

УДК [575.17+616-007]:314.144

**СИСТЕМА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО
НАБЛЮДЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ В
ПОПУЛЯЦИЯХ ЧЕЛОВЕКА****В.Т. Германов, В.В. Анцупова***Луганский государственный медицинский университет*

Наследственная патология является одним из результатов эволюции в процессе формирования человека как биологического вида, уровень которой поддерживается постоянно протекающим мутационным процессом и отбором. Вся наследственная патология определяется грузом мутаций, вновь возникающих и унаследованных от предыдущих поколений. Медицинские последствия мутационного груза - это повышенная необходимость медицинской помощи и сниженная продолжительность жизни больных [5]. В строгом смысле слова наследственная патология подразделяется на генные и хромосомные болезни. Генные синдромы передаются из поколения в поколение в соответствии с менделевскими закономерностями. Хромосомные болезни определяются хромосомными и геномными мутациями. Структурные перестройки (инверсии, транслокации) передаются с дополнительными рекомбинациями, возникающими в мейозе его носителя [5,12,21]. В основу генетической классификации наследственных болезней положен этиологический принцип, а именно: тип мутаций и характер взаимодействия со средой. Вся наследственная патология может быть представлена не только генными и хромосомными болезнями, а и болезнями с наследственной предрасположенностью (мультифакториальные), болезнями соматических клеток и болезнями генетической несовместимости матери и плода [5,9,22].

Углубленный генетический анализ человека невозможен без понимания принципов популяционной генетики, предметом которой является изучение генотипического состава популяций и факторов, влияющих на изменение этого состава в про-

странстве и времени. Медицинская популяционная генетика основное внимание обращает на поведение в популяциях человека генов наследственных болезней. Изучение распространенности наследственных болезней в зависимости от этнической характеристики населения, географической зоны, а также исторических условий формирования данной популяции и других факторов, имеет как теоретическое, так и практическое значение для здравоохранения [5,10-12]. Считается, что структура заболеваемости и смертности в технически развитой части света изменилась от превалирования инфекционных заболеваний в сторону неинфекционной патологии, и именно по ней имеет смысл проводить эпидемиологическое наблюдение [9]. Изучение тенденций, влияющих на структуру заболеваемости и смертности на протяжении времени, определение факторов риска и оценки мер по их контролю, является задачей любой системы эпидемиологического наблюдения. Современные медико-социальные проблемы связаны со снижением рождаемости, высокой смертностью и инвалидностью, уменьшением населения. Рождение детей с наследственными болезнями, вызванными хромосомными и генными мутациями, а также с тяжелыми пороками развития, представляют собой глобальную проблему человечества, так как являются одной из основных причин перинатальной патологии, младенческой смертности и различных форм инвалидности [1,4,7-9].

В разных странах были созданы программы выявления наследственных болезней в популяциях [2,3,5,9,19,22,25,26]. Одна из первых систем наблюдения за состоянием здоровья и развития от рождения до 21 года жизни была создана около полу века назад в Канаде в провинции Британская Колумбия [5,9]. Около 30 лет назад начала выполняться национальная программа наблюдения за врожденными дефектами в США, которая охватывает до 150 000 рождений ежегодно. Наблюдается больше 160 разновидностей дефектов [9,23]. Европейским сообществом финансируется система EUROCAT (European Registration of Congenital Anomalies) - сеть специальных реестров с центральной координацией. Деятельность реестров обеспечивает достоверные данные для анализа этиологии и клиники заболеваний [9,24,25].

Существует международная система для наблюдения за врожденной патологией, которая работает в тесном сотрудничестве с ВОЗ - Clearinghouse. Clearinghouse - охватывает 35 стран света и имеет около 30 программ, включая наблюдение за общей частотой врожденной патологии при использовании фолиевой кислоты у женщин детородного возраста. Изучение генетической патологии довольно хорошо организовано в Беларуси. С 1979 года проводятся наблюдения за уровнем дефектов развития, с 1980 г. - за нарушением морфогенеза у эмбрионов ранних плодов, с 1983 г. - за синдромами множественных пороков [9,15,26].

