

Шифр: О Д

Популяційно-генетичні аспекти різних форм гемофілії

Зміст

I. Вступ	4
I.1. Актуальність теми дослідження.....	4
I.2. Мета дослідження.....	6
I.3. Завдання.....	6
I.4. Практичне значення	6
I.5. Особистий внесок автора.....	6
II. Огляд і аналіз літератури.....	7
II.1. Сучасний стан проблеми орфанних хвороб у світі, в Європі, в Україні та в Республіці Узбекистан.....	7
II.2. Моногенна патологія у сучасній медицині.....	9
II.3. Гемофілія - як моногенна патологія	10
II.4. Гемофілія і генетичне тестування та консультування.....	12
II.5. Гемофілія та інші патології	12
II.6. Інбридинг і моногенні патології	13
II.7 Інбридинг та гемофілія	15
II.8 Термины для визначення кідкiстьних показників хворих серед населення.	16
III. Матеріали та методи дослідження	17
IV. Результати дослідження та їх обговорення.....	18
IV.1. Популяційно-генетичні дослідження гемофілії в різних країнах світу ...	18
IV.2. Поширеність гемофілії в Україні	19
IV.3. Показник захворюваності на гемофілію в Республіці Узбекистан	20
V. Висновки.	23
VI. Практичні рекомендації	24
VII. Література.....	24

Анотація. У представленій роботі розглянуті популяційно-генетичні аспекти різних форм гемофілії у країнах світу. Оцінені популяційні характеристики гемофілії – поширеність, захворюваність в Україні та в Республіці Узбекистан. Проаналізовано внесок інбридингу в популяційно-генетичні показники гемофілії. Визначені проблеми та перспективипроведення медико-генетичних досліджень хворих та родин з групи ризику на гемофілію.

Ключові слова: гемофілія, поширеність, захворюваність, інбридинг, Україна, Узбекистан.

I. Вступ

I.1. Актуальність досліджень орфанних, у тому числі моногенних патологій людини, пов'язана з необхідністю оцінки етно-територіальної приуроченості як поширених, так і унікальних мутацій і генотипів, які безпосередньо чи як предиктори зумовлюють розвиток захворювань. Генетична характеристика пацієнта необхідна для розрахунку величин генетичного ризику, на результатах якого базуються лікувальні, профілактичні, реабілітаційні, просвітницькі, соціальні стратегії. Генетичні характеристики населення пов'язані з генетико-демографічними показниками - структурою шлюбів, дальністю міграцій, коефіцієнтом інбридингу. Характеристика генетичної структури популяції необхідна також і для розробки і планування комплексних молекулярних рішень при тестуванні моногенної патології людини, для моделювання та розуміння еволюційних процесів (Brown R., 2016, Федота О. М., 2012, Баранов В.С., 2009, Pattison J., 2007, Алтухов Ю. П., 2004, Cavalli-Sforza L., 2003).

До важких моногенних патологій відносять і різні форми гемофілії (МКБ-10: D66, OMIM: 300841), вивчення яких обумовлено тяжкістю захворювання, формуванням у хворих коморбидности, а також поєднаної та супутньої патології (Румянцев А, 2013). Лікування хворих на гемофілію, а також їх соціальна адаптація становлять велику проблему в усьому світі. Це продиктовано високою вартістю лікування, з одного боку, і наявністю реальної можливості зберегти життя цим пацієнтам, забезпечити їй високу якість, отримавши натомість продукцію їх інтелектуального потенціалу, необхідну для суспільства, з іншого (Баранов В.С., 2009). Лікування за такою терапевтичною моделлю, як «лікування в разі потреби» з введенням кріопреципітату, супроводжується великою кількістю ускладнень: гемартрозів і наступних артропатій у 70 -75% хворих і вірусних гепатитів у 90 - 94% хворих. Ці ускладнення призводять до зниження якості життя хворих, обмеження їх навчальної та професійної діяльності і до інвалідизації (Блажієвіч І. 2009).

Недостатній розвиток широко доступного медико-генетичного консультування та пренатальної діагностики у багатьох країнах світу також призводить до зростання кількості хворих на гемофілію. У літературі країн пострадянського простору майже відсутні відомості про вартість лікування хворих на гемофілію, які отримують його згідно прийнятим в країнах моделям терапії. У зв'язку з цим, проведення епідеміологічних досліджень є важливим завданням, спрямованим на вдосконалення спеціалізованої допомоги цим хворим (Новиков П., 2013, Лобанова Є., 2002).

Незважаючи на впровадження і виконання державних програм у сфері охорони здоров'я, останніми десятиліттями в Україні спостерігається істотне порушення здоров'я і відтворення населення, що може привести до скорочення його чисельності (Микитенко Д., 2013). В умовах скорочення численності населення та змін генетико-демографічних показників моніторинг генетичної патології набуває особливої актуальності. В Україні дослідження орфанних, в тому числі моногенних патологій представлені кількома відомими школами. Наукові роботи вітчизняних вчених, таких як, О.Я.Гречанина, Н.Г.Горовенко, Н.В. Ольхович, Г.Р.Акопян, Д.В.Заставна Г.В.Макух та інших., є основою вдосконалення спеціалізованої допомоги пацієнтам з моногенними патологіями в нашій країні.

Дослідження, у тому числі і молекулярні, орфанних патологій в Республіці Узбекистані почалися в 90-х роки ХХ століття. Були описані популяційні і молекулярно-генетичні аспекти гемофілії (Бобоев К., 2008), роль антигенів у розвитку псоріатичного артрити (Аліахунова М., 2017), клінічні особливості і диференціальна діагностика нервово-м'язової дистрофії та інших моногенних патологій (Ражабова Ш., 2015).

У зв'язку з вищевикладеним уявляється важливим розглянути популяційно-генетичні аспекти різних форм гемофілії у країнах світу для подальшого розвитку комплексної допомоги хворим.

I.2. Метою даної роботи стало вивчення популяційно-генетичних аспектів різних форм гемофілії в країнах світу, Україні та Республіці Узбекистан.

