

Р.А. Зинченко^{1,2}, С.С. Амелина³, Н.В. Ветрова⁴, М.А. Амелина⁵, Т.И. Пономарева⁵,
Р.А. Вальков⁶, Н.В. Петрова¹, Н.Е. Петрина¹, А.А. Степанова¹, А.В. Поляков¹,
Е.В. Дегтерева³, Н.Ю. Каширская¹

НОЗОЛОГИЧЕСКИЙ СПЕКТР ЧАСТОЙ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ СРЕДИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», г. Москва, ²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, г. Москва,

³ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону,

⁴Центр генетики и репродуктивной медицины «Генетико», ⁵Академия биологии и биотехнологии им. Д.И. Ивановского ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», г. Ростов-на-Дону,

⁶Негосударственное учреждение здравоохранения «Дорожная клиническая больница на станции Ростов — главный ОАО «РЖД», г. Ростов-на-Дону, РФ



Проведено комплексное медико- и популяционно-генетическое исследование моногенной наследственной патологии (МНП) в 12 районах Ростовской области (РО) в соответствии с протоколом генетико-эпидемиологических исследований, разработанным и применяемым более 30 лет в исследованиях по популяциям РФ. Численность обследованного населения составила 497 460 человек, из которых 101 845 детей. Публикация посвящена изучению разнообразия широкого круга МНП среди детского населения РО. Нозологический спектр МНП среди детей представлен 154 заболеваниями (713 пациентов): 88 с аутосомно-доминантным, 53 с аутосомно-рецессивным и 13 с X-сцепленным наследованием. Изучена структура нозологического спектра МНП, выделены 43 частых заболеваний, встречающихся у 74% выявленных больных детей. Показаны наличие региональных особенностей спектра и необходимость создания органами здравоохранения специфических профилактических программ для снижения инвалидизации, смертности и улучшения качества жизни пациентов.

Ключевые слова: генетическая эпидемиология, детское население, разнообразие моногенной наследственной патологии, распространенность, Ростовская область.

Цит.: Р.А. Зинченко, С.С. Амелина, Н.В. Ветрова, М.А. Амелина, Т.И. Пономарева, Р.А. Вальков, Н.В. Петрова, Н.Е. Петрина, А.А. Степанова, А.В. Поляков, Е.В. Дегтерева, Н.Ю. Каширская. Нозологический спектр частой наследственной патологии среди детского населения Ростовской области. Педиатрия. 2019; 98 (1): 236–241.

Р.А. Zinchenko^{1,2}, S.S. Amelina³, N.V. Vetrova⁴, M.A. Amelina⁵, T.I. Ponomareva⁵,
R.A. Valkov⁶, N.V. Petrova¹, N.E. Petrina¹, A.A. Stepanova¹, A.V. Polyakov¹,
E.V. Degtereva³, N.Yu. Kashirskaya¹

NOSOLOGICAL SPECTRUM OF FREQUENT HEREDITARY PATHOLOGY AMONG THE CHILDREN OF THE ROSTOV REGION

¹Research Centre of Medical Genetics, Moscow; ²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow;

³Rostov State Medical University, Rostov-on-Don; ⁴Center of Genetics and Reproductive Medicine «Genetiko»;

⁵Academy of Biology and Biotechnology named after D.I. Ivanovsky, Southern Federal University, Rostov-on-Don;

⁶Road Clinical Hospital at the railway station «Rostov-Glavnaya» of Russian Railways, Rostov-on-Don, Russia

Контактная информация:

Зинченко Рена Абульфазовна – д.м.н., проф., зам. директора по научно-клинической работе, зав. лаб. генетической эпидемиологии ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», проф. каф. молекулярной и клеточной генетики РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
Адрес: Россия, 115522, г. Москва, ул. Москворечье, 1
Тел.: (499) 324-07-02,
E-mail: renazinchenko@mail.ru
Статья поступила 10.05.18,
принята к печати 20.06.18.

Contact Information:

Zinchenko Rena Abulfazovna – MD., prof., deputy director on scientific and clinical work, head of genetic epidemiology laboratory, Research Centre of Medical Genetics; prof. of molecular and cellular genetics department, Pirogov Russian National Research Medical University
Address: Russia, 115522, Moscow, Moskvorechye str., 1
Tel.: (499) 324-07-02,
E-mail: renazinchenko@mail.ru
Received on May 10, 2018,
submitted for publication on Jun. 20, 2018.

