

© Бессонова Л.А., Зинченко Р.А., 2009

Л.А. Бессонова, Р.А. Зинченко

СТРУКТУРА И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ СРЕДИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН*

ГУ Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

Представлены результаты изучения распространенности моногенной наследственной патологии (МНП) среди детского населения Республики Башкортостан. Суммарная численность обследованного населения 8 районов составила 250 110 человек, из которых доля детского населения – 25,96% (64 935 детей). Рассчитана распространенность среди детского населения всех типов менделирующей патологии – ауто-сомно-доминантной, ауто-сомно-рецессивной и X-сцепленной. Представлено разнообразие наследственных болезней, описан нозологический спектр.

Ключевые слова: генетико-эпидемиологические исследования, распространенность менделирующей наследственной патологии у детей в общей популяции, Республика Башкортостан.

Authors study prevalence of monogenous hereditary pathology (MHP) in children population of Bashkortostan Republic. Total number of studied population in 6 districts of Bashkortostan was 250 110 persons, including 64 935 children (25.96% of examined people). Authors calculated incidence of all the types of Mendelian pathology in children population, including autosomal dominant, autosomal recessive and X-linked pathology. Authors present all the diverse of hereditary disease and describe their nosological spectrum.

Key words: genetic epidemiological studies, incidence of Mendelian hereditary diseases in children and in total population, Bashkortostan Republic.

Наследственная и врожденная патология занимает существенную долю среди причин детской смертности и инвалидности. Около 30–35% коек в детских стационарах занимают дети с генетически детерминированной патологией, причем продолжительность пребывания в стационаре таких детей на 40% больше [1]. Подобная ситуация диктует необходимость квалифицированной дифференциальной диагностики наследственных болезней (НБ), учитывая высокую гетерогенность при схожести клинических проявлений большинства нозологических форм.

Особенностями клинической картины моногенных НБ (МНБ) являются не только многообразие клинических проявлений, но и варьирующий возраст начала заболевания. Для этой группы

болезней в целом возраст манифестации практически не лимитирован: от эмбрионального периода до пожилого возраста. Однако наибольший груз МНБ на себя принимает именно детское население (табл. 1) [2].

К периоду новорожденности (табл. 1) проявляется до 25% МНБ. К 3 годам диагностируется уже до 70% НБ, а к концу пубертатного периода практически 90% наследственной патологии имеют развернутую клиническую картину [2].

Проводимый в нашей стране централизованный мониторинг врожденных пороков развития (ВПР) и хромосомной патологии, а также программы массового неонатального скрининга новорожденных на 5 НБ (фенилкетонурию, врожденный гипотиреоз, муковисцидоз, галактоземию,

*Работа выполнена при частичном финансировании РФФИ (08-04-00534).

Контактная информация:

Бессонова Людмила Александровна – научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии, врач-генетик ГУ Медико-генетический научный центр РАМН

Адрес: 115478 г. Москва, ул. Москворечье, 1

Тел.: (495) 324-12-24, E-mail: Bessonova_LA@mail.ru

Статья поступила 1.12.09, принята к печати 2.06.10.

Таблица 1

**Клиническая манифестация МНБ
в разные периоды онтогенеза**

Периоды онтогенеза	Доля МНБ с клинической манифестаций, %
Период новорожденности	25
От 1 месяца до 3 лет	70
Конец пубертатного периода	90

адреногенитальный синдром) не могут в совокупности охарактеризовать многообразие наследственной патологии у детей и дать полноценную картину наследственной отягощенности среди них. Следствием этого является недооценка причин детской смертности и инвалидности.

На сегодняшний день известно около 6000 МНБ согласно международному каталогу В. МакКьюсика, в том числе НБ обмена – 2000 [3]. Этот список постоянно пополняется и требует расширения знаний о распространенности наследственной патологии особенно в педиатрической службе.

Ранее в лаборатории генетической эпидемиологии МГНЦ РАМН впервые в России были проведены попытки оценить груз НБ среди детей на примере Чувашской Республики [4]. В результате проведенной «пионерской» работы было показано, что суммарная распространенность НБ составляет не менее 1%, при этом не учитывались летальные заболевания в раннем детском возрасте и в периоде новорожденности, так как наше исследование представляет собой одноразовый срез популяций во времени. Описано разнообразие НБ. В приведенной работе сложно было говорить об особенностях спектра в конкретной популяции (учитывая, что данный анализ в РФ проведен впервые), можно было только представлять результаты.

