

МЕДИЧНА ГЕНЕТИКА

© О.А. Ефремова, Ю.Б. Гречанина, И.И. Гуленко, Е.Я. Гречанина

УДК 575.224.23:616-056.7

О.А. Ефремова^{1,2}, Ю.Б. Гречанина^{1,2}, И.И. Гуленко¹, Е.Я. Гречанина^{1,2}

ЧАСТОТА И СТРУКТУРА ХРОМОСОМНЫХ АНЕУПЛОИДИЙ СРЕДИ БОЛЬНЫХ С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

¹Харьковский специализированный медико-генетический центр (г. Харьков)

²Харьковский национальный медицинский университет (г. Харьков)

Работа выполнена в соответствии с планами научных исследований кафедры медицинской генетики Харьковского национального медицинского университета (ХНМУ) "Обосновать принципы трехуровневой профилактики наследственной патологии на основании молекулярно-генетических исследований", государственный регистрационный номер 0111U001390.

Вступление. Известно, что удельный вес врожденной и наследственной патологии среди новорожденных в мире, в т.ч. и в нашем государстве, остается достаточно весомым и социально значимым [4,6] данным Минздрава Украины врожденная и наследственная патология стабильно занимает второе место в структуре смертности детей первого года жизни и почти каждый третий мертворожденный ребенок также имеет эту патологию.

В изучении эпидемиологии врожденных пороков развития (ВПР) значительную роль играет генетический мониторинг. Он важен для выяснения роли триггеров при возникновении ВПР и оказания своевременной медико-генетической помощи семье [9].

По данным [2,11] не менее 10 % всех зачатий в человеческой популяции сопровождаются аномалиями развития, среди которых 0,5 % - хромосомные заболевания, 0,7 % - молекулярная патология, 1,8 % - полигенные наследственные заболевания и остальные 7 % - заболевания с наследственной предрасположенностью.

Хромосомные болезни составляют значительную часть общего груза наследственных болезней в большинстве человеческих популяций [3,10].

Современные достижения клинической генетики, цитогенетики и молекулярной биологии позволяют более детально изучить заболевания, вызванные хромосомными нарушениями. В исследованиях последних лет установлено, что аномалии кариотипа отмечаются в 5% всех случаев диагностированной беременности. За счет внутриутробной смерти плода их число уменьшается до 0,8% среди живых новорожденных, из которых в 0,4 - 0,5% имеются клинические признаки хромосомных болезней [5,8].

Наиболее актуальной является диагностика и профилактика синдрома Дауна, как наиболее частой хромосомной патологии, и при отсутствии адекватной симптоматической терапии и реабилитации,

приводящей к грубой задержке психомоторного развития. [7].

Синдром Дауна (СД), в 96% всех случаев является результатом нерасхождения хромосомы 21 в процессе оогенеза. Варианты хромосомных нарушений при СД следующие: трисомия хромосомы 21(94%), транслокация (4%), мозаицизм (2%). Частота 1:650 – 1:800 новорожденных [1].

Несмотря на высокий уровень медико-генетического консультирования и пренатальной диагностики в развитых странах в т.ч. и на Слобожанщине, частота СД по данным генетического мониторинга остается почти стабильной в динамике.

Ежегодно в Харьковском специализированном медико-генетическом центре (ХСМГЦ) получают помощь до 45000 пациентов, что дает возможность рассмотреть направления усовершенствования медико-генетической помощи населению [9].

Целью работы являлось определение в динамике частоты хромосомных анеуплоидий в популяции, удельный вес среди них синдрома Дауна и частоту его встречаемости в Харьковском регионе, для определения эффективности вторичной профилактики.

Объект и методы исследования. Изучены архивные материалы 11862 семей, взятых на учет в ХСМГЦ (2008 - 2010 гг.) и результаты генетического мониторинга. С целью определения частоты и структуры верифицированной хромосомной патологии проведен анализ данных цитогенетического обследования больных, обратившихся в ХСМГЦ (2008-2010гг.) для уточнения диагноза.