A complex medical and population-genetic study of monogenic hereditary pathology (MHP) was performed in 12 districts of the Rostov Region (RR) in accordance with the protocol of genetic and epidemiological studies developed and used for more than 30 years in studies on Russian populations. The number of the surveyed population was 497 460 people, 101 845 of which were children. The article describes diversity of a wide range of MHP among the children of the RR. The nosological spectrum of MHP among children is presented by 154 diseases (713 patients): 88 with autosomal dominant, 53 with autosomal recessive, and 13 with X-linked inheritance. The structure of the nosological spectrum of MNP were studied, 43 common diseases, occurring in 74% of the identified sick children were identified. The study revealed regional spectrum features and the need for health authorities to create specific prevention programs to reduce disability, mortality and improve the quality of life of patients.

Keywords: genetic epidemiology, children's population, diversity of monogenic hereditary pathology, prevalence, Rostov Region.

Quote: R.A. Zinchenko, S.S. Amelina, N.V. Vetrova, M.A. Amelina, T.I. Ponomareva, R.A. Valkov, N.V. Petrova, N.E. Petrina, A.A. Stepanova1, A.V. Polyakov, E.V. Degtereva, N.Yu. Kashirskaya. Nosological spectrum of frequent hereditary pathology among the children of the Rostov Region. *Pediatrics*. 2019; 98 (1): 236–241.

Моногенная наследственная патология (МНП) представлена большим количеством клинических и генетических форм, встречается в практике врачей всех специальностей и характеризуется значительными региональными особенностями. По данным Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) [1], предполагается существование 6500–8000 нозологических форм, большая часть из которых (более 80%) относится к редким заболеваниям и встречается в популяциях человека с частотой реже, чем 1:100 000. На частую МНП приходится около 15–20% нозологических форм, однако число больных с этими заболеваниями в популяциях человека составляет более 60% [2–4]. Именно на частую МНП приходится основной генетический груз популяций.

Суммарный груз МНП, по данным исследователей разных стран, составляет 5–17/1000 населения [5], отягощенность детского населения более значительна (>2%), что связано с низкой приспособленностью и выживаемостью пациентов при некоторых нозологических формах [5]. Дебют МНП в большинстве случаев приходится на детский возраст, к концу пубертатного периода манифестируют до 90% заболеваний [6]. Не менее 35% детской смертности в развитых странах связано с врожденными и наследственными заболеваниями, для многих из которых характерно тяжелое инвалидизирующее течение [5, 6]. Наблюдается значительная дифференциация различных популяций в значениях груза и нозологическом спектре, что обусловлено особенностями формирования населения популяции, миграционными процессами и этническими различиями народов. Вариабельность разнообразия МНП по популяциям может проявляться как в качественных (различные нозологические формы, гетерогенность заболеваний), так и количественных характеристиках (дифференциация в частотах или распространенности заболеваний) [7, 8].

Современные знания о грузе, разнообразии, распространенности МНП в конкретных популяциях весьма немногочисленны, что касается не только РФ, но и стран мира. Большинство работ за рубежом выполнено на достаточно изолированных популяциях или в рамках отдельных этнических групп и представляет обобщенные данные, полученные разными коллективами [9–11]. В России систематический

учет, регистрация и анализ ведутся только для ограниченного числа наследственных заболеваний в рамках государственных программ по врожденным порокам развития, неонатальному скринингу, орфанным заболеваниям. Исследования груза и спектра МНП в РФ среди детского населения проводятся ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» [12, 13]. Эти исследования предполагают выявление максимально возможного числа нозологических форм МНП в популяции.

Очевидно, что настоящий момент характеризуется расширением знаний об этиологии и патогенезе, частоте и структуре МНП, что особенно важно для детского населения, так как раннее выявление и диспансерное наблюдение за детьми из группы риска способствуют снижению инвалидизации, смертности и улучшению качества жизни пациентов. Кроме того, точно установленные диагнозы МНП в семье позволяют планировать дальнейшее рождение здоровых детей с использованием современных методов пренатальной диагностики.

