвеев-Курган	0,69±0,69	0,69±0,69	1,39±1,39	2,08±1,20
с. Чалтырь	0,68±0,68	0,68±0,68	1,36±1,36	2,04±1,18
Средневзвешенные значения	0,56±0,17	0,20±0,10	0,20±0,14	0,86±0,21
Отягощенность сельского населения				
Цимлянский	3,37±1,27	0,96±0,68	0,00	4,33±1,44
Волгодонской	4,23±1,17	0,65±0,46	1,30±0,92	5,53±1,34
Дубовский	3,33±1,49	1,33±0,94	0,00	4,67±1,76
Зимовниковский	2,96±1,21	0,49±0,49	1,97±1,39	4,43±1,48
Целинский	1,48±0,74	0,74±0,52	0,00	2,22±0,91
Егорлыкский	4,73±1,58	1,05±0,74	0,00	5,79±1,74
Миллеровский	3,85±1,03	1,93±0,73	0,00	5,78±1,26
Тарасовский	2,05±0,91	0,41±0,41	0,00	2,45±1,00
Красносулинский	0,86±0,50	0,29±0,29	1,15±0,81	1,72±0,70
Родионово-Несветайский	8,08±2,16	1,15±0,82	3,46±2,00	10,96±2,51
Матвеево-Курганский	2,25±0,85	1,60±0,72	0,64±0,64	4,17±1,16
Мясниковский	3,53±1,25	0,44±0,44	0,00	3,97±1,32
Средневзвешенные значения	3,17±0,33	0,93±0,18	0,67±0,21	4,44±0,38

Согласно данным, представленным в таблице, отмечена вариабельность значений отягощенности моногенными синдромами МВПР для групп «город» и «село» не только в группе показателей суммарной отягощенности, но и для АД, АР и Х-сцепленных синдромов МВПР. Показатели суммарной отягощенности синдромами МВПР сельского населения ($4,44 \pm 0,38$) достоверно выше, чем городского ($0,86 \pm 0,21$), ($t=8,25$, $p<0,05$).

Разброс значений отягощенности в группе АД синдромов МВПР составил у городского населения от 0,00 (Цимлянский, Дубовский, Зимовниковский и Егорлыкский районы) до $3,22 \pm 2,28$ (Родионово-Несветайский район), у сельского населения от $0,86 \pm 0,50$ (Красносулинский район) до $8,08 \pm 2,16$ (Родионово-Несветайский район). Средневзвешенные значения отягощенности АД синдромами МВПР сельского населения ($3,17 \pm 0,33$) достоверно выше, чем городского ($0,56 \pm 0,17$), ($t=7,03$ $p<0,05$).

В группе АР синдромов МВПР значения отягощенности варьировали у городского населения от 0,00 (Цимлянский, Дубовский, Зимовниковский, целинский, Тарасовский, Красносулинский и Родионово-Несветайский районы) до $0,69 \pm 0,69$ (Матвеево-Курганский район) и у сельского населения от $0,29 \pm 0,29$ (Красносулинский район) до $1,93 \pm 0,73$ (Миллеровский район). Средневзвешенное значение груза аутосомно-рецессивных синдромов МВПР у сельского населения ($0,93 \pm 0,18$) достоверно выше, чем у городского ($0,20 \pm 0,10$), ($t=3,55$, $p<0,05$).

Отягощенность Х-сцепленными моногенными синдромами МВПР сформирована преимущественно за счет сельского населения. Значения отягощенности Х-сцепленными синдромами МВПР находились в пределах от 0,00 у населения большинства районных центров до $1,39 \pm 1,39$ у населения поселка Матвеев-Курган. Показатели отягощенности Х-сцепленными синдромами МВПР у сельского населения варьировали от 0,00 в Цимлянском, Дубовском, Целинском, Егорлыкском, Миллеровском, Тарасовском, Мясниковском районах до $3,46 \pm 2,00$ в Родионово-Несветайском районе. Достоверно значимых различий средневзвешенных показателей отягощенности Х-сц синдромами МВПР сельского ($0,67 \pm 0,21$), и городского населения ($0,20 \pm 0,14$) не выявлено ($t=1,86$, $p>0,05$).

Значения суммарной отягощенности моногенными синдромами МВПР населения обследованных районов Ростовской области представлены на рисунке 1.