Для улучшения демографической ситуации, т.е. повышения рождаемости здорового поколения, снижения детской смертности от ВПР наследственной патологии, с целью составления комплексной характеристики генофонда Украинского народа, а также для оценки уровня генетической опасности внешнесредовых факторов, профилактики индуцированного мутагенеза и тератогенеза в целом, был издан Указ Президента Украины от 4 февраля 1999 г. №11 "Про цільову комплексну Програму генетичного моніторингу в Україні" [1,3,7,9,13,18], что позволило создать регистры детей и семей с наследственной патологией на уровне города, района, территории. Для динамического наблюдения за влиянием внешней среды на здоровье населения, для разработки системы первичной и вторичной профилактики наследственных патологий, а также для исполнения Указа Президента Украины, были разработаны региональные мероприятия относительно исполнения комплексной программы генетического мониторинга в Украине. По информации МЗ Украины (письмо от 13.01.2004 г. № 4.01. к-Д-1-10-3565) была разработана программа "Розвиток медичної генетики в Україні", куда были внесены вопросы относительно внедрения реестра ВПР. В настоящее время имеются определенные организационные формы регистрации появления на свет детей с врожденными пороками развития [1,9,14,18].

Генеральное направление генетической помощи - предупреждение, профилактика рождения больных детей. Важным является предотвращение рождения детей с тяжелой пожизненной психосоматической патологией, приносящей неисчислимы беды самому ребенку и его родителям. До 1970 г. первичная

профилактика наследственных болезней сводилась к отказу от рождения детей. Современный прогресс генетики и медицины позволяет своевременно диагностировать, в том числе и в пренатальном периоде, значительную часть врожденных пороков развития и наследственных заболеваний, а некоторые из них эффективно лечить при ранней диагностике [6,9,13,16,17,19,20].

Особое значение имеет ранняя (пресимптомная) диагностика носительства мутации у клинически здоровых лиц из группы "риска" (дети, братья, сестры больных), а также пренатальная диагностика, позволяющая точно устанавливать генетический статус плода и своевременно решать вопрос о прерывании беременности [1,2,4,6,17,20]. Для пренатального ДНК-анализа обычно проводится биопсия хориона [1,4,5,12,20].

Огромное число известных наследственных и хромосомных синдромов и болезней уже не позволяет врачам-консультантам работать без справочно-диагностических систем. Международное признание получила австралийская система POSSUM (Pictures of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformations). Существует Марсельская система (Франция), основанная на базе симптомов и результатах функциональных проб. В Московском НИИ педиатрии и детской хирургии создана справочно-диагностическая система "Диagen" для диагностики генетически детерминированных заболеваний. Она включает более 1500 наследственных болезней и синдромов. Почти в 80% запросов эта система помогает заподозрить нозологическую форму наследственного заболевания на до лабораторном уровне. Широкое применение в медико-генетической практике имеют две наиболее информативные базы данных: 1) MIM (Mendelian Inheritance in Man, V.A. McKusik) - менделирующая наследственность человека. Каталог содержит более 13 500 статей и база его ежедневно пополняется. В каталоге представлены данные о молекулярных дефектах при менделирующих заболеваниях, генетические карты человека, описание всех классов менделирующих нарушений (аутосомно-доминантных, аутосомно-рецессивных, X- и Y-хромосомных генов), список литературы, предметный указатель. Каждый менделирующий признак имеет шестизначный номер (например, фенилкетонурия - MIM 26 1600); 2) OMD (Oxford Medical Database -

Оксфордская медицинская база данных), которая имеет два подраздела - Лондонскую базу данных (London Dysmorphology Database-LDDb), включающую сведения более, чем о 2 300 нехромосомных синдромов и Лондонскую нейрогенетическую базу данных (London Neurogenetics Database-LDDb), содержащую сведения более, чем о 2 200 наследственных заболеваниях центральной и периферической нервной системы [2,6,9].

Генетический скрининг является одной из разновидностей популяционного скрининга, который широко используется в практическом здравоохранении (флюорография, профилактическое обследование всех женщин для обнаружения ранних стадий рака молочной железы и т.д.). По мере углубления представлений о природе наследственных заболеваний, возможности практического здравоохранения расширились и в этой области. Для выявления дефекта в случае, когда возможно лечение или профилактические меры, разработаны программы обязательного обследования всех новорожденных в популяции с высокой частотой аномального гена. Генетический скрининг можно определить как выявление в популяции лиц с определенным генотипом, который обуславливает заболевание или предрасполагает к его возникновению [12]. В медицинской генетике в настоящее время используются следующие виды генетического скрининга: 1) популяционный скрининг новорожденных для лечения некоторых наследственных болезней обмена веществ (фенилкетонурия, гипотиреоз, галактоземия, муковисцидоз, аденогенитальный синдром); 2) пренатальный популяционный скрининг (неинвазивный и инвазивный) хромосомных aberrаций и дефектов нервной трубки; 3) популяционный скрининг гетерозиготного носительства генов некоторых наследственных заболеваний, частых в тех популяциях, где организуется скрининг, (болезнь Верднига-Гофмана, миодистрофия Дюшенна, синдром Мартина-Белла, талассемия и др.), что позволяет проводить генетическое консультирование и лабораторную диагностику до рождения больного ребенка или манифестации заболевания [5,12,22].