I.3. Для реалізації мети ми поставили такі завдання:

- Провести збір та аналіз даних для визначення характеристик гемофілії: захворюваності, поширеності в різних країнах світу, в Україні та в Республіці Узбекистані.
- Оцінити популяційних характеристики гемофілії в Україні та в Республіці Узбекистан.
- Проаналізувати динаміку показників захворюваності на гемофілію в Республіці Узбекистанта визначити показники у родинних шлюбах.

I.4. Практичне значення роботи полягає у тому, що вивчення та визначення генетичних параметрів даної патології дозволить оцінити поширеність гемофілії для подальшого планування напрямів та обсягів допомоги хворим та врахувати досвід її досліджень у різних країнах світу.

I.5. Особистий внесок автора полягає у виборі теми дослідження, в аналізі літератури, в безпосередній участі у зборі первинної інформації, оцінці популяційних показників гемофілії, в проведенні статистичної обробки даних, в аналізі отриманих результатів, на підставі чого були сформульовані висновки, у підготовці доповідей і публікацій.

II. Огляд та аналіз літератури

II.1. Сучасний стан проблеми орфанних хвороб у світі, в Європі, в Україні та в Республіці Узбекистан.

За визначенням Е. Гинтера (2003), та сучасними уявленнями про орфанні захворювання, рідкісне (орфанне) захворювання - це захворювання, яке загрожує життю людини або хронічно прогресує, призводить до скорочення тривалості життя або до інвалідності, поширеність якого серед населення становить не менше, ніж 1:2000 (<https://www.orpha.net>).

Значимість рідкісних захворювань для системи охорони здоров'я визначається не тільки великим числом хворих, а й високою вартістю ліків для патогенетичної терапії тих патологій, для яких існує лікування. Однак соціальна значущість рідкісних захворювань полягає ще і в тому, що для переважної більшості орфанних хвороб не існує лікарських препаратів, які дозволяють впливати на причину розвитку захворювання, і для багатьох людей лікування змушене обмежуватися тільки симптоматичною терапією. При цьому для частини орфанних захворювань з вираженими порушеннями метаболізму летальність досягає високих показників, і частина пацієнтів з такими проблемами не доживає до повноліття (Халатянц Н., 2016).

За останні десятиліття для поліпшення виявлення рідкісних захворювань і можливості своєчасного призначення лікування в багатьох країнах створені спеціалізовані служби допомоги при орфанних захворюваннях (Cavalli-SforzaL., 2003). Спеціалізовані служби допомоги складаються як з центрів діагностики та центрів лікування, так і з дослідних лабораторій, в яких вивчаються молекулярні механізми розвитку і корекції рідкісних захворювань (<https://www.orpha.net>).

В Європі налічується майже 30 мільйонів осіб, хворих на рідкісні захворювання (<https://www.orpha.net>), накопичується досвід їх спостереження і лікування, тому необхідним є обмін інформацією та взаємообмін даними з діагностики,

лікування і взаємодії між хворими, лікарями, дослідниками, представниками фарміндустрії і урядовими установами з проблеми рідкісних хвороб (StakisaitisD., 2007).

Поріг віднесення захворювання до рідкісних широко варіює по різних країнах і коливання складають від 1: 1500 до 1:25 000 населення країни. У США рідкісним вважається захворювання, якщо на нього страждає менше 100 тис. американців, в Японії- менше 50 тис. людей, в Австралії - менше 2 тис. осіб. В Російській Федерації, за пропозицією Формулярного комітету РАМН, порогове значення склало 1:10000, в Європейському Союзі - 5: 10000, в Канаді - 1: 2000 населення (BrownR., 2016, PattisonJ., 2007, Гинтер, Е. 2003). Крім абсолютного значення хворих з рідкісними захворюваннями, в поняття рідкісного (орфанного) захворювання включається і фактор поширеності. (табл.1).

Таблиця 1. Поширеність рідкісних хвороб у різних країнах світу (<https://www.orpha.net>)

Країни	Кількість хворих	Поширеність (на 10 тис.населення)
США	менш 100 000	7,5
Японія	менш 50 000	4,0
Австралія	менш 2000	1,1
Євросоюз (ЄС)	215 000	5,0
Великобританія («ультрасирітські»)	1000	0,18

В Україні створено реєстр орфанних захворювання. До актуальних проблем орфанних патологій в Україні можна віднести недостатність фінансування закладів, які надають лікувальну, діагностичну, організаційну та паліативну допомогу хворим з рідкісними захворюваннями; відсутність системи державного страхування осіб, які страждають на орфанні хвороби.

В той же час вітчизняні фахівці розвивають напрям досліджень та практичної роботи щодо орфанних захворювань. Наукові роботи таких відомих вітчизняних авторів, як О. Я. Гречаніна (розробка програм скринінгу новонароджених на фенілкетонурію, гіпотиреоз, дефіцит фолатів, дослідження митохондріальних хвороб, інших груп та окремих генетичних захворювань), Н. Г. Горovenko (дослідження таких моногенних патологій, як гангліозидози, мукополісахаридози, інших спадкових хвороб обміну, робота з громадськими асоціаціями органних хвороб країни), Г. Р. Акопян (дослідження атаксії-телеангіектазії, синдрому Ніймегена та інших спадкових хвороб західного регіону країни), Г. В. Макух (діагностика спадкових захворювань - муковісцидозу, фенілкетонурії, міопатій, ахондропалзії та інших) є основою вдосконалення спеціалізованої допомоги пацієнтам з моногенними патологіями.

II.2. Моногенна патологія у сучасній медицині

Моногенні хвороби (МБ) - це захворювання, в основі етіології яких лежать мутації в одному гені. В даний час описано близько 5 000 нозологічних одиниць. Вони виявляються у 3-6% новонароджених, а в структурі загальної смертності дітей до 5 років на їх частку припадає 10-14%. МБ, гени яких картовані на хромосомах ядра, налічують до 900 нозологічних одиниць. Індивідуальний і популяційний ризик виникнення МБ істотно розрізняються через нерівномірну частоту обумовлюючих їх генів. Прийнято вважати, що МБ, які зустрічаються з поширеністю 1:10 000 і вище - це часті хвороби, а з хвороби з показником 1: 100 000 - рідкісні захворювання (Акуленко Л., 2015).