Материалом для исследования хромосомного набора пациентов служила периферическая кровь. Методом культивирования лимфоцитов были получены препараты хромосом на которых было проведено кариотипирование с использованием методов дифференциальной окраски. Анализ хромосом проводился при помощи диагностической компьютерной системы фирмы ZEISS «Metasystems».

Результаты исследований и их обсуждение. С 1999 года в регионе создана Программа обследования генетического мониторинга, которая непрерывно функционирует в настоящее время. Основной задачей программы является динамическое наблюдение за влиянием окружающей среды на здоровье населения, регистрация и анализ врожденных пороков развития. Результаты сравнительной

характеристики частот ВПР в Харьковской области представлены на **рисунке 1**.

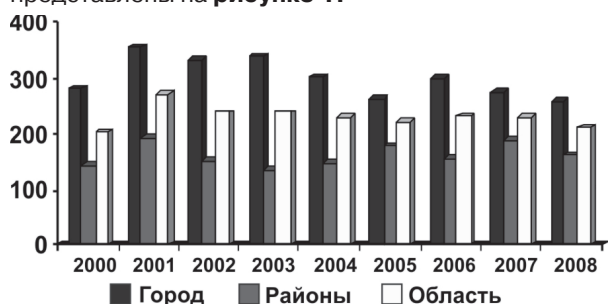


Рис. 1. Сравнительная характеристика частот ВПР в Харьковской области.

Реализацию целевой комплексной программы генетического мониторинга осуществляли - Харьковский специализированный медико-генетический центр и Областная СЭС. Руководство и организация программы проводилась чл.-корр. АМНУ, проф. Гречаниной Е.Я. Были созданы региональные мероприятия и координационный совет, который позволил успешно выполнить поставленные задачи. Харьковский регион является одним из немногих, кто успешно выполнил программу мониторинга и продолжает ее дальше. Т.к. в проведении программы участвовали все родовспомогательные учреждения области, детские больницы и поликлиники, то необходимо было прежде всего повысить квалификацию медицинских работников в области медицинской генетики. Усовершенствовать диагностику врожденных пороков развития и наследственной патологии.

В течение 10 лет проводится динамическое наблюдение за ВПР и хромосомной патологией в Харьковской области (зав.отделения генетического мониторинга ХСМГЦ, И.И.Гуленко). Учет и анализ ведется на основании статистических форм, присылаемых из 35 роддомов города и районов, неонатальной больницы, прозекутуры, детских поликлиник и информационно-аналитического отделения здоровья матери и ребенка. Результаты частоты встречаемости ВПР и хромосомной патологии представлены на **рисунках 2 и 3**.

Согласно международной системе мониторинга, с целью максимального выявления ВПР в регионе, период наблюдения должен осуществляться до года жизни ребенка. Тогда оценка частот ВПР будет включать весь накопленный груз. Такой подход намного более сложный и трудоемкий, но он больше чувствительный и разрешает получить более надежные результаты.

Для того что бы осуществлять динамическое наблюдение за ВПР, прежде всего необходимо было выделить те состояния, которые часто встречаются в популяции и легко выявляются. Такие состояния называются «сторожевыми фенотипами». Учитывая опыт Европейских стран, где мониторинговые регистры ведутся более 30 лет и согласно международной классификации регистр должен включать 30 нозологических единиц.

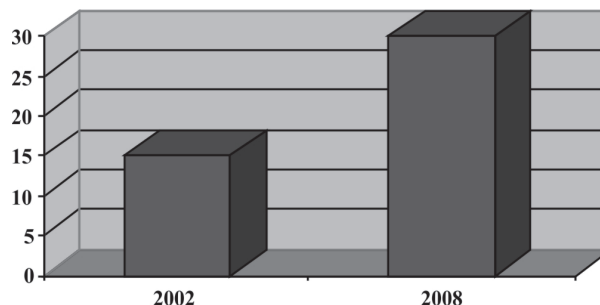


Рис. 2. Верифицированные ВПР.