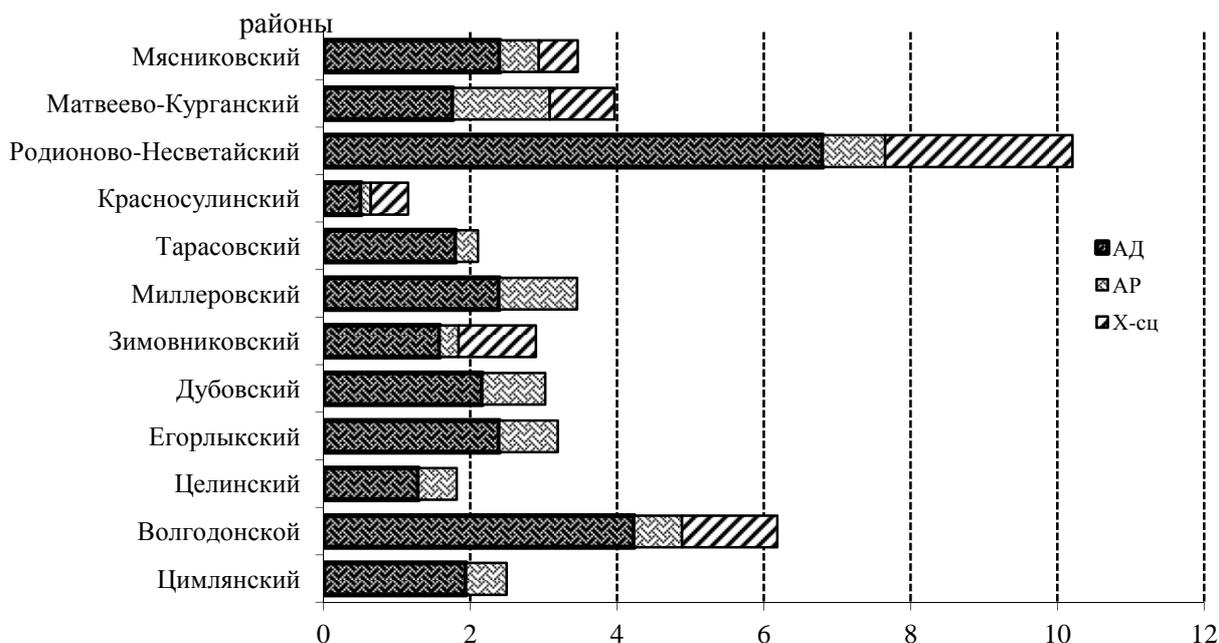


Рис. 1. Отягощенность моногенными синдромами МВПР населения Ростовской области

Значения суммарной отягощенности отягощенности моногенными синдромами МВПР варьировали в широких пределах от $0,90 \pm 0,34$ у населения Красносулинского района до $8,92 \pm 1,95$ у населения Родионово-Несветайского. Наибольшие значения суммарной отягощенности населения Ростовской области синдромами МВПР зарегистрированы в Родионово-Несветайском районе ($8,92 \pm 1,95$) и Волгодонском районе ($5,53 \pm 1,34$). Данная ситуация связана с наличием высоких значений отягощенности АД синдромами МВПР, что обусловлено клиническими особенностями данной группы заболеваний. При АД синдромах МВПР по сравнению с AP синдромами МВПР прогноз жизни более благоприятный, поскольку формирование врожденных пороков развития происходит не в 100 % случаев, кроме того зачастую наблюдается доброкачественное течение заболевания, сохраняется способность к репродукции и социальной адаптации, что объясняет возможность накопления данной патологии в популяции.

В ходе проведенного корреляционного анализа для 19 субпопуляций Ростовской области полученный коэффициент корреляции между значениями случайного инбридинга F_{ST} и отягощенностью населения АД синдромами МВПР составил $r=0,69 \pm 0,18$, AP синдромами МВПР – $r=0,76 \pm 0,16$, ($p < 0,05$). При сопоставлении общей (АД, AP, X-сц.) отягощенности населения синдромами МВПР и показателями случайного инбридинга F_{ST} получен коэффициент корреляции, равный $r=0,72 \pm 0,17$ ($p < 0,05$). Проведенный корреляционный анализ позволил определить основные факторы популяционной динамики, сделавшие вклад в формирование отягощенности населения Ростовской области моногенными синдромами МВПР – миграционная активность населения и подразделенность популяций.

Проведен сравнительный анализ показателей отягощенности АД, АР, Х-сц. моногенными синдромами МВНР населения Ростовской области с аналогичными показателями, полученными при обследованиях других популяций России, проведенных ранее (рис. 2).