В разных популяциях структура наследственной патологии имеет свои особенности, об этом говорят не только наши многочисленные исследования, но также и данные мировой литературы. Такие заболевания, как отосклероз, хореза Гентингтона, торсионная дистония, миотоническая дистрофия и др., в большинстве случаев манифестируют в более зрелом возрасте, однако нами описаны семьи с более ранним дебютом, что в некоторых случаях связано с накоплением отдельных заболеваний в конкретных популяциях.

Данная публикация посвящена анализу нозологического спектра МНБ среди детского населения 8 районов Республики Башкортостан (РБ).

Материалы и методы исследования

За период 2005–2008 гг. проведено генетико-эпидемиологическое исследование в 8 районах РБ (Архангельском, Бурзянском, Баймакском, Абзелиловском, Салаватском, Аскинском, Балтачевском и Кугарчинском).

Обследованию подлежало totally все население изученных 8 районов, независимо от возрастной категории, и проводилось в соответствии с оригинальным протоколом генетико-эпидемиологических исследований, разработанным в лаборатории генетической эпидемиологии МГНЦ РАМН более 30 лет назад и предусматривающим выявление более 2500 МНБ из 5000–6000 известных на настоящий момент [5].

При сборе медико-генетического материала основным источником регистрации являлась специальная анкета, представляющая собой перечень симптомов МНБ, которую заполняли все врачи и фельдшера исследованных районов. Использовали и дополнительные источники информации, позволяющие значительно увеличить значения вероятности регистрации: документы МСЭК, СОБЕС, информация о больных из интернатов для глухих и слабослышащих, слепых и слабобудящих и др. Диагностика МНБ осуществлялась группой высококвалифицированных специалистов из г. Москвы в полевых условиях (генетиком-синдромологом, педиатром, неврологом, офтальмологом). Также привлекались врачи других профилей, специализирующиеся на наследственной патологии из г. Москвы (отоларинголог, дерматолог, ортопед). Классификация НБ осуществлялась согласно международному каталогу В. МакКьюсика [3]. Согласно этой классификации, каждому заболеванию присваивали 6-значный номер в соответствии с каталогом (ОМIM). При обследовании семей использовали основные методы, применяемые при медико-генетическом консультировании: клинико-генеалогический, популяционно-статистический, цитогенетический, биохимический, молекулярно-генетический. Генетически гетерогенные заболевания со сходной клинической картиной (нейросенсорная тугоухость, синдром Элерса–Данлоса, несовершенный остеогенез и др.) объединены по типу наследования, так как клинически без молекулярно-генетического исследования разграничить эти состояния согласно каталогу В. МакКьюсика не представляется возможным.

Выделена отдельная группа недифференцированных олигофрений. У всех детей с олигофренией исключена перинатальная, хромосомная и синдромальная наследственная патология. В анализ включены только семейные случаи олигофрении с количеством больных детей в ядерной семье не менее 2. Все случаи недифференцированной олигофрении разделены по типам наследования. При необходимости использовали дополнительные методы исследования: молекулярные, биохимические, рентгенологические, электромиографические и др. ДНК-диагностика выполнена в лабораториях: молекулярной генетики ИБГ Уфимского научного центра РАН (руководитель отдела проф. Э.К. Хуснутдинова), лаборатории ДНК-диагностики МГНЦ РАМН (руководитель проф. А.В. Поляков), лаборатории генетической эпидемиологии МГНЦ РАМН (руководитель проф. Р.А. Зинченко). Цитогенетические исследования проведены в медико-генетической консультации г. Уфы РБ.

Суммарная численность обследованного населения 8 районов РБ составила 250 110 человек, из которых

64 935 дети до 18 лет включительно (29,97% от всего населения). С учетом гетерогенности многих МНБ, весь материал подвергали сегрегационному анализу, цель которого заключается в проверке правильности отнесения семей с той или иной НБ к определенному типу наследования – аутосомно-доминантному (АД) или аутосомно-рецессивному (АР), и в определении доли (и числа) спорадических (ненаследственных) случаев. Учитывая множественную регистрацию, применяли пробандовый метод Вайнберга, который был проведен отдельно для группы семей с предположительно доминантным и рецессивным наследованием [6]. Вероятность регистрации (π) составила 0,85 для рецессивных семей и 0,83 – для доминантных. Оценка сегрегационной частоты (p) с учетом вероятности регистрации для группы семей с предположительно рецессивной патологией оказалась равной $0,24 \pm 0,05$ (доля спорадических случаев $x = 0,13 \pm 0,09$), что формально не отличается от ожидаемой – 0,25. Для семей с предположительно доминантной патологией сегрегационная частота составила $0,42 \pm 0,09$. Затем составляли спектр и рассчитывали распространенность НБ.