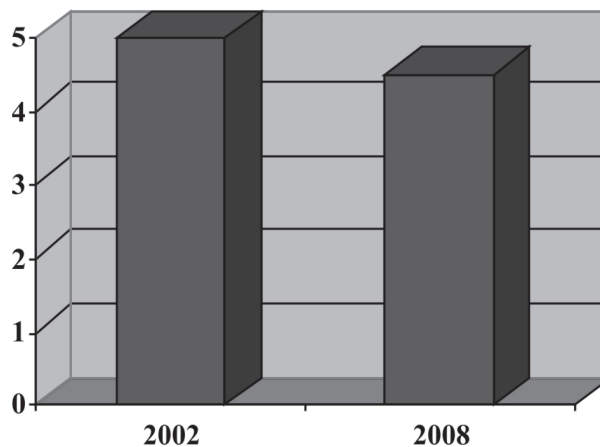


Рис. 3. Хромосомная патология.

Существуют общие требования для выделения тех состояний, которые должны заноситься в мониторинговый регистр - прежде всего это максимальная выявляемость т.е. 1) крупные внешние пороки развития и 2) пороки внутренних органов с высоким уровнем летальности и высоким уровнем выявляемости при патологоанатомическом исследовании.

Таким образом, был составлен регистр, который включает 30 нозологических единиц, а так же хромосомную патологию: синдром Дауна, Патау, Эдварса и МВГР.

Высчитывается интенсивный показатель врожденных пороков развития и хромосомной патологии на 10 000 новорожденных как в целом по области, так и по городу и каждому району области. Данные за исследуемый период времени приведены в **таблице 1**.

Оценивая общее количество пороков в течение 3 лет, можно сделать вывод, что их число практически не изменялось. Наблюдались изменения внутри «базовой линии» – незначительное увеличение либо уменьшение тех или иных пороков. Анализируя полученные данные, можно сделать вывод, что на первом месте по частоте находятся врожденные пороки сердца. Интенсивный показатель остается постоянно высоким. На втором месте по распространенности занимают пороки – гипоспадия и пупочная грыжа. Частота хромосомной патологии – болезнь Дауна – варьирует незначительно, и в среднем, остается довольно высокой.

В 2000 году, в период формирования скрининга ВПР по Харьковскому региону, было осмотрено 210 детей первого года жизни. С 2010 года число

МЕДИЧНА ГЕНЕТИКА

Таблиця 1

Сравнительная характеристика ВПР по данным мониторинга в Харьковской области за 2008 – 2010 гг.

