

Оценка груза моногенных наследственных болезней у карачевцев Карачаево-Черкесской Республики в эру новых технологий в диагностике*

Зинченко Р.А.^{1,2}, Макаов А.Х.³, Ельчинова Г.И.¹, Гинтер Е.К.^{1,4}

¹ — Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр», Москва, e-mail: renazinchenko@mail.ru

² — Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, e-mail: renazinchenko@mail.ru

³ — Муниципальное бюджетное лечебно-профилактическое учреждение «Хабезская центральная районная больница», Хабез Карачаево-Черкесской Республики, e-mail: makaov@yandex.ru

⁴ — Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российский академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, e-mail: ekginter@mail.ru

В результате проведенного генетико-эпидемиологического исследования оценен груз моногенной наследственной патологии (МНП) в 5 популяциях (г. Черкесск, Усть-Джегутинский, Карачаевский, Малокарачаевский, Прикубанский районы) Карачаево-Черкесской Республики (КЧР). Анализ проведен для всего населения и отдельно для представителей титульной нации КЧР — карачаевцев. Численность обследованного населения составила 269 355 человек, из которых 197 597 городского (72 896 карачаевцев — 36,89%) и 71 558 сельского (62 213 карачаевцев — 86,94%). Дифференциальная диагностика МНП проведена с использованием современных технологий (ПЦР-ПДРФ анализ, секвенирование по Сенгеру, MLPA, NGS, FISH и др.). Значения отягощенности населения АД, АР и Х-сц. патологией значительно варьировали между популяциями и по абсолютным значениям близки к тем, которые были получены для народов Волго-Уральского региона. Наибольшая дифференциация выявлена между грузом всех типов МНП в городских и сельских популяциях, как для всего населения (1:349 и 1:152 соответственно), так и для карачаевцев (1:262 и 1:154 соответственно).

Ключевые слова: генетическая эпидемиология, груз моногенной наследственной патологии, Республика Карачаево-Черкессия, карачаевцы

Введение

Изучение распространенности и оценка суммарного груза моногенной наследственной патологии (МНП) в популяциях человека с привлечением новейших диагностических возможностей (ДНК-анализ методом ПЦР-ПДРФ, секвенирование, MLPA, NGS, FISH и др.) является актуальным на современном этапе. За последние десятилетия для многих наследственных болезней установлена первичная генетическая природа, меняющая представление не только об этиологии заболеваний, но и о патогенезе, лечении и профилактике. Выявление генетической гетерогенности МНП (аллельной, локусной), увеличило число нозологических форм и расширило представление врачей о многих заболеваниях человека, включая смену клинических классификаций.

Груз МНП остается высоким и составляет примерно 5—17 на 1000 чел. [1]. К настоящему моменту согласно данным OMIM из 23 622 описаний зарегистрировано 4787 МНП/синдромов с описанным фенотипом и известной молекулярной природой [2]. Предполагается, что число нозологических форм может достигнуть примерно 6000—8000 заболеваний.

Изучение равномерности и особенностей распространения МНП в популяциях мира (России) показало наличие специфичности территориального распространения отдельных заболеваний, разнообразия и груза МНП в целом, что продемонстрировано как в зарубежных работах [3, 4], так и в России [5, 6, 7].

Выявленные особенности многими авторами объясняются характеристиками брачно-миграционной и демографической структуры популяций [8, 9], что требует разработок регион-специфичных профилактических программ и индивидуального подхода при медико-генетическом консультировании МНП в каждой вновь исследуемой популяции [10].

Данная работа посвящена оценке груза МНП у всего населения и у карачаевцев 5 популяций Карачаево-Черкесской Республики (КЧР) и продолжает серию публикаций по генетико-эпидемиологическому изучению населения КЧР.

Материалы и методы исследования

Проведено медико-генетическое обследование населения 5 популяций компактного проживания карачаевцев КЧР: г. Черкесска, Усть-Джегутинского, Карачаевского, Малокарачаевского, Прикубанского районов.

* Работа выполнена при частичном финансировании грантов РФФИ 14-04-00525 и 15-04-01859.

Суммарная численность обследованного населения составила 269 355 чел. (128 769 карачаевцев — 47,84%), из которых 197 597 городского (72 896 карачаевцев — 36,89%) и 71 558 сельского (62 213 карачаевцев — 86,94%) (табл. 1).