Найчастіше патогенез моногенних хвороб обумовлений дисфункцією конкретного субстрату (білка, фермента, гліколіпіда і т.д.), що призводить до накопичення токсичних речовин, дефіциту кінцевого продукту, ланцюга аномального метаболізму тієї чи іншої системи, або всього організму (ReversadeB., 2016).

В країнах світу діагностика ґрунтується, в першу чергу, на клініко-генеалогічному обстеженні обтяжених сімей з подальшим детальним параклінічним дослідженням - біохімічні, імунологічні тести, електрофізіологічні - ЕКГ, ЕМГ та ін.; УЗД, КТ, ЯМРТ; консультації фахівців (PruthiR., 2005).

На сучасному етапі розвитку практичної медицини в медико-генетичних центрах доцільно проведення спеціалізованих методів дослідження - ДНК-типуння, молекулярно-цитогенетичних, біохімічних та інших, що дозволяє не тільки остаточно встановити діагноз хвороби, а й в подальшому здійснити заходи щодо профілактики повторних випадків захворювання в обтяжених сім'ях, засновані на методах пренатальної діагностики (Гречанина О., 2008, Cavalli-Sforza L. 2003).

II.3. Гемофілія - як моногенна патологія

Ймовірно, гемофілія була одной з перших патологій порушень згортання крові, особливості якої спостерігали та досліджували люди. Згадки про дітей, які померли від втрати крові, зустрічаються ще в Талмуді, в описах в описах середньовічних лікарів. Відомо, що гемофілія було поширена в королівських сім'ях Європи, які були тісно пов'язані родинними шлюбами. В результаті лікарі та вчені мали можливість проводити генеалогічний аналіз, найстаріший від генетичного аналізу людини, моногенної патології у великій родині. Англійська Королева Вікторія була носієм мутації, обумовлюючої гемофілію, та мала хворого сина Леопольда. Принц дожив до повноліття та одружився у двадцятидев'ятирічному віці з княжною Оленою Фредерікою Августою, з якою мав дочку та сина. Таким чином, існували історичні відомості, що хворий

на гемофілію чоловік зміг дожити до середнього віку та мати дітей. Принц загинув після отримання травми, так само, як і його родич принц Руперт. Заданими лікарів того часу, отримані каліцтва були сумісні з життям у здорової людини, але не у хворого на гемофілію (Ru-royalty.livejournal.com).

У теперішній час вітчизняні вчені активно займаються вивченням генетичних особливостей і порушень системи згортання крові. Дослідження поліморфізмів і мутацій у генах FII, FV та інших проводяться в усіх регіонах України при різних патологіях. Представлено дані щодо вивчення мутацій у гені активатора плазміногена PAI (Гречаніна О.Я., Олейнік Д.В., 2018). Українськими вченими було встановлено, що у 25,5% хворих на гемофілію А не розвивається інгібітор фактора VIII. На думку авторів, зміни в генах системи HLA можуть бути причиною появи ускладнень, зокрема, імунних інгібіторів у хворих на гемофілію А, що потребує розширення кола досліджень хворих на гемофілію (Сташишин О., Макух Г., 2014).

В теперішній час фахівцями розглядаються три типи гемофілії - А, В, С (Гартовская И., 2014, Pruthi R., 2005). Гемофілія А обумовлена мутаціями в гені F8, локалізованому в Xq28 (OMIM 306700) і пов'язана з недостатністю фактора VIII - антигемофільного глобуліну. Ця форма патології вважається класичною, зустрічається найчастіше, у 80-85% хворих (Chao, H., 2003, Summers, R., 2011). Гемофілія В пов'язана з мутаціями в гені F9, Xq27.1 (OMIM 306900) та обумовлена недостатністю фактора плазми IX -Крістмаса. При цій формі відзначається порушення освіти вторинної коагуляційної пробки. Тип успадкування форм «А» і «В» - Х-зчеплений рецесивний (Kau, M. A., 2000., George, L. A. 2017). Гемофілія С обумовлена мутаціями в гені F11, 4q35.2 (OMIM 264900) та недостатністю фактора XI, зустрічається найчастіше у євреїв-ашкеназі і становить лише 5% від всіх гемофілій. Тип успадкування - аутосомно-рецесивний. В даний час гемофілія С виключена з класифікації OMIM, так як її клінічні прояви значно відрізняються від форм А і В (Dai, L., 2004).

В Республіці Узбекистан в результаті проведених досліджень К. Бобоевим визначена інформативність поліморфних алелей генів VIII та IX як молекулярних маркерів і на основі цього розроблена ефективна стратегія ДНК-діагностики гемофілії А і В у Узбекистані.

II.4. Гемофілія і генетичне тестування та консультування

Відомо, що стан носія мають жінки з групи ризику, і, при бажанні розвитку сім'ї, вони можуть звертатися за проведенням пренатальної діагностики (Dunn N., 2008). Генетичне консультування є запорукою допомоги людям з групи ризику на гемофілію, для того, щоб носії та їх сім'ї зробили більш обізнаний вибір щодо своїх подальших дій. Пренатальна діагностика зазвичай пропонується для припинення вагітності, якщо виявлено плід з палогогією. Стать плода можна визначити за допомогою специфічної ПЛР Y-хромосоми у зразку з плазмі/сироватці матері у 7-9 тижнів гестації або шляхом ультразвукографії, починаючи з 11-го тижня вагітності (Mortarino M., 2011, Rijnders R., 2003, Chi C., 2006). Відбір проб хоріона або біопсія, була традиційним методом пренатальної діагностики в останні десятиліття і краще всього це дослідження робити з 9-14 тижнів вагітності. Біопсія, проведена раніше, може бути пов'язана з підвищеними ускладненнями, у тому числі у плода аномалії кінцівок (Evans M., 2008, Jauniaux E., 2000, Tabor A., 2010, Warner R., 2005). Але найкращим сценарієм є попередження зачаття хворої дитини. Передімплантаційна генетична діагностика дозволяє виділити ембріони без специфічної мутації та імплантували в матку, що уявляється перспективним напрямом попередження народження хворих дітей (Lavery S., 2009).