Заболевание	2008		2009		2010	
	Абс. кол. пороков	Интенс. показат.	Абс. кол. пороков	Интенс. показат.	Абс. кол. пороков	Интенс. показат.
1.Анэнцефалия	1	0,36	-	-	-	-
2.Спинномозговая грыжа	8	2,9	6	2,19	9	3,39
3.Менингоцеле	2	0,72	3	1,09	1	0,37
4.Гидроцефалия	8	2,9	9	3,28	8	3,02
5.Микроцефалия	5	1,8	9	3,28	8	3,02
6.Анотия	3	1,09	3	1,09	5	1,88
7.Анофтальмия	-	-	-	-	-	-
8.Микрофтальмия	2	0,72	-	-	3	1,13
9.Атрезия хоан	-	-	-	-	-	-
10.Микротия	-	-	3	1,09	3	-
11.Транспозиция крупных сосудов	5	1,8	7	2,55	5	1,88
12.Гипоплазия левого сердца	3	1,09	1	0,36	2	0,75
13.ВПС	266	97,05	277	100,99	246	92,87
14.Щель губы и неба	28	10,22	28	10,20	25	9,43
15.Тотальная щель губы	-	-	-	-	-	-
16.Атрезия пищевода	11	4,01	6	2,19	7	2,64
17.Атрезия ануса	3	1,92	4	1,45	5	1,88
18.Атрезия тонкого кишечника	8	2,92	10	3,64	11	4,15
19.Агенезия или дизгенезия почек	47	17,14	38	13,85	44	16,61
20.Кистозное поражение почек	1	0,36	7	2,55	5	1,88
21.Гипоспадия	54	19,70	44	16,04	63	23,78
22.Неопределенный пол	-	-	-	-	1	0,37
23.Эписпадия	1	0,36	-	-	-	-
24.Экстрофия мочевого пузыря	1	0,36	-	-	-	-
25.Редукционные пороки конечностей	5	1,82	6	2,18	6	2,26
26.Сливовой живот	1	0,36	-	-	-	-
27.Полидактилия	36	13,13	25	9,11	28	10,57
28.Диафрагмальная грыжа	2	0,72	2	0,72	3	1,13
29.Омфалоцеле	23	8,39	23	8,38	22	8,31
30.Гастрохизис	5	1,82	5	1,82	4	1,51
31.Синдром Дауна	32	11,64	29	10,57	40	15,10
32.Синдром Патау	-	-	1	0,36	-	-
33.Синдром Эдвардса	1	0,36	2	0,72	1	0,37
34.МВПР	43	15,69	29	10,57	28	10,57
Всего	605	220,75	577	210,37	582	219,73
Всего по г. Харькову	394	269,45	390	268,26	367	263,34
Всего по харьковским районам	211	165,05	187	145,07	215	171,30

проконсультированных составляет более 850 детей ежегодно. В это число вошли дети, консультированные в родильных домах, специализированных детских больницах, а так же вызванных активно, учитывая выявленные ВПР. Данные представлены на **рисунке 4**.

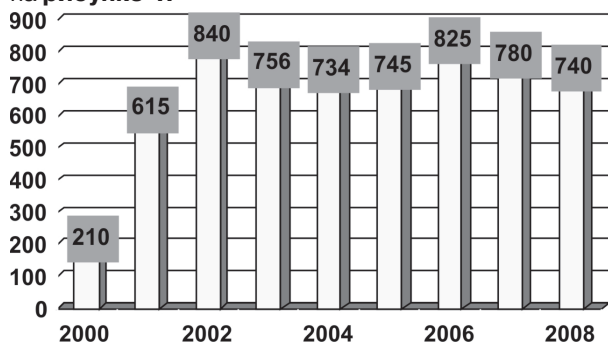


Рис. 4. Количество детей 1-го года жизни, проконсультировано в ХСМГЦ согласно Программе генетического мониторинга.

Было проведено определение спектра наследственной патологии, среди 11862 семей, взятых на учет в ХСМГЦ в 2008- 2010 гг.

Спектр наследственной патологии представлен на **рисунке 5**.

Таким образом, спектр наследственной патологии (среднее значение за 3 года) представлен: хромосомными анеуплоидиями – 2,5 %, наследственными болезнями обмена – 15,5 %, факоматозами

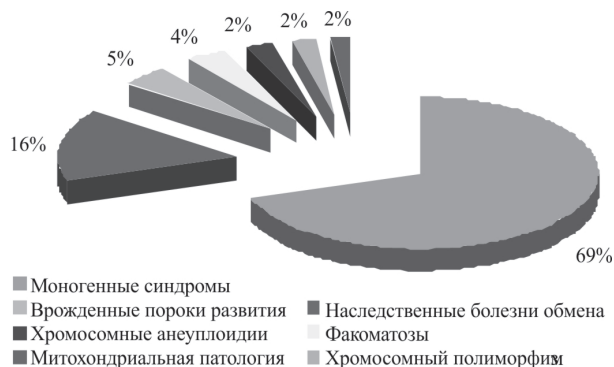


Рис. 5. Спектр наследственной патологии среди семей, взятых на учет в ХСМГЦ в 2008 – 2010 гг. (11862 семьи).

