

УДК: 616.155.16

ИССЛЕДОВАНИЕ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ И НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ЗАПАДНОЙ ЗОНЕ АЗЕРБАЙДЖАНА

Акперова Г.А.

Бакинский Государственный Университет, Баку, Азербайджан

Подробная информация об авторах размещена на сайте

«Учёные России» - <http://www.famous-scientists.ru>

Проведены медико-генетические исследования среди населения трех крупных районов Западной зоны Азербайджана с целью дальнейшего составления регистра фенотипически наиболее легко диагностируемых врожденных пороков развития и наследственных заболеваний, подлежащих обязательной регистрации. Установлена высокая частота распространения нарушений ЦНС, врожденных патологий зрения и слуха. Вычислены фенотипические частоты выявленных патологий. У детей с диагнозом гемолитическая болезнь выявлен полный и частичный дефицит фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. С использованием молекулярного метода полимеразно-цепной реакции идентифицированы типы мутаций β -талассемии в обследованных районах.

Вся наследственная патология определяется грузом мутаций, возникающих и унаследованных из предыдущих поколений. Эффекты мутационного процесса для популяции человека выражаются в уровне заболеваемости врожденными пороками развития (ВПР) и наследственными заболеваниями (НЗ) [1]. Так, установлено, что около 10% населения имеют наследственные нарушения [2]. По данным ВОЗ 2,5% всех новорожденных - с пороками развития, 1,5% из них обусловлены действием неблагоприятных экзогенных факторов во время беременности, остальные имеют преимущественно генетическую природу. Около 40-50% перинатальной смертности и инвалидности с детства также обусловлены наследственными факторами, и примерно 30% коек в детских стационарах заняты детьми с наследственной патологией [4]. Медицинские и социальные последствия этого заключаются в повышении потребности в медицинской помощи, сниженная продолжительность жизни больных, инвалидизация и большие экономические затраты на их содержание. С этих позиций необходимость профилактики ВПР и НЗ становится первостепенной задачей современного здравоохранения, т.к. по-

добная «генетическая отягощенность» популяции отражается на генофонде нации в целом. Регистрация частоты распространения таких аномалий, изучение молекулярных механизмов их патогенеза, использование медико-генетического консультирования, применение современных молекулярных методов диагностики и другие пути профилактики позволяют снизить частоту рождения детей с ВПР и НЗ на 60-70% [1]. Подобные работы необходимы для разработки мероприятий по снижению риска и уровня врожденных аномалий среди общей структуры населения.

Нами, в соответствии с правилами Европейского международного регистра (EUROCAT), проведены медико-генетические исследования среди населения трех крупных районов Западной зоны Азербайджана с целью дальнейшего составления регистра фенотипически наиболее легко диагностируемых ВПР и НЗ, подлежащих обязательной регистрации [5].

Материалы и методы исследований

Материал собран в экспедиционных условиях в селах и в районных центрах Таузского, Казахского и Акстафинского районов Западной зоны республики с 2005 по 2007 гг. Используются списки ВТЭК

ЦРБ для выявления больных с врожденной и наследственной патологией. В селах при подворовом обходе семей пробандов составлены родословные, и путем генеалогического анализа дифференцированы случаи ВПР и НЗ. Фенотипические частоты выявленных врожденных и наследственных патологий определяли по методике Ли, 1978 [3]. В качестве материала для анализов использовали образцы крови, забор которой производили из пальца в микропробирки с антикоагулянтом (гепарин или натриевая соль этилендиаминтетраацетата). С целью выявления β -талассемии и недостаточности фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы среди школьников использованы скрининг-программы [7]. Для идентификации типа мутации β -талассемии использован молекулярный метод высокотемпературной аллель-специфической амплификации, основанный по принципу метода полимеразно-цепной реакции [6,10]. Для выявления наследственных гемоглинопатий использован метод электрофореза гемоглобина на ацетат-целлюлозных пленках и аналитический метод изоэлектрофокусирования гемоглобинов в полиакриламидно-амфолиновых пластинках с рН 3,5-9,5 [8,9].

Результаты исследований

Анализ полученных данных по распространению ВПР и НЗ в трех районах Западной зоны с населением 345980 человек показал высокую частоту встречаемости изученных патологий (рис.1). Так, во всех трех районах установлено по 9 патологий, представленные в Таузе (I) 20-ю формами с фенотипической частотой 0,0014 – 0,0650%, в Казахе (II) - 22-мя с частотой 0,0008 – 0,0301%, в Акстафе (III) – 19-ю нозологическими формами с частотой в пределах 0,0013 – 0,0172%. Наиболее распространенными заболеваниями здесь являются нарушения ЦНС (26,34%, 36,79%, 33,56%), врожденные аномалии слуха (42,47%, 26,42%, 27,52%) и аномалии зрения (8,87%, 12,26%, 11,41%, соответственно). Среди патологий ЦНС выявлено до 9 клинических форм, в том числе

олигофрения, энцефалопатия, ДЦП и Spina bifida. В I и II районах среди мальчиков до 14 лет зафиксировано несколько случаев заболеваемости синдромом Клайнфельтера. Во всех трех районах частота глухоты и тугоухости превалирует у детей. Частота остальных патологий распределена следующим образом: врожденные пороки сердца – 4,84, 6,92 и 4,70%; аномалии скелета – 5,65, 5,66 и 5,37%; расщелина губы/неба – 5,11, 5,35 и 6,04%, соответственно.