Этногенез народов Кавказа сложен и неоднозначен. Предполагается, что карачаевцы и балкарцы составляют единый народ, разделенный на две части только административными границами. Происхождение карачаево-балкарцев представляет одну из сложнейших проблем кавказоведения, существует множество взаимоисключающих гипотез. По одной из гипотез основой карачаево-балкарской народности следует считать местные кавказские племена, носители кобанской археологической культуры, сложившейся в XIV—XIII вв. до н.э. в горах и ущельях Центрального Кавказа. Другие историки и этнографы придерживаются теории о болгарском происхождении балкарцев и карачаевцев. В 1959 г. на Всесоюзной научной сессии по проблеме происхождения балкарцев и карачаевцев было принято заключение, что эти народы сформировались на базе древних кавказских, иранских и тюркских племен. Ученые выделяют алан, тюркок-кипчаков и местное кавказское население, положившие начало карачаевскому этногенезу [11, 12].

Исследование проведено в соответствии с протоколом генетико-эпидемиологических исследований [5, 13]. Обследованию подлежало все население изученных популяций, независимо от национальной принадлежности пациентов. Выявление больных осуществлялось с использованием различных источников регистрации: медико-генетической консультации КЧР (г. Черкесск Перинатальный центр), списков инвалидов от главных внештатных специалистов КЧР различного профиля и медицинских работников лечебных учреждений. Диагностика осуществлена с использованием современных методов: клинико-генеалогического, синдромологического, клинико-лабораторного, других дополнительных исследований (КТ, МРТ, электромиография, рентгенография, аудиография и другие), молекулярно-генетического (ПЦР-диагностика, секвенирование по Сенгеру, MLPA, NGS, FISH и пр.).

Пациентами и их родителями (в случае несовершеннолетних детей) подписано письменное информированное согласие на добровольное участие в исследовании.

Отягощенность МНП населения изученных популяций рассчитана как отношение абсолютного числа больных с определенным типом наследования (АД, АР) к численности обследованного населения (на 1000 обследованных) [5, 12]. Груз X-сц. патологии оценен на мужское население. К отягощенности рассчитана стандартная ошибка. При сравнении отягощенности населения между популяциями использована статистика χ^2 [13].

Результаты и обсуждение

В результате генетико-эпидемиологического обследования населения 5 популяций КЧР с использованием различных источников регистрации получена информация о 9156 пациентах с предположительно МНП. На этапе осмотра пациентов и членов их семей, сбора анамнестических данных, составления родословных, медико-генетического консультирования и дополнительного обследования (КТ, МРТ, электромиография, цитогенетический анализ, FISH-анализ и пр.) у части пациентов выявлена хромосомная патология (включая структурные хромосомные перестройки), изолированные врожденные пороки развития, мультифакториальная патология, фенкопии наследственных болезней. После подтверждающей дифференциальной диагностики проведен комплексный сегрегационный анализ, применяемый при множественной регистрации семей [13]. Диагноз МНП определен у 1018 больных из 748 семей (АД — 531 больной из 324 семей, АР — 410 больных из 366 семей, X-сц. — 77 больных из 58 семей).

Отягощенность АД, АР, X-сц. патологией всего населения обследованных популяций представлена в табл. 2.

Анализ отягощенности МНП всего населения показал (табл. 2), что в КЧР выявлены те же закономерности, что были зарегистрированы в ранее обследованных регионах России: во всех популяциях (как городских, так и сельских) значения груза АД патологии более чем в два раза выше, чем АР и X-сц. [5, 6, 7, 9].

Таблица 1

Численность всего городского и сельского населения и карачаевцев в обследуемых популяциях КЧР

Популяция	Численность населения			
	Сельское		Города и райцентры	
	Все	Карачаевцы	Все	Карачаевцы
г. Черкесск	—	—	129 000	21 778 (16,88%)
Усть-Джегутинский (г. Усть-Джегута)	12500	11 808 (94,46%)	30 896	21 947 (71,04%)
Карачаевский (г. Карачаевск)	13908	11 919 (85,70%)	19 000	14 882 (78,33%)
Малокарачаевский (п. Учккен)	22393	19 394 (86,61%)	14 201	11 589 (81,61%)
Прикубанский (п. Кавказский)	22757	19 092 (83,90%)	4700	2700 (54,47%)
Итого	71558	62 213 (86,94%)	197 597	72 896 (36,89%)