II.5. Гемофілія та інші патології

Велику кількість поєднаних і супутніх захворювань, що вимагає додаткового обстеження цих хворих і проведення лікування виявленої патології. До таких захворювань відносяться:

- остеопороз - мінеральна щільність кісткової тканини знижується у хворих на гемофілію та збільшується кількість артропатичних суглобів, втрата руху суглобів, атрофія м'язів (Iorio A., 2010, WallnyT., 2007);
- ожиріння - високий ІМТ пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку патологій суглобів та з підвищеним ризиком розвитку цукрового діабету, атеросклерозу та серцево-судинних захворювань (Carpenter S., 2006);
- гіпертонія - пацієнти з гемофілією мають більш високий середній тиск, в два рази більше шансів мати гіпертонію, і використовувати більше антигіпертензивних ліків порівняно із загальним населенням (Biere-Rafi S., 2011, Lim M., 2011);
- гіперхолестеринемія - середні рівні холестерину у пацієнтів з гемофілією, за даними літератури, нижче, ніж у здорового населення (Rosenda al F., 1990);
- серцево-судинне захворювання - у хворих на гемофілію спостерігається ризик смертності від ішемічної хвороби та хвороб серцево-судинної системи, та кількість смертей від цієї причини зростає (Kulkarni R., 2005, Ragni M., 2011);
- психосоціальні порушення - пацієнти можуть зіткнутися з несподіваними наслідками емоційних проблем через спогади про негативний досвід, пов'язаний з гемофілією на протязі життя (Street A., 2006).

II.6. Інбридинг і моногенні патології

Інбридингом вважається схрещування між генетично спорідненими індивідами, які мають однакові гени, отримані від загального предка. Ступінь інбридингу залежить від кількості спільних предків і числа поколінь, на яке вони відстоять. Зокрема, ступінь інбридингу виражається кількісно як середня ймовірність того, що потомство отримає два однакових алелі від одного і того ж предка. Найвища ступінь інбридингу у людей виявляється при схрещуванні «брат-сестра» і «батько-дитина». Кровозмішення було табуіровано на протязі людської історії, можливо, через високу частоту небажаних генетичних, фізичних і психічних ефектів у інбредних нащадків. Однак шлюби між двоюрідними і троюрідними сибсами все ще досить є частим явищем в багатьох культурах (Дженсен Р., 2014).

Сутність проблеми інбридингу полягає в тому, що у інбредних організмів збільшується ступінь гомозиготності через те, що в родинному шлюбі зростає ймовірність отримання нащадками однакових генів з подібними небажаними генетичними особливостями з боку обох батьків. Діти від цих шлюбів є менш адаптивними, що проявляється в підвищеній захворюваності та смертності. Несприятливі наслідки тим більше виражено, чим вище ступінь спорідненості батьків (Brown R., 2016, Федота О., 2012, Баранов В., 2009, Pattison J., 2007, Алтухов Ю., 2004, Cavalli-Sforza, L., 2003).

Ефект інбридингу легко зрозуміти з точки зору теорії генетики. Він не змінює частоту генів, але змінює частоту генотипів та завжди підвищує ступінь гомозиготності і зменшує гетерозиготність. Загальним наслідком цього відносного збільшення гомозиготності є збільшення варіації; інбредні нащадки демонструють велику варіабельність кожної ознаки (Alvarez G., 2014).

Ще один ефект інбридингу проявляється, коли ознака пов'язана з домінантним і рецесивним алелями. Якщо, як це зазвичай відбувається, домінантні алелі посилюють фенотипічні прояви ознаки, а рецесивні - зменшують, то загальним ефектом інбридингу є зменшення експресії ознаки у інбридингового індивідів. Цей ефект відомий як інбредна депресія. У таких індивідів набагато вище ймовірність того, що рецесивні мутантні або шкідливі алелі зустрінуться один з одним. Оскільки багато патологічних спадкових ознак є рецесивними, то інбридинг підвищує ризик появи генетичних дефектів у потомства (Халатянц М., 2016).

Проте, навіть варіація непатологічної ознаки, пов'язаної в якійсь мірі з спрямованим домінуванням, виявляє інбредну депресію. Величезна кількість робіт, присвячених дослідженням потомства родинних шлюбів, показує, що висока ступінь інбридингу корелює зі зниженим IQ; приблизно у третини таких дітей спостерігаються помітні дефекти, і вони знаходяться або навчаються в спеціальних закладах для розумово відсталих людей (Дженсен А. 2012).

Підвищена частота родинних шлюбів обумовлює високу поширеність важких моно генних патологій. Найчастіше, це коагулопатии, хвороби органів почуттів, гемодерматози. Дослідження впливу показників інбридингу на популяційні показники генетичних патологій відомі у різних країнах.

II.7. Інбридинг та гемофілія

Високий рівень інбридингу в невеликих ізольованих популяціях призводить до збільшення частоти кровноспоріднених шлюбів, накопичення гетерозигот за рецесивними алелями і поширення аутосомно-рецесивних захворювань. Наприклад, в високоінбредному релігійному ізоляті амішів в США, чисельність якого налічує 80 тис. осіб, виявлено кілька десятків аутосомно-рецесивних захворювань, не описаних в інших людських популяціях. З іншого боку, в популяціях, де довгостроково зберігається високий рівень інбридингу, можлива практично повна елімінація патологічних алелей поширених аутосомно-рецесивних хвороб (Румянцев З., 2013).

Дослідження ефектів інбридингу в контексті гемофілії актуально в зв'язку з тим, що жінки-гомозиготи за мутаціями в генах, що обумовлюють патологію, відрізняються особливо важким ступенем тяжкості хвороби. В середньому у жінок-носіїв гемофілії ймовірність мати нормальну кількість фактора згортання становить приблизно 50%, що обумовлено ефектом лайонізації. Жінка з фактором згортання менше 40% від нормального рівня не відрізняється від чоловіка з тим же рівнем фактора - у неї визначається гемофілія. Деякі носії мають симптоми гемофілії, навіть тоді, коли рівні їх факторів згортання вище 40%, і у такому разі їх називають симптоматичним носієм (<https://www.wfh.org>).

У більшості випадків носії відчують симптоми, схожі на симптоми, які спостерігаються у чоловіків з гемофілією середнього ступеня, а також симптоми, типові для жінок, такі, як тривалі або рясні менструальні кровотечі. Ці кровотечі можуть бути сильними або навіть загрожувати життю, особливо у носіїв з дуже низькими рівнями фактора згортання, і тому вимагають

термінової медичної допомоги. Під час овуляції у жінок можуть утворюватися прості, так звані функціональні, кісти яєчників (<https://www.wfh.org>).