Настоящая публикация продолжает серию работ по медико-генетическому изучению детского населения России и посвящена анализу частой МНП среди детей 12 районов Ростовской области (РО) [12, 13]. В более ранних публикациях охарактеризованы разнообразие МНП всего населения РО, отягощенность МНП детей РО и показана взаимосвязь размеров груза с различными характеристиками генетической структуры изучаемого региона [14, 15]. Анализ частых наследственных болезней среди детей РО поможет разработать регион-ориентированную медико-генетическую помощь и профилактические программы.

Материалы и методы исследования

Материал для анализа разнообразия МНП в РО собран в процессе генетико-эпидемиологического исследования 12 районов в период с 2010 по 2018 гг. Суммарная численность обследованного населения области составила 497 460 человек, из которых 101 845 дети (полных 17 лет). Доля детей в обследованных районах в среднем составила 20,6% всего населения: Миллеровский (15 375 детей – 20,5% населения), Тарасовский (8061 – 21,2%), Целинский (7889 – 20,3%), Егорлыкский (8886 – 23,6%), Цимлянский

(6670 – 18,5%), Волгодонский (6515 – 21,2%), Дубовский (4891 – 21,1%), Зимовниковский (9012 – 23,7%), Родионово-Несветайский (4358 – 18,5%), Матвеево-Курганский (7926 – 17,4%), Мясниковский (7668 – 20,5%), Красносулинский (14594 – 18,6%). Национальный состав обследованных районов в основном представлен русскими (90,1%), украинцами (2,1%), армянами (2,9%) и турками (около 1%).

Сбор и обработка материала проведены в соответствии с протоколом генетико-эпидемиологических исследований, разработанным и применяемым более 30 лет сотрудниками лаборатории генетической эпидемиологии ФГБНУ «МГНЦ» [13, 16]. Протокол предусматривает комплексность и унифицированность исследования отдельных популяций по медицинской генетике. Обследование пациентов и постановка диагнозов наследственной патологии проведены в экспедициях высококвалифицированными врачами-специалистами различного профиля (неврологом, офтальмологом, генетиком, педиатром, ЛОР-врачом, ортопедом, дерматологом) из г. Ростов-на-Дону и специализированных клиник г. Москвы. При обследовании детей все родители пациентов подписали письменное информированное согласие на добровольное участие в исследовании, осмотр, забор и использование биологического материала (кровь), публикацию в печати. Настоящее генетико-эпидемиологическое исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ «МГНЦ» (протокол № 5 от 20.12.2010).

Клиническую верификацию диагнозов осуществляли на основании генеалогических данных, клинического осмотра с использованием лабораторных, параклинических (МРТ, КТ, ЭЭГ, РН, миография, биопсии и др.), биохимических, цитогенетических и молекулярных методов. Для дифференциальной диагностики использованы диагностические программы и каталоги [1, 17]. Хромосомная и мультифакториальная патология исключены из дальнейшего анализа.

Для подтверждения наследственного характера заболевания в семьях применен комплексный сегрегационный анализ, раздельно для группы семей с предположительно аутосомно-доминантным (АД) и аутосомно-рецессивным (АР) типами наследования, показавший соответствие полученных сегрегационных частот ожидаемым для каждого типа наследования. Для семей с АД-наследованием сегрегационная частота составила $p=0,48 \pm 0,05$ (при ожидаемой 0,5), для группы семей с АР-типом наследования показатель сегрегационной частоты составил $p=0,27 \pm 0,05$ (при ожидаемой 0,25). Данный анализ выделил группу моногенных заболеваний и позволил нам провести дальнейший анализ нозологического спектра [18].

В соответствии с основной целью публикации нозологический спектр частой МНП, выявленной среди детей, представлен в виде списка заболеваний в соответствии с основной классификацией по органному и системному типам заболевания: неврологические, офтальмологические, генодерматозы, скелетные, наследственные синдромы, прочая патология (эндокринные, наследственные болезни обмена веществ, сурдологические и др.). В случае генетически гетерогенных заболеваний, для которых предполагается несколько типов передачи наследования и

нет подтверждения при помощи ДНК-диагностики, указан номер фенотипической серии (PS) согласно OMIM [1].