Сравнительный анализ отягощенности населения АД, АР и Х-сц. патологией показал неоднородность всех рассматриваемых 9 популяций ($\chi^2_{\text{АД}} = 159,50$; $\chi^2_{\text{АР}} = 81,42$; $\chi^2_{\text{ХР}} = 20,97$; d.f. = 8, $p < 0,05$) по заболеваниям с каждым из типов наследования. Различия в показателях груза АД, АР и Х-сц. патологии выявлены и при сравнении «городских» и «сельских» популяций ($\chi^2_{\text{АД}} = 114,21$; $\chi^2_{\text{АР}} = 52,57$; $\chi^2_{\text{ХР}} = 26,52$; d.f. = 1, $p < 0,05$). Внутри рассматриваемых групп «город»-«село»

дифференциация определена для груза АД и АР патологии (для «города» $\chi^2_{\text{АД}} = 62,08$; $\chi^2_{\text{АР}} = 16,22$; d.f. = 4; для «села» $\chi^2_{\text{АД}} = 10,36$; $\chi^2_{\text{АР}} = 10,14$; d.f. = 3; $p < 0,05$).

Сравнительный анализ внутри групп «город»-«село» не показал различий для Х-сц. патологии (для «города» $\chi^2_{\text{ХР}} = 0,59$; d.f. = 4; для «села» $\chi^2_{\text{ХР}} = 3,95$; d.f. = 3; $p > 0,05$), что, видимо, связано с небольшим количеством больных заболеваниями с данным типом наследования.

Таблица 2

Значения отягощенности АД, АР, Х-сц. и суммарной МНП всего населения 5 популяций КЧР

Субпопуляция	Отягощенность на 1000 чел.*				
	АД	АР	Х-сц.	Суммарная	Распр.
Городское население и райцентры					
г.Черкесск	1,11 ± 0,09	1,09 ± 0,09	0,37 ± 0,08	2,38 ± 0,14	1:420
г.Усть-Джегута	1,81 ± 0,24	1,65 ± 0,23	0,32 ± 0,14	3,63 ± 0,34	1:276
г.Карачаевск	1,11 ± 0,24	1,00 ± 0,23	0,42 ± 0,21	2,32 ± 0,35	1:432
п.Учкекен	3,59 ± 0,50	2,11 ± 0,39	0,56 ± 0,28	5,99 ± 0,65	1:167
п.Кавказский	2,13 ± 0,67	1,28 ± 0,52	0,85 ± 0,60	3,83 ± 0,90	1:261
Средневзвешенные значения	1,42 ± 0,08	1,24 ± 0,08	0,39 ± 0,06	2,86 ± 0,12	1:349
Сельское население					
Усть-Джегутинский	3,52 ± 0,53	2,72 ± 0,47	1,76 ± 0,53	7,12 ± 0,75	1:140
Карачаевский	3,95 ± 0,53	3,24 ± 0,48	1,29 ± 0,43	7,84 ± 0,75	1:128
Малокарачаевский	4,20 ± 0,43	2,77 ± 0,35	0,71 ± 0,25	7,32 ± 0,57	1:137
Прикубанский	2,50 ± 0,33	1,67 ± 0,27	1,23 ± 0,33	4,79 ± 0,46	1:209
Средневзвешенные значения	3,49 ± 0,22	2,50 ± 0,19	1,17 ± 0,18	6,58 ± 0,30	1:152
Примечание к табл. 2 и 3: * — Х-сцепленная патология рассчитана на 1000 мужчин; АД — аутосомно-доминантная патология; АР — аутосомно-рецессивная патология; Х-сц. — Х-сцепленная патология; Распр. — значения распространенности в популяции					