Для носіїв гемофілії зазвичай можуть проводитися два види лабораторних тестів: аналіз фактора, визначення концентрації фактора згортання крові і генетичний аналізи. В той же час діагностичні тести для носіїв є складним питанням. Хоча через міркування генетичної безпеки дуже важливо знати рівні фактора у вірогідного носія, генетичні тести зачіпають ряд етичних і культурологічних питань (<https://www.wfh.org>).

II.8. Термины для визначення кідкістьних показників хворих серед населення

Традиційно для обліку хворих та зручності використання інформації в практичній роботі та наукових дослідження використовують спеціальні терміни:

Захворюваність - медико-статистичний показник, що визначає число захворювань, вперше зареєстрованих за календарний рік серед населення, яке проживає на якійсь конкретній території. Обчислюється кількістю захворювань на 1000 жителів.

Поширеність - медико-статистичний показник, що визначає поширеність зареєстрованих захворювань, як новопосталих, так і тих які раніше вже було зареєстроване, в приводу досліджених хвороб.

Популяційна частота - кількість нових випадків захворювання в популяції за певний період часу, за якими були первинні звернення в календарному році.

III. Матеріали та методи дослідження

- Проаналізовано літературні дані щодо захворюваності та поширеності різних форм гемофілії в країнах світу.
- Розраховано популяційно-генетичні показники гемофілії в Україні та Харківській області.
- Отримано і проаналізовано демографічні дані з Державного комітету Республіки Узбекистан по дитячому населенню за 2004-2013 роки.
- Досліджено дані архівів Міністерства охорони здоров'я Республіки Узбекистан і науково-дослідного Інституту гематології та переливання крові Республіки Узбекистан за період 2004-2013 р.р. за 10 років.
- Розраховано показники захворюваності за формулою (Бобоев К.Т., , 2008):

$$Y = \frac{n \cdot 10^4}{N \cdot t},$$

n - абсолютне число вперше зареєстрованих випадків захворювання;

N - чисельність дитячого населення на момент спостереження;

t - кількість років спостереження.

- Оцінено кількість споріднених шлюбів (1-3 ступеня споріднення) серед сімей дітей, хворих на гемофілію, в Республіці Узбекистан.
- Статистичний аналіз проведено за допомогою критерію Пірсона для оцінки рівності рядів розподілу (Л.О.Атраментова, 2007).

IV. Результати дослідження та їх обговорення.

IV.1. Популяційно-генетичні дослідження гемофілії в різних країнах світу

Аналіз сучасних даних про поширеність гемофілії в різних країнах і етнічних групах дозволяє скласти цілісне уявлення про геногеографічні особливості гемофілії і перспективи досліджень і лікування.

Таблиця 2.

Популяційно-генетичні показники гемофілії А в країнах Європи і Азії в період 1998-2006 р

№	Країна, регіон	Поширеність			Джерело
		на 100 000 дитячого населення	на 100 000 народжених хлопчиків	серед населення	
1.	Вірменія	10,0	5,0	1:20000	U.Nations
2.	Азербайджан	17,2	8,6	1:11627	Казимова М.
3.	Білорусь	10,4	5,2	1:19230	Дашкевич Э.
4.	Молдова	9,5	4,75	1:21052	StonebrakerS.
5.	Польща	10,5	5,25	1:19047	StonebrakerS.
6.	Росія	12,0	6,0	1:16667	АндрееваТ.
7.	Словенія	16,3	8,15	1:12269	U.Nations
8.	Туреччина	3,0	1,5	1:66667	Stonebraker S.
9.	Україна	10,0	5,0	1:20000	ГартовскаяИ.
10.	Узбекистан	11,3	5,65	1:17699	Бобоев К.
11.	Болгарія	13,0	6,5	1:15384	Stonebraker S.
12.	Єгипет	8,7	4,35	1:22988	StonebrakerS.
13.	Іран	9,4	4,7	1:21276	StonebrakerS.
14.	Півд.Корея	5,3	2,65	1:37735	StonebrakerS.
15.	Німеччина	10,4	5,2	1:19230	StonebrakerS.

Різноманіття показників від 3,0 до 17,2 новороджених на 100 000 новороджених хлопчиків у різних країнах, ймовірно, пов'язане з різним рівнем та підходами до діагностики хвороби, профілактично-просвітницької роботі та обізнаністю населення.

За даними літератури, поширеність гемофілії у країнах, що мають кордони з Україною, а саме у Білорусі - 1: 7752, в Росії - 1: 4386 (Дашкевич Е., 2014). В показник Європі становить від 1: 18182 в Боснії і Герцеговині до 1: 2591 в Ісландії (Stonebraker J., 2010), а середньосвітовий показник оцінюється як 1: 10000 (Stasyshyn O., 2014).

IV.2. Поширеність гемофілії в Україні

В Західних регіонах України поширеність гемофілії склала 1: 8385 (Stasyshyn O., 2014), в Східній Україні на прикладі одного з районних центрів - 1: 6194 (Федота О., 2018).

В Україні у 2016 році поширеність гемофілії склала 1: 4566 осіб, 1: 3188 – серед дорослих та 1:1377 серед дітей, тобто в країні налічувалось 1946 хворих з діагнозом «гемофілія», 1359 дорослих і 587 дітей. У 2017 році ці цифри виросли на 5,5% (2569 пацієнтів) (, а у 2018 році досягли 2569 (1: 6027) осіб, 667 (1: 1564) з них діти (<http://moz.gov.ua>).

У Харкові та Харківської області у 2017 році поширеність гемофілії склала 1:1587 серед дорослого населення та 1: 3225 серед дітей, тобто в області на обліку перебувало 94 хворих на гемофілію, з них 63 дорослих і 31 дитина (<https://kharkivoda.gov.ua>).

Поширеність гемофілії у Дніпропетровській області - 1:3274, серед дорослих та 1:4161 серед дітей. Зокрема, на обліку перебуває близько 130 дорослих і близько 40 дітей (<adm.dp.gov.ua>).