Генетический мониторинг - система наблюдения за состоянием генофонда популяции, которая дает возможность оценивать мутационный процесс и прогнозировать его изменения. Одна из

основных задач мониторинга - изучение спектра наследственной и врожденной патологии, поиск и уточнение этиологических моментов (как генетических, так и факторов окружающей среды). Генетический мониторинг врожденных дефектов развития позволяет установить частоту заболеваний этой группы, их структуру и причины (хромосомные дефекты, тератогенное влияние). Принимая во внимание опыт Европейских стран, где мониторинговые регистры ведутся больше 30 лет, и согласно Международной статистической классификации болезней 10 пересмотра, принятой ВОЗ, регистр должен включать не менее 30 нозологических единиц, а также хромосомную патологию (синдром Дауна, Патау, Эдвардса) и МВПР [1,4,8,9,18,19,22].

Учитывая профилактическое направление работы генетического мониторинга, а также то, что, по современным взглядам, значительную часть генетической патологии можно предупредить путем первичной и вторичной профилактики, польза от внедрения таких систем не вызывает сомнения.

Литература

1. Арбузова С.Б. Комплексна програма пренатальної діагностики вроджених вад розвитку і хромосомних синдромів / С.Б. Арбузова // III з'їзд медичних генетиків України: міжнарод. науч.-практич. конф. (9-11 жовтня 2002 р.) : тези доп. - Львів, 2002. - С. 18.
2. Барашнев Ю.И. Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей / Барашнев Ю.И., Бахарев В.А., Новиков П.В. - М.: Триада-Х, 2004. - 560 с.
3. Богатирьова Р.В. Про створення державної служби генетичного моніторингу / Р.В. Богатирьова, І.Р. Барилляк, О.І. Тимченко // Матеріали II з'їзду медичних генетиків України: міжнарод. науч.-практич. конф. (3-4 листопада 1995 р.) : тези доп. - Львів, 1995. - С. 13-14.
4. Богатирьова Р.В. Генетика репродуктивних втрат / Богатирьова Р.В., Гречанина О.Я. - К., 2003. - 206 с.
5. Бочков Н.П. Клиническая генетика / Бочков Н.П. - [2-е изд., перераб. и доп.]. - М.: ГЭОТАР-мед, 2002. - 448 с.
6. Вельтищев Ю.Е. О значении методов лабораторной диагностики для профилактической (превентивной) пе-

диатрии / Ю.Е. Вельтищев, Э.А. Юрьева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2000. - № 5. - С. 6-14.

7. Генетичний моніторинг населення України: матеріали науково-практичної конференції ["Генетичний моніторинг населення України"], (Київ, 29-30 травня, 2001 р.) / М-во ох. зд., Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзеева. - К.: МВЦ Медінформ, 2001. - 72 с.

8. Генетический мониторинг врожденной и наследственной патологии / [В.Т. Германов, О.Н. Андрущенко, В.В. Анцупова и соавт.]. - Луганск: НФВ СТЕК, 2004. - 312 с.

9. Генофонд і здоров'я населення: методологія оцінки ризику від мутагенів довкілля, напрямки профілактики генетично обумовленої патології / [А.М. Сердюк, О.І. Тимченко, Н.Г. Гойда та інші.]. - К.: ІГМЕ АМН України, 2003. - 198 с.

10. Германов В.Т. Демографические процессы как структурообразующий фактор генофонда человека / В.Т. Германов, В.В. Анцупова // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунол. та мед. генетики. - 2009. - В. 16. - С. 289-298.

11. Германов В.Т. Связь некоторых генетико-демографических характеристик родительского поколения с врожденными пороками развития у потомства / В.Т. Германов, Л.А. Атраментова, В.В. Анцупова // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики. - 2008. - Вип. 15. - С. 137-141.

12. Гинтер Е.К. Медицинская генетика / Гинтер Е.К. - М.: Медицина, 2003. - 448 с.

13. Гойда Н.Г. Профілактика спадкової та вродженої патології - шлях зниження перинатальної та дитячої смертності / Н.Г. Гойда // III з'їзд медичних генетиків України: міжнарод. науч.-практич. конф. (9-11 жовтня 2002 р.) : тези доп. - Львів, 2002. - С. 13-14.

14. Ильина Е.Г. Регистр врожденной патологии человека: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 03.00.15. "Генетика" / Е.Г. Ильина - М., 1994. - 34 с.