Результаты и их обсуждение

Для оценки структуры и распространенности наследственной патологии среди детского населения нами были выделены пациенты детского возраста (от нескольких месяцев до 18 лет включительно) из общего числа больных. Всего были выявлены 444 больных детского возраста из 379 семей с различными клиническими формами МНБ: 251 больной из 212 семей с АД-типом наследования, 163 ребенка из 141 семьи с АР-типом наследования и 30 больных детей из 26 семей с X-сцепленными заболеваниями.

Нозологический спектр МНБ, выявленных среди всех больных 8 обследованных районов, составил 202 нозологии, из которых: с АД-типом наследования 117 заболеваний, с АР – 65 и 20 – с X-сцепленным типом наследования.

Среди детского населения спектр НБ составил 133 нозологии, из них 79 АД-заболеваний, 43 АР-заболевания, 11 X-сцепленных заболеваний. Спектр АД-наследственных заболеваний представлен в табл. 2, заболевания расположены в зависимости от частоты встречаемости среди детского населения исследованных районов.

Наиболее частыми АД-заболеваниями (с распространенностью 1:10 000 и чаще) среди детского населения оказались следующие 7 нозологии (8,86% от всех заболеваний с АД-типом наследования): синдром Элерса–Данлоса, ладонно-подошвенный гиперкератоз (ЛППГ), врожденный птоз, олигофрения, простой ихтиоз, постаксиальная полидактилия, синдром Марфана. Одним из частых заболеваний среди обследованной детской популяции является синдром Элерса–Данлоса, выявленный у 35 детей из 26 семей. Вторым по частоте встречаемости оказался ЛППГ – у 17 детей

из 15 семей. Дебют заболевания ЛППГ среди больных детей составил от первых месяцев жизни до 17 лет.

69,6% АД-патологии представлено редкими, зачастую единичными, тяжелыми наследственными синдромами (табл. 2). Продолжительность жизни таких пациентов снижена, они значительно реже встречаются среди взрослого населения и, как следствие этого – отсутствие потомков унаследовавших это состояние. К таким заболеваниям можно отнести буллезный эпидермолиз, синдром Корнелии де Ланге, синдром Рубинштейна–Тейби, синдром Сотоса и др.

Распространенность НБ в общем плане определяется факторами популяционной динамики. В большинстве случаев действуют сразу несколько факторов популяционной динамики, однако для каждой популяции их относительный вклад варьирует. На большие популяции огромное воздействие оказывает естественный отбор, в малых же популяциях велика вероятность случайного изменения частоты генов, поскольку они имеют малый генофонд (в частности сельская популяция). Довольно характерными процессами для малых популяций являются близкие по популяционно-генетическому характеру эффекты «дрейфа генов» и «эффект основателя». Случайное изменение частоты какого-то аллеля в ряду поколений в результате случайных причин обуславливает эффект «дрейфа генов». Это значит, что случайное повышение патологического гена у потомства приведет к значительным изменениям в генофонде. Вследствие «дрейфа генов» патологические гены могут долго сохраняться в небольшой популяции, особенно в изоляте [2]. Т. е. низкая интенсивность миграционных процессов ограниченного числа жителей и низкий уровень обмена генами приводят к накоплению и распространению мутаций в популяции [5]. «Эффект основателя» представляет собой накопление какого-либо заболевания (чаще АД), унаследованного от одного индивида, и получившее широкое распространение [2].

В Абзелиловском и Баймакском районах обнаружено выраженное накопление миотонической дистрофии (МД). Это заболевание встречается в большинстве популяций, однако имеет значительные различия распространенности в разных регионах. В среднем частота заболевания составляет 1:8000 человек [7]. Суммарная распространенность МД в Абзелиловском и Баймакском районах РБ составила 1:2261 на всю численность населения (106 253 человек) в 2 районах, что существенно превышает обобщенные данные. Оба района соседствуют друг с другом и представляют юго-восточную этнографическую группу башкир. Объяснением этого явления может быть локальное накопление заболевания в регионе в результате такого популяционного процесса как «эффект основателя».