Сравнительный анализ проведен с данными о разнообразии и распространенности (оценена на 100 000 детей) МНП по результатам генетико-эпидемиологических исследований детского населения ранее изученных популяций РФ (Республики Чувашия, Удмуртия, Башкирия, Татарстан) [12, 13], а также с регистром Орфанет, в котором представлены средние значения распространенности заболеваний по странам Европы [9]. При сравнении распространенности МНП в популяциях использовано F-распределение (применяемое для оценки распространенности в популяциях редких заболеваний) с уровнем значимости $\alpha < 0,001$ [19].

Результаты

В общей совокупности в результате медико-генетического обследования населения 12 районов РО выявлены 232 заболевания (119 с АД-наследованием, 90 – с АР-наследованием и 23 – с X-сцепленным наследованием) у 1547 больных из 1068 семей с МНП [14], из которых выделены пациенты детского возраста – 713 из 616 семей. Суммарная доля больных детей с МНП от общего числа выявленных пациентов всех возрастных групп составила 46,09%, что схоже с аналогичными данными в других популяциях РФ [12, 13].

Разнообразию МНП среди детей составили 154 заболевания (66,38% от общего числа выявленной МНП в регионе), включая 88 нозологических форм (355 больных из 300 семей) с АД-патологией, 53 (284 больных из 257 семей) – с АР-типом наследования и 13 (52 больных из 44 семей) – с X-сцепленной патологией. Возраст детей варьировал от нескольких месяцев жизни до 18 лет.

В табл. 1 представлены структура нозологического спектра и распространенность МНП в соответствии с основной классификацией по органному и системному типам заболевания.

Как следует из табл. 1, наибольшее количество больных – 188 (26,37% пациентов) выявлено с наследственными синдромами – 60 нозологических форм (38,96% выявленных заболеваний). Значительная часть наследственных синдромов представлена врожденной патологией, сложно диагностируемой по нозологическим формам врачами первичного звена, в связи с чем у 62% диагноз пациентам выставлен впервые.

На втором месте по количеству больных (176 больных – 24,68%) – неврологическая патология (20 нозологических форм). У большинства пациентов этой группы заболевание протекает тяжело, прогрессирует и приводит к инвалидности уже в детском возрасте (более 90% в рассматриваемой выборке). Специфическое лечение возможно только для некоторых заболеваний этой группы, симптоматическая и патогенетическая терапия малоэффективна. Для некоторых заболеваний этой группы значительно снижена продолжительность жизни. Все пациенты состоят на учете и неоднократно обследованы в различных медицинских учреждениях.

Структура разнообразия и распространенность наследственной патологии по основным нозологическим формам и типам наследования у детского населения РО

Нозология	АД-патология			АР-патология			Х-сцепленная патология			Суммарная		
	Ф (%)	Б (%)	распр.	Ф (%)	Б (%)	распр.	Ф (%)	Б (%)	распр.	Ф (%)	Б (%)	распр.
Неврологическая патология	9 (10,23)	41 (10,88)	1:2484	8 (15,09)	109 (38,38)	1:934	3 (23,08)	26 (50)	1:1959	20 (12,99)	176 (24,68)	1:579
Болезни глаз	13 (14,77)	59 (15,65)	1:1726	7 (13,21)	20 (7,04)	1:5092	0	0	0	20 (12,99)	79 (11,08)	1:1289
Болезни кожи	5 (5,68)	44 (11,67)	1:2315	3 (5,66)	4 (1,41)	1:25461	2 (15,38)	12 (23,08)	1:4244	10 (6,49)	60 (8,42)	1:1697
Скелетная патология	23 (26,14)	101 (26,79)	1:1008	6 (11,32)	7 (2,47)	1:14549	0	0	0	29 (18,83)	108 (15,15)	1:943
Синдромы	35 (39,77)	125 (33,16)	1:815	20 (37,74)	54 (19,01)	1:1886	5 (38,46)	9 (17,31)	1:5658	60 (38,96)	188 (26,37)	1:542
Прочая	3 (3,41)	7 (1,86)	1:14549	9 (16,98)	90 (31,69)	1:1131	3 (23,08)	5 (9,61)	1:10185	15 (9,74)	102 (14,3)	1:998
Итого	88	377	1:270	53	284	1:358	13	52	1:979	154	713	1:143

Ф – число нозологических форм; Б – число больных; в числителе – абсолютное число, в знаменателе – процент; распр. – распространенность.