– 3,8 %, митохондриальной патологией – 1,8%, врожденными пороками развития – 4,5%, моногенными синдромами – 69,7% и хромосомным полиморфизмом – 2,2 %.

Как видно из полученных данных хромосомные aberrации в спектре наследственной патологии составляют, в среднем, 2,5%.

С целью определения частоты и структуры верифицированной хромосомной патологии нами проведен анализ данных цитогенетического обследования больных, обратившихся в ХСМГЦ (2008-2010гг.) для уточнения диагноза.

Частота и структура хромосомной патологии представлена в **таблице 2**.

Таблица 2

Количество детей с хромосомными нарушениями, родившихся в Харьковской области по данным генетического мониторинга за 3 года (интенсивный показатель 1:10000 новорожденных)

Заболевания	2008		2009		2010	
	Абс. кол. пороков	Интенс. показат.	Абс. кол. пороков	Интенс. показат.	Абс. кол. пороков	Интенс. показат.
Синдром Дауна	32	11,64	29	10,57	40	15,10
Синдром Патау	-	-	1	0,36	-	-
Синдром Эдвардса	1	0,36	2	0,72	1	0,37

Наиболее часто регистрируется синдром Дауна – среднее значение за три года 33,7 случаев (12,44 : 10000). Затем частота хромосомной патологии распределилась следующим образом: синдром Эдвардса – 1,33 (0,48 : 10000), синдром Патау – 0,33 (0,12:10000).

При ретроспективном анализе данных ХСМГЦ, с 2000 по 2008 г. взяты на учет 274 больных и их семей с верифицированным диагнозом синдром Дауна.

Диагностика базировалась на проведении цитогенетического исследования.

Спектр цитогенетических находок показал, что основную часть составили случаи регулярной трисомии 47,XX(XY),+21 - y – 242 детей (88%). Мозаичные формы кариотипа 47,XX(XY),+21/46,XX(XY) выявлены в 24 случаях (9%), транслокационная форма 46,XX(XY),t(D/G) - - в 8 случаях (3%).

Результаты исследования приведены в **таблице 3**.

Таблица 3

Цитогенетические варианты синдрома Дауна

Варианты СД	Количество детей	Процент от общего количества
Трисомия	242	88%
Транслюкация	8	3%
Мозаицизм	24	9%
Всего	274	100%

Таким образом, цитогенетическое исследование в 88,9% случаев выявило регулярную трисомию 21хромосомы

Выводы.

1. С помощью генетического мониторинга стало возможным определить частоты ВПР и хромосомной патологии в Харьковской популяции, оценить влияние первичной, вторичной профилактики и пренатальной диагностики на популяционные частоты ВПР, улучшить диспансерное наблюдение за детьми с различными пороками развития.

2. Установлено, что хромосомные анеуплоидии среди обратившихся в ХСМГЦ за три года, в спектре наследственной патологии составили 2,5%.

3. Среди хромосомных анеуплоидий наиболее часто регистрировался синдром Дауна. Определена его средняя частота по Харьковскому региону за три года, она составила 12,44 : 10000 новорожденных.

4. Цитогенетическое исследование в 88,9% случаев выявило регулярную трисомию 21 хромосомы.

Перспективы дальнейших исследований.

Планируется исследовать патогенетические подходы к реабилитации и лечению детей с синдромом Дауна, для улучшения диспансерного наблюдения.