Таблица 2

Нозологический спектр АД-патологии, выявленной среди детского населения 8 районов РБ

ОМIM	Диагноз	Абс. число	Распространенность
***	Синдром Элерса–Данлоса	35	1:1855
144200	Ладонно-подошвенный гиперкератоз	17	1:3819
178300	Врожденный птоз	16	1:4058
***	Недифференцированная олигофрения	13	1:4995
146700	Ихтиоз простой	13	1:4995
174200	Полидактилия постаксиальная	10	1:6493
154700	Синдром Марфана	7	1:9276
191100	Туберозный склероз	6	1:10 822
***	Несовершенный остеогенез	6	1:10 822
162200	Нейрофиброматоз	5	1:12 987
***	Атрофия зрительных нервов, миопия OU	5	1:12 987
120200	Колобома радужки	5	1:12 987
136760	Фронтоназальная дисплазия	5	1:12 987
***	Врожденная катаракта	4	1:16 234
110100	Блефарофимоз с птозом	4	1:16 234
146000	Гипохондроплазия	4	1:16 234
181800	Идиопатический сколиоз	4	1:16 234
173800	Синдром Поланда	4	1:16 234
***	Тапето-ретиальная абнотрофия, периферическая форма	3	1:21 645
112500	Брахидактилия тип А1	3	1:21 645
108145	Врожденный артрогрипоз	3	1:21 645
169300	Воронкообразная деформация грудной клетки	3	1:21 645
142900	Синдром Холт–Орама	3	1:21 645
193530	Синдром полидактилии, олигодонтии и дистрофии ногтей (Weyers acrofacial dysostosis)	3	1:21645
180200	Ретинобластома	2	1:32 467
131760	Буллезный эпидермолиз герпетиформный Доулинг–Меара	2	1:32 467
185900	Синдактилия тип I	2	1:32 467
113100	Брахидактилия тип С	2	1:32 467
133700	Экзостозная хондродисплазия	2	1:32 467
184400	Деформация Шпренгеля	2	1:32 467
184250	Спондилоэпиметафизарная дисплазия	2	1:32 467
122470	Синдром Корнелии де Ланге	2	1:32 467
163950	Синдром Нунан	2	1:32 467
180860	Синдром Рассела–Сильвера	2	1:32 467
180500	Синдром Ригера	2	1:32 467
180849	Синдром Рубинштейна–Тейби	2	1:32 467
101400	Синдром Сетре–Чотзена	2	1:32 467
154500	Синдром Тричера Коллинза–Франческетти	2	1:32 467
185300	Синдром Штурге–Вебера	2	1:32 467
178500	Синдром Хаммана–Рича	2	1:32 467
110050	Синдром блефароназофациальный	2	1:32 467
190350	Трихо-рино-фалангеальный синдром тип I	2	1:32 467
***	Синдром олигофрении с постаксиальной полидактилией	2	1:32 467
124490	Синдром кондуктивной тугоухости вследствие аномалии стремечка, в сочетании с аномалией ушной раковины и параличом лицевого нерва	2	1:32 467
143500	Синдром Жильбера	2	1:32 467
181350	Мышечная дистрофия Эмери–Дрейфуса	1	1:64 935
158900	Лице-лопаточно-плечевая мышечная дистрофия Ландузи–Дежерина	1	1:64 935
182600	Спастическая параплегия Штрюмпеля	1	1:64 935
160900	Миотоническая дистрофия	1	1:64 935
***	Тапето-ретиальная абнотрофия, смешанная форма	1	1:64 935
136550	Витреоретиальная дегенерация	1	1:64 935
165550	Гипоплазия и частичная атрофия зрительных нервов	1	1:64 935

Продолжение таблицы 2

ОМIM	Диагноз	Абс. число	Распространенность
***	Передняя полярная катаракта	1	1:64 935
610202	Врожденная заднекапсулярная катаракта	1	1:64 935
610092	Колобома радужки с катарактой и микрокорнея	1	1:64 935
605738	Колобома радужки с микрофтальмом и микрокорнея	1	1:64 935
104110	Алопеция семейная фокальная	1	1:64 935
167100	Пахидермопериостоз	1	1:64 935
129500	Эктодермальная дисплазия гидротическая	1	1:64 935
155800	Нейрокожный меланоз	1	1:64 935
131800	Буллезный эпидермолиз, тип Вебера–Коккейна	1	1:64 935
100800	Ахондроплазия	1	1:64 935
183600	Эктродактилия	1	1:64 935
113000	Брахидактилия тип В	1	1:64 935
119600	Черепно-ключичный дизостоз	1	1:64 935
164210	Синдром Гольденхара	1	1:64 935
175700	Синдром цефалополидактилии Грейга	1	1:64 935
149000	Синдром Клиппеля–Треноне–Вебера	1	1:64 935
123500	Синдром Крузона	1	1:64 935
117550	Синдром Сотоса	1	1:64 935
107480	Синдром Таун–Брока	1	1:64 935
145420	Брахицефаллофронтальная дисплазия	1	1:64 935
164210	Окуло-аурикуло-вертебральный синдром	1	1:64 935
119530	Оро-фациальный синдром	1	1:64 935
166780	Ото-фацио-цервикальный синдром	1	1:64 935
156620	Синдром микроцефалии с олигофренией и тугоухостью	1	1:64 935
127100	Карликовость тип Леви	1	1:64 935
176000	Порфирия	1	1:64 935
164100	Врожденный нистагм	1	1:64 935

Здесь и в табл. 3 и 4: ***заболевание из гетерогенной группы (номер по международному каталогу ОМIM не идентифицирован).