Установлено, что среднее значение фенотипических частот пороков по трем районам следующее: в случае врожденных аномалий слуха - 0,0192%, гемолитической болезни - 0,0141%, аномалий скелета - 0,0132%, врожденных пороков сердца – 0,0131%, расщелины губы/неба – 0,0129%, нарушений ЦНС – 0,0099%, врожденных патологий зрения – 0,0098%, гемофилии – 0,0036% и большой талассемии – 0,0012% (табл.1).

Моногенные заболевания, выявляемые биохимическими методами, представлены гемолитической болезнью – 4,84, 5,03 и 8,72%; гемофилией – 1,34, 1,26 и 2,01%; большой талассемией – 0,54, 0,31 и 0,67%, соответственно. В I районе из 18-ти детей родившихся с диагнозом гемолитическая болезнь нами у 9-ти мальчиков и двух девочек определена активность фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФД). У восьми мальчиков, являющихся гемизиготами по дефициту фермента, удалось обнаружить полный и частичный дефицит Г6ФД. Трое имели нулевую активность Г6ФД «0». Пятеро мальчиков имели частичный дефицит фермента с фенотипом - Г6ФД «+». У разнополых больных детей с клиническим диагнозом большая талассемия идентифицирован тип мутации β -глобинового гена. Больной шести лет с клиническим диагнозом большая талассемия являлся гомозиготным по одной мутации – замена нуклеотида гуанин на нуклеотид аденин в 110-й позиции малого – первого интрона β -глобинового гена с генотипом – β^+ -IVS-1-110 (G-A)/ β^+ -IVS-1-110 (G-A).

Таблица 1. Фенотипические частоты патологий, установленных в Западной зоне республики

Патологии	Фенотипические частоты (среднее значение), %		
	Тауз	Казах	Актафа
Нарушение ЦНС	0,0095	0,0106	0,0095
Врожденные пороки сердца	0,0122	0,0179	0,0093
Аномалии скелета	0,0142	0,0147	0,0106
Врожденные аномалии слуха	0,0268	0,0171	0,0136
Гемолитическая болезнь	0,0122	0,0130	0,0172
Гемофилия	0,0034	0,0033	0,0040
Большая талассемия	0,0014	0,0008	0,0013
Врожденные пороки зрения	0,0075	0,0106	0,0113
Расщелина губы/нёба	0,0129	0,0138	0,0119

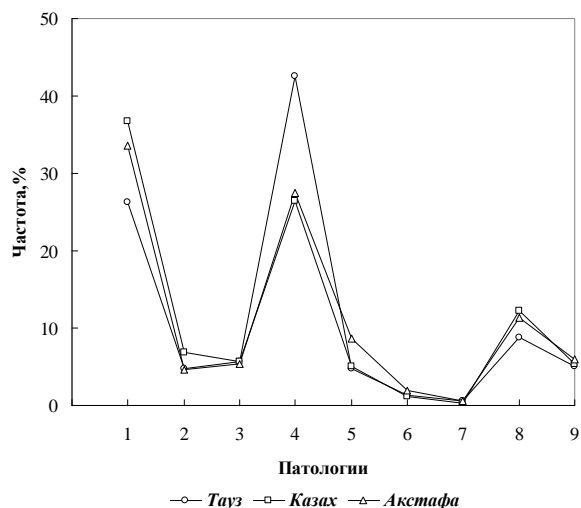


Рис. 1. Частота ВПР и НЗ в Западной зоне Азербайджана (1. Нарушение ЦНС; 2. Врожденные пороки сердца; 3. Аномалии скелета; 4. Врожденные аномалии слуха; 5. Гемолитическая болезнь; 6. Гемофилия; 7. Большая талассемия; 8. Врожденные пороки зрения; 9. Расщелина губы/нёба)