Таблица 3

Значения груза АД, АР, Х-сц. у карачаевцев 5 популяций КЧР

Субпопуляция	Отягощенность на 1000 чел.*				
	АД	АР	Х-сц.	Суммарная	Распр.
Городское население и райцентры					
г.Черкесск	1,56 ± 0,27	1,56 ± 0,27	0,55 ± 0,22	3,40 ± 0,39	1:294
г.Усть-Джегута	1,69 ± 0,28	1,41 ± 0,25	0,18 ± 0,13	3,19 ± 0,38	1:314
г.Карачаевск	1,41 ± 0,31	1,28 ± 0,29	0,40 ± 0,23	2,89 ± 0,44	1:346
п.Учкекен	4,06 ± 0,59	2,59 ± 0,47	0,69 ± 0,35	6,99 ± 0,77	1:143
п.Кавказский	1,85 ± 0,83	1,85 ± 0,83	0	3,70 ± 1,17	1:270
Средневзвешенные значения	1,98 ± 0,16	1,63 ± 0,15	0,41 ± 0,11	3,81 ± 0,23	1:262
Сельское население					
Усть-Джегутинский	2,96 ± 0,50	2,79 ± 0,49	1,69 ± 0,54	6,61 ± 0,75	1:151
Карачаевский	3,86 ± 0,57	3,61 ± 0,55	1,17 ± 0,44	8,05 ± 0,82	1:124
Малокарачаевский	4,43 ± 0,48	2,68 ± 0,37	0,72 ± 0,27	7,48 ± 0,62	1:134
Прикубанский	2,25 ± 0,34	1,62 ± 0,29	1,26 ± 0,36	4,50 ± 0,48	1:222
Средневзвешенные значения	3,38 ± 0,23	2,56 ± 0,20	1,16 ± 0,20	6,51 ± 0,32	1:154

В табл. 3 представлены значения груза АД, АР, Х-сц. патологии у карачаевцев.

Как следует из табл. 3, у карачаевцев выявлены те же закономерности в распределении груза МНП (АД, АР и Х-сц.), что и для всего обследованного населения КЧР, и для ранее изученных популяций России [5, 6, 7, 9], что не удивительно, так как большая часть выявленных пациентов карачаевцы по национальности (~70% больных).

В значениях отягощенности (f) АД и АР патологии у карачаевцев обнаружены различия при сравнении всех 9 популяций ($\chi^2_{\text{АД}} = 67,31$; $\chi^2_{\text{АР}} = 35,46$; d.f. = 8, $p < 0,05$), сопоставлении показателей груза «городских» ($f_{\text{АД}} = 1,98 \pm 0,16$; $f_{\text{АР}} = 1,63 \pm 0,15$) и «сельских» ($f_{\text{АД}} = 3,38 \pm 0,23$; $f_{\text{АР}} = 2,56 \pm 0,20$) популяций ($\chi^2_{\text{АД}} = 25,04$; $\chi^2_{\text{АР}} = 13,88$; d.f. = 1, $p < 0,05$) и внутри рассматриваемых групп «город»-«село» (для «города» $\chi^2_{\text{АД}} = 30,52$; $\chi^2_{\text{АР}} = 9,89$; d.f. = 4; для «сельских» $\chi^2_{\text{АД}} = 14,95$; $\chi^2_{\text{АР}} = 12,00$; d.f. = 3; $p < 0,05$). Сравнение показателей отягощенности населения Х-сц. патологией городских ($0,41 \pm 0,11$) и сельских ($1,16 \pm 0,20$) популяций выявило значимые различия ($\chi^2_{\text{ХР}} = 12,35$; d.f. = 1, $p < 0,05$). Внутри групп «город» и «село» у карачаевцев анализ провести не удалось ввиду малого абсолютного количества больных.

Выводы

Проведенный анализ отягощенности населения МНП (АД, АР и Х-сц.) в 5 популяциях компактного проживания карачаевцев показал, что абсолютные значения груза и выявленные закономерности схожи с данными в ранее изученных популяциях России [5, 6, 7, 9]. В среднем, каждый 194 сельский житель (каждый 144 сельский карачаевец) КЧР имеет наследственное заболевание, что необходимо учитывать при разработке и внедрении профилактических программ в МЗ КЧР. Предполагается дальнейшее изучение причин выявленных особенностей.