Клиническая картина МД складывается из миотонического, миопатического синдромов и внесмышечных расстройств в виде нарушений деятельности сердечно-сосудистой системы, а также нейроэндокринных, висцеральных, костно-суставных и глазных расстройств. Около 30% пациентов с МД имеют различные психоневрологические отклонения, чаще проявляющиеся низким IQ, снижением познавательных способностей [8]. Более чем у 70% больных выявляются нарушения сердечной функции и ранняя катаракта (85%) [7].

В основе заболевания лежит экспансия (увеличение числа) нестабильных тринуклеотидных повторов цитозин–тимин–гуанин (СТГ) в гене миотонинпротеинкиназы (DMPK), локализованном в хромосоме 19q13.3. В норме число СТГ-повторов варьирует от 5 до 37, у больных МД число повторов от 50 до 4000. Обнаружена тесная корреляция между числом СТГ-повторов и тяжестью течения заболевания. Чем больше СТГ-повторов, тем тяжелее и раньше начинается заболевание. Тяжесть клинических проявлений может очень сильно отличаться в пределах даже одной семьи. У пациентов, рожденных больными матерями, наблюдается более тяжелая форма болезни, чем у пациен-

тов, рожденных от больных отцов. Врожденная тяжелая форма МД наблюдается только у детей, рожденных от больных матерей. Этот феномен антиципации (утяжеление клиники заболевания в поколениях) объясняется геномным импринтингом: экспансия (увеличение СТГ-повторов) триплетов происходит в мейозе только у женщин [2]. Для этого заболевания более характерен взрослый возраст манифестации. При ДНК-исследовании пациентов с МД в 8 исследованных районах РБ число СТГ-повторов превышало 1300–1800 триплетов, что в случае передачи заболевания по материнской линии приводило к ранней манифестации заболевания в детском возрасте в виде олигофрении и катаракты. Некоторые пациенты не состояли на учете у невролога по поводу МД, так как являлись инвалидами детства по олигофрении. 10 больных МД (выявленных при работе в Абзелиловском и Баймакском районах) с началом заболевания в детском возрасте не включены в данное исследование, так как на момент обследования возраст пациентов был старше 18 лет.

Мы приводим как яркий клинический пример семью Ф., наглядно демонстрирующую феномены антиципации и геномного импринтинга (рис. 1).

У пробанда, осмотренного нами в возрасте 18 лет,

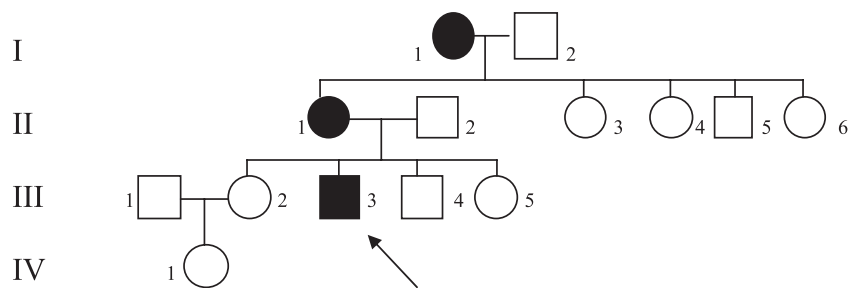


Рис. 1. Родословная семьи Ф. с МД.

III₃ – пробанд, дебют заболевания в 12 лет; II₁ – мать пробанда, дебют в 36 лет, I₁ – бабушка пробанда, дебют в 48 лет.

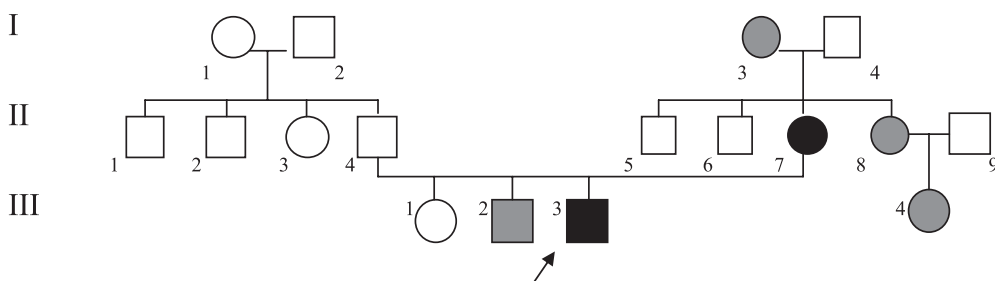


Рис. 2. Семья А. с синдромом Элерса–Данлоса и ЛППГ.