Наследственная патология скелета представлена широким разнообразием нозологических форм (29 заболеваний – 18,83%), среди которых как врожденная патология, так и заболевания, клиническая картина которых манифестирует в детском возрасте (большинство остеохондродисплазий). Эта группа наследственных заболеваний в меньшей степени характеризуется снижением продолжительности жизни, но высокой инвалидизацией пациентов.

Разнообразие наследственных заболеваний глаз составили 20 заболеваний (79 больных – 11,08%). Для лечения данной группы заболеваний применяются как хирургические методы лечения (афакция/артифакция при врожденных катарактах), так симптоматическая и патогенетическая терапия. Раннее выявление и назначение лечения в значительной степени отдалают инвалидизацию пациентов.

У 102 больных (9,74% больных детей) выявлена прочая патология: болезни крови, болезни обмена веществ, наследственное снижение слуха. Большинство пациентов с установленными диагнозами (58–60%) зарегистрировано через педиатров, врачей-специалистов и средний медицинский персонал фельдшерско-акушерских пунктов.

Наибольший интерес представляет анализ частой (распространенность чаще, чем 1:30 000 детей) МНП, так как именно эта группа заболеваний аккумулирует максимальное количество больных в популяции. Анализ нозологического спектра показал, что 43 заболевания (27,92% от общего числа МНП) являются частыми в РО, встречаются с распространенностью 1:30 000 и чаще. Заболевания диагностированы у 528 пациентов, что составило 74% от общего числа выявленных больных детей. Выявленная пропорция сохранялась для заболеваний с различными типами наследования: АД – 71,88% (271 из 377), АР – 78,17% (222 из 284), Х-сцепленное – 67% (35 из 52).

В табл. 2 представлены нозологический спектр и распространенность (на 100 000) частой МНП, выяв-

ленной среди детского населения РО. Для возможности сравнения полученных в данном исследовании данных в таблице представлена распространенность заболеваний среди детей в других популяциях РФ и мира.

Большинство частых заболеваний являются частыми для других популяций РФ и/или Европы и встречаются примерно с равными значениями распространенности. Однако определены особенности спектра частой МНП в РО и накопление 6 заболеваний. Для двух заболеваний – микроцефалия с олигофренией (1:10 185) и микроцефалия с олигофренией и тетрапарезом (1:5990) – определено накопление ($p < 0,001$) только для группы семей турок-месхетинцев, переселенцев из Узбекистана. В семьях практикуются моноэтнические браки между представителями своего клана, выявлены неоднократные кровнородственные браки, приведшие к накоплению этих двух заболеваний. 4 заболевания значительно чаще ($p < 0,001$) встречаются среди детей РО, нежели в других популяциях РФ и Европы: синдром гипертелоризма с аномалией пищевода и гипоспадией 7,86/100 000 (1:12 730), дистальный артрогрипоз 8-го типа 3,93/100 000 (1:25 460), прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна 21,6/100 000 (1:4629) и Х-сцепленный врожденный нистагм 11,78/100 000 (1:8487). 4 последних заболевания выявлены у русского населения.

ДНК-диагностика с целью подтверждения диагноза проведена для ряда нозологических форм: 4 пациентам с ахондроплазией (выявлена мутация *G380R* в гене *FGFR3*), 3 больным с наследственной моторно-сенсорной нейропатией 1А тип (определена дупликация гена *PMP22*), 4 пациентам с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна (выявлены делеции 3 и 8 экзона гена *DMD*), 4 больным со спинальной мышечной атрофией (идентифицированы делеции 7–8 экзона гена *SMN1*). Оценена частота мутаций *R501X* и *2282del4* в гене *FLG* у 13 детей с вульгарным ихтиозом (ВИ). Частота

Нозологический спектр и распространенность (на 100 000) частой наследственной патологии, выявленной среди детского населения РО