Список литературы

1. Ворсанов С. Г. Хромосомные синдромы и аномалии. Классификация и номенклатура / С. Г. Ворсанов, Ю. Б. Юров, В. Н. Чернышев // Ростов, 1999.
2. Вахарловский В.Г. Риск болезни Дауна у плода в зависимости от возраста матери / В.Г. Вахарловский, Т.К. Кашеева, В.С. Баранов // Современные проблемы формирования здоровья человека в перинатальном периоде и детском возрасте: сб. работ / под ред. Н.П. Шабалова. - СПб., 2004. - С. 52-54.
3. Гречанина Е. Я. Проблемы клинической генетики / Е. Я. Гречанина // «КВАДРАТ». – Харьков, 2003. - С. 420.
4. Гнатейко О.З. Динаміка частоти синдрому Дауна у Львівській області за 1985-2001 рр. О.З.Гнатейко, Д.В.Заставна, Н.Р.Кіцера / О.З. Гнатейко // Перинатол. та педіатрія. – 2006. – № 2. – С. 50-53.
5. Золотухина Т.В. Современные подходы к неинвазивной пренатальной диагностике синдрома Дауна, (брошюра для врачей) / Золотухина Т.В. [и др.] - Москва, 2002.
6. Иванов В.П. Врожденные пороки развития у новорожденных Курской области / В.П.Иванов, М.И.Чурносков, И.И.Кириленко // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 2007. – № 4. – С. 18-20.
7. Крюкова Н.И. Пренатальная диагностика: проблемы и пути дальнейшего развития / Н.И. Крюкова, М.К. Ахмадуллина, А.К. Марданова // Здоровоохранение и социальное развитие Башкортостана. - 2008. - Спец. выпуск. - С. 160-163.
8. Пренатальная и постнатальная диагностика хромосомных болезней [Гречанина Е. Я., Озерова Л. С., Христинич А. В., и др.] // Ультразвукова перинатальна діагностика. - Харків, 2000. - №13. - С. 33-37.
9. Три рівня профілактики вродженої та спадкової патології як фактор інтеграції медицини і генетики в Україні [Гречанина О. Я., Гречанина Ю. Б., Здибська О. П., та ін.] // Загальні проблеми клінічної протеогеоміки. – Харків, 2010. – С. 37-41.
10. International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. Annual Report / Roma Inter. Center for Birth Defects. – Roma, 2007. – 159 p.
11. Xu Kamyu R. Pathophysiology of increased nuchal translucency in chromosomally abnormal fetuses / R.Xu Kamyu // Der. Gynokologs. – 2009. – Vol. 32. – P. 193-199.

УДК 575.224.23:616-056.7

ЧАСТОТА И СТРУКТУРА ХРОМОСОМНЫХ АНЕУПЛОИДИЙ СРЕДИ БОЛЬНЫХ С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ.

Ефремова О.А., Гречанина Ю.Б., Гуленко И.И., Гречанина Е.Я.

Резюме. В статье представлены данные о частоте и структуре хромосомных анеуплоидий в популяции, определен удельный вес среди них синдрома Дауна и частоте его встречаемости в Харьковском регионе.

Ключевые слова: кариотип, синдром Дауна, генетический мониторинг, ВПР, анеуплоидии.

УДК 575.224.23:616-056.7

ЧАСТОТА ТА СТРУКТУРА ХРОМОСОМНИХ АНЕУПЛОЇДІЙ СЕРЕД ХВОРИХ ЗІ СПАДКОВОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Ефремова О.А., Гречанина Ю.Б., Гуленко І.І., Гречанина О.Я.

Резюме. У статті наведено дані про частоту та структуру хромосомних анеуплоїдій в популяції, визначена питома вага серед них синдрому Дауна і частота його зустрічальності в Харківському регіоні.

Ключові слова: каріотип, синдром Дауна, генетичний моніторинг, ВПР, анеуплоїдії.

УДК 575.224.23:616-056.7

Frequency And Aneuploidy Chromosomal Structure At Patients With Hereditary Diseases

Efremova O.A., Grechanina J.B., Gulenko I.I., Grechanina E.Y.

Summary. The article presents data of chromosomal aneuploidies frequency and structure of in the population, defined proportion of Down syndrome and frequency of its occurrence in the Kharkov region.

Key words: karyotype, Down syndrome, genetic monitoring, CM, aneuploidy.

Стаття надійшла 28.11.2011 р.