III₃ – пробанд 8 лет с синдромом Элерса–Данлоса, III₂ – брат пробанда с ЛППГ, II₇ – мать пробанда с синдромом Элерса–Данлоса и ЛППГ, II₈ – тетя пробанда с ЛППГ, III₄ – двоюродная сестра с ЛППГ, I₃ – бабушка пробанда с ЛППГ.

диагностирована МД. С раннего возраста у мальчика наблюдалась задержка умственного развития (инвалид детства по олигофрении), в возрасте 12–13 лет появились мышечная слабость, миотоническая задержка в кистях. При осмотре гипомимия лица, птоз век, слабость круговых мышц глаз и рта (рот открыт), атрофия мышц жевательной мускулатуры, выраженная миотоническая задержка в кистях рук, карпальные, коленные и ахилловы рефлексы снижены, затруднена ходьба на пятках, задержка умственного развития. У матери пробанда, 44 лет, повышенная мышечная утомляемость появилась в 36 лет, атрофии дистальных мышц конечностей и мимической мускулатуры, гипомимия, птоз век, гнусавая речь, заметного снижения интеллекта нет. У бабушки пробанда, 67 лет, признаки заболевания появились в 48 лет в виде прогрессирующей мышечной слабости, при осмотре гипотрофия дистальных мышц конечностей, дистальный тетрапарез, арефлексия, интеллект нормальный. При офтальмологическом осмотре характерная для МД катаракта выявлена только у бабушки пробанда. При молекулярно-генетическом обследовании семьи обнаружено увеличение числа CTG-повторов более 50 у пробанда, его матери

и бабушки. У родных сестер и брата больного число CTG-повторов в пределах нормы и не превышает 13.

Одним из интересных примеров локального накопления заболеваний в популяции и одновременной реализации эффектов «дрейфа генов» и «эффекта основателя» является следующий клинический пример. Семья А. одновременно с двумя, независимо наследуемыми, частыми для РБ, АД-наследственными заболеваниями – синдромом Элерса–Данлоса и ЛППГ (рис. 2).

В семье А. у больного мальчика 8 лет наблюдались признаки синдрома Элерса–Данлоса: тонкая гиперэластичная кожа, на местах ссадин и царапин остаточные пигментации и тонкие рубцы по типу «папиросной бумаги», гипермобильность суставов, плоскостопие, врожденный порок сердца – двустворчатый аортальный клапан с регургитацией I степени, пролапс митрального клапана с регургитацией II степени, при осмотре офтальмологом выявлена сублюксация хрусталиков кпереди I степени обоих глаз. Отсутствие таких важных диагностических признаков, как долихостеномелия, арахнодактилия, деформация грудной клетки, расширение корня аорты, позволило

Таблица 3

Нозологический спектр АР-патологии, выявленной среди детского населения 8 районов РБ

ОМIM	Диагноз	Абс. число	Распространенность
***	Нейросенсорная тугоухость	43	1:1510
***	Недифференцированная олигофрения	26	1:2497
251200	Микроцефалия первичная	12	1:5411
262400	Гипофизарный нанизм	10	1:6493
***	Врожденная катаракта	7	1:9276
217100	Синдром амниотических перетяжек	7	1:9276
***	Синдром Элерса–Данлоса	7	1:9276
261600	Фенилкетонурия	4	1:16 234
253550	Спинальная мышечная атрофия тип II	3	1:21 645
242300	Ламеллярный ихтиоз	3	1:21 645
203200	Альбинизм частичный глазо-кожный	3	1:21 645
251800	Синдром микротии с атрезией наружных слуховых проходов и кондуктивной тугоухостью	3	1:21 645
219700	Муковисцидоз	3	1:21 645
274900	Врожденный гипотиреоз	3	1:21 645
212550	Микрофтальм с катарактой	2	1:32 467
251600	Микрофтальм	2	1:32 467
271600	Спондило-эпифизарная дисплазия	2	1:32 467
214300	Синдром Клиппеля–Фейля	2	1:32 467
268310	Синдром Робинова	2	1:32 467
***	Синдром Ушера	2	1:32 467
210720	Синдром микроцефалии, остеодисплазии, гипофизарного нанизма	2	1:32 467
600995	Наследственный нефрит	2	1:32 467
***	Лейкодистрофия	1	1:64 935
***	Прогрессирующая мышечная дистрофия поясно-конечностная	1	1:64 935
***	Центральная дегенерация сетчатки Штаргарта	1	1:64 935
***	Врожденная глаукома	1	1:64 935
226600	Буллезный эпидермолиз, тип Галлопе–Симпсона	1	1:64 935
259200	Болезнь Блаунта	1	1:64 935
***	Хондродистрофия	1	1:64 935
263450	Постаксиальная полидактилия	1	1:64 935
***	Несовершенный остеогенез	1	1:64 935
277300	Спондило-костальный дизостоз	1	1:64 935
271510	Спондило-эпиметафизарная дисплазия	1	1:64 935
251190	Синдром микроцефалии, олигофрении, примордиального нанизма, тип Тариелло	1	1:64 935
216100	Расщелина губы/нёба с аномалиями больших пальцев и микроцефалией	1	1:64 935
244450	Окуло-перебродно-фациальный (Кауфман) синдром	1	1:64 935
223370	Синдром Дубовица	1	1:64 935
258200	Синдром Оливера	1	1:64 935
274600	Синдром Пендреда	1	1:64 935
***	Адреногенитальный синдром	1	1:64 935
232700	Гликогеноз	1	1:64 935
236200	Гомоцистинурия	1	1:64 935
***	Нейросенсорная тугоухость, прогрессирующая	1	1:64 935