№	№ OMIM	Диагноз	Т/н	Ч/б	Распространенность		
					РО	ЕРФ	Orfanet
Наследственные неврологические заболевания							
1	162200	Нейрофиброматоз, тип I	АД	16	15,71	11,52	33,3*
2	PS 118210	Наследственная моторно-сенсорная нейропатия	АД	6	5,89	2,94	25
3	PS 191100	Туберозный склероз	АД	10	10,82	6,1	12
4	PS 303350	Спастическая параплегия Штрюмпеля	АР	4	3,93	1,36	5,2
5	250100	Метахроматическая лейкодистрофия	АР	4	3,93	1,58	1,47*
6	253550	Спинальная мышечная атрофия, тип II	АР	4	3,93	1,58	1,23
7	PS 251200	Микроцефалия, олигофрения	АР	17	16,69	11,3	н/д
8	251280	Микроцефалия, олигофрения, спастический тетрапарез	АР	10	9,82	4,97	н/д
9	PS 249500	Несиндромальная умственная отсталость	АР	44	43,2	40,45	н/д
10	PS 309530	X-сцепленная умственная отсталость	X-сц	14	27,49	40,42	н/д
11	310200	Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна	X-сц	11	21,6	9,94	15,1*
Наследственные заболевания органа зрения							
12	PS 116200	Врожденная катаракта	АД, АР	12 9	20,62	15,59	н/д
13	PS 268000	Тапето-ретиальная абитрофия	АД, АР	5 3	7,86	5,42	26,7
14	PS 310700	Врожденный нистагм	АД	12	11,78	4,75	н/д
15	178300	Врожденный птоз	АД	14	13,75	11,3	н/д
Наследственные генодерматозы							
16	146700	Вульгарный ихтиоз	АД	24	23,57	30,05	20–25
17	308100	Ихтиоз, X-сцепленный рецессивный	X-сц	10	19,64	15,37	15
18	144200	Ладонно-подошвенная кератодермия	АД	14	13,75	15,82	2,5–5
19	113800	Эпидермолитический гиперкератоз	АД	4	3,93	0,9	2,5
20	PS 242300	Ихтиозиформная эритродермия	АР	4	3,93	4,52	15
21	PS 305100	Эктодермальная дисплазия, гипогидротическая форма	X-сц	2	3,93	0,9	0,75*
Наследственные заболевания скелета							
22	100800	Ахондроплазия	АД	6	5,89	4,29	4*
23	174200	Полидактилия, постаксиальная	АД	7	6,87	7,91	н/д
24	174400	Полидактилия, преаксиальная, тип 1	АД	7	6,87	2,71	н/д
25	174500	Полидактилия, преаксиальная, тип 2	АД	7	6,87	2,03	н/д
26	185900	Синдактилия, тип I	АД	19	18,66	6,1	25*
27	PS 183600	Эктродактилия	АД	5	4,91	4,52	5,4*
28	PS 166200	Несовершенный остеогенез	АД	10	9,82	7,91	10*
29	178110	Дистальный артрогрипоз, тип 8	АД	4	3,93	0,9	н/д
Наследственные синдромы							
30	PS 309510	Синдром Аарскога	X-сц	3	5,89	9,49	0,5*
31	193500	Синдром Ваарденбурга, тип I	АД	5	3,93	3,62	0,37*
32	PS 300000	Синдром гипертелоризма с аномалией пищевода и гипоспадией	АД	8	7,86	1,81	3*
33	251800	Синдром микротии с атрезией наружных слуховых проходов и кондуктивной глухотой	АР	7	6,87	4,29	15,5*
33	223370	Синдром Дубовица	АР	5	4,91	1,81	0,2*
34	137580	Синдром Жиль-де-ля-Туретта	АД	5	4,91	1,81	н/д
35	154700	Синдром Марфана	АД	11	10,8	8,59	15*
36	PS 163950	Синдром Нуна	АД	9	8,84	5,2	5
37	300004	Синдром Прада	X-сц	2	3,93	0,9	н/д
38	312750	Синдром Ретта	X-сц	2	3,93	3,16	10
39	185300	Синдром Штурге-Вебера	АД	5	4,91	4,29	3,5*
40	130000 130050 130080	Синдром Элерса-Данлоса	АД	30	29,46	32,99	28
Прочая наследственная патология							
41	262400	Гипофизарный нанизм	АР	4	3,93	5,2	3,9
42	261600	Фенилкетонурия	АР	14	13,75	21,69	10*
43	219700	Муковисцидоз	АР	6	5,89	7,68	7,4*
44	PS 220290	Нейросенсорная несиндромальная тугоухость	АР	58	56,95	59,43	50*
45	306700	Гемофилия А	X-сц	3	5,89	10,39	11,25*