Згідно даних статистики, в Києві показник поширеності склав 1:7490 осіб, з 336 хворих на гемофілію 72 дитини діти (Головач А., <clutch.ua>).

Дані щодо поширеності патології у регіонах країни, які склали приблизно один випадок на кілька тисяч осіб, співствні, а відмінності можуть бути пов'язані з особливостями обліку хворих після міграцій останніх років, різною ефективністю роботи відповідних служб.

За результатами досліджень вітчизняних дослідників (Пацкун Е., 2010), споріднені шлюби склали 2,2% всіх родин, проконсультованих в Закарпатському медико-генетичному кабінету. Моногенна патологія представлена 19 нозологічними одиницями, виявленими у 17–18% досліджених шлюбів. До найпоширеніших моногенних захворюванно корінного населення, поряд з іншими, автори віднесли гемофілію А. У споріднених шлюбах населення угорського походження II та VII ступеня гемофілія А відтворюється погляд з атрезією жовчних шляхів, вродженою м'язовою дистрофією, що склало 16,7% всіх випадків хвороб в реєстрі. На думку Е.Пацкун, пацієнти ромського, угорського походження зробили більший внесок в структуру споріднених шлюбів, що асоціюється з вагомим ризиком репродуктивних та моногенних порушень і потребує посилення просвітницької діяльності (Пацкун Е., 2010). Тобто зміни в структурі шлюбу щодо підвищення показників родинних шлюбів також можуть бути одной з причин підвищення поширеності моногенної патології, у тому числі і гемофії, що ми далі і досліджували на прикладі вивчення гемофії в Республіці Узбекистан.

IV.3. Показник захворюваності на гемофілію в Республіці Узбекистан

Отримані дані дозволили розрахувати показники захворюваності на гемофілію Республіці Узбекистан. За період 2004-2013 р.р. в Узбекистані народилося 3 134 607 хлопчиків, у 352 з яких діагностовано гемофілія «А» і «В»..

За період з 2004 по 2013 р. в Узбекистані народилося 3 134 607 хлопчиків, у 352 (1,1%) діагностовано гемофілію «А» та «В». Поширеність склала приблизно 1:8905 хлопчиків, або 1:17810 дитячого населення. З 352 випадків 182 (51,7%) відбулися з родинних шлюбів (табл.3).

Ми визначили динаміку показника захворюваності та абсолютне число первинно виявлених хворих на гемофілію А та В у Республіці Узбекистан.

Таблиця 3. Динаміка показника захворюваності і абсолютне число первинно виявлених хворих на гемофілію А і В у Республіці Узбекистан.

Рік	Кількість живих новорождених дітей, п	кількість живих немовлят-ізохлопчиків, п	Абсолютне число первинно виявлених випадків гемофілії у дітей, п	Кількість дітей з гемофілією, народжених в шлюбах 1-3 ступенів споріднення, п,%	Показник захворюваності на гемофілію у дітей*
2004	540 381	277 756	34	17 (50,0)	1,31
2005	533 530	274 234	30	19 (63,3)	1,42
2006	555 946	285 756	33	18 (54,5)	1,33
2007	608 917	312 984	40	22 (55,0)	1,47
2008	646 096	332 093	28	19 (67,9)	0,84
2009	651 320	334 778	32	16 (50,0)	1,01
2010	634 810	326 292	28	15(53,6)	0,85
2011	622 835	320 137	30	18 (60,0)	1,15
2012	625 106	321 304	26	18 (69,2)	0,75
2013	679 519	349 273	30	20 (66,7)	0,85
Всього	6 098 460	3 134 607	352	182 (51,7)	1,098

Примітка: * - на 10 000 народжених хлопчиків

Показники захворюваності склали від мінімального – 0,84 у 2008 році до 1,47, максимального, в 2007 р, в середньому - 1,098. Отримані параметри, що характеризують гемофілію в Республіці в період з 2004 р по 2013 рік, в

співставні з аналогічними даними, представленими К.Т. Бобоевим, за період 1991-2000 р.р., в яких показники захворюваності становили від 0,75 у 1999 році до 1,46 в 1994 році, в середньому - 1,13 (Бобоев К.Т.,2008) ($p = 0,999$). За останні двадцять років означений параметр не змінився (рисунок 1), так само, як і частка хворих на гемофілію дітей, народжених в шлюбах 1-3 ступенів споріднення за аналізований нами період ($p = 0,696$).

Важливо зазначити, що за високих показників кількості хворих нащадків з родинних шлюбів можливо очікувати народження певної кількості хворих дівчат, але в Республіці існує традиційна практика скринингу на гемофілію новонароджених хлопчиків. Тому вважаємо актуальною розробку підходів до тестування як новонароджених дівчат, так і осіб жіночої статі будь якого віку з групи ризику для виявлення хворих з різними ступенями важкості захворювання.

Рисунок 1. Показник захворюваності на гемофілію у дітей (на 10 000 новонароджених хлопчиків)



Недостатність наукових даних про хворе і здорове населення країни не дала нам можливість проаналізувати інформацію про кількість споріднених шлюбів, укладених в Республіці Узбекистані в останні 20 років, а так само про кількість сибсів в диспансерній групі. У зв'язку з цим представляється складним оцінити

безпосередній внесок показників інбридингу в популяційні показники гемофілії. У той же час, частка споріднених шлюбів, 50,0-69,2%, співставна з даними по країнах Близького Сходу, де цей показник складає до 70%.

Серед населення різних країн та регіонів. В той ж час у Бразилії, Нідерландах, Швеції та США частота шлюбів між двоюрідними сибсами відносно низька і становить від 0,05% до 0,4%. (Sackson S.C., 2015, Alvarez G., 2014).

Висока частота споріднених шлюбів, навіть для сімей з рецесивною патологією, пов'язана з історичними та культурними традиціями населення країни, що потребує подальших досліджень.

V. Висновки.

Отримані дані про поширеність та захворюваність населення на гемофілію, важливі для ведення реєстру Орфанних захворювань у Україні та в Республіці Узбекистан.