исключить синдром Марфана [9]. У матери пробанда 45 лет при осмотре выявлены умеренные признаки синдрома Элерса–Данлоса: тонкая «бархатная» гиперрастяжимая кожа, гипермобильность суставов, аускультативные симптомы пролапса митрального клапана, варикозное расширение вен нижних конечностей. У матери также обнаружены признаки ЛППГ: гиперкера-

тоз кожи ладоней и подошв. У старшего брата пробанда, тети, двоюродной сестры и бабушки по материнской линии также обнаружены признаки гиперкератоза.

Синдром Элерса–Данлоса представляет собой группу системных заболеваний соединительной ткани [10]. Распространенность синдрома Элерса–Данлоса среди детей 8 исследованных районов РБ

Таблица 4

**Нозологический спектр X-сцепленной патологии, выявленной среди детского населения
8 районов РБ**

ОМIM	Диагноз	Абс. число	Распространенность
308100	Ихтиоз	6	1:10 822
***	Недифференцированная олигофрения	4	1:16 234
301050	Синдром Альпорта	3	1:21 645
***	Полидактилия, нефропатия	2	1:32 467
305400	Синдром Аарскога	2	1:32 467
306700	Гемофилия тип А	2	1:32 467
310200	Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна	1	1:64 935
314320	Синдром тригоцефалии, умственной отсталости и нанизма (синдром Сей-Мейер)	1	1:64 935
309500	Синдром микроцефалии с олигофренией и нанизмом (синдром Renpenning)	1	1:64 935
307800	Гипофосфатемия	1	1:64 935
306900	Гемофилия В	1	1:64 935

составила 1:1855 (среди всего населения 1:4169). Такая распространенность синдрома среди детского населения должна ориентировать органы местного здравоохранения в отношении своевременной диагностики, лечения и профилактики осложненных заболеваний.

ЛПГ (тилоз) проявляется диффузным гиперкератозом ладоней и подошв. Другие участки тела остаются, как правило, интактными. Заболевание проявляется обычно на первом году жизни в виде легкого утолщения кожи ладоней и подошв [11]. Усиленное ороговение кожи нередко сопровождается образованием глубоких и болезненных трещин на коже. Причиной заболевания являются мутации в генах кератина. На сегодняшний день известно более 50 белков кератина. Кератин 9-го типа экспрессируется только в эпидермисе кожи ладоней и подошв [12]. Распространенность ЛПГ в РБ среди детей составила 1:3819, среди всего населения – 1:3426.

В табл. 3 представлен спектр АР-нозологий, выявленных среди детей.

Наиболее частыми оказались 7 нозологий (16,28% от всех АР-нозологий): несиндромальная нейросенсорная тугоухость (1:1510), несиндромальная олигофрения (1:2497), микроцефалия первичная (1:5411), гипофизарный нанизм (1:6493), врожденная катаракта (1:9276), синдром амниотических перетяжек (1:9276), рецессивный тип синдрома Элерса-Данлоса (1:9276).

Спектр и распространенность X-сцепленных наследственных заболеваний представлены в табл. 4.

Несмотря на узость спектра X-сцепленной патологии, практически все частые заболевания, характерные для других популяций России и Европы, присутствуют.