В графе № OMIM [11] – номера заболеваний по международному каталогу В. Мак Кьюсика; PS – фенотипическая серия заболеваний гетерогенной группы по OMIM; Т/н – тип наследования; Ч/б – число больных; РО – Ростовская область; ЕРФ – средние значения распространенности заболевания по результатам генетико-эпидемиологических исследований среди детского населения европейской части РФ; *распространенность на новорожденных, н/д – нет данных; распространенность X-сцепленной патологии представлена на численность мальчиков.

мутации *2282del4* в гене *FLG* среди детей с ВИ составила 38,46%, мутация *R501X* не встретилась.

У 4 пациентов подтвержден диагноз муковисцидоза ДНК-исследованием (проведен анализ детек-

ции 31 мутации в гене *CFTR*). У 3 больных определена мутация *F508del* в гомозиготном состоянии, у одного – в компаунд гетерозиготном состоянии *CFTRdele2,3(21kb)/F508del*.

14 пациентам с фенилкетонурией (ФКУ) проведено секвенирование кодирующих экзонов гена *PAH*. У 12 больных ФКУ выявлена мутация *R408W* – у 6 в гомозиготном состоянии, у 6 в компаунд-гетерозиготном состоянии в гене *PAH* (мутации *P281L*, *R176X*, *F299C*, *V399V*, *IVS2+13T>G*). У остальных 3 пациентов выявлены генотипы *IVS12nt1/IVS12nt1*, *IVS10-11G>A/R252W*. Таким образом, у 14 пациентов выявлены мутации в гене *PAH* в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии, самыми частыми зарегистрированы мутации *R408W* (64,29%), *IVS12nt1* (7,14%) и *P281L* (7,14%).

Изучена частота мутации *35delG* в гене *GJB2* у 52 больных (в 44 семьях) с несиндромальной нейросенсорной тугоухостью. Частота мутации *35delG* в гене *GJB2* в гомозиготном состоянии, явившаяся причиной прелингвальной двусторонней тугоухости, определена в 31,58% семей.

Обсуждение

Изучено разнообразие МНП среди детского населения 12 районов РО – 154 заболевания (713 пациентов). Суммарная доля пациентов МНП детского возраста среди всех выявленных больных в РО составила 46,09%. При сравнении с ранее изученными популяциями РФ можно отметить, что вышеперечисленные пропорции характерны и для других регионов РФ: в Республике Татарстан – 35,19%, в Башкирии – 37,25%, в Чувашии – 46,85%, в Удмуртии – 43,53% [12, 13, 15]. При этом во всех регионах преобладает

количество пациентов детского возраста в группах семей с АР- и Х-сцепленной патологией, что связано с тяжестью течения заболеваний, сниженной приспособленностью и выживаемостью пациентов этих групп.

Суммарная распространенность МНП среди детей РО оказалась высокой и составила 1:143 ребенка. Аналогичные данные получены нами и при обследовании детей в других регионах РФ (в Республике Татарстан 1:103, в Башкирии 1:146, в Чувашии 1:200, в Удмуртии 1:173) [12, 13, 15]. Анализ частой МНП, представленной 43 нозологическими формами (74% всех больных), в РО показал наличие региональных особенностей спектра и необходимость создания специфических профилактических программ органами здравоохранения.


Заключение

Большинство выявленных заболеваний у детей, особенно неврологические, гематологические и наследственные синдромы, существенно снижают продолжительность жизни. Наследственные заболевания глаз, ушей, скелета, обмена веществ влияют на качество жизни и адаптацию детей в обществе. Полученные данные необходимо учитывать при разработке профилактики детской заболеваемости, инвалидности и смертности в рамках РФ.