1. Поширеність гемофілії в Україні складає середньому 1: 4566 осіб, 1: 3188 – серед дорослих та 1:1377 серед дітей, що співставно з даними по інших Європейських країнах.
2. В Республіці Узбекистан захворюваність на гемофілію серед новороджених хлопчиків складає в середньому 1,098. Динаміка показника за 20 років залишається незмінною.
3. В Республіці Узбекистан за 10 років 50-69,2% хворих на гемофілію хлопчиків народилось у родинних шлюбах, що аргументує необхідність скрінінгу на гемофілію новороджених дівчат у першу чергу з груп ризику.

VI. Практичні рекомендації

- Медико-статистичне спостереження гемофілії у дітей і підлітків дозволить визначити обсяг спеціалізованої допомоги на підставі уточнення частотних характеристик гемофілії і визначення витрат на лікування хворих.
- Жінкам з групи ризику та носіям потрібна чітка і точна інформація про:
 - можливості виникнення гемофілії у дитині. У носіїв ймовірність передачі дефектного алеля своїм дітям становить 50%;
 - наслідки успадкування гемофілії для дітей жіночої і чоловічої статі;
 - доступність варіантів лікування і догляду за хворими на місцевому рівні та їхня вартість;
 - підходи до спостереження вагітності, пологів для зниження ризив для матері і дитини;
 - доступні варіанти зачаття з попередженням появи хворої дитини і пренатальної діагностики.

VII. Література

1. R. Brown, H. Lee, A. Eskin, G. Kichaev, K. E Lohmueller, B. Reversade, S. F Nelson, and B. Pasaniuc. Leveraging ancestry to improve causal variant identification in exome sequencing for monogenic disorders. *Eur J Hum Genet.* 2016 Jan; 24(1): 113–119.
2. Fedota A.M. Genodermatosis in the study of the problems of human genetic safety. The dissertation thesis for the scientific degree of the doctor of biological sciences, speciality 03.00.15 – genetics. Kyiv, 2012. 40 p. [Ukrainian].
3. В. С. Баранова, Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины [Текст] / Под ред. В. С. Баранова. — СПб. : Н-Л, 2009. — 528 с.

4. J. E. Pattison (2007), Estimating Inbreeding in Large Semi-isolated Populations: Effects of Varying Generation Length and of Migration, *American Journal of Human Biology* 19(4): 495—510;
5. Ю. П. Алтухов Динамика популяционных генофондов при антропогенных воздействиях [Текст] / Ю. П. Алтухов [и др.]; под ред. Ю. П. Алтухова. — М. : Наука, 2004. — 619 с.
6. Cavalli-Sforza, L. L. The application of molecular genetic approaches to the study of human evolution [Text] / L. L. Cavalli-Sforza, M. W. Feldman // *Nature Genet.* — 2003. — Vol. 33, Suppl. — P. 266–275.
7. Румянцев А, Румянцев С, Чернов В., Гемофилия в практике врачей различных специальностей, ГЭОТАР-Медиа, 2013 г.
8. Блажиевич И., Клинические особенности, коморбидность и эффективность терапии гемофилии, Новосибирск – 2009.
9. Новиков П., Правовые аспекты редких (орфаннических) заболеваний в России и в мире, «МЕДИЦИНА» № 4, 2013.
10. Лобанова Е. Медико-статистические характеристики гемофилии у детей и экономическое обоснование специализированной помощи, Москва – 2002.
11. Микитенко Д.О., Генетический груз, врожденная и наследственная патология, медико-генетический мониторинг, Киев-2013.
12. Бобоев К.Т. Популяционные и молекулярногенетические аспекты гемофилии «А» и «В» в Узбекистане, К.Т. БОБОЕВ, 2008, Цитология и генетика. 2008. № 2.
13. Гинтер, Е. К. Медицинская генетика [Текст] / Е. К. Гинтер. — М. : Медицина, 2003. — 448 с.
14. Н. М. Халатянц, Академический инбридинг и мобильность в высшем образовании: Глобальные перспективы, М.: Издательский дом НИУ ВШЭ, 2016. 33 стр.
15. www.orpha.net
16. Акуленко Л.В., Угаров И.В., Медицинская генетика, Москва – 2015.

17. Pruthi R.K. Hemophilia: a practical approach to genetic testing // Mayo Clin. Proc. – 2005. – 80 (11). – P. 1485–1499.
18. Гречанина Е.Я., Олейник Д.В. Обзор мутаций в гене PAI. Клінічна генетика і перинатальна діагностика, 2018. - № 1(4). – с.42-47.
19. Ru-royalty.livejournal.com
20. И.Р. Гартовская, Гемофилия. Актуальные вопросы диагностики и лечения, Міждисциплінарніпроблеми, № 22 (347), 4 стр. Листопад 2014 р.
21. Chao, H., Mansfield, S. G., Bartel, R. C., Hirianna, S., Mitchell, L. G., Garcia-Blanco, M. A., Walsh, C. E. Phenotype correction of hemophilia A mice by spliceosome-mediated RNA trans-splicing. Nature Med. 9: 1015-1019, 2003.
22. Summers, R. J., Meeks, S. L., Healey, J. F., Brown, H. C., Parker, E. T., Kempton, C. L., Doering, C. B., Lollar, P. Factor VIII A3 domain substitution N1922S results in hemophilia A due to domain-specific misfolding and hyposecretion of functional protein. Blood 117: 3190-3198, 2011.
23. Kay, M. A., Manno, C. S., Ragni, M. V., Larson, P. J., Couto, L. B., McClelland, A., Glader, B., Chew, A. J., Tai, S. J., Herzog, R. W., Arruda, V., Johnson, F., Scallan, C., Skarsgard, E., Flake, A. W., High, K. A. Evidence for gene transfer and expression of factor IX in haemophilia B patients treated with an AAV vector. Nature Genet. 24: 257-261, 2000.
24. George, L. A., Sullivan, S. K., Giermasz, A., Rasko, J. E. J., Samelson-Jones, B. J., Ducore, J., Cuker, A., Sullivan, L. M., Majumdar, S., Teitel, J., McGuinn, C. E., Ragni, M. V., and 16 others. Hemophilia B gene therapy with a high-specific-activity factor IX variant. New Eng. J. Med. 377: 2215-2227, 2017.
25. Dai, L., Mitchell, M., Carson, P., Creagh, D., Cutler, J., Savidge, G., Alhaq, A. Severe factor XI deficiency caused by compound heterozygosity. (Letter) Brit. J. Haemat. 125: 817-818, 2004.