У девочки трех лет диагностированы две мутации: замена нуклеотида гуанин на нуклеотид аденин в 110-й позиции малого – первого интрона β -глобинового гена с генотипом – β^+ -IVS-1-110 (G-A) и замена нуклеотида гуанин на нуклеотид аденин в первой позиции большого второго интрона β -глобинового гена с генотипом – β^0 -IVS-2-1 (G-A). Т.о. компаундный генотип пробанда следующий: β^+ -IVS-1-110 (G-A)/ β^0 -IVS-2-1 (G-A). Во II районе среди 16-ти детей с диагнозом гемолитическая болезнь, у 9-ти (мальчиков – 6, девочек - 3) проведен анализ определения активности фер-

мента ГбФД. У пяти из шести мальчиков установлен дефицит фермента ГбФД с нулевой активностью. Девочки имели дефицит фермента с гетерозиготным генотипом. У одного больного с диагнозом большая талассемия удалось установить тип мутации в бета-глобиновом гене. Клинически соответствующий большой талассемии больной имел компаундный генотип с двумя различными мутациями: замена нуклеотида гуанин на нуклеотид аденин в 110 позиции первого интрона (IVS-1-110, G-A) и замена нуклеотида гуанин на аденин в первой позиции второго интрона бе-

та-глобинового гена (IVS-II-1,G-A). Т.о. генотип больного с диагнозом большая талассемия - IVS-1-110, G-A / IVS-II-1,G-A. В III районе из 13-ти детей с диагнозом гемолитическая болезнь у 5-ти мальчиков удалось обнаружить полный и частичный дефицит фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Все больные являлись гемизиготами по дефициту фермента. Трое мальчиков имели частичный дефицит фермента с фенотипом - Г6ФД «+». У двух мальчиков наблюдали нулевую активность фермента - Г6ФД «0». У одного мальчика в возрасте 2,5 лет выявлена большая талассемия. Удалось идентифицировать тип мутации β -глобинового гена. Больной являлся гомозиготой по одной мутации – замена нуклеотида гуанин на нуклеотид аденин в 110-й позиции малого – первого интрона β -глобинового гена с генотипом – β^+ -IVS-1-110 (G-A)/ β^+ -IVS-1-110 (G-A).

Таким образом, установление регионов с повышенным уровнем врожденных заболеваний, выяснение природы их наследования, точное определение нозологического диагноза, идентификация типов мутаций наиболее характерных для популяций патологий необходима для составления государственного регистра ВПР и НЗ, проведения квалифицированного медико-генетического консультирования. Подобные мероприятия, в конечном итоге, в будущем позволят снизить груз патологической отягощенности популяций и предотвратить рождение детей с врожденными и наследственными патологиями.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика: Учебник. – 2002. - М.: ГЭОТАР-МЕД. 448 с.
2. Вахитов В., Викторова Т. Воздействие внешней среды на генетику человека. http://vatandash.ufanet.ru/07_04/72.htm
3. Ли Ч. Введение в популяционную генетику. – 1978. - М.: Мир. 546 с.
4. Медицинская Компания ИДК. Скрининг врожденных пороков развития. <http://hello.mc-idk.ru/spec-articles.php>
5. Пузырев В.П., Эрдynieва Л.С., Кучер А.Н., Назаренко Л.П. Генетико-эпидемиологическое исследование населения Тувы. – 1999. - Томск: СТУ. 256 с.
6. Шостакович-Корецкая Л.Р., Маврутенков В.В., Братусь Е.В., Маврутенкова Т.В. Полимеразно-цепная реакция: принципы и практические рекомендации по использованию в клинической практике врача (руководство для врачей). - 2002. Днепропетровск: МЗ Украины. <http://savon.com.ua/diagnostic3.html>
7. Modell B. The ethics of prenatal diagnosis and genetic counseling // World Health Forum. – 1990. – 11. P. 179.
8. Morengo-Rowe A.J. Rapid electrophoresis on cellulose acetate // J. Clin. Pathology. – 1965. – 18. P. 790.
9. Rasulov E. Express-methods of hemoglobinopathy diagnosis in newborns // Journal of molecular genetics, microbiology, virology. – 1990. – 1. P.27.
10. Saiki R. K., Scharf S., Faloona F., Mullis K. B., Horn G. T., Erlich H. A., Arnheim N. Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia // Science. – 1985. – 230. P. 1350.

Research of congenital faults of developmental and hereditary disease in Western regions of Azerbaijan

Akperova G.H.

The Baku State University, Baku, Azerbaijan

Medical-genetic researches among the population of three large district of Western regions of Azerbaijan with the purpose of the further drawing up of the register of phenotypic easily diagnose congenital faults of development and hereditary diseases subject to obligatory registration carried out. High frequency of spreading of breach of CNS, congenital pathologies of sight and hearing is established. Phenotypic frequencies of the revealed pathologies are calculated. At children with the diagnosis hemolytic illness full and partial deficiency of glucose-6-

phosphatdehydrogenase is revealed. With usage of a molecular method of polymerase chain reaction the types of mutations β -thalassemia in the inspected regions are identified.