Финансирование: работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект № 18-015-00090, и в рамках государственного задания ФАНО России.

Zinchenko R.A.  0000-0003-3586-3458

Amelina S.S.  0000-0001-7957-790X

Petrova N.V.  0000-0001-5933-6594

Kashirskaya N.Yu.  0000-0003-0503-6371

Литература

1. Online Mendelian Inheritance in Man. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM> (дата обращения 5.03.2018).
2. Baird PA, Anderson TW, Newcombe NB, Lowry RB. Genetic disorders in children and young adults: A population study. *Am. J. Hum. Genet.* 1988; 42: 677–694.
3. Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Нурбаев С.Д., Гинтер Е.К. Разнообразие аутосомно-доминантных заболеваний в российских популяциях. *Генетика.* 2001; 37 (3): 373–385.
4. Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Гаврилина С.Г., Гинтер Е.К. Анализ разнообразия аутосомно-рецессивных заболеваний в российских популяциях. *Генетика.* 2001; 37 (11): 1559–1570.
5. Passarge E. *Color Atlas of Genetics.* George Thieme Verlag Stuttgart. 5rd ed. New York, 2017: 474.
6. Бочков Н.П. *Генетика в практике педиатра.* Педиатрия. 2004; 5: 13–18.
7. Dong-Dong Wu, Ya-Ping Zhang. Different level of population differentiation among human genes. *BMC Evolutionary Biology.* 2011; 11: 16. doi: 10.1186/1471-2148-11-16
8. Гинтер Е.К., Мамедова Р.А., Ельчинова Г.И., Брусничева О.В., Кадошников М.Ю., Петрова Н.В., Букина А.М., Алалыкин А.М. Отягощенность аутосомно-рецессивной патологией популяций Кировской области и ее связь с инбридингом. *Генетика.* 1993; 29 (6): 1042–1046.
9. Orphanet Reports Series: Diseases listed by decreasing prevalence or number of published cases. URL: <http://www.orpha.net/> (дата обращения 12.03.2018).
10. Canadian Congenital Anomalies Surveillance Network. Directory of Surveillance Systems. British Columbia: Health Status Registry (HSR). URL: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/health-promotion/> (дата обращения 12.03.2018).
11. McCandless SE, Brunger JW, Cassidy SB. The burden of genetic disease on inpatient care in a Children's hospital. *Am. J. Hum. Genet.* 2004; 74: 121–127. doi: 10.1086/381053
12. Бессонова Л.А., Ельчинова Г.И., Зинченко Р.А. Популяционная генетика наследственных болезней среди детского населения Республик Башкортостан, Республик Чувашии и Удмуртии. *Генетика.* 2012; 48 (5): 644–654.
13. Зинченко Р.А., Васильева Т.А., Ельчинова Г.И., Петрова Н.В., Петрин А.Н., Гинтер Е.К. Эпидемиология наследственных болезней среди детского населения 8 районов Республики Татарстан. *Якутский медицинский журнал.* 2014; 2: 17–19.
14. Амелина С.С., Ветрова Н.В., Пономарева Т.И., Амелина М.А., Ельчинова Г.И., Петрин А.Н., Михайлова Л.К., Петрова Н.В., Васильева Т.А., Хлебникова О.В., Поляков А.В., Зинченко Р.А. Популяционная генетика наследственных болезней в 12 районах Ростовской области. Нозологический спектр моногенных наследственных болезней. *Валеология.* 2014; 2: 35–42.
15. Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Ветрова Н.В., Амелина М.А., Петрин А.Н., Амелина С.С. Эпидемиология наследственных болезней среди детского населения 12 районов Ростовской области. Отягощенность наследственных болезней и генетическая структура популяции. *Медицинская генетика.* 2013; 12 (5): 21–28.
16. Наследственные болезни в популяциях человека. Е.К. Гинтер, ред. М.: Медицина, 2002.
17. Козлова С.И., Демикова Н.С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. М.: Авторская академия, 2007.
18. Cavalli-Sforza LL, Bodmer WF. *The Genetics of Human populations.* San Francisco: Ed. W.H. Freeman and Company, 1971.
19. Животовский Л.А. *Популяционная биометрия.* М.: Наука, 1991.