15. Лазюк Г.И. Эффективность профилактики врожденных пороков развития в Беларуси / Г.И. Лазюк // Цитология и генетика. - 2005. - № 5. - С. 79-81.

16. Народжуваність в містах України / А.М. Сердюк, О.І. Тимченко, І.Р. Барилляк [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 1996. - № 4. - С. 58-62.

17. Новиков П.В. Основные направления профилактики врожденных и наследственных болезней у детей / П.В. Новиков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2004. - №1. - С. 5-9.

18. Організація генетичного моніторингу: методичні рекомендації / [уклад. О.І. Тимченко та ін.]. - К.: МВЦ Медінформ, 2001. - 35 с.

19. Профілактична медицина: стан та перспективи розвитку профілактики вродженої і спадкової патології у новонароджених / А.М. Сердюк, О.І. Тимченко, Н.Г. Гойда [та ін.] // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. - 2001. - № 4. - С. 11-17.

20. Ранняя профилактика хромосомных синдромов. Опыт Донецкого межобластного медико-генетического центра / С.Б. Арбузова, М.И. Николенко, А.В. Краснов [и др.] // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики. - Київ; Луганськ, 2003. - Вип. 9. - С. 217-222.

21. Федченко С.Н. Общая и медицинская генетика / Федченко С.Н. - Луганск, 2003. - 480 с.

22. Фогель Ф. Генетика человека: в 3 т. / Ф. Фогель, А. Мотульски. - М.: Мир, 1990. - Т. 3. - 366 с.

23. Congenital Malformations Surveillance U.S. Department of Health and Human Services / Atlanta, Georgia // Teratology. - 1993. - Vol.48, № 6. - P. 545-709.

24. Community genetic services in Europe. Report on a survey / WHO. European Services № 38. - Copenhagen, 1991. - 137 p.

25. Eurocat. Report and Surveillance of congenital anomalies in Europe 1980-1999 ed. by Eurocat working group / Northern Ireland: university of Ulster, 2000. - 280 p.

26. International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. Annual Report / Roma Inter. Center for Birth Defects. - Roma, 1997. - 159 p.

Резюме

Германов В.Т., Анцупова В.В. Система епідеміологічного спостереження генетичної патології в популяціях людини.

Комплексні програми генетичного моніторингу, використання довідниково-діагностичних систем з метою виявлення генетично детермінованих захворювань, дає можливість своєчасно діагностувати, також і у пренатальному періоді, значну частину вроджених вад розвитку та спадкових захворювань, а деякі з них, з умов ранньої діагностики, ефективно лікувати. Враховуючи профілактичне направлення роботи генетичного моніторингу, а також те, що, за сучасними поглядами, значну частину генетичної патології можна попередити шляхом первинної та вторинної профілактики, польза від впровадження таких систем не викликає сумніву.

Ключові слова: генетичний моніторинг, епідеміологічне спостереження, генетична патологія, генетичний скринінг, довідниково-діагностичні системи, генетична допомога.

Резюме

Германов В.Т., Анцупова В.В. Система епідеміологічного нагляду генетичної патології в популяціях людини.

Комплексні програми генетичного моніторингу, використання довідниково-діагностичних систем для виявлення генетично детермінованих захворювань, дозволяє своєчасно діагностувати, в тому числі і в пренатальному періоді, значительную часть вроджених пороков розвитку і наследственных захворювань, а некоторые из них эффективно лечить при ранней диагностике. Учитывая профилактическое направление работы генетического мониторинга, а также то, что, по современным взглядам, значительную часть генетической патологии можно предупредить путем первичной и вторичной профилактики, польза от внедрения таких систем не вызывает сомнения.

Ключевые слова: генетический мониторинг, эпидемиологическое наблюдение, генетическая патология, генетический скрининг, справочно-диагностические системы, генетическая помощь.

Summary

Germanov V.T., Antsupova V.V. The system of epidemiological observation of genetic disease in human populations.

Complex genetic monitoring program, the use of reference and diagnostic systems to detect genetically determined disease, allows diagnosis for timely, including the prenatal period, a significant part of congenital malformations and hereditary diseases, and some of them are effectively treated when diagnosed early. Taking the preventive direction of genetic monitoring into consideration, as well as the fact that, according to modern ideas, a significant part of genetic diseases can be prevented through primary and secondary prevention, the benefits of such systems is not in doubt.

Key words: genetic monitoring, epidemiological surveillance, genetic abnormality, genetic screening, reference and diagnostic systems, genetic support.

Рецензент: д.біол.н., проф. С.М.Смірнов