Список литературы

1. Passarge E. Color Atlas of Genetics. Stuttgart: Georg Thieme (4rd editions). 2013:497 p.
2. Online Mendelian Inheritance in Man. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM> (дата обращения 05.02.2016).
3. Orphanet Reports Series: Diseases listed by decreasing prevalence or number of published cases. URL: <http://www.orpha.net/> (дата обращения 05.02..02.2016).
4. Dong-Dong Wu and Ya-Ping Zhang. Different level of population differentiation among human genes. BMC Evolutionary Biology. 2011;11(16). doi:10.1186/1471-2148-11-16.
5. Зинченко РА, Ельчинова ГИ, Галкина ВА, Кириллов АГ, Абрикова АВ, Петрова НВ, Тимковская ЕЕ, Зинченко СП, Шокарев РА, Морозова АА, Блинец ЕА, Вассерман НН, Степанова АА, Поляков АВ, Гинтер ЕК. Дифференциация этнических групп России по генам наследственных болезней. Медицинская генетика. 2007;6(2):29-37.
6. Пузырев ВП, Эрдыниева ЛС, Кучер АН, Назаренко ЛП. Генетико-эпидемиологическое исследование населения Тувы. Томск: STT, 1999:255 с.
7. Пузырев ВП, Назаренко ЛП. Генетико-эпидемиологическое исследование наследственной патологии в Западной Сибири. Томск: STT, 2000:187 с.
8. Гинтер ЕК, Мамедова РА, Ельчинова ГИ, Брусинцева ОВ, Кадошникова МЮ, Петрова НВ, Букина АМ, Алашкин АМ. Отягощенность аутосомно-рецессивной патологией популяций Кировской области и ее связь с инбридингом. Генетика. 1993;29(6):1042-1046.
9. Зинченко РА, Ельчинова ГИ, Гинтер ЕК. Ассоциация между уровнем индекса эндогамии российских популяций, случайным инбридингом и отягощенностью наследственными болезнями. Медицинская генетика. 2003; 2(9):432-436.
10. Зинченко РА, Гинтер ЕК. Особенности медико-генетического консультирования в различных популяциях и этнических группах. Медицинская генетика. 2008;7(10):20-29.
11. Мизиев И.М. История Балкарии и Карачая в трудах Исмаила Мизиева В 3-х томах. Изд-во М. и В. Котляровых, 2010: 472 с.
12. Алексеева Е. П. Карачаевцы и балкарцы — древний народ Кавказа. — Черкесск, 1963. (http://www.elbrusoid.org/upload/iblock/8fc/karacay-balkar-drev-narod_turklib.pdf)
13. Медико-генетическое описание населения Адыгеи. Под ред. Е.К.Гинтера. Майкоп, 1997:225 с.
14. Животовский Л.А. Популяционная биометрия. М.: Наука, 1991:271с.

Estimation the load of monogenic hereditary pathology in Karachai of Karachay-Cherkessia in the era of new technologies in diagnostics

Zinchenko R.A.^{1,2}, Makaov A.Kh.³, El'chinova G.I.¹, Ginter E.K.^{1,4}

¹ — Federal state scientific budgetary Institution «Research Centre for Medical Genetics» Moscow, 115478, e-mail: renazinchenko@mail.ru

² — Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 117997, e-mail: renazinchenko@mail.ru

³ — Municipal Budgetary Health Care setting «Habezskaya central district hospital», Habez, Karachai-Cherkess Republic, 369400, e-mail: makaov@yandex.ru

⁴ — Russian Medical Academy of Postgraduated Education, Moscow, 125993, Russia, E-mail: ekginter@mail.ru

As a result of genetic and epidemiological study the load of monogenic hereditary pathology (MHP) in 5 populations (Cherkessk, Ust-Dzhegutinsky, Karachayevsky, Malokarachayevsky, Prikubansky districts) Karachay-Cherkessia Republic (KCR) was estimated. The analysis was performed for the all population and separately for the representatives of the titular nation KCR — Karachai. The number of the surveyed population was 269,355, of whom 197,597 urban (72,896 Karachai — 36.89%) and 71 558 rural (62213 Karachai — 86.94%). Differential diagnosis of MHP carried out using modern technologies (PCR-RFLP analysis, sequencing according to Sanger, MLPA, NGS, FISH, etc.). The parameters of load AD, AR and X-linked pathology varied significantly between populations and the absolute values was similar to those that have been received for the peoples of the Volga-Ural region. The highest differentiation between the load detected by all types of MHP in urban and rural populations for the entire population (1: 349 and 1: 152 respectively), and for karachai (1: 262 and 1: 154 respectively).

Keywords: genetic epidemiology, load of monogenic hereditary diseases, the Republic of Karachay-Cherkessia, Karachay