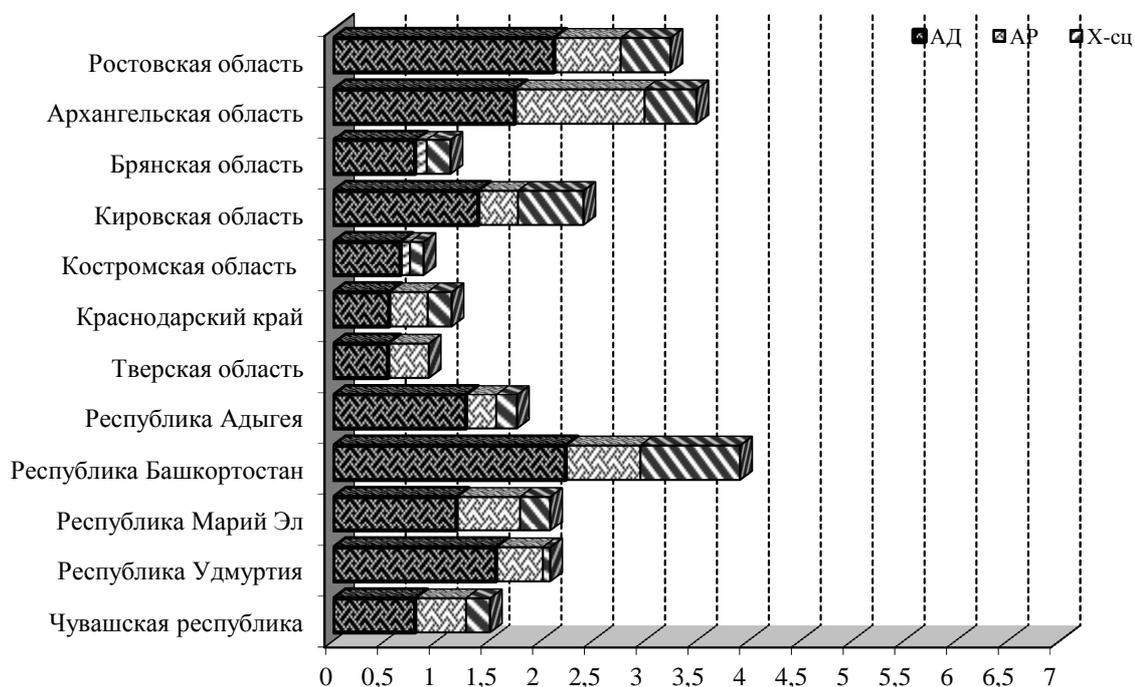


Рис. 2. Отягощенность АД, АР и Х-сц. моногенными синдромами МВНР населения обследованных популяций РФ

Показатели отягощенности АД синдромами МВНР занимают ведущие позиции среди таковых в других российских регионах. Значения отягощенности АР и Х-сц. синдромами МВНР населения Ростовской области практически не выявляют достоверных различий с результатами, полученными при генетико-эпидемиологических исследованиях других российских популяций.

При проведении сравнительного анализа показателей суммарной отягощенности моногенными синдромами МВНР населения Ростовской области с таковыми, полученными при генетико-эпидемиологических исследованиях населения различных регионов России, выявлены статистически достоверные различия значений отягощенности населения Ростовской области и практически всех обследованных регионов Российской Федерации – Брянской области ($t=4,74$, $p<0,05$), Кировской области ($t=2,53$, $p<0,05$), Костромской области ($t=7,84$, $p<0,05$), Краснодарского края ($t=6,70$, $p<0,05$), Тверской области ($t=4,88$, $p<0,05$), Республикой Адыгея ($t=2,81$, $p<0,05$), Республикой Марий Эл ($t=2,91$, $p<0,05$), Республикой Удмуртия ($t=2,58$, $p<0,05$) и Чувашской Республикой ($t=4,77$, $p<0,05$), за исключением Архангельской области ($t=0,25$, $p>0,05$) и Республики Башкортостан ($t=0,94$, $p>0,05$). Полученные результаты можно объяснить особенностями генетической структуры и

влиянием различных факторов популяционной динамики на формирование груза наследственной патологии в конкретном регионе [8].

Заключение

Таким образом, в настоящем исследовании проведена оценка отягощенности населения синдромами МВПР в Ростовской области, выявлена равномерность распределения синдромальной патологии по популяциям, зависимость отягощенности населения синдромами МВПР от степени подразделенности популяции путем проведения прямого корреляционного анализа и выявлены достоверные различия значений отягощенности населения Ростовской области и обследованных регионов Российской Федерации.

Список литературы

1. Амелина С. С. Эпидемиология моногенной наследственной патологии и врожденных пороков развития у населения Ростовской области: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2006. – 270 с.
2. ВОЗ, Исполнительный комитет, 125-я сессия, доклад секретариата, 14 мая 2009 г. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs333/ru/index.html> (дата обращения : 8.04.2012).
3. Гинтер Е. К., Зинченко Р. А. Наследственные болезни в Российских популяциях // Вестник ВОГиС. – 2006б. – Т. 10. – № 1. – С. 106–125.
4. Демикова Н. С. Асанов А. Ю. Современное состояние, перспективы и роль клинической генетики в педиатрии // Педиатрия. – 2012. – № 3. – С. 53–58.
5. Зинченко Р. А., Гинтер Е. К. Особенности медико-генетического консультирования в различных популяциях и этнических группах // Медицинская генетика. – 2008. – Т. 7. – № 10. – С. 20–29.
6. Зинченко Р. А., Ельчинова Г. И., Гинтер Е. К. Факторы, определяющие распространение наследственных болезней в российских популяциях // Медицинская генетика. – 2009. – № 8. – С. 7–23.
7. OMIM (TM), Online mendelian inheritance in man. Center for Medical Genetics, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National Library of Medicine (Bethesda, MD), 2012. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>.
8. Orphanet Report Series: Prevalence or reported number of published cases listed in alphabetical order of disease, November 2012 – n1 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf (дата обращения 15.12.2012).

Рецензенты:

Шкурят Татьяна Павловна, доктор биологических наук, профессор, директор Научно-исследовательского института биологии ФГАОУ ВПО «Южный федеральный университет», г. Ростов-на-Дону.

Матулевич Светлана Алексеевна, доктор медицинских наук, заведующая Кубанской межрегиональной медико-генетической консультацией, ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С. В. Очаповского» Министерства здравоохранения, г. Краснодар.