Среди X-сцепленных заболеваний наиболее частым оказался ихтиоз (1:10 822). Заболевание

проявляется шелушением кожи конечностей с захватом волосистой части головы, шеи и туловища. Чешуйки нередко бывают коричневатого цвета, довольно часто наблюдаются крипторхизм и помутнение роговицы. Ген STS, локализованный в области Хр22.32, кодирует стероидную сульфатазу, недостаточность которой приводит к развитию ихтиоза. До 90% пациентов имеют делеции в этом гене [3]. Для этого заболевания возможна пренатальная диагностика. Распространенность в различных популяциях этого заболевания в среднем составляет 1:6000 мальчиков [3]. Распространенность X-сцепленного ихтиоза в рассматриваемой выборке среди мальчиков составила 1:10 822.

Вторым по распространенности X-сцепленным заболеванием является X-сцепленная олигофрения (1:16 234), выявленная по особенностям клинической картины и характерному типу наследования умственной отсталости в семьях. Под X-сцепленной олигофренией подразумевается генетически гетерогенная группа X-сцепленной неспецифической умственной отсталости, генетика которой интенсивно изучается.

Заключение

Оценен нозологический спектр НБ среди детей, насчитывающий 133 нозологических форм: 79 АД, 43 АР и 11 X-сцепленные. Выявлена распространенность НБ в РБ, и определены очаги накопления некоторых заболеваний. Впервые дана оценка распространенности моногенной наследственной патологии среди детского населения. Говорить о региональных особенностях в настоящий момент сложно, учитывая, что работы подобного рода проведены нами пока только в Чувашской Республике. Только накопление данных позволит судить о региональных особенностях. Ведущим фактором попу-

ляционной динамики в башкирской популяции является «дрейф генов», который в совокупности с незначительным влиянием естественного отбора определяет величину и структуру груза МНБ. Средняя отягощенность всей менделирующей патологией на всю обследованную выборку детей составила $6,84 \pm 0,32$ на 1000 детского населения, т.е. каждый 146-й ребенок имеет определенное наследственное заболевание. Определен круг частых НБ у детей в данном регионе, на что следует ориентировать врачей узких специальностей (неврологов, ортопедов, дерматологов, офтальмологов, эндокринологов, педиатров и генетиков) при дифференциальной диагностике. Спектр наиболее

распространенных НБ у детей оказался сходным со спектром заболеваний всего населения обследованных районов и ранее обследованных популяций. Распространенность АД тяжелых наследственных синдромов значительно шире у детей, чем у взрослого населения, что объясняется низкой приспособленностью и продолжительностью жизни большинства больных детей с НБ. С практической точки зрения, полученные данные о разнообразии МНБ необходимы практикующим врачам, для ориентирования организаторов здравоохранения, планирующих работу медико-генетической службы, а также для органов социальной защиты и других государственных институтов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Shawn E. McCandless, Jeanne W. Brunger, Suzan B. Cassidy.* The burden of genetic disease on inpatient care in a Children's hospital. *Am. J. Hum. Genet*, 2004; 74: 121–127.
2. *Бочков Н.П.* Клиническая генетика. М.: ГЕОТФРМЕД, 2001.
3. *McKusick VA.* Online Mendelian inheritance in man. Catalogs of Human Genes and Genetic Disorders. Baltimore; London: John Hopkins, Univ. press, 2009. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM>.
4. *Кириллов А.Г., Зинченко Р.А., Гинтер Е.К.* Распространенность наследственной патологии среди детского населения Республики Чувашия. *Мед. ген.* 2006; 5 (11) (53): 12–19.
5. *Наследственные болезни в популяциях человека.* Под ред. Е.К. Гинтера. М.: Медицина, 2002.
6. *Morton NE.* Genetic tests under uncomplete ascertainment. *Am. J. Hum. Genet.* 1959; 11: 1–16.
7. *Harold Chen et al.* Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling. New Jersey: Humana Press, 2006.
8. *Вельтищев Ю.Е., Темин П.А.* Наследственные болезни нервной системы. М.: Медицина, 1998: 283–290.
9. *Козлова С.И., Демикова Н.С.* Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. М.: Товарищество научных знаний КМК, 2007.
10. *Курникова М.А., Блинникова О.Е., Мutowin Г.Р. и др.* Гаплонедостаточность гена COL5A1 у пациентов с классическим типом синдрома Элерса–Данлоса. *Мед. ген.* 2006; 5 (47): 25–31.
11. *Адаскевич В.П., Козин В.М.* Кожные и венерические болезни. М.: Медицинская литература, 2006: 396–397.
12. *Irwin McLean WH et al.* Genetic disorders of palm skin and nail. *J. Anatomical Society of Great Britain and Ireland.* 2003; 202: 133–142.