26. Dunn NF, Miller R, Griffioen A, Lee CA. Carrier testing in haemophilia A and B: adult carriers' and their partners' experiences and their views on the testing of young females. *Haemophilia* 2008;14(3):584-92.
27. Mortarino M, Garagiola I, Lotta LA, Siboni SM, Semprini AE, Peyvandi F. Non-invasive tool for foetal sex determination in early gestational age. *Haemophilia* 2011 Nov;17(6):952-6.
28. Rijnders RJ, van der Luijt RB, Peters ED, Goeree JK, Van Der Schoot CE, Ploos Van Amstel JK, Christiaens GC. Earliest gestational age for fetal sexing in cell-free maternal plasma. *Prenat Diagn* 2003;23(13):1042-4.
29. Chi C, Hyett JA, Finning KM, Lee CA, Kadir RA. Non-invasive first trimester determination of fetal gender: a new approach of prenatal diagnosis of haemophilia. *BJOG* 2006;113(2):239-42.
30. Evans MI, Andriole S. Chorionic villus sampling and amniocentesis in 2008. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;20(2):164-8.
31. Jauniaux E, Pahal GS, Rodeck CH. What invasive procedure to use in early pregnancy? *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000;14(4):651-62
32. Tabor A, Alfirevic Z. Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques. *Fetal Diagn Ther* 2010;27(1):1-7.
33. Wapner RJ. Invasive prenatal diagnostic techniques. *Semin Perinatol* 2005;29(6):401-4.
34. Lavery S. Preimplantation genetic diagnosis of haemophilia. *Br J Haematol* 2009;144:303-307.
35. Iorio A, Fabbriciani G, Marcucci M, Brozzetti M, Filipponi P. Bone mineral density in haemophilia patients: A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2010 Mar;103(3):596-603.
36. Wallny TA, Scholz DT, Oldenburg J, et al. Osteoporosis in haemophilia - an underestimated comorbidity? *Haemophilia* 2007;13(1):79-84.

37. Carpenter SL, Chrisco M, Johnson E. The effect of overweight and obesity on joint damage in patients with moderate to severe hemophilia. *Blood* 2006;108:ASH Annual Meeting Abstracts 4064.
38. Biere-Rafi S, Baarslag MA, Peters M, Kruip MJ, Kraaijenhagen RA, Den Heijer M, Büller HR, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk assessment in haemophilia patients. *Thromb Haemost* 2011 Feb 1;105(2):274-8.
39. Lim MY, Pruthi RK. Cardiovascular disease risk factors: prevalence and management in adult hemophilia patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2011 Jul;22(5):402-6.
40. Rosendaal FR, Briet E, Stibbe J, van Herpen G, Leuven JA, Hofman A, Vandenbroucke JP. Haemophilia protects against ischaemic heart disease: a study of risk factors. *Br J Haematol* 1990;75(4):525-30.
41. Kulkarni R, Soucie JM, Evatt BL; Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Prevalence and risk factors for heart disease among males with hemophilia. *Am J Hematol* 2005;79(1):36-42.
42. Ragni MV, Moore CG. Atherosclerotic heart disease: prevalence and risk factors in hospitalized men with haemophilia A. *Haemophilia* 2011 Nov;17(6):867-71.
43. Street A, Hill K, Sussex B, Warner M, Scully MF. Haemophilia and ageing. *Haemophilia* 2006;12(Suppl 3): 8-12.
44. О.М.Федота, Генетико-епідеміологічне дослідження міського та сільського дитячого населення Харківської області в априкладі Зміївського району. *Український журнал медицини, біології і спорту*, 2018.
45. G. Alvarez, F. C. Ceballos, C. Quinteiro. *The Role of Inbreeding in the Extinction of a European Royal Dynasty* 2014.
46. A. R. Jensen, *Inbreeding and Human factors*, 2015.
47. www.wfh.org

48. Атраментова Л.О. Статистичні методи в біології: Підручник / Л.О. Атраментова, О.М. Утєвська. — Х.: ХНУ імені В.Н. Каразіна, 2007. — 288с.
49. М. М. Казимова, Э. А. Кадимова, А. Алиева, Распространённость гемофилии в Азербайджане. Казанский медицинский журнал, 2017г., том 98, №1, 122 стр.
50. Stonebraker J. S., Bolton-Maggs P. H. B., Soucie J. M., Walker I., Brooker M. A study of variation in the reported hemophilia A prevalence around the world. *Haemophilia*. 2010; 16 (1): 20–32. PMID: 19845775. doi: 10.1111/j.1365-2516.2009.02127.x.
51. United Nations. World Populations Prospects: The 2006 Revision and World Urbanization Prospects: The 2005 Revision. New York, NY:UN, 2006.
52. J. S. Stonebraker, P. H. B. Bolton-Maggs, J. M. Soucie, A study of variations in the reported hemophilia A prevalence around the world. Facts and figures. Dec.2010. №16, 20-32.
53. Андреева Т.А. Гемофилия /Гематология: Новейший справочник/ Под.общ.ред.К.М.Абдулкадырова.- М.: Изд-во Эксмо; СПб.: Изд-во Сова, 2004. – С. 373-389.
54. Dashkevich E., Alkhavik Yu., Rudz M., Valabueva V., Mikhailouskaya A. The analysis of prevalence of hemophilia in Belarus. *Meditinskie novosti*. 2014; 9: 29– 30. [Russian].
55. www.apteka.ua
56. www.kharkivoda.gov.ua
57. www.adm.dp.gov.ua
58. www.clutch.ua
59. Пацкун Е.Й., Частота и структура врожденной и наследственной патологии в закарпатьской популяции, Ужгород – 2010

60. Sackson S.C., Yang M., Minuk Z. et al. Prophylaxis in order Canadian adults with hemophilia A: lessons and more questions. BMC Hematology. 2015; 15: 4.
61. B. Zimmerman, L. A. Valentino, Hemophilia: In Review. Pediatrics in Review. 2013, Vol.34 No.7, p.p.289-295.
62. <http://moz